

Inhibitory tyrozinových kináz – zásadní změna v prognóze chronické myeloidní leukemie

H. Klamová

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: Chronická myeloidní leukemie (CML) je příkladem nádorového onemocnění, u kterého vedlo odhalení jeho molekulární podstaty k vývoji specifické cílené molekulární léčby, jejímž prvním představitelem je imatinib. Zavedení dalších inhibitorů tyrozinových kináz nilotinibu a dasatinibu do klinické praxe znamenalo nejen převratnou změnu v léčebném přístupu k CML, ale doslova revolučním způsobem zlepšilo také jeho prognózu a kvalitu života. Onemocnění s původně fatální prognózou se u pacientů diagnostikovaných v chronické fázi změnilo v onemocnění s očekávaným mediánem přežití odhadovaným na více než 25 let.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie – inhibitory tyrozinových kináz – imatinib – dasatinib – nilotinib

Tyrosine kinase inhibitors – major change in the prognosis of chronic myeloid leukaemia

Summary: Chronic myeloid leukaemia (CML) is an example of a tumour disease, in which the discovery of its molecular principle resulted in the development of the specific targeted molecular treatment with the first representative being imatinib. The introduction of other tyrosine kinase inhibitors, nilotinib and dasatinib, into the clinical practice meant not only a revolutionary change in the treatment approach to CML but literally an epochal improvement of the prognosis and quality of life. The disease with an originally fatal prognosis in patients diagnosed in the chronic stage has changed into a disease with the expected survival rate median estimated to be more than 25 years.

Key words: chronic myeloid leukaemia – tyrosine kinase inhibitors – imatinib – dasatinib – nilotinib

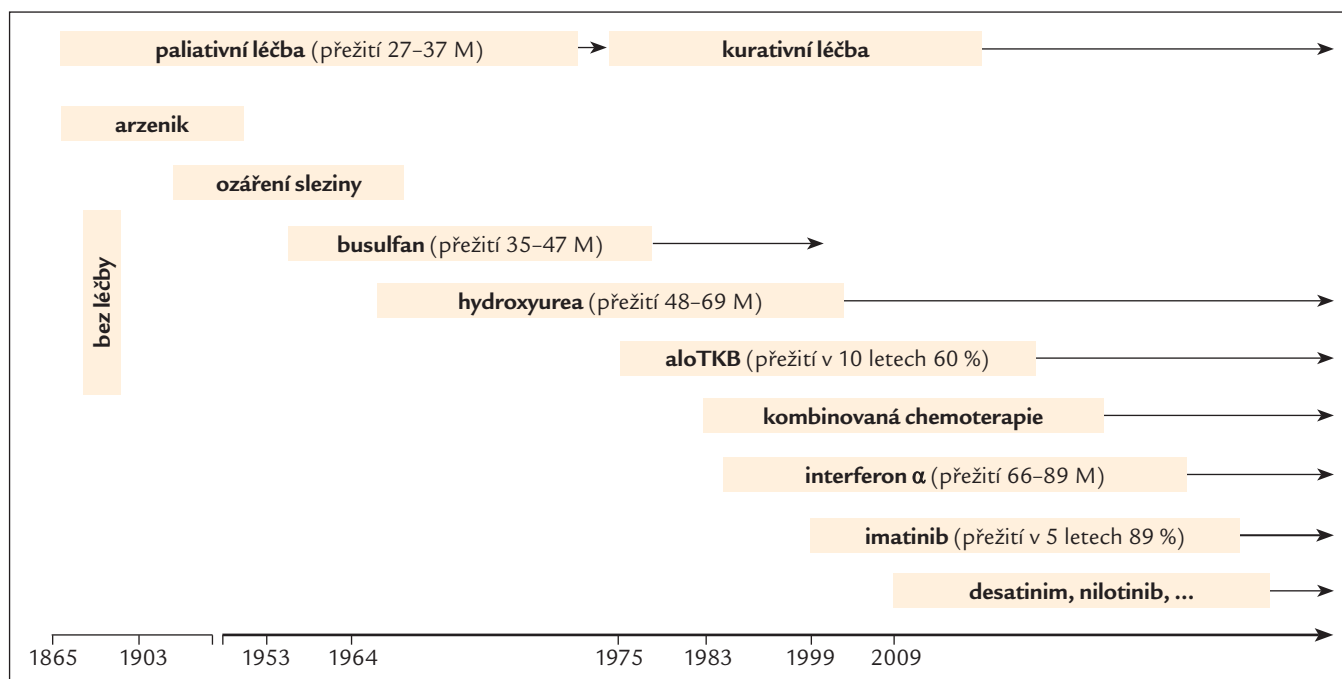
Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální nádorové onemocnění vznikající neoplastickou transformací hemopoetické kmenové buňky, které představuje 15 % všech leukemií, 20–25 % leukemií v dospělosti a 3–5 % v dětském věku [1]. Celková incidence je 1–1,5 nových onemocnění na 100 000 obyvatel za rok s mírnou predispozicí mužů (1,4 : 1). Počet nových onemocnění narůstá s přibývajícím věkem, medián věku při stanovení diagnózy je 65 let [2].

CML je vůbec první nádorovou chorobou, u které byla prokázána získaná chromozomová změna, nazvaná podle místa objevu jako Philadelphia (Ph) chromozom. Ph chromozom je výsledkem reciproké translokace mezi chromozomy 9 a 22, při které vzniká fúzní gen *BCR-ABL*. Při translokaci t(9;22) fúzuje větší část genu *ABL* po zlomení 9. chromozomu s částí zlomeného genu *BCR* na 22. chromozomu, a vytváří tak chimérický gen *BCR-ABL*, nesoucí vždy část informace obou genů.

Ten kóduje protein p210^{BCR/ABL}, který vykazuje tyrozinkinázovou aktivitu proteinu c-ABL. Od c-ABL se však významně liší v několikanásobně zvýšené tyrozinkinázové aktivitě a tím, že je autofosforylován, což zabraňuje jeho jakékoliv regulaci. Lokalizací v cytoplazmě je umožněn přístup k substrátům, které díky své vysoké aktivitě s vysokou účinností může fosforylovat, a tím aktivovat. Při vzniku fúzního genu *BCR-ABL* dochází většinou ke zlomům genů v několika jejich oblastech, vždy výlučně v intronech. V genu *ABL* je to po obou stranách nebo mezi exony 1a a 1b, zatímco v genu *BCR* na třech místech, nazývaných M-bcr (major), m-bcr (minor) a mikro-bcr (micro). Nejčastějším místem zlomů však jsou 2 introny v oblasti major (M)-bcr, které se také vyskytují u 99 % *BCR/ABL* pozitivních CML. Výsledkem jsou pak fúzní geny označované jako b2a2 (dle novější nomenklatury e13-a2) nebo b3a2 (resp. e14-a2). Z hlediska klinického jsou obě tyto varianty rov-

nocenné a oba kódují stejný protein o hmotnosti 210 kD – p210^{BCR/ABL} [3].

Léčba onemocnění nebyla zpočátku po dobu mnoha desetiletí úspěšná. První zprávy o léčbě CML pocházejí z roku 1885, kdy byl poprvé pacientovi podán za účelem snížení počtu leukocytů roztok, který obsahoval arzen. Poté následovalo ozáření sleziny, ve 2. polovině 20. století léčba cytoredukčními látkami typu busulfan a hydroxyurea, které sice dokázaly účinně potlačit příznaky nemoci a navodit hematologickou odpověď, ale její trvání bylo limitované, byly tedy léčbou pouze paliativní (obr. 1). Devadesátá léta minulého století byla obdobím, kdy do léčby nastoupil interferon α (IFN α), biologický mediátor, glykoprotein s inhibičním účinkem na leukemickou buňku a schopností diferenciačního efektu, obnovení apoptózy, adhezivní modulační. Jeho rekombinantní forma byla aplikována subkutánně v dávce 3–5 milionů jednotek (UI) denně za



Obr. 1. Vývoj léčby CML.

pravidelných kontrol hodnot krevního obrazu, biochemických parametrů a kvality cytogenetické odpovědi. INF byl schopen navodit kromě hematologické odpovědi u 25–30 % nemocných také cytogenetickou odpověď, a přežití v chronické fázi onemocnění tak prodloužit na 55–89 měsíců [4]. Ještě vyšší účinnosti bylo dosahováno při podávání v kombinaci s níže dávkovaným cytosinarabiosidem. Projevy nežádoucích účinků léčby však vedly k častému redukování dávky, přerušování léčby a z toho plynoucí ztrátě účinnosti.

