

## **European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor**

*Marin D, Milojkovic D, Olavarria E et al., Blood 112, 2008, 4437-4444*

Úvod: Většina pacientů s chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi (CML-CP) profituje z léčby imatinibem. Někteří však na léčbu neodpovídají nebo ztrácejí prvotní odpověď. V roce 2006 publikovala European Leukemia Net (ELN) doporučení vytvořená ke snadnější identifikaci pacientů špatně reagujících na léčbu imatinibem. Pacienti byli hodnoceni ve 3, 6, 12 a 18 měsících léčby a někteří byli zařazeni do skupiny s tzv. „selháním léčby“ nebo se „suboptimální odpovědí“. V tomto článku jsou publikovány výsledky analýzy, která proběhla k posouzení klinické hodnoty těchto doporučení. Vycházela z údajů 224 pacientů s CML-CP (bcr/abl +) léčených v rámci jedné instituce imatinibem v první linii.

Pacienti: Medián věku pacientů byl 46,1 let, rozdělení do rizikových skupin dle Sokala bylo: nízké 27,7 %, střední 41,9 % a vysoké 30,4 %. Pacienti byli sledováni po mediánu doby 46,1 měsíců.

Nejdůležitější výsledky: Téměř všichni pacienti v určitém časovém bodě zařazeni do skupiny „selhání léčby“ nadále splňovali kritéria „selhání léčby“ v dalších časových bodech hodnocení ( $P$  vždy  $< 0,001$ ). V každém časovém bodě měli pacienti, hodnoceni jako „selhání léčby“, významně horší celkové přežití (overall survival-OS), 5leté přežití bez progresu onemocnění (progression-free survival-PFS) a cytogenetickou odpověď než ostatní pacienti. Při hodnocení po 12 měsících léčby, například, pětileté přežití bylo 87,1 % vs. 95,1 % ( $P = 0,02$ ), PFS 76,0 % vs. 90 % ( $P = 0,002$ ) a kompletní cytogenetická remise (CCyR) 26,7 % vs. 94,1 % ( $P < 0,001$ ). U pacientů se „suboptimální odpovědí“ po 6 a 12 měsících léčby byl PFS horší (12 měsíců: 73,4 % vs. 96,1 %;  $P = 0,015$ ) a pravděpodobnost dosažení CCyR nižší (12 měsíců: 77,8 % vs. 100 %;  $P \leq 0,0001$ ) ve srovnání s pacienty dobře odpovídajícími na léčbu. Po 12 měsících léčby bylo také horší celkové přežití pacientů se „suboptimální odpovědí“ (85,4 % vs. 98,4 %;  $P = 0,02$ ), po 18 měsících léčby však nebyl rozdíl v OS a PFS ve srovnání s pacienty dobře reagujícími na léčbu. Co se týče varovných znaků, pacienti s vysokým rizikem dle Sokala a pacienti s přídatnými chromozomálními změnami (additional chromosomal abnormalities-ACAs) v době diagnózy měli horší prognózu, naproti tomu pacienti, kteří nedosáhli MMR (velké molekulární remise) po 12 měsících léčby a pacienti s chromozomálními abnormalitami v Ph negativních buňkách se nelišili v OS a PFS od ostatních. Delece 9q nebyla zkoumána. Všichni pacienti, kteří dosáhli CCyR a nedosáhli MMR po 12 resp. 18 měsících léčby měli větší pravděpodobnost ztráty CCyR, než ti, co dosáhli MMR, 23,6 % vs. 2,6 % ( $P = 0,04$ ), resp. 24,6 % vs. 0 % ( $P < 0,006$ ). Rozdíl v 5letém PFS či OS nebyl u těchto dvou skupin prokázán, zřejmě díky časnému léčebnému zásahu při ztrátě CCyR. Prediktivní hodnota některých individuálních kritérií se lišila.

Závěr: ELN kritéria mají užitečnou prediktivní hodnotu, ale měla by proběhnout studie ke zvážení sloučení kategorií „selhání léčby“ a „suboptimální odpověď“. V této studii bylo prokázáno, že cytogenetická kritéria definující „suboptimální odpověď“ po 6 a 12 měsících léčby rozpoznají lépe pacienty s horší prognózou než cytogenetická kritéria definující „selhání léčby“. Autoři tedy doporučují vylepšit ELN doporučení použitím cytogenetických kritérií „suboptimální odpovědi“ po 6 a 12 měsících léčby pro skupinu „selhávajících“ pacientů a tím dříve odhalit pacienty, kteří by byli kandidáty alternativní léčby, např. TKI 2. generace. Autoři nemohli posoudit dopad k imatinibu vysoce rezistentních tyrosinkinázových mutací na OS a PFS, vzhledem k malému záhytu v posuzované populaci pacientů, celkem 2. Výsledky potvrdily špatnou prognózu u pacientů s ACAs a tudíž podporují doporučení klasifikovat tyto pacienty jako akcelerovanou fázi onemocnění.