

Možnost ukončení terapie tyrozin-kinázovými inhibitory u nemocných s chronickou myeloidní leukemií a koncept „*treatment-free remission*“

Šrámek J., Karas M., Lysák D., Jindra P.

Hematologicko-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Transfuzie Hematol. dnes, 23, 2017, No. 4, p. 192–198

SOUHRN

Zařazení tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) do terapie chronické myeloidní leukemie (CML) představovalo zásadní milník v cílené hematologické a onkologické terapii. Imatinib dramaticky zlepšil prognózu nemocných s CML, která nyní představuje chronické onemocnění s nutností trvalé farmakoterapie. Řada nemocných v průběhu terapie TKI dosáhne hluboké molekulárně genetické odpovědi a přibývá studií, které dokumentují možnost bezpečného ukončení terapie TKI u části těchto pacientů. Dlouhodobé užívání TKI navíc zvyšuje pravděpodobnost vzniku vedlejších účinků terapie. Ve sdělení budou prezentované aktuální znalosti o ukončení terapie TKI u nemocných s CML, přehled výsledků vybraných klinických studií a aktuální pohled na možné mechanismy a patofyziologii „*treatment-free remission*“.

KLÍČOVÁ SLOVA

chronická myeloidní leukemie – CML – treatment-free remission – TFR – imatinib – tyrozinkinázové inhibitory – TKI

SUMMARY

Šrámek J., Karas M., Lysák D., Jindra P.

Possible discontinuation of treatment by tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and concept of treatment-free remission

Implementation of tyrosine kinase inhibitors (TKI) into the therapy of chronic myeloid leukemia (CML) represented an important milestone in hematologic and oncologic targeted therapy. Imatinib dramatically improved prognosis of patients with CML, which now represents a chronic disease, with the need of lifelong therapy. Many patients achieve deep molecular response during the therapy with TKI, and there is an increasing number of studies presenting the possibility of safe cessation of TKI therapy. Long-term usage of TKI increases the probability of side effects of the therapy. This manuscript will present current knowledge about discontinuation of TKI therapy in patients with CML, overview of results of selected clinical studies and present approach to probable mechanisms and pathophysiology of treatment-free remission.

KEY WORDS

chronic myeloid leukemia – CML – treatment-free remission – TFR – imatinib – tyrosine kinase inhibitors – TKI

ÚVOD

Objev imatinibu a vývoj dalších tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) představoval dramatickou změnu v terapii chronické myeloidní leukemie (CML). Imatinib a tyrozinkinázové inhibitory 2. generace prokázaly vynikající účinnost v porovnání s předchozí terapií interferonem-alfa a cytarabinem, kdy z onemocnění, které tvořilo jednu z nejčastějších indikací k alogenní

transplantaci kostní dřeně, se stala chronická choroba kontrolovatelná dlouhodobou farmakoterapií [1, 2]. Celkové 10leté přežití nemocných s chronickou fází CML se v dnešní době stále více přibližuje obecné populaci [3]. Vzhledem ke stabilní incidenci onemocnění a výše uvedenému, dochází k trvalému vzestupu prevalence onemocnění. S rostoucí prevalencí rovněž stoupají finanční nároky na terapii TKI i přes to, že s širším užívá-

ním generických preparátů lze předpokládat částečnou úsporu nákladů. Současná léčebná doporučení odborné společnosti European LeukemiaNET (ELN) předpokládají trvalou terapii TKI u všech odpovídajících nemocných [4]. Nicméně dlouhodobé užívání TKI je spojeno u části pacientů s řadou nežádoucích účinků, které mohou výrazně ovlivňovat kvalitu života nemocných [5]. Terapie TKI umožňuje dosažení hluboké molekulárně genetické odpovědi přibližně u 40–60 % pacientů [6]. U této populace nemocných byla opakovaně zvažována teoretická možnost vyléčení CML a tato hypotéza vedla k iniciaci klinických studií s pokusy o ukončení terapie TKI. Dosud provedené studie prokázaly, že přibližně 50 % nemocných s hlubokou molekulárně genetickou odpovědí zůstalo po ukončení terapie TKI v hluboké molekulární odpovědi onemocnění, bez nutnosti obnovení terapie. Tento stav se začal označovat jako „*treatment-free remission*“ (TFR).

