

NOVINKY V LIEČBE AKÚTNEJ LYMFOBLASTOVEJ LEUKÉMIE

New developments in the treatment of acute lymphoblastic leukemia

Jozef LUKÁŠ^{1,2}, Ladislav SOPKO¹, Balázs GÁLFFY¹, Kristína NEMERGUTOVÁ¹, Barbora ŽIAKOVÁ¹, Vladimíra LÁBSKA¹, Angelika BÁTOROVÁ¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava, prednosta prof. MUDr. A. Bátorová, PhD.

²Katedra hematológie a transfuziológie SZU, prednosta MUDr. J. Lukáš, PhD.

Abstrakt

Liečba akútnej lymfoblastovej leukémie prešla v priebehu posledných rokov zásadnými zmenami. Pokrokom je dostupnosť hneď 3 nových liečebných modalít v situácii relaps/refraktérnej B-ALL a tieto nové lieky sa postupne vo svete dostávajú do 1. línie liečby (inotuzumab ozogamicin, blinatumomab, CAR-T-bunková terapia). Aj v kontexte dostupnosti najmodernejších liekov sa mení pohľad na indikáciu alogénnej transplantácie kmeňových krvotvorných buniek, prevažne pri Filadelfia pozitívnej B-ALL. V liečbe T-ALL sme nezaznamenali výrazné zmeny, veľmi sľubným sa však ukazuje použitie venetoklaxu (lit. 18). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: akútna lymfoblastová leukémia, CAR T liečba, alogénna transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, blinatumomab.

Lek Obz 2024, 73 (9): 330-332

Abstract

The treatment of acute lymphoblastic leukemia has undergone major changes in recent years. Advances include the availability of 3 new treatment modalities in the setting of relapsed/refractory B-ALL, and these new drugs are gradually making their way into first line therapy (inotuzumab ozogamicin, blinatumomab, CAR T-cell therapy). Also, in the context of the availability of modern drugs, the view of the indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is changing, predominantly in Philadelphia-positive B-ALL. We have not seen significant changes in the treatment of T-ALL, but the use of venetoclax appears very promising (Ref. 18). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: acute lymphoblastic leukemia, CAR T therapy, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, blinatumomab.

Lek Obz 2024, 73 (9): 330-332

Úvod

Zmeny v liečbe akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) sa udiali na všetkých úrovniach od 1. línie cez záchranné režimy pri relabujúcich a refraktérnych formách až po indikácie alogénnej transplantácie kmeňových krvotvorných buniek.

1. línia liečby akútnej lymfoblastovej leukémie

Početné prospektívne štúdie dokázali, že predovšetkým adolescenti a mladí dospelí do veku 40 rokov profitujú z liečby podľa pediatriami inšpirovaných protokolov, ktoré sú založené na glukokortikoidoch, vinkristíne a asparagináze (1 – 3). Pediatri sa snažia vyťažiť maximum z nemyelotoxických liekov a majú zdržanlivejší prístup k alogénnej transplantácii kmeňových krvotvorných buniek (TKB). Liečba dospelých pozostáva z dvojfázovej indukčnej chemoterapie (CHT) s cieľom navodiť remisiu ochorenia a zo 6 – 8 cyklov intenzívnej konsolidačnej

CHT v trvaní 1 roka, na ktorú nadväzuje perorálna udržiavacia liečba v trvaní 2 rokov. Najnovšie uverejnené výsledky liečby 705 pacientov podľa upraveného nemeckého protokolu GMALL 08/2013 svedčia o tom, že určité zmeny, ako: 1. pridanie anti-CD20 protilátky (rituximabu) všetkým CD20+pacientom, bez ohľadu na hodnotu CD20 expresie, 2. navýšenie dávok pegylovanej asparaginázy na celkový počet 8, 3. vynechanie antracyklínu pri Filadelfia pozitívnej ALL, 4. podľa minimálnej zvyškovej choroby (MRD) upravený systém indikácie alogénnej TKB a 5. použitie blinatumomabu v eradikácii MRD pred alogénnou TKB, viedli k zlepšeniu celkového prežívania pacientov – 88 % žije v 1 roku, 76 % v 3 rokoch sledovania. Alogénnu TKB podstúpilo z nich iba 34 % pacientov (4).

