

Chronická myeloidní leukemie: aktualizace poznatků a doporučení diagnostiky a léčby vydané panelem expertů European LeukemiaNet

Baccarani M, Cortes J, Pane F et al., Journal of Clinical Oncology 27, 2009: 6041-6051

Úvod:

Léčba imatinibem vede k významnému zlepšení prognózy nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML). V současnosti jsou již k dispozici pro léčbu CML další dva přípravky ze skupiny inhibitorů tyrozinkinázy (dasatinib a nilotinib), které se uplatňují u imatinib netolerujících a na imatinib rezistentních nemocných. Tato publikace shrnuje současné poznatky o diagnostice a léčbě s cílem optimalizace a standardizace přístupu k nemocným s CML.

Metodika:

Z databáze Medline byly vybrány práce publikované od roku 2005 do února 2009. Léčebná doporučení byla omezena na práce týkající se tří registrovaných inhibitorů tyrozinkinázy (imatinibu, dasatinibu a nilotinibu) a alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Výsledky:

Výsledky léčby imatinibem: Výsledky studie IRIS (International Randomized Study of IFN versus STI571) prokázaly jednoznačnou převahu imatinibu v dávce 400 mg denně oproti interferonu alfa v kombinaci s cytarabinem v léčbě nemocných v chronické fázi (CP) CML. Tuto převahu potvrdily i výsledky z dlouhodobého sledování; po 7 letech léčbu imatinibem přerušilo 5 % pacientů v důsledku nežádoucích příhod, 15 % pacientů v důsledku nedostatečné účinnosti a 20 % pacientů z jiných důvodů. Sedmdesát pět procent nemocných, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), v této odpovědi setrvalo. Po šesti letech dosáhlo přežití bez příhod (event-free survival, EFS), přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) a celkového přežití 83 %, 93 % a 88 % nemocných. Úvodní dávka imatinibu je 400 mg denně. Data z jednoramenné studie naznačují benefit iniciační dávky 600 mg imatinibu denně s časnou eskalací na 800 mg v případě suboptimální odpovědi; tyto výsledky však nebyly potvrzeny v randomizované studii. V rámci klinických studií byla také testována léčba imatinibem v kombinaci s interferonem alfa nebo cytarabinem. Podání imatinibu v kombinaci s interferonem alfa vedlo k vyššímu dosažení CCyR ve 12 měsících oproti samotné léčbě imatinibem (71 % oproti 57 %), avšak 46 % nemocných interferon v průběhu jednoho roku léčby vysadilo. Kombinace imatinibu s cytarabinem v různých dávkách vedla po třech měsících k dosažení CCyR u 40 % a po 12-ti měsících u 63 % nemocných. Léčbu imatinibem je třeba podávat trvale. V malé studii vedlo přerušení léčby u nemocných, kteří dosáhli kompletní molekulární odpovědi (CMoR), v 50 % k relapsu. Přerušení léčby se zvažuje u žen, které dosáhly velké molekulární odpovědi (MMoR), k zajištění bezpečného průběhu těhotenství.

Výsledky léčby dasatinibem: Přípravek je indikován u imatinib netolerujících a na imatinib rezistentních nemocných v chronické, akcelerované a blastické fázi onemocnění. Ukázalo se, že v CP je dávka 100 mg přípravku denně ve srovnání s vyšším dávkováním adekvátně účinná a lépe tolerovaná. U imatinib netolerujících nemocných v CP dosáhlo velké cytogenetické odpovědi (MCyR) a CCyR 76 % respektive 75 % nemocných v jedné studii a 71 % respektive 63 % nemocných v další studii. U imatinib rezistentních nemocných v CP dosáhlo MCyR a CCyR 51 % respektive 40 % nemocných v jedné studii a 50 % respektive 36 % nemocných v další studii. U 80 - 90 % nemocných v CP byly odpovědi udrženy po dobu 2 let, PFS bylo vyšší než 80 % a celkové přežití vyšší než 90 %.

