

Vývoj léčby chronické myeloidní leukemie

MUDr. Hana Klamová, CSc. Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Souhrn: Spektrum účinné léčby chronické myeloidní leukemie (CML) se stále rozšiřuje. Od podávání cytoredukčních látek a interferonu alfa to byla alogenní transplantace krvetvorných buněk, první kurabilní léčba CML. Zcela zásadní změnu ve strategii léčby znamenal vstup inhibitorů tyrosinové kinázy (TKI) imatinibu, nilotinibu, dasatinibu, ponatinibu a bosutinibu do klinické praxe. Významně zlepšily prognózu onemocnění a jejich místo v léčbě je nezastupitelné. CML se tak stala dobře léčitelným chronickým onemocněním s pravděpodobností přežití 25 let a více. Jedním z dalších cílů vývoje léčby je také dosažení a trvání stabilní molekulární odpovědi s následným eventuálním ukončením léčby. To by vyřešilo nejen nežádoucí účinky dlouhodobé terapie, dosud prakticky doživotní, ale také zlepšilo kvalitu života a umožnilo nemocným vést plnohodnotný život bez výraznějšího omezení. Jsou také vyvíjeny postupy směřující k eradikaci leukemické kmenové buňky.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, interferon alfa, inhibitory tyrosinové kinázy, alogenní transplantace krvetvorných buněk, ukončení léčby

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění hemopoetické kmenové buňky spojené s translokací chromozomů 9 a 22 (9;22)(q34;q11), která vede ke vzniku Filadelfského chromozomu (Ph chromozom). Důsledkem aberace je vznik fúzního genu *BCR-ABL1*, který kóduje chimérický onkoprotein Bcr-Abl. Tato tyrosinová kináza je v cytoplasmě nekontrolovaně aktivována, ovlivňuje řadu signálních drah a je klíčovou molekulou, která vede k navození neoplastické transformace a vzniku onemocnění [1, 2]. Vývoj léčby CML znamenal, zvláště pak za posledních dvacet let, výrazné zlepšení prognózy, kdy se ze špatně léčitelné nemoci změnila díky novým lékům a terapeutickým postupům v chronické, dobře léčitelné onemocnění, kdy mají nemocní, kteří optimálně odpovídají na léčbu, přežití srovnatelné s přežitím běžné populace stejného věku.

Stále se rozšiřující možnosti léčby spolu s incidencí 0,8–1,2 nemocných na 100 000 obyvatel za rok a stále se zlepšující prognóza vedou k odhadu prevalence v celoevropském měřítku v roce 2050 na 400 000 nemocných [3].

Od arzeniku k alogenní transplantaci

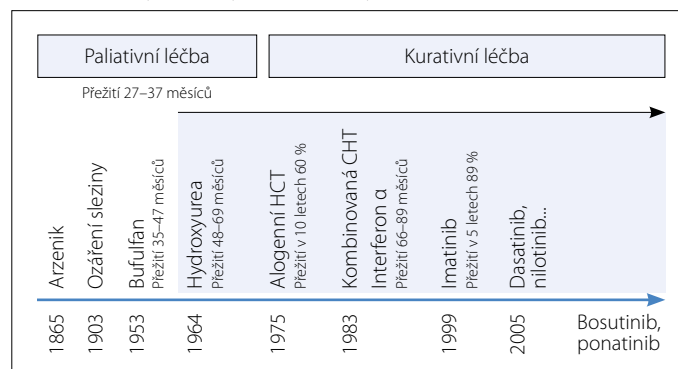
První zmínka o léčbě CML pochází z roku 1885, kdy byl poprvé podán v této indikaci arzenik. Prvními skutečně cytoredukčními látkami byly **busulfan** a **hydroxyurea**, používané od poloviny minulého století. Jednalo se však pouze o paliativní léčbu, která sice dokázala na určitou dobu příznaky nemoci potlačit a navodit hematologickou odpověď, ale její trvání bylo limitované. V osmdesátých letech 20. století vstoupil do klinické praxe **interferon alfa** (INF), látka s inhibičním účinkem na leukemickou buňku, schopností diferenciacího efektu a imunomodulace. Až do roku 2000 byl INF, eventuálně v kombinaci s cytosinarabinosidem, standardní léčbou pro pacienty, kteří nebyli léčeni alogenní transplantací. Projevy nežádoucích účinků (NÚ) léčby však vedly k časté redukci dávky, přerušování léčby a z toho plynoucímu malému počtu dosažených molekulárních odpovědí, doby jejich trvání a ztrátě účinnosti [4]. Je uváděn medián přežití 5 až 7 let. Žije však z té doby určitý počet pacientů, u kterých dosažená molekulární odpověď trvá dokonce i po ukončení léčby, což lze potvrdit vlastní, osobní zkušeností.

Důležitým mezníkem léčby CML byla **alogenní transplantace krvetvorných buněk** (HCT) s léčebným potenciálem v cytostatickém efektu přípravného režimu a v imunologické reakci darovaných lymfocytů proti nádorovým buňkám (graft vs. gvl leukemia). Od roku 1986, kdy byla v pražském ÚHKT provedena první transplantace, však byla u nemocných s CML indikována jako léčba první linie pouze u mladších pacientů, u kterých byl k dispozici *HLA* zcela shodný sourozenec. Od roku 1991, kdy se uskutečnila první transplantace od nepříbuzného dárce, byly počty každoročně transplantovaných pacientů s CML vysoké. Byla již možnost výběru dárce z registrů nepříbuzných dárců, byl používán méně toxický nemyeloablativní přípravný režim, což umožnilo transplantovat i starší pacienty, a zlepšila se také peritransplantační péče, podpůrná léčba.

Po zavedení inhibitorů tyrosinové kinázy (TKI) do klinické praxe se však počet transplantací CML výrazně snížil, v Evropě např. klesl na pouze 200 výkonů ročně. I když zůstává alogenní HCT prokázanou kurativní léčbou této nemoci, je spojena s rizikem vzniku někdy i život ohrožujících komplikací. V současné době je proto prováděna v chronické fázi CML pouze sporadicky, až po selhání léčby TKI, ev. jejich absolutní netoleranci. Pouze u pacientů s mutací *T315I*, o níž je známo, že neodpovídá na léčbu většinou dosud používaných TKI kromě ponatinibem, je po zhodnocení parametrů rizikovosti transplantace indikována.

U nemocných v pokročilejším stadiu choroby (v akcelerované fázi nebo při blastickém zvratu) je však její místo nezastupitelné.

Obrázek 1 Vývoj léčby chronické myeloidní leukemie.



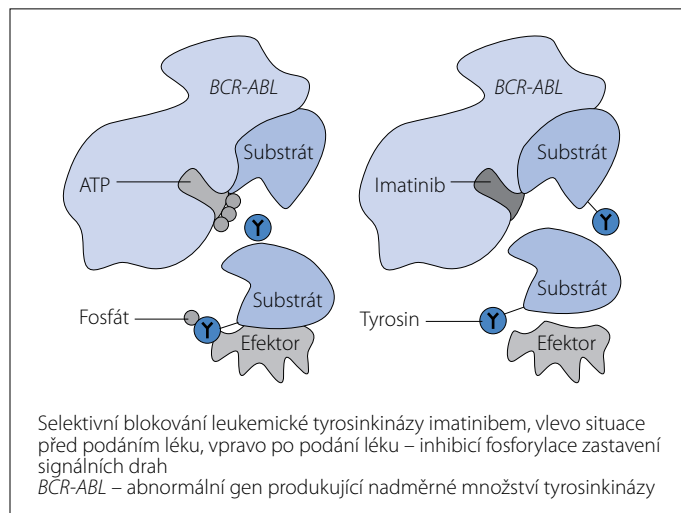
Po dosažení druhé chronické fáze pomocí kombinované chemoterapie a TKI je následně provedení alogenní HCT jedinou reálnou nadějí na dlouhodobé přežití [5].

Inhibitory tyrosinových kináz

Nové poznatky v molekulární biologii z období konce minulého století umožnily nejen poznání podstaty nemoci, ale také objev zcela nového principu léčby, když se cílená inhibice produkované tyrosinové kinázy Bcr-Abl stala hlavním terapeutickým cílem [6].

Od první v literatuře publikované informace o této možnosti proběhlo několik menších studií I. a II. fáze, zásadní však byla studie IRIS (International Randomised Study of Interferon versus STI-571) – mezinárodní randomizovaná klinická studie srovnávající efekt imatinibu oproti dosud používané léčbě INF a cytosinarabidosidem u pacientů v chronické fázi CML. Závěrečné zhodnocení výsledků studie jednoznačně potvrdilo významně lepší výsledky léčby imatinibem podávaným v dávce 400 mg/den, a to ve smyslu dosažení vyššího počtu cytogenetických i molekulárních odpovědí, celkového přežití a přežití bez události [7]. Po poměrně rychlém schválení Americkou lékovou agenturou (FDA) a následně také Evropskou lékovou agenturou (EMA) tak **imatinib** jako první TKI vstoupil do každodenní klinické praxe. Od roku 2001 bylo možno imatinib podávat také pacientům v ČR, nejprve po selhání předchozí léčby INF, následně také v první linii léčby. Celkové přežití takto léčených pacientů dosáhlo po deseti letech léčby 83 % [8].

Obrázek 2 Mechanismus účinku imatinibu.



V následujících letech opět po potvrzení efektu v rámci klinických studií vstoupily do klinické praxe další TKI – **dasatinib**, **nilotinib**, **bosutinib** (TKI druhé generace) a nejnověji také **ponatinib**, TKI třetí generace. Liší se jak z pohledu účinnosti, tak i tolerance.

Inhibitory tyrosinové kinázy jsou v současnosti standardem léčby CML. Jejich zavedení do klinické praxe znamenalo zcela zásadní změnu léčebného přístupu k pacientům a vedlo k doslova revolučnímu zlepšení prognózy většiny nemocných s významným prodloužením předpokládaného celkového přežití a přežití bez progresu nemoci [8, 10].

V současné době je pro léčbu CML v ČR dostupných pět TKI – imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib a ponatinib; bosutinib jen

v rámci schválení úhrady na základě § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Dle platných doporučení a SPC lze pro léčbu v první linii chronické fáze CML volit imatinib, nilotinib, dasatinib nebo ponatinib, v ČR mají však v současnosti úhradu v první linii léčby pouze imatinib a nilotinib. TKI volíme podle stanoveného vstupního rizika, které může být nízké, střední nebo vysoké, přítomných komorbidit pacienta, event. přítomnosti mutací v kinázové doméně BCR-ABL a také s ohledem k možným již známým NÚ léčby daného TKI. V případě situace definované jako rezistence k léčbě, tedy nedosažení optimální odpovědi ve stanovených časových intervalech (3., 6. a 12. měsíc od zahájení léčby), nebo progresi nemoci, kdy hovoříme o selhání léčby první linie, podáváme TKI druhé generace – dasatinib, nilotinib (v případě předchozí léčby imatinibem) nebo bosutinib (po schválení úhrady ZP). Podávání ponatinibu je indikováno zvláště při zjištění přítomnosti mutace T315I, vůči níž je pouze tento TKI účinný [9]. Možnost změnit typ podávaného TKI v situaci hodnocené jako selhání léčby nebo její netolerance za jiný typ TKI významně změnil průběh CML a zvýšil desetileté přežívání nemocných z 20 % na 80–90 % [10].

Současná léčebná doporučení, vycházející z doporučení ELN (European Leukemia Net), NCCN (National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org), ESMO (European Society for Medical Oncology – Evropská společnost klinické onkologie), České hematologické společnosti (ČHS ČLS JEP) a Doporučení CELL (Česká leukemická skupina pro život, www.leukemia-cell.org), většinou zatím doporučují trvalou léčbu TKI u všech nemocných s dosaženou optimální odpovědí a dobrou tolerancí léčby [10, 11]. Bude tomu tak ale také v blízké budoucnosti?

Vysoká účinnost TKI ve smyslu dosažení hlubokých molekulárních odpovědí jim zajišťuje zcela nepostradatelné místo v léčbě CML, ale současně otevírá cestu k dalším možnostem léčebných přístupů, kterým je např. možnost léčbu TKI ukončit.

Ukončení léčby inhibitory tyrosinové kinázy

Na terapii TKI je u 40–60 % nemocných dosahováno tzv. velkých molekulárních odpovědí (MMR) – poklesu hladiny transkriptu BCR-ABL1 na $\leq 0,1$ % – a tyto odpovědi trvají dlouhodobě. To vedlo k úvaze léčbu vysadit a sledovat, zda pacienti v molekulární remisi setrvávají i bez terapie (TKI). Výsledky první pilotní studie s vysazením TKI u CML v hluboké molekulární odpovědi

Obrázek 3 Cíle léčby chronické myeloidní leukemie.

Cíle léčby CML se v průběhu posledních let významně mění	
Období před IFN:	jakákoli odpověď
Éra interferonu:	CHR, CyR, (CCyR)
<i>Revoluční změnou v léčbě CML rok 1998 a 2001 –</i>	
Inhibitory tyrosinových kináz (uvedení do klinické praxe)	
Imatinib ve druhé linii:	CCyR, MR
Imatinib 1. linie + 2. linie dasatinib a nilotinib:	MMR
1. linie nilotinib, dasatinib:	MR4, MR4,5
Rok 2019: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib	
Dlouhodobé trvání MR4; MR4,5; MR5 – ukončení léčby?	
Vysvětlivky: CHR – kompletní hematologická remise; CCyR – kompletní cytogenetická remise; MMR – hladina transkriptů BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$; MR4 – hladina transkriptů BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$; MR4,5 – hladina transkriptů $< 0,0032\%$; MR5 – BCR-ABL1 $< 0,001\%$ IS	

publikoval za francouzskou pracovní skupinu pro CML Rousselot et al. v roce 2007 [12]. Zcela zásadní význam však měly výsledky multicentrické prospektivní studie STIM (STopIMatinib trial), do které bylo zařazeno celkem 100 pacientů s CML v chronické fázi (CP) léčených imatinibem déle než 3 roky a současně v hluboké molekulární odpovědi po dobu nejméně dvou let. Hodnoceny byly přežití bez molekulární rekurence (MRFS, tj. doba od vysazení do ztráty MMR) a podíl pacientů v MMR bez nutnosti užívání terapie (treatment free remission, TFR). Po 24 měsících od ukončení léčby zůstalo bez molekulární rekurence 38 % nemocných, kumulativní incidence molekulárního relapsu po 65 měsících byla 61 % [13].

O vysazení léčby TKI druhé generace imatinibu, dasatinibu a bosutinibu existuje zatím méně informací. Zajímavá je např. francouzská studie STOP 2G-TKI s vysazením dasatinibu nebo nilotinibu, kdy v předběžné analýze 52 hodnocených pacientů byla ztráta MMR zjištěna ve 46 % případů v mediánu 4 měsíců [14]. Z dalších lze jmenovat studie ENESTfreedom, ENESTPath, Dasfree.

Zatím největší studií zabývající se možností ukončit léčbu TKI je **EURO-SKI** (EUROpe Stop TKI) – celoevropská multicentrická klinická studie, projekt European Leukemie Net (ELN), kterého se účastnilo 61 center z 11 zemí Evropy včetně šesti hematologických center ČR. Do studie bylo zařazeno v letech 2012–2014 více než 800 pacientů v chronické fázi CML, léčených déle než tři roky TKI s hladinou transkriptu *BCR-ABL* $\leq 0,01$ % (MR4) trvající alespoň jeden rok [15]. Molekulární analýzy byly prováděny ve standardizovaných, validovaných EUTOS referenčních laboratořích. Hlavním cílem studie bylo zhodnotit trvání velké molekulární odpovědi po vysazení TKI a pokusit se definovat prognostické faktory, které vedly k molekulární rekurenci. Po 2 letech od vysazení zůstalo 52 % pacientů v molekulární odpovědi, při ztrátě MMR u ostatních pacientů a po opětovném nasazení bylo znovu docíleno molekulární odpovědi u 81 % nemocných. V mnohorozměrné analýze validovaných dat studie, zpracované v roce 2017, byla doba trvání MR4 delší než tři roky jediným signifikantním faktorem trvání MMR bez léčby (TFR), dalším možným je doba léčby TKI trvající více než šest let. Po dalších klinických a laboratorních

prediktivních faktorech bezpečného ukončení léčby se zatím pátrá [16].

Většina klinických studií, do kterých bylo zařazeno více než 2 500 pacientů, potvrzuje, že proces kontrolovaného vysazení je bezpečný a úspěšnost vysazení se pohybuje kolem 50 %. Klesá počet NÚ léčby, zlepšuje se kvalita života. V nejaktuálnějších doporučeních pro léčbu CML pro každodenní klinickou praxi dle NCCN, ESMO i ELN je již tato strategie léčby deklarována [17–19].

Závěr

Vývoj léčby CML doznal za posledních třicet let neskutečný posun v jejích možnostech. Od první zmínky o léčbě arzenikem to byly cytoredukční látky s pouze paliativním efektem a interferon alfa, který již byl schopen navodit cytogenetickou odpověď. Následovaly alogenní transplantace krvetvorných buněk, které byly v devadesátých letech minulého století první kurabilní léčbou CML a pro většinu mladých nemocných v té době léčbou první linie. Po impozantním vstupu – zavedení inhibitorů tyrosinové kinázy do klinické praxe po roce 2000 s vysokým počtem dosahovaných cytogenetických a molekulárních odpovědí se TKI staly zcela zásadní a nepostradatelnou léčbou onemocnění. CML se tak z nemoci život ohrožující s prognózou několikaletého přežití stala chronickým onemocněním s pravděpodobností přežití 25 let a více, které prakticky nezkracuje přirozenou délku života ve srovnání s běžnou populací dané věkové skupiny. A to je zcela unikátní skutečnost nejen v rámci hematologie, ale také celé onkologie. NÚ dlouhodobé léčby TKI, dosud prakticky doživotní, hledisko kvality života, ale také ekonomické aspekty byly hlavní motivací myšlenky ukončení léčby TKI nejen v rámci klinických studií, ale také v běžné klinické praxi. Současným cílem léčby CML je tedy dosažení stabilní hluboké molekulární odpovědi s možností následného ukončení léčby a dosažení dlouhodobého stavu trvající molekulární odpovědi bez potřeby treatment-free remission (TFR). Lze tedy hovořit o jedné z dalších reálných možností vývoje léčby CML. Další pak bude zacílení léčebných postupů nejen na *BCR-ABL1* kinázu, ale také na leukemickou kmenovou buňku a mechanismus imunitního dohledu.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Hana Klamová, CSc. | Ústav hematologie a krevní transfuze | U Nemocnice 2094/1, 128 20 Praha | e-mail: hana.klamova@uhkt.cz

NOVÉ KNIHY

Grada: Pavel Čepický

Gynekologické minimum pro praxi

Přehledná praktická publikace, která na našem trhu dosud chyběla. Je vhodná pro studenty lékařských fakult (zejména jako opakování před zkouškou), dále pro mladé lékaře před atestací a pro porodní asistentky. Publikace je psána stručně, obsahuje zásadní nezbytné informace, text obsahuje i pasáže psané petitem, které přinášejí informace navíc.

