

Pokroky v léčbě akutní lymfoblastické leukemie dospělých

Hrabovský Š.¹, Folber F.¹, Šálek C.³, Horáček J. M.⁴, Mayer J.^{1,2}, Doubek M.^{1,2}

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), LF MU Brno

³Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové a Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, FVZ UO Hradec Králové

Transfúze Hematol. dnes, 21, 2015, No. 2, p. 84–91

SOUHRN

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je onemocněním převážně dětského věku, u dospělých patří mezi vzácné choroby. Prognóza a léčebné výsledky dospělých pacientů jsou sice zatím velmi neuspokojivé, v posledních letech však dochází k množství nových objevů. Tato práce je souhrnným přehledem aktuálních témat v oblasti diagnostiky a léčby akutní lymfoblastické leukemie dospělých. Zaměřuje se na minimální zbytkovou nemoc a její prognostický význam, nové poznatky v oblasti genetiky onemocnění, především mutace genů IKZF1 (Ikaros), NOTCH1 a nové prognostické kategorie Ph-like (BCR-ABL1-like) ALL a early T-cell precursor (ETP) ALL. Dále je uveden přehled nových testovaných léků, převážně monoklonálních protilátek a jejich konjugátů.

KLÍČOVÁ SLOVA

akutní lymfoblastická leukemie, minimální reziduální nemoc, BCR-ABL-like ALL, Ikaros, NOTCH1, ETP-ALL, monoklonální protilátky

SUMMARY

Hrabovský Š., Folber F., Šálek C., Horáček J. M., Mayer J., Doubek M.

Advancements in the treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia

Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is predominantly a childhood disease and its incidence in adults is low. The prognosis and treatment outcome in adults are less satisfactory than in children. However, many new discoveries have been made recently. This review describes diagnostic procedures and treatment options in adult ALL. It focuses on minimal residual disease and its prognostic significance; on several new genetic abnormalities, such as IKZF1 (Ikaros) and NOTCH1 gene mutations and on the new prognostic categories of Ph-like (BCR-ABL1-like) ALL and early T-cell precursor (ETP) ALL. An overview of new drugs currently being tested in clinical trials, especially monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates, is also presented.

KEY WORDS

acute lymphoblastic leukaemia, minimal residual disease, BCR-ABL-like ALL, Ikaros, NOTCH1, ETP-ALL, monoclonal antibodies

ÚVOD

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je maligní klonální onemocnění krvetvorby vycházející z prekursorových buněk lymfocytů. Je nejčastějším onkologickým onemocněním dětského věku, tvoří asi 25 % malignit do 15 let. Incidence do 18 let je 4–5/100 000 ročně, její výskyt je nejvyšší u dětí od 2 do 5 let a pak

rychle klesá, mírný vzestup je pak u seniorů. Incidence u dospělých celkově je asi 1/100 000 za rok.

U dětských pacientů jsou výsledky současné léčby velmi povzbudivé, remise dosahuje 99 % pacientů a celkové dlouhodobé přežití je kolem 85 % [1]. Léčba dospělých je oproti tomu mnohem svízelnější a její výsledek se – stejně jako u dětí – odvíjí především od

Tab. 1 Metody detekce MRD u ALL [48]

Metoda	Cíl	Použitelnost	Citlivost
Průtoková cytometrie	leukemický imunofenotyp	> 90 % pacientů	10^{-3} - 10^{-4}
	přestavby Ig/TCR	cca 90 % pacientů	10^{-4} - 10^{-5}
	fúzní transkripty (BCR-ABL, MLL-AF4...)	30-40 % pacientů	
NGS	přestavby Ig/TCR	> 90 % pacientů	> 10^{-5}

vstupních rizikových faktorů daného pacienta a intenzity použitého léčebného protokolu. Na našem pracovišti jsou mladší pacienti do 55 let léčeni modifikovaným protokolem GMALL 7/2003. Kompletní hematologické remise dosahuje 94 % těchto pacientů, 50 % jich dosahuje dlouhodobého přežití více než 5 let od stanovení diagnózy. Světové výsledky léčby jsou srovnatelné, stále je to však úspěšnost stejná jako u dětských pacientů před 40 lety [2]. Starší pacienti neschopní podstoupit intenzivní léčbu jsou léčeni paliativními protokoly, jednoho roku od stanovení diagnózy se dožívá 30 až 40 % nemocných.

