

České i zahraniční novinky v léčbě a výzkumu chronické myeloidní leukemie

Czech and international updates in the treatment and research of chronic myeloid leukaemia

Čuřík N.^{1,2}

¹ Ústav hematologie a krevní transfuze, Oddělení molekulární genetiky, Praha

² Ústav patologické fyziologie, 1. LF UK, Praha

SOUHRN: Článek představuje výběr ze sdělení, která zazněla na odborných akcích konaných v září 2024 v České republice k problematice léčby a výzkumu chronické myeloidní leukemie.

KLÍČOVÁ SLOVA: chronická myeloidní leukemie – data z klinické praxe – asciminib – remise bez nutnosti léčby (TFR)

SUMMARY: This article presents a selection of information shared at professional events held in the Czech Republic in September 2024, focusing on the treatment and research of chronic myeloid leukaemia.

KEY WORDS: chronic myeloid leukaemia – real-world data – asciminib – treatment-free remission (TFR)

ÚVOD

Na podzim loňského roku se v České republice konalo hned několik významnějších hematologických akcí. Již v polovině září proběhl v Hradci Králové III. český hematologický a transfuziologický sjezd, následovaný o dva týdny později mezinárodní konferencí 26th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy. Připomeňme rovněž Hematologickou akademii v Praze (24.–25. 10.), zaměřenou zejména na péči o starší pacienty s akutními leukemiemi a na myeloproliferativní onemocnění, a také XIX. Brněnské hematologické dny (7. 11.) věnované poruchám hemostázy a premaligním stavům. Zmíněné zářijové odborné akce nabídly řadu aktuálních sdělení týkajících se výzkumu, prognostiky a léčby chronické myeloidní leukemie (CML), z nichž některé bych rád stručně představil v následujícím přehledu.

VYBRANÉ NOVINKY K CML Z ČESKÉ HEMATOLOGIE

Národní III. hematologický a transfuziologický sjezd, pořádaný Českou hematologickou společností ČLS JEP, se konal od 15. do 18. září 2024. V problematice chronické myeloidní leukemie (CML) zde bylo prezentováno několik klinicky orientovaných prací postavených na multicentrické spolupráci v rámci tuzemska i zahraničí. Jednou z aktuálně řešených problematik je nalezení optimálního léku v první linii léčby CML. V současnosti neexistují pro výběr frontální léčby exaktní kritéria a lékaři při své volbě konkrétního preparátu vycházejí mj. z posouzení věku pacienta, jeho komorbidit a výsledků několika prognostických systémů hodnocení rizika.

Práce **Petry Bělohlávkové** ze IV. Interní hematologické kliniky FN Hradec Králové představila srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti nilotinibu a imatinibu v léčbě CML z reálné klinické

praxe. Práce stavěla na datech z národního registru INFINITY a retrospektivně hodnotila léčebné odpovědi a přežívání u 163 pacientů léčených nilotinibem (inhibitor BCR::ABL1 2. generace) a 163 pacientů ve spárovaném výběru léčených imatinibem (inhibitor BCR::ABL1 1. generace) v první linii. Pacienti léčení nilotinibem dosahovali v 6 i 12 měsících významně častěji kompletní cytogenetické odpovědi a molekulárních odpovědí od MR3 (MMR) po MR4,5. Ve srovnání s pacienty léčenými imatinibem tyto pacienti také lépe přežívali bez selhání léčby (FFS) a bez události (EFS). Na druhou stranu mezi oběma spárovanými skupinami nebyl – v souladu s klinickými studiemi ze zahraničí – signifikantní rozdíl v míře přežití bez progresu (PFS) a v celkovém přežívání (OS; OS v 5 letech – 94,3 % u léčených nilotinibem a 90,5 % u léčených imatinibem). V obou kohortách došlo k ukončení léčby prvotním lékem u necelé poloviny pa-

cientů, přičemž u pacientů léčených imatinibem byla nejčastějším důvodem rezistence k léčbě, zatímco u pacientů léčených nilotinibem mírně převažovala intolerance a toxicita, s dominantním projevem v pozdějším sledování.

