

Postępy w hematoonkologii - najnowsze doniesienia z XX Europejskiego Kongresu hematologicznego (EHA)

Bożena Katarzyna Budziszewska

Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Postępy w hematologii

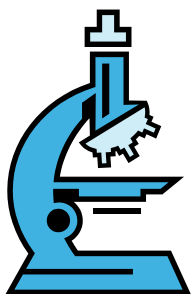
**Diagnostyka
molekularna**

Terapie celowane

**Temat przewodni EHA 2014-2015
Medycyna spersonalizowana
(Personalized Medicine)**

Diagnostyka nowotworów hematologicznych

Mikroskop
świetlny



1925

Barwienia
cytochemiczne



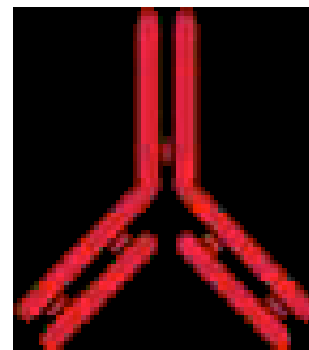
1950

Badanie
cytogenetyczne
(kariotyp)



1960

Cytometria
przepływową



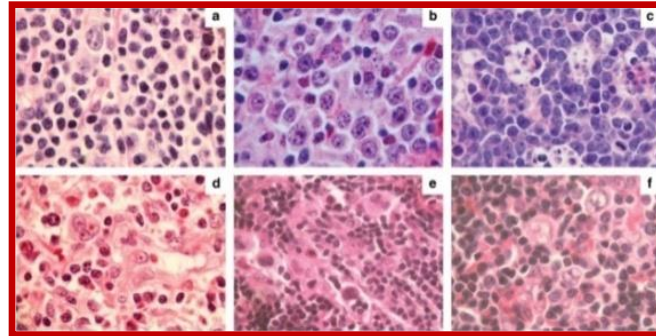
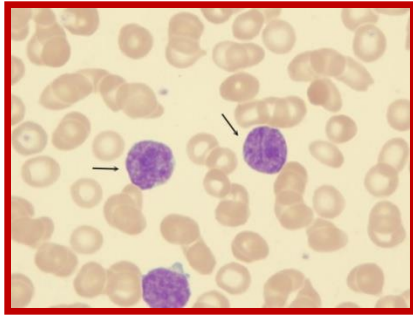
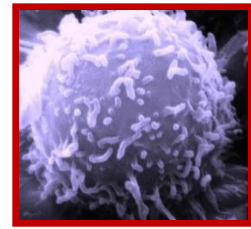
1975

Badania
molekularne



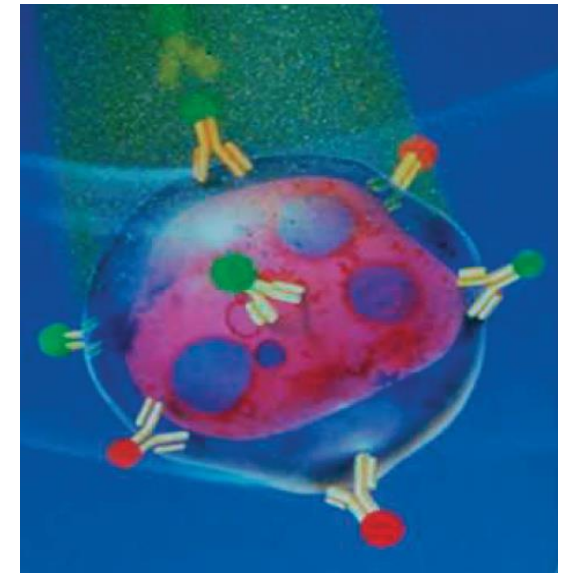
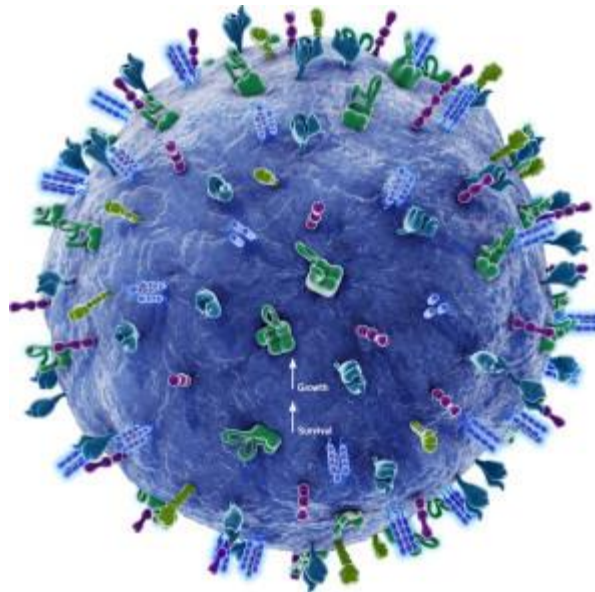
2000

Diagnostyka w hematologii



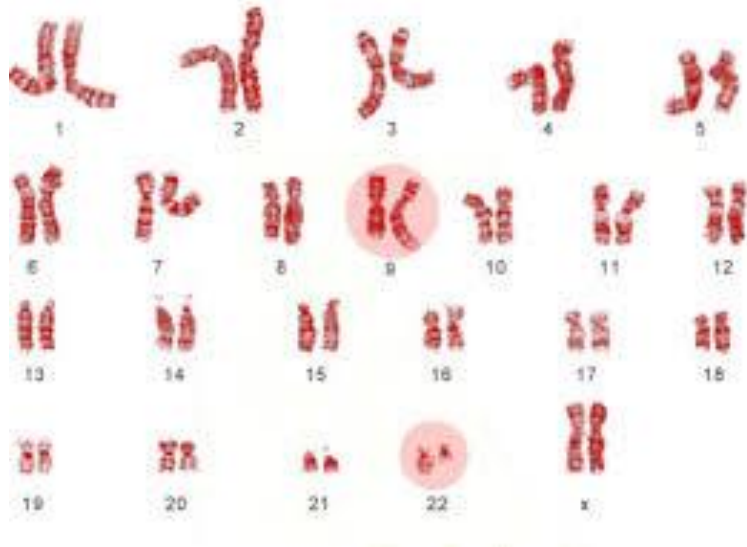
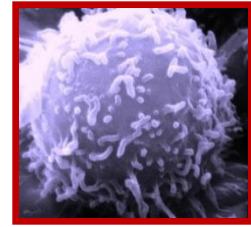
Ocena morfologii komórek (mikroskop)

