

HEMATOLOGIA

Standardowe terapie są nieskuteczne w wypadku wznowy i oporności na leczenie

rozmawiała Ewa BIERNACKA

Z prof. dr hab. n. med. Joanną Górą-Tybor z warszawskiego Instytutu Hematologii i Transfuzjologii rozmawiamy o nowych technologiach medycznych, w tym terapiach celowanych i immunoterapii przeciwciałami monoklonalnymi lub limfocytami CAR-T



fot. archiwum

limfoblastów. Dążymy do tego, by pacjent po leczeniu uzyskał negatywizację choroby resztkowej. Nieosiągnięcie jej po pierwszym etapie leczenia i po kolejnych jest bardzo złym czynnikiem rokowniczym. Pacjenci z dodatnią chorobą resztkową mimo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej stanowią grupę ogromnego ryzyka wznowy choroby. To jest właśnie newralgiczny moment, w którym optymalna byłaby intensyfikacja leczenia za pomocą narzędzi nowocześniejszych od tradycyjnej chemioterapii.

Istnieje podział na białaczkę limfoblastyczną wywodzącą się z komórek B i wywodzącą się z komórek T. W podgrupie białaczki B-komórkowej najważniejszym rozróżnieniem jest stwierdzenie bądź nie obecności chromosomu Filadelfia i genu *BCR-ABL*. Dlaczego jest to istotne w terapii?

Stwierdzenie obecności tego chromosomu i genu pozwala na zastosowanie leczenia celowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* – TKI. Przy rozpoznaniu wynik badania na obecność genu *BCR-ABL* jest kluczowy dla właściwego leczenia pacjenta. O ile dawniej wynik dodatni na obecność chromosomu Filadelfia i genu *BCR-ABL* wyróżniał chorych o bardzo złym rokowaniu, o tyle w dobie TKI tacy pacjenci nadal są kwalifikowani do przeszczepienia szpiku, jeśli mają dawcę, są w odpowiednim wieku itd., ale ich rokowanie jest nieporównanie lepsze.

Jak poprawiło się rokowanie pacjentów z obecnością chromosomu Filadelfia?

Dzięki odkryciu TKI w białaczkach z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) i genu *BCR-ABL* można zastosować skuteczne leczenie celowane. Dotyczy to przede wszystkim chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, którzy zawsze charakteryzują się obecnością genu *BCR-ABL*. U pacjentów z ALL Ph+ ta grupa leków również spowodowała przełom. Są już trzy generacje TKI. Niestety ponatynib – TKI trzeciej generacji, lek najsilniejszy, przełamujący oporność na terapię innymi TKI – nie jest w Polsce refundowany. Pacjenci mogą go otrzymać jedynie w ramach dostępu ratunkowego, co wiąże się z długim czasem oczekiwania. Obok białaczek Ph+ jest większa od niej grupa ALL B-komórkowych Ph-. U takich pacjentów też często dochodzi do niepowodzenia leczenia, a nie ma tu zmiany molekularnej, w przypadku której możli-

Rokowanie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, w skrócie ALL, zwłaszcza nawrotową i oporną, jest niezadowolające. Jak nowe technologie medyczne, w tym terapie celowane i immunoterapia przeciwciałami monoklonalnymi lub limfocytami CAR-T, mogą poprawić długotrwałe przeżycie w tej chorobie?

Co prawda u większości chorych na ALL tradycyjna chemioterapia pozwala uzyskać całkowite odpowiedzi hematologiczne, ale też u większości dochodzi do wznowy. Długoletnie przeżycia obserwujemy jedynie u ok. 20–30 proc. chorych, a u części pacjentów z chorobą pierwotnie oporną leczenie nie przynosi efektu. U chorych ze wznowami i u pierwotnie opornych czasy przeżycia wynoszą kilka miesięcy. Nie potrafimy ich skutecznie leczyć.

Z badań porównujących klasyczną chemioterapię ze wspomnianymi w pytaniu terapiami innowacyjnymi, takimi jak przeciwciała monoklonalne – inotuzumab i blinatumomab, wynika, że optymalnie byłoby je włączyć na wcześniejszym etapie leczenia.