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (ATKB) byla první kurativní léčbou CML datovanou rokem 1975 a byla v té době indikována a realizována co nejdříve po stanovení diagnózy u všech mladších jedinců, kteří měli HLA shodného sourozence nebo nepříbuzného dárce. V současné době je léčbou 2., event. 3. linie po selhání předchozí léčby tyrozinkinázovými inhibitory.

Nové poznatky v molekulární biologii a patofyziologii CML pohled na možnosti léčby výrazně změnily. Důležitou oblastí zájmu se stala BCR-ABL tyrozinkinázová aktivita a vývoj efektivních inhibitorů tyrozinové kinázy (TKI). Zcela zásadní změnu znamenalo obje-

vení molekuly imatinibu (IM), látky, která představuje léčbu na zcela jiném principu než terapie dosud podávaná a je prvním představitelem skutečně cílené léčby onemocnění [5].

Jedná se o látku, která blokuje funkci proteinu BCR-ABL, jenž je produktem fúzního genu *BCR-ABL*. Blokuje proliferaci buněčných linií CML, exprimujících protein BCR-ABL a indukuje v nich apoptózu. Působí jako kompetitivní inhibitor vazebného místa BCR-ABL pro ATP (obr. 2). Hlavní účinek vazby imatinibu spočívá v blokádě autofosforylace kinázy, zjednodušeně řečeno potlačení klíčového mechanismu abnormální aktivace signálních drah leukemické buňky. Tento účinný perorální inhibitor TK první generace vstoupil do klinické praxe v roce 2001 na základě velmi přesvědčivých průběžných výsledků klinické studie International Randomised Study of Interferon versus STI-571 (imatinib) (IRIS studie) fáze III, ve které na více než 1 000 pacientů s CML v CP nyní již po více než 7 letech sledování jednoznačně prokázala vysokou účinnost léku co do počtu dosažených hematologických a cytogenetických odpovědí (97 % a 88 %) a výrazně se zvýšila také pravděpodobnost dlouhodobého přežívání nemocných a kva-

lita jejich života [6]. Nicméně i přes vysokou účinnost imatinibu a jeho místo v první linii léčby existuje skupina nemocných, kteří jsou vůči němu rezistentní nebo jej netolerují, a tato léčba je proto u nich neúčinná. Mezi velmi časté důvody rezistence na IM jsou mutace v kinázové doméně BCR-ABL a také aktivace na BCR-ABL nezávislých signálních drah např. příslušníky rodiny Src kináz. I tyto situace jsme již v současné době schopni řešit, a to změnou léčby za TKI 2. generace, kterými jsou dasatinib a nilotinib [7].

Dasatinib, látka poněkud jiné struktury než imatinib, je selektivní kompetitivní duální (SRC a ABL) inhibitor, inhibující také kinázy Src rodiny. In vitro jde zatím o nejúčinnější blokátor tyrozinové kinázy BCR-ABL, 325krát účinnější než IM a 16krát účinnější než nilotinib, další TKI druhé generace. Přežití bez progresu u pacientů v chronické fázi, kde selhala léčba imatinibem, je 80 %, celkové přežití 92 % [8].

Nilotinib je strukturálně podobný imatinibu, s 20–30krát silnější vazbou k proteinu BCR-ABL, účinný také proti většině mutací BCR-ABL s výjimkou mutace T315I. Klinické studie potvrdily jeho očekávanou účinnost a toleranci, a stal se tak další významnou alternativou

léčby nemocných s CML, u kterých se lhala terapie TKI 1. generace imatinibem (tab. 1) [9]. Od konce roku 2012 jej lze podávat také nemocným v první linii.

V současné době jsou již k dispozici také první nadějně výsledky klinických studií fáze III dalších TKI, a to s bosutinibem a ponatinibem, který je také jako jeden z prvních dosud známých TKI účinnou zbraní u nositelů mutace T315I [10].

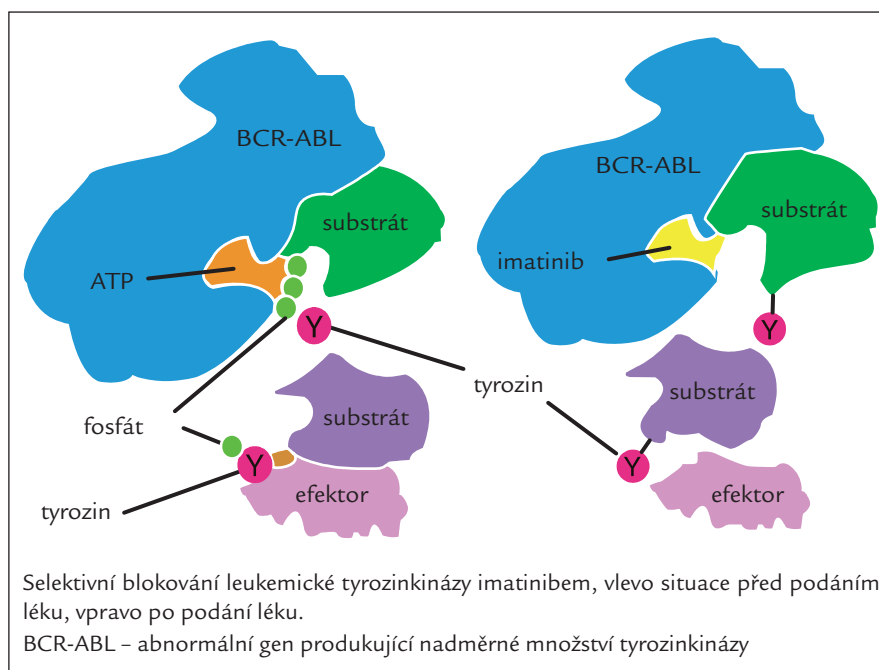
Novými léčebnými možnostmi CML ve fázích klinických studií fáze I, II a preklinického zkoušení jsou např. homoharintonin (HHT) – inhibitor proteosyntézy, 4-aza-2'-deoxycytidine – hypometylační látka, inhibitory genové exprese, antisense oligonukleotidy (ASO), mediátory imunitní odpovědi, inhibitory GRB2, farnesyltransferázy (FTIs), vakcinační terapie a další [11].

Závěr

Zavedení inhibitorů tyrozinových kináz do klinické praxe znamenalo zásadní převrat v léčbě CML také v České republice, kde je tato vysoce účinná, ale současně také nákladná léčba realizována v 7 hematologických centrech, vedoucích nejen vlastní léčbu, ale také pravidelnou monitoraci jejího průběhu [12]. Významně se prodloužilo přežití pacientů bez progresu nemoci, celkové přežití, výrazně se zlepšila také kvalita jejich života. Včasné odhalení nemocných, kteří na léčbu první linie nereagují optimálně, a možnost podat léčbu TKI druhé linie znamená pro pacienta v chronické fázi, který optimálně odpověděl na léčbu, pravděpodobnost přežití s odhadem mediánu 25 let a více. Je tedy splněn také další důležitý cíl moderní onkologie, kterým je návrat nemocného zpět do života, rodinného prostředí a zaměstnání, a to s léčbou vedenou efektivně v ambulantních hematologických pracovištích.

Literatura

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370: 342–350.
2. Rohrbacher M, Berger U, Hochhaus SA et al. Clinical trials underestimate the age of chro-



Obr. 2. Mechanismus účinku imatinibu.

Tab. 1. Možnosti léčby CML po zavedení TKI do klinické praxe.

	Dříve	Nyní
průběh	fatální	indolentní
prognóza	nepříznivá	výborná
10leté přežití	10 %	84–94 %
léčba 1. linie	alo-TKB, interferon	imatinib, dasatinib, nilotinib
léčba 2. linie	chemoterapie	nové TKI
a další linie	alo-TKB	alo-TKB

nic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany. *Leukemia* 2009; 23: 602–604.

3. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 207–219.

4. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE et al. Complete cytogenetic and molecular response to interferon-alfa-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; 97: 1033–1041.

5. Drucker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effect of selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561–566.

6. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.

7. Goldman JM. Treatment strategies for CML. In: Rowe JM, Hehlman R (eds). *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 2009; 22: 303–313.

8. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase

chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303–2309.

9. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007; 110: 3540–3546.

10. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase chronic Ph+ CML patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118: 4567–4576.

11. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E et al. Effect of a p210 multi-peptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet* 2005; 365: 657–662.

MUDr. Hana Klamová, CSc.

www.uhkt.cz

e-mail: Hana.Klamova@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 1. 5. 2013