Filadelfia pozitívna B-ALL (Ph+ALL)

Filadelfia pozitívna B-ALL je definovaná prítomnosťou filadelfského chromozómu, ktorý je výsledkom

translokácie t(9;22) s fúznym génom BCR/ABL. Produktom génu je onkoproteín s tyrozínkinázovou aktivitou. Ph+ALL bola ešte donedávna považovaná za leukémiu s veľmi vysokým rizikom a zlým celkovým prežívaním, ale pridanie tyrozínkinázových inhibítorov (TKI) k chemoterapii bolo prelomové, pretože sa výrazne zvýšil počet dosiahnutých kompletných cytologických a molekulových remisí. Približne 90 % pacientov dosahuje kompletnú hematologickú remisiu, a tým sa zvyšuje aj podiel pacientov, ktorí sú schopní podstúpiť alogénnu transplantáciu (5). Vzhľadom na vysoké percento dosiahnutých remisí je v súčasnosti trend znižovať intenzitu indukčnej chemoterapie – nepodať antracyklín, za účelom znížiť toxicitu liečby. Štandardom liečby Ph+ALL je TKI prvej generácie – imatinib v odporúčanej dávke 600 mg/d spoločne s indukčnou chemoterapiou zloženou zo 4 – 5 látok a v prípade dosiahnutia kompletnej remisie je potrebné zrealizovať alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek od HLA-zhodného príbuzného alebo nepríbuzného darcu. Alternatívou k imatinibu je druhogeneračný TKI – dasatinib, ktorý sa uplatní v prípade intolerancie alebo refraktérnosti na imatinib. Výhodou je aj jeho prenikanie cez hematoencefalickú bariéru v prípade CNS leukémie (6). Základný pilier liečby, ktorou je u Ph+ALL alogénna TKB, narušujú najnovšie štúdie s treťogeneračným TKI. Pacienti liečení v MD Anderson Cancer Center v Texase ponatinibom spoločne s chemoterapiou, ktorí dosiahli kompletnú molekulovú odpoveď v 3. mesiaci liečby, nemali benefit z alogénnej TKB. Ich 3-ročné prežívanie predstavovalo 70 % (n = 15), verzus kohorta bez transplantácie 87 % (n = 47; p = 0.32) (7). Absolútnou senzáciou sú práce, ktoré sa venujú liečbe Ph+ALL bez podania chemoterapie, tzv. chemo free režimy, prvýkrát publikované talianskymi autormi z pracovnej skupiny GIMEMA. Liečili 63 pacientov, nezávisle od veku, 85-dňovou indukciou, ktorá pozostávala z kortikoidov +TKI (dasatinib) a minimálne 2 cyklov konsolidačnej liečby bišpecifickou monoklonálnou protilátkou (blinatumomab). Medián sledovania bol 18 mesiacov, celkové prežívanie 95 %, prežívanie bez choroby 88 %. V danom súbore 24 pacientov podstúpilo alogénnu TPKB (8). Na podobnom princípe bez chemoterapie, kombináciou ponatinib a blinatumomab, bolo opäť v Texase liečených 62 pacientov s Ph+ALL, medián sledovania 17 mesiacov a 2-ročné celkové prežívanie 89 %, prežívanie bez choroby 77 %. Jediné pre túto štúdiu bol fakt, že pacienti neboli indikovaní na alogénnu TPKB (9).

Relabujúca a refraktérna B-ALL (R/R B-ALL)

Prognóza pacientov s R/R B-ALL je veľmi nepriaznivá, klasické chemoterapeutické režimy majú značnú toxicitu, percento dosiahnutých remisí sa pohybuje v rozmedzí 18 – 44% a ich trvanie je veľmi krátke, medián celkového prežívania sa pohybuje v rozmedzí 2 – 6 mesiacov a 3 roky prežíva menej ako 10 % pacientov (10). Východiskom môže byť cielená liečba – imunokonjugáty, monoklonálne protilátky a geneticky manipulované pacientove T-lymfocyty.

