

RAZVOJNI TRENDI V ONKOLOGIJI – ONKOLOGIJA ČEZ DESETLETJE: SISTEMSKO ZDRAVLJENJE HEMATOLOŠKIH MALIGNOMOV

Izr. prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.

Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Čeprav se je preživetje bolnikov s hematološkimi malignomi v zadnjih dveh desetletjih podaljšalo na račun zdravljenj s konvencionalno sistemsko terapijo in presaditvijo krvotvornih matičnih celic, se bolezen pri številnih bolnikih kljub zdravljenju ponovi. Nadaljnje povečevanje intenzivnosti tovrstnega zdravljenja onemogočata tako prehuda toksičnost uporabljenih zdravil kot tudi že doseženi plato njihove učinkovitosti, zaradi česar obstaja stalna zahteva po novih, učinkovitejših, manj toksičnih in bolj usmerjenih terapevtskih pristopih. Takšne terapije predstavljajo tarčna zdravljenja in novi imunoterapevtski pristopi.

Opis uveljavljenih metod

Sedanje sistemsko zdravljenje hematoloških malignomov temelji na uporabi standardnih kemoterapevtskih shem, ki vključujejo več citostatikov v najbolj optimalnih časovnih zaporedjih in najprimernejših odmerkih. Pri določenih hematoloških malignomih (akutnih levkemijah, plazmocitomu in drugih prognostično neugodnih oblikah limfomov) je del zdravljenja tudi visokodozno zdravljenje in presaditev krvotvornih matičnih celic, ki v primeru alogenične presaditve krvotvornih matičnih celic predstavlja učinkovito obliko imunoterapije zaradi delovanja presadka proti levkemiji/limfomu. Dodatno k boljšemu preživetju prispeva tudi intenzivna podporna terapija (npr. uporaba rastnih dejavnikov za granulocite, antimikrobna preventiva.), ki omogoča optimalno izvedbo sistemskega zdravljenja, hkrati pa tudi natančnejša diagnostika z namenom opredelitve bolnikov glede na prognozo in z določanjem minimalnega ostanka bolezni. Takšna diagnostika že predstavlja tudi prvi korak na poti k bolniku prilagojenemu zdravljenju.

Kljub znani učinkovitosti uveljavljenih zdravljenj se bolezen pri nekaterih bolnikih ponovi in ker povečevanje intenzivnosti teh terapij ne omogoča boljšega izhoda zdravljenja, je treba poiskati druge možnosti zdravljenja, ki temeljijo na tarčnem zdravljenju ali imunoterapevtskih pristopih.

Predstavitev področja

Izjemen napredek na področju molekularne biologije je omogočil prepoznavo in opredelitev specifičnih molekularnih sprememb, ki so značilne za posamezno vrsto raka, in s tem posledično razvoj specifičnih molekul, ki lahko ciljano delujejo na točno določeno populacijo rakavih celic z zanemarljivim ali minimalnim neželenim delovanjem na zdrave celice. Po definiciji izraz tarčno zdravljenje obsega vsako specifično delovanje proti dobro znanim tarčam, ki so značilne za rakave celice ali njihovo okolje, in vključuje različne pristope, kot so: zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti (apoptoze), antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge.

Drugo pomembno področje, na katerem pričakujemo nova učinkovita zdravila, je področje tumorske imunologije. Vse boljše poznavanje mehanizmov, preko katerih se imunski sistem vključuje v nadzor nastanka in širitve tumorjev, omogoča razvoj novih imunskih terapevtskih pristopov. Ti vključujejo tako humoralno kot celično vejo adoptivne imunosti in med drugimi zajemajo monoklonska protitelesa, tumorska cepiva, zaviralce in stimulatorje kontrolnih točk imunskega sistema in adoptivno celično terapijo.