Jak identyfikuje się pacjentów o złym rokowaniu?

Oporność pierwotną rozpoznajemy, stwierdzając brak odpowiedzi chorego na chemioterapię i nieuzyskanie remisji hematologicznej. W ALL znakomitym narzędziem do monitorowania odpowiedzi jest oznaczanie minimalnej choroby resztkowej za pomocą cytometrii przepływowej. Pozwala ona śledzić z dużą czułością charakterystyczny białaczkowy fenotyp

we byłoby leczenie celowane. W tej sytuacji dysponujemy przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko antygenowi charakterystycznemu dla komórki białaczkowej. Jedne są sprzężone z cytostatykiem, który za pomocą przeciwciała wnika do komórki nowotworowej i niszczy jej DNA, inne sprzęgają jednocześnie komórkę białaczkową i limfocyt T, który ją atakuje. Inotuzumab jest przeciwciałem anty-CD22 sprzężonym z cytostatykiem kalicheamycyną. Za pomocą przeciwciała kalicheamycyna dostaje się do jądra komórki białaczkowej i wiążąc się z DNA, indukuje jego dwuniciowe pęknięcie, co skutkuje apoptozą komórki. Inny mechanizm działania ma blinatumomab – bispecyficzne przeciwciało monoklonalne. Ono z kolei z jednej strony rozpoznaje antygen CD19 na komórce białaczkowej, a z drugiej strony wiąże się z limfocytami T – komórkami atakującymi komórkę nowotworową, w ten sposób indukując jej zniszczenie.

| Czyli nowe terapie to przeciwciała monoklonalne i TKI w ALL Ph+. Są jeszcze CAR-T, nelarabina...

Nelarabinę zarejestrowano w 2005 r. Jest ona skuteczna tylko w białaczkach T-komórko-

tuzumabu PFS wynosi 5 miesięcy vs 1,8 miesiąca dla chemioterapii – czas jest dłuższy, ale nie długi. Jednak jako terapie pomostowe – służące do wprowadzenia pacjenta w remisję i przeprowadzenia u niego przeszczepienia szpiku, gdy jest to możliwe – są one cenne. Przy szukaniu dawcy i przygotowywaniu pacjenta do przeszczepu liczy się każdy miesiąc. Blinatumomab jest zarejestrowany w tym samym wskazaniu: leczeniu opornych i nawrotowych białaczek. W badaniu z tym lekiem wykazano podobne czasy przeżycia: mediana długości remisji 7,3 miesiąca w przypadku blinatumomabu vs 4 miesiące dla chemioterapii. Dodatkowo blinatumomab uzyskał już rejestrację w dodatkowym wskazaniu – w przypadku dodatkowej choroby resztkowej po leczeniu klasyczną chemioterapią. Badanie objęło 113 pacjentów z dodatkową chorobą resztkową. W tej grupie 78 pacjentów osiągnęło całkowitą negatywizację choroby resztkowej, co pogłębiło remisję, przełożyło się na długość jej trwania i na większą skuteczność przeszczepienia szpiku. Przeszczep wykonany u chorego z dodatkową chorobą resztkową wiąże się z dużym ryzykiem wznowy. Im remisja głębsza, tym przeżycia są dłuższe.

”

Wyniki badań z CAR-T są obiecujące – remisję osiąga większość chorych. Różny jest czas jej trwania, zależnie od sposobu modyfikacji limfocytów i czasu ich utrzymywania się w organizmie pacjenta. Ale są prace, gdzie ta odpowiedź jest naprawdę długa

pacjenta. Ale są prace, gdzie ta odpowiedź jest naprawdę długa. Jedno z takich przeciwciał już zostało zarejestrowane przez FDA i EMA do leczenia pacjentów z chłoniakiem z dużych rozlanych limfocytów B, ale również młodych dorosłych i dzieci z ALL oporną na leczenie, w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego lub kolejnego nawrotu. To jest bardzo skomplikowana terapia dla wybranej grupy chorych, która może być prowadzona w przygotowanych do tego ośrodkach transplantacyjnych.

| Podsumowując – jeśli chcemy poprawić przeżycie w ALL nawrotowej i opornej, powinniśmy wcześniej intensywnie leczyć, wykorzystując różne mechanizmy: chemioterapię i leczenie immunologiczne, traktując nowe terapie jako pomost do przeszczepienia krwiotwórczych komórek szpiku.

