

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013

Blood, August 8, 2013, vol. 122, no. 6., 872-884

Michele Baccarani, Michael W. Deininger, Gianantonio Rosti, Jiri Mayer et al.

Úvod:

Terapie Ph+, BCR-ABL1+ chronické myeloidní leukemie (CML) prošla zásadním vývojem v relativně krátkém období. Aby byla zajištěna optimální délka a kvalita života daného pacienta a aby se zabránilo zbytečným komplikacím a potenciálně dosáhlo vyléčení, musí lékaři a pacienti také pochopit správné využívání dostupných léků, zlomové body průběhu onemocnění, zásadní důležitost sledování a v některých případech použití alogenní transplantace kmenových buněk jako vhodné terapie. European LeukemiaNet (ELN) navrhla doporučení pro CML v roce 2006 a 2009. Nyní se jedná o třetí verzi těchto doporučení na základě dat získaných z nových studií, jakož i z aktualizace dat z nejrelevantnějších předchozích studií.

Odpověď na léčbu:

Odpověď na TKI (tyrozin-kinázový inhibitor) je nejdůležitějším prognostickým faktorem. V předchozích verzích ELN doporučení byla odpověď na léčbu omezena na imatinib (IM). Nyní, když je k dispozici více TKI, se nedoporučuje, který TKI by měl být použit, ale jaké odpovědi by mělo být dosaženo bez ohledu na TKI, který se používá. Odpovědi jsou definovány jako „optimální“ nebo „selhání“. Optimální reakce je spojena s nejlepším dlouhodobým výsledkem, s délkou života srovnatelnou s běžnou populací, což znamená, že neexistuje žádná indikace, pro změnu této léčby. Selhání indikuje, že pacient by měl dostat jinou léčbu s cílem omezení rizika progresu a úmrtí. Mezi odpovědi optimální a selháním se nachází střední zóna, která byla dříve označena „suboptimální“ a nyní jako tzv. „varovní“. Varování znamená, že charakter onemocnění a odpověď na léčbu vyžadují častější sledování, které má umožnit včasné změny v terapii při selhání léčby. V definici odpovědi je kontroverzním bodem hodnota časné molekulární odpovědi a to zejména po 3 měsících léčby. Úroveň transkriptů BCR-ABL1 >0,10% byla označena jako prognosticky významná v několika studiích. Tento panel konsenzem však uzavírá, že jedno měření transkriptů BCR-ABL nestačí pro definování selhání vyžadující změnu léčby, ale 2 testy (po 3 a 6 měsících) a doplňující měření mezi nimi poskytují větší podporu rozhodnutí ke změně léčby. Selhání je potřeba rozlišovat buď jako primární (nedosáhne-li se daná odpověď v daném čase), nebo sekundární (ztráta odpovědi na léčbu). Definice odpovědi na léčbu druhé linie, založeny na stejné koncepci, jsou omezeny na dasatinib (DAS) a nilotinib (NIL), ale dokud nebude k dispozici více údajů, mohou dočasně sloužit i pro další TKI. Tyto definice mají zásadní terapeutické důsledky, protože určují obtížné hranice mezi TKI a alloSCT (alogenní transplantace kmenových buněk).

Doporučení terapie:

V praxi mimo klinických studií v léčbě první linie CP CML (chronická fáze chronické myeloidní leukemie) může být kterýkoli z 3 TKI, které jsou schváleny pro tuto indikaci: imatinib (400 mg jednou denně), nilotinib (300 mg dvakrát denně) a dasatinib (100 mg jednou denně). Tyto 3 TKI mohou být také použity v druhé a další linii v základní nebo ve vyšší dávce (400 mg IM dvakrát denně, 400 mg NIL dvakrát denně a 70 mg DAS dvakrát denně nebo 140 mg DAS jednou denně). Bosutinib (500 mg jednou denně) byl schválen FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicine Agency) pro pacienty s intolerancí nebo rezistencí na předchozí léčbu. Ponatinib (45 mg jednou denně) byl také schválen FDA pro pacienty intolerantní nebo rezistentní na předchozí léčbu TKI. Dalším schváleným TKI u pacientů se selháním předchozí terapie je radotinib, který je k dispozici v Koreji a omacetaxine, který je non-TKI lék schválen v USA, FDA. Busulfan není doporučen. Hydroxyurea může být použita krátce před zahájením TKI, než je diagnóza CML potvrzena. rIFNa (rekombinantní interferon-alfa) se sám doporučuje pouze za výjimečných okolností, kdy TKI nelze použít. Kombinace TKI a rIFNa jsou potenciálně užitečné, ale stále předmětem zkoumání. Cytotoxická chemoterapie není nikdy doporučena v CP, ale může být užitečná pro kontrolu BP (blastický zvrát) a v přípravě pacientů v BP na alloSCT (alogenní transplantace kmenových buněk). Tato doporučení jsou založena na kritickém hodnocení účinnosti, ale je nutno mít na vědomí, že volba TKI musí zohlednit snášenlivost a bezpečnost, stejně jako vlastnosti pacienta, zejména věk a přidružené choroby, které mohou být prediktivní stran jednotlivých forem toxicity různých TKI. Ve všech případech pacientů ve „varovné“ kategorii jsou výzkum a výzkumné studie oprávněné a měly by být podporovány s cílem zlepšit výsledky léčby. AlloSCT bude i nadále důležitou léčbou pacientů, kteří selhávají v trvalé odpovědi na TKI. Během posledních 14 let se načasování transplantace přesunulo do třetí nebo čtvrté linie po selhání druhé linie TKI. Nicméně současná situace je komplexní za předpokladu, že pacienti mohou být léčeni předem s různými TKI. Zdá se smysluplné, že u pacientů v CP by transplantace měla být vyhrazena pro ty, kteří jsou rezistentní nebo intolerantní k alespoň jednomu TKI druhé generace. Povaha přípravného režimu je kontroverzní, protože v CP není v současné době žádný důkaz, že myeloablativní režimy nabízí výhodu proti režimům s nižší intenzitou. Pacienti po transplantaci by měli být monitorováni RQ-PCR a v případě nutnosti léčení podáním infuze dárcovských lymfocytů a/nebo TKI. Pacienti v BP by měli dostat intenzivní chemoterapii s nebo bez TKI, se záměrem přejít k allo-SCT pokud je dosažena druhá CP. Význam použití TKI jako udržovací léčby po alloSCT není prokázán, ale zdá se intuitivně logický. Přípravní režim by měl být pokud možno myeloablativní. U pacientů v AP (akcelerovaná fáze) by měla být zvažována alloSCT pokud nedosáhnou optimální odpovědi s TKI.