Vďaka registračným štúdiám INO-VATE z roku 2016 a TOWER z roku 2017 máme k dispozícii 2 nové lieky: inotuzumab ozogamicin a blinatumomab, ktoré sa osvedčili v liečbe relabujúcej alebo refraktérnej B-ALL. V porovnaní s konvenčnou chemoterapiou (SOC – standard of care) preukázali benefit v počte dosiahnutých hematologických remisí a v dlhšom celkovom prežívaní. **Inotuzumab ozogamicin** je imunokonjugát monoklonálnej protilátky anti-CD22 a cytostatika kalicheamicinu. V monoterapii vs. SOC dosiahol počet kompletných remisí 81 % vs. 29 % (p = 0,001) a medián celkového prežívania 7,7 vs. 6,7 mesiaca (p = 0,04) (11). Nežiaduci účinok je elevácia pečeňových testov a riziko venózneho obštrukčnej choroby pečene. **Blinatumomab** je bišpecifická protilátka, ktorá sa jedným epitopom viaže na CD19 (antigén exprimovaný na povrchu väčšiny B-bunkových blastov) a druhým na CD3 T-lymfocytov. Jeho úloha je aktivovať vlastné cytotoxické T-bunky a dostať ich do blízkosti nádoru. V monoterapii vs. SOC dosiahol počet kompletných remisí 44% vs. 25% a medián celkového prežívania 7,7 vs. 4,0 mesiaca (12). Nežiaducim účinkom je syndróm uvoľnenia cytokínov a reverzibilná neurotoxicita. V dôsledku rozdielnych kohort tieto 2 lieky sa nedajú porovnávať, ale oba deklarujú benefit v liečbe oproti štandardne používanej chemoterapii. Cieľom záchranej liečby je navodiť remisiu a pripraviť pacienta na alogénnu TKB. **CART**-bunková terapia s registračnou štúdiou ZUMA-3 u pacientov s R/R B-ALL vo veku nad 18 rokov potvrdila vysokú mieru dosiahnutých kompletných remisí 71 % s mediánom prežívania 18,2 mesiaca (13) a štúdia ELIANA na skupine pediatrických a mladých dospelých R/R B-ALL pacientov do veku 25 rokov preukázala 81 % kompletných remisí s mediánom prežívania 19,1 mesiaca. V prípade, že pacienti dosiahli remisiu, medián trvania odpovede nebol dosiahnutý (14).

Indikácie alogénnej transplantácie kmeňových krvotvorných buniek

Alogénna TKB je najefektívnejšia liečba na prevenciu relapsu ochorenia, žiaľ s vysokou úmrtnosťou súvisiacou s výkonom (TRM – transplant related mortality) na úrovni 15– 22 % (15). Indikácia TKB je vždy individuálna a porovnáva riziko relapsu ochorenia s rizikom TRM. Najdôležitejší prognostický faktor, ktorý rozhoduje o indikácii TKB, je merateľná reziduálna choroba (MRD), čo sú malígne bunky, ktoré zostávajú v organizme aj po dosiahnutí kompletnej hematologickej remisie a nie sú detegovateľné štandardnými diagnostickými metódami. Merať MRD umožnil rozvoj dostatočne citlivých molekulovogenetických a imunofenotypizačných metód. Najvyššiu senzitivitu dosahuje vyšetrenie klonálnej prestavby génov pre imunoglobulíny a TCR receptora pomocou PCR. MRD je zásadný rizikový faktor, na základe ktorého možno stratifikovať pacientov do rizikových skupín. Malý dôraz sa v súčasnosti prikladá donedávna používaným rizikovým faktorom, ktorými boli vstupný počet leukocytov, komplexný karyotyp a proB imunofenotyp. Početné práce, vrátane českých kolegov Šálek et

