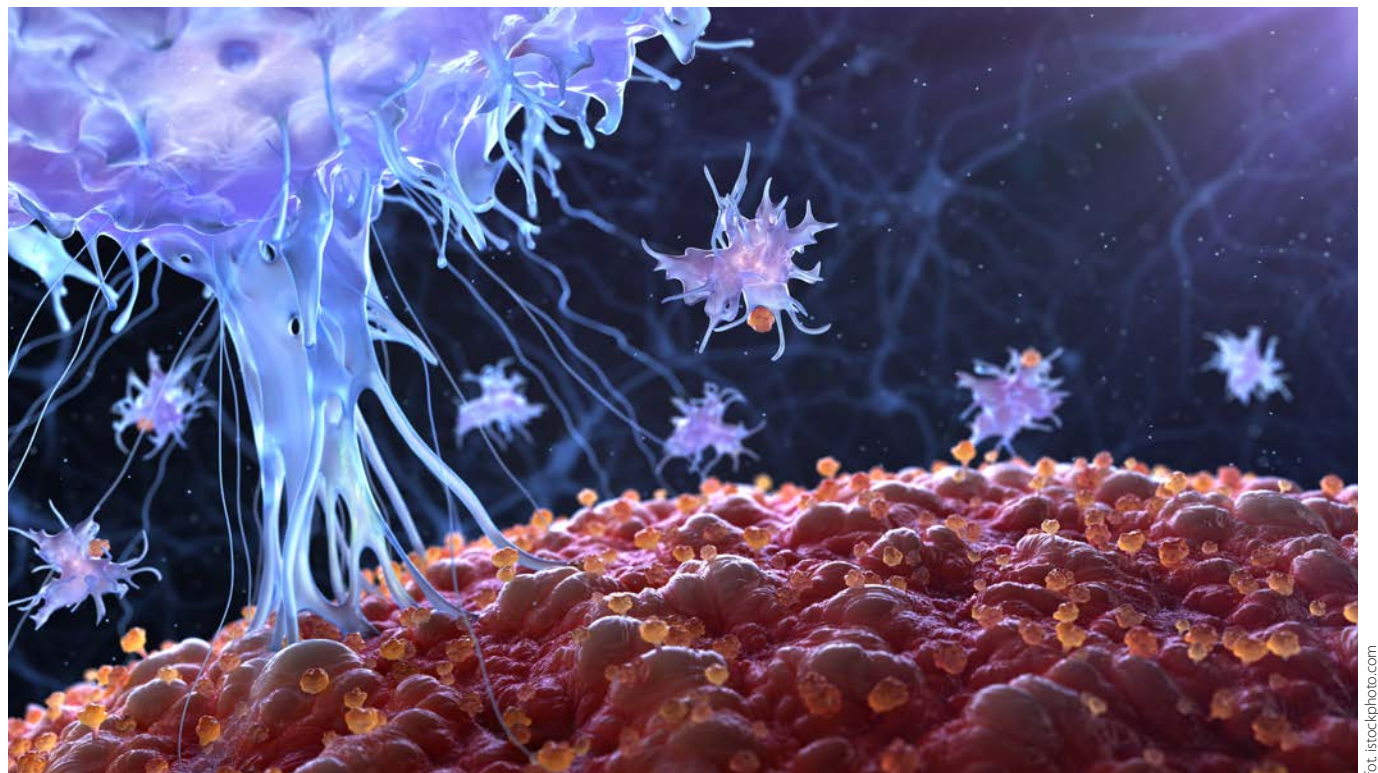


HEMATOLOGIA

prof. dr hab. n. med. Sebastian GIEBEL

Trendy w leczeniu chorób

Nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego należą do chorób rzadkich. Niemniej to właśnie onkohematologia jest obszarem, w którym w ciągu ostatnich dwóch dekad opracowano najbardziej innowacyjne formy leczenia, mające coraz szersze zastosowanie również w terapii nowotworów litych.



Wiek XXI to czas, w którym rokowanie chorych na wiele podtypów białaczek i chłoniaków uległo radykalnej poprawie, co należy rozumieć jako znaczące wydłużenie czasu przeżycia, a w wielu przypadkach możliwość wyleczenia. Stało się to osiągalne dzięki optymalizacji protokołów chemioterapii, ale też wprowadzeniu leczenia ukierunkowanego na cele molekularne oraz różnych form immunoterapii. Postęp obserwowany w najbardziej rozwiniętych krajach świata nie zawsze ma bezpośrednie przełożenie na rzeczywistość w Polsce, co wynika z ograniczonej dostępności niektórych leków i technologii. Z drugiej strony, w niektórych obszarach to właśnie Polska, dzięki prowadzonym w naszych ośrodkach badaniom klinicznym, wyznacza światowe trendy.

Leczenie ostrych białaczek od zawsze stanowiło największe wyzwanie dla hematologów. Są to niezwykle agresywne nowotwory, które bez odpowiedniej terapii mogą doprowadzić do śmierci w ciągu kilku czy kilkunastu tygodni. Tradycyjny, obowiązujący od 50 lat sposób postępowania polegał na stosowaniu intensywnej chemioterapii. Pierwszym etapem jest leczenie indukujące zmierzające do uzyskania całkowitej remisji, a kolejnym

leczenie konsolidujące, którego celem jest utrwalenie odpowiedzi. Chcąc zapobiec nawrotowi białaczki, u większości chorych wykonuje się transplantację krwiotwórczych komórek macierzystych.

W przypadku ostrej białaczki szpikowej (OBSz) standardem postępowania przez ponad 30 lat było leczenie indukujące z zastosowaniem dwóch cytostatyków: daunorubicyny i cytarabiny. Próby modyfikacji tego schematu przez długie lata kończyły się niepowodzeniem. Dopiero w badaniu klinicznym zrealizowanym przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) udało się wykazać, że dodanie trzeciego leku – kladrybiny – pozwala na zwiększenie szansy uzyskania remisji i poprawę wyleczalności o 10 proc. Wyniki tego badania, opublikowane w 2012 r., przyczyniły się do zmiany standardu postępowania, a nowy trójlekowy schemat został zaadaptowany przez wiele ośrodków na świecie, zwłaszcza w USA. W ostatnich latach opracowano nowy lek będący skojarzeniem daunorubicyny i cytarabiny, których cząsteczki w odpowiednim stosunku molalnym są zamknięte w kapsule liposomowej. Lek ten – o nazwie CPX-351 – ma większe powinowactwo do komórek białaczkowych i cechuje się większą skutecz-

nością, szczególnie u chorych z wtórnymi postaciami białaczki. Grupa PALG planuje przeprowadzenie badania klinicznego nad skutecznością i bezpieczeństwem skojarzenia CPX-351 z kladrybiną u chorych na oporne i nawrotowe postaci białaczki, co może być punktem wyjścia do dalszej optymalizacji schematów chemioterapii.

Alternatywne podejście terapeutyczne zakłada próbę selektywnego wprowadzenia cytostatyku do komórki białaczkowej z wykorzystaniem przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego typowy dla nowotworu antygen. Leki tej kategorii nazywane są immunotoksynami i składają się z przeciwciała, do którego dołączona jest cząsteczka trucizny. Kompleks ten po związaniu z błoną komórkową zostaje wchłonięty do wnętrza komórki, gdzie dochodzi do uwolnienia cząsteczki trucizny. Uszkadza ona DNA i doprowadza do śmierci komórki. Dwa leki z tej grupy: gemtuzumab ozogamycyny i inotuzumab ozogamycyny, zarejestrowano, odpowiednio: u chorych na OBSz i ostrą białaczkę limfoblastyczną (OBL). Ostre białaczki są bardzo zróżnicowaną pod względem genetycznym grupą chorób. Zidentyfikowano wiele zaburzeń genetycznych charakterystycznych dla ich poszczególnych podtypów. Pozwalają one

precyzyjniej szacować ryzyko nawrotu, co przekłada się na wskazania do transplantacji. Z drugiej strony, poznanie biologii choroby umożliwiło opracowanie leków celowanych, blokujących wewnątrzkomórkowe szlaki metaboliczne inicjowane przez zmutowane geny. Mnogość i różnorodność tych mutacji oznacza, że terapia celowana nie ma w tym przypadku charakteru uniwersalnego. Leczenie musi być spersonalizowane.

U ok. 25 proc. chorych na OBSz stwierdza się obecność mutacji genu *FLT3*. Opracowano wiele leków blokujących produkty tego zmutowanego genu. Jeden z nich – midostauryna – został zarejestrowany na podstawie wyników badania klinicznego, w którym wykazano, że jego dodanie do daunorubicyny i cytarabiny przyczynia się do wydłużenia przeżycia chorych. Rzadsze mutacje dotyczą genów *IDH2* i *IDH1*. Tu również opracowano odpowiednie leki celowane: enasidenib i iwosidenib, które dotąd są stosowane głównie u pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami choroby.

U 1/4 chorych na OBL występuje zaburzenie genetyczne zwane chromosomem Filadelfia. Wiąże się ono z wytwarzaniem białka BCR-ABL stymulującego namnażanie

hematologicznych

nie komórek białaczkowych. Historycznie ten podtyp białaczki wiązał się z wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem. Szansa wyleczenia nie przekraczała 15 proc. Sytuacja zmieniła się na początku XXI wieku wraz z wprowadzeniem do terapii inhibitora BCR-ABL – imatynibu. Jego stosowanie w skojarzeniu z małymi dawkami chemioterapii pozwala na uzyskanie remisji u prawie wszystkich chorych. Leczenie to, uzupełnione o transplantację komórek krwiotwórczych, daje szansę wyleczenia u około połowy pacjentów. W przypadku niepowodzenia stosuje się inhibitor drugiej generacji – dazatynib. W ostatnim czasie zarejestrowano też jeszcze silniejszy inhibitor trzeciej generacji – ponatynib.

Układ odpornościowy w walce z nowotworem

W leczeniu OBL coraz szersze zastosowanie mają nowoczesne formy immunoterapii, tj. próby wykorzystania własnego układu odpornościowego do walki z nowotworem. Przykładem są bispecyficzne przeciwciała, które składają się z dwóch fragmentów immunoglobulin. Jeden z nich wiąże antygen na powierzchni komórki nowotworowej, drugi – cząstkę CD3 na powierzchni limfocyta T. W ten sposób limfocyt T, będący najbardziej wyspecjalizowaną komórką układu odpornościowego, zostaje bezpośrednio zaangażowany w niszczenie komórki białaczkowej. Pierwszym lekiem z tej grupy jest blinatumomab. Zarejestrowano go początkowo w leczeniu pacjentów z opornymi i nawrotowymi postaciami choroby, a ostatnio również u pacjentów w remisji, u których stwierdza się obecność minimalnej choroby resztkowej (stan, w którym komórki białaczkowe można wykryć tylko z wykorzystaniem bardzo czułych, specjalistycznych metod laboratoryjnych). To wskazanie wydaje się szczególnie atrakcyjne wobec faktu, że obecność choroby resztkowej jest najważniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu, a zastosowanie blinatumomabu pozwala na jej eliminację u większości chorych.

Najbardziej zaawansowaną formą immunoterapii jest technologia CAR T-cells. Skrót ten tłumaczy się jako „limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym”. W ludzkim organizmie każdego dnia limfocyty T rozpoznają komórki nowotwo-

rowe i je zabijają. Identyfikują ich cechy (antygeny) za pomocą specyficznych receptorów. Mechanizm ten czasem jednak zawodzi, nowotwór się rozwija, a siły odpornościowe nie są już w stanie skutecznie z nim walczyć. Technologia CAR T-cells polega na pobraniu limfocytów z krwi chorego, poddaniu ich inżynierii genetycznej, polegającej na wszczepieniu genu kodującego receptor rozpoznający antygen nowotworowy, namnożeniu, aktywacji i infuzji do krwi pacjenta. Pierwsze doświadczenia z tą formą terapii dotyczyły chorych na OBL. Badania kliniczne przeprowadzone u dzieci i młodych dorosłych, u których zawiodły konwencjonalne metody leczenia, dowiodły bardzo dużej skuteczności CAR T-cells – z szansą wyleczenia sięgającą 50 proc. Metoda ta jest obecnie testowana w wielu wskazaniach i uznaje się ją za najbardziej obiecującą formę immunoterapii nie tylko w nowotworach układu chłonnego, ale w szeroko rozumianej onkologii. Ostre białaczki stanowią najczęstsze wskazanie do alogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych. Liczba tych zabiegów zwiększa się w kolejnych latach, co w dużej mierze wynika z coraz większej dostępności dawców. O ile w XX wieku dominowały transplantacje od zgodnego w zakresie genów HLA rodzeństwa, w ciągu ostatniej dekady przeważają przeszczepienia od dawców niespokrewnionych. Należy podkreślić, że w Polsce zarejestrowano już ponad 1 500 000 wolontariuszy, co czyni nasz rejestr jednym z największych na świecie. Z drugiej strony w ostatnich latach opracowano protokoły leczenia immunosupresyjnego pozwalające bezpiecznie wykonywać transplantację również od zgodnych tylko w połowie dawców rodzinnych (rodzice, dzieci, większość rodzeństwa). Współcześnie brak dawcy nie wpływa więc już na ograniczenie liczby transplantacji.

Znaczące postępy osiągnięto również w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę. W przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, w której dominującym zaburzeniem genetycznym jest chromosom Filadelfia, przełom nastąpił już na początku wieku, wraz z wprowadzeniem do terapii imatynibu, a wkrótce później inhibitorów drugiej generacji – dazatynibu, nilotynibu i bozutyynibu. Leki te pozwoliły na uzyskanie

głębokich odpowiedzi u prawie wszystkich chorych, w większości o charakterze trwałym. Do niedawna uważano, że leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych musi być prowadzone dożywno. Okazało się jednak, że u chorych leczonych nilotynibem, u których uzyskuje się głęboki stan remisji, lek ten może być odstawiony i w razie potrzeby ponownie włączony. U znacznego odsetka pacjentów taka konieczność jednak nie zachodzi, co może być równoznaczne z wyleczeniem. Ta perspektywa staje się jeszcze bardziej realna w przypadku stosowania inhibitora trzeciej generacji – ponatynibu, co jednak wymaga jeszcze potwierdzenia w badaniach klinicznych. Standardem leczenia pierwszej linii u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową stała się immunochemioterapia, tj. stosowanie przeciwciał monoklonalnych (np. rytuksymab lub jego następcę – obinotuzumab) w skojarzeniu z cytostatykami. U zdecydowanej większości pacjentów pozwala to na uzyskanie całkowitej lub częściowej remisji. Po różnym czasie dochodzi jednak u nich do progresji, co warunkuje konieczność stosowania leczenia drugiej i kolejnych linii. W takim przypadku zastosowanie ma terapia celowana, np. ibrutynib (inhibitor kinazy Brutona) czy wenetoklaks (inhibitor białka BCL-2). W obu przypadkach wykazano przewagę takiego leczenia nad standardową chemioterapią. Przewaga ta dotyczy zwłaszcza chorych z delecją fragmentu chromosomu 17p, która to zmiana genetyczna wiąże się zazwyczaj z opornością na chemioterapię. W przypadku skojarzenia wenetoklaksu z rytuksymabem wykazano, że czas trwania terapii może być ograniczony do 2 lat. Trwają badania nad nowymi inhibitorami kinaz, a jedno z nich, dotyczące akalabrutynibu, będzie prowadzone w ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków.

Heterogenne chłoniaki

Dużą i zróżnicowaną grupę nowotworów stanowią chłoniaki. Chłoniak Hodgkina należy do nowotworów najbardziej wrażliwych na chemioterapię. Pozostaje jednak ok. 10–20 proc. pacjentów, u których leczenie pierwszej linii nie kończy się sukcesem. W takiej sytuacji możliwa jest radioterapia oraz autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych. Od niedawna dostępne

są też nowe opcje leczenia ratunkowego, do których należy immunotoksyna – brenuksymab wedotin, a także reprezentujący kolejną formę immunoterapii „inhibitor punktów kontrolnych” – niwolumab.

W przypadku większości chłoniaków niehodgkinowskich standardem postępowania jest immunochemioterapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, których prekursorem jest rytuksymab. Prowadzone są badania nad kolejnymi generacjami przeciwciał z nadzieją na dalsze zwiększenie skuteczności leczenia. W toku badań są też immunotoksyny i przeciwciała biklonalne. Zarejestrowano dwa produkty reprezentujące technologię CAR T-cells, pozwalające na wyleczenie 1/3 chorych, u których zawiodły wszystkie inne dostępne formy terapii.

Niezwykle dynamiczny postęp dokonał się w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy. Na początku wieku obejmowało ono wyłącznie chemioterapię i w pojedynczych przypadkach – radioterapię. W kolejnych latach z powodzeniem wprowadzono leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid) oraz inhibitory proteasomu (bortezomib). Obecnie dostępne są nowsze generacje tych leków (odpowiednio: pomalidomid i karfilzomib), cechujące się większą skutecznością i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Rozwija się też intensywnie immunoterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, np. daratumumabu. Wprowadzenie tych leków do praktyki klinicznej przyczynia się do znacznego wydłużenia przeżycia chorych na szpiczaka, które już teraz w wybranych grupach pacjentów przekracza 10 lat. Ważnym elementem terapii pozostaje wciąż autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych.

W przypadku niektórych chorób, takich jak pierwotne włóknienie szpiku czy zespoły mielodysplastyczne, jedyną szansą na wyleczenie pozostaje alogeniczna transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych, nie zawsze możliwa ze względu na zaawansowany wiek chorych. I tu jednak opracowano leki, których stosowanie istotnie wydłuża życie i poprawia jego jakość. Należą do nich inhibitor kinazy JAK2 – ruksolitynib, oraz leki demetylujące, np. azacytydyna.

Niewątpliwym, rewolucyjnym postępowaniem dokonał się w onkohematologii w ciągu ostatnich 20 lat, niesie jednak ze sobą istotne obciążenie ekonomiczne. Z jednej strony leczenie potrzebuje stosunkowo niewielka populacja, z drugiej – koszty indywidualnych terapii są bardzo duże. Skutkuje to ograniczeniami, których razem jest brak refundacji niektórych leków czy technologii. W Polsce dotyczy to części leków ukierunkowanych na cele molekularne oraz nowoczesnych form immunoterapii, w tym CAR T-cells. Niektóre z nich są dostępne w ramach procedury ratunkowego dostępu do terapii lekowych. Trwają prace nad programami lekowymi, które określiłyby zasady ich stosowania, ułatwiając jednocześnie realizację optymalnego planu leczenia w praktyce klinicznej. Decyzji w tej sprawie oczekujemy jeszcze w tym roku. ■