Badania immunohistochemiczne



Cytometria przepływowa

Diagnostyka w hematologii



Zaburzenia chromosomalne w nowotworach hematologicznych

CML t(9;22)

AML t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11), inv(3), t(6;9), t(1;22), -5/5q⁻, -7/7q⁻

ALL t(4;11), t(1;19), t(v;11q23), t(12;21)

MDS -5/del(5q), del(20q); -7/del(7q), +8

Lymphoma

DLBCL t(3q27)

Burkitt t(8;14) and variant

Follicular t(14;18)

Mantle cell t(11;14)

Marginal zone t(11;18), t(1;14), t(14;18)

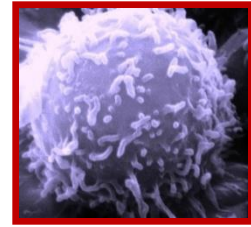
Klasyczne badanie cytogenetyczne

- diagnostyka i klasyfikacja choroby
- przewidywanie odpowiedzi na leczenie

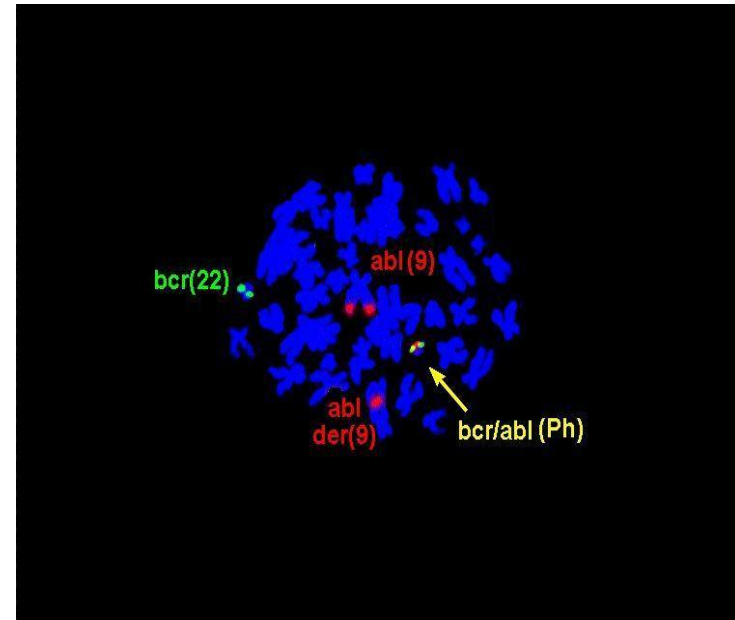
Diagnostyka w hematologii

Badania molekularne

reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*).

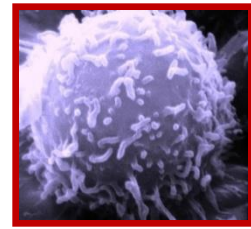


Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH)



Diagnostyka w hematologii

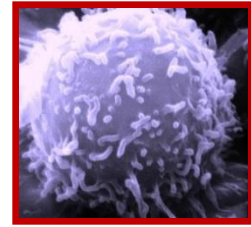
Badania molekularne



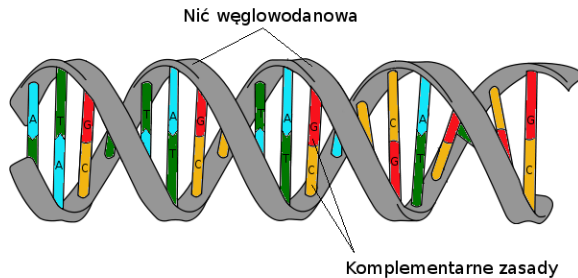
Ostre białaczki	Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne	Monoklonalność limfocytów B i T	Szpiczak plazmocytowy	Chłoniaki
AML1-ETO MLL AF4 CBFβ-MYH11 PML-RARA FLT3-ITD. MLL-PTD BAALC NPM1 c-KIT CEBPA TEL-ALL1 E2A-PBX1	BCR-ABL ETV6-PDGFRB FIP1L-PDGFRα JAK2 V617F MPL W515K/L CALR TET2 IDH1, IDH2 ASXL1 DNMT3A	TCR B,A,G,D, IGH, IGK, IGL	FGFR3 i MMSET CCND3 CCND1 MAF MAFB	MYD88 L265P BRAF V600E BCL-2 IGH BCL-1 IGH IGHV 3-21 ZAP-70 c-MYC BCL-6 CCND1 FOXP1 C2TA API2-MALT1

Diagnostyka w hematologii

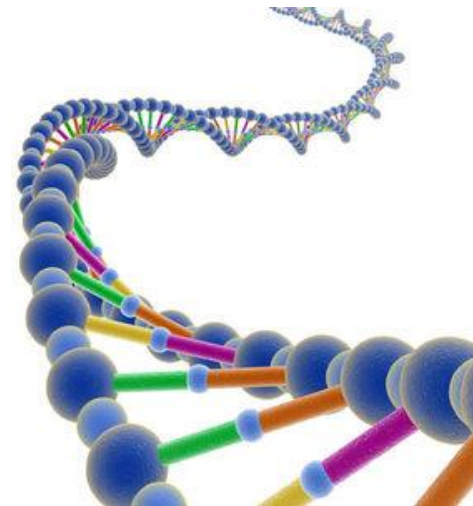
Badania molekularne



Sekwencjonowanie Nowej Generacji (NGS, ang. Next Generation Sequencing)
- technika odczytywania sekwencji, czyli kolejnych nukleotydów w cząsteczce DNA.



