

ONKOHEMATOLOGIA

Puzzle molekularne i błyskotliwie składane



W czym przejawia się postęp w onkohematologii? Jak zmieniają się terapie chorób nowotworowych układu krwiotwórczego dzięki nowym lekom? W jaki sposób immunoterapia zaważy na przyszłości medycyny? Nad tym wszystkim zastanawia się dr hab. n. med. Tomasz Sacha, hematolog, profesor w Katedrze i Klinice Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum*, przewodniczący Sekcji Hematologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka, p.o. kierownik Katedry i Oddziału Klinicznego Hematologii w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie.

W onkohematologii dzięki naukom podstawowym nastąpiła era leczenia ukierunkowanego. Znalezienie genetycznych markerów rozrostów nowotworowych pozwala na stworzenie leków działających w konkretnych punktach uchwytu. Już kilkanaście lat temu do leczenia onkologicznych chorób krwi weszły gromadnie inhibitory kinaz tyrozynowych. Dzięki nim zmieniła się klasyfikacja przewlekłej białaczki szpikowej – z choroby dla większości chorych śmiertelnej na przewlekłą, a następnie okazało się, że osiągnięcie stanu głębokiej remisji molekularnej (minimalnej liczby komórek nowotworowych) pozwala na przejęcie kontroli nad procesem chorobowym przez układ odporności pacjenta już bez użycia leków. Po odstawieniu leczenia u połowy pacjentów choroba pojawia się na nowo na poziomie molekularnym, co wymaga powrotu do terapii, ale u wyselekcjonowanej grupy chorych z osiągniętą długotrwałą głęboką odpowiedzią molekularną (najlepiej odpowiadających na leczenie) można lek bezpiecznie odstawić, bo u ok. 60 proc. z nich choroba już nie wróci.

Inhibitory kinaz tyrozynowych znalazły też zastosowanie w mielofibrozie (samoistnym włóknieniu szpiku), chorobie rozrostowej o bardzo złym rokowaniu. Zarejestrowany w tym wskazaniu jeden jedyny lek znacząco zmniejsza objawy choroby, m.in. cofa powiększenie śledziona. Im ten narząd jest większy, tym rokowanie gorsze, a jego zmniejszenie się w odpowiedzi na terapię zdecydowanie je poprawia. Lek bywa terapią pomostową do transplantacji allogeniczej szpiku, która nadal jest jedyną szansą na wyleczenie. W jednym z badań wykazano, że przedłuża on przeżycie. Obecnie na rejestrację czekają inne leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych w tej chorobie. – W Katedrze i Klinice Hematologii UJ CM rozpoczęto trzy badania kliniczne testujące nowe leki u pacjentów opornych na pierwszy lek – inhibitor Jak-2. Lekarze oczekują wyników, a wśród nich punktu końcowego – dłuższego przeżycia – wyjaśnia prof. Tomasz Sacha.

Postęp w onkohematologii dotyczy również diagnostyki. Wykrycie wiodących mutacji pozwala na uściślenie diagnozy, a dodatkowych zmian w genach – na precyzyjne ustalenie rokowania. W kilku ośrodkach dostępna jest już aparatura służąca do sekwencjonowania genomowego: wykrywania mutacji genów (sekwencjonowanie następnej generacji; *next generation sequencing* – NGS). Przykładów zastosowania tej techniki w medycynie będzie coraz więcej. Za kilka lat bez niej nie obejdzie się leczenie chorób nowotworowych, nie tylko układu krwiotwórczego (tu z doбором odpo-