MOŽNOSTI UKONČENÍ TERAPIE TKI U PACIENTŮ S CML

Většina nemocných chápe CML jako chronické onemocnění, kdy často jediná symptomatologie této choroby pramení z nežádoucích účinků dlouhodobé terapie TKI. Řada studií demonstrovala, že se středně závažnými až těžkými nežádoucími účinky terapie se potýká až čtvrtina pacientů užívajících TKI [7]. Ještě před rozšířením TKI byly popisovány případy úspěšného ukončení terapie interferonem-alfa u nemocných s kompletní cytogenetickou remisí CML [8]. Po zařazení imatinibu do terapie CML byly rovněž dokumentovány kazuistiky a malé soubory nemocných, kteří po ukončení terapie TKI zůstávali nadále v hluboké molekulárně genetické odpovědi onemocnění. Je potřeba uvést, že řada prvních studií proběhla v době, kdy ještě nebyla rutinně standardizovaná kvantitativní PCR analýza BCR-ABL a byly používány termíny jako kompletní molekulární remise, či nedetekovatelná minimální reziduální nemoc, která odpovídaly negativitě PCR reakce. Mezi první studie patří práce Rousselota et al. s ukončením terapie imatinibem u 12 nemocných s PCR nedetekovatelným BCR-ABL transkriptem po dobu nejméně 2 let [9]. Polovina nemocných zůstala v kompletní molekulární remisi během 18měsíčního sledování. Aktualizovaná data prokázala, že tato skupina zůstala v TFR i po dobu následujících 7,5 roků. Výsledky této práce iniciovaly zahájení několika větších klinických studií. Francouzská multicentrická práce Stop Imatinib Study (STIM) z velké části potvrdila předchozí výsledky [10]. Kritéria pro zařazení byla obdobná jako v předchozí práci. Bylo zařazeno 100 nemocných s CML v chronické fázi onemocnění, s PCR nedetekovatelným BCR-ABL

transkriptem po dobu nejméně 2 let. Polovina nemocných byla před imatinibem léčena interferonem, ostatní imatinibem v rámci první linie léčby. Molekulární relaps byl definován jako detekce BCR-ABL transkriptu v periferní krvi a jeho desetinasobný vzestup při následujícím vyšetření. Po molekulárním relapsu onemocnění byla znovuzahájena terapie imatinibem. Během více jak 2letého mediánu sledování přibližně u 40 % pacientů trvala PCR negativita BCR-ABL. Obdobné výsledky demonstrovala studie TWISTER [11]. Kritéria zařazení nemocných a znovuzahájení terapie TKI byla prakticky identická se STIM studií. Bylo zařazeno 40 pacientů a polovina nemocných zůstala po dobu 2letého sledování v TFR. Obě studie shodně prokázaly, že ke ztrátě TFR dochází nejčastěji během prvních 6 měsíců po ukončení terapie imatinibem. Následně byla přítomna plató fáze, kdy s trvajícím dobou TFR výrazně klesalo riziko progresse onemocnění. Obě práce rovněž demonstrovaly bezpečnost vysazení TKI, jelikož většina nemocných s molekulárním relapsem onemocnění po zahájení terapie imatinibem opět dosáhla molekulární remise. Medián doby do dosažení molekulární remise byl 3 měsíce od znovuzahájení imatinibu [10, 11]. V obou studiích měli nemocní s anamnézou předchozí terapie interferonem vyšší šanci na dosažení delší TFR, kdy byl diskutován přetrvávající imunomodulační efekt interferonu. Hodnota Sokal skóre v obou pracích nepřímo úměrně korelovala s délkou TFR.