Predstavitev pristopov

Na področju hematoloških malignomov so bili v letu 2014 s strani FDA odobreni blinatumomab (bispecifični vezalec celic T) za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije, belinostat (zaviralec histonske deacetilaze) za periferni limfom T, ter idelalizib (zaviralec kinaze PI3) in ibrutinib (zaviralec Brutonove kinaze) za kronično limfatično levkemijo, v letu 2015 pa brentuksimab vedotin (protitelo proti CD30 z vezanim toksinom) za zdravljenje Hodgkinovega limfoma, karfilzomib (zaviralec proteasoma) v kombinaciji, panobinostat (zaviralec histonske deacetilaze) v kombinaciji, daratumumab (protitelo proti CD38) v kombinaciji, iksazomib (peroralni zaviralec proteasoma) v kombinaciji in elotuzumab (protitelo proti CD319) v kombinaciji za zdravljenje ponovitev plazmocitoma, ter ibrutinib za Waldenstroemovo makroglobulinemijo. V letu 2016 je bil odobren nivolumab (zaviralec PD-1) za zdravljenje klasičnega Hodgkinovega limfoma, venetoklaks (zaviralec bcl-2) za kronično limfatično levkemijo, obinutuzumab (protitelo proti CD20) v kombinaciji s klorambucilom za kronično limfatično levkemijo in z bendamustinom za bolnike s folikularnim limfomom, ter ofatumumab (protitelo proti CD20) za podaljšano zdravljenje bolnikov s kronično limfatično levkemijo.

Ne glede na izboljšave na področju zgodnjega odkrivanja raka na račun razvoja novih tehnik in bioloških označevalcev ter napredek preventivnih programov in

navkljub izboljšanim lokalnim metodam zdravljenja bo vedno ostala precejšnja skupina bolnikov, ki bo nujno potrebovala učinkovito sistemsko zdravljenje. Na področju klasičnih citostatikov so novi učinkoviti citostatiki (med zadnjimi klofarabin in decitabin) prej izjema kot pravilo, tako da sistemsko zdravljenje vse bolj temelji na novih tarčnih zdravilih in imunomodulatornih pristopih. Zato lahko za zdravljenje te skupine bolnikov predvidimo dva enako pomembna scenarija.

Prvi scenarij je reaktivacija mehanizmov delovanja imunskega sistema pri bolnikih, ki imajo po uspešnem lokalnem zdravljenju majhno preostalo tumorsko breme. S takšnim pristopom bodo aktivirani mehanizmi imunskega sistema sposobni nadzirati preostale rakave celice, kar bo vodilo v uničenje in odstranitev vseh preostalih rakavih celic. Tovrsten pristop vključuje prvenstveno različne vrste tumorskih cepiv, ki omogočijo ponovno vzpostavitev imunske obrambe bodisi na račun zmanjšanja ali izničenja imunske zavore ali s povečevanjem delovanja imunskih efektorskih celic, pa tudi uporabo zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (checkpoint inhibitors) ter celic CAR-T oziroma drugih metod adoptivnega celičnega prenosa. Kot osnovna oblika imunoterapije je že dve desetletji znana uporaba golih monoklonskih protiteles, ki delujejo na različne s tumorji povezane antigene. Ker so samostojno aplicirana protitelesa večinoma relativno malo učinkovita, se je njihova uporaba razširila na kombinacije s klasično citostatsko terapijo oziroma na uporabo protiteles, konjugiranih s celičnimi toksini ali konjugiranih z radionuklidi. Eden od obetajočih pristopov je tudi uporaba bispecifičnih protiteles. Bispecifična protitelesa so fuzijski proteini, sestavljeni iz dveh enoverižnih variabilnih fragmentov dveh različnih protiteles – od katerih se en variabilni fragment veže na ustrezen antigen na tumorski celici (npr. CD19), drugi pa na podenoto CD3 kompleksa T-celičnega receptorja na limfocitu T. To povzroči aktivacijo citotoksičnih limfocitov T neodvisno od razreda MHC.

Terapevtska tumorska cepiva so oblikovana z namenom sproženja imunskega odgovora na za tumor specifične antigene, kar privede do uničenja tumorskih celic, ki nosijo te antigene. Poseben postopek na tem področju je imunotransplantacija, ki je v fazi preskušanja pri limfomu plaščnih limfocitov. Bolnikove lastne tumorske celice so aktivirane z imunomodulatorjem in nato uporabljene kot cepivo pri bolnikih v remisiji po kemoterapiji. Limfocite T odvzamejo bolniku in jih vračajo skupaj z matičnimi celicami po visokodozni kemoterapiji.

Obetajoč pristop v imunoterapiji hematoloških malignomov predstavlja tudi uporaba zaviralcev (redkeje stimulatorjev) kontrolnih točk imunskega sistema (immune checkpoint inhibitors). Ta protitelesa delujejo zaviralno na zaviralne mehanizme imunskega sistema. Posledično lahko imunski sistem razvije ustrezen odgovor na rakavo bolezen. Z blokado teh zaviralnih molekul/mehanizmov zaviralci kontrolnih točk imunskega sistema sprostijo oziroma ojačajo predeksistentni protitumorski imunski odgovor. Izjemoma lahko protitelesa delujejo tudi stimulatивно na aktivacijske mehanizme imunskega sistema (npr. protitelo proti CD27, protitelesa proti 4-1BB/CD137).

Pri adoptivnem prenosu celic T bolniku odvzamejo celice T, jih gensko spremenijo ali kemično obdelajo, da povečajo njihovo aktivnost, in jih vračajo bolniku z namenom izboljšati protitumorski imunski odgovor. Posebna oblika tega pristopa je terapija s celicami T s himernim antigenimskim receptorjem (chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy), ki se je izkazala kot posebno učinkovita pri limfoproliferativnih obolenjih. Bolniku odvzamejo celice T in jih gensko spremenijo, da izražajo receptor, ki prepozna specifični antigen (npr. CD19) na limfomskih celicah. Receptor je označen kot himeren, saj ga normalno ne najdemo na celicah T. Pomnožene gensko spremenjene celice T zatem vračajo bolniku, kjer uničujejo limfomske celice.

Drugi scenarij pride v poštev pri bolnikih, pri katerih obseg rakave bolezni presega sposobnosti učinkovitega nadzora s strani imunskega sistema. V tem primeru je potrebna uporaba učinkovitega tarčnega zdravljenja z neposrednim zaviralnim delovanjem na rast in širjenje rakavih celic. Predpogoj za takšno zdravljenje je seveda temeljito in natančno poznavanje mehanizmov nastanka specifične vrste (oz. specifičnih vrst) raka in njihovega obnašanja. Poleg primarnih tarčnih zdravljenj, ki bodo usmerjena proti najpogostejšim specifičnim spremembam v rakasti celici (zavora delovanja celičnih receptorjev, zavora prenosa signalov v citoplazmi, zavora celičnega cikla, modulacija programirane celične smrti, antiangiogeno in antivaskularno delovanje, zavora invazije rakavih celic v tkiva in organe, interakcija s telomerami in aktivnostjo telomeraz, kot tudi zavora delovanja histonske deacetilaze, zavora proteasoma, in druge) bo potreben tudi razvoj in uporaba sekundarnih tarčnih zdravljenj. Takšna zdravljenja bodo usmerjena proti manj pogostim tarčam (specifičnim spremembam v rakasti celici) v isti ali drugi signalni poti z namenom preprečiti pojav odpornosti na primarno tarčno zdravljenje in izboljšati njegovo učinkovitost.

Ocena, kako bodo pričakovane novosti izboljšale obravnavo bolnikov

V naslednjih desetih letih bo sistemsko zdravljenje doživelo nadaljnjo veliko rast – sicer bolj skromno na področju konvencionalnih zdravljenj in ekspotencialno rast na področju sekundarnih ali celo terciarnih tarčnih zdravljenj. Ker pa so konvencionalna zdravljenja na področju nekaterih hematoloških malignomov, kot so npr. Hodgkinovi limfomi in nekateri agresivni neHodgkinovi limfomi, precej učinkovita, bo verjetno tovrstno zdravljenje še naprej ostalo temelj sistemskega zdravljenja teh tipov raka. Pri drugih vrstah pa bodo prevladovala tarčne zdravljenja bodisi samostojno, v kombinaciji s konvencionalnim zdravljenjem ali v kombinaciji s sekundarnim tarčnim zdravljenjem in imunoterapevtskimi pristopi v točno določenem zaporedju.

Izboljšana diagnostika – kot npr. določanje genskih profilov različnih vrst hematoloških malignomov – bo hkrati tudi omogočila natančnejši izbor bolnikov,

ki so primerni za določena tarčna zdravljenja ali posamezne imunoterapevtske pristope. Pričakujemo vsekakor boljše izide zdravljenj v smislu večjega deleža odgovorov na zdravljenje, daljšega trajanja odgovora in tudi več ozdravit. Zaradi usmerjenega delovanja tarčnih zdravil bo tudi neželenih učinkov zdravljenja manj. Na področju toksičnosti imunskih terapij pa je potrebnih še veliko raziskav, da bomo lahko bolje prepoznavali in obvladovali doslej nepoznane neželene učinke. Z izboljšano diagnostiko bo možna tudi natančnejša ocena dosežene remisije in s tem individualno načrtovanje zaporedja terapij pri konkretnem bolniku.

Ocena sprememb zdravstvenega sistema

Razvoj novih tarčnih zdravljenj in imunoterapevtskih pristopov predstavlja tako tehnično kot finančno velik zalogaj, ki ga bodo v bodoče verjetno zmogle le redke ustanove. Tudi nova registrirana zdravila bodo tako kot doslej pomenila hudo obremenitev za zdravstveni sistem manjših držav, zato bodo potrebne številne racionalizacije, ki so vsekakor v nasprotju s potrebami in željami bolnikov. Žal obstaja celo bojazen, da določenih zdravljenj, ki temeljijo na individualni pripravi ali manipulaciji bolnikovih celic, ne bo možno zagotoviti zunaj visoko specializiranih laboratorijev v redkih ustanovah. To pa pomeni dodatno razslojitev bolnikov z enako vrsto raka glede na mesto prebivališča, kar je povsem v nasprotju z načeli stroke.

Zaključek

Kljub znani učinkovitosti uveljavljenih zdravljenj za hematološke malignome se bolezen pri nekaterih bolnikih ponovi in ti bolniki potrebujejo alternativne in dopolnilne terapije, ki temeljijo na tarčnem zdravljenju ali imunoterapevtskih pristopih. Za tovrstna zdravljenja pričakujemo, da bodo zaradi usmerjenega delovanja učinkovitejša in manj toksična.

Viri in literatura

1. Jezersek Novakovic B. Will all cancer patients be treated by targeted therapies in the next 10 years? Controversial question. *Medicographia* 2015; 37: 311.
2. Magnani CF, Tettamanti S, Maltese F, Turazzi N, Biondi A, Biagi E. Advanced targeted, cell and gene-therapy approaches for pediatric hematological malignancies: results and future perspectives. *Front Oncol* 2013; 3: 106 (1-10). doi: 10.3389/fonc.2013.00106.
3. Mountzios G, Soria J-C. Overview of Existing Therapies. In: Giaccone G, Soria J-C, eds. *Targeted Therapies in Oncology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007: 1-17.
4. Novakovic S, Hocevar M, Jezersek Novakovic B, Strojan P, Zgajnar J, ured. *Onkologija. Raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba d.d., 2009.
5. Skerl P, Jezersek Novakovic B, Stegel V, Novakovic S. Changes in expression of genes involved in antitumor immunity in mice vaccinated with tumor vaccine composed of irradiated syngeneic tumor cells and CpG oligodeoxynucleotides. *Molecular Immunology* 2016; vol: 1-13. doi: 10.1016/j.molimm.2016.09.016.