

Imunologický profil pacientov s chronickou myelózou liečených inhibítormi tyrozínových kináz – literárny prehľad

Peter Rohoň^{1,2}, Kimmo Porkka², Satu Mustjoki²

¹Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

²Hematology Research Unit, Biomedicum Helsinki, Fínsko

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonovou poruchou hemopoetickej kmeňovej bunky s jej diferenciáciou prevažne do myeloidného radu. Inhibítory tyrozínových kináz (TKI) (imatinib, dasatinib, nilotinib) sú v súčasnosti štandardom liečby CML. Okrem inhibície BCR/ABL onkoproteínu zasahujú i tzv. off-target kinázy (napr. c-KIT, SRC, TEC). Mnohé z nich zohrávajú dôležitú úlohu v imunitnej odpovedi. In vitro štúdie poukazujú na imunosupresívny účinok TKI, veľmi obmedzené sú však údaje z in vivo analýz. Súhrnom je možné konštatovať, že pri liečbe dasatinibom dochádza u časti pacientov k výraznej aktivácii imunitnej odpovede, ktorá vyžaduje intenzívne sledovanie pacientov.

Kľúčové slová: chronická myelocytová leukémia, inhibítory tyrozínových kináz, imunomodulácia.

Immune profile of chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors – literary review

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder of hematopoietic stem cell with myeloid differentiation predominantly. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) (imatinib, dasatinib, nilotinib) are the current standard treatment in CML. In addition to the BCR-ABL oncoprotein, they also inhibit off-target kinases (e.g. c-KIT, SRC, TEC). Some of these kinases have physiological functions in immune responses. In vitro studies have implied immunosuppressive effects of TKI, but comprehensive data from in vivo analyses has been missing. In summary, in a distinct subgroup of dasatinib-treated patients, immune reactivity is significantly enhanced warranting careful follow-up.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, immunomodulation.

Onkologie 2010; 4(4): 247–250

Zoznam skratiek

ATKB – alogénna transplantácia krvotvorných buniek
CCyR – kompletná cytogenetická odpoveď (complete cytogenetic response)
CD – cluster of differentiation
CML – chronická myelocytová leukémia
CMR – kompletná molekulová odpoveď (complete molecular response)
dg. – diagnóza
IFN-α – interferón alfa
LGL – veľký granulárny lymfocyt
MMR – veľká molekulová odpoveď (major molecular response)
NK – natural killer cells
Ph – chromozóm Philadelphia
PK – periférna krv
Tc – cytotoxické T-lymfocyty
TCR – T-bunkový receptor
Th – pomocné T-lymfocyty
TKI – inhibítory tyrozínovej kinázy
Tregs – T-regulačné lymfocyty

Úvod

CML je najčastejšie sa vyskytujúcou chronickou myeloproliferáciou. Zahŕňa približne 15 % všetkých leukémií u dospelých, jej celková inci-

dencia osciluje medzi 0,6 až 2 novými prípadmi na 100 000 obyvateľov a rok. Medián veku v čase diagnózy je 55 rokov, mierna predominancia patrí mužom (1). Ochorenie je charakterizované vo väčšine prípadov translokáciou t (9; 22) (chromozóm Philadelphia), ktorá vedie k vytvoreniu BCR-ABL fúzeného génu. Ten kóduje BCR-ABL tyrozínovú kinázu s onkogénnou aktivitou (2).

Súčasným zlatým štandardom v liečbe CML je imatinib mesylát (Glivec, Novartis). Je selektívnym inhibítorom BCR-ABL tyrozínovej kinázy. V 70–90 % prípadov navodzuje kompletnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) v chronickej fáze CML (3). Vznik rezistencie k tejto molekule je aktuálne považovaný za najväčší terapeutický problém. V priebehu 5 rokov ohrozuje 20–30 % pacientov. Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) a nilotinib (Tasigna, Novartis) sú TKI 2. generácie, ktoré sa využívajú pri vzniku rezistencie alebo intolerance k imatinibu (4, 5). Liečba pomocou TKI je zatiaľ považovaná za celoživotnú, pretože po jej ukončení boli pozorované časté molekulové relapsy. Časť pacientov, ktorí dosiahnu molekulovú odpoveď, udrží po vysadení imatinibu remisiu choroby (6, 7). Mechanizmus spomínaného fenoménu je zatiaľ neznámy, jednou z možností je spojenie s anti-CML imunitou,

ktorá je indukovaná predchádzajúcou liečbou interferónom-α (IFN-α). Ukazuje sa tiež, že podávanie IFN-α reštauje imunitnú odpoveď BCR-ABL špecifických T-lymfocytov a ich schopnosť produkovať Th1 modulačné cytokíny, ktoré navodia cytotoxickú aktivitu v mikroprostredí (8).

Množstvo súčasných in vitro štúdií potvrdzuje inhibičný účinok TKI na imunitnú odpoveď (9, 10). Imatinib i dasatinib reverzibilne inhibujú proliferáciu T-lymfocytov, účinky dasatinibu sú však výraznejšie. Tento jav pravdepodobne súvisí s inhibíciou SRC kináz, ktoré zohrávajú významnú úlohu v aktivácii a proliferácii T- a B-lymfocytov (11). V kontraste s in vitro štúdiami bolo potvrdené, že dasatinib indukuje u časti pacientov expanziu T- a NK-buniek; to je spojené s výbornou liečebnou odpoveďou a nežiaducimi účinkami, ktoré majú charakter autoimunitných procesov (12). V niekoľkých kazuistikách pacientov liečených dasatinibom bola popísaná aktivácia oportúnnych infekcií (EBV, Pneumocystis jirovecii) (13).

Prehľad

V poslednej dobe sa množia dôkazy o in vitro účinkoch TKI na imunitné efektorové bunky, avšak in vivo štúdie odvodené z reálnej liečby pacientov

Když jsou pacienti
v chronické fázi CML
REZISTENTNÍ či
INTOLERANTNÍ
k imatinibu...

UDĚLEJTE DALŠÍ KROK S PŘÍPRAVKEM **SPRYCEL™ 100 mg** **JEDNOU DENNĚ**

**ÚČINNÝ
TRVALÝ
SNADNÉ
DÁVKOVÁNÍ**^{1,2}

SPRYCEL™ je indikován k léčbě dospělých s chronickou, akcelerovanou nebo myeloidní či lymfoidní blastickou fází chronické myeloidní leukémie (CML) s rezistencí nebo intolerancí k předchozí léčbě včetně léčby imatinibem.⁽³⁾

SPRYCEL™ je také indikován k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) s rezistencí nebo intolerancí k předchozí léčbě.⁽³⁾

⁽¹⁾ Kantarjian H. a kol. Cancer 2009; 115 (8): 4136–4147

⁽²⁾ Shah P. N. a kol. Haematologica 2010; 95 (2): 232–240

⁽³⁾ Sprycel™ Souhrn údajů o přípravku

SPRYCEL™
dasatinib

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU: SPRYCEL 20 mg potahované tablety, SPRYCEL 50 mg potahované tablety, SPRYCEL 70 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 20 mg, 50 mg a 70 mg. **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** Inhibitor protein kinázy. **ATC KÓD:** L01XE06. **INDIKACE:** SPRYCEL je indikován k léčbě dospělých s chronickou, akcelerovanou nebo blastickou fází chronické myeloidní leukémie (CML) s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu včetně imatinibu mesylátu. SPRYCEL je také indikován k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) a s lymfoidní blastickou fází CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Léčbu by měl zahájit lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s leukémií. Doporučená zahajovací dávka pro léčbu chronické fáze CML je 100 mg dasatinibu jednou denně. Doporučená zahajovací dávka pro léčbu akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fáze (pokročilé stadium) CML nebo Ph+ ALL je 140 mg jednou denně*, podávána perorálně. Tablety se nesmí drtit nebo krájet, musí se polykat celé. Sprycel může být podáván s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno nebo večer. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** Dasatinib je substrát a inhibitor enzymu CYP3A4. Proto existuje možnost interakce s jinými současně podávanými léčivými přípravky, které se metabolizují primárně enzymem CYP3A4 nebo jeho účinek modulují. Souběžné užívání dasatinibu a antagonisty H₂ (např. famotidin), inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazol) nebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu hořečnatého může snížit expozici dasatinibu. Pacienti s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou zahajovací dávku. Opatrnost je nutná, pokud pacienti musí užívat léčivé přípravky inhibující funkci krevních destiček nebo antikoagulanty. Podávání dasatinibu je spojeno s retencí tekutin. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:** Souběžné užití dasatinibu a léčivých přípravků, které jsou silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin), může zvýšit koncentraci dasatinibu. Proto se u pacientů léčených přípravkem SPRYCEL nedoporučuje systémové podávání silných inhibitorů CYP3A4. Léčivé přípravky, které indukují aktivitu enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, dexametazon, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo *Hypericum perforatum* neboli třezalka tečkovaná), mohou zvyšovat metabolismus a snižovat koncentraci dasatinibu v plazmě. U pacientů léčených přípravkem SPRYCEL je třeba zvážit použití antacid místo blokátorů H₂ nebo inhibitorů protonové pumpy. Antacida mohou být podávána do 2 hodin před nebo 2 hodiny po podání přípravku SPRYCEL. Viz Souhrn údajů o přípravku. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** SPRYCEL by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu léčby přípravkem SPRYCEL by se mělo kojení ukončit. Viz Souhrn údajů o přípravku. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** U většiny pacientů léčených přípravkem SPRYCEL se po určité době objevily nežádoucí účinky. Většina z nich byla mírného až středního stupně. Většina pacientů v chronické fázi CML intolerantních na imatinib tolerovala léčbu dasatinibem. V klinických studiích bylo doporučeno, aby léčba imatinibem byla ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby přípravkem SPRYCEL. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly retence tekutin (včetně pleurálního výpotku), průjem, kožní vyrážka, bolesti hlavy, krvácení, únava, nauzea, dušnost, bolest svalů a kostí, infekce, zvracení, kašel, bolesti břicha a pyrexie. U 5% pacientů byla hlášena febrilní neutropénie související s podáváním léčiva. Různé nežádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plicní edém a perikardiální výpotek se superficiálním edémem nebo bez něj, lze souhrnně popsat jako „retence tekutin“. Použití dasatinibu je spojeno s případy retence tekutin stupně 3 nebo 4 u 10 % pacientů. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG, Uxbridge, Velká Británie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** SPRYCEL 20 mg: EU/1/06/363/001, SPRYCEL 50 mg: EU/1/06/363/002, SPRYCEL 70 mg: EU/1/06/363/003. **DATUM REGISTRACE:** 20. listopad 2006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** květen 2010. Výdej přípravku SPRYCEL je vázán na lékařský předpis. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dříve než předepíšete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Olivova 4/2096, 110 00 Praha 1, tel: +420 221 016 111.

POUZE PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

*Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku

S určitou opatrností můžeme tvrdit, že u pacientů s imunoaktivovaným profilem dochází k indukci populace lymfocytů s antileukemickou aktivitou. K tomuto tvrzení přispěla i přítomnost zvýšeného počtu TCR- $\gamma\delta$ T-lymfocytů; recentné práce totiž naznačují, že spomínaná bunková populace má zásadné postavení při rozvoji hematologických malignit (23). Pochopitelně, potvrzení těchto hypotéz vyžaduje realizaci podstatně většího počtu analýz.

