

Možný klinický přínos terapeutického monitorování hladin imatinibu v onkologii

Imatinib mesylát (původně znám pod názvem STI-571) je již nesmazatelně zapísán do historie onkologie velkými písmeny, a to bez ohledu na celou řadu zcela nových léků objevených a popsaných v posledním desetiletí – je totiž držitelem hned tří prvenství.

Byl prvním z řady léků úplně nového typu, tyrozinkinázových inhibitorů (TKI), jejichž skupina je dnes z důvodů komplexní farmakologické aktivity rozšířena o multikinázové inhibitory (MKI) standardně používané jako součást léčby v onkologických indikacích u řady nádorů (např. sunitinib a regorafenib u dg. GIST). Z hlediska farmakologického je imatinib zároveň příkladem léku, který byl objeven na základě poznání fyziologie intracelulárních signálních drah u definované a shodou okolností první popsané genetické abnormality (translokace t(9;22) – Philadelphia chromozom) a umožnil cílený zásah do down-stream mechanismů regulujících růst nádorových buněk. Patří mezi ty výjimečné léky, které prolomily zavedené postupy v onkologické léčbě a staly se impulzem k vývoji zcela nových, cílených terapií v onkologii.

Imatinib má však ještě jedno velké prvenství. Byl prvním lékem svého druhu, který zcela změnil koncepci léčby chronické myeloidní leukemie (CML). Až do jeho zavedení na trh pacienti s diagnózou CML měli jedinou kurativní možnost – podstoupit alogenní transplantaci kostní dřeně, resp. periferních kmenových buněk krvetvorby. Tato procedura patří mezi nejnáročnější hematologické výkony a je stále zatížena vysokou mortalitou i chronickou morbiditou připadající na vrub zejména reakci štěpu proti hostiteli. Pacienti ve fázi blastického zvratu pak již neměli šanci na vyléčení prakticky žádnou. Nyní požitím

jedné až dvou tablet imatinibu denně se alogenní transplantace u diagnózy CML stala výjimečnou záležitostí, choroba se stala chronickou, velmi dobře kontrolovanou nemocí, u níž je dosaženo zpravidla dlouhodobých hlubokých kompletních remisí. Navíc léčba dala šanci i pacientům v blastickém zvratu této choroby.

Jak se ukázalo později, imatinib neinhiboval pouze BCR-ABL tyrozinkinázu, ale také c-KIT (CD117 v nomenklatuře antigenů), a tím si našel své místo i v léčbě gastrointestinálních stromálních tumorů (GIST). Ve vývoji pak následovala druhá generace TKI (nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib), které umožnily pokračovat v léčbě při intoleranci imatinibu či vzniku rezistence na něj.

Pojďme krátce nahlédnout na imatinib z hlediska farmakokinetiky a farmakodynamiky popsaných v článku. Rychlé vstřebávání a eliminační poločas 18 hod dovoluje podávání léku v jediné denní dávce (vyšší dávka 800 mg se podává ve dvou denních dávkách). Farmakodynamicky ze 75 % probíhá metabolismus přes CYP3A4/5, zčásti přes další cytochromy CYP450. Ve dvou citovaných pracích (Picard et al) byla stanovena minimální stabilní účinná koncentrace na 1 000 ng/ml u dg. CML a 1 100 ng/ml u dg. GIST (Demetri et al). Tato dlouhodobá minimální koncentrace zajistila u dg. CML signifikantně vyšší procento dosažení kompletních molekulárních remisí, u dg. GIST významně prodloužila čas do progresu onemocnění.

V klinické praxi u konkrétních pacientů však musíme řešit také pokles nebo ztrátu účinnosti léku v důsledku vzniku primární nebo sekundární rezistence. Existuje celá řada mechanismů, které ke vzniku rezistence vedou, z nichž bych ze jmenovaných zdůraznil overexpresi ABC

transportérů (P-glykoprotein a další), BCR-ABL overexpresi a mutace v tyrozinkinázové doméně. Zatímco v prvních dvou případech může zvýšení dávky imatinibu prolomit rezistenci, v případě třetím, pokud dojde k výskytu kritické mutace v tyrozinkinázové doméně, navýšení dávky nepomůže a je nutno sáhnout k TKI nebo MKI 2. linie. Právě tyto situace je potřeba pečlivě diferenciatně diagnosticky odlišit.

Imatinib mesylát lze detekovat v plazmě pomocí vysokotlaké chromatografie (HPLC), event. navázané na hmotnostní spektrometrii (LC/MS). Další možnosti ale otevírá také průtoková cytometrie – technika fosflowcytometrie (s využitím intracelulárních anti-phospho monoklonálních protilátek) a flowcytometrické stanovení intracelulární koncentrace imatinibu.

V souhlasu se závěry autorů asi nelze doporučit rutinní sledování u pacientů s dobrou compliance, dlouhodobou remisí nemoci a minimem nežádoucích účinků. Její význam je však opodstatněn v situacích, kdy např. s nutností redukce dávky pro nežádoucí účinky sledujeme udržení molekulární remise, kdy hodnotíme snížení klinického efektu léčby nebo kdy diagnostikujeme vznik sekundární rezistence na léčbu. Zde je zcela na místě stanovení hladiny imatinib mesylátu metodou HPLC a LC/MS. Místo použití nových metod intracelulární kvantitativní flowcytometrie a fosflowcytometrie ukáže čas. Souběžně se stanovením hladin imatinibu musíme mít k dispozici možnost sekvenace tyrozinkinázové domény a odhalení kritických bodových mutací, abychom včas mohli volit správnou léčbu 2. linie TKI nebo MKI.

*doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno*