

Léčba pacientů s chronickou myeloidní leukémií – nečekaný anebo očekávaný průnik onkologie a vnitřního lékařství?

Daniela Žáčková

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

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

Zavedení specifických inhibitorů tyrozinkinázy (TKI) do terapie pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) před téměř 20 lety vedlo k zásadní proměně do té doby fatálního nádorového onemocnění s mediánem přežití pohybujícím se v rozmezí 3–5 let v době zvladatelné chronické onemocnění nezkracující očekávanou délku života (1). Vskutku revoluční změna v terapeutickém přístupu k pacientům s CML přesáhla hranice hematologické onkologie a cílená léčba pomocí perorálně užívaných tablet TKI, prodlužujících přežití na úroveň celkové populace, se stala paradigmatem pro léčbu nádorových onemocnění jako takových. Původní představa o dlouhodobé až celoživotně podávané terapii, motivovaná obavou z relapsu onemocnění při prokázané rezistenci leukemických kmenových buněk vůči působení TKI, vzala za své poté, co se v řadě studií podařilo u některých pacientů dosahujících hluboké molekulární remise léčbu kontrolovaně vysadit (2–5). Dosažení stavu remise bez nutnosti trvalého užívání léků (treatment-free remission – TFR) se tak stalo novým cílem léčby pacientů s CML, blízcím se úplnému vyléčení z nádorového onemocnění.

I přes nesporné úspěchy a nebyvalý pokrok na poli léčby CML zůstává stále ještě celá řada nevyřešených otázek. Samotné setrvalé TFR je dosahováno u zhruba jen 50 % pacientů, kteří se o vysazení pokusí. U ostatních pacientů je po zpravidla pouze molekulárním návratu nemoci léčba obnovována s jen hypotetickou šancí na další vysazení, soustředěnou do omezeného okruhu pouze několika klinických studií. Klíč k úspěchu dosažení setrvalé TFR stále není znám i přes extenzivní snahu o odhalení potenciálních prediktivních faktorů. Nejvíce bodů dosud nasbíraly délka předchozí léčby TKI a délka trvání hluboké remise před vysazením, nicméně robustní prediktor, ať už klinický či biologický, stále chybí. Třebaže se pokusy o vysazení TKI jeví poměrně bezpečnými ve smyslu velmi rychlého obnovení velké molekulární remise u téměř všech pacientů po opětovném zahájení užívání TKI a nepřítomnosti obávaných progresí do pokročilých fází onemocnění, stále nevíme, jaký bude osud pacientů po delší době od vysazení. Velmi pozdní návraty

onemocnění nelze spolehlivě vyloučit vzhledem k sice ojedinělým, ale jasně prokázaným relapsům CML i mnoho let po úspěšně provedené alogenní transplantaci krvetvorných buněk (6). Poměrně záhy po vysazení můžeme čelit původně nečekaným problémům v podobě kloubně-svalových bolestí, označovaných jako syndrom z vysazení TKI (TKI withdrawal syndrome – TWS) a postihujících až 1/3 pacientů vysazujících léčbu. A konečně, zcela zásadní limitací vysazování je fakt, že úspěšného vysazení TKI dosáhne méně než 20 % ze všech pacientů s CML.

Naprostá většina pacientů tedy vyžaduje léčbu dlouhodobou, účinnou a zejména dobře snášenou. Právě tolerance léčby, či naopak výskyt jejích nežádoucích účinků (NÚ) vystupují v kontextu dlouhodobé terapie do popředí zájmu. Autoři Slezáková et al. ve svém přehledovém článku přináší ucelený a podrobný přehled současných možností léčby CML s důrazem kladeným na předložení důkazů o účinnosti jednotlivých přípravků nejen ve studiích, ale i v klinické praxi. Neméně prostoru pak věnují výskytu a řešení jednotlivých projevů nesnášenlivosti (7). Pokud se typický cílový čtenář časopisu *Vnitřní lékařství* necítí zcela komfortně při četbě pasáží o významu pravidelného monitorování hladiny BCR-ABL1 transkriptů pomocí speciálních citlivých vyšetřovacích metod či se ztrácí ve výčtu podílů různých typů léčebných odpovědí dosahovaných jednotlivými TKI, při popisu NÚ se rázem ocitá ve známých vodách veskrze interní terminologie. Pokud pomineme sice obtěžující, často dlouhodobě přetrvávající a kvalitu života negativně ovlivňující NÚ prototypu TKI imatinibu, jakými jsou např. bolesti a křeče svalů, únava, otoky víček či dyspeptické obtíže, které ale nikterak nenaruší aureolu imatinibu coby nejbezpečnějšího preparátu z řady TKI, pozornost se upíná zejména k NÚ TKI vyšších generací, které mohou být velmi závažné až život ohrožující. Jak opakovaně zdůrazňuje Slezáková et al, jsou to jednak poměrně časté, až u 1/3 pacientů se objevující pleurální výpotky a naštěstí vzácná, ale závažná plicní arteriální hypertenze, které provázejí léčbu dasatinibem, a dále pak arteriální uzávěry v podobě ischemické choroby dolních končetin, cévních mozkových příhod a ischemické choroby srdeční popisované ve zvýšené míře při léčbě ponatinibem a nilotinibem, který navíc negativně ovlivňuje metabolismus glukózy a lipidů (8–11).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D., zackova.daniela@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: *Vnitř Lék* 2020; 66(2): e3

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2019