Výsledky léčby nilotinibem: Přípravek je indikován u imatinib netolerujících a na imatinib rezistentních nemocných v chronické a akcelerované fázi onemocnění v dávkování 400 mg dvakrát denně. U imatinib rezistentních nemocných v CP dosáhlo MCyR a CCyR 49 % respektive 30 % nemocných. U imatinib netolerujících nemocných v CP dosáhlo MCyR a CCyR 47 % respektive 35

% nemocných. Pro všechny léčené nemocné v CP bylo jednoleté celkové přežití dosaženo v 95 %, a 96 % nemocných, kteří dosáhli CCyR, odpověď v průběhu jednoho roku udrželo.

Výsledky alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk: Dlouhodobé výsledky jsou založeny na údajích HLA identických sourozenců, kde 15letého a 20letého přežití dosahovalo 50 % respektive 34 % nemocných. Předchozí léčba imatinibem neovlivňuje negativně výsledky transplantační léčby.

Prognostické faktory: Prognostické skórování dle Sokala a Hasforda zůstává platné též pro předpověď úspěchu iniciační léčby imatinibem. Ve studii IRIS dosáhlo CCyR ve 12 měsících 78 %, 68 % a 51 % nemocných s nízkým, středním a vysokým rizikem dle Sokala. Prognostický význam pro léčbu imatinibem v první linii má zejména dosažení kompletní hematologické odpovědi (CHR) a dosažení CCyR, rovněž pak jejich ztráta. U nemocných, kteří po 3 měsících léčby imatinibem nedosáhnou CHR, je pravděpodobnost dosažení CCyR malá. Nemocní, kteří po 12 měsících léčby dosáhnou CCyR, mají lepší prognózu než nemocní s částečnou cytogenetickou odpovědí. Prognostický dopad molekulární odpovědi (MoR) dosud není exaktně stanoven. Hodnocení mutací kinázové domény má prognostický význam závisící na senzitivitě mutace vůči zvolené léčbě. Negativní vliv na prognózu pacientů léčených imatinibem má rovněž detekce přídatných chromozomálních změn v době diagnózy, vyjma delece dlouhého raménka chromozomu 9.

Monitorování odpovědi na léčbu: Hodnocení krevního obrazu by mělo být prováděno každých 15 dní do dosažení CHR a poté nejméně jedenkrát za 3 měsíce a dále dle potřeby. Hodnocení cytogenetické odpovědi by mělo být provedeno po 3 a 6 měsících léčby a dále každých 6 měsíců do dosažení CCyR a dále každých 12 měsíců v případě, že nelze zajistit pravidelné sledování molekulární odpovědi. Vyšetření se opakuje vždy v případě selhání léčby. Hodnocení molekulární odpovědi by mělo být provedeno každé 3 měsíce do dosažení MMoR a dále každých nejméně 6 měsíců. Analýza mutací by měla být provedena v případě suboptimální odpovědi nebo selhání léčby.

Léčebná doporučení: Standardní léčebný přístup u nemocných v CP CML představuje imatinib v dávce 400 mg denně, který by měl být v případě úspěchu léčby podáván trvale. V případě intolerance imatinibu je léčbou volby podání dasatinibu nebo nilotinibu. V případě suboptimální odpovědi na imatinib lze volit zvýšení dávky imatinibu nebo podání dasatinibu nebo nilotinibu. V případě selhání imatinibu by měl být podán dasatinib nebo nilotinib. Detekce mutací může napomoci ve volbě mezi dasatinibem nebo nilotinibem. Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk je doporučena u nemocných v akcelерованé nebo blastické fázi onemocnění, u nemocných s mutací T315I a u nemocných se selháním léčby dasatinibem nebo nilotinibem. Nemocní diagnostikovaní v akcelерованé nebo blastické fázi by měli být před transplantací předléčeni imatinibem v dávce 600 nebo 800 mg a v případě rezistence k imatinibu dasatinibem nebo nilotinibem.

Závěr:

Léčebné možnosti nemocných s CML v současnosti zahrnují tři přípravky ze skupiny inhibitorů tyrozinkinázy – imatinib, dasatinib a nilotinib a alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Imatinib je léčbou první volby, zatímco dasatinib a imatinib představují léčbu druhé volby. Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk je vyhrazena pro nemocné po selhání předchozí léčby a pro nemocné v akcelерованé a blastické fázi. Selhání léčby definují současná doporučení jako hematologickou rezistenci ve 3 měsících a cytogenetickou rezistenci v 6 měsících léčby. Význam molekulární odpovědi v hodnocení prognózy u nemocných, kteří dosáhnou CCyR, je v současnosti nejasný vzhledem k možnosti přirozené či laboratorní metodou navozené fluktuace hodnot BCR-ABL transkriptů.

Chronická fáze CML: Léčebná doporučení 2009

1. linie všichni pacienti	• Imatinib 400 mg denně
2. linie Intolerance imatinibu	• Nilotinib nebo dasatinib
2. linie Suboptimální odpověď na imatinib	• Pokračovat v léčbě imatinibem ve stejné dávce nebo vyzkoušet vyšší dávku imatinibu nebo nilotinib nebo dasatinib
2. linie Selhání imatinibu	• Nilotinib nebo dasatinib • V případě progresu do akcelerované nebo blastické fáze nebo při detekci mutace T315I: alloHSCt
3. linie suboptimální odpověď na dasatinib nebo nilotinib	• Pokračovat nilotinib or dasatinib; zvážit alloHSCt při přítomnosti varovných známek (předchozí hematologická rezistence k imatinibu, mutace) nebo EBMT skóre rizika ≤ 2
3. linie selhání dasatinibu nebo nilotinibu	• Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (AlloHSCt)

Baccarani et al. JCO 2009 in press

Definice odpovědí - 2009

	OPTIMÁLNÍ ODPOVĚĎ	SUBOPTIMÁLNÍ ODPOVĚĎ	SELHÁNÍ	VAROVNÉ ZNÁMKY
Počátek léčby	—	—	—	Vysoké riziko CCA/Ph+
3 měsíce	CHR, a alespoň malá CgR (Ph+ $\leq$ 65%)	Žádná CgR (Ph+ > 95%)	Méně než CHR	—
6 měsíců	Alespoň PCgR (Ph+ $\leq$ 35%)	Méně než PCgR (Ph+ > 35%)	Žádná CgR (Ph+ > 95%)	—
12 měsíců	CCgR	PCgR (Ph+ 1-35%)	Méně než PCgR (Ph+ > 35%)	Méně než MMolR
18 měsíců	MMolR	Méně než MMolR	Méně než CCgR	—
Kdykoliv během léčby	Stabilní nebo zlepšující se MMolR	Ztráta MMolR Mutace*	Ztráta CHR Ztráta CCgR Mutace** CCA/Ph+	Jakýkoliv stupeň vzestupu hladiny transkriptů CCA/Ph-

Červeně jsou vyznačeny změny oproti doporučením z roku 2006

*nízký stupeň insenzitivity k imatinibu; **vysoce insenzitivní k imatinibu

Baccarani et al. JCO 2009 in press

CCA – clonal chromosome abnormalities

Prozatímní definice odpovědi na dasatinib a nilotinib jako léčby 2. linie u pacientů s CML v chronické fázi rezistentních na imatinib

	SUBOPTIMÁLNÍ ODPOVĚĎ	SELHÁNÍ	VAROVNÉ ZNÁMKY
Počátek léčby	-	-	Hematologická rezistence k imatinibu CCA-Ph+ (klonální progresi) Mutace ¹
3 měsíce	Malá CgR (Ph+ 36-65%)	No CgR (Ph+ >95%) Nové mutace ¹	Minimální CgR (Ph+ 66-95%)
6 měsíců	PCgR (Ph+ 1-35%)	Minimální CgR (Ph+ 66-95%) Nové mutace ¹	Malá CgR (Ph+ 36-65%)
12 měsíců	Méně než MMolR ²	Méně než PCgR (Ph+ >35%) Nové mutace ¹	

1. Mutace kinázové domény BCR-ABL1 málo citlivé k TKIs

2. BCR-ABL1:ABL1 (nebo jiné kontrolní geny) $\leq 0,1\%$ mezinárodní škály
Baccarani et al. JCO 2009 in press