

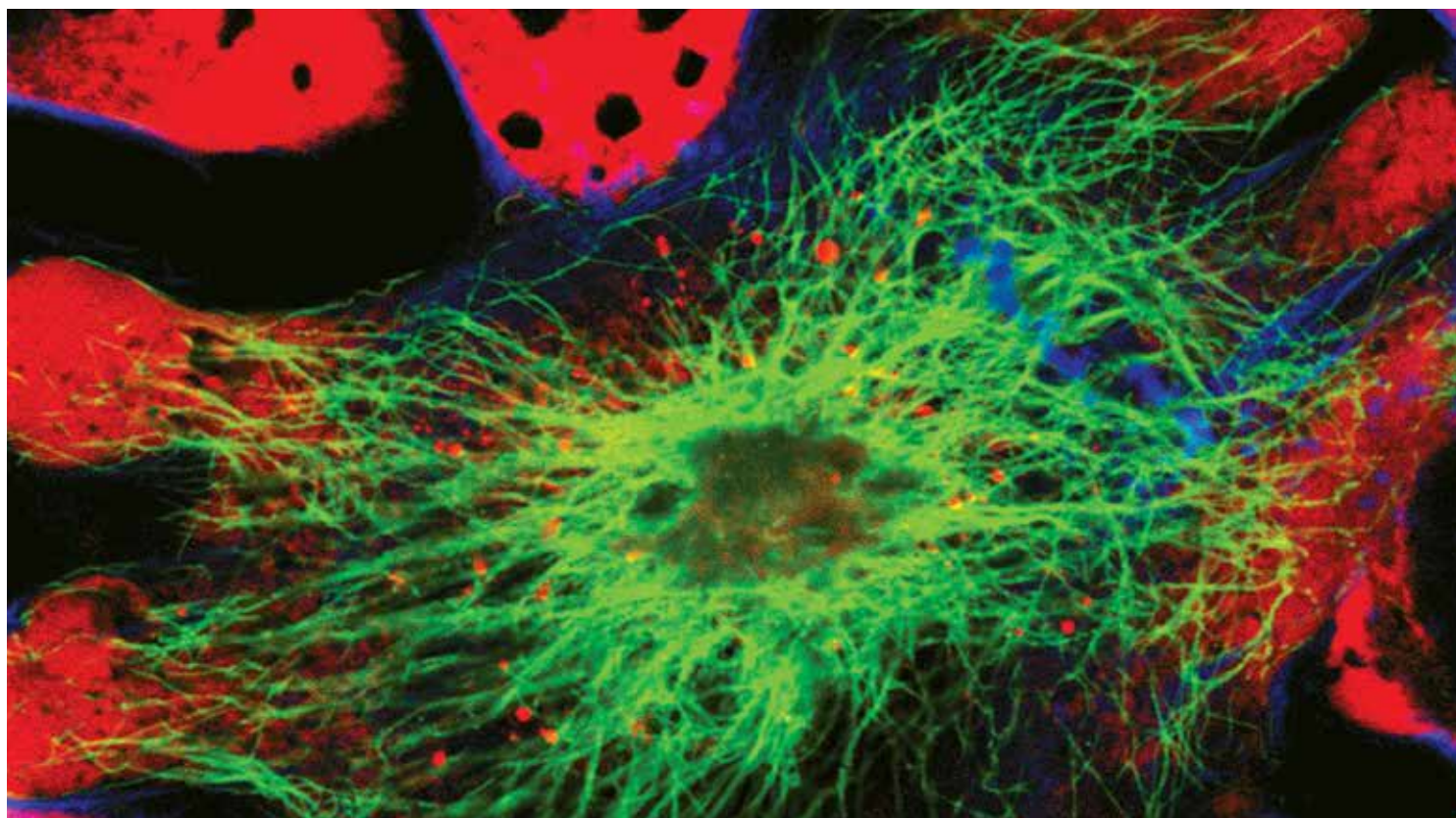
Monoklonális antitest terápia gyermekkori neuroblastomában: szakirodalmi áttekintés és hazai tapasztalatok

HERNÁDFŐI MÁRK,¹ SZABADOS MÁRTON,¹ DR. BRÜCKNER EDIT,² DR. JAKAB ZSUZSANNA,² DR. GARAMI MIKLÓS²

¹ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

² Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A kezelésre nem reagáló vagy kiújuló neuroblastomás betegek túlélését sikeresen növeli a daganatsejtekben jelen lévő GD2 gangliozidellenes monoklonális antitest terápia, a dinutuximab béta. Az új monoklonális antitest terápia mellékhatásprofilja (megfelelő előkészítés esetén) mind első vonalbeli, mind pedig recidív kezelés esetében jól tolerálható.