1 000 par zasad



do 3079×10^9 par zasad
(wielkość genomu człowieka)

Postępy w leczeniu przeciwnowotworowym w onkohematologii

Chemioterapia



Chemioterapia wielolekowa to podawanie najbardziej odpowiednich dla danego nowotworu kombinacji leków cytostatycznych w odpowiedniej sekwencji

Radioterapia



Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana przeszczepem autologicznych komórek hemopoetycznych

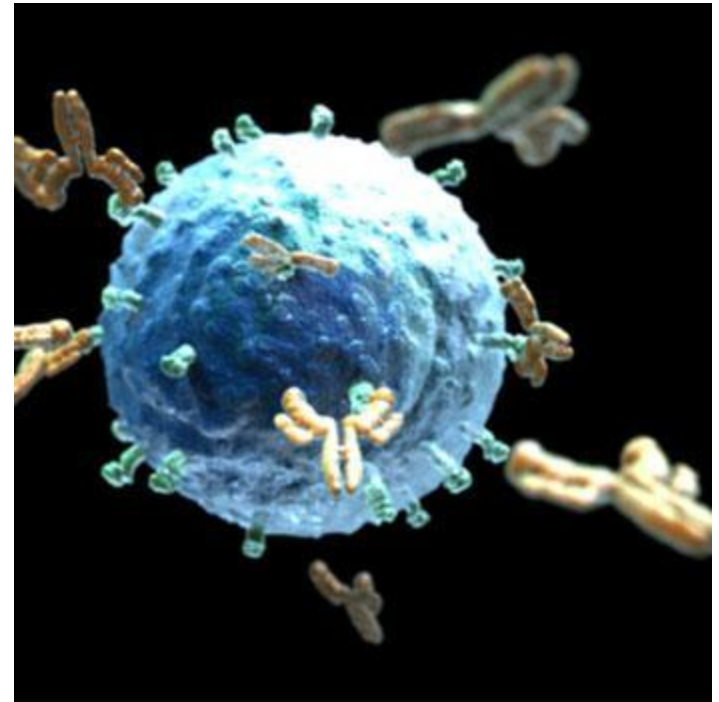
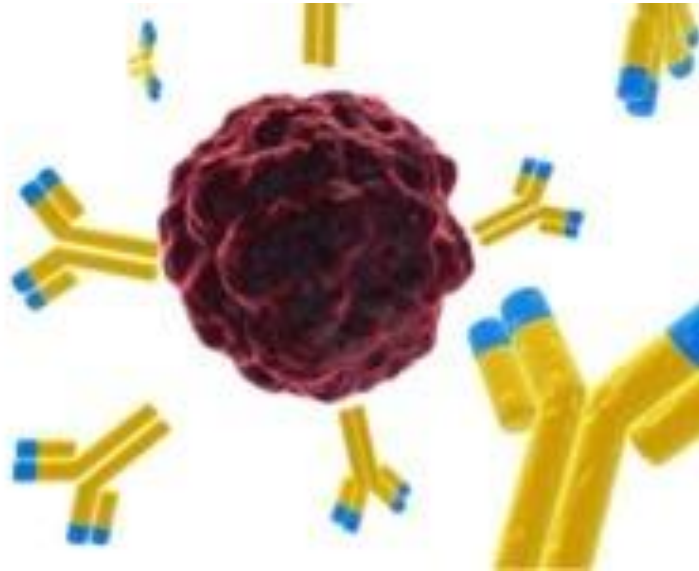


- u chorych z nawrotem lub częściową odpowiedzią na leczenie I rzutu chłoniaków agresywnych
- w opornych nawracających postaciach chłoniaków indolentnych

chorzy przed 60–65 rokiem życia, w dobrym stanie klinicznym, gdy ryzyko zgonu w okresie okołoprzeszczepowym jest niższe od 5%.

Terapie celowane

Immunoterapia i immunochemioterapia



Immunoterapia celowana - nakierowana na konkretny rodzaj komórek, które mają być zwalczane z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych

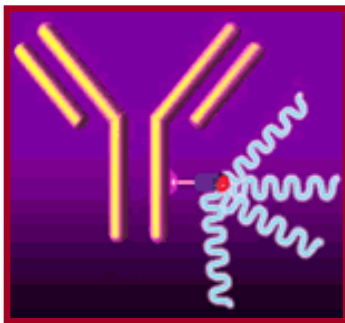
Przeciwciała monoklonalne

- Pierwsze przeciwciało monoklonalne zastosowane w leczeniu nowotworów w 1997 roku:

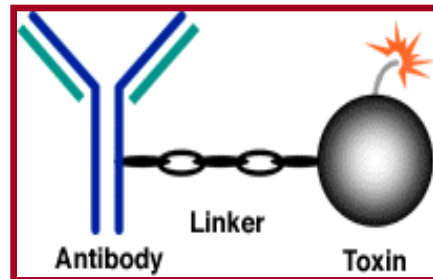
rytuksymab - chimeryczne,
ludzko-mysie przeciwciało **anty-CD20**



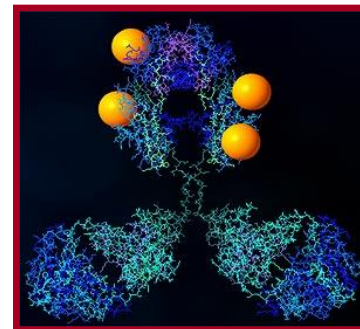
Przeciwciała sprzężone z:



radioizotopami



toksynami

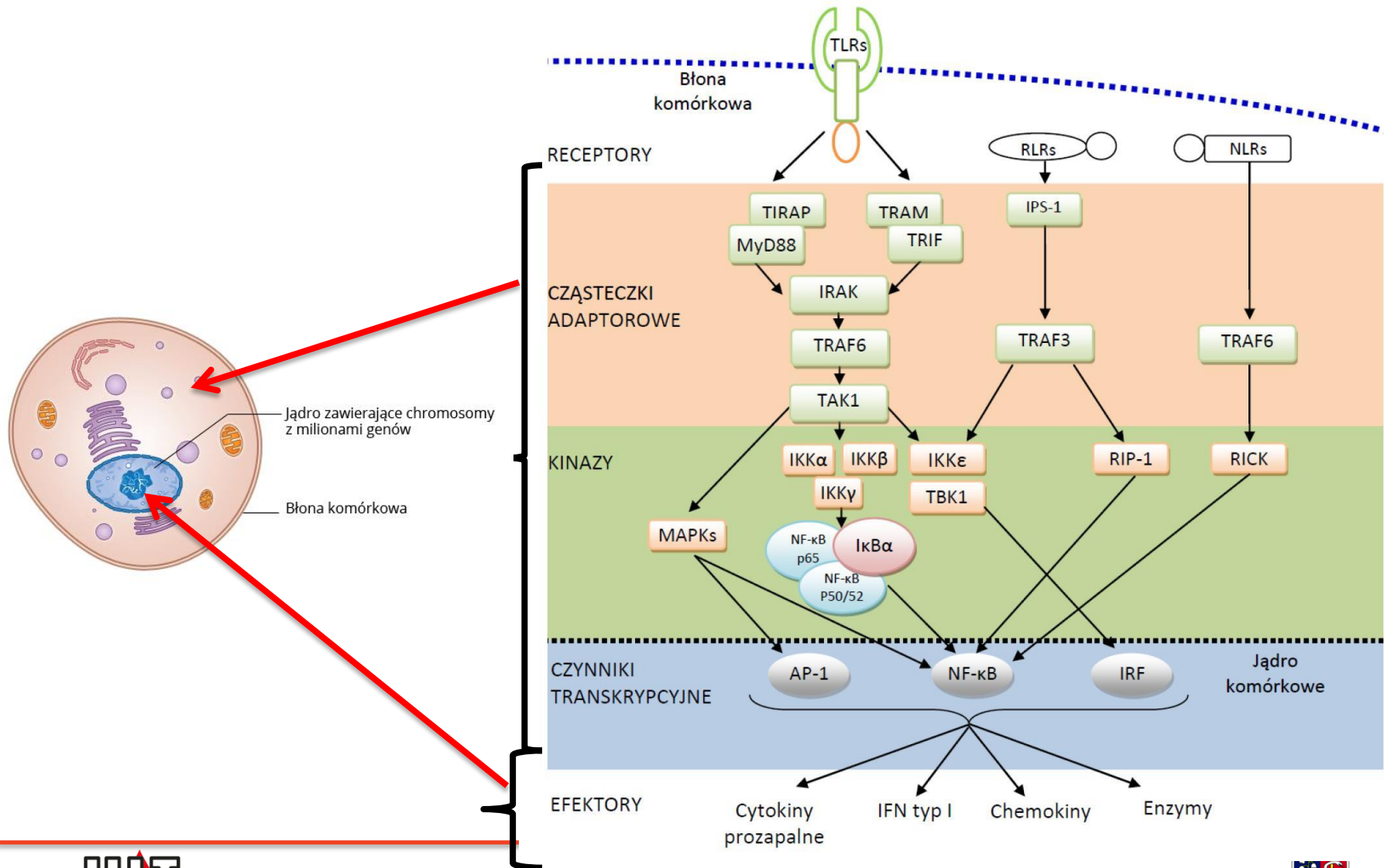


lekami

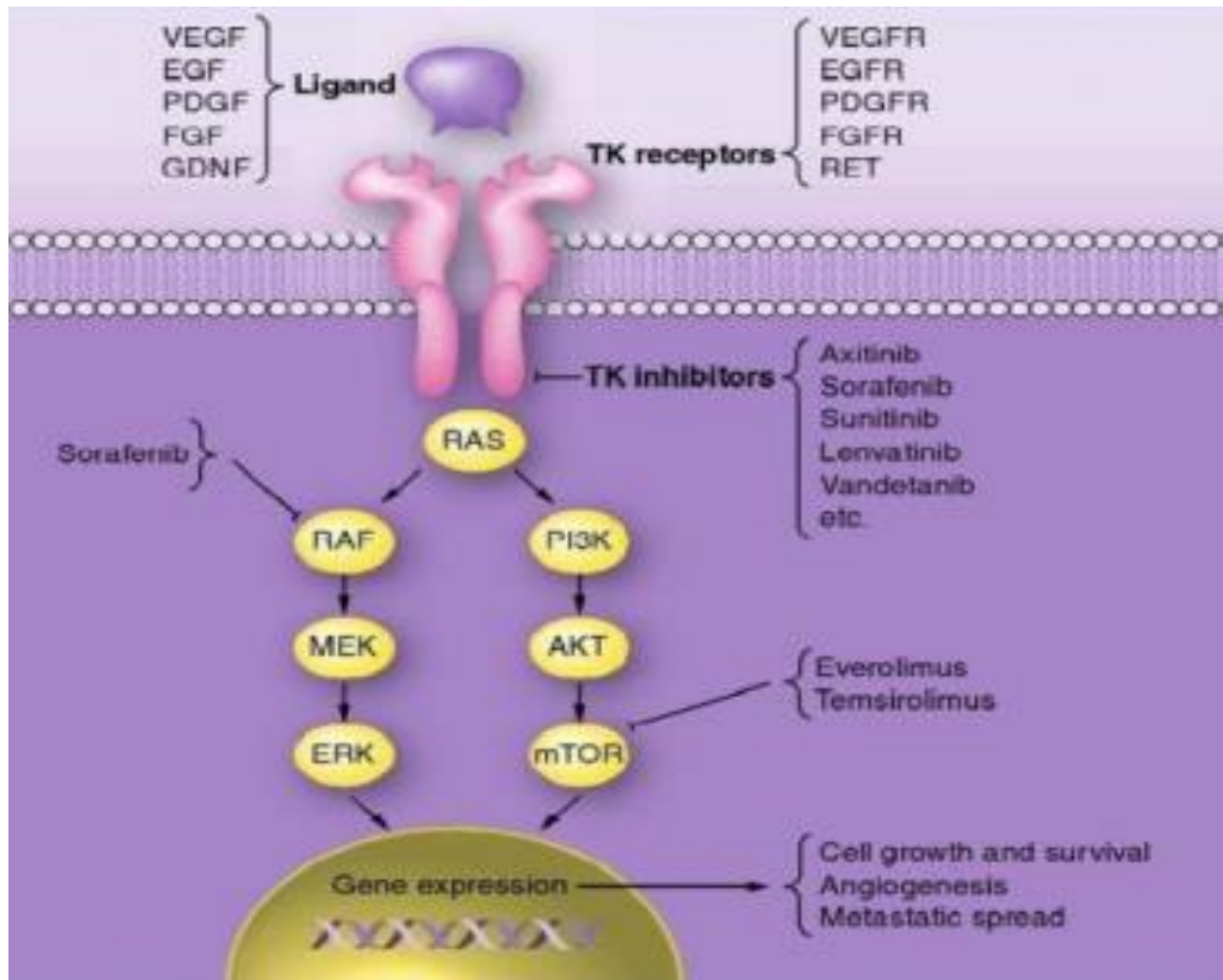
Przeciwciała monoklonalne	Cel terapii	
Nie związane		
Ofatumumab	CD20	chłoniaki nieziarnicze, PBL
Obinutuzumab	CD20	chłoniaki nieziarnicze, PBL
Medi-551	CD19	chłoniaki nieziarnicze, PB
Epratuzumab	CD22	chłoniaki nieziarnicze, ALL
Daratumumab	CD38	szpiczak plazmocytowy
Elotuzumab	CS1 (SLAMF7)	szpiczak plazmocytowy
Mogamulizumab	CCR4 (not approved)	chłoniaki T-komórkowe
Veltuzumab	CD20	chłoniaki nieziarnicze, ALL
Lumiliximab	CD23	białaczka limfocytowa
Galiximab	CD80	chłoniaki nieziarnicze
Bevacizumab	VEGF	chłoniak Hodgkina, szpiczak