Současným trendem léčby pacientů s ALL, podobně jako u většiny jiných onkologických i neonkologických onemocnění, je individualizace terapie pacientovi „na míru“, s cílem co největšího benefitu za cenu co nejmenších nežádoucích účinků. Toho je dosaženo především rozdělením pacientů do skupin podle nejrůznějších rizikových faktorů – věku pacienta, imunofenotypového a genetického profilu onemocnění a odpovědi na úvodní léčbu měřenou na různých úrovních přesnosti. Právě iniciální odpověď na léčbu na submikroskopické úrovni, tzv. minimální zbytková nemoc, se stala v poslední době jedním z nejdůležitějších ukazatelů prognózy konkrétního pacienta.

Každý rok jsou molekulárně-genetickými metodami u pacientů s ALL objevovány nové genové aberace rozdělující toto onemocnění do mnoha podskupin, z nichž některé se výrazně liší svojí agresivitou a prognózou. Tyto genetické přestavby také otevírají nové léčebné možnosti využití inhibitorů kináz a dalších regulačních proteinů. Jsou rovněž vyvíjeny nové léky na bázi monoklonálních protilátek, které zlepšují léčebné výsledky ve smyslu dosažení kompletní molekulární odpovědi i délky celkového přežití. Tyto léky jsou v klinických studiích přidávány ke standardní chemoterapii, nebo použity i samostatně v monoterapii za minimalizace toxických účinků klasických cytostatik. Některé budou jistě v nejbližších letech zavedeny do rutinní praxe léčby relabující ALL a stanou se novým zlatým standardem, časem si snad najdou místo i v protokolech pro primoléčbu tohoto onemocnění.

MINIMÁLNÍ ZBYTKOVÁ NEMOC A JEJÍ PROGNOSTICKÝ VÝZNAM

Minimální zbytkovou nemocí (minimal residual disease, MRD) se nazývá přítomnost choroby v těle pacienta pod hranicí detekce mikroskopickým vyšetřením nátěru kostní dřeně nebo periferní krve. Citlivost mikroskopického vyšetření je 10^{-2} až 10^{-3} leukocytů. MRD je možno sledovat několika metodami s různou úrovní detekce, používány jsou především multiparametrová průtoková cytometrie a kvantitativní polymerázová řetězová reakce v reálném čase (RQ-PCR) (tab. 1). Vzhledem k vyšší citlivosti, standardizovanému laboratornímu postupu a reprodukovatelnosti výsledků je již dnes u ALL standardem použití PCR, při které se sleduje množství transkriptů fúzních genů (většinou BCR-ABL a MLL-AF4) nebo klonálně specifických kompletních (VDJ) a nekompletních (VJ) přestaveb v genech imunoglobulinů (Ig) nebo T-cell receptorů (TCR) a v případě, že není žádný fúzní gen přítomen. Při sledování MRD podle přestaveb Ig a TCR se pak pro větší přesnost doporučuje identifikovat alespoň 2 různé specifické přestavby. U malé části pacientů není nalezen vhodný molekulární cíl pro PCR a je u nich tedy nutno sledovat MRD jen pomocí průtokové cytometrie. Sekvenování další generace (NGS) patří zatím ve sledování MRD k experimentálním metodám a není rutinně zavedeno.

MRD se během léčby sleduje v přesně daných časových bodech. V roce 2006 autoři z německé pracovní skupiny rozdělili pacienty s ALL standardního rizika léčené protokolem GMALL 06/99 do tří prognostických skupin podle léčebné odpovědi na úrovni MRD. Ze souboru 196 pacientů jich 10 % dosáhlo rychlé MRD negativity (na hladině 10^{-4}) během 1. fáze indukce, a to v 11. a 24. dni. Tito pacienti dosáhli 3letého přežití bez relapsu choroby (disease-free survival, DFS) ve 100 %. Druhá skupina čítající 23 % souboru naopak zůstávala MRD pozitivní ve 24. den indukce a po 1. konsolidaci (16. týden), tito pacienti měli velmi špatnou prognózu s 3letým DFS jen 6 %. Třetí skupinu tvořili všichni ostatní pacienti, 3leté DFS u nich bylo 53 % [3].

Další prací byla studie italských autorů z roku 2009. Zde bylo 142 pacientů všech klinických rizikových sku-

pin rozděleno do dvou souborů podle MRD stavu v 16. a 22. týdnu léčby. Skupina MRD negativní v obou časových bodech dosáhla 5letého DFS v 72 %, druhá skupina s pozitivitou MRD alespoň v jednom z obou časových bodů jen ve 14 % [4].

