

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy a jejich současné postavení v léčbě chronické lymfocytární leukemie

Tereza Líkařová, Martin Špaček

Interní klinika – klinika hematologie, VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi) jsou malé molekuly zasahující do signální dráhy B-buněčného receptoru s prokázaným anti-tumorózním účinkem u chronické lymfocytární leukemie. Od schválení ibrutinibu v roce 2014 společně s ostatními cílenými léky již téměř zcela nahradily standardní chemoterapeutické režimy v relapsu onemocnění a u skupiny pacientů s prokázanou aberací TP53 jsou preferovány i v první léčebné linii. Kromě ibrutinibu je v běžné praxi v ČR nyní dostupný i preparát z druhé generace BTKi, akalabrutinib, který disponuje především nižším rizikem kardiálních nežádoucích účinků. Řada dalších přípravků ze třetí generace je ve fázi klinických studií, z nichž zejména studie s nekovalentním BTKi, pirtobrutinibem, probíhají aktuálně i v ČR. Do popředí se dostává i otázka kombinované terapie, především s inhibitorem BCL-2, venetoklaxem, která při přijatelné toxicitě nabízí dosažení hlubokých dlouhotrvajících remisí, a to i u pacientů s prognosticky nepříznivými znaky. Mezi nevyřešenými tématy zůstává např. získaná rezistence na BTKi, jejich vliv na imunitní systém, či využití u pacientů s Richterovou transformací. Tento článek nabízí přehled dosavadních poznatků o BTKi s důrazem na jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, chronická lymfocytární leukemie, ibrutinib, akalabrutinib, klinické studie.

Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their current status in the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi) are small molecules that interfere with the B-cell receptor signaling pathway and have an anti-tumor effect in chronic lymphocytic leukemia. Since the approval of ibrutinib in 2014, together with other targeted drugs, they have almost completely replaced standard chemotherapy regimens in relapsed disease and in the group of patients with proven TP53 aberrations are also preferred in the first-line setting. In addition to ibrutinib, a second-generation BTKi with a lower risk of cardiac adverse events, acalabrutinib, is now available in the Czech Republic. A number of other third-generation agents are in clinical trials, of which studies with the non-covalent BTKi, pirtobrutinib, are currently ongoing in the Czech Republic too. Combination therapy, especially with the BCL-2 inhibitor, venetoclax, offering the possibility of achieving deep, long-lasting remissions with acceptable toxicity, even in patients with prognostically unfavourable features, has also come to the fore. Unresolved issues include acquired resistance to BTKi, their impact on the immune system, and their use in patients with Richter's transformation. This article provides an overview of the current knowledge on BTKi with an emphasis on their use in clinical practice.

Key words: Bruton's tyrosine kinase inhibitors, chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, acalabrutinib, clinical trials.

Úvod

Brutonova tyrosinkináza (BTK) byla poprvé objevena v 50. letech Dr. Ogdenem Brutonem v rámci studia X-vázané agamaglobulinemie. V lidském organismu je exprimována především v krevních buňkách,

a to zejména v B-lymfocytech, trombocytech a buňkách myeloidní řady. Z hlediska hemat-onkologie, je zásadní její zapojení do signální dráhy B-buněčného receptoru (BCR). Je známo, že variace v BCR dráze a její kontinuální stimulace patří mezi integrální mechanismy

tumorigeneze u chronické lymfocytární leukemie (CLL). Léčebná blokáda této dráhy tudíž způsobuje omezené přežívání B-lymfocytů a snížení jejich proliferační aktivity, čímž vede i k eradikaci nádorových klonů (1).

Popis BCR signalizace ukazuje Obr. 1.