

# 20 let klinických zkušeností s léčbou chronické myeloidní leukemie inhibitory tyrosinové kinázy

**Edgar Faber**

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

K práci Slezáková K et al. Súčasná možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lék* 2020; 66(4): 214–224.

Mimo okruh odborníků věnujících se chronické myeloidní leukemii (CML) pravděpodobně málokdo ví, že v červenci roku 2019 tomu bylo právě 20 let, co se rozhodovalo o zahájení studií 2. a 3. fáze s imatinibem. Ještě nebylo ukončeno klinické zkoušení 1. fáze, ale všem odborníkům, kteří se účastnili studie, bylo jasné, že lék má u CML velký potenciál. Proto experti zaměřeni na CML pověřili během konference v Biarritz ve Francii prof. Goldmana, aby připravil dopis vedení firmy Novartis, která s pokračováním studií údajně váhala. Na Olomouckých hematologických dnech (2019), ale také na 21. výroční konferenci Johna Goldmana věnované biologii a léčbě CML v Bordeaux o tom mluvil prof. Rüdiger Hehlmann z Heidelbergu. Těžko říci, co nakonec ovlivnilo vedení Novartisu, aby „dalo molekule zelenou“, ale jisté je, že to mělo radikální dopad nejen na léčbu CML, ale následně i na terapii řady dalších nádorů, u nichž se nyní standardně používají inhibitory tyrosinové kinázy (TKI). Imatinib údajně představuje jeden z největších komerčních úspěchů ve farmaceutickém průmyslu vůbec, ale v hemato-onkologii jednoznačně znamená úspěch, o dosažení kterého si můžeme u jiných diagnóz nechat zdát. Jistě lze diskutovat, co může být důležitějším cílem léčby v onkologii, než vyrovnání pravděpodobnosti přežití pacientů se šancí na přežití ostatní zdravé populace. V přehledném příspěvku MUDr. Slezákové a spoluautorů z Bratislavy se nicméně můžete dočíst, že to může být ještě další cíl, a to úspěšně ukončit pacientům s CML dlouhodobou udržovací léčbu (1). Když byli nemocní s CML léčeni ještě interferonem, tak tuto možnost prof. Talpaz nazval „operational cure“ (funkční vyléčení) (2). Tehdy

bylo o přerušení léčby interferonem možné uvažovat u méně než 10 % dlouhodobě léčených pacientů. Dnes se odhaduje, že TKI bude moci přerušit bezpečně více než 20 % pacientů. Ti si pravděpodobně udrží tzv. hlubokou molekulární odpověď bez potřeby obnovení dlouhodobé léčby TKI. Všichni ostatní, u nichž bylo přerušení léčby neúspěšné (je to přibližně 50 % pacientů, u nichž byla v klinických studiích léčba přerušena) se nicméně musí k léčbě vrátit. Naštěstí po obnovení léčby prakticky ve všech případech opět dosáhnou hlubokou molekulární odpověď. V článku MUDr. Slezákové se kromě jiného můžete dočíst, které klinické studie vedly k postupnému zavedení pěti TKI, které jsou aktuálně dostupné v běžné klinické praxi, jak postupovat při výběru TKI a jaké nežádoucí účinky můžete očekávat. Nežádoucí účinky představují při velmi dobré účinnosti všech používaných TKI důležitý aspekt, kterým se řídí výběr TKI pro daného pacienta. Komorbidita při rostoucím věku nemocných totiž nyní představuje důležitější příčinu mortality nemocných než samotná CML (3).

Co můžeme u CML očekávat v budoucnu? Hematologové očekávají další zlevnění léčby, protože po zavedení významně levnějších generik imatinibu se očekává v blízké budoucnosti vypršení patentových práv u dasatinibu a nilotinibu. Odborníci doufají, že problém rezistence na léčbu TKI bude vyřešen současným podáním asciminibu, inhibitoru, který působí mimo katalytickou doménu leukemické tyrosinové kinázy. Průběžné výsledky studií fáze 1 jsou povzbudivé (4). Pak by už zbývalo vyřešit jen problém vysoce rizikových pacientů diagnostikovaných v pokročilých fázích onemocnění nebo náhle progredujících do blastického zvratu během časných fází léčby TKI. Těchto pacientů naštěstí není mnoho, nicméně bez možnosti provedení transplantace krvetvorných buněk mají velmi špatnou prognózu.

## LITERATURA

1. Slezáková K, Mistrík M, Bátorová A. Súčasná možnosti liečby BCR-ABL1 pozitívnej chronickej myelocytovej leukémie u dospelých pacientov. *Vnitř Lék* 2020; 66(4): 214–224.
2. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532–538.
3. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood* 2015; 126: 42–49.

4. Rea D, Lang F, Kim DW, et al. Asciminib, a Specific Allosteric BCR-ABL1 Inhibitor, in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Carrying the T315I Mutation in a Phase 1 Trial. *Blood* 2018; 132 (Supl. 1): 792.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:  
prof. MUDr. Edgar Faber, CSc., Edgar.Faber@fnol.cz  
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): E2  
Článek přijat redakcí: 26. 9. 2019