

Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al., *Blood* 108, 2006; 1809 – 1820.

Úvod: Zavedení imatinib mesylátu (IM) do terapie chronické myeloidní leukémie (CML) způsobilo doslova revoluci v léčebném přístupu k této chorobě. Ačkoliv jsou zkušenosti s touto látkou příliš omezené na to, aby umožňovaly hodnocení přežití, ukazují dostupná data, že musí jednoznačně dojít ke kritickému přehodnocení vedení léčby CML. Panel expertů proto tedy shrnul a posoudil léčbu CML od roku 1998, kdy byla provedena poslední analýza American Society of Hematology (ASH).

Definice: Kritéria, která oddělují chronickou fázi onemocnění (CP) od akcelerované fáze (AP) použitá v tomto článku jsou ta, která byla používaná v posledních publikacích týkajících se léčby CML a mírně se odlišují od WHO kritérií.

Akcelerovaná fáze: (kritéria použita v tomto článku)

- Blasty v periferní krvi (PK) nebo kostní dřeni (KD): 15%-29%; blasty plus promyelocyty v PK nebo KD více než 30%, přičemž je blastů méně než 30%
- Basofily v PK 20% a více
- Přetrvávající trombocytopenie (počet destiček méně než 100×10^9) bez vztahu k terapii

Chronická fáze:

- Nejsou splněna kritéria akcelerované fáze ani blastické krize

Blastická krize:

- $\geq 30\%$ blastů v PK nebo KD nebo extramedulární blastická formace

Zásadní doporučení a definice:

Navržené definice odpovědí na léčbu a doporučené postupy při monitoraci:

	Hematologická odpověď' (HR)	Cytogenetická odpověď' (CgR)	Molekulární odpověď' (MolR) (BCR-ABL/kontrolní gen % dle mezinárodní škály)
Definice	<p>Kompletní (CHR):</p> <p>Trombocyty < $450 \times 10^9/l$</p> <p>Leukocyty < $10 \times 10^9/l$</p> <p>Dif. KO bez nezralých forem</p>	<p>Kompletní (CCgR):</p> <p>Ph+ 0%</p> <p>Parciální: Ph+ 1-35%</p> <p>Malá: Ph+ 36-65%</p> <p>Minimální: Ph+ 66-95%</p>	<p>Kompletní: transkript BCR-ABL je nedekovatelný a nekvantifikovatelný</p> <p>Velká: $\leq 0,10$</p>

	granulocytů Basofily < 5% Nehmatná slezina	Žádná: Ph+ > 95%	
Monitoring	Kontrola každé 2 týdny dokud není dosažena a potvrzena CHR, dále každé 3 měsíce, pokud není požadováno jinak	Kontrola nejméně každých 6 měsíců do dosažení a potvrzení CCgR, dále nejméně každých 12 měsíců	Kontrola každé 3 měsíce; mutační analýza v případě selhání, suboptimální léčebné odpovědi nebo zvýšení hladiny transkriptů

CHR, CCgR a velká molekulární odpověď (MMolR) by měly být potvrzeny 2 po sobě následujícími odběry. CgR je hodnocena morfologickým cytogenetickým vyšetřením nejméně 20 jader v metafázi buněk z kostní dřeně. Fluorescens in situ hybridizace (FISH) z periferní krve by měla být použita jen v případě, že není možné odebrat buňky kostní dřeně. MolR je stanovena z buněk periferní krve. Mezinárodní škála k měření MolR je ta navržená v článku Hughes a kol. ⁽¹⁾

Pracovní definice selhání léčby a suboptimální odpovědi na léčbu u dosud neléčených pacientů v ECP CML, kteří jsou nyní léčeni IM 400mg denně:

Doba od diagnózy	Selhání	Suboptimální odpověď	Varování
0			Vysoké riziko (Sokal, Hasford), del9q+, přídatné chromozomální abnormality v Ph+ buňkách
3 měsíce	Žádná HR (stabilní onemocnění/progrese)	Méně než CHR	
6 měsíců	Méně než CHR, žádná CgR (Ph+ >95%)	Méně než PCgR (Ph+>35%)	
12 měsíců	Méně než PCgR (Ph+>35%)	Méně než CCgR	Méně než MMolR
18 měsíců	Méně než CCgR	Méně než MMolR	
Kdykoliv	Ztráta CHR*, ztráta CCgR**, vznik mutace***	Přídatné chromozomální abnormality v Ph+ buňkách†, ztráta MMolR‡, vznik mutace††	Jakýkoliv vzestup hladiny transkriptů BCR-ABL; jiné chromozomální abnormality v Ph- buňkách

