

Finding of Kinase Domain Mutations in Patients with Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Responding to Imatinib May Identify Those at High Risk of Disease Progression

Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF et al., Journal of Clinical Oncology 26, 2008, 4806-4813

Úvod: Mutace kinázové domény (KD) v genu bcr/abl jsou spjaty u chronické myeloidní leukémie (CML) s rezistencí k léčbě imatinibem. Jejich incidence a prognostický dopad u pacientů v chronické fázi (CP) CML bez známek rezistence onemocnění zůstává však nejasný. Autoři tohoto článku na souboru pacientů sledovali vztah mutací KD ke ztrátě CCyR a k přežití do progresse onemocnění (PFS).

Pacienti: Do analýzy bylo zahrnuto 319 pacientů s CML-CP, kteří byli léčeni imatinibem. 171 pacientů bylo v časně CP (early CP-ECP) a 148 v pozdní CP (late CP-LCP). Vzorky pacientů byly rutinně vyšetřovány na přítomnost mutací za užití přímé sekvenace, bez ohledu na jejich odpověď na léčbu. Medián sledování pacientů byl 50,5 měsíce. 5letá kumulativní incidence mutací byla 6,6 % pro pacienty v ECP a 17 % pro pacienty v LCP.

Nejdůležitější výsledky: Z 319 sledovaných pacientů dosáhlo 214 (67 %) kompletní cytogenetické remise (CCyR). Nález mutace bez jiného průkazu rezistence k imatinibu byl vysoce prediktivním faktorem následné ztráty CCyR (RR 3,8; $P = 0,005$) a progresse do pokročilejší fáze onemocnění (RR 2,3; $P = 0,01$), i když intervaly mezi prvním záchytem mutace do ztráty CCyR a progresse onemocnění byly relativně dlouhé (medián 21 resp. 16 měsíců). Medián času do zdvojení hodnoty transkriptu bcr/abl od zachytu mutace KD byl 12 měsíců. Mutace v oblasti P-loop (mimo M244V) byly spojeny s větším rizikem progresse než mutace v jiných oblastech (RR pro progresi 5,4; $P = 0,001$). V multivariátní analýze byly LCP a vysoké riziko dle Sokala shledány jako nezávislé prediktory vývoje mutací KD (RR 2,7; $P = 0,005$, resp. RR 2,5; $P = 0,03$).

Závěr: Rutinní skríníng mutací u pacientů, kteří odpovídají na léčbu imatinibem, může nalézt ty, kteří jsou ve vyšším riziku progresse onemocnění. Autoři doporučují klinicky nahlížet na mutace KD jako na nález nové cytogenetické abnormality (tzv. klonální evoluce). Fakt, že nález mutací byl častější u pacientů s vyšším rizikem dle Sokala, podporuje hypotézu, že pravděpodobnost vývoje mutace KD je spjata se základní biologii této choroby spíše než, že by se jednalo o náhodný děj. I když nález mutace KD před jakýmkoliv vzestupem bcr/abl může být impulzem ke změně léčby, v praxi zřejmě nebude systematický skríníng všech pacientů v CCyR, vzhledem k malému výskytu, finančně efektivní. Rozumným kompromisem by dle autorů byl skríníng pacientů v nekompletní cytogenetické odpovědi s relativně malým poklesem transkriptů bcr/abl (např. $< 2,5$ log) dvakrát ročně, zejména pokud mají vysoké riziko dle Sokala.

Zpracovala: MUDr. Markéta Vyskočilová, Interní hematoonkologická klinika FN Brno