

Imatinib for Newly Diagnosed Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat Analysis

De Lavallade H., Apperley J. F., Khorashad J. S. et al., JCO Vol.26, Nr. 20, July 10 2008; 3358 – 3363.

Úvod: Imatinib je pozoruhodně efektivní v léčbě pacientů s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií (CML) v chronické fázi (CP). Většina dostupných údajů o jeho účinnosti dosud pochází z jediné multicentrické studie IRIS (International Randomized Study of Interferon), která probíhala pod dohledem výrobce. 20% pacientů z ní bylo vyřazeno pro různé důvody a event-free survival (EFS) a progresse do blastické fáze (BP) byly posuzovány jen pro pacienty stále užívající lék. V této práci uvádí pracovní skupina hematologů z Hammersmith Hospital v Londýně své zkušenosti s léčbou pacientů na bázi „intention-to-treat“ analýzy.

Pacienti a metody: Celkem 204 pacientů s nově diagnostikovanou CML v CP dostávalo imatinib v první linii od června 2000 do srpna 2006. Léčba imatinibem byla zahájena nejpozději 6 měsíců od stanovení diagnózy. 17 z těchto pacientů participovalo ve studii IRIS. Úvodní dávka imatinibu byla 400mg/den s další úpravou dle tolerance a odpovědi. Hodnoceny byly odpovědi (hematologická, cytogenetická a molekulární), progression free survival (PFS) a celkové přežití (OS). Kostní dřev (KD) byla hodnocena každé 3 měsíce do dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), dále byli pacienti monitorováni stanovením bcr/abl transkriptů v periferní krvi (PK) real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) s vyšetřováním KD v intervalu 1 roku. Hladina bcr/abl transkriptů v krvi byla měřena v intervalu 6-12 týdnů. Vzorke na RQ-PCR od srpna 2003 byly vyšetřovány každých 6 měsíců na přítomnost mutace kinázové domény a častěji při podezření na rezistenci na imatinib (např. i u dvojnásobného zvýšení hladiny transkriptů bcr/abl v PK). Vzorke odebrané před 8/03 byly vyšetřovány retrospektivně, tyto nebyly dostupné u 12 pacientů.

Výsledky: Odpovědi pacientů jsou shrnuty v následující tabulce.

Zkratky: CHR-kompletní hematologická odpověď, MMR-velká molekulární odpověď, CMR-kompletní molekulární odpověď

odpověď	Počet pacientů	%
CHR	201	98,5
- Ztráta CHR	26	
- Progrese	18	
CCyR	159	78
- Ztráta CCyR	14	
- Ztráta CHR	6	
- Progrese	4	
MMR	80	39
- Ztráta MMR	8	

- Ztráta CCyR	1	
- Ztráta CHR	1	
- Progrese	1	
CMR	10	5

Medián času k dosažení CCyR byl 7 měsíců, MMR 15,7 měsíců a CMR 30,7 měsíců. Po pěti letech souhrnná incidence kompletních cytogenetických odpovědí (CCyR) a velkých molekulárních odpovědí (MMR) byla 82,7% resp. 50,1%. Přibližné hodnoty pětiletého OS a PFS byly 83,2% resp. 82,7%. Během pěti let 25% pacientů přerušilo užívání imatinibu z důvodu neuspokojivé odpovědi anebo toxicity, medián času do přerušení byl 15,5 měsíců. Dávka imatinibu byla navýšena u 37% pacientů. Pravděpodobnost udržení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) za stálého užívání imatinibu během pěti let byla 62,7%. Pacienti, kteří dosáhli CCyR během jednoho roku, měli lepší pětiletý PFS a OS, než ti, co ji nedosáhli, konkrétně pro pětiletý PFS 96% vs. 74%, pro pětiletý OS 98% vs. 74,1%. Avšak dosažení MMR neskýtalo další prognostické výhody. Nalezení mutace kinásové domény bylo jediným prediktivním faktorem ztráty CCyR.

Nalezena byla souvislost s dávkou imatinibu během prvních 6 měsíců léčby a pravděpodobností dosažení CCyR u 193 pacientů, kteří po 12 měsících stále byli v CP. Pacienti, kteří dostávali dávku větší než 350mg/den, měli větší souhrnnou incidenci CCyR během pěti let, než ti, co dostávali dávku nižší.

Během sledování bylo zachyceno 12 různých mutací kinásové domény u 11 pacientů, 10 z nich mělo rezistentní onemocnění. Medián času do detekce mutace byl 10,5 měsíce. Jediným významným prediktivním faktorem vytvoření mutace bylo Sokalovo skóre. Mutace byla nalezena u 4 z 45 pacientů s primárně rezistentním onemocněním (nedosažení CCyR) a u 6 z 14 pacientů se sekundárně rezistentním onem. (dosáhli CCyR, ale následně ji ztratili).

Závěr: Výsledky této a IRIS studie jsou velice podobné. V IRIS studii byla souhrnná incidence CCyR během 5 let 87%, pětiletý EFS 83% a pětiletý OS 89%, resp. v této studii 82,7%, 81,3% a 83,2%. Malé rozdíly mohou být vysvětleny vyřazením 20% pacientů ze studie IRIS z různých důvodů, vč. neuspokojivé odpovědi. Ve studii IRIS pacienti, kteří nedosáhli MCyR, ale přerušili imatinib před ztrátou CHR nebo progresí, nebyli hodnoceni jako selhání léčby imatinibem. Dále byli z této studie vyřazeni pacienti, kteří přerušili léčbu imatinibem z důvodu nežádoucích účinků. Z těchto důvodů je zřejmě pětiletý EFS uváděný ve studii IRIS nadhodnocený. Náprava těchto chyb v intention-to-treat analýze ukazuje reálnou odpověď na imatinib po pěti letech 62,7%.

Imatinib je vysoce efektivní u většiny pacientů s CML-CP. Pacienti, kteří odpovídají na léčbu, budou pravděpodobně žít významně déle než ti léčení dřívější léčbou. Nicméně asi třetina pacientů stále potřebuje lepší léčbu.