proLékaře.cz | 10.11.2026

Výběr z tisku a zprávy o knihách

Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: an intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients

Dragana Milojkovic, Jane F. Apperley, Gareth Gerrard, et al.
Department of Haematology, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, United Kingdom

Blood, 23 February 2012, Vol. 119, No. 8, pp. 1838-1843

Tato práce navazuje na výsledky předchozích studií zaměřených na dosažení odpovědi a vyhodnocení výsledků léčby chronické myeloidní leukemie v chronické fázi (CP-CML) pomocí inhibitorů tyrozinkinázy první generace (imatinib) a druhé generace (2G-TKIs), jako jsou dasatinib nebo nilotinib a bosutinib. Ukázalo se, že 2G-TKIs jsou účinné pro dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) přibližně u 50 % pacientů s CP-CML, kteří jsou stále v chronické fázi po selhání léčby imatinibem. Zatím však nebylo jasné, zda tyto odpovědi jsou trvalé nebo zda podávání 2G-TKIs může být udržováno dlouhodobě.

Předmětem tohoto sdělení jsou výsledky klinické studie u 119 pacientů s CP-CML, kteří dostali 2G-TKI po selhání imatinibu. Analýza byla provedena metodou ITT (intention-to-treat), analýzou dat od všech pacientů podle původního léčebného záměru.

Soubor, metody a výsledky. Mezi březnem 2005 a březnem 2011 bylo léčeno 119 dospělých pacientů s CP-CML rezistentních na imatinib pomocí dasatinibu (n = 91), nilotinibu (n = 25) nebo bosutinibu (n = 3) na hematologickém odd. v Hammersmith Hospital (Imperial College, London). Pacienti na bosutinibu začínali dávkou 500 mg 1x denně, pacienti na nilotinibu dávkou 400 mg každých 12 hodin a pacienti na dasatinibu buď 70 mg každých 12 hodin (n = 23), nebo 100 mg 1x denně (n = 68). Dávky byly upravovány podle tolerance. Jedenáct pacientů dostala alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk, když selhaly TKIs ve druhé nebo třetí linii. Molekulárně genetická odpověď byla sledována detekcí hladin BCR-ABL1 transkriptů a analýzou mutací ABL kinázové domény. BCR-ABL1 transkripty byly měřeny v krvi v intervalech 6 až 12 týdnů pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RTQ-PCR). Velká molekulární odpověď (MMR) byla definována hladinou transkriptů ≤ 0,1% na mezinárodní škále. Statistická analýza vyhodnotila celkové přežití (OS), přežití bez progrese (PFS) a přežití bez příhody (EFS). Využila též další již dříve autory navržený pojem „aktuální přežití“ (c-CCyRS; current CCyR survival), definovaný jako pravděpodobnost přežití v CCyR v daném časovém bodě. **Výsledky:** Čtyřletá pravděpodobnost pro OS, PFS a EFS byla 81,9 %; 80,6 % a 35,3 %. Čtyřletá kumulativní incidence (CI) velké molekulární odpovědi (MMR) a kompletní molekulární odpovědi (CMR) byla 32,0 % a 6,8 %. Šedesát dva pacientů přerušilo iniciální terapii 2G-TKI pro rezistenci nebo intoleranci. Pro další zjištění trvalosti cytogenetických odpovědí, bez ohledu na potřebu třetí linie TKI, hodnotili autoři shora uvedený parametr přežití c-CCyR. Ke 4 rokům bylo toto přežití 54,4 %. Po zahájení léčby pomocí 2G-TKI mělo 77 pacientů ve 3 měsících léčby ≤ 10 % transkriptů BCR-ABL1/ABL1 a mělo signifikantně vyšší celkové přežití, přežití bez příhody a „aktuální c-CCyRS přežití“ ve srovnání s 33 pacienty, kteří měli > 10 % transkriptů. Tříměsíční molekulární odpověď byla jediným nezávislým faktorem predikce celkového přežití. Hladina transkriptů nad 10 % u pacientů ve 3 měsících prvního podání 2G-TKI zůstává vysoká během dalšího sledování bez ohledu na změnu terapie. Tito pacienti měli jen omezený prospěch ze změny v terapii.

Závěr. Tato studie dokládá, že odpovědi na tyrozinkinázové inhibitory druhé generace ve druhé linii u chronické myeloidní leukemie v. chronické fázi při selhání imatinibu mohou být dlouho trvající. Vysoká hladina transkriptů ve 3 měsících léčby identifikuje pacienty s vnitřní rezistencí vůči terapii tyrozinkinázovými inhibitory. Jeví se jako neupravitelná přechodem na alternativní tyrozinkinázový inhibitor. Výsledky této studie jsou předběžné a je třeba je potvrdit dalšími studiemi.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.