

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review**

# Nowe metody diagnostyczne w prognozowaniu i śledzeniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych przewlekłej białaczki szpikowej

*Recent developments in diagnostics and monitoring of tyrosine kinase inhibitors treatment response of chronic myeloid leukemia*

Joanna Wąclaw, Tomasz Sacha\*

Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska



## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 25.03.2016

Zaakceptowano: 19.04.2016

Dostępne online: 28.04.2016

Słowa kluczowe:

- CML
- IKT
- halving time
- monitorowanie leczenia
- digital PCR

Keywords:

- CML
- TKI
- Halving time
- Treatment response monitoring
- Digital PCR

## A B S T R A C T

Techniques of molecular biology are of key importance in diagnostics and monitoring of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) treatment response of chronic myeloid leukemia (CML). Although much has already been achieved in this field, new prognostic factors and developments in laboratory methods are constantly emerging.

Halving time is a new prognostic factor defined as the rate of BCR-ABL1 decline from baseline, assessed by estimating the number of days over which BCR-ABL1 halved. Among patients with >10% BCR-ABL1 at 3 months of therapy with TKI, the poorest-risk group can be distinguished by the slow rate of BCR-ABL1 decline from baseline. More common use of techniques, such as the whole exome sequencing and transcriptome sequencing will enable assessment of patients' genetic variation at diagnosis and may contribute to a prognostic score that will allow for optimization of therapy. Digital PCR built on traditional PCR provides highly sensitive absolute quantification of BCR-ABL1 transcript level without the need for standard curves and could further improve the treatment results in patients with CML.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Katedra Hematologii CMUJ, ul Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska. Tel.: +48 12 424 76 00; fax: +48 12 424 74 26.

Adres email: [sachatom@gmail.com](mailto:sachatom@gmail.com) (T. Sacha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.007>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML; *chronic myeloid leukemia*) jest chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku charakteryzującą się występowaniem onkogenu fuzyjnego BCR-ABL1, kodującego białko o konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej [1]. W ocenie rokowania i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych (IKT) kluczową rolę odgrywają badania diagnostyczne prowadzone metodami biologii molekularnej, a zwłaszcza RQ-PCR. Brak optymalnej odpowiedzi molekularnej, szczególnie w początkowej fazie terapii IKT, pozwala zidentyfikować pacjentów o dużym ryzyku niepowodzenia leczenia i progresji choroby [2]. Z kolei osiągnięcie przez pacjenta trwałej, głębokiej odpowiedzi molekularnej może być przesłanką do podjęcia próby odstawienia leczenia IKT [3, 4]. Warunkuje to konieczność poszukiwania coraz lepszych czynników prognostycznych, a także doskonalenia aktualnie stosowanych i wprowadzania nowych metod w diagnostyce molekularnej CML

### Czas 50% redukcji poziomu transkryptu BCR-ABL1 (HT; *halving time*) – nowy wskaźnik prognostyczny w leczeniu CML

Wczesna odpowiedź molekularna (EMR; *early molecular response*), definiowana jako poziom transkryptu po pierwszych 3 miesiącach terapii IKT, jest obecnie jednym z najważniejszych czynników prognostycznych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP; *CML-chronic phase*). Redukcja poziomu transkryptu BCR-ABL1 po pierwszych 3 miesiącach terapii IKT do  $\leq 10\%$  wiąże się z większą szansą uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR), mniejszym skumulowanym odsetkiem niepowodzenia terapii oraz większą szansą na uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS; *Event-Free Survival*) [2]. Marin i wsp. wykazali, że poziom transkryptu BCR-ABL1  $>10\%$  w 3. miesiącu leczenia koreluje z niższym odsetkiem uzyskiwanych przeżyć wolnych od progresji (PFS) oraz przeżyć całkowitych (OS) u pacjentów z CML-CP leczonych imatynibem. Co więcej, w analizie wieloczynnikowej EMR miała istotnie większe znaczenie rokownicze niż wszystkie pozostałe uwzględnione czynniki prognostyczne [5]. Kolejne badania potwierdziły istotny wpływ EMR na rokowanie u pacjentów leczonych nilotynibem oraz dazatynibem zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii [6, 7]. W efekcie EMR została uwzględniona w ocenie odpowiedzi na leczenie IKT w rekomendacjach ELN, NCCN oraz PALG [8–10]. Przy czym pomiędzy zaleceniami tych towarzystw istnieją rozbieżności. NCCN oraz PALG rekomendują zmianę IKT już w trzecim miesiącu terapii, jeśli poziom transkryptu BCR-ABL1 przekracza 10%, zakładając, że wykrycie takiego poziomu w dwóch niezależnie wykonanych testach (PALG) oznacza niepowodzenie leczenia [9, 10]. ELN wskazuje, że pojedyncze oznaczenie liczby kopii transkryptu w trzecim miesiącu nie pozwala jeszcze na rozpoznanie niepowodzenia terapii, a jedynie stanowi ostrzeżenie i zaleca wykonanie dodatkowego badania molekularnego oraz zmianę leku, jeśli

poziom transkryptu BCR-ABL1  $>10\%$  utrzymuje się w 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii [8].

Obserwacje ostatnich lat wskazują jednak, że nie u wszystkich chorych z poziomem transkryptu BCR-ABL1  $>10\%$  po pierwszych 3 miesiącach leczenia IKT rokowanie jest niekorzystne. Badania opublikowane niedawno dowiodły, że istotne znaczenie dla rokowania pacjenta ma również wczesna dynamika spadku poziomu transkryptu. Hanfstein i wsp. w pracy przedstawionej podczas dorocznego sympozjum ASH w 2013 r. wykazali, że u chorych na CML-CP leczonych imatynibem przyjęcie jako punktu odcięcia redukcji poziomu transkryptu BCR-ABL1 w trzecim miesiącu terapii do 0,35 wartości w momencie diagnozy (redukcja 0,46 log) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym z ryzykiem względnym (HR) 5,6 (95%CI 2,3–13,4;  $p < 0,001$  dla PFS) i pozwala wyodrębnić grupy chorych o ryzyku wysokim (16% pacjentów; 5-letnie PFS oraz OS odpowiednio: 77% i 83%) i niskim (84% pacjentów; 5-letnie PFS oraz OS odpowiednio: 96% i 98%) [11]. Pojęcie *halving time* definiowane jako czas potrzebny do uzyskania 50% redukcji poziomu transkryptu BCR-ABL1 względem wartości wyjściowej u indywidualnego pacjenta wprowadziła Branford i wsp. [12]. HT obliczany jest za pomocą formuły  $c = -\ln(2)/k$ , gdzie  $c$  to *halving time*,  $k$  to stopień zmiany poziomu transkryptu względem wartości wyjściowej podzielony przez liczbę dni od rozpoczęcia leczenia imatynibem do wykonania kontrolnego badania molekularnego;  $k = [\ln(b) - \ln(a)]/d$ , gdzie  $a$  to wyjściowa wartość poziomu transkryptu BCR-ABL1,  $b$  to wartość poziomu transkryptu w momencie wykonania kontrolnego badania molekularnego, a  $d$  to liczba dni pomiędzy tymi pomiarami. Wyniki badania Branford i wsp. po raz kolejny potwierdziły prognostyczne znaczenie poziomu transkryptu BCR-ABL1 w 3. miesiącu terapii ( $\leq 10\%$  vs  $>10\%$ ), jednakże analiza przeprowadzona w grupie 95 chorych z poziomem transkryptu BCR-ABL1 w trzecim miesiącu  $>10\%$  wykazała, że pacjenci z HT  $<76$  dni ( $n = 74$ ) mieli istotnie lepsze rezultaty leczenia niż chorzy z HT  $>76$  dni ( $n = 21$ ). Czteroletnie OS, wynosiło odpowiednio 95% i 58%,  $p = 0,0002$ ; PFS, 92% i 63%,  $p = 0,008$ ; przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS) 59% i 6%,  $p < 0,0001$ ; a większa odpowiedź molekularna, 54% i 5%,  $p = 0,008$  (Ryc. 1) W dodatkowej analizie wieloczynnikowej uwzględniającej m.in. grupę ryzyka pacjenta wg wskaźnika Sokala oraz stosowaną dawkę imatynibu (400 mg/d lub 600 mg/d albo 800 mg/d), HT był jedynym czynnikiem prognostycznym istotnie wpływającym na odsetki OS, PFS, FFS oraz MMR ocenianych po 4 latach leczenia w tej grupie chorych [12]. W kolejnym badaniu zaprezentowanym podczas sympozjum ASH w 2014 r. Branford i wsp. analizowali znaczenie HT po pierwszym miesiącu leczenia imatynibem u 521 pacjentów chorych na CML-CP w kontekście innych czynników prognostycznych, takich jak: wiek, płeć, wskaźnik Sokala oraz stosowana dawka imatynibu (400 mg/d lub 600 mg/d albo 800 mg/d). Pacjenci z HT  $\leq 11$  dni uzyskiwali istotnie większe odsetki MMR po 12 miesiącach leczenia, MR<sup>4,5</sup> oraz 4-letniego FFS. W jedno- i wielowariantowej analizie regresji tylko wskaźnik Sokala i HT w 1. miesiącu były czynnikami niezależnie prognozującymi MMR, MR<sup>4,5</sup> i FFS. Co więcej, pacjenci wysokiego ryzyka wg Sokala z HT

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328066>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328066>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)