genetyczne

w onkohaematologii

Ewa Biernacka

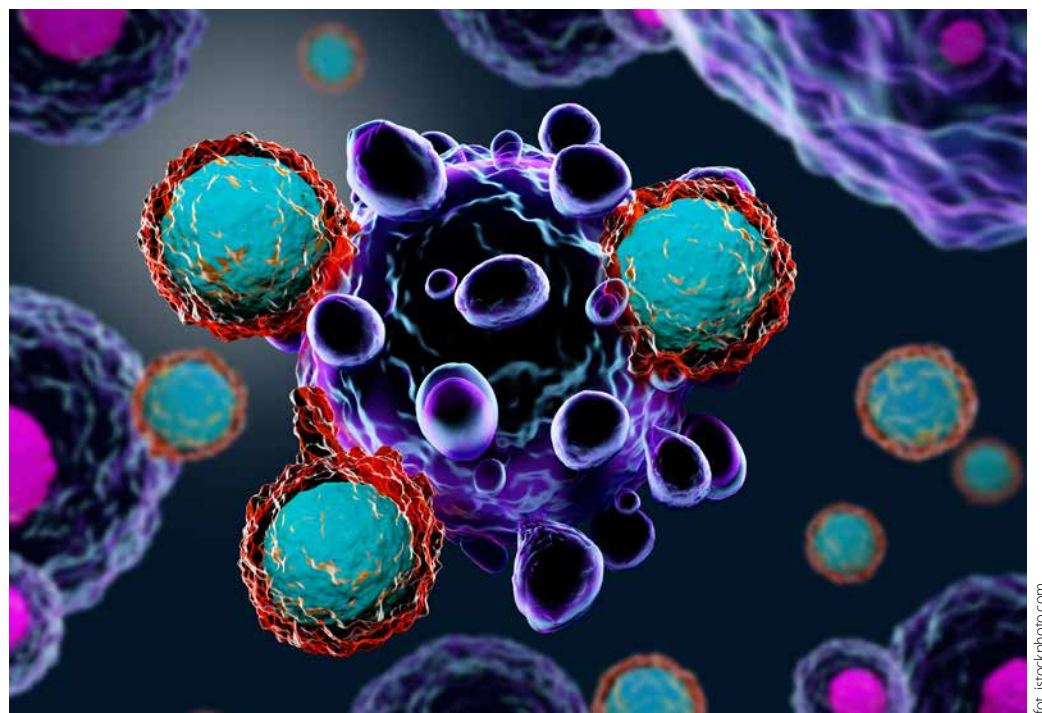
wiedniej farmakoterapii i allotransplantacją). Jako narzędzie w diagnostyce genetycznej zastępuje dotychczasowe metody, gdy w grę wchodzi choroba o trudnym do ustalenia podłożu genetycznym lub podejrzewane jest współistnienie wielu mutacji o znaczeniu rokowniczym. Czasami trzeba sięgnąć do bardziej uniwersalnego narzędzia – analizy części kodującej genomu (eksomu; *whole exome sequencing* – WES) lub analizy całogenomowej (*whole genome sequencing* – WGS). Sekcja Hematologii Molekularnej Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka organizuje warsztaty w tym zakresie. Aparatura, którą przez wiele lat wykorzystywano w badaniach naukowych, czasem produkowała bowiem wyniki wątpliwe – artefakty. Szkolenia mają zapewnić pracownikom dysponującym tym sprzętem uzyskiwanie miarodajnych wyników.

Wykrywamy geny, których ekspresja jest powiązana z niekorzystnym rokowaniem, dzięki czemu możemy daną chorobę zaliczyć np. do przewlekłych mieloproliferacji (mielofibroza). Wykrycie tzw. mutacji wysokiego ryzyka molekularnego określa rokowanie z dużo większą precyzją niż wskaźniki oparte na parametrach klinicznych (wielkość śledziony, liczba krwinek białych, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi, odsetek blastów, objawy konstytucjonalne). Badania cytogenetyczne i (głębsze od nich) molekularne u ok. 20 proc. pacjentów zmieniają kategorię ryzyka. Adekwatnie do wyników badań choremu intensyfikuje się terapię (łącznie z allogeniczną transplantacją szpiku).

– To ważne szczególnie w mielofibrozie – mówi prof. Sacha. – Pamiętam czasy, kiedy pacjent, mający dobre rokowanie według wyliczonych wówczas wskaźników, na początku choroby prezentował się całkiem dobrze i wszyscy myśleli, że wykonanie transplantacji skróci mu życie. Gdy w toku leczenia choroba nagle przyspieszała, na przeszczep było już za późno. Cała sztuka polegała na uchwyceniu właściwego momentu na przeprowadzenie tej procedury – przed progresją choroby.