Britští autoři publikovali v roce 2010 výsledky studie, kde byla sledována MRD u 161 pacientů. Časovým bodem s nejcitlivější predikcí rizika relapsu podle MRD se ukázal konec 2. fáze indukce. Pacienti MRD negativní po 2. fázi indukce dosahovali 5letého DFS v 71 %, zatímco pacienti MRD pozitivní jen v 15 %. U pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci krvetvorby (autologous stem cell transplantation, auto-SCT), bylo 5leté DFS v případě MRD negativity před transplantací 77 % oproti 25 % u MRD pozitivních. Ve skupině 36 pacientů, kteří podstoupili alogenní transplantaci krvetvorby (allogeneic stem cell transplantation, alo-SCT) se neprokázal vliv MRD stavu před transplantací na délku DFS [5].

Recentně je k dispozici analýza vlivu MRD na celkové přežití u českých pacientů, kterou připravili autoři z České leukemické skupiny pro život (CELL). Celkem 68 pacientů s Ph-negativní ALL mladších 55 let bylo léčeno protokolem GMALL 07/2003. Pacienti MRD negativní po 1. fázi indukce (den 26) dosáhli 3letého celkového přežití (overall survival, OS) v 94 %, MRD pozitivní v 34 %. Podle výsledku po 2. fázi indukce (den 46) bylo 3leté OS 78 % vs. 38 %, podle výsledku před 1. konsolidací (11. týden) 82 % vs. 36 %. Na rozdíl od předchozí uvedené studie se ukázala signifikance MRD stavu před alo-SCT (34 pacientů), kdy u MRD negativních bylo 3leté OS 82 % oproti 33 % ve skupině MRD pozitivních. Z 5 pacientů, kteří zůstali MRD pozitivní i po alo-SCT, všichni relabovali [6].

MRD je v současnosti vedle věku a klasické třískupinové rizikové stratifikace (standardní, vysoké a Ph/velmi vysoké riziko) nejdůležitějším prognostickým faktorem konkrétního pacienta s ALL. Nejvýznamnějšími časovými body pro odhad prognózy pomocí MRD jsou konec 1. a 2. fáze indukce a začátek 1. konsolidace. Rovněž MRD status před alo-SCT a auto-SCT má pro riziko relapsu po transplantaci zásadní význam, zcela špatnou prognózu pak mají pacienti, kteří zůstanou MRD pozitivní po alo-SCT [7, 8].

NOVÉ MOLEKULÁRNĚ-GENETICKÉ PROGNOSTICKÉ UKAZATELE

BCR-ABL-like ALL

V současnosti intenzivně diskutovaným tématem jsou tzv. BCR-ABL-like ALL. Jedná se o skupinu B-prekurzorových ALL, které nedisponují fúzním genem BCR-ABL, ale mají podobný profil genové exprese a rovněž horší prognózu. Poprvé byla tato skupina

onemocnění popsána v roce 2009 na souboru dětských pacientů se špatnou léčebnou odpovědí [9]. BCR-ABL-like ALL jsou častější u adolescentů a mladých dospělých do 40 let, kde tvoří 19–27 % ze všech B-ALL, zatímco u mladších dětí, starších dospělých a seniorů jsou méně časté (asi 10–15 %) [10, 11]. Tato onemocnění jsou spojena s genetickými abnormitami v signálních drahách kináz JAK a ABL, které prostřednictvím mutací a tvorby fúzních genů vedou ke zvýšené expresi nebo konstitutivní aktivaci receptorů těchto drah. Tyto děje pak spolu s dalšími genetickými aberacemi vyústí ve zvýšenou proliferaci a sníženou schopnost diferenciaci preleukemických buněk [12].

Ve skupině BCR-ABL-like ALL s poruchami signální dráhy JAK/STAT jsou nejčastějšími defekty (až 50 %) fúze a mutace genu CRLF2. Za normálních okolností tvoří CRLF2 spolu s receptorem pro interleukin 7 (IL7R) receptor pro thymický stromální lymfopoetin. Aberace CRLF2 jsou často spojeny s mutacemi receptoru IL7R i samotných kináz JAK2 a JAK1. Mezi těmito mutacemi JAK se nevyskytuje bodová mutace V617F typická pro myeloproliferace, stejně jako ona však mutace genu JAK u ALL způsobují konstitutivní aktivaci této kinázy [12, 13]. JAK2 tvoří i fúzní geny, a to asi u 20 % BCR-ABL-like ALL. Aktivaci JAK2 kinázy rovněž způsobuje aberantní exprese receptoru pro erythropoetin (EPOR) [14, 15].

Poruchy signální dráhy ABL jsou oproti JAK/STAT způsobeny výhradně fúzemi ABL1 a ABL2 s jinými proteiny strukturálně podobnými BCR-ABL, způsobujícími konstitutivní aktivaci této kinázy [15, 16]. Aktivaci ABL dráhy způsobují dále také fúze cytokinových receptorů EBF1-PDGFRB (early B-cell factor 1, platelet-derived growth factor receptor beta) a SSBP2-CSF1R (single-stranded DNA binding protein 2, colony stimulating factor 1 receptor) [16, 17].

Ikaros

BCR-ABL pozitivní a Ph-like ALL jsou často asociovány s delecí genu IKZF1 kódujícího transkripční faktor Ikaros. Delece tohoto genu zhoršuje prognózu, jak ukázaly studie s dětskými ALL pacienty [18, 19], ovšem toto neplatí při současné delecí onkogenu ERG (ETS-related gene), tehdy se prognóza signifikantně nemění [20]. Ikaros hraje roli v přechodu pre-B buňky ze stadia vývoje ve stromatu kostní dřeně do stadia stroma-independentního, kdy se buňka uvolňuje do periferní krve a lymfatických orgánů. Pre-B buňky exprimující s ALL asociované izoformy faktoru Ikaros setrvávají ve stromatu za působení cytokinů a integritů, které facilitují proliferaci a blokují diferenciaci. Jednou z kináz v signálních drahách těchto cytokinů je FAK (focal adhesion kinase), která by mohla být

terapeutickým cílem prostřednictvím inhibice např. látkou PF-562271 [21].

Preklinická data a kazuistiky ukazují na možnosti terapeutického ovlivnění a zlepšení léčebné odpovědi BCR-ABL-like ALL přidáním tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), především imatinibu a dasatinibu, ke standardní chemoterapii, stejně jako u onemocnění BCR-ABL pozitivních [15, 16, 22, 23, 24]. Použití JAK inhibitorů (ruxolitinib) se podle preklinických studií na myších modelech ukazuje velmi přínosné v případě aberací kinázy JAK2, naopak u přestavbě CRLF2 nebyl efekt výrazný. Jako další možnost se jeví inhibice kinázy mechanistic (dříve mammalian) target of rapamycin (mTOR), která se nachází v signální dráze JAK/STAT. Z inhibitorů mTOR jsou k dispozici samozřejmě rapamycin (sirolimus) a jeho analoga, navíc je v současnosti vyvíjena 2. generace mTOR inhibitorů. Na myších modelech ALL měl sirolimus výrazný efekt u přestavbě JAK i CRLF2 [25].

Dalším zajímavým tématem jsou geny NOTCH1 a FBXW7, které hrají roli u T-ALL. Signální dráha NOTCH hraje významnou roli v hematopoéze a vyžívání T-lymfocytů, FBXW7 je ubiquitin ligáza stabilizující protein NOTCH. Mutace těchto genů způsobují vyšší expresi proteinu NOTCH. Mutace NOTCH1 jsou přítomny asi u poloviny T-ALL, FBXW7 pak podle různých

prací u 12–27 %. Ukazuje se, že pacienti s těmito mutovanými geny mají lepší odpověď na léčbu, delší DFS a OS [26, 27, 28]. Ve fázi vývoje jsou inhibitory NOTCH, které by v budoucnu mohly dále přispět ke zlepšení výsledků léčby [29].

Early T-cell precursor ALL

V posledních letech byla na základě imunofenotypových a genetických analýz rozpoznána nová heterogenní podskupina ALL vyznačující se velmi špatnou prognózou, takzvaná early T-cell precursor ALL (ETP-ALL). Tato skupina leukemií se geneticky i fenotypově blíží více hematopoetickým kmenovým buňkám a myeloidním prekurzorům než zralejším T-ALL. Bývá přítomna vysoká exprese onkogenu LYL1, časté jsou mutace genů IDH1, IDH2, FLT3, NRAS, JAK1 a 3, IL7R, NOTCH1 [30], u dospělých pacientů pak navíc i DNMT3A, FAT3, MLL2 [31]. Na povrchu buněk chybí antigeny CD5, CD4 i CD8 a naopak bývají přítomny některé z typických antigenů kmenových buněk (CD34, HLA-DR, CD117) a myeloidních prekurzorů (CD13, CD33, CD65) [32]. Podle recentních prací je ETP-ALL definována imunofenotypem CD5^{weak}/CD8⁻/CD1a⁻ (pozitivita CD5 na méně než 75 % blastů). Většina případů s pozitivitou CD7 patří podle klasifikace EGIL mezi pro-T ALL, menší část s pozitivitou CD2 lze pak zařadit mezi pre-T ALL [33].