* musí být potvrzeno dvěma vyšetřeními, pokud není spojeno s progresí do AP/BC

** musí být potvrzeno dvěma vyšetřeními, pokud není spojeno se ztrátou CHR nebo progresí do AP/BC

*** vysoký stupeň rezistence k IM

F musí být potvrzeno dvěma vyšetřeními, pokud není spojeno se ztrátou CHR nebo CCgR

FF nízký stupeň rezistence k IM

Doporučení léčebných postupů:

V současnosti máme k dispozici dvě silné léčebné strategie, a to léčbu IM a transplantaci krvetvorných kmenových buněk (alloHSCT). Obě metody jsou zavedené, ale žádná z nich není perfektní a vzájemně se nevylučují. **IM** v dávce 400mg denně je upřednostňován coby zahajovací léčba. U pacientů s vysokým rizikem nemoci (Sokal, Hasford) a nízkým transplantačním rizikem dle EBMT risk score by měla být volba mezi IM a alloHSCT prodiskutována. Je však málo důvodů, proč nezahájit u pacienta alespoň na zkoušku léčbu IM, kdy časná odpověď může buď posílit nebo oslabit indikaci k alloHSCT.

Důvody jiné léčby než IM jsou intolerance nebo nadměrná toxicita, selhání léčby, suboptimální odpověď a „varovná znamení“.

- V případě **intolerance** nebo **nadměrné toxicity** je volbou buď alloHSCT nebo rIFN α \pm LDAC (low-dose arabinosyl cytosine), které musí být zváženy proti novým lékům v klinických studiích.
- V případě **selhání** léčby experti navrhuji jako první volbu alloHSCT nebo navýšení dávky IM na 600 nebo 800mg denně, v případě, že pacient toleroval dávku 400mg denně a že rezistence na IM není spojena s BCR-ABL mutací s vysokou rezistencí na IM.
- V případě **suboptimální** odpovědi navrhuji experti jako první volbu navýšení dávky IM na 600 nebo 800mg denně, v případě, že pacient toleroval 400mg denně. AlloHSCT by mohla být nabídnuta pacientům s nízkým nebo středním transplantačním rizikem dle EBMT risk score a s vysokým rizikem CML (Sokal, Hasford) nebo s jiným „varovným znamením“.
- U pacientů s „**varovnými znameními**“ je stále standardem 400mg IM denně, ale jakékoliv varování by mělo upozornit na to, že u pacienta bude možná nutné navýšení dávky IM, alloHSCT nebo v určitých případech léčba v rámci v klinických studiích.

Pacientům by měla být poskytována dostatečná podpůrná léčba včetně myeloidních růstových faktorů a erythropoetinu. V případě nemožnosti dodržení doporučené dávky by měla být odpověď monitorována častěji.

Monitorace hladiny IM v krvi není požadována, ale je vhodná při selhání léčby u pacientů, kteří užívají léky interferující s cytochromem P450 a u pacientů, u kterých se vyskytnou závažné nežádoucí účinky.

Je k dispozici jen málo dat týkajících se léčebných výsledků pacientů diagnostikovaných v AP nebo blastickém zvratu (BC). Experti navrhuji zahájit léčbu pacientů v časném blastickém zvratu IM nebo jinými inhibitory tyrosin kinázy (v závislosti na výsledcích mutační analýzy) a dále směřovat k alloHSCT. Diagnóza AP nabízí delší možnost zkušební léčby IM.

Závěr: Tato doporučení týkající se léčebné strategie mohou být provizorními z důvodu nedostatku důkazů, které budou k dispozici až z delšího sledování pacientů v prospektivních studiích.

(1) Hughes T., Deininger M., Hochhaus A., et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors-review and recommendations for „harmonizing“ current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 108, 2006; 28-37.

Zpracovala: MUDr. Markéta Vyskočilová a MUDr. Daniela Žáčková, Interní hematologická klinika FN Brno