Přerušeni léčby, těhotenství:

V současné době je doporučeno, aby se u pacientů s CML, kteří reagují optimálně, pokračovalo v léčbě TKI v dávce dle doporučeného standardu. Byly provedeny kontrolované pokusy o přerušeni IM u některých pacientů, kteří měli trvalou, hlubokou MR (molekulární odpověď). Přibližně u 40% z nich byla zachována stejná míra odezvy v průběhu 1 - 4 letého sledování. Téměř u všech z těch, u kterých došlo k molekulární rekurenci, bylo opět dosaženo stejné úrovně hluboké odpovědi po obnovení léčby IM. Tyto údaje poskytují doklad pro

hypotézu, že terapie TKI může být přerušena bezpečně, i když nějaké BCR-ABL+ buňky jsou detekovatelné. Avšak data jsou stále nedostatečné pro předložení doporučení na přerušeni léčby mimo dobře navržených prospektivních kontrolovaných studií. Jedna taková studie (EUROSKI) sponzorována ELN právě probíhá. Alternativy k přerušeni, jako je intermitentní podávání IM, jsou v současnosti zkoumány, ale neměly by být prováděny mimo klinických studií. Přerušeni léčby může být zvažováno u jednotlivých pacientů, a to i mimo studie, pokud správné, vysoce kvalitní a certifikované sledování může být zajištěno v měsíčních intervalech. To je zvláště důležité u žen v reprodukčním věku, které dosáhnou optimální odpovědi, protože koncepce a těhotenství jsou kontraindikovány během léčby TKI. U těchto pacientů, kdy optimální odpověď je stabilní po dobu nejméně 2 let, může být zvažováno přerušeni TKI s nebo bez použití rIFNa s informovaným souhlasem a při velmi častém molekulárním monitorování.

Sledování:

Sledování lze provádět buď pomocí molekulárního, nebo cytogenetického vyšetření, nebo oběma v závislosti na místním zařízení a na stupni molekulární standardizace místní laboratoře.

Nežádoucí účinky:

TKI mají různé vedlejší účinky a to by se mělo vzít v úvahu při volbě mezi těmito léky. Nežádoucí účinky mohou být rozděleny do 3 základních kategorií. První z nich jsou velké (grade 3-4), které se obvykle vyskytují v první fázi léčby, jsou zvládnutelné, ale vyžadují dočasné přerušeni léčby, snížení dávky a mohou vést k přerušeni léčby asi u 10 % pacientů. Druhá kategorie zahrnuje menší (grade 1-2) nežádoucí účinky, které začínají časně během léčby, mohou přetrvávat a přejít do chronicity. V zásadě jsou také zvládnutelné a snesitelné, ale mají negativní vliv na kvalitu života a jsou příčinou snížení spolupráce pacienta, což je hlavní příčinou selhání. Mnoho z těchto nežádoucích účinků je společných pro všechny TKI, s některými rozdíly ve frekvenci a síle, takže někteří pacienti mohou profitovat ze změny TKI. Třetí kategorie zahrnuje pozdní tzv. „off-target“ komplikace, které mohou mít vliv na kardiovaskulární systém, dýchací cesty, játra, slinivku břišní, imunitu, sekundární malignity, hladinu vápníku, glukózy a lipidů, atd. Všechny TKI mohou být toxické pro srdce a měly by být používány s velkou opatrností u pacientů se srdečním selháním. U nilotinibu bylo hlášeno spojení zejména s periferní i koronární arteriální patologií. Dasatinib je spojován s pohrudničními a plicními komplikacemi. Údaje o bosutinibu a ponatinibu jsou omezené. Celkově lze říci, že pozdní komplikace TKI druhé generace ještě nejsou plně pochopeny a hodnotitelné. Vzhledem k tomu, že jsou potenciální příčinou nemoci a úmrtnosti, je nutné klinické sledování všech pacientů.