Jaki jest sens badań molekularnych skutkujących opracowaniem leku do walki z konkretną mutacją odpowiadającą za oporność na leczenie? – Wykryte mutacje i niekorzystny kariotyp są wskaźnikami rokowniczymi – tłumaczy profesor. – Podpowiadają możliwość niekorzystnego wpływu na ryzyko kryzy blastycznej i przeżycie całkowite. Są potrzebne do zakwalifikowania chorego do grupy ryzyka czy do transplantacji szpiku. Określenie kariotypu za pomocą badań cytogenetycznych także temu służy. Jednak na-

” Obecnie przed hematologią otwierają się wrota nadzwyczaj obiecującej technologii CAR-T cells. Są to przeprogramowane komórki T „nauczone” rozpoznawania konkretnych antygenów na powierzchni komórek nowotworowych, zdolne doprowadzić do ich wyeliminowania



wet jeśli okaże się on prawidłowy, to odkrycie na poziomie molekularnym mutacji genów związanych ze złym rokowaniem zmieni kwalifikację chorego – wskaże konieczność wykonania allotransplantacji, bo w tym przypadku leczenie nawet nowoczesnymi lekami jedynie opóźni rozwój choroby – wyjaśnia.

– Po wykryciu mutacji związanych z niekorzystnym rozwojem choroby – za pół roku, rok czy dłużej, staramy się nie dopuścić do jej progresji – opowiada hematolog. – Wielokrotnie w mojej praktyce mam przed sobą pacjenta, który czuje się dobrze, jest w trakcie leczenia, nie ma nasilonych objawów, parametry krwi obwodowej są pod kontrolą. Wydawałoby się – cisza, spokój. A ja go informuję, że wykryliśmy u niego mutację wskazującą na niekorzystne rokowanie i trzeba zdecydować o transplantacji. Ponieważ ta procedura jest obciążona dużym ryzykiem, wytypowanie pacjentów, którzy jej niezbędnie potrzebują, przeżyją ją i odniosą z niej największy pożytek, jest kluczowe. U osób obciążonych niewydolnością nerek czy wątroby transplantacja skróci, a nie wydłuży przeżycie – podsumowuje prof. Sacha.

Dzięki genetyce w przewlekłej białaczce limfocytowej, w przypadku braku delecji 17p i mutacji TP53, spodziewamy się braku odpowiedzi na leczenie ukierunkowane (ibrutinib). Mutacja albo delecja genu stanowi uchwyt marker, wskazuje grupę chorych mogących skorzystać z terapii celowanej. W ostrych białaczkach szpikowych,

chorobie wysokiego ryzyka, o częstych nawrotach, do opracowania gilteritynibu wykorzystano fakt występowania w niej mutacji genu FTL3. Wyniki terapii ogłoszono 2 lata temu na zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego. Profesor Sacha relacjonuje: – Dodanie gilteritynibu do standardowej chemioterapii znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją FTL3. Chorzy dobrze na niego odpowiadają, pozostają w remisji, a kontynuacja leku w monoterapii pozwala doprowadzić ich do transplantacji.

Innym obszarem postępu w hematologii jest leczenie immunologiczne – nowa strategia podawania leków wpływających na tzw. punkty kontroli immunologicznej. Komórki nowotworowe często wykorzystują szlaki „regulacyjne”, np. szlaki punktów kontrolnych, aby ukryć się przed systemem immunologicznym i ochronić nowotwór przed atakiem układu odpornościowego. Pierwszym na świecie inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 (dopuszczonym do stosowania w lipcu 2014 r.) był niwolumab, który wiąże się z receptorem punktu kontrolnego PD-1 ulegającym ekspresji na aktywowanych limfocytach T i blokuje jego oddziaływanie z ligandami: PD-L1 i PD-L2, zapobiegając hamowaniu odpowiedzi immunologicznej (atakowi na tzw. synapsę immunologiczną). Punkt kontroli immunologicznej zależny od molekuly Pd1 to mechanizm uniwersalny, leki zaś powodują odblokowanie odpowiedzi immunologicznej i remisję. ▶

