

Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis

Blood, July 26, 2012 vol. 120, no. 4, 761-767

Simona Luatti, Fausto Castagnetti, Giulia Marzocchi et al., Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on CML

Úvod:

Při stanovení diagnózy chronické myeloidní leukemie (CML) je ve většině případů přítomna klasická t(9; 22) (Q34, Q11) nebo její varianty jako jediná chromozomální abnormalita, další chromozomální abnormality u Ph⁺ buňky se mohou objevit asi v 5% případů. Klinický význam těchto změn se může lišit v závislosti na léčbě a i přes vysokou efektivitu imatinibu v chronické fázi (CP) dochází k selhání terapie nebo k suboptimální odpovědi. Zdá se, že další chromozomální abnormality hrají významnou roli u rezistence na imatinib.

Pacienti a metodika:

Pacienti (559) s dříve neléčenou Ph a BCR-ABL pozitivní CML v časně CP byli zařazeni do 3 souběžných studií podporovaných GIMEMA CML WP od roku 2004: 2. fáze studie zkoumající imatinib 800mg u středního rizika dle Sokala v CP CML; 3. fáze studie srovnávající léčbu imatinibem 400mg proti 800mg u vysokého rizika dle Sokala v CP CML a observační studie u imatinib 400mg v CP CML. Standardními metodami pak byla průběžně hodnocena odpověď na terapii u pacientů s dalšími chrom. abnormalitami a bez nich.

Výsledky:

Z 559 pacientů mělo 378 (68%) alespoň 20 hodnotitelných metafáz v době diagnózy, což bylo zahrnuto do této analýzy. Z nich u 357 byla přítomna t(9,22) (Q34;Q11) bez jiných abnormalit a 21 pacientů (5,6%) mělo další klonální chromozomální abnormality. Byla pozorována ztráta chromozomu Y v 9 případech (43%), trizomie 8 u 3 pacientů (14%), trizomie 19 u 2 pacientů (10%), další různé abnormality u 6 pacientů (28%) a komplexní karyotyp jen u 1 pacienta (5%). Medián sledování byl 58 měsíců a 60 měsíců u pacientů s nebo bez ACAs resp. Cytogenetické a molekulární odpovědi byly nižší u pacientů s ACAs: žádné významné rozdíly nebyly pozorovány v 12 měsících, ale celkové CCgR a MMolR byly významně nižší u pacientů s ACAs: 71% ve srovnání s 89% (P=0,03) a 67% proti 86% (P=0,03) respektive. Medián času do dosažení CCgR byl 7 a 6 měsíců (P=0,045) a do dosažení MMolR 13 a 8 měsíců (P=0,006) u pacientů bez a s ACAs. Čas do selhání léčby a přežívání bez progresu (progression free survival - PFS) byl 85% proti 89% a celkové přežití (overall survival - OS) 89% proti 92%, což nejvíce statisticky významný rozdíl. Vzhledem k malému počtu ACAs nelze hodnotit prognostický význam jednotlivých abnormalit.

Závěr:

Při stanovení diagnózy CP CML jsou přítomny ACAs asi u 5% pacientů, ale četnost roste s vývojem nemoci a jejich frekvence je vyšší v případě akcelerované fáze (kolem 30%) a blastické krize (asi 80%). Tato studie potvrzuje nízkou frekvenci ACAs v CP. Nejčastěji pozorovanou abnormalitou byla ztráta chromozomu Y, což bývá asociováno s vyšším věkem pacientů a mohlo by se jednat jen o následek stárnutí. V této studii došlo k vymizení ztráty Y u všech pacientů, kteří dosáhli cytogenetické remise, čím se potvrzuje vztah k hematologickému onemocnění a data nenaznačují, na rozdíl od některých jiných prací, horší prognózu u těchto pacientů. Tato práce dále ukazuje horší výsledky u pacientů s velkými

chromozomálními abnormalitami (trizomie 8 a 19) i když pro malý počet nelze statisticky potvrdit a rovněž u jediného pacienta s komplexním karyotypem byla ukončena terapie imatinibem pro selhání. Celkové přežití se významně nelišilo u pacientů ze dvou skupin, protože mnoho bylo po selhání léčby úspěšně převedeno na záchranní terapii druhou generací TKI. Tento velký soubor pacientů naznačuje, že ACAs v době stanovení diagnózy mají negativní dopad u pacientů s časnou CP CML léčených imatinibem v první linii. Data potvrzují, že pacienti s ACAs představují "varovný" kategorii co se týče odpovědi na terapii a naznačují, že tyto případy by mohly vyžadovat pečlivé sledování a léčbu TKI druhé generace v první linii léčby. Ve shodě s nedávnými pozorování by měla být zvážena intenzivnější terapie u pacientů vykazujících velké chromozomální abnormality a komplexní karyotyp.

Zpracoval MUDr. Vladimír Zmoraj, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno