

Imatinib v první linii léčby nemocných s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukémií v chronické fázi

Mayer J.¹, Klamová H.², Žáčková D.¹, Cetkovský P.², Doubek M.¹, Moravcová J.², Rulcová J.², Machová K.², Dvořáková D.¹, Jurček T.¹, Březinová J.², Michalová K.^{2,3}, Zemanová Z.³, Oltová A.⁴

¹Interní hematologická klinika FN a LF Masarykovy univerzity, Brno, ²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha, ³Centrum nádorové cytogenetiky ÚKBLD VFN a 1. LF UK, Praha, ⁴Oddělení lékařské genetiky FN, Brno, Česká leukemická skupina – pro život (THE CZECH LEUKEMIA STUDY GROUP – FOR LIFE, CELL)

Souhrn

Imatinib změnil přístup k léčbě pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). Na základě vynikajících výsledků studie IRIS se stal u nemocných s CML lékem první volby. Nicméně dat o účincích imatinibu na neselektované populaci pacientů je stále poskrovnu. Cílem studie bylo popsat účinnost a toxicitu imatinibu jako léku první volby u neselektované skupiny nemocných s CML, kteří byli prospektivně zařazováni do databáze INFINITY. V databázi jsou evidováni všichni po sobě přicházející nemocní s CML v 1. chronické fázi, léčení imatinibem na dvou velkých hematologických pracovištích v Praze a Brně. Analyzována byla data od 105 pacientů (51 mužů a 54 žen), medián věku 54 let (20–77). Medián sledování byl k datu analýzy 16 měsíců (0,3–50). Medián průměrné denní dávky imatinibu pro pacienta byl 400 mg. Po 12 měsících léčby byly zjištěny následující léčebné odpovědi: kompletní hematologická remise 94 %, kompletní cytogenetická odpověď 70 %, parciální cytogenetická odpověď 14 %, velká molekulární odpověď 42 % se 4 % kompletních molekulárních odpovědí. Medián exprese Bcr-Abl transkriptu ve 12. měsíci léčby byl 0,15 % (0–31 %). Celkem 15 nemocných léčbu imatinibem během sledování ukončilo: 5 podstoupilo alogenní transplantaci krvetvorných buněk, u 7 nemocných byl imatinib nahrazen jiným tyrosinkinázovým inhibítorem pro léčebné selhání (6 dasatinib, 1 nilotinib) a u 3 nemocných byl imatinib nahrazen dasatinibem pro závažnou nehematologickou toxicitu. Během sledování bylo zaznamenáno pouze jedno úmrtí, jehož příčinou však nebyla CML, ale intoxikace alkoholem.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukémie, imatinib, léčba

Summary

Mayer J., Klamová H., Žáčková D., Cetkovský P., Doubek M., Moravcová J., Rulcová J., Machová K., Dvořáková D., Jurček T., Březinová J., Michalová K., Zemanová Z., Oltová A.: Imatinib in the first-line treatment of chronic myelogenous leukemia in chronic phase

Imatinib has changed the paradigm of chronic myelogenous leukemia (CML) treatment. Moving imatinib into the first-line CML therapy is based predominantly on excellent results of IRIS trial. Population-based real-life data, however, are still scarce. The aim of the study was to describe the efficacy and toxicity of imatinib in the first-line setting on an unselected population of CML patients. Data about CML patients in the first chronic phase who were treated with imatinib were prospectively collected into the database called INFINITY. One of the main goals was to include all consecutive patients treated in two large hematological centers in Prague and Brno. 105 patients (pts) have been included (51 males and 54 females) aged 54 years (median; 20–77). Median follow-up at the date of the analysis was 16 months (0.3–50). The median actually administered imatinib dose was 400 mg. After 12 months of therapy, the response rates were: complete hematological response 94 %, complete cytogenetic response 70 %, partial cytogenetic response 14 % and major molecular response 42 % with 4 % of complete molecular responses; at twelve months Bcr-Abl expression was 0.15 % (median; 0 %–31 %). In total, 15 patients stopped the treatment for various reasons: 5 pts underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 7 pts changed the tyrosine kinase inhibitor for imatinib failure (dasatinib, n = 6; nilotinib, n = 1), and 3 patients were switched to dasatinib for intolerable non-hematological toxicity. There was only one death, however, linked to the alcohol intoxication.

Key words: chronic myelogenous leukemia, imatinib, treatment

Transfuzie Hematol. dnes, 14, 2008, No. 4, p. 150–158.

Úvod

Chronická myeloidní leukémie (CML) je poměrně vzácné onemocnění, jehož vyléčení je stále problematické. Od začátku nového tisíciletí je však k dispozici moderní terapie, která dosavadní léčebné postupy zcela změnila, o čemž bylo i v naší literatuře opakovaně referová-

no (1, 2). Jde o inhibitory BCR-ABL tyrosinkinázy, z nichž se jako první do klinického používání dostal imatinib. *In extenso* bylo o tomto novém postupu poprvé referováno v roce 2001 (3, 4) a od té doby následovala záplava dalších sdělení. Důležité jsou zprávy o významu imatinibu u nemocných v akcelerované fázi CML a po selhání interferonu (5, 6). Zásadní studií potvrzující vysokou účinnost imatinibu byla tzv. IRIS studie (*Internatio-*

nal Randomized Study of Interferon and STI571 Trial), testující imatinib jako léčbu 1. linie u nově diagnostikovaných nemocných oproti kombinaci interferon alfa a cytarabin. Studie přinesla vynikající výsledky úvodní léčby imatinibem (7–9), i když jako každá terapie není ani imatinib prost vedlejších účinků (3, 4, 10).

V rámci České leukemické skupiny – pro život (*THE CZECH LEUKEMIA STUDY GROUP – FOR LIFE, CELL*) probíhá několik projektů, které se snaží některé postupy v rámci ČR standardizovat a také kontinuálně sbírat data o léčebných postupech a porovnávat je s výsledky zahraničních prací. Jedním z projektů je léčba imatinibem v první linii u nově diagnostikovaných nemocných s CML. V této práci předkládáme první podrobnou analýzu tohoto projektu.

Soubor nemocných a metody

Prospektivní analýza zahrnuje prvních 105 po sobě jdoucích nemocných s nově diagnostikovanou CML v chronické fázi (11), vyšetřených a léčených imatinibem na Ústavu hematologie a krevní transfuze Praha (55 pacientů) a na Interní hematologické klinice Brno (50 pacientů).

Léčba

Podle klinického stavu a podle rozhodnutí konkrétního lékaře byla léčba zahájena hydroxyureou (HU) a nebo leukaferézou. Nemocní byli poté léčeni standardní dávkou imatinibu 400 mg jedenkrát denně. Jedenáct nemocných bylo léčeno imatinibem v rámci německé randomizované studie, která obsahuje i rameno s 800 mg imatinibu. Tuto dávku nakonec ale dostali jen 2 pacienti. Při výskytu nežádoucích účinků byly dávky upravovány podle platných preskripčních informací (10). V případě nedostatečné léčebné odpovědi bylo postupováno podle rozvahy ošetřujícího lékaře v intencích platných doporučení (11, 12). Pravidelná vyšetření byla také prováděna podle platných doporučení (11) a nemocní byli v prvním roce léčby kontrolováni minimálně jedenkrát za 3 měsíce. Kromě klinického a základního laboratorního vyšetření vč. krevního obrazu a analýzy BCR-ABL bylo provedeno také kontrolní vyšetření kostní dřeně s cytogenetickou analýzou, a to v prvním roce ve 3měsíčních, poté v 6měsíčních intervalech.

Databáze

Informace o nemocných a průběhu léčby jsou průběžně ukládány do databáze INFINITY (*tyrosine kinase Inhibitors in the First and followIng CML Treatment*). Nemocní zařazení do klinických studií podepsali informovaný souhlas se zařazením do těchto studií, písemný souhlas se zařazením do databáze nebyl požadován. Na obou pracovištích byly lokálně instalovány identické verze databáze, které jsou plněny daty. Pro následné analýzy bývají data spojena. Hlavní položky databáze jsou následující:

- Identifikace nemocného a základní anamnestická data: datum narození, pohlaví, věk při diagnóze, podávání hydroxyurey, ev. další terapie vč. provedení leukaferézy, kuřáctví.

- Fyzikální vyšetření, vč. *performance* stavu (Karnofsky, ECOG).
- Kompletní krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů v %.
- Vyšetření kostní dřeně cytologické nebo histologické.
- Stanovení prognózy podle Sokala a Hasforda (11).
- Cytogenetické vyšetření: přítomnost Ph+ buněk v %, přítomnost jiných cytogenetických změn, přítomnost dalších cytogenetických změn v Ph+ buňkách.
- Molekulárně genetické vyšetření: určení přestavby Bcr-Abl transkriptu (kvalitativní multiplex PCR), monitorování hladiny Bcr-Abl transkriptu (*real-time* kvantitativní RT-PCR (RQ-PCR), kvalitativní *nested* RT-PCR), detekce a charakterizace mutací v kinázové doméně BCR-ABL.
- Léčba: průměrná denní dávka imatinibu ve sledovaném 3měsíčním období, nehematologické a hematologické toxicity podle CTC, resp. CTCAE (13), vysazení imatinibu a jeho důvod.
- Léčebná odpověď podle doporučení expertů Evropské leukemické sítě (ELN) a kritérií užitých ve studii IRIS (11).
- Další osud nemocných: transplantační léčba, blastický zvrst, úmrtí.

Jen u menšiny nemocných nebyla z rozmanitých příčin některá data k dispozici.

Cytogenetické vyšetření

Klasické cytogenetické vyšetření buněk kostní dřeně bylo prováděno na obou pracovištích obdobně po 24hodinové kultivaci v médiu RPMI. Bylo hodnoceno 22 mitóz (Praha, barvení dle Wrighta) a nebo 20 mitóz (Brno, barvení Giemsa-Romanowski). Karyotypy byly popsány podle ISCN nomenklatury (14).

V některých případech (logistické, technické příčiny, při nemožnosti obdržet kvalitní nález klasickou technikou) byla použita metoda FISH, někdy byly provedeny obě metody současně. Pražské pracoviště používalo při FISH analýze komerčně dodávanou sondu LSI BCR/ABL Dual Color, Dual Fusion Translocation Probe (Abbott VYSIS™) a protokol doporučený výrobcem. Sonda je značená SpectrumOrange (gen ABL) a SpectrumGreen (gen BCR). U každého pacienta bylo hodnoceno 10 mitóz a 100 interfázních jader. Jako pozitivní byl brán nález fúzního genu nejméně ve 2,5 % jader. Brněnské pracoviště používalo komerčně dodávanou sondu LSI BCR/ABL ES Dual Color Translocation Probe (Abbott VYSIS™) se stejně značenými geny jako u DNA sondy používané v Praze. Hodnoceno bylo 150 interfázních jader a 10 mitóz, za pozitivní nález byla považována 2 % interfázních jader s fúzním signálem BCR-ABL.

Molekulárně genetické vyšetření

1. Rutinní analýzy

Praha: Celková RNA byla extrahována z GITC (quaidium isothiokyanát) lyzátu celkových leukocytů (5 ml buněk) z periferní krve pacientů metodou kyselý fenolchloroformové extrakce (15). cDNA byla syntetizována pomocí náhodných hexamerů a reverzní transkriptázy MMLV (Promega, Madison, USA). RQ-PCR pro fúzní

gen BCR-ABL a kontrolní gen beta-2mikroglobulin (B2M) probíhala na přístroji RotorGene 3000 (Corbett Research, Sydney, Austrálie) (16). Primery, próby a plazmidové standardy (Ipsogen, Marseille, Francie) byly připraveny podle protokolů Europa Against Cancer (17, 18). Vzorky, u kterých nebyla pomocí RQ-PCR zjištěna přítomnost Bcr-Abl transkriptu nebo jejich Ct bylo vyšší než Ct plazmidového standardu nesoucího 10 kopií BCR-ABL, byly testovány *nested* RT-PCR, která je asi 10x citlivější (0,001 % BCR-ABL) než RQ-PCR (0,01 % BCR-ABL). Teprve vzorky, u kterých byla nepřítomnost transkriptu Bcr-Abl potvrzena *nested* RT-PCR, byly označeny za negativní.

Brno: Celková RNA byla izolována z celkových leukocytů periferní krve pacientů pomocí kitu RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Německo). RNA byla reverzně transkribována s použitím náhodných hexamerů a MuLV reverzní transkriptázy (RNA-PCR Core Kit, Applied Biosystems, USA). Pro RQ-PCR fúzního transkriptu BCR-ABL a kontrolního genu ABL byla použita TaqMan technologie podle standardizovaného protokolu (17, 18). Plazmidové standardy pro sestavení standardních křivek pro BCR-ABL a kontrolní gen ABL byly zakoupeny od firmy Ipsogen (Marseille, France). Výsledek exprese BCR-ABL genu byl normalizován k expresi genu ABL. RQ-PCR byla provedena na přístroji 7300 SDS (Applied Biosystems, USA).

2. Externí kontrola kvality

Na obou pracovištích proběhla externí kontrola kvality. Obě pracoviště si vzájemně vyměnily vzorky, které podrobila svým RQ-PCR analýzám (viz výše). Výsledky byly vzájemně porovnány. Příprava vzorků: Lyzáty buněk K562 v lyzačním pufru GITC (10^7 buněk/ml) byly ředěny lyzátem leukocytů zdravého dárce (10^7 buněk/ml), kdy množství Bcr-Abl transkriptu bylo snižováno přes 6 řádů (ředění 10x, 100x, ..., 10⁶x).

Výsledky

Do analýzy bylo zahrnuto 105 nemocných (51 mužů a 54 žen) ve věku 20–77 let (medián 54 let). 103 zahájilo terapii HU a 13 leukaferézou s tím, že všichni nemocní, kteří měli leukaferézu, měli také HU. Medián doby od stanovení diagnózy do zahájení terapie imatinibem byl 1,8 měsíce (0–15,3). Medián sledování k datu analýzy byl

16 měsíců (0,3–50). Počty sledovaných nemocných v jednotlivých časových intervalech plánovaných kontrol a záznamů do databáze byly k datu analýzy následující: 3. měsíc 101, 6. měsíc 95, 9. měsíc 92, 12. měsíc 76, 18. měsíc 46, 24. měsíc 34, 30. měsíc 23, 36. měsíc 14 a 48. měsíc 2.

Rozložení pacientů podle rizika bylo následující: skóre podle Hasforda: nízké riziko 34 %, střední riziko 52 %, vysoké riziko 14 %; skóre podle Sokala: nízké riziko 42 %, střední riziko 36 %, vysoké riziko 22 %. Hasfordovo a Sokalovo skóre bylo možné vypočítat u 104 ze 105 našich nemocných, což je podstatně více než ve studii IRIS (7). Rozložení transkriptů Bcr-Abl bylo takovéto: b3a2 63,6 %, b2a2 33,3 %, e1a2 2,1 % a b3a3 1 %.

Výsledky dynamiky řady laboratorních a klinických parametrů jsou přehledně uvedeny v tabulkách 1–4. Hmotnost nemocných zůstávala stabilní, v průběhu prvního roku se zmenšovala slezina a docházelo také ke zlepšování *performance* stavu (tab. 1). Normalizace parametrů krevního obrazu a nálezu v kostní dřeni byla promptní. Do 3 měsíců dosáhlo kompletní hematologické remise (jen dle parametrů krevního obrazu) 96,8 % nemocných (tab. 2). Procento dosažených kompletních a parciálních cytogenetických remisí bylo ve 12. měsíci 70 % a 14 % a ve 24. měsíci 81 % a 5 % (tab. 3). Pokles hladin patologického transkriptu Bcr-Abl byl strmý a dosažení velké a kompletní molekulární odpovědi bylo ve 12. měsíci 38 % a 4 % a ve 24. měsíci 36 % a 13 % (tab. 4).

Porovnání molekulárně genetických metod ke stanovení kvantity Bcr-Abl a používajících jako kontrolní gen B2M nebo ABL ukázalo jejich velmi dobrou korelaci a možnost porovnat výsledky z obou laboratoří. Nicméně metoda RQ-PCR s použitím kontrolního genu ABL je lineární pouze do 10 % transkriptu Bcr-Abl (obr. 1). V této oblasti jsou výsledky z obou pracovišť zcela srovnatelné. Pro oblast linearity byl stanoven orientační přepočtový koeficient jehož hodnota se blížila 1, tudíž nebylo nutné data přepočítávat. Toto zjištění bylo potvrzeno i externí kontrolou kvality v rámci ELN, kde obě pracoviště získala preliminární přepočtový koeficient ~ 1 platný pro lineární oblast metody, tj. do 10 % transkriptu Bcr-Abl.

Toxicita léčby imatinibem je uvedena v tabulkách 5 a 6. Nehematologická toxicita byla relativně častá, ale v průběhu terapie mizela. Mezi častější projevy nehematologické toxicity patřily nevolnost, retence tekutin, svalové křeče a bolesti hlavy. Převažovaly toxicity stupně 1 a 2.

Tab. 1. Vývoj některých parametrů fyzikálního vyšetření a *performance* stavu (PS) v průběhu léčby imatinibem. 24 měsíců bylo sledováno jen 34 nemocných, proto data v tomto a po tomto měsíci mohou být méně přesná.

Parametr	čas (měsíce)								
	vstup	3	6	9	12	18	24	30	36
Velikost přesahu sleziny v cm palpačně, medián (min., max.)	0 (0, 20)	0 (0, 15)	0 (0, 6)	0 (0, 2)	0 (0, 2)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Nemocní s hmatnou slezinou (%)	42	16	11	4	1	0	0	0	0
Karnofsky PS, medián (min., max.)	90 (50, 100)	90 (60, 100)	100 (70, 100)	100 (50, 100)	100 (50, 100)	100 (70, 100)	100 (70, 100)	100 (70, 100)	100 (70, 100)

Tab. 2. Vývoj některých parametrů krevního obrazu v průběhu léčby imatinibem. 24 měsíců bylo sledováno jen 34 nemocných, proto data v tomto a po tomto měsíci mohou být méně přesná. ELN = kritéria podle *European LeukemiaNet* (11), IRIS = kritéria podle IRIS studie. Vysoké hodnoty trombocytů byly zaznamenány u pacienta, který měl kromě chronické myeloidní leukemie prokázanou i JAK2 V617F pozitivní myeloproliferativní nemoc.

Parametr	čas (měsíce)								
	vstup	3	6	9	12	18	24	30	36
Leukocyty [$10^9/l$], medián (min., max.)	64 (3,93, 612)	5,3 (1,4, 11,2)	5,85 (1,87, 53,4)	5,77 (1,45, 19,1)	5,62 (1,99, 86,3)	5,77 (2,22, 14,1)	5,95 (1,8, 11)	5,86 (3,63, 10,3)	6,35 (4,2, 8,97)
Trombocyty [$10^9/l$], medián (min., max.)	378 (95, 2237)	197 (45, 935)	202 (48, 731)	212 (66, 816)	212,5 (83, 1235)	204 (79, 1842)	218,5 (76, 954)	197 (99, 800)	223 (109, 712)
Hemoglobin [g/l], medián (min., max.)	123,5 (60, 164)	133 (87, 161)	129 (88, 166)	132 (82, 171)	132,5 (87,166)	138 (96, 177)	132 (94, 162)	130 (107,166)	135 (119, 157)
Kompletní hematologická odpověď (ELN) (%), jen podle kritérií krevního obrazu)	-	96,8	95,5	96,3	94,4	95	90,6	94,7	92,3
Kompletní hematologická odpověď (IRIS) (%)	-	96,8	96,6	96,3	94,4	95	90,6	94,7	92,3
Kompletní hematologická odpověď (ELN) (%), včetně splenomegalie)	-	81	85	91	94	95	91	95	92

Tab. 3. Vývoj některých parametrů cytogenetického nálezu v průběhu léčby imatinibem. 24 měsíců bylo sledováno jen 34 nemocných, proto data v tomto a po tomto měsíci mohou být méně přesná. ELN = kritéria podle *European LeukemiaNet* (11), IRIS = kritéria podle IRIS studie. CgR = cytogenetická odpověď (*cytogenetic response*), C = kompletní (*complete*), P = parciální, M = velká (*major*).

Parametr	čas (měsíce)								
	vstup	3	6	9	12	18	24	30	36
Ph pozitivní mitózy (%), medián (min., max.)	100 (11, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 100)	0 (0, 62)	2 (0, 69)
Přídavná chromozomová změna v Ph+ buňkách (%)	14,9	16,1	3,8	10	-	-	5,3	-	-
CCgR (%)	-	39,5	51,7	69,4	70	70,9	80,9	55,6	71,4
PCgR (%)	-	42,1	33,3	13,8	14	8,3	4,8	22,2	14,3
Minor CgR (%)	-	10,5	10	5,6	6	12,4	9,5	22,2	0
Minimal CgR (%)	-	2,6	5	5,6	8	4,2	0	0	14,3
Žádná CgR (%)	-	5,3	0	5,6	2	4,2	4,8	0	0
MCgR (IRIS) (%)	-	81,6	85	83,3	84	79,2	85,7	77,8	85,7

Tab. 4. Vývoj dynamiky Bcr-Abl transkriptu (RQ-PCR) v průběhu léčby imatinibem. 24 měsíců bylo sledováno jen 34 nemocných, proto data v tomto a po tomto měsíci mohou být méně přesná (ve 36 měsících bylo vyšetřeno jen 12 nemocných). ELN = kritéria podle *European LeukemiaNet* (11). MolR = molekulární odpověď (*response*), C = kompletní (*complete*), M = velká (*major*), Progrese = více než dvojnásobný vzestup hladiny BCR-ABL transkriptů. Pozn.: Vysoké % progresí v tabulce v měsíci 36 připisujeme malému počtu hodnocených pacientů v tomto měsíci.

Parametr	čas (měsíce)								
	vstup	3	6	9	12	18	24	30	36
RQ-PCR (% Brno), medián (min., max.)	53,98 (25,7,100)	5,9 (0,56,93,04)	0,5 (0,33,59)	0,2 (0,70,08)	0,135 (0,31)	0,09 (0,26,25)	0,033 (0,18,21)	0,135 (0,10,3)	0,04 (0,25,42)
RQ-PCR (% Praha), medián (min., max.)	86 (9,80,466)	12,86 (0,02,275)	1,215 (0,02,192)	0,485 (0,01,27,9)	0,192 (0,02,24)	0,147 (0,01,15,2)	0,13 (0, 27)	0,045 (0,01,9,6)	0,045 (0,02,36)
RQ-PCR (% sumárně), medián (min., max.)	62,3 (9,80,466,0)	8,2 (0,02,275)	0,77 (0, 192)	0,41 (0,70,08)	0,15 (0, 31)	0,13 (0,26,25)	0,13 (0, 27)	0,05 (0, 10,3)	0,04 (0, 36)
CMolR (ELN) (%)	-	0	1,4	5,2	4,4	12,2	12,9	20	25
MMolR (%)	-	2,9	16,9	16,9	38,2	34,2	35,5	40	41,6
Jiná odpověď (%)	-	95,6	81,7	76,6	55,9	46,3	48,4	40	16,7
Progrese (%)	-	1,5	0	1,3	1,5	7,3	3,2	0	16,7

Hematologická toxicita měla podobný trend jako nehematologická: byla častější v úvodu terapie a většinou mírného stupně.

Tabulka 7 ukazuje dávky imatinibu. Jak je vidět, medián průměrné denní dávky byl 400 mg. Nižší dávky by-

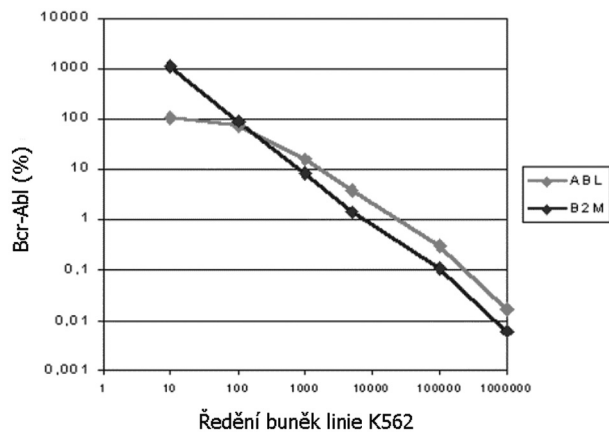
ly voleny z důvodu toxicity, vyšší zpravidla pro nedostačnou léčebnou odpověď, výjimečně z důvodů randomizace pro vyšší dávkování (německá studie CML IV). Tabulka 8 ukazuje dosažené léčebné odpovědi definované jak podle kritérií ELN tak podle studie IRIS.

Tab. 5. Nehematologická toxicita léčby imatinibem v průběhu prvních dvou let léčby. CTC - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.*

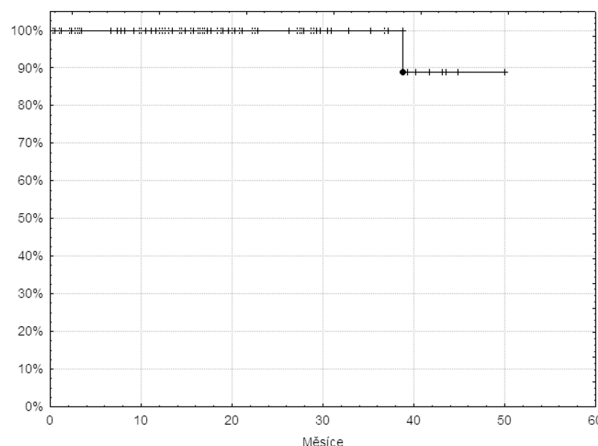
Parametr	čas (měsíce)					
	3	6	9	12	18	24
Nehematologická toxicita všeobecně						
ano	82	64	54	30	21	9
ne	19	31	37	46	25	25
počet dat	101	95	91	76	46	34
Nevolnost						
ano	35	11	4	4	3	2
ne	66	84	87	72	43	32
CTC stupeň						
1 (počet)	29	8	2	3	1	1
2 (počet)	6	3	2	1	2	1
3 (počet)	0	0	0	0	0	0
4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Retence tekutin						
ano	51	37	31	17	11	4
ne	50	58	60	59	35	30
CTC stupeň						
1 (počet)	41	31	26	16	10	2
2 (počet)	8	6	5	1	1	2
3 (počet)	2	0	0	0	0	0
4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Svalové křeče						
ano	39	32	22	14	4	2
ne	63	62	69	62	42	32
CTC stupeň						
1 (počet)	31	27	21	12	3	1
2 (počet)	7	5	1	2	1	1
3 (počet)	1	0	0	0	0	0
4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Průjem						
ano	13	7	3	1	3	1
ne	88	87	88	75	43	33
CTC stupeň						
1 (počet)	11	6	2	1	3	1
2 (počet)	2	0	1	0	0	0
3 (počet)	0	1	0	0	0	0
4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Zvracení						
ano	4	0	1	2	0	1
ne	97	95	90	74	45	33
CTC stupeň						
1 (počet)	4		1	2		1
2 (počet)	0		0	0		0
3 (počet)	0		0	0		0
4 (počet)	0		0	0		0
Vyrážka						
ano	7	5	4	1	1	0
ne	94	90	87	75	45	34
CTC stupeň						
1 (počet)	2	5	3	0	1	
2 (počet)	3	0	1	1	0	
3 (počet)	1	0	0	0	0	
4 (počet)	1	0	0	0	0	
Bolesti hlavy						
ano	22	13	13	2	4	0
ne	79	82	78	74	42	34
CTC stupeň						
1 (počet)	18	13	12	1	2	
2 (počet)	3	2	1	1	2	
3 (počet)	1	0	0	0	0	
4 (počet)	0	0	0	0	0	

pokračování tab. 5

Další typy nehematologické toxicity						
ano	15	7	12	12	8	6
ne	86	88	79	64	38	28
CTC stupeň						
1 (počet)	7	4	9	9	5	4
2 (počet)	7	2	3	3	3	2
3 (počet)	1	1	0	0	0	0
4 (počet)	0	0	0	0	0	0



Obr. 1. Výsledek (linearita) porovnání molekulárních metod ke stanovení kvantity Bcr-Abl transkriptu používajících jako kontrolní gen B2M (Praha) nebo ABL (Brno). Křivky znázorňují naměřené množství Bcr-Abl ve vzorcích externí kontroly kvality (ředění od 10x do 10⁶x na úrovni buněčného lyzátu, přesněji viz metody).



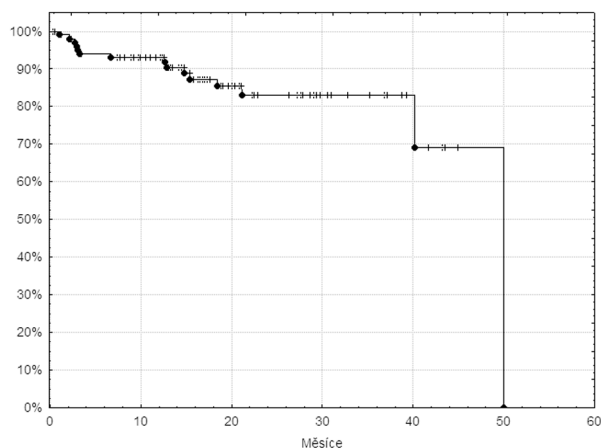
Obr. 2. Křivka celkového přežívání 105 pacientů v databázi INFINITY léčených imatinibem v první linii.

Dosud z celé skupiny nemocných zemřela jen jedna pacientka. Příčinou úmrtí byla alkoholová intoxikace velmi pravděpodobně bez souvislosti s terapií nebo základní nemocí. Křivka celkového přežívání pacientů je na obrázku 2.

Během sledování změnilo terapii 15 nemocných. Křivka času do alternativní terapie je na obrázku 3. Důvody změny terapie byly následující: selhání imatinibu (ve 2 případech primární cytogenetická rezistence, ve 4 přípa-

Tab. 6. Hematologická toxicita terapie v průběhu prvních dvou let léčby imatinibem. Stupně toxicity podle *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.*

Parametr	čas (měsíce)					
	3	6	9	12	18	24
Hematologická toxicita						
ano	32	20	19	13	9	4
ne	68	75	72	63	37	30
počet dat	100	95	91	76	46	34
Anémie						
Stupeň 1 (počet)	14	9	11	9	5	3
Stupeň 2 (počet)	5	2	3	3	1	0
Stupeň 3 (počet)	0	0	0	0	0	0
Stupeň 4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Celkem (počet)	19	11	14	12	6	3
Neutropenie						
Stupeň 1 (počet)	9	5	6	5	2	0
Stupeň 2 (počet)	0	3	2	1	3	0
Stupeň 3 (počet)	5	1	2	0	0	1
Stupeň 4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Celkem (počet)	14	9	10	6	5	1
Trombocytopenie						
Stupeň 1 (počet)	8	6	4	4	2	3
Stupeň 2 (počet)	4	0	5	1	0	0
Stupeň 3 (počet)	2	2	0	0	0	0
Stupeň 4 (počet)	0	0	0	0	0	0
Celkem (počet)	14	8	9	5	2	3



Obr. 3. Křivka času do alternativní terapie 105 pacientů v databázi INFINITY léčených imatinibem v první linii.

je privilegované postavení (11). Například pro akutní myeloidní leukemii existují data, která ukazují, že nemocní zařazení do studií nemusí reprezentovat celou populaci a že tedy výsledky studií nemohou být jednoduše extrapolovány na všechny nemocné s touto chorobou (19).

Kritéria pro zařazení do databáze INFINITY byla samozřejmě mnohem volnější, než byla vstupní kritéria studie IRIS. Je to vidět již z toho, že náš nejstarší zařazený nemocný měl 77 let (věkový limit studie IRIS byl 70 let), a také vstupní *performance* stav nebyl limitován jen do hodnoty 2 dle kritérií ECOG. Naši nemocní měli lehce vyšší medián věku (50 let v IRIS studii, 54 let v naší studii), a také vyšší skóre rizika (v závorkách jsou data z IRIS studie): podle Hasforda: nízké riziko 34 % (45,6 %), střední riziko 52 % (44,3 %), vysoké riziko 14 % (10,1 %); skóre podle Sokala: nízké riziko 42 % (52,5 %), střední riziko 36 % (29 %), vysoké riziko 22 % (18,5 %),

Tab. 7. Průměrné denní dávky imatinibu v průběhu času od zahájení léčby.

Denní dávka imatinibu	čas (měsíce)							
	3	6	9	12	18	24	30	36
Minimum	146,5	175,5	19,2	178	168	200	241	200
Maximum	706,7	800	800	800	577	600	600	600
Medián	400	400	400	400	400	400	400	400
Počet dat	100	94	92	76	46	34	22	14

Tab. 8. Dosažené léčebné odpovědi definované jednak podle kritérií Evropské leukemické sítě (ELN) a jednak podle studie IRIS. Pozn.: V 6. měsíci nebyla zohledněna velikost sleziny, viz diskuse.

Parametr	čas (měsíce)					
	vstup	3	6	9	12	18
Progrese (IRIS) (%)	-	0	1	2	5	9
Varovné příznaky (ELN) (%)	30	-	2,5	4	45	-
Optimální odpověď (ELN) (%)	-	81	83	95	77	49
Suboptimální odpověď (ELN) (%)	-	19	14,5	3	11	30
Selhání terapie (ELN) (%)	-	0	2,5	1	12	21

dech cytogenetický relaps a v 1 případě přímá progrese do akcelerované fáze) a převedení nemocného na dasatinib (6krát) nebo nilotinib (1krát), rozhodnutí nemocného podstoupit alogenní transplantaci krvetvorných buněk (5krát) – vesměs se jednalo o mladší nemocné se shodným sourozencem – a závažná nehematologická toxicita, přičemž následující terapie dasatinibem byla velmi dobře tolerovaná (3krát).

Diskuse

Jedním z cílů této práce bylo porovnat výsledky léčby imatinibem v České republice u zcela neselektované skupiny všech konsektivních nemocných s výsledky zásadní studie IRIS (7–9). Sledované parametry zobrazují situaci, která může být odlišná od informací ze studií. Kvalitní data z reálného života jsou důležitá, neboť moderní terapie imatinibem je nejen mimořádně nákladná, ale imatinib také zcela změnil přístup k léčbě první linie u CML – alogenní transplantace krvetvorných buněk ztratila svo-

i když to může být zkresleno tím, že ne u všech nemocných v IRIS studii bylo možné skóre podle Sokala nebo Hasforda vypočítat (7). Vyšší je také procento našich nemocných se vstupní splenomegalií (42 % vs. 23 %) a podstatně vyšší medián vstupní leukocytózy. Tyto parametry by mohly modifikovat výsledky naší práce, neboť je známo, že rizikovější nemocní vykazují horší léčebnou odpověď (9). Naše výsledky jsou snadno srovnatelné s dřívější analýzou IRIS studie, která měla medián sledování 19 měsíců (7).

Podobně jako v IRIS studii i u našich nemocných byl medián podávané dávky imatinibu 400 mg a imatinib byl poměrně dobře tolerován (viz tab. 5, 6 a 7). V IRIS studii vysadilo terapii imatinibem z různých příčin 14,3 % nemocných, což odpovídá procentu přerušení léčby v INFINITY (14,2 %). I u našeho souboru nemocných bylo dosaženo velmi rychle hematologické odpovědi (tab. 2 a 3). Porovnatelná byla také procenta dosažených kompletních hematologických remisí v 18. měsíci terapie. Jak je vidět z tabulky 2, tato léčebná odpověď byla velmi obdobná, ať již byla hodnocena podle kritérií ELN nebo

IRIS, vezmeme-li v úvahu pouze parametry krevního obrazu. V ELN definici se vyskytuje také jednoznačně uvedená nehmatná slezina. Tento parametr by ovšem výrazně snižoval procento dosažených kompletních hematologických remisí (viz data v tab. 1), a také modifikoval léčebné odpovědi dosažené podle ELN kritérií. Jak je vidět například z tabulky 8, jen u 2,5 % nemocných bylo možné říct, že u nich terapie selhala v 6. měsíci; zvětšená slezina ale v tomto hodnocení není zohledněna. Kdybychom toto kritérium vzali striktně v potaz, bylo by procento kompletních hematologických remisí výrazně nižší a tedy i zastoupení nemocných se selháním terapie vyšší. V 6. měsíci byla slezina hmatná u 11 % nemocných, i když její největší přesah byl již jen 6 cm. Domníváme se, že hodnocení významu hmatné sleziny a dynamiky zmenšování sleziny v průběhu terapie imatinibem musí být ještě věnována další pozornost.

Procento velkých cytogenetických odpovědí v 18. měsíci terapie bylo také velmi dobře srovnatelné s IRIS (87 % IRIS, 79,2 % INFINITY, viz tab. 3). Překvapivě podobná data jsme obdrželi také při hodnocení progresu podle IRIS kritérií ve 12. měsíci (tab. 8). Dvě další analýzy IRIS studie (8, 9) se dotýkaly i významu dosažení kvalitní molekulární odpovědi během pětiletého sledování. Vzhledem k tomu, že sledování našich nemocných je zatím výrazně kratší, není možné naše data se zralejšími daty IRIS studie porovnávat. Problematika hodnocení molekulárních odpovědí u CML je mimořádně komplikovaná a stále nedořešená i přes různá doporučení a mnohé standardizační snahy (20, 21). Obě námi používané metody mezinárodní doporučení respektují a v jednoduché komparaci se ukázaly jako srovnatelné. Z praktických důvodů jsme ponechali výsledky obou pracovišť v té podobě, v jaké je laboratoře vydávají. Nepřepočítávali jsme je a podle doporučení za velkou molekulární odpověď, adekvátní tzv. redukci o 3 logaritmy podle IRIS studie, považovali výsledek z lokální laboratoře menší nebo roven 0,1 % (tab. 4). I zde je obdivuhodná shoda s výsledky IRIS studie, která popisuje 39 % nemocných po 12 měsících léčby s touto prognosticky příznivou odpovědí, přičemž podle našich dat takové odpovědi dosáhlo 42 % nemocných. Zde se také nabízí otázka, zdali ELN kritéria nejsou pro hodnocení terapie imatinibem příliš „tvrdá“. Imatinib evidentně nemá potenci dosahovat rychle masivních molekulárních odpovědí. Proto je možné např. ve 12. měsíci léčby pozorovat podle ELN vysoké procento varovných příznaků nebo později mnoho suboptimálních odpovědí.

Za zdůraznění také stojí zlepšování *performance* stavu pacientů při terapii imatinibem. Byť je to velmi orientační hodnocení, nedosahující preciznosti různých detailních systémů hodnocení kvality života, i v tomto ohledu můžeme podotknout, že naše zjištění je v souladu se závěry IRIS studie (22).

K podobným výsledkům jako my přišli i autoři z Hammersmith Hospital, kteří nedávno publikovali analýzu podobnou naší, analýzu 205 konsekutivně imatinibem léčených pacientů s CML. V 5 letech byla kumulativní incidence CCgR a MMoIR 82,7 % a 50,1 %. Očekávané celkové

přežití a přežití bez progresu byly 83,2 % a 82,7 %. Do 5. roku sledování ukončilo 25 % nemocných léčbu imatinibem pro nedostatečnou odpověď nebo toxicitu. Pravděpodobnost 5letého setrvání v CCgR byla 62,7 % (23).

Závěr

Na rozdíl od IRIS studie je naše analýza analýzou dat všech konsekutivních nemocných, kteří byli léčeni imatinibem pro nově diagnostikovanou CML a jejichž celkový zdravotní stav umožňoval zahájení léčby. Dosáhli jsme obdivuhodně podobných léčebných výsledků v parametrech rychlosti dosažení a procenta kompletních hematologických odpovědí, velkých cytogenetických odpovědí, velkých molekulárních odpovědí a v parametrech tolerance imatinibu. Naše práce tak potvrzuje, že imatinib představuje zásadní pokrok v léčbě CML.

Otázka hodnocení splenomegalie při fyzikálním vyšetření by měla být ještě dále podrobněji řešena. Studována by měla být i dynamika zmenšování sleziny při terapii imatinibem. Přetrvávající mírná splenomegalie výrazně snižuje procento kompletních hematologických remisí podle ELN kritérií a striktně vzato, může vést i k označení léčebné odpovědi za selhání, přestože u nemocných je jinak pozorován vynikající efekt terapie. Podobně je problematické hodnocení nedosažení velké molekulární odpovědi ve 12. měsíci jako varování, neboť tohoto typu odpovědi v té době nedosáhne ani polovina nemocných.

Literatura

1. Mayer J. Chronická myeloidní leukemie jako model moderní ne-cytostatické léčby maligních chorob. Od Virchowova po STI571. Vnitřní lék 2002; 48: 45–49.
2. Mayer J, Žáčková D, Klamová H, Doubek M. Léčba chronické myeloidní leukemie. Méně běžný pohled na moderní postupy. Čas lék čes 2008; 147: 206–210.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344: 1031–7.
4. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of the chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. N Engl J Med 2001; 344: 1038–42.
5. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood 2002; 99: 1928–37.
6. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- α treatment. Blood 2008; 111: 1039–43.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson R et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 994–1004.
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib of interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 349: 1423–32.

9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–17.
10. Glivec. Summary of product characteristics. www.glivec.com, stav k 10. 4. 2008.
11. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108: 1809–20.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic myelogenous leukemia, V.3.2008. www.nccn.org.
13. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
14. Shaffer LG, Tommerup N, editors. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. S. Karger AG, Basel, 2005; 130 s.
15. Moravcová J, Lukášová M, Starý J, Haškovec C. Simple competitive two-step RT-PCR assay to monitor minimal residual disease in CML patients after bone marrow transplantation. *Leukemia* 1998; 12: 1303–12.
16. Rulcová J, Zmeková V, Zemnová Z, Klamová H, Moravcová J. The effect of total-ABL, GUS and B2M control genes on BCR-ABL monitoring by real-time RT-PCR. *Leuk Res* 2007; 31: 483–91.
17. Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003; 17: 2318–57.
18. Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe Against Cancer Program. *Leukemia* 2003; 17: 2474–86.
19. Mengis C, Aebi S, Tobler A, et al. Assessment of differences in patients populations selected for or excluded from participation in clinical trials phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3933–39.
20. Müller MC, Saglio G, Lin F, et al. An international study to standardize the detection and quantitation of BCR-SABL transcripts from stabilized peripheral blood preparations by quantitative RT-PCR. *Haematologica* 2007; 92: 970–3.
21. 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* 2006; 108: 28–37.
22. Hahn EA, Glendenning A, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2138–46.
23. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3358–63.

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematologická klinika LF MU a FN

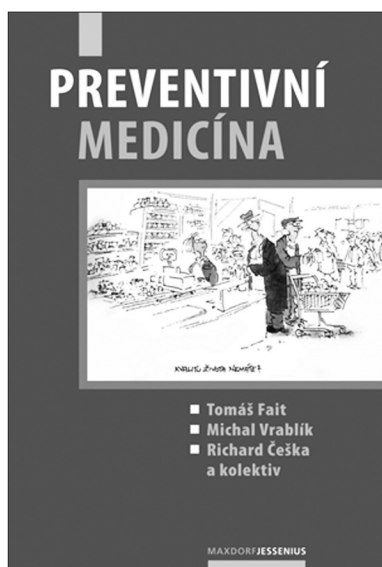
Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: jmayer@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 28. 7. 2008

Přijato: 2. 10. 2008



PREVENTIVNÍ MEDICÍNA

Tomáš Fait, Michal Vrablík, Richard Češka a kolektiv

Publikace pojednává o preventivní medicíně, která je sice moderním oborem, ale prevencí se zabývali již lékaři před mnoha tisíci lety. V knize je zdůrazněna role praktického lékaře, který může být klíčovým zprostředkovatelem masově individualizované prevence a podpory zdraví. Je k tomu předurčen svými vědomostmi, znalostí pacienta a jeho rodiny, znalostí anamnézy a prostředí, ve kterém žije a pracuje, a schopností posoudit hodnoty a preference pacienta. Totéž platí i pro praktického lékaře pediatra. Publikace přináší přehled současných programů primární a sekundární prevence v jednotlivých oborech, např. gynekologii, obezitologii, diabetologii, onkologii, ortopedii, psychiatrii a v mnoha dalších oblastech.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 552 str., cena 695 Kč, formát B5, váz., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-160-8.

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.