V průběhu konsekutivního PCR monitorování bylo prokázáno, že detekce či vzestup BCR-ABL transkriptu u nemocných po ukončení terapie TKI neznamená automaticky jasnou progresi onemocnění a tito pacienti mohou zůstat v dlouhodobé TFR. Určitá fluktuace BCR-ABL transkriptu se vyskytuje u značné části nemocných po ukončení léčby TKI. Lze hypoteticky předpokládat, že tato, ve své podstatě minimální reziduální nemoc, je obrazem přítomnosti CML leukemických kmenových buněk, které nejsou senzitivní na terapii imatinibem [12]. Znalost možnosti fluktuace BCR-ABL transkriptu bez další progresse onemocnění vedla u řady následujících studií k úpravě definice molekulárně genetického relapsu jako ztráty velké molekulární odpovědi (MMR). První studie využívající ztrátu MMR jako definici molekulárního relapsu byla Francouzská práce A-STIM zahrnující 80 pacientů [13]. Kritéria zařazení nemocných byla stejná jako u STIM studie. Výsledky prokázaly trvání TFR ve 2 letech u 64 % nemocných. Přejídná fluktuace BCR-ABL transkriptu pod hladinou MMR byla dokumentována u 31 % pacientů. Stejně jako v předchozích pracích byla potvrzena bezpečnost přerušení imatinibu, kdy naprostá většina nemocných, kteří ztratili MMR, opět dosáhla velké molekulární

odpovědi po zahájení imatinibu. Tato práce definovala ztrátu MMR jako pravděpodobně vhodnější parametr znovuzahájení terapie TKI, než byla dříve užívaná opětovná detekce BCR-ABL transkriptu, či ztráta MR4,5 [14].

Formou abstraktu zatím byly publikovány výsledky dosud největší multicentrické studie EURO-SKI skupiny European Leukemia Net, na které se spolupodílela řada českých center [15]. Vstupní kritéria byla méně striktní než v předchozích pracích. Zařazeno bylo celkově 821 pacientů s chronickou fází CML, bez předchozího selhání TKI, léčených imatinibem, nilotinibem, nebo dasatinibem po dobu minimálně 3 let a trváním MR4 a MR4,5 po dobu minimálně 1 roku. Molekulární relaps byl definován jako ztráta MMR kdykoli během sledování. Ve studované populaci nemocných byla TFR zastoupena u 62 % v 6 měsících, 56 % v 1 roku a 52 % ve 2 letech. Univariantní analýza neprokázala signifikantní závislost mezi věkem, pohlavím, hloubkou molekulární odpovědi (MR4,5 vs. MR4), Sokal skóre a zastoupením TFR v 6 měsících od ukončení terapie TKI. Naopak celková doba trvání terapie TKI a doba trvání MR4 prokázala signifikantní korelaci s trváním TFR v 6 měsících po ukončení TKI. Procentuální zastoupení TFR v 6 měsících představovalo 65,5 % v populaci nemocných léčených imatinibem po více jak 5,8 roku, oproti 42,6 % u nemocných léčených po dobu kratší než 5,8 roku. Většina nemocných se ztrátou MMR opět dosáhla velké molekulární odpovědi po zahájení terapie TKI a nebyl pozorován žádný případ progresse onemocnění do akcelerované fáze či blastického zvratu.

Data a zkušenosti s přerušením terapie tyrozinkinázovými inhibitory 2. generace jsou zatím nedostatečná. Nicméně již probíhají větší studie zkoumající možnost přerušení terapie jak nilotinibem, tak dasatinibem [16]. První z větších studií ověřující možnost ukončení terapie dasatinibem byla práce japonských autorů DADI studie [17]. Soubor tvořilo 63 pacientů léčených dasatinibem v rámci 2. linie terapie. Většina nemocných užívala dasatinib z důvodu intolerance, či osobní preference a pouze 21 % nemocných mělo suboptimální odpověď nebo selhání terapie při předchozím užívání imatinibu podle ELN kritérií. Jako kritérium definující molekulární relaps a znovuzahájení léčby dasatinibem byla stanovena ztráta MR4. V celém souboru nemocných tvořila TFR v 1 roce sledování 48 %. Výrazně se však lišila skupina nemocných, kteří měli anamnézu předchozí suboptimální odpovědi či selhání terapie imatinibem. U této skupiny nemocných byla TFR v 1. roce pouze 8 %, oproti 58 % ve skupině nemocných netolerujících imatinib, či preferujících dasatinib. Podobně jako u prací s imatinibem došlo ke všem molekulárním relapsům do 7 měsíců po ukončení dasatinibu.

Recentně byla publikována interim data ze studie STOP 2-C-TKI [18]. Populace nemocných a kritéria vstupu byla obdobná jako u předchozích prací – nemocní s chronickou i akcelerovanou fází CML, na terapii nilotinibem či dasatinibem v první linii, případně v rámci druhé linie terapie (intolerance, suboptimální odpověď na imatinib), po dobu minimálně 3 let a PCR nedetekovatelným BCR-ABL transkriptem po dobu 2 let, podobně jako u STIM studie. Molekulárně genetický relaps byl definován jako ztráta MMR kdykoli v průběhu sledování. Celkové zastoupení TFR v 1. a 2. roce sledování bylo 63,3 %, respektive 53,6 %. Jako hlavní prediktivní faktor krátkého trvání TFR byla identifikována předchozí suboptimální odpověď na terapii imatinibem. U této skupiny nemocných trvala TFR ve 4 letech sledování u 23,1 % pacientů, oproti 62,36 % u populace pacientů, kteří užívali 2. generaci TKI pro intoleranci, nebo v rámci 1. linie léčby. Další prediktor negativně ovlivňující délku TFR byla ztráta MR4,5 během prvních 3 měsíců po ukončení 2. generace TKI. Zde představovala TFR ve 2 letech pouze 18,18 % oproti 79,78 % u skupiny nemocných, kteří v průběhu prvních 3 měsíců zůstali v MR4,5. Výsledky dvou předchozích studií shodně deklarují, že ani potencionálně vyšší účinnost druhé generace TKI není schopna převážit biologickou podstatu onemocnění a zlepšit zastoupení TFR u nemocných s předchozí suboptimální odpovědí na terapii imatinibem.

IMUNITNÍ SURVEILLANCE JAKO HLAVNÍ MECHANISMUS OVLIVŇUJÍCÍ TFR

Jak již bylo v textu zmíněno, několik studií prokázalo, že CML kmenové buňky nejsou dependentní na BCR-ABL signalizaci, z čehož plyne jejich rezistence k TKI [12]. Současně bylo zjištěno, že i u nemocných léčených TKI či v trvající TFR s dlouhodobou qRT-PCR negativitou BCR-ABL je možné prokázat přítomnost BCR-ABL fúzního genu genomickou analýzou, nebo vyšetřením sortovaných CD34+/38- buněk [19, 20]. Rovněž určitá fluktuace BCR-ABL transkriptu v populaci nemocných v trvající TFR je přítomna až u 30 % pacientů. Tato skutečnost by měla vést k předpokladu, že prakticky všichni nemocní po ukončení terapie TKI prodělají relaps onemocnění. Nicméně výsledky dosavadních studií shodně dokumentují možnost dlouhodobé TFR u poloviny nemocných s hlubokou molekulární odpovědí onemocnění. Z uvedeného vyplývá, že pouhá eradikace CML kmenových buněk není mechanismem, který ovlivňuje TFR a lze předpokládat komplexní patofyziologii s dominantní rolí imunitních mechanismů. Tato skutečnost byla známá již v době terapie interferonem. Současně je dobře