al., dokazujú, že pacienti s MRD pozitivitou po skončení indukčnej liečby majú vysoké riziko relapsu (3-ročné prežívanie 32 %), kým pacienti, ktorí rýchlo dosiahnu kompletnú molekulovú odpoveď, bez ohľadu na ostatné rizikové faktory a pokračujú v intenzívnej liečbe, relabujú zriedkavo (3-ročné prežívanie 94 %) (16 – 17). Pacienti s pretrvávajúcou MRD $>10^{-3}$ okolo 10. – 16. týždňa by mali byť liečení už uvedenou bišpecifickou protilátkou blinatumomabom a konsolidovaní alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek, pretože ďalšia intenzifikácia štandardnej chemoterapie má na elimináciu reziduálnej choroby iba obmedzený vplyv. Dôkaz o účinnosti blinatumomabu priniesla štúdia MT103-203, ktorá vyhodnocovala 86 pacientov v KR1 alebo KR2, s minimálnou reziduálnou chorobou viac ako 0,1% po 3 cykloch chemoterapie. Po 1 cykle blinatumomabu až 81 % pacientov dosiahlo MRD negativitu a RFS 22,3 mesiaca (18). V súčasnosti alogénnu TKB majú podstúpiť relabujúce/refraktérne formy ochorenia, pacienti s MRD perzistenciou v 11. týždni liečby a pacienti s nepriaznivým genetickým profilom (KMT2A prestavba, IKZF1^{plus} a BCR::ABL1-like). Veľmi diskutovaná je momentálne otázka alogénnej TKB pri PH+ALL, ukazuje sa, že v prípade, ak máme dostupné nové lieky – ponatinib a blinatumomab, tak benefit z alogénnej TPKB je veľmi sporný (9).

Záver

Na zlepšení celkového prežívania pacientov s ALL má vplyv **u mladých dospelých** intenzifikácia liečby podľa pediatrických protokolov, vyťaženie maxima z pegylovanej asparaginázy, stratifikácia do rizikových skupín podľa MRD so snahou eradikovať zvyškovú chorobu blinatumomabom pred alogénnou TPKB, použitie ponatinibu pri Ph+ALL a nových záchranných liekov pri **R/R B-ALL**.*

*Tento článok neobsahuje žiadne štúdie na ľudských či zvieracích objektoch.

Autori publikácie vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. STOCK W, LUGER SM, ADVANI AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019, 133 (14): 1548–1559.
2. GÖKBUGET N, BECK J, BRANDT K, et al. Significant improvement of outcome in adolescents and young adults (AYAs) aged 15–35 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol: results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2013, 122 (21): Abstract 839.
3. BOISSEL N, BARUCHEL A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* 2018, 132 (4): 351–361.
4. GOEKBUGET N, STELLJES M, VIARDOT A, et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood* 2021, 138 (Supplement 1): 362.
5. TOWATARI M, YANADA M, USUIN N, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed

BCRABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004, 104 (12): 3507–3512.

6. PORKKA K, KOSKENVEVA P, LUNDAN T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008, 112 (4): 1005–1012.
7. JABBOUR E, SHORT JN, RAVANDI F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018, 5 (12): e618–e627.
8. FOA R, BASSAN R, VITALE A, et al. Dasatinib–Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med* 2020, 383: 1613–1623.
9. HADDAD GF, JABBOUR E, SHORT JN, et al. Chemotherapy-Free Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Updates from a Phase II Trial. *Blood* 2023, 142 (Suppl. 1): 2827.
10. ORAVCOVA I, LUKAS J, CINGELOVA S, et al. Treatment of Adults and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Real Life Data from Two Centers in Slovakia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021, 21 (10): e782–e791.
11. KANTARJIAN HM, DEANGELO DJ, STELLJES M, et al. InotuzumabOzogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016, 375: 740–753.
12. KANTARJIAN HM, STEIN A, GOKBURGET N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017, 376: 836–847.
13. SHAH BD, GHOBADI A, OLUWOLE OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021, 398: 491–502.
14. MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018, 378: 439–448.
15. GIEBEL S, LABOPIN M, SOCIÉ G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017, 102: 139–149.
16. ŠÁLEK C, FOLBER F, FRŇKOVÁ E, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2016, 96 (3): 276–284.
17. 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: 4153–4162.
18. JEN EY, XU Q, SCHEFTER A, et al. FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clin Cancer Res* 2019, 25: 473–477.

Do redakcie došlo 18. 6. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Jozef Lukáš, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UN Bratislava
Antolská 11
851 07 Bratislava
E-mail: jozef.lukas@szu.sk