Závěry

Inhibitory tyrozinových kináz blokují onkoprotein BCR-ABL, nadřazok též modulují aj jiné kinázy (např. c-KIT, TEC, SRC). Mnohé z nich mají významné fyziologické funkce v imunitním systému (off-target účinky). Ukazuje se, že nejmä pacienti liečení dasatinibom majú alterované niektoré komponenty imunitného systému, ktoré sa podobajú obrazu chronickej antigénovej stimulácie. Naše výsledky zdôrazňujú dôležitosť starostlivého a dlhodobého sledovania týchto účinkov, ktoré sa môžu vyskytovať len v malej skupine pacientov a môžu mať v budúcnosti i terapeuticky užitočné aplikácie.

*Práca je podporená: MSM 6198959205
MŠMT ČR a LF_2010_004.*

Literatúra

1. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2009; 22: 295–302.
2. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343–3356.
3. Indrák K, Faber E, Jarošová M. Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) v éře imatinibu. *Vnitř. Lék.* 2009; 55: 65–73.
4. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and imatinib-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204–3212.
5. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN 107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. *Cancer Cell* 2005; 7: 129–132.
6. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
7. Mustjoki S, Rohon P, Rapakko K, et al. Low or undetectable numbers of Philadelphia chromosome-positive leukemic stem cells (Ph (+) CD34+ CD38neg) in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission after tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia* 2010; 24: 219–222.
8. Reuben JM, Lee BN, Johnson H, et al. Restoration of Th1 cytokine synthesis by T cells of patients with chronic myelogenous leukemia in cytogenetic and hematologic remission with interferon-alpha. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1671–1677.
9. Weichsel R, Dix C, Wooldridge L, et al. Profound inhibition of antigen-specific T-cell effector functions by dasatinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2484–2491.
10. Dietz AB, Souan L, Knutson GJ, et al. Imatinib mesylate inhibits T-cell proliferation in vitro and delayed-type hypersensitivity in vivo. *Blood* 2004; 104: 1094–1099.
11. Blake S, Bruce Lyons A, Fraser CK, et al. Dasatinib suppresses in vitro natural killer cell cytotoxicity. *Blood* 2008; 111: 4415–4416.
12. Mustjoki S, Eklom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1398–1405.
13. Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *European journal of clinical investigation* 2009; 39: 1098–1109.
14. 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; 23: 2408–2417.
15. Kreutzman A, Juvonen V, Karisto V, et al. Mono/oligoclonal T- and NK-cells are common in chronic myeloid leukemia patients at diagnosis and expand during dasatinib therapy. *Blood* 2010; DOI 10.1182/blood-2009-12-256800.
16. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, et al. Effect of a p210 multipetide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *The Lancet* 2005; 365: 631–632.
17. Rezvani K, Grube M, Brenchley J, et al. Functional leukemia-associated antigen-specific memory CD8+ T cells exist in healthy individuals and in patients with chronic myelogenous leukemia before and after stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2892–2900.
18. Rohon P, Mustjoki S, Porkka K. Differential Effects of Imatinib and Dasatinib On Immune Effector Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). *ASH 2009*, abstract 3285.
19. Mustjoki S, Lundan T, Knuutila S, et al. Appearance of bone marrow lymphocytosis predicts an optimal response to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2007; 11: 2363–2368.
20. Ke X, Wang J, Li L, et al. Roles of CD4+CD25 (high) FOXP3+ Tregs in lymphomas and tumors are complex. *Front Biosci* 2008; 13: 3986–4001.
21. Steegmann JL, Moreno G, Alaez C, et al. Chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of interferon alpha and subsequently treated with imatinib show reduced immunoglobulin levels and hypogammaglobulinemia. *Haematologica* 2003; 7: 762–768.
22. Rohon P, Porkka K, Mustjoki S. Effect of tyrosine kinase inhibitors on regulatory T-cells (Tregs) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Haematologica* 2008; 93(s1): 44.
23. Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, et al. CD8+ memory T cells predominate over naive T cells in therapy-free CML patients with sustained major molecular response. *Leuk Res* 2009; 9: 164–165.

MUDr. Peter Rohoň

*Hemato-onkologická klinika FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
peter.rohon@centrum.cz*