Niestety w żadnym wskazaniu przeciwciała monoklonalne nie są finansowane przez NFZ – ani w nawrotach, ani tym bardziej do eliminacji choroby resztkowej na wcześniejszych etapach.

| Jest pani specjalistką także od przewlekłej białaczki szpikowej – CML. Jakie ma pani doświadczenie kliniczne z TKI drugiej generacji – bozutynibem?

Bozutynib to jeden z inhibitorów kinazy BCR-ABL drugiej generacji. W terapii pierwszej linii u chorych na CML stosujemy TKI pierwszej generacji – imatynib. Obecność na rynku generyków tego inhibitora istotnie zmniejszyła koszty terapii. Dla chorych, którzy nie odpowiadają w sposób optymalny na imatynib, mamy do dyspozycji TKI drugiej generacji: nilotynib, dazatynib i bozutynib – wszystkie o podobnej skuteczności. Wybór któregoś z nich zależy od profilu mutacji – wybieramy ten, na który dana mutacja jest wrażliwa, a także od profilu toksyczności, innego dla każdego z tych trzech leków. Gdy pacjent dostaje nilotynib i rozwinię się u niego miażdżycy naczyń obwodowych, musimy odstawić lek i podać np. dasatynib, po którym powikłaniem bywa płyn w jamie opłucnowej. Gdy płyn się pojawi, odstawiamy lek i wtedy moglibyśmy podać bozutynib, ale zgodnie z zapisem programu lekowego nie możemy. Zapis programu wskazuje bowiem, że u pacjenta mogą być zastosowane tylko dwa TKI drugiej generacji. Ten zapis jest właściwy w kontekście oporności choroby – u chorego opornego na dwa inhibitory drugiej generacji nie ma sensu stosować trzeciego, tylko należałoby zastosować silniejszy lek trzeciej generacji – ponatynib. Jeśli jednak przyczyną zmiany leczenia jest nietolerancja leku, to powinniśmy mieć do dyspozycji wszystkie trzy inhibitory. Kolejnym niedopatrzaniem programu lekowego dla CML jest zapis, że po bozutynibie nie można zastosować innego TKI drugiej generacji. Bozutynib jest równie skuteczny jak nilotynib i dazatynib, ma dobry profil toksyczności: nie jest kardiotoxyczny, nie nasila zmian miażdżycowych w naczyniach, a zatem powinien mieć takie miejsce w programie lekowym jak pozostałe TKI drugiej generacji. Pilnie potrzebujemy zmiany zapisu w obecnym programie leczenia, udostępnienia pełnych opcji terapii CML w drugiej i trzeciej linii.