znám *graft versus leukemia* efekt po infuzi dárcovských lymfocytů v případě relapsu po alogenní transplantaci kostní dřeně. Studie STIM a TWISTER dále prokázaly delší TFR v populaci nemocných s anamnézou léčby interferonem [10, 11]. Několik prací prokázalo vztah mezi dlouhodobou TFR a počtem NK buněk a dalších lymfocytárních populací [21, 22]. Recentně byla publikována práce Hughese et al., který porovnával zastoupení a poměr jednotlivých buněčných populací u nemocných na počátku diagnózy CML, v průběhu terapie TKI na různých úrovních molekulárně genetické odpovědi a u skupiny nemocných v trvající TFR [23]. U nově diagnostikovaných nemocných bylo přítomno zvýšené zastoupení T-regulačních lymfocytů, imunosupresivních buněk odvozených z myeloidní řady a zvýšená exprese inhibiční molekuly programované smrti (PD-1) na lymfocytech. Dále byl pozorován snížený počet NK buněk s jejich funkčním deficitem. Tyto změny společně představovaly výrazně imunosupresivní prostředí. V průběhu terapie TKI docházelo u nemocných v korelaci s hloubkou molekulárně genetické odpovědi ke vzestupu NK buněk, zvýšení aktivity cytolytických lymfocytů k antigenům asociovaným s leukemickými buňkami a poklesu T-regulačních a myeloidních imunosupresivních buněk. Současně došlo k normalizaci původně zvýšené exprese PD-1 na lymfocytech. Identický imunologický profil byl přítomen i u populace nemocných v dlouhodobé TFR, což svědčí o tom, že pozorované změny nejsou bezprostředně způsobené terapií TKI. Roli vysokého počtu NK buněk jako nezávislého pozitivního prognostického faktoru ovlivňujícího TFR rovněž prokázala studie s přerušáním terapie dasatinibem DADI studie [17].

Vliv zastoupení jednotlivých leukocytárních a lymfocytárních populací na pravděpodobnost setrvání v TFR dále prokázala práce japonských autorů D-STOP trial [24]. U nemocných s qRT-PCR nedetekovatelným BCR-ABL transkriptem, bylo po dobu 2 let pokračováno v „konsolidační“ terapii dasatinibem, který byl během studie ukončen u nemocných v hluboké molekulární odpovědi. Lymfocytární subpopulace byly stanoveny na začátku a konci konsolidační terapie dasatinibem. Na začátku konsolidační terapie nebyl v celém souboru nemocných signifikantní rozdíl mezi jednotlivými lymfocytárními populacemi. V souboru pacientů, kteří po dobu sledování zůstali v TFR, byl během konsolidační terapie dasatinibem shodně pozorován trend vzestupu cytotoxických CD4+CD8- lymfocytů, nicméně byl pozorován pokles CD3-CD56+ NK buněk a dalších leukocytárních subpopulací (CD16+CD56+ a CD57+CD56+). Vzhledem k pozorovanému poklesu NK buněk oproti jiným pracím, kde byl naopak pozorován jejich vzestup,

se jednalo o překvapivý výsledek s nutností potvrzení v dalších studiích.

Znalost specifického imunitního profilu asociovaného s TFR představuje potencionálně velice užitečný nástroj, který by mohl pomoci vybrat vhodné kandidáty k pokusu o ukončení terapie TKI. Současně prohloubení znalostí o imunitní *surveillance* a rekonstituci u nemocných s CML otevírá možnosti nových terapeutických postupů. Znovu se zkoumá využití interferonu-alfa se současnou terapií TKI (TIGER study), případně jeho role v udržovací terapii během TFR, kdy se předběžné výsledky jeví pozitivně [25, 26]. Dále probíhají studie zkoumající vliv imunitních *checkpoint* inhibitorů PD-1, vakcinace proti antigenům asociovaným s leukemickými buňkami a využití buněčné terapie s modifikovanými T-buněčnými receptory.

KLINICKÉ ASPEKTY ÚSPĚŠNÉHO UKONČENÍ TERAPIE TKI

Dosažení dlouhodobé TFR je reálné pro 40–50 % nemocných s hlubokou molekulární odpovědí na úrovni MR4 až MR4,5. Nicméně dosud nebyly jasně definovány prediktivní markery, které by nám pomohly vybrat vhodnou populaci nemocných. Tato problematika je klíčovým cílem probíhajících studií. Překážkou v definici faktorů pojících se s větší šancí na setrvání v TFR byly dosud relativně malé soubory nemocných v publikovaných pracích. Předběžné výsledky dosud největší studie EURO-SKI, zahrnující 821 nemocných, byly zatím publikovány formou abstrakt a prezentací a stále čekáme na komplexní analýzu, která se bude zabývat výběrem vhodných prediktivních markerů. Nicméně již z výsledků předchozích studií lze určit faktory, které mohou zvyšovat pravděpodobnost dlouhodobé TFR.

