

Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score

Blood, July 21, 2011, vol. 118, no. 3, 686-692

Joerg Hasford, Michele Baccarani, Verena Hoffmann et al.

Úvod:

Při terapii tyrozin-kinázovými inhibitory (TKIs) je u pacientů s CML roční míra úmrtí v současné době kolem 2% a předpokládá se, že u více než 80% pacientů bude přežití delší než 8 let. Avšak systematický přístup k hodnocení prognózy TKI léčených pacientů dosud nebyl vyvinut, místo toho se používají 2 prognostické klasifikace odvozené od pacientů léčených buď konvenční chemoterapií (Sokal score) nebo IFNalfa (Euro score). Je zřejmé, že základní prognostické hodnocení CML musí být revidováno specifickým zhodnocením pacientů léčených TKIs. V této studii byly použity údaje evropských registrů s cílem vytvoření nového prognostického skóre pro předpověď pravděpodobnosti dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (CCgR) do 18 měsíců, což je nejdůležitější zástupní marker přežití.

Metody:

Studie zkoumala data pacientů z evropských registrů se vstupními kritérii $Ph^+/BCR-ABL^+$ CML v CP a terapií založené na imatinibu v rozmezí 6 měsíců po stanovení diagnózy bez ohledu na dobu trvání léčby imatinibem. Tato kritéria byla splněna u 2060 pacientů z 5 národních skupin (německá, italská, francouzská, holandská, nordická). Všichni pacienti byli zařazeni do prospektivní studie s léčbou imatinibem nebo na imatinibu založených režimech.

Výsledky:

Medián věku pacientů byl 52 let (18-88). Podle skóre EURO bylo 38% pacientů s nízkým rizikem, 51% středním a 11% s vysokým rizikem. Odpovídající hodnoty skóre Sokal byly 39%, 37% a 24%. Medián doby sledování byl 42 měsíců (1-81). V době 36 měsíců byla kumulativní incidence dosažení první CCgR 92%. Pravděpodobnost celkového přežití v čase 60 měsíců byla 91%. Podíl pacientů, kteří dosáhli CCgR se v průběhu času zvyšuje od 7% po 3 měsících až do dosažení 85% po 18 měsících. Byl jasný vztah mezi nedosažením CCgR do určité doby a zvýšením rizika progresu do 3 let po zahájení léčby. Pacienti, kteří nedosáhli CCgR po 6 měsících měli 8% riziko následné progresu, které vzrostlo na 14% po 12 měsících a na 23% po 18 měsících. V souladu s tím pravděpodobnost dosažení CCgR k pozdějšímu datu se snížila z 85% po 6 měsících na pouze 31% po 18 měsících. Euro a Sokal skóre bylo hodnoceno u pacientů s mírou dosažení CCgR za 18 měsíců, která byla 84%. U obou skóre byla diskriminace významná pouze u vysoce rizikových pacientů. Byl proveden pokus o upřesnění skóre tím, že se kombinovala skupina s nízkým a středním rizikem s cílem definování nového mezního bodu pro 2 prognostické třídy s největšími rozdíly. Diskriminační moc se ale nezlepšila dostatečně a vztah mezi citlivostí a specificitou nebyl dobře vyvážený. Protože ani Euro ani Sokal skóre neposkytlo uspokojivou predikci, statistické metody byly použity k identifikaci faktorů s výrazným dopadem na CCgR v době 18 měsíců. Dle analýzy velikost sleziny, leukocyty, blasty, eozinofily a bazofily mají statisticky významný vliv na

nedosažení CCgR v 18 měsících. Korelacemi mezi potenciálními prognostickými faktory byly různé modely identifikovány a testovány s diskriminací skupin s nízkým a vysokým rizikem. Nejlepší model pro senzitivitu, specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) zahrnoval pouze bazofily a velikost sleziny, z kterého byl získán jednoduchý vzorec pro výpočet nového prognostického skóre: EUTOS skóre = (7 x bazofily) + (4 x velikost sleziny), kde slezina byla měřena v cm pod podžebří a bazofily v procentech na počátku. EUTOS skóre > 87 znamená vysoké riziko a ≤ 87 nízké riziko. Na základě další statistické metody bylo možné vypočítat individuální odhad pravděpodobnosti CCgR jako pravděpodobnost nedosažení CCgR u vysoce rizikové skupiny na 33%, každý třetí pacient ve vysoce rizikové skupině nedosáhl CCgR do doby 18 měsíců se senzitivitou 23% a specifitou 92%. Rozdíl mezi skupinou s nízkým a vysokým rizikem byl významný u všech na imatinibu založených režimech. Bylo prokázáno, že dosažení CCgR do 18 měsíců je správný zástupní znak celkového výsledku. Předpokládané hodnoty PFS v 5 letech byly 82% pro vysoce rizikové pacienty a 90% pro nízké rizikové pacienty. Senzitivita skóre EUTOS pro PFS byla 16% a specifita 91%. S pacientů s vysokým rizikem 12% progredovalo v porovnání se 7% v nízké rizikové skupině.

Závěr:

Stav dosažení CCgR v 18 měsících se potvrdil jako prediktor úspěchu nebo selhání léčby. Předcházející skóre i přes určitou diskriminační sílu nebyly vybalancované z hlediska citlivosti a specificity. Proto bylo formulováno EUTOS jako nové prognostické skóre odvozeno pouze od procenta bazofilů v krvi a velikosti sleziny a statisticky prokázáno, že má lepší prediktivní sílu. Kromě toho jeho jednoduchost umožňuje snadné uplatnění v klinické praxi. Nicméně biologické podklady tohoto nového modelu je ještě třeba určit. Dle této studie EUTOS skóre predikovalo, že 34% vysoce rizikových pacientů nedosáhne CCgR za 18 měsíců a také předpovídalo PFS. Jak je uvedeno zde, léčba 1 z 3 pacientů s vysokým rizikem selže na imatinibu. Výsledek EUTOS skóre může identifikovat pacienty s podstatně vyšším rizikem progresu a tak upozornit ošetřujícího lékaře na nutnost zvýšeného sledování a včasné terapeutické intervence.

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