Shrnující příspěvek **Daniely Žáčkové** z Fakultní nemocnice Brno a Masarykovy univerzity se věnoval novým léčebným možnostem pro CML a rovněž mu dominovala problematika optimální prvoliniové léčby, v tomto případě s využitím alosterického inhibitoru BCR::ABL1, asciminibu. Asciminib byl v zemích EU před nedávnem schválen k léčbě pacientů s CML po dvou a více selháních léčby jinými inhibitory. V USA může být rovněž použit pro léčbu pacientů s mutací BCR::ABL1 T315I. V současnosti je hodnocena jeho účinnost a případné nežádoucí účinky v první linii léčby CML. V klinické studii fáze 3 ASCI4FIRST (NCT04971226) byl posuzován asciminib v první linii ve srovnání s výzkumníky vybraným inhibitorem BCR::ABL1 1. nebo 2. generace. Pacienti na asciminibu dosahovali ve 48. týdnu signifikantně častěji velkou molekulární odpověď (MMR; 68 % vs. 49 %) při nižším výskytu vážných nežádoucích účinků a nutnosti ukončit léčbu. Podobné vynikající výsledky asciminibu v první linii přinesla i australská nerandomizovaná prospektivní studie fáze 2 ASCEND (ACTRN12620000851965). Časná molekulární odpověď (3 měsíce) zde byla dosažena u 93 % a MMR ve 12 měsících pak u 79 % pacientů léčených asciminibem při velmi nízké míře nuceného ukončení léčby z důvodů toxicity nebo ztráty odpovědi. Probíhá i randomizovaná klinická studie fáze 3b ASC4START (NCT05456191), která je zaměřena na srovnání asciminibu a nilotinibu v první linii právě z hlediska doby do nutnosti ukončit léčbu kvůli nežádoucím účinkům. V precizně zpracovaném přehledu doc. Žáčkové se vedle asciminibu rovněž hovořilo o nově hodnocených či vyvíjených inhibitory BCR::ABL1, mezi které patří jak ATP-kompetitivní (olverembatinib, vodobatinib, ELVN-001),

tak alostericky působící (TGRX-678, TERN-701/HS-10382) molekuly. Zkoumané látky vesměs vykazují silnou anti-BCR::ABL1 aktivitu a případnou účinnost u předléčených pacientů, problémem se však jeví nežádoucí účinky, zejména kardiovaskulární toxicita. Lidry ve vývoji a testování nových léků jsou dnes Spojené státy a Čína, Evropa zde bohužel zaostává. Kombinování inhibitorů BCR::ABL1 s venetoclaxem se jeví jako slibné pro využití v první linii léčby CML, ale také v blastickém zvratu. Například jako slepá ulička se v současnosti jeví využití dasatinibu v kombinaci s protilátkami proti molekulám imunitního dozoru (nivolumab).

V závěru sjezdu proběhlo prezidentské sympozium, v jehož rámci byla prezentována sdělení vycházející z prací poctěných cenou České hematologické společnosti jako nejlepší původní vědecké práce za rok 2023. Jedna z těchto prací se tematicky týkala chronické myeloidní leukemie, konkrétně se jednalo o sdělení **Kateřiny Machové Polákové** z Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze. Práce identifikovala jednonukleotidový polymorfismus rs460089 v promotoru genu pro membránový transportér SLC22A4 jako genetický prognostický marker udržení dlouhodobé remise po vysazení léčby u pacientů s CML (*treatment-free remission* – TFR). Skupina doc. Machové již dříve prokázala asociaci zmíněného polymorfismu s odpovědí pacientů s CML na léčbu imatinibem v první linii. Aktuální práce analyzovala udržení TFR v závislosti na genotypu rs460089 na souboru 176 pacientů z Německa, Česka, Švédska, Finska, Norska a Řecka zařazených do studie EURO-SKI a léčených imatinibem v první linii bez předléčení interferonem- α . Jako validační kohorta posloužilo 93 pacientů z Polského STOP Imatinib registru, kteří byli léčeni imatinibem a dosáhli TFR. Práce ukázala, že genotyp rs460089 GG v obou kohortách statisticky významně snižoval míru udržení TFR, resp. přežití bez molekulárního relapsu (MRFS) v porovnání s příznivým

genotypem GC. Udržení MMR v 6 měsících po vysazení léčby bylo vedle genotypu GC asociováno také s dobou předchozí léčby TKI (soubor EURO-SKI) nebo dobou trvání hluboké molekulární odpovědi (soubor polských pacientů). Zajímavé bylo, že pacienti s nepříznivým genotypem rs460089 GG nejvíce profitovali z prodloužení doby léčby před vstupem do TFR. Celkově práce ukázala nepříznivý vliv genotypu rs460089 GG na udržení TFR u pacientů léčených imatinibem a navrhla integraci tohoto markeru do skórovacích systémů hodnocení rizika.