Celková doba trvání terapie imatinibem ve STIM studii se prokázala jako nezávislý prediktivní faktor [10]. Frekvence molekulárně genetických relapsů u nemocných užívajících imatinib po dobu kratší než 50 měsíců byla 83 %, oproti 53 % u skupiny pacientů s anamnézou delšího užívání imatinibu. Rovněž prvotní data ze studie EURO-SKI prokázala vztah mezi TFR a délkou terapie imatinibem [15]. Procento TFR v populaci nemocných léčených imatinibem po dobu delší než 5,8 roku bylo 65,5 %, oproti 42,6 % u pacientů s anamnézou kratšího užívání TKI. Rovněž doba trvání hluboké molekulární odpovědi prokázala vliv na setrvání v TFR. Řada studií zařazovala nemocné s trváním hluboké molekulární odpovědi po dobu minimálně 2 let a déle. Již výsledky první větší práce STIM study prokázaly vliv doby trvání, v tomto případě nemožnosti detekce BCR-ABL transkriptu, na pravděpodobnost TFR [10]. Nemocní s negativitou PCR BCR-ABL po dobu delší než 47 měsíců měli

TFR v 18 měsících sledování 55 % oproti 33 % u skupiny s BCR-ABL negativitou kratší než 31 měsíců. Kritéria zařazení do studie EURO-SKI byla méně striktní, kdy požadovaná doba trvání MR4 a MR4,5 byla 1 rok a více [15]. Rovněž tato práce dokumentovala vliv délky hluboké molekulární odpovědi, ale konkrétní data nebyla dosud publikována.

Výsledky STIM studie dále prokázaly vliv Sokal skóre, kdy vyšší Sokal skóre korelovalo s rizikem molekulárního relapsu onemocnění [10]. Rovněž TWISTER studie dokumentovala, že skupina nemocných s vysokým Sokal skóre má menší šanci setrvání v TFR a tato okolnost představovala nejvýznamnější prediktivní faktor. Naopak řada jiných studií, včetně dosud největší EURO-SKI, neprokázala vliv Sokal skóre na délku TFR. Stále tedy zůstává nezodpovězenou otázkou, zda Sokal skóre, které dokumentuje agresivitu a biologickou povahu onemocnění v době diagnózy, ovlivňuje šanci na udržení dlouhodobé TFR.

Suboptimální odpověď nebo selhání terapie imatinibem podle definice ELN tvořily další důležitý prediktivní faktor selhání TFR, což dobře dokumentovaly studie zabývající se ukončením terapie TKI 2. generace u nemocných předléčených imatinibem [17, 18]. Tyto výsledky opět ilustrují určitou biologickou odlišnost onemocnění, které primárně adekvátně neodpovídá na terapii imatinibem. Zmíněny byly také změny lymfocytárních subpopulací a role imunitního dohledu s určitou změnou imunitní rovnováhy a její pozitivní vztah k TFR. Nicméně dosud se jednalo o relativně malé soubory nemocných a dá se předpokládat, že finální výsledky EURO-SKI přinesou další cenné informace.

Zásadní roli ve snahách o ukončení terapie TKI a dosažení bezpečné TFR hraje monitorování qRT-PCR hodnot BCR-ABL transkriptu během prvních měsíců od ukončení podávání TKI. K molekulárním relapsům onemocnění docházelo ve většině případů během prvních 6 měsíců od ukončení terapie TKI, jak dokumentovaly prakticky všechny dosud provedené studie. V případě molekulárního relapsu onemocnění byla pozorována kinetika vzestupu BCR-ABL přibližně o 1 logaritmus za měsíc. Pokud nemocní úspěšně zůstali po dobu 6 měsíců v TFR, následovalo plató s jen malým množstvím molekulárních relapsů při dalším sledování. Z toho vyplývá nutnost frekventního monitorování BCR-ABL z periferní krve. Většina provedených studií monitorovala BCR-ABL v intervalu 4 týdnů během prvních 6 měsíců, s následným prodloužením intervalu na 6 týdnů. V případě stability hluboké molekulární odpovědi onemocnění byl interval dále prodloužen na 3 měsíce. Jako kritérium molekulárního relapsu byla u řady recentních studií definována ztráta MMR.

Zatím nezodpovězenou otázkou zůstává možnost druhého ukončení terapie TKI u nemocných, kteří již jeden pokus o TFR podstoupili a došlo u nich k molekulárnímu relapsu onemocnění. Formou abstraktu byla dosud publikovaná práce zabývající se touto problematikou [27]. U těchto pacientů byla znovuzahájena terapie TKI s mediánem trvání 31 měsíců a s opětovným dosažením hluboké molekulární odpovědi. Následoval další pokus o ukončení TKI, kdy překvapivě 44 % nemocných zůstalo v TFR po 21 měsících doby sledování.

Do studií s ukončením léčby TKI a možností dosažení TFR bylo celosvětově zařazeno již více než 2 000 pacientů [14]. Zhruba polovina nemocných prodělala molekulární relaps onemocnění s nutností znovuzahájení terapie TKI. Naprostá většina těchto pacientů dosáhla během krátké doby po znovuzahájení terapie TKI opět hluboké molekulární odpovědi a nebyl detekován vznik mutací BCR-ABL. Na základě těchto zkušeností lze považovat snahy o ukončení terapie TKI za bezpečnou léčebnou strategii. Podle dostupné literatury byl pozorován pouze jeden případ rozvoje lymfoidního blastického zvratu u nemocného v klinické studii s ukončením terapie TKI [13].

V neposlední řadě je velice důležitým aspektem v ukončení terapie TKI se snahou o TFR názor a vůle pacienta. Navzdory efektivitě TKI a pozitivním výsledkům studií s TFR je CML stále nádorové onemocnění, kdy lze předpokládat, že mnoho nemocných se bude obávat ukončení terapie a případné progresy choroby. Z dotazníkové práce amerických autorů vyplynulo, že pouze 42 % nemocných s CML by si přálo ukončit terapii TKI [28]. Hlavním důvodem k přerušení terapie byla redukce nežádoucích účinků TKI. Na druhém místě byla uváděna finanční úspora, kdy lze předpokládat, že tento faktor nebude v zemích bez spoluúčasti na zdravotní péči hrát významnou roli. Významným faktorem je také nutnost častého monitorování BCR-ABL, které může být pro některé pacienty potenciální překážkou.

ZÁVĚR

Objev patofyziologie CML a terapie TKI představuje ukázkový model cílené terapie maligních onemocnění. Účinnost TKI zásadně změnila způsob terapie a prognózu nemocných s CML, jejichž celkové přežití se přibližuje obecné populaci. Přibližně polovina nemocných dosáhne při dlouhodobé terapii TKI hluboké molekulární odpovědi onemocnění. Podle výsledků dosud provedených studií, zahrnujících přes 2 000 pacientů, je pro velkou část těchto pacientů reálné ukončení terapie TKI s dosažením dlouhodobé TFR. Tato strategie je spojena s výraznou redukcí nežádoucích účinků terapie TKI, které negativně ovlivňují kvalitu života

nemocných. Rovněž je při tomto postupu dosaženo výrazné úspory finančních nákladů, zvláště v kontextu neustále se zvyšující prevalence onemocnění. Klíčovou otázkou zůstává budoucí identifikace a definice vhodných prediktivních markerů bezpečného přerušení TKI. Současně je nutné vytvořit standardizovaný protokol pro ukončení terapie TKI a implementovat ho do léčebných doporučení. Dále je třeba lépe poznat patofyziologické mechanismy, které ovlivňují délku trvání TFR. Nepochybně jsou zapotřebí další studie, které nám pomohou najít odpověď na tyto základní otázky a umožní zařazení strategie s vysazením terapie TKI do každodenní klinické praxe. Do té doby by mělo být ukončení terapie TKI rezervováno pouze pro nemocné v kontrolovaných klinických studiích.

Použité zkratky:

- CML – chronická myeloidní leukemie
 ELN – European LeukemiaNET
 MMR – velká molekulární odpověď
 PD-1 – inhibiční molekula programované smrti
 TFR – *treatment-free remission*
 TKI – tyrozinkinázové inhibitory

LITERATURA

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11): 994-1004.
- Cortes EJ, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of dASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34: 2333-2340.
- Hehlmann R, Lauseker M, Saußele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*; publikováno elektronicky 14. srpna 2017; DOI: 10.1038/leu.2017.253.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122: 872-884.
- Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood* 2011;118: 4554-4560.
- Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCRABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res* 2007;13(23): 7080-7085.
- Williams LA, Garcia Gonzalez AG, Ault P, et al. Measuring the symptom burden associated with the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013;122(5): 641-647.
- Mahon FX, Delbrel X, Cony-Makhoul P, et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol* 2002;20: 214-220.
- Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007;109: 58-60.
- 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.
- 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.
- Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest* 2011;121: 396-409.
- Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol* 2014;32: 424-430.
- Saußele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8): 1638-1647.
- Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Cessation of tyrosine kinase inhibitors treatment in chronic myeloid leukemia patients with deep molecular response: results of the Euro-Ski trial. *Blood* 2016;128(22): Abstract 787.
- Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood* 2016;128(1): 17-23.
- Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. DADI Trial Group. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015;2(12): e528-e535.
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129: 846-854.
- Chomel JC, Bonnet ML, Sorel N, et al. Leukemic stem cell persistence in chronic myeloid leukemia patients with sustained undetectable molecular residual disease. *Blood* 2011;118: 3657-3660.
- Chu S, McDonald T, Lin A, et al. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood* 2011;118: 5565-5572.
- Ilander MM, Olsson-Stromberg U, Lahteenmaki H, et al. Early disease relapse after tyrosine kinase inhibitor treatment discontinuation in CML is related both to low number and impaired function of NK-cells. *Blood* 2014;124(21): Abstract 812.

22. Rea D, Dulphy N, Henry G, et al. Low natural killer (NK) cell counts and functionality are associated with molecular relapse after imatinib discontinuation in patients (pts) with chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) with undetectable BCR-ABL transcripts for at least 2 years: preliminary results from immunostim, on behalf of STIM Investigators. *Blood* 2013;122(21): Abstract 856.
23. Hughes A, Clarson J, Tang C, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. *Blood* 2017;129(9): 1166–1176.
24. Takashi K, Chiaki N, Kaichi N, et al. Discontinuation of dasatinib after deep molecular response for over 2 years in patients with chronic myelogenous leukemia and the unique profiles of lymphocyte subsets for successful discontinuation: a prospective, multicenter Japanese trial (D-STOP Trial). *Blood* 2016;128(22): Abstract 791.
25. University of Jena. Tasigna and Interferon Alpha Evaluation Initiated by the German Chronic Myeloid Leukemia Study Group - the TIGER Study (TIGER). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Dostupné na [www: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657604](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01657604) NLM Identifier: NCT01657604; 2014.
26. Burchert A, Saussele S, Eigendorff E, et al. Interferon alpha 2 maintenance therapy may enable high rates of treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2015;29: 1331–1335.
27. Pagliardini T, Nicolini FE, Giraudier S, et al. Second TKI discontinuation in CML patients that failed first discontinuation and subsequently regained deep molecular response after TKI re-challenge. *Blood* 2016;128(22): Abstract 788.
28. Goldberg S, Hamarman S. Patients with chronic myelogenous leukemia may not want to discontinue tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood* 2015;126(23): Abstract 1584.

Podíl autorů na přípravě rukopisu

JŠ – nastudoval literaturu a sepsal sdělení
MK, DL, PJ – provedli odbornou korekturu a svými připomínkami přispěli k finální podobě textu

Prohlášení o konfliktu zájmů

Autoři sdělení čestně prohlašují, že v souvislosti s tématem a vznikem tohoto článku nejsou ve střetu zájmů. Rovněž vznik a publikace tohoto článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne 12. 7. 2017.

Přijato po recenzi dne 30. 8. 2017.

MUDr. Jiří Šrámek

Hematologicko-onkologické oddělení,
Fakultní nemocnice Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: sramekj@fnplzen.cz