Przeciwciała monoklonalne	Cel terapii	
Radioimmunoterapia		
⁹⁰ Y-Ibritumomab tiuxetan	CD20	chłoniaki nieziarnicze
¹³¹ I-tositumomab	CD20	chłoniaki nieziarnicze
Związane z lekami		
Brentuximab vedotin	CD30	chłoniak Hodgkina
Inotuzumab ozogamcin	CD22	białaczki ostre ALL
SAR3419	CD19 (not approved)	chłoniaki agresywne
Polatumumab Vedotin (DCDS4501A)	CD79b (not approved)	chłoniaki agresywne
Bispecyficzne T/B		
Blinatumomab	CD19	ostra białaczka ALL

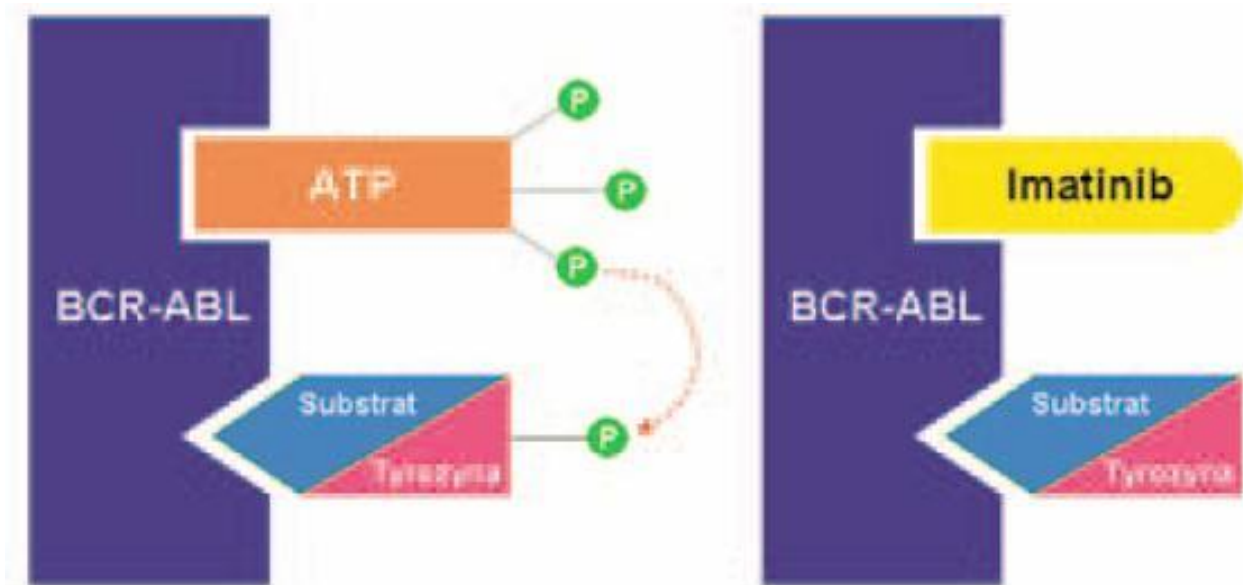
Podstawy patofizjologiczne terapii celowanych



Leki hamujące szlaki przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego



Działanie inhibitorów kinaz na przykładzie imatinibu – inhibitora kinazy tyrozynowej BCR_ABL



Terapia celowana

Nazwa inhibitora

Nazwa kinazy

Fostamatinib

Syk

ibrutinib (PCI-32765)

BTK (kinaza Brutona)

idelalisib (GS-1101, CAL-101)

