

Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy

Naveen Pemmaraju, Hagop Kantarjian, Jianqin Shan, et al.

The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Leukemia, Houston, TX, USA

Haematol 1 July 2012, Vol. 97, No. 7, pp. 1029-1035

Výsledky léčby chronické myeloidní leukemie (CML) se výrazně zlepšily po zavedení tyrosinkinázových inhibitorů (TKI) do iniciační léčby v chronické fázi onemocnění. Patří sem imatinib a dále TKI druhé generace (dasatinib a nilotinib). Medián věku při diagnóze je přibližně 67 roků. Postiženy však mohou být všechny věkové skupiny. Menší, ale významná je skupina mladších pacientů diagnostikovaných ve věku 15 až 19 let. Je označována jako skupina adolescentů a mladých dospělých (v angl. terminologii: *adolescents and young adults*, **AYA**). O výsledcích léčby CML u této skupiny nemocných jsou k dispozici jen omezené informace, zvláště při použití TKI v iniciační terapii.

Předmětem této práce je analýza výsledků léčby AYA pacientů s CML léčených v iniciační fázi onemocnění pomocí TK inhibitorů. Cílem bylo zjistit a definovat rozdíly proti starším pacientům a přispět k pochopení rozdílů a terapeutické úvaze.

Soubor, metody a výsledky. Od července 2000 do prosince 2010 bylo léčeno ve shora uvedeném centru 468 po sobě jdoucích pacientů s CML v chronické fázi (CP) primární terapií pomocí TKI v rámci klinické studie dle stanoveného protokolu, definovaných kritérií a cytogenetické odpovědi. V rámci celkového počtu takto léčených pacientů byl medián věku 47 roků (rozmezí 15 až 85 roků). Většina pacientů (322, 69 %) měla nízké Sokalovo rizikové skóre a u 20 (4 %) pacientů byly při diagnóze mimo filadelfského chromozomu další chromosomální aberace klonálního charakteru. Medián doby sledování byl pro celý soubor pacientů 71 měsíců (rozmezí 3–130 měsíců) a medián léčby pomocí TKI 48 měsíců (rozmezí 11–130 měsíců).

Výsledky. Autoři identifikovali 61 pacientů ve věku 15 až 29 roků (AYA pacienti), což představovalo 13 % z celé studované populace. Imatinibem bylo léčeno 35 AYA pacientů (z nich 11 startovací dávkou 400 mg denně, 24 dávkou 800 mg denně), 13 pacientů dostávalo nilotinib a 13 dasatinib. Medián trvání terapie u AYA pacientů byl 39 měsíců (rozmezí 2–127 měsíců). Srovnání se staršími pacienty: I když AYA pacienti měli častěji splenomegalii (39 % vs. 23 %; $P=0,01$), signifikantně více jich bylo v nízké Sokalově rizikové skupině (84 vs. 67; $P=0,03$). Jiné signifikantní rozdíly nebyly zjištěny. Odpověď na terapii: Podle přijaté cytogenetické kategorizace odpo-

vědi (kompletní molekulární CMR; velká molekulární MMR; kompletní cytogenetická CCyR) jsou podíly dosažených odpovědí signifikantně vyšší u starších pacientů ve srovnání se skupinou mladších pacientů (AYA) s příznivějším trendem EFS u starších pacientů. Přežití EFS bylo měřeno jako doba od zahájení léčby k datu jakékoliv příhody během terapie (ztráta kompletní hematologické odpovědi, ztráta kompletní nebo velké cytogenetické odpovědi, přerušení terapie pro toxicitu nebo nedostatek účinnosti, nebo progresse do akcelerované nebo blastické fáze a úmrtí z jakékoliv příčiny v jakoukoliv dobu). Přežití do doby transformace do akcelerované nebo blastické fáze (TFS) a celkové přežití (OS) byly podobné v obou skupinách. Multivariátní analýza byla zaměřena na zjištění, zda AYA má nezávislý prognostický význam v rámci mnoha variabilních faktorů. Skupina pacientů AYA byla signifikantně spojena s nižší probabilitou dosažení MMR a CMR s trendem k signifikantnímu rozdílu ($P=0,06$) pro EFS a CCyR po úpravě proměnných. Práce uvádí podrobná data odpovědi na terapii i v časových odstupech, prognostickou signifikanci mladého věku a probabilitu dlouhodobých výsledků. Příčinou úmrtí u 3 AYA pacientů byla v jednom případě transformace do blastické fáze, v jednom případě komplikace po alogenní transplantaci kmenových buněk a v jednom případě automobilová nehoda. Alogenní transplantace byla provedena celkem u 7 pacientů po selhání iniciační terapie TKI. **Diskuse** se zabývá některými dřívějšími a novějšími pracemi zaměřenými na dopad věku na výsledky léčby u AYA populace i u jiných hematologických malignit a zhoubných nádorů. Dotýká se vztahu k biologickým nebo molekulárním determinantům, k farmakokinetice a jiným nebiologickým faktorům.

Závěr. Předložená analýza ukázala nepříznivý a neočekávaný trend ve výsledcích iniciační léčby chronické myeloidní leukemie v chronické fázi pomocí tyrosinkinázových inhibitorů u adolescentů a mladých dospělých pacientů ve věku 15–29 roků. Vysvětlení vyžaduje další studie této populace zaměřené na bližší pochopení rozdílů proti starším dospělým s cílem poskytnout další vhodná léčebná doporučení.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.