V rámci prezidentského sympozia zaznělo rovněž sdělení **Jiřího Mayera** z FN Brno a Masarykovy univerzity, věnované klinickému a prognostickému významu přídatných chromozomálních aberací (ACAs) v době diagnózy u pacientů s CML. Stejně jako v práci prezentované dr. Bělohávkovou byla i zde využita retrospektivní analýza souboru dlouhodobě sledovaných pacientů s CML z národního registru INFINITY, kteří byli diagnostikováni v chronické fázi a léčeni v první linii imatinibem nebo nilotinibem. Studie se zaměřila na přítomnost variantních translokací t(v;22) a ACAs v době diagnózy, přičemž zohlednila tradiční rozdělení na chromozomové aberace tzv. hlavní cesty (*major route*: +8, +Ph, i[17q], +19), ztrátu chromozomu Y, další ACAs a komplexní přestavby a korelovala jejich výskyt s klinickými výsledky léčby pacientů. Z 1035 pacientů jich 939 mělo v diagnóze standardní translokaci t(9;22), 44 pouze variantní translokaci a 102 jakoukoli ACAs. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří se na základě dobrých léčebných odpovědí rozhodli pro vysazení léčby (TFR). Výsledky ukázaly, že přítomnost major route ACAs, mezi nimiž drtivě převažovala trizomie chromozomu 8 a získání dalšího chromozomu Filadelfia, stejně jako přítomnost variantních translokací signifikantně negativně ovlivňovala OS, PFS, přežití bez úmrtí souvisejícího s CML (DSS) i přežití bez nutnosti změny léčby (ATFS). Ztráta chromozomu Y vý-

znamně zhoršovala pouze PFS a ATFS, zatímco ostatní ACAs a komplexní karyotyp překvapivě nevykazovaly významnou korelaci se sledovanými parametry léčby. Výsledky analýzy potvrdily negativní prognostický význam chromozomálních aberací hlavní cesty a v některých odlišnostech poukázaly na rozdílnost souboru pacientů z reálné praxe vůči výběru z kontrolovaných klinických studií.

Na hradeckém sjezdu byly Danielou Žáčkovou rovněž prezentovány předběžné výsledky multicentrické akademické studie HALF, která sleduje účinnost a bezpečnost vysazení léčby TKI po předchozí dvoustupňové redukci jejich dávky. Dosavadní výsledky naznačují, že zvolený postupný pokles léčebné dávky před vysazením vede k vysoké míře MRFS (71,0 % ve 2 letech od vstupu do studie), což je více, než bylo zaznamenáno při náhlém vysazení. Pravděpodobnost udržení TFR výrazně koreluje s hloubkou léčebné odpovědi v době vysazení léku. Aktuální data ze studie rovněž ukazují na bezpečnost postupného vysazování, neboť u pacientů s molekulární rekurencí CML se po obnoveném podávání TKI v původní dávce podařilo ve 12 měsících dosáhnout míry kumulativní incidence u hlubokých molekulárních odpovědí 90 % a u MMR dokonce 100 %.

TO NEJLEPŠÍ K CML NA JOHN GOLDMAN CONFERENCE V PRAZE

John Goldman Conference, tradičně organizovaná Evropskou hematologickou školou (ESH) a nadací International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iCMLf), zavítala v roce 2024 poprvé do Prahy a nabídla tak domácím hematologům skvělou příležitost seznámit se s novinkami v klinickém a translačním výzkumu CML ve světě. Vzhledem k velkému počtu kvalitních příspěvků se v následujícím výčtu omezím především na výběr několika sdělení ze sekce nejlépe hodnocených abstraktů konference.

Susan Branford z Centra nádorové biologie, SA Pathology a University of

South Australia v Adelaide se zabývala vlivem variací v genech asociovaných s leukemií, které jsou přítomné v době diagnózy, na léčebnou odpověď pacientů s CML léčených dasatinibem, nilotinibem nebo asciminibem. Srovnávala je s vlivem variantních translokací asociovaných s chromozomem Filadelfia. Z 315 analyzovaných pacientů jich 57 (18,1 %) mělo v době diagnózy Ph-asociované přestavby a 62 (19,7 %) pak variace genů asociovaných s leukemií. Mezi mutovanými geny figurovaly *DNMT3A*, *TET2*, *RUNX1* či *BCOR/BCORL*, ale výrazně nejvíce byl zastoupen gen *ASXL1*. Ukázalo se, že zatímco Ph-asociované přestavby neměly při léčbě efektivnějšími inhibitory vliv na dosahování MMR, mutace genů – a zejména mutace *ASXL1* – naopak negativně ovlivňovaly dosažení MMR a rovněž zvyšovaly pravděpodobnost získání mutací v *BCR::ABL1* během léčby. V této souvislosti byl zajímavý příspěvek **Thomase Ernsta** z Univerzity v Jeně, který demonstroval, že negativní vliv mutací *ASXL1* na léčebnou odpověď může být potlačen současným podáváním klasických inhibitorů (nilotinib) s asciminibem ve frontální terapii, což vyplývá z předběžných dat studie FASCINATION (NCT03906292).

Z uvedeného přehledu novinek vyplývá, že asciminib se jeví jako vysoce účinný preparát v první i následných liniích léčby CML. Jeho použití má ovšem i svá úskalí, což ukázalo sdělení **Inge B. Leske** z Philipps-Universität v Marburgu, zaměřené na asciminibovou rezistenci spojenou s mutacemi v *BCR::ABL1*. Tyto mutace se nacházejí v několika clusterech v kinázové doméně proteinu, konkrétně v myristoylové kapse, kam se asciminib váže, ve vazebném místě pro ATP a v N-lobe, ale také v SH2/SH3 doménách v místě jejich kontaktu s kinázovou doménou. Mutace v myristoylové kapse (A337V/T; G463D) očekávaně snižují vazebnou afinitu asciminibu k *BCR::ABL1*. To ale neplatí pro mutace v N-lobe (M244V) nebo spojovacích úsecích SH2/SH3 a kinázové domény (Y115N), které vazbě asciminibu

nebrání. Mechanismus jejich účinku je spojen s neschopností vazby navodit autoinhibiční konformaci kinázy, do které jsou zapojeny všechny zmíněné domény. Podobně ztráta exonu 2 *ABL1* u některých vzácných přestaveb *BCR::ABL1*, která je spojená se ztrátou velké části SH3 domény, způsobuje úplnou rezistenci vůči asciminibu. Mutace v ATP-vazebném místě (F359V/I) pak posouvají rovnováhu k hyperaktivní konformaci kinázy i při navázání asciminibu. Uváděná zjištění ukazují, že *BCR::ABL1*-dependentní rezistence na asciminib u CML má různorodější příčiny než rezistence k ATP-kompetitivním inhibitorům, což se promítá (nebo by mělo promítat) do různých druhů přizpůsobení terapie od zvýšení dávkování po změnu léků.

Biologii v pozadí udržení TFR se věnovala velmi zajímavá práce z Duke NUS Medical School v Singapuru, kterou prezentovala **Vaidehi Krishnan**. Výzkumníci si položili otázku, zda je možné predikovat úspěšnost TFR nebo naopak relapsy již na základě molekulárních profilů leukemických kmenových buněk (LSCs) v době diagnózy. Za tímto účelem bylo analyzováno 26 vzorků kostní dřeně pacientů s CML pomocí single-cell RNA sekvenování. Ukázalo se, že proporce buněčných subtypů v kostní dřeni pacientů v remisi a relapsu TFR si byly velmi podobné, v obou případech s kmenovými buňkami rozdělenými do tří populací: LSCs s megakaryocytárními znaky, LSCs s myeloidními znaky a LSCs čistě s markery kmenovosti. Lišily se expresní profily právě v poslední zmíněné populaci: LSCs relabujících pacientů měly v době diagnózy aktivnější stav spojený mj. se zvýšenou signalizací přes interleukin-2 a také stimulací exprese faktoru E2F, který se účastní DNA replikace. Jako potencionální biomarker relapsů se pak jevila zvýšená exprese jedné z proteáz vázaných na povrch buněk. Uvedená práce by mohla významně přispět ke zvýšení míry udržení dlouhodobé remise bez léčby, která dnes ve většině studií dosahuje 50–60 %.

Vedle avizovaných novinek z translačního výzkumu bych čtenářům závě-

rem rád zprostředkoval také jednu více klinicky zaměřenou konferenční debatu, která se týkala uvažované role asciminibu v léčbě CML. Předmětem polemiky byl názor, že asciminib představuje v roce 2024, odhlédneme-li od jeho ceny, nejlepší lék pro první linii léčby CML. Tuto pozici hájila v diskusi **Delphine Rea** z nemocnice Hôpital Saint-Louis APHP v Paříži. Argumentovala, že při volbě frontální terapie z repertoáru klasických ATP-kompetitivních inhibitorů je nutné brát komplexně do úvahy řadu faktorů, od věku pacienta přes komorbidity až po výsledky několika paralelně využívaných skórovacích systémů hodnocení rizika, nicméně i tak musí nemalá část pacientů následně změnit léčbu z důvodů nízké efektivity nebo toxicity preparátu. Oproti tomu představuje asciminib účinný a díky své vysoké specifitě cílení BCR::ABL1 také velmi bezpečný preparát s vyšší mírou dosažení léčebných odpovědí (viz výše), nižší mírou vedlejších účinků a nižším stupněm jejich závažnosti oproti klasickým TKI. To vede ke zvýšení kvality života pacientů a zvýšení podílu pacientů s CML vhodných pro vysazení léčby s udržitelnou TFR. Oponentní názor představil nestor v léčbě a výzkumu CML, **Rüdiger Hehlmann** z Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, podle kterého by asciminib neměl být v současnosti podáván v první linii a měl by být připraven v záloze pro pacienty, kteří ho budou potřebovat při selhání jiných TKI. Hehl-

mann navrhoval s nasazováním asciminibu do první linie ještě počkat a celkově nabádal k opatrnosti: řada prací na preklinických modelech i klinických studií reportuje vznik rezistence spojený s mutacemi BCR::ABL1 získanými na léčbě s asciminibem, přičemž spektrum těchto mutací se rozrůstá a zahrnuje nejen pro asciminib specifické mutace, ale překvapivě i některé mutace asociované s rezistencí na klasické TKI. Dále nejsou dostatečně známé případné dlouhodobé nežádoucí účinky asciminibu. Varováním zde může být nilotinib, u kterého se až po více než 5 letech ukázala vysoká míra kardiovaskulární toxicity. Dosavadní data rovněž nenaznačují, že by asciminib oproti klasickým TKI signifikantně prodlužoval OS a zvýšení míry udržitelné TFR je v současnosti také spekulativní. Je nutno říct, že obě strany přednesly pádné argumenty pro a proti, a také publikum bylo při hlasování, ke kterému názoru se přiklání, rozdělené prakticky půl napůl, což diskusi příjemně okořenilo. Jaké role se asciminibu v léčbě CML dostane, samozřejmě ukáže vývoj v následujících letech.

ZÁVĚR

Výše uvedený přehled představuje pouze stručný výběr z bohaté úrody cenných sdělení, kterou letošní hematologický podzim nadělil nejen na poli CML. Vcelku jasně z něj vyplývá, že česká hematologie drží minimálně v problematice chronické myeloidní leukemie krok

s tou světovou. To se vedle vzniku kvalitních publikací ukázalo na shodném výběru aktuálně řešených výzev a problémů této zdaleka ne „vyřešené“ diagnózy: hledání optimální léčby CML v první linii včetně využití asciminibu, zkoumání negativního vlivu přidatných chromozomálních a genetických aberrací na léčebnou odpověď pacientů, nebo zavedení spolehlivé predikce udržení TFR s možností optimalizovat léčbu pro snížení výskytu relapsů. Na zásadní pokrok se pak stále čeká v prognostice a léčbě blastického zvratu.

Přednášky z III. českého hematologického a transfuziologického sjezdu jsou ke zhlédnutí na:

<https://www.hematology2024.cz/sbornik-abstrakt-zaznam-sjezdu/>.

Přednášky z 26th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia jsou po 30. prosinci 2024 k dispozici na: <https://elearning.esh.org/esh/>.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmu a vznik ani publikace článku nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 19. 12. 2024.

Přijato po recenzi dne: 3. 2. 2025.

RNDr. Nikola Čuřík, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 2094/1

128 00 Praha 2

e-mail: nikola.curik@uhkt.cz