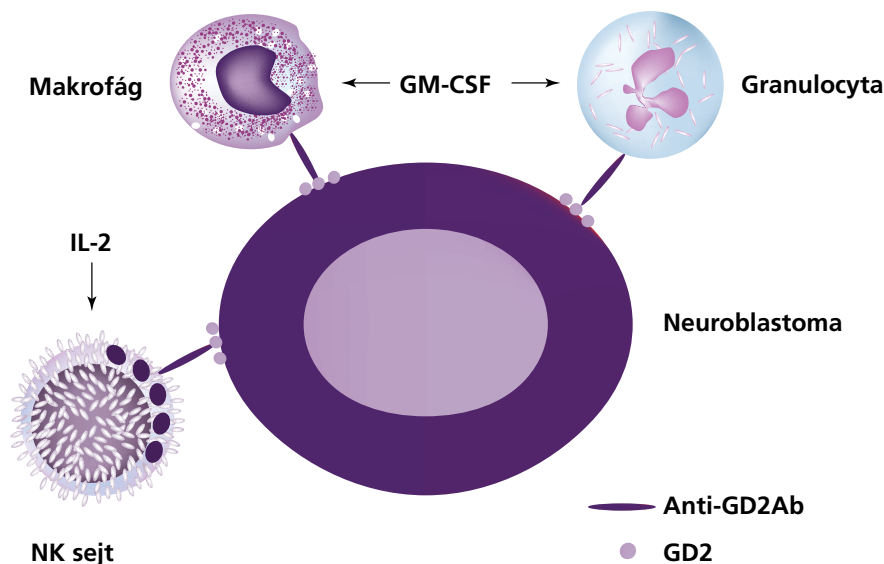


A neuroblastoma a gerinc két oldalán lévő szimpatikus ideglánc ganglionjaiban, valamint a mellékvese velőállományában jelentkező malignus tumor. A 18 hónapos kor után megjelenő neuroblastoma disszeminált formája a legrosszabb indulatú gyermekkori daganatok közé tartozik. A neuroblastoma a gyermekkori tumorok 8–10%-át teszi ki, Magyarországon évente mintegy 15–20 új esetet diagnosztizálunk.

A betegség gyógyíthatóságának, illetve a túlélésnek fontos meghatározói a beteg életkora (ha a diagnózis felállítása idején a beteg 18 hónaposnál fiatalabb, akkor jobb a prognózis), a tumor felismeréskor észlelt elhelyezkedése és kiterjedése, valamint a daganatsejtekben detektált N-myc protoonkogén amplifikáció. Az alacsony kockázatú gyermekek öt éves túlélési aránya meghaladja a 95%-ot, míg a magas kocká-

zatú csoportban az öt éves túlélési arány körülbelül 40–50%.

Kisgyermeknél tapasztalt mellkasi és hasi térszűkítés gyanújakor mindig gondolni kell neuroblastomára. A szokatlan viselkedés, az indokolatlan, gyakori elesés, valamint az átlagosnál jóval intenzívebb izzadás is felkeltheti a gyanút. A lehetséges paraneoplasztikus tünetek közé tartozik a láz, az izzadás, kipirulás, fejfájás, collapsus, myoclonus,



1. ÁBRA A dinutuximab hatásmechanizmusa

opoclonus. A betegség klasszikus kezdeti tünete lehet – ha a daganat a koponyába, illetve a koponya aljára terjed – a szem kidülledése és a szem körül észlelhető vérömleny is (pápaszem-haematoma). A daganat különböző jelentkezési helyeitől függően más és más tünetek jelentkezhetnek a testben: a mellkasi daganat például légzési panaszokat, elhúzódó köhögést és nyelési panaszt okozhat, a hasi daganat fájdalommal, étvágytalansággal, ingerlékenységgel, esetleg széklet- vagy vizeletürítési zavarral jár. Továbbá, ha a daganat a csontrendszerbe terjed, akkor csontfájdalmat produkálhat, ha a gerinc-szatórnába történik a terjedés (ilyenkor gyakran homokóra formájú a daganat), akkor alsó végtagi gyengeséggel, bénulással, járásképtelenséggel jár, illetve egyes ritka esetekben különleges, nehezen felismerhető tünetegyütteseket is kiválthat.