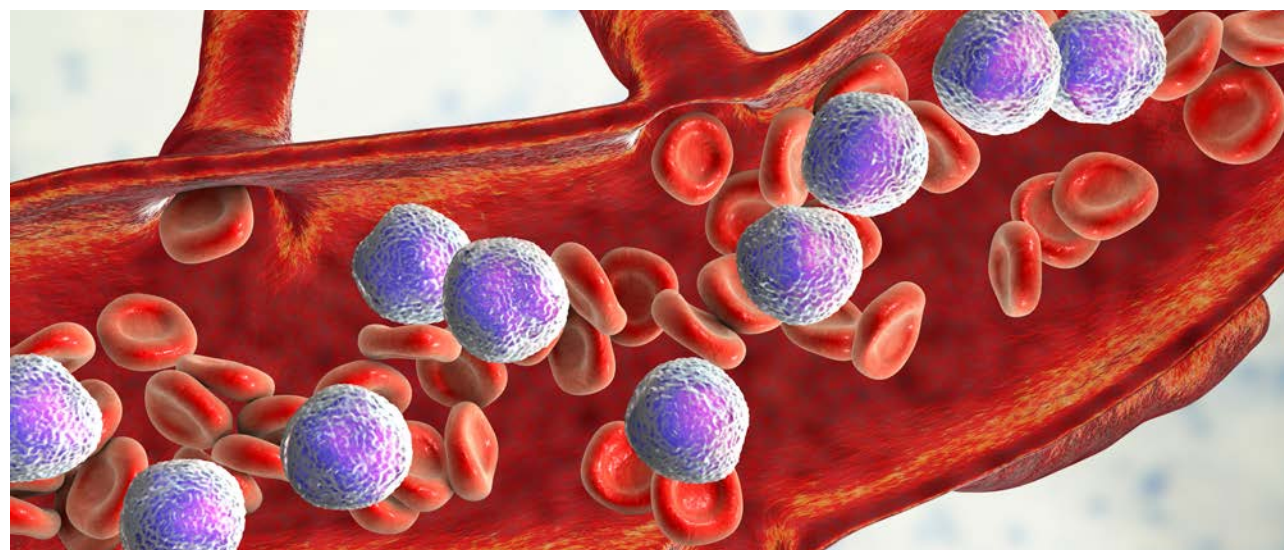


foto: istockphoto.com

wych. Jest dostępna, można ją stosować przy wznowach białaczki T-komórkowej. Z kolei TKI używamy jedynie w leczeniu ALL Ph+. Zarówno przeciwciała, jak CAR-T są immunoterapiami, natomiast TKI to typowe leczenie celowane.

| Z randomizowanych badań wynika, że immunoterapie wydłużają przeżycie wolne od nawrotów, przeżycie całkowite i nie zwiększają istotnie toksyczności leczenia.

Przeciwciała mają specyficzne działania niepożądane. W przypadku inotuzumabu są one związane z okluzyjną chorobą naczyń wątroby. Musimy o tym wiedzieć, wcześniej reagować, nie przekraczać zalecanych dawek. Zarówno inotuzumab, jak i blinatumomab są zarejestrowane przez FDA i EMA do leczenia opornych bądź nawrotowych ALL. W obu przypadkach zostały przeprowadzone randomizowane badania porównujące ich skuteczność ze skutecznością klasycznej chemioterapii. Okazało się, że oba działają skuteczniej: więcej jest odsetków remisji i dłuższe czasy przeżycia wolne od progresji. Ale to wciąż nie są długie czasy. Badanie INNO-VATE wykazało, że w przypadku ino-

| Czy chorobę resztkową wykrywa się na końcu terapii?

Zawsze najpierw stosujemy indukcję remisji, czyli pierwsze leczenie, i oceniamy chorego tuż po indukcji. Gdy nie stwierdzamy określonego spadku liczby komórek białaczkowych, czyli odpowiednio niskiego poziomu choroby resztkowej, który powinien być uzyskany, jeśli to jest odpowiedź optymalna – rokowanie jest złe.

| Jest jeszcze jedna terapia, na razie w Polsce niedostępna – z limfocytami CAR-T.

To są limfocyty z chimerycznym receptorem rozpoznającym antygeny komórek nowotworowych. Limfocyty T pobiera się od pacjenta, w warunkach *ex vivo* modyfikuje się je tak, by rozpoznawały antygen nowotworowy, a następnie wprowadza się je ponownie do organizmu pacjenta, gdzie atakują komórki białaczkowe. Najwięcej jest badań z antygenem CD19, powszechnie występującym na komórkach białaczkowych. Wyniki badań z CAR-T są obiecujące – remisję osiąga większość chorych. Różny jest czas jej trwania, zależnie od sposobu modyfikacji limfocytów i czasu ich utrzymywania się w organizmie

”

Bozutynib jest równie skuteczny jak nilotynib i dazatynib, ma dobry profil toksyczności, a zatem powinien mieć takie miejsce w programie lekowym jak pozostałe TKI drugiej generacji. Pilnie potrzebujemy zmiany zapisu w obecnym programie leczenia – udostępnienia pełnych opcji terapii CML w drugiej i trzeciej linii