Tab. 2. Výběr genetických aberací spojených s prognózou ALL [49]

Genetická aberace	Četnost	Význam
Delece a mutace IKZF1	15 % dětských B-ALL 80 % BCR-ABL+ ALL 30 % BCR-ABL-like ALL	horší prognóza u BCR/ABL pozitivních i negativních pacientů, 3krát vyšší riziko selhání léčby
Přestavby CRLF2 (IGH@-CRLF2, P2RY8-CRLF2)	16 % B-ALL 50 % ALL asociovaných s Downovým syndromem	časté konkomitantní mutace JAK1/2 a IKZF1, horší prognóza
Mutace JAK1/2	10 % BCR-ABL-like ALL 18–35 % ALL asociovaných s Downovým syndromem	téměř vždy přítomny při CRLF2 přestavbách, horší prognóza
Delece a mutace CREBBP	19 % relabovaných B-ALL	rezistence k léčbě kortikoidy
Delece CDKN2A/B (del 9p21)	30 % B-ALL 47 % relabovaných BCR-ABL+ ALL	kratší OS a vyšší riziko relapsu dospělých s BCR/ABL+ ALL, nejistý význam u ostatních subtypů ALL
Delece a mutace TP53	12 % B-ALL	často získány při relapsu, špatná odpověď na léčbu, kratší OS
Delece a mutace PHF6	38 % dospělých T-ALL	kratší OS
Delece a mutace PTEN	6–8 % T-ALL	špatná odpověď na chemoterapii, rezistence k inhibitorům NOTCH1
Mutace N/K-RAS	10 % dospělých T-ALL	horší prognóza
Mutace NOTCH1	50 % T-ALL	lepší prognóza
Mutace FBXW7	12–24 % dospělých T-ALL	vyšší hladiny glukokortikoidních α receptorů, vyšší senzitivita ke kortikoterapii, lepší prognóza
Mutace NT5C2	19 % relabovaných T-ALL a 3 % relabovaných B-ALL	vyšší rezistence k terapii nukleosidovými analogy

Mezi pediatrickými i dospělými pacienty se ETP-ALL vyskytuje v 6–16 % všech T-ALL [32, 34, 35]. Pacienti s touto variantou ALL mají signifikantně horší prognózu s vyšším rizikem relapsu a kratším dlouhodobým přežitím, 5leté OS bylo u ETP-ALL 13 % oproti 65 % ve zbytku skupiny T-ALL pacientů [35]. V budoucnu by mělo být možné ovlivnění prognózy těchto nemocných inhibitory signálních drah FLT3, JAK, IL7R a NOTCH1.

Přehled genetických aberací se signifikancí pro prognózu ALL je uveden v tabulce 2.

CÍLENÁ LÉČBA – MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Na rozdíl od pediatrických pacientů s ALL jsou u dospělých, i přes vysoký počet kompletních remisí po indukční léčbě, výsledky neuspokojivé s vysokým počtem relapsů. Zvláště to pak platí u starších pacientů, kteří nemohou profitovat z intenzivních kombinovaných chemoterapeutických režimů inspirovaných pediatrickými protokoly nebo u pacientů s relapsem ALL. Další zvyšování dávek chemoterapeutik již pravděpodobně nemá potenciál navodit lepší léčebnou odpověď, naopak lze očekávat zvýšení toxicity.

Východiskem se v současnosti zdá být cílená terapie (targeted therapy) monoklonálními protilátkami a dalšími molekulami (např. inhibitory kináz). Na povrchu maligních buněk ALL je několik antigenů, které lze dobře využít jako cíle monoklonálních protilátek (tab. 3.). Navíc léčba těmito léky má oproti standardním cytostatikům výrazně lepší bezpečnostní profil, takže z ní mohou profitovat i starší pacienti.

Rituximab, ofatumumab a obinutuzumab

Rituximab je chimerická anti-CD20 monoklonální protilátka registrovaná v roce 1997, dnes již používaná ve standardní léčbě většiny B-lymfoproliferací. Přidání rituximabu ke standardním polychemoterapeutickým protokolům snižuje riziko relapsu u CD20 pozitivních ALL (RR), nesignifikantně prodlužuje OS [36] a zvyšuje pravděpodobnost a rychlost dosažení MRD negativity [37]. V blízké době by měly vyjít výsledky randomizované studie III. fáze s rituximabem. V našich podmínkách je dle protokolů skupiny CELL rituximab podáván v každém cyklu léčby ALL, pokud je CD20 exprimován na povrchu alespoň 20 % maligních buněk, což je asi v polovině případů.

Anti-CD20 protilátkou nové generace je plně humanizovaný ofatumumab, který se váže na jiný epitop antigenu CD20. V roce 2013 publikovali američtí autoři první výsledky studie II. fáze s 18 pacienty léčenými ofatumumabem v kombinaci s protokolem HyperCVAD, kdy 1roční trvání kompletní remise a 1roční OS byly 100 % a 95 % [38]. Očekávají se výsledky této studie s kontrolním sledováním pacientů.

Třetí anti-CD20 protilátkou je obinutuzumab (GA101), v roce 2014 byla v Evropě schválena pro léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL). V randomizované tříramenné studii CLL11 byla srovnávána kombinace obinutuzumab a chlorambucil proti rituximabu s chlorambucilem a chlorambucilem v monoterapii u pacientů s CLL. Obinutuzumab prokázal delší PFS oproti ostatním dvěma ramenům (26,7 vs. 16,3 vs. 11,1 měsíců) [39]. Studie tohoto léčiva u ALL pacientů zatím nebyla provedena, ale na myších modelech s xenotransplantáty ALL se zdá tento lék účinnější než rituximab [40].

Tab. 3 Povrchové antigeny pro cílenou léčbu ALL [50]

	Exprese	Funkce	Klinický význam	Protilátka
CD20	20–80 % B-ALL, zvyšuje se s maturací, up-regulována indukční terapií	kalciový kanál, podílí se na diferenciaci a buněčném cyklu B-lymfocytů	asociována se špatnou prognózou u dospělých	Rituximab Ofatumumab Obinutuzumab
CD22	80–90 % B-ALL	adhezivní molekula, rychlá internalizace po navázání ligandu, down-regulace B-cell receptoru a exprese CD19	asociována s delším OS u dospělých	Epratuzumab Inotuzumab
CD52	zralé B- i T-lymfocyty, monocyt, makrofágy a buňky většiny maligních lymfoproliferací	kostimulační molekula regulačních T-lymfocytů	up-regulace u pacientů se získanou rezistencí na rituximab (anti-CD20)	Alemtuzumab
CD19	přetrvává po celou dobu maturace B-lymfocytů již od brzkých stadií	koreceptor B-cell receptoru, aktivace a vývoj B-lymfocytů		Blinatumomab

Alemtuzumab

Anti-CD52 humanizovaná protilátka alemtuzumab je již zavedeným léčivem 2. linie pacientů s chronickou lymfocytární leukémií. Oproti tomu se v monoterapii relabovaných dětských pacientů s ALL příliš neosvědčila. Dospělí pacienti s relabovanou/refrakterní B-ALL dosáhli ve studii II. fáze monoterapií alemtuzumabem CR ve 33 % [41]. Užití tohoto léku u ALL bude tedy nejspíše možné především v kombinaci s chemoterapií.

Epratuzumab a inotuzumab ozogamicin

Epratuzumab je humanizovanou monoklonální protilátkou anti-CD22. Ve studii II. fáze s dětskými ALL pacienti sice nezvýšil počet dosažených CR, ale zvýšil procento eradikace MRD [42]. Ve studii II. fáze s relabovanými dospělými pacienty prokázalo přidání epratuzumabu k chemoterapii zvýšení počtu CR (52 % vs. 17 %) [43]. V současnosti probíhá randomizovaná studie III. fáze mezinárodní skupiny IntReALL s pediatrickými pacienty.

Nadějnou molekulou cílenou na CD22 je inotuzumab ozogamicin. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku s navázaným cytostatikem calicheamicinem. Ve studii s 15 pacienty staršími šedesáti let s de novo ALL byla podávána chemoterapie hyperCVAD v redukováných dávkách spolu s rituximabem a inotuzumabem ozogamicinem. Při nízké toxicitě léčby bylo dosaženo CR s MRD negativitou ověřenou průtokovou cytometrií v 93 %, 1roční OS bylo také 93 % [44]. Nedostatkem této studie je, že na výsledcích léčby zcela jistě sehrál roli i rituximab, nebyla zde srovnávací větev. Ve studii II. fáze u 90 relabovaných/refrakterních pacientů bylo v monoterapii inotuzumabem ozogamicinem dosaženo CR v 57 % [45]. V nejbližší době bude vyhodnocena randomizovaná studie III. fáze srovnávací inotuzumab ozogamicin v monoterapii se standardní chemoterapeutickou léčbou relabovaných/refrakterních ALL pacientů, této studii se účastní i naše pracoviště.

Blinatumomab a další nové léky

Jako jedno z nejslibnějších nových léčiv ALL se jeví blinatumomab. Je to bispecifická monoklonální protilátka (bispecific T-cell engager), která se jedním epitopem váže na antigen CD19 leukemické buňky a druhým na CD3 receptor T-lymfocyty. Přirozenými imunitními mechanismy pak dojde k destrukci blastu. Ve studii II. fáze byl tento lék podáván v monoterapii 189 pacientům s relabovanou/refrakterní B-ALL, CR bylo dosaženo ve 43 %, medián OS byl 6,1 měsíce [46]. Jiná studie II. fáze prokázala navození CR monoterapií

dokonce u 69 % pacientů, medián OS byl 9,8 měsíce, taktéž šlo o pacienty s relapsem nebo refrakterní chorobou [47]. V současnosti probíhá randomizovaná studie III. fáze srovnávací monoterapii blinatumomabem proti standardní chemoterapii relapsu, v této studii participuje i několik českých center. Lék byl na základě předběžných výsledků v prosinci 2014 schválen americkou Food and Drug Administration jako „breakthrough therapy“ pro pacienty s relabovanou/refrakterní Ph-negativní ALL. Pod obchodním názvem Blincyto™ je na speciální dovoz dostupný i v ČR. Blinatumomab tedy nyní mohou dostat i pacienti, kteří nesplňují vstupní kritéria probíhající studie.

Dalšími novými léky podstupujícími v současnosti klinické studie I. a II. fáze jsou např. BL22 a HA22 (protilátka anti-CD22 s navázaným fragmentem exotoxinu A bakterie *Pseudomonas aeruginosa*), SAR3419 (protilátka anti-CD19 s tubulinovým inhibitorem maytansinem), SGN-CD19A (protilátka anti-CD19 a mikrotubulový toxin monomethyl auristatin F) a Combotox (směs anti-CD22 a anti-CD19 imunotoxinů RFB4-dgA a HD37-dgA).

ZÁVĚR

Recentní objevy a nové postupy již nyní zlepšují výsledky léčby pacientů s ALL. Zařazení monitorování MRD do rutinní praxe odhaluje rizikové pacienty s nutností intenzifikace léčby, s předstihem informuje o nastávajícím relapsu onemocnění s možností časného zahájení druhé linie léčby, většinou v rámci klinické studie. Ke změnám v terapeutickém přístupu je však bezpodmínečně nutné používat MRD měřené standardizovanými metodikami v mezinárodně akreditovaných laboratořích. Na scéně se objevilo několik nových léků, z nichž některé se ukazují jako velmi účinné v dosažení remise relabovaných pacientů, přitom za minimální toxicity v porovnání se standardními cytostatiky. Molekulárně-genetické metody vedou k rozpoznávání nových aberací v genomu leukemických buněk, z nichž některé mají zásadní vliv na prognózu nemocných, terapeutické implikace těchto poznatků se již rýsují v dohledné budoucnosti.

LITERATURA

1. Cole, CH. Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia. *J Paediatr Child Health* 2015; 51(1): 78-81.
2. Šálek C, Šponerová D, Soukupová Maaloufová J. Akutní lymfoblastová leukémie: historie a současnost. *Vnitř Lék* 2012; 58 (Suppl 2): 20-26.
3. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107(3): 1116-1123.

4. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113(18): 4153–4162.
5. Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010; 148(1): 80–89.
6. Šálek C, Folber F, Froňková E, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. [V recenzním řízení].
7. Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treatment* 2014; 2014: 421723. Publikováno elektronicky 23. března 2014. DOI: 10.1155/2014/421723.
8. Sutton R, Shaw PJ, Venn NC, et al. Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2015; 168(3): 395–404.
9. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 125–134.
10. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable kinaseactivating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1005–1015.
11. Burmeister T, Schwartz S, Bartram CR, et al. Patients' age and BCR-ABL frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. *Blood* 2008; 112: 918–919.
12. Izraeli S. Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias – diagnostic challenges and therapeutic promises. *Curr Opin Hematol* 2014; 21(4): 289–296.
13. Tal N, Shochat C, Geron I, et al. Interleukin 7 and thymic stromal lymphopoietin: from immunity to leukemia. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(3): 365–378.
14. Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012; 22: 153–166.
15. Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, et al. Genomic characterization and experimental modeling of BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013; 122: 232.
16. Patterer V, Schnittger S, Kern W, et al. Hematologic malignancies with PCMI-JAK2 gene fusion share characteristics with myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, and FGFR1. *Ann Hematol* 2013; 92: 759–769.
17. Lilljebjorn H, Agerstam H, Orsmark-Pietras C, et al. RNA-seq identifies clinically relevant fusion genes in leukemia including a novel MEF2D/CSF1R fusion responsive to imatinib. *Leukemia* 2014; 28: 977–979.
18. Olsson L, Castor A, Behrendtz M, et al. Deletions of IKZF1 and SPRED1 are associated with poor prognosis in a population-based series of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1992 and 2100. *Leukemia* 2014; 28: 302–310.
19. Palmi C, Valsecchi MG, Longinotti G, et al. What is the relevance of Ikaros gene deletions as a prognostic marker in pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia? *Haematologica* 2013; 98: 1226–1231.
20. Zaliova M, Zimmermannova O, Dorge P, et al. ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014; 28: 182–185.
21. Joshi I, Yoshida T, Jena N, et al. Loss of Ikaros DNA-binding function confers integrin-dependent survival on pre-B cells and progression to acute lymphoblastic leukemia. *Nat Immunol* 2014; 15: 294–304.
22. Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, et al. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatr Blood Cancer* 2014; publikováno elektronicky 14. listopadu 2014. DOI: 10.1002/pbc.25327.
23. Weston BW, Hayden MA, Roberts KG, et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: e413–e416.
24. Lengline E, Beldjord K, Dombret H, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 2013; 98: e146–e148.
25. Maude SL, Tasián SK, Vincent T, et al. Targeting JAK1/2 and mTOR in murine xenograft models of Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 3510–3518.
26. Breit S, Stanulla M, Flohr T, et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108(4): 1151–1157.
27. Ferrando AA. NOTCH mutations as prognostic markers in T-ALL. *Leukemia* 2010; 24(12): 2003–2004.
28. Natarajan V, Bandapalli OR, Rajkumar T, et al. NOTCH1 and FBXW7 mutations favor better outcome in pediatric South Indian T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(1): e23–e30.
29. Purow B. Notch inhibition as a promising new approach to cancer therapy. *Adv Exp Med Biol* 2012; 727: 305–319.
30. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481(7380): 157–163.
31. Neumann M, Greif PA, Baldus CD. Mutational landscape of adult ETP-ALL. *Oncotarget* 2013; 4(7): 954–955.
32. Haydu JE, Ferrando AA. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ETP T-ALL). *Curr Opin Hematol* 2013; 20(4): 10.
33. Chopra A, Bakhshi S, Pramanik SK, et al. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. *Eur J Haematol* 2014; 92(3): 211–218.
34. Neumann M, Heesch S, Gökbuğet N, et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutations. *Blood Cancer J* 2012; 2(1): e55.

35. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10(2): 147–156.
36. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113(25): 6330–6337.
37. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-lineage standard and high risk patients; results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003. *Blood* 2010; 116: 77–78.
38. Jabbour E, Kantarjian H, Thomas D, et al. Phase II study of the hyper-CVAD regimen in combination with ofatumumab as frontline therapy for adults with CD-20 positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2013; 122(21): 2664.
39. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370(12): 1101–1110.
40. Tiwari AA, Ayello J, van de Ven C, et al. Obinutuzumab (GA101) significantly increases overall survival against CD20+ rituximab-sensitive and -resistant Burkitt (BL) and acute lymphoblastic leukemia (B-ALL): potential targeted therapy in patients with high risk BL and pre-B-ALL. *AACR Annual Meeting 2014; Abstract 2902*.
41. Gorin NC, Isnard F, Garderet L, et al. Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results of a phase II study. *Eur J Haematol* 2013; 91(4): 315–321.
42. Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, et al. Reinduction chemotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children, adolescents and young adults: results from Children's Oncology Group (COG) Study ADVL04P2. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011; 118: 573.
43. Advani AS, McDonough S, Coutre S, et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014; 165(4): 504–509.
44. Jain N, O'Brien S, Thomas D, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as frontline therapy for older patients (≥ 60 years) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2013; 122: 1432.
45. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 403–411.
46. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*; publikováno elektronicky 15. prosince 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
47. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II Trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014; 32(36): 4134–4140.
48. Orietta S, Manuela T, Barbara P, et al. Prognostic significance and treatment implications of minimal residual disease studies in Philadelphia-negative adult acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014062.
49. Zhao Y, Huang H, Wei G. Novel agents and biomarkers for acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 40.
50. Ai J, Advani A. Current status of antibody therapy in ALL. *Br J Haematol* 2015; 168(4): 471–480.

Podíl autorů na rukopisu

ŠH – napsání rukopisu

FE, ČŠ, JMH, JM, MD – revize a korekce

Prohlášení o konfliktu zájmů

Autor prohlašuje, že byl v uplynulých 24 měsících smluvně vázán se společností Amgen jako zkoušející studie a obdržel finanční odměnu za provedení práce týkající se této studie. Vznik článku nesouvisí s touto studií a nebyl podpořen žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce: 11. 3. 2015

Přijato po recenzí: 24. 3. 2015

MUDr. Štěpán Hrabovský

IHOK, FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: stepan.hrabovsky@fnbrno.cz