Amennyiben neuroblastoma gyanúja merül fel, szövettani mintavétel, és – kis kiterjedésű elváltozás esetén – annak teljes eltávolítása javallott. Egyes speciális, előrehaladott esetekben – többféle vizsgálat együttes eredményének ismeretében – szövettani mintavétel nélkül is felállíthatjuk a betegség diagnózisát. A szövettani vizsgálat elengedhetetlen eleme az N-myc génamplifikáció vizsgálata, amely a daganatsejten belüli felszaporodás mértékére

ad választ. Ebben a vizsgálatban az emelkedett szint súlyosabb betegséget jelez. A vizsgálatot követően a kezelés alapja a tumor korai, teljes eltávolítása. Ha azonban ez nem lehetséges, kockázatfüggő intenzitású, hosszúságú és gyógyszer-összetételű citosztatikus kezelésre, valamint ismételt műtéti eltávolításra van szükség, amelyet esetenként külső besugárzással, illetve megakemoterápiát követő autológ hemopoetikus őssejt átültetéssel is ki kell egészíteni. Ezt egy fél éven át tartó, szájon át adott cisz-retinsav terápia követi. Sajnos a betegek egy kisebb hányadánál ezzel az intenzív, többféle támadáspontú kezeléssel sem érhető el teljes terápiás válasz, más esetekben pedig előfordulhat, hogy a daganatos betegség többször is kiújul. (A nagy kiterjedéssel és távoli áttétellel járó kezdeti megbetegedés, valamint N-myc amplifikáció jelenléte esetén gyakoribb a daganat ismételt megjelenése.) Magyarországon korábban a magas kockázatú (1 év feletti, N-myc amplifikált) betegcsoport az autológ őssejtátültetést követően retinsav alkalmazásával történő fenntartó kezelést kapott, a 2018-as év negyedik negyedévéig viszont Magyarországon is elérhetővé vált a dinutuximab béta hatóanyag (a fenntartó kezelés részeként).

Azon betegeknél, akik a relapszust megelőzően nem részesültek autológ

őssejtátültetésben, a dinutuximab béta kezelést autológ HSCT előzi meg, plusz neoadjuváns kezelést követően. Az ő esetükben az immunológiai mechanizmusok befolyásolása révén ható új terápiás lehetőségek – mint például a jelen tanulmányban bemutatásra kerülő GD2 gangliozidellenes monoklonális antitesttel történő kezelés – eredményezhetik a gyógyulási arányt és a túlélés növekedését.

A GANGLIOZIDELLENES MONOKLONÁLIS ANTITEST TERÁPIA

A dinutuximab béta egy kiméra monoklonális IgG1 antitest, amely kifejezetten a neuroblastomás sejteken overexpresszálódó diszialogangliozid 2 (GD2) szénhidrát komponensét célozza. A dinutuximab bétáról *in vitro* kimutatták, hogy kötődik azon neuroblastoma sejtvonalakhoz, amelyek ismertén GD2-t expresszálnak, valamint azt is, hogy mind a komplementfüggő citotoxicitást (CDC), mind az antitestfüggő sejtmediált citotoxicitást (ADCC) indukálja. Ezen felül megállapítást nyert, hogy humán effektor sejtek – ezen belül a perifériás vér mononukleáris sejtjei (PBMC) és a normál humán donorokból származó granulociták – jelenlétében dózisfüggő módon mediálja a humán neuroblastoma- és melanoma-sejtvonalak lízisét is (1. ábra).

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az elsőként előállított egér/humán kiméra anti-GD2 antitestet (ch14.18) Európában újraklónozták, méghozzá kínai hörcsög ovarium-sejtekben. Ezt követően számos klinikai tanulmányban^{1,2,3,4,5} vizsgálták mind a hatásosságát (terápiás válasz, túlélés tekintetében), mind a tolerálhatóságát. Megállapítást nyert, hogy az anti-GD2-terápia alkalmazása során a legjelentősebb akadályt a neuropathiás fájdalom megjelenése képezi. Kísérleti állatmodellekben azt detektálták, hogy az anti-GD2-antitest specifikusan kötött az A-delta és C típusú fájdalomérző rostokhoz, és ezáltal csökkenti azok mechanikai stimulusra vonatkozó ingerküszöbét. Ezért az anti-GD2 klinikai alkalmazása során kiegészítő intenzív fájdalomcsillapításra (opioidok) van szükség ahhoz, hogy

a kezelés tolerálható legyen. Azonban azt is megfigyelték, hogy e mellékhatás előfordulásának frekvenciája csökkenthető volt a beadási idő meghosszabbításával (rövid, 8 órás infúzió 4-5 egymást követő napon adva, szemben az elnyújtott, 24 órás beadási idővel, 10 napig tartó kezelés során, mindkét esetben 100 mg/m²/ciklus dózisban, 51,8% vs. 37,7%). A fájdalom erősségének csökkenését egy cikluson belül, valamint ciklusról ciklusra is tapasztalták. Mindez nagyban hozzájárulhatott a szer ambuláns ