

Správa z ASH

MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(2): 132

V decembri minulého roku som mal možnosť zúčastniť sa na výročnom kongrese Americkéj hematologickej spoločnosti (ASH), ktorý sa konal v New Orleans. Už tradične ide o podujatie, na ktorom sú prezentované najvýznamnejšie novinky v oblasti hematologických malignít (a, samozrejme, aj z neonekologickej hematológie).

ASH míting je síce o niečo menší ako ASCO, napriek tomu však bolo možné fyzicky absolvovať len malú časť z viac ako 4 600 prijatých abstraktov. V oblasti hematoonkológie, ktorú som primárne sledoval, dominovali 2 hlavné témy.

Prvou z nich sú pokroky v liečbe B-bunkových lymfoproliferácií, a to najmä chronickej lymfocytovej leukémie (CLL).

Veľmi očakávaná bola prezentácia výsledkov nemeckej štúdie CLL10. V tejto randomizovanej štúdií fázy III predstavovala štandardné rameno liečby kombinácia FC-R (fludarabín, cyklofosfamid, rituximab) a v experimentálnom ramene to bola kombinácia B-R (bendamustín, rituximab). Zaradených bolo 561 nepredliečených pacientov v dobrom fyzickom stave, s aktívnou CLL, bez del17p. Medián sledovania bol 27,9 mesiaca, celkový počet odpovedí bol 97,8 % v oboch ramenách, ale v ramene liečby s FC-R bolo dosiahnutých viac kompletných remisíí (47,4 vs. 38,1 %). Podobne prežívanie bez progresie (PFS) bolo signifikantne lepšie u pacientov liečených kombináciou FC-R (medián nedosiahnutý, vs. 44,9 mesiaca v B-R ramene, $p = 0,04$).

Nemecká skupina prezentovala aj výsledky 2. časti CLL11 štúdie, čo je randomizovaná štúdia fázy III porovnávajúca prvolíniovú liečbu chlorambucil + rituximab (ClbR) s experimentálnym ramenom chlorambucil + obinutuzumab (ClbG) u pacientov, ktorí potrebovali terapiu, ale neboli vhodní na agresívnu chemoimunoterapiu typu FC-R. Zaradení mohli byť pacienti, ktorí mali CIRS skóre > 6 (Cumulative Illness Rating Scale) alebo klírens kreatinínu < 70 ml/min. Obinutuzumab (označovaný aj ako GA101) je monoklonovou protilátkou II. generácie proti antigénu CD20. V štúdií bolo hodnotených 663 pacientov, medián sledovania bol 19 mesiacov. Medián PFS bol štatisticky významne dlhší v ramene pacientov liečených kombináciou ClbG (26,7 vs. 15,2 mesiaca). Rozdiel v celkovom prežívaní nebol signifikantný. V USA FDA schválilo obinutuzumab v tejto indikácii.

Veľký záujem vyvolali prezentácie o výsledkoch liečby pacientov s B-NHL a CLL novými molekulami (z nich najmä ibrutinib, idelalisib, ABT-199).

Ibrutinib je inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Na podujatí bolo prezentovaných až 240 prác skúmajúcich tento liek. Ibrutinib sa podáva v perorálnej forme, je dobre tolerovaný, má veľmi nízku hematologickú toxicitu a môže sa preto kombinovať tak s cytostatikami, ako aj s monoklonovými protilátkami. Výsledky dosiahnuté napríklad u pacientov s refraktérnou CLL (% remisíí, dĺžka trvania odpovede) boli vynikajúce aj v skupine pacientov s veľmi nepriaznivou prognózou – s deléciou 17p a mutáciou ATM génu.

Idelalisib je inhibítor fosfatidylinozitol-3-kinázy delta (PI3K δ), podáva sa podobne ako ibrutinib v perorálnej forme. Celkovo bolo na mítingu prijatých 82 prác skúmajúcich úlohu tejto novej molekuly. Zaujali ma výsledky randomizovanej štúdie fázy III pacientov s relabovanou alebo refraktérnou CLL. Idelalisib v kombinácii s rituximabom dosiahol vyšší počet odpovedí (81 vs. 13 %), ako aj signifikantné zlepšenie PFS, v porovnaní so skupinou pacientov liečených rituximabom a placebom (hazard ratio 0,15). Treba podotknúť, že išlo o skupinu ťažko predliečených pacientov, ktorí neboli vhodní na podávanie chemoterapie.

ABT-199 je nový perorálny inhibítor bcl2. Ako je známe, mutácia génu bcl2 je spojená so zvýšenou expresiou bcl2 proteínu, ktorý inhibuje apoptózu nádorových buniek. V monoterapii pacientov s relabovanou/refraktérnou CLL bolo dosiahnutých 84 % odpovedí, z toho 23 % kompletných remisíí. Odpovede boli dosiahnuté aj v skupine pacientov s del17p či mutáciou 11q. Toxický profil bol veľmi priaznivý.

Druhou oblasťou, ktorá vzbudila mimoriadnu pozornosť, je imunoterapia geneticky modifikovanými T-lymfocytmi (chimeric antigen receptor (CAR) cell engineering). O tejto metóde liečby sa prednáša a publikuje už niekoľko rokov, ale v New Orleans boli prezentované mimoriadne povzbudivé klinické údaje.

Aký je princíp tohto spôsobu terapie? Pacientovi sa odoberie krv, z nej sa izolujú T-lymfocyty, do ktorých sa pomocou lentivíru-

sového vektora pridá gén pre chimérický antigénový receptor proti CD19 antigénu. Znak CD19 sa nachádza na povrchu väčšiny B-bunkových lymfoproliferácií ako aj zdravých B-lymfocytov. Keď sa modifikované T-lymfocyty podajú naspäť pacientovi, naviažu sa na bunky s expresiou CD19 a deštruujú tieto bunky. Vložený vírusový vector tiež spôsobí, že upravené T-lymfocyty po kontakte s nádorovou bunkou proliferujú a ničia ďalšie leukemické či lymfómové bunky.

Autori M. L. Davila, I. Riviere et al. prezentovali výsledky fázy I štúdie liečby dospelých pacientov s relabovanou/refraktérnou B-ALL touto metódou. Liečbu absolvovalo 16 pacientov s mediánom veku 50 rokov. Kompletnú remisiu (KR) dosiahol 14 pacientov (88 %), 76 % MRD negatívnu KR. Následne absolvovalo 7 pacientov alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek. Dĺžka sledovania od transplantácie je 2 až 24 mesiacov, ani jeden z transplantovaných pacientov nemal relaps, z celého súboru mali progresiu či recidívu ALL 3 pacienti.

Liečba uvedenou metódou nie je bez vedľajších účinkov, ktoré sú často závažné, ale zvládnuteľné. Pri proliferácii T-lymfocytov v organizme pacienta dochádza k uvoľneniu cytokínov (syndróm uvoľnenia cytokínov) s typickými klinickými prejavmi (vysoká horúčka, dýchavica, hypotenzia, delírium, epileptické záchvaty, mentálne zmeny). Pokiaľ to stav pacienta dovoľuje, neodporúča sa liečba kortikosteroidmi, pretože má za následok lymfotoxicitu s vyšším rizikom relapsu malignity. Lepšie výsledky pri zvládnutí cytokínovej toxicity sú dosiahnuté liečbou tocilizumabom (monoklonová protilátka proti IL-6).

Tento nový spôsob liečby nádorových ochorení predstavuje obzvlášť nádejnú formu cielej terapie, v súčasnosti prebieha niekoľko štúdií skúmajúcich túto metódu v rôznych indikáciách a v optimistickom prípade môže byť tento druh imunoterapie dostupný aj pre našich pacientov v horizonte 3 – 5 rokov.

MUDr. Andrej Vranovský, PhD.

Oddelenie klinickej hematológie
a transfuziológie
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 01 Bratislava
vranovsky@nou.sk

