

Koncept přerušení biologické léčby tyrozinkinázovými inhibitory u chronické myeloidní leukemie

Pavel Dvořák^{1,2}, Daniel Lysák³, Samuel Vokurka³, Věra Vozobulová³

¹Ústav lékařské genetiky LF UK v Plzni a FN Plzeň

²Ústav biologie LF UK v Plzni

³Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

Podávání imatinib mesylátu (tyrozinkinázový inhibitor – TKI – 1. generace) se stalo standardní léčbou pacientů s chronickou myeloidní leukemií (CML), prokazatelně navozuje dlouhodobé odpovědi a prodlužuje čas do progresu onemocnění. European LeukemiaNet (ELN) v současnosti pro běžnou praxi doporučuje trvalou léčbu pro pacienty, kteří odpovídají optimálně na léčbu TKI standardní dávkou. Trvalé užívání TKI však může přinášet různé problémy. Zvyšující se počet pacientů odpovídá velmi rychle na cytogenetické úrovni a poté dále dosahuje redukce hladiny BCR-ABL1 transkriptu pod detekční možnosti i vysoce senzitivních molekulárně genetických metod. Sledování takto dlouhodobě stabilizovaných pacientů navodilo myšlenku, že někteří pacienti by mohli být považováni za „funkčně vyléčené“ a mít prospěch z eventuálního cíleného přerušení léčby TKI. Tato myšlenka je v současné době intenzivně studována na úrovni klinických studií po celém světě. V této oblasti však před námi stále stojí mnoho nevyřešených otázek. Především jsou to otázky týkající se definice „funkčního vyléčení“ CML, výběru vhodných pacientů pro přerušení léčby, managementu dispenzarizace pacienta po vysazení TKI a znovuzahájení léčby, dojde-li k relapsu onemocnění.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, tyrozinkinázové inhibitory, přerušení léčby.

Discontinuation of biological therapy with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients

Imatinib mesylate, the first tyrosine kinase inhibitor (TKI) approved for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), became the standard of care, induces durable responses and prolongs event-free survival and progression-free survival. However, if TKI therapy is required indefinitely, then this ongoing drug exposure raises its own problems. Long-term follow-up indicates that an increasing proportion of patients treated with TKI have prompt cytogenetic response and achieve reductions in BCR-ABL1 transcripts to a level that is undetectable by very sensitive molecular genetic methods. Observation of the stability of such responses over long follow-up suggests that such patients may be “functionally cured” of CML and thus potentially eligible for TKI therapy discontinuation. At present, therapy discontinuation in CML is not recommended in routine practice and is under active investigation in several clinical studies worldwide. Many questions remain regarding definition of “functional cure” in CML, which patients are most eligible for safe therapy discontinuation, and what management strategies are recommended post discontinuation, especially regarding subsequent molecular relapse.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, treatment discontinuation.

Onkologie 2014; 8(3): 129–130

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální onemocnění hematopoetické kmenové buňky vzniklé na podkladě translokace t(9;22)(q34;q11) mezi chromozomy 9 a 22. Při této translokaci vzniká nový fúzní gen **BCR-ABL1** ležící na derivovaném chromozomu 22 historicky nazývaném Filadelfský chromozom (Ph chromozom). Příslušný kódovaný protein bcr-abl1 má konstitutivní tyrozinkinázovou aktivitu. Léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) u CML specificky blokuje konstitutivní aktivitu bcr-abl1 kinázy a efektivně redukuje maligní klon. Podávání imatinib mesylátu (TKI 1. generace) se stalo standardní léčbou pacientů s CML, která prokazatelně navozuje dlouhodobou odpověď a prodlužuje čas do progresu onemocnění (1–3). Tým expertů sdružených v European LeukemiaNet (ELN) v současnosti doporučuje, aby

pacienti, kteří optimálně odpovídají na léčbu TKI, pokračovali v léčbě standardní dávkou trvale (3). Možnost přerušení léčby je ELN doporučována jen v prostředí kontrolované prospektivní klinické studie nebo za specifických situací u jednotlivých pacientů, např. při těhotenství u žen, které dosáhly optimální odpovědi na léčbu po dobu minimálně 2 let (3). Trvalé užívání TKI však přináší praktické problémy ve formě toxicity léčby, riziku vzniku rezistence i zvýšených nákladů.

Koncept přerušení

Na základě dlouhodobých kontrol pacientů s CML léčených TKI bylo ve více studiích (IRIS, ENESTnd, DASISION) konstatováno, že zvyšující se počet pacientů odpovídá velmi rychle na cytogenetické úrovni a poté dále dosahuje redukce hladiny **BCR-ABL1** transkriptu pod detekční

možnosti i vysoce senzitivních molekulárně genetických metod. Sledování takto dlouhodobě stabilizovaných pacientů navodilo myšlenku, že někteří pacienti by mohli být považováni za „funkčně vyléčené“ a mít prospěch z eventuálního přerušení léčby TKI (1, 2, 4). Tato myšlenka je v současné době intenzivně studována na úrovni klinických studií po celém světě. V této oblasti však před námi stále stojí mnoho nevyřešených otázek. Především jsou to otázky týkající se definice „funkčního vyléčení“ CML, výběru vhodných pacientů pro přerušení léčby, managementu dispenzarizace pacienta po vysazení TKI a znovuzahájení léčby, dojde-li k relapsu onemocnění.