► Znamy wiele leków wpływających na odpowiedź immunologiczną poprzez aktywizację układu odpornościowego do walki z chorobą, m.in. przeciwciała monoklonalne. Wśród nich pierwszy był rytuksymab, przeciwciało rozpoznające cząsteczkę CD20 u chorych na chłoniaki z linii B, potem daratumumab i elotuzumab. Przeciwciała mogą być skierowane przeciwko jednemu antygenowi występującemu na jednym typie komórek albo bispecyficzne, jak blinatumomab – skuteczny w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. – *Aktualnie w Klinice w Krakowie* – mówi prof. Sacha – *jako jedna z pierwszych w Polsce dostaje ten lek chora z nawrotem po allogenicznej transplantacji. Taki lek angażuje siły odpornościowe organizmu do wiązania komórek będących w stanie zniszczyć komórki nowotworowe.* Obecnie przed hematologią otwierają się możliwości nadzwyczaj obiecującej technologii CAR-T

mechanizm molekularny *à rebours* – niekorzystne białka są degradowane, a korzystne pozostają w komórkach i działają prawidłowo.

Obecnie badania dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego koncentrują się na poszukiwaniu najlepszych schematów z użyciem przeciwciał monoklonalnych, leków działających na mechanizmy nowotworzenia naczyń i inhibitorów proteasomu. Testuje się różne połączenia. – *Hitem jest daratumumab, przeciwciało monoklonalne skuteczne w niszczeniu komórek plazmatycznych – plazmablastów* – uważa ekspert.

Polskie standardy leczenia nawrotowych i opornych postaci nowotworów krwi odbiegają od europejskich. Nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka limfoblastyczna wymaga zastosowania immunoterapii celowanej: blinatumumabu (przeciwciało bispecyficzne pobudzające układ odpornościowy, aktualnie włączone do programu

śledziona odrastała, stan pacjenta gwałtownie się pogarszał. Szczęśliwie w nowym programie lekowym (1 lipca 2019 r.) wymóg zmniejszenia się wielkości śledziona określono na 25 proc., dzięki czemu część pacjentów utrzyma się w terapii. Wyłączywszy metodę allogenicznej transplantacji, poza tym lekiem nie ma dosłownie nic, co może zmienić przebieg choroby.

Do terapii przewlekłej białaczki szpikowej dopuszczono bosutinib – mało toksyczny inhibitor drugiej generacji. 1 lipca w programie leczenia przewlekłej białaczki szpikowej pojawił się zapis, że w grupie pacjentów otrzymujących inhibitor drugiej generacji nilotinib można już, w pełni formalnie, to leczenie odstawić (u osób kwalifikujących się do tego). Gdyby zaś choroba powróciła na poziomie molekularnym, istnieje możliwość (której wcześniej nie było) powrotu do leczenia w programie lekowym.

Możliwości leczenia agresywnych, opornych i nawrotowych postaci chorób hematologicznych w Polsce odbiegają od europejskich standardów, głównie w chłoniakach i szpiczakach. Do programu lekowego wprowadzane są nowe, bardzo drogie leki, natomiast pula środków finansowych do wykorzystania w ramach programu pozostaje bez zmian, co skutkuje spadkiem liczby leczonych pacjentów. Dzieje się tak, mimo że rytuksymab generyczny, dostępny od paru lat, pozwolił na poczynienie wielkich oszczędności, podobnie jak wielokrotnie tańszy od oryginału, dostępny od 2014 r. generyczny imatynib używany w przewlekłej białaczce szpikowej. Te oszczędności nie wracają niestety do hematologii.

Zdaniem prof. Sachy przyszłość hematologii leży w doskonaleniu metod immunoterapii i planowaniu leczenia jak najlepiej dobranego do zaburzeń molekularnych wykrywanych u konkretnego chorego – w leczeniu spersonalizowanym. Równoległe postępu można się spodziewać w dalszej poprawie skuteczności leczenia wspomagającego i przeciwniektynowego u chorych poddawanych przeszczepom, nawet jeśli stopniowo metoda transplantacji szpiku będzie wykorzystywana u coraz węższej grupy chorych w związku ze skutecznością nowych leków opartych na immunoterapii. Nowoczesne leki niebędące chemioterapeutykami, choć niepozbawione działań ubocznych, w leczeniu II i III, a nawet IV rzutu nie degradują już tak mocno wydolności organizmu. Leczenie przedłuża przeżycie chorych, a czas daje szansę np. odkrycia nowych, skutecznych cząsteczek. Bardzo istotna jest także odpowiednia diagnostyka nowotworowych chorób krwi i wykrywanie ich we wczesnych fazach zaawansowania. W Polsce wskaźniki rozpoznawalności tych chorób są niższe niż w Europie.

– *Ostatnio dowiedziałem się* – opowiada prof. Sacha – *o złożeniu przez pewnego posła, zainspirowanego tekstem w prasie, interpelacji w sprawie włączenia do rutynowych badań medycyny pracy morfologii krwi obwodowej. Postulat ten dotarł do Ministerstwa Zdrowia, które zapewniło, że „dokona szerokiej analizy i rozważy podjęcie stosownej inicjatywy, zmierzającej do wprowadzenia zmian w aktualnym porządku prawnym”.*

Trzeba wierzyć, że tym samym wskaźniki rozpoznawalności chorób onkohematologicznych – i nie tylko – wkroczyły na drogę poprawy. A także dopisać ciepłe postscriptum: prof. Sacha w swojej edukacyjnej hojności nie pamiętał, że tekst, który zainspirował posła, był to jego własny wywiad. ■



cells. Są to przeprogramowane komórki T „nauczone” rozpoznawania konkretnych antygenów na powierzchni komórek nowotworowych, zdolne doprowadzić do ich wyeliminowania.

Komórki nowotworowe uciekają spod nadzoru układu immunologicznego, dezorientują go, manipulują nim. Niedawno w zespole badawczym prof. Jakuba Gołąba z Uniwersytetu Warszawskiego odkryto, że wysyłają do węzłów chłonnych „złośliwe oprogramowanie” blokujące działanie limfocytów. W tym celu wytwarzają enzym arginazę, pakują go do mikropęcherzyków – egzosomów, które wpuszczają do naczyń limfatycznych. W węzłach chłonnych arginaza się uwalnia i rozkłada argininę, substancję niezbędną do uruchomienia limfocytów T do walki. W ten sposób działanie układu limfatycznego jest zablokowane. W chłoniakach komórki nowotworowe wyłączają pewne mechanizmy obronne, a w szpiczaku plazmacytowym cały kompleks enzymatyczny (proteasom), w prawidłowych warunkach fizjologicznych doprowadzający do degradacji pewnych białek. Białka, które powinny działać, są degradowane, a białka stanowiące zagrożenie dla organizmu – nie. Inhibitory proteasomu to grupa leków, które wykorzystują

lekowego), w szpiczaku nie jest refundowany karfilzomib (inhibitor proteasomu nowej generacji). Trwają negocjacje dotyczące schematu daratumumab – deksametazon – karfilzomib stosowanego u chorych opornych na bortezomib w schemacie trzylekowym z lenalidomidem i deksametazonem.

Problemem w Polsce zdaniem prof. Sachy bywają też zbyt restrykcyjne kryteria obowiązujące w programach lekowych. W jednym z nich przerywano podawanie leku pacjentom, u których jakoby nie działał on optymalnie. U wielu pacjentów lek odstawiano po 6 miesiącach leczenia mielofibrozy. Utrzymanie się w terapii (z punktu widzenia formalnego) wymagało wykazania regresji wielkości śledziona przynajmniej o 50 proc. w stosunku do początku leczenia. Kryterium to pochodziło z badania klinicznego, w którym pacjenci z 50-procentową redukcją wielkości śledziona mieli najlepsze rokowanie. Jednak ten lek działa wielokierunkowo i niektórzy pacjenci wprawdzie nie odnoszą korzyści w postaci redukcji o połowę wielkości śledziona, ale ustępują u nich nasilone objawy ogólne, poprawia się jakość życia, uniezależniają się od przetoczeń. Tymczasem po odstawieniu leku objawy powracały ze zdwojoną siłą,

”
Przyszłość hematologii leży w doskonaleniu metod immunoterapii i planowaniu leczenia jak najlepiej dobranego do zaburzeń molekularnych wykrywanych u konkretnego chorego – w leczeniu spersonalizowanym