PI3K- δ

Temsirolimus, everolimus

mTOR

Alisertib

Aurora A

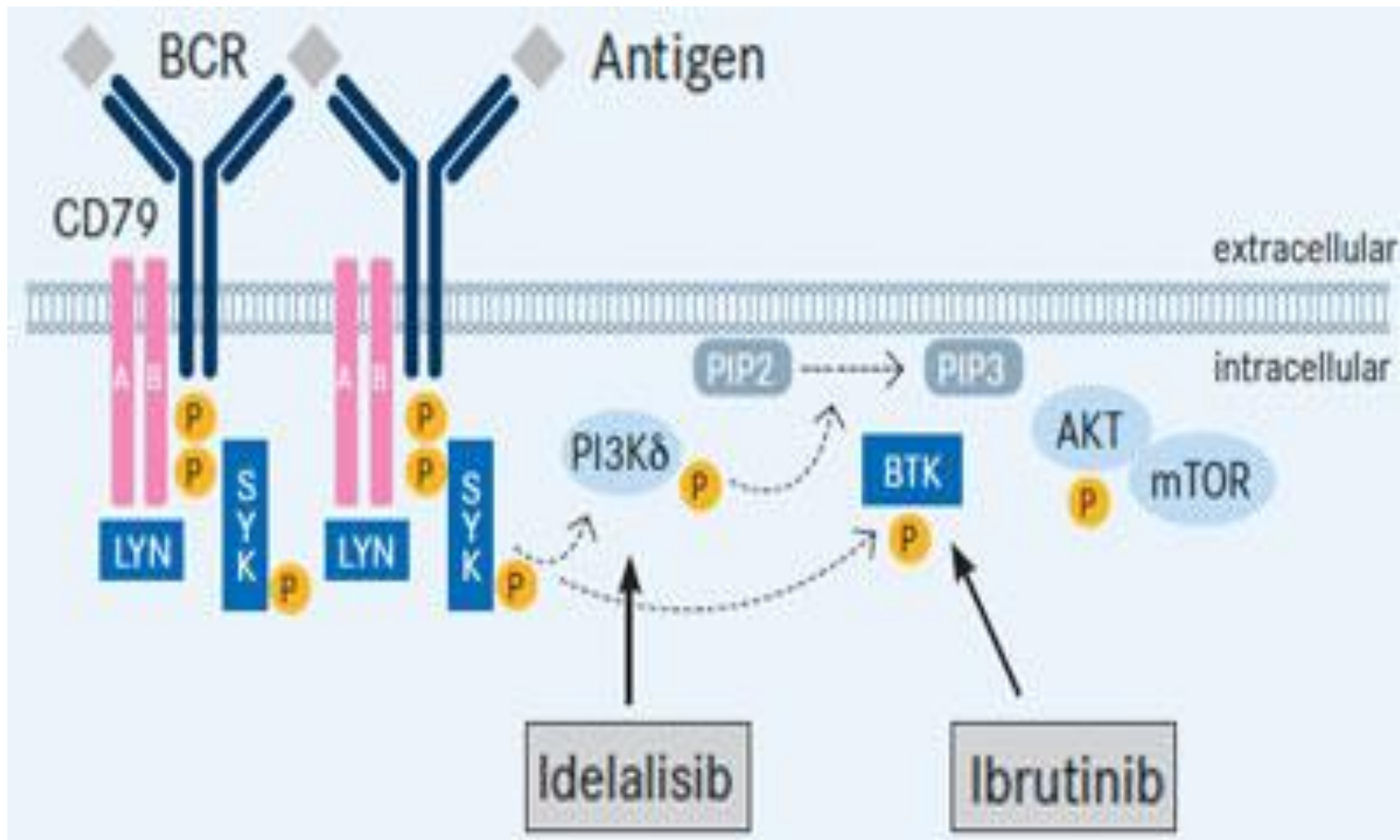
ABT-199

rodzina białek Bcl-2

Vorinostat, romidepsin,
panobinostat

deacetylazy histonowe

Kinazy hamowane przez idelalisib i ibrutinib



Terapia celowana –leki zarejestrowane przez FDA (USA)

Inhibitor kinazy Burtona: Ibrutinib

- przewlekła białaczka limfocytowa
- chłoniak z komórek płaszczu



Inhibitor kinazy PI3K: Idelalisib

- przewlekła białaczka limfocytowa
- chłoniaki nieziarnicze



Idelalisib: Inhibitor of PI3K Delta

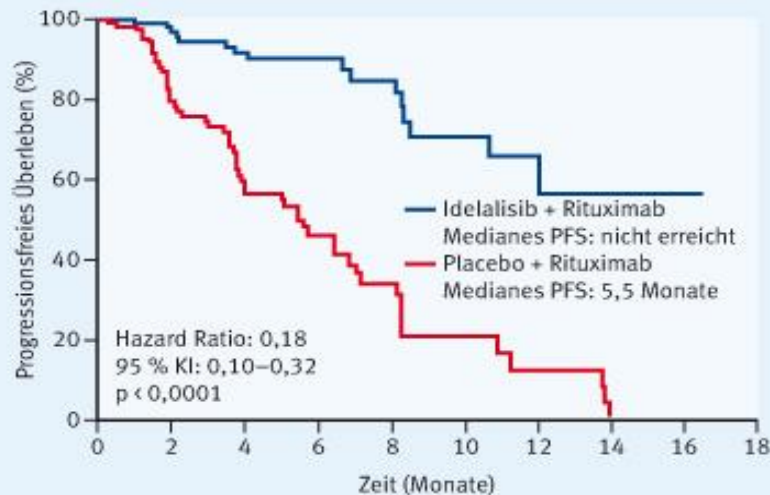
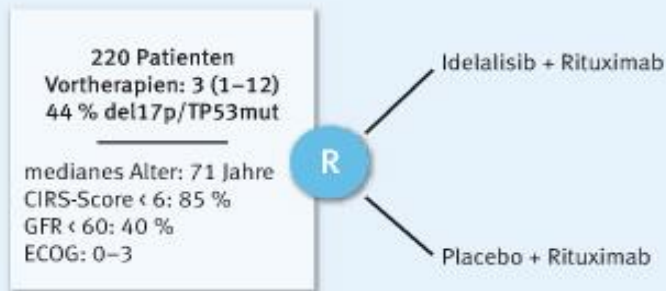
Select Phase I Results in NHL

Agents	Histology	N	ORR	PFS (mo)	Ref
Idelalisib	Indolent	64	48%	7.8	Benson ASCO 2013
Idelalisib + Rit	Indolent	32	77%	2 yr 60%	Fowler ASH 2012
Idelalisib + Benda	Indolent	33	88%	2 yr 62%	Fower ASH 2012
Idelalisib	Mantle	40	40%	3.7	Spurgeon ASCO 2013
Idelalisib + R + Benda	Mantle	4	100%	NR	Wagner ASCO 2013
Idelalisib + Everolimus	Mantle	18	39%	4.3	Wagner ASCO 2013
Idelalisib + Bortezomib	Mantle	11	46%	5.2	Wagner ASCO 2013

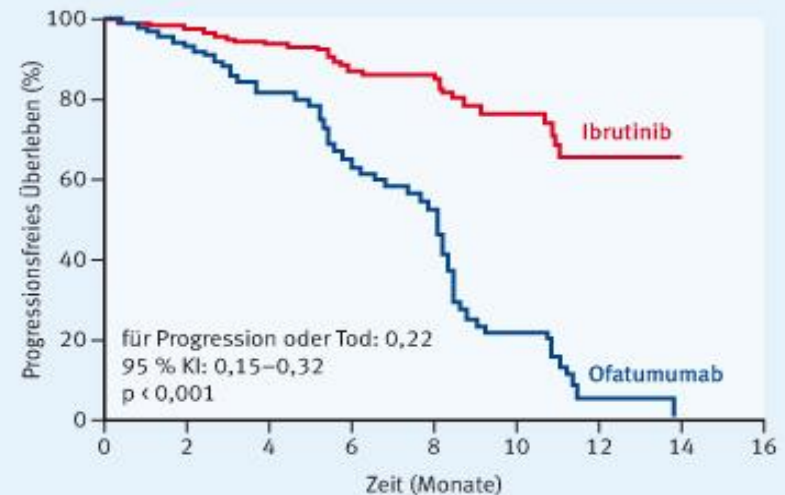
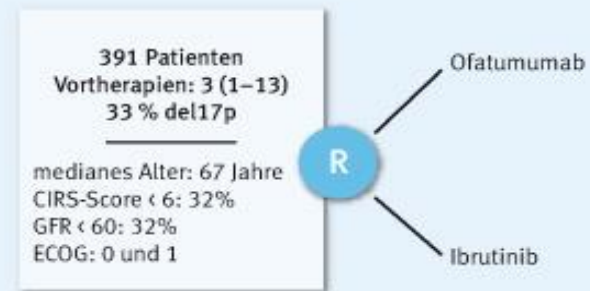
Slide Courtesy Nathan Fowler

Wyniki leczenia zaawansowanych postaci przewlekłej białaczki limfocytowej/ chłoniaka limfocytarnego

IDELALISIB



IBRUTINIB



Other novel targeted therapies in B-NHL

Agent(s)	Target	Phase	Histology	N	ORR	AEs
PNT2258	BCL-2	II	B-NHL	9	56%	Low toxicity
ABT-199 + BR	BCL-2	I	B-NHL	26	62%	GI Cytopenias
			FL	15	73%	
			DLBCL	8	38%	
Entospletinib (GS-9973)	SYK	II	FL	29	55%	Hepatic GI
Alisertib+/- Rituximab	Aurora A kinase	II	B-NHL (DLBCL)	11	9%	Cytopenias
Barasertib	Aurora B kinase	II	DLBCL	15	20%	Cytopenias

Harb et al, ASH 2014 # 1716

Sven de Vos et al, ASH 2014 # 1722

Sharman et al, ASH 2014 # 4419

Maddocks et al, ASH 2014 # 3082

Collins et al, ASH 2014 # 4481

Doniesienia z XX Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Hematologicznego (EHA)

Ostra białaczka szpikowa (OBSz)

- 1. Randomizowane badanie II fazy bezpieczeństwa i skuteczności sorafenibu w ostrej białaczce szpikowej** *Professor Gerhard Ehninger, of University Hospital Dresden in Germany, Dr Christoph Röllig - University Hospital Dresden, Dresden, Germany, EHA 2015*
 - 267 pacjentów w wieku 18-60 lat randomizowani do grupy otrzymującej albo sorafenib (134 pts) albo placebo (133 pts) razem ze standardowym protokołem leczenia chemioterapią.
 - Wyniki: EFS dla grupy z sorafenibem to 20.5 miesiące versus 9.2 miesiąca dla grupy z placebo, a 3-letni wskaźnik RFS to 56% vs 38%
- 2. Korzystny prognostyczny wpływ mutacji NPM1 u starszych pacjentów z ostrą białaczką szpikową i prawidłowym kariotypem.** *Virijevic M i wsp. abstract E294*
 - Obecność mutacji NPM1 była związana z wyższym odsetkiem całkowitych remisji i dłuższym czasem przeżycia wolnym od choroby u starszych pacjentów z ostrą białaczką szpikową i prawidłowym kariotypem bez obecności mutacji FLT3-ITD. Jednak obecność chorób współistniejących pozostaje nadal najistotniejszym czynnikiem ryzyka przeżycia u tych pacjentów.

Zespół mielodysplastyczny (MDS)

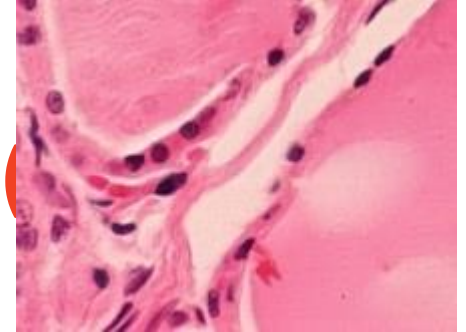
Randomizowane badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania azacytydyny w monoterapii, azacytydyny z lenalidomidem, i azacytydyny z vorinostatem u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka. *Dr Mikkael Sekeres - Cleveland Clinic, Cleveland, USA*

Wyniki: dodanie drugiego leku do azacytydyny u pacjentów z MDS wysokiego ryzyka nie poprawiło wyników leczenia

Mielofibroza

- **Randomizowane badanie PERSIST-1 porównujące stosowanie pancratinibu i najlepszej dostępnej terapii u pacjentów z mielofibrozą**
Dr Ruben Mesa - Mayo Clinic Cancer Center, Scottsdale, USA
- Nowy inhibitor JAK pacritinib jest skuteczny w łagodzeniu objawów mielofibrozy
- Po 24 tygodniach leczenia u 19.1% pacjentów leczonych pacritinibem zmniejszyła się śledziona w porównaniu z 4.7% pacjentów w drugim ramieniu

Przewlekła białaczka limfocytowa (



Badanie II fazy oceniające skuteczność anti-bcl-2 lekiem Venetoclaxu (ABT-199 /GDC-0199) z Rituximabem w leczeniu pacjentów z nawracającą lub oporną PBL. Dr Andrew Roberts, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia EHA 2015

- 84% z 49 pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, 41% uzyskało całkowitą remisję

.

Badanie III fazy leczenia ibrutinibem i bendamustyna z ritukimabem pacjentów nawrotowa przewlekła białaczką limfocytową. Dr Asher Chanan-Khan - Mayo Clinic, Jacksonville, USA, EHA 2015

- nowa kombinacja leczenia wykazała korzyści w leczeniu nawrotowej PBL

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz)

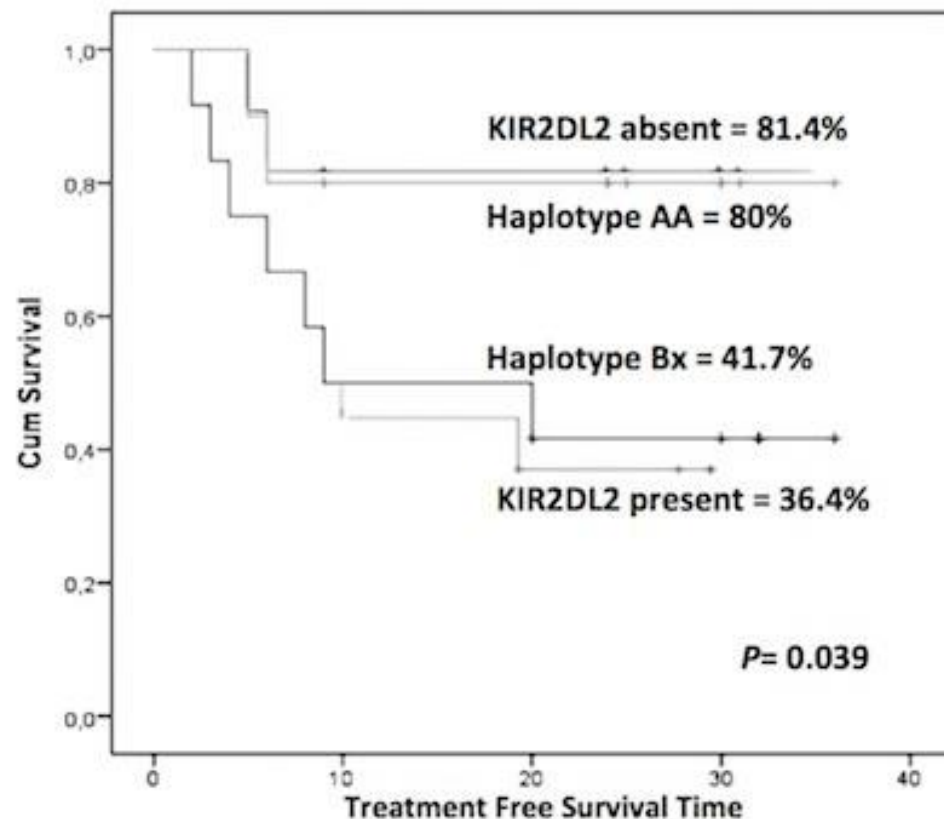
Analiza wyników leczenia 2904 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz) w Europie na podstawie rejestru EUTOS , Dr Verena Hoffmann Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany

- 94% pacjentów ma postawiona diagnoze PBSz we wczesnym stadium
- 80% jest leczona imatynibem wg rekomendacji ELN (European Leukemia Network)
- Nowe opcje leczenia się stosowane w próbach klinicznych lub w przypadkach innych zaburzeń chromosomalnych

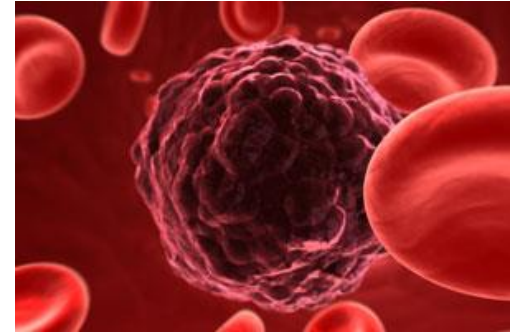
Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz)

Immunoglobulinopodobne receptory Killer mogą być czynnikiem predykcyjnym remisji wolnej od leczenia w przewlekłej białaczce szpikowej. *Caocci G i wsp. abstract P608*

- Obecnością receptora KIR2DL2 jest czynnikiem ryzyka nieutrzymania trwałej remisji niezależnie od leczenia i może być użytecznym czynnikiem predykcyjnym przy podejmowaniu decyzji o odstawieniu leczenia.



Szpiczak mnogi



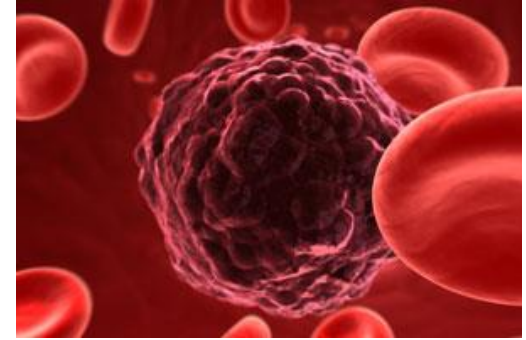
Randomizowane badanie III fazy ELOQUENT-2 porównujące leczenie lenalidomid/dexamethason z/bez elotuzumabu u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, *Dimopoulos i wsp. abstract S471*

- Dodanie elotuzumabu do standardowego leczenia szpiczaka mnogiego znacząco redukuje ryzyko progresji choroby.

Badanie II fazy skuteczności daratumumab stosowanego u ciężko przeleczonych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym *Dr Saad Zafar Usmani - Levine Cancer Institute, Charlotte, USA*

- w grupie 106 pacjentów po 3 liniach leczenia daratumumab opóźnił progresję choroby o przeciętnie o 3.7 miesiąca
- prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku wynosiło 65%.

Szpiczak mnogi



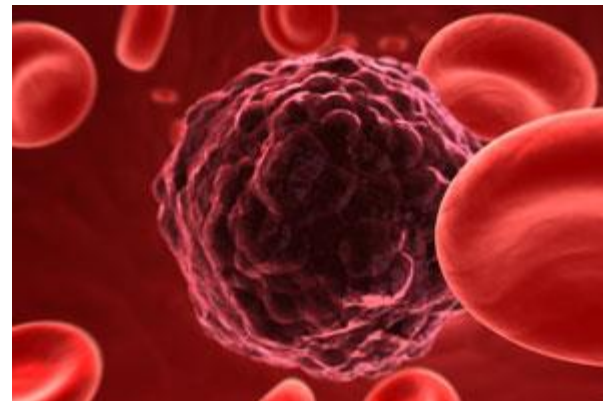
Randomizowane badanie III fazy ASPIRE porównujące leczenie carfilzomibem z lenalidomidem i dexamethasonem versus leczenie lenalidomidem z dexamethasonem u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim, *Stewrad i wsp. NEJM 2015*

- Dodanie carfilzomib do lenalidomidu i dexamethasonu powoduje znaczące wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby

Randomizowane badanie III fazy ENDEAVOR porównujące leczenie carfilzomibem i dexamethasonem versus bortezomib i dexamethason u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim. *Broderick J and Inman S*

- w grupie leczonej carfilzomibem czas wolny od progresji choroby był dwukrotnie dłuższy niż w grupie leczonej bortezomibem

Szpiczak mnogi



Badanie IIIB fazy STRATUS (MM-0-10) oceniające leczenie pomalidomidem i niskimi dawkami dexamethasonu u pacjentów z opornym i nawrotowym opornym szpiczakiem mnogim, *Dimopoulos i wsp. abstract P273*

- Pomalidomid wykazywał skuteczność u pacjentów u których wystąpiła oporność na leczenie bortezomibem i /lub lenalidomidem

Chłoniaki nieziarnicze

- **Ibrutynib (inhibitor kinazy Brutona) i idelalisib (inhibitor kinazy delta fosfatodyloinozytolu) – wykazują znacząca skuteczność w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i chłoniaków indolentnych**
- **Lenalidomid skuteczny w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.**
- **Przeciwciała monoklonalne II generacji anty-CD-20 jak obinutuzumab w leczeniu chłoniaków indolentnych – podwaja czas trwania remisji**

Chłoniak Hodgkina

- **Brentuximab vedotin wykazują znaczącą skuteczność w leczeniu chłoniaka Hodgkina w połączeniu z chemioterapią**
- **Badanie I fazy inhibitora PD-1 nivolumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina** *Dr Phillippe Armand - Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA*
87% z 23 pacjentów po 3 liniach leczenia, w tym transplantacje komórek macierzystych i leczenie brentuximabem vedotin.
- **Badanie I fazy inhibitora PD-1 pembrolizumab u pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina**

Dziękuję