Hodnocení odpovědi na léčbu

Odpověď na léčbu TKI je dle mezinárodních doporučení (National Comprehensive Cancer

Network – NCCN, ELN) sledována pomocí metody kvantitativní polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí (qRT-PCR) ve vzorku kostní dřeně nebo periferní krve. Pokračuje snaha o celosvětové standardizování interpretace výsledků hodnocení této metodiky (International Scale – IS). Dosažení kompletní molekulární remise (CMR) je definováno jako hladina **BCR-ABL1** transkriptu, kterou již nelze detekovat pomocí qRT-PCR. Skutečná velikost této hladiny je však ovlivněna senzitivností konkrétní použité metodiky a bude zřejmě upravována s pronikáním neustále citlivějších přístupů do laboratorní praxe (nested PCR, digitální PCR). Doporučení ELN i NCCN jsou sledovat hladinu **BCR-ABL1** transkriptu každé 3 měsíce v průběhu léčby TKI. Odborníci zatím nejsou sjednoceni na tom, jak dlouhou dobu pacienty sledovat, než by je bylo možné prohlásit za „funkčně vyléčené“, ani v jakém časovém intervalu pokračovat ve sledování po případném vysazení léčby. „Funkční vyléčení“ CML by také mohlo být definováno naopak až po vysazení léčby TKI, pokud by bylo úspěšné (1).

Současné data o přerušení léčby

Zatím největší prospektivní studií zaměřenou na přerušení léčby imatinibem byla nerandomizovaná Stop Imatinib (STIM) studie. Léčba byla přerušena u pacientů, kteří dosáhli CMR (definovanou jako nedetekovatelný **BCR-ABL1** transkript se senzitivitou větší nebo rovno 5 log pod IS základní hladinou) po minimálně 2 roky (2). Ze 100 pacientů zahrnutých do této studie 58 mělo molekulární relaps s mediánem sledování 7 měsíců, 3 pacienti měli molekulární

relaps s mediánem sledování 30 měsíců a 39 zůstalo v CMR po mediánu sledování 22 měsíců (1, 2). V další prospektivní studii TWISTER byl imatinib vynechán u 40 pacientů, kteří byli v CMR (tentokrát definované jako větší nebo rovno 4,5 log pod IS základní hladinou) také po minimálně 2 roky. Po mediánu sledování 42 měsíců 18 pacientů nemělo molekulární relaps (5). Tyto výsledky podporují oprávněnost konceptu přerušení léčby TKI u CML v prostředí klinické studie. Další mnohé studie intenzivně probíhají po celém světě. Např. v USA jsou to NCT01073436 a ENESTgoal, v Evropě STIM 2, STOP 2GTKI a EUROSKE.

Aktivní účast 6 pracovišť z České republiky v evropské multicentrické studii EUROSKE koordinuje Interní hematologická a onkologická klinika (IHOK) FN Brno a LF MU.

Omezení současných dat

Publikované studie zatím nebyly jednotné v identifikaci faktorů předpovídajících trvání CMR po vysazení léčby TKI, jedním z vysvětlitelných je malý počet pacientů zařazených do studií. Také v úvodních kritériích, podle nichž byli pacienti do studií zařazováni, nejsou zatím studie zdaleka jednotné. K předpokládanému vyššímu úspěchu přerušení léčby u TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib) chybí zatím validní výsledky.

Závěr

Zavedení biologické léčby ve formě TKI do léčby CML znamenalo opravdovou revoluci jak po stránce managementu léčby, tak i výborných klinických výsledků. CML se pro velkou

část pacientů stala opravdu chronickou nemocí. Léčba TKI je však v současné době plánována jako trvalá, což může přinášet nové problémy. Myšlenky na přerušení této léčby se rychle přesouvají z teoretické roviny do fáze klinických studií a v blízké době přinesou praktické zkušenosti s touto alternativou v léčbě i zajímavé poznatky o chování CML.

Literatura

1. Mauro MJ. Striving to achieve safe, permanent treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013; 37: 1395–1403.
2. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029–1035.
3. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
4. Kim DW. Recent advances in the path toward the cure for chronic myeloid leukemia. *Korean J Hematol* 2011; 46: 169–74.
5. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER Study. *Blood* 2013; 122: 515–522.

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 19. 5. 2014

RNDr. Pavel Dvořák

Univerzita Karlova v Praze Lékařská fakulta v Plzni
Ústav biologie
Karlovská 48 301 66 Plzeň
Pavel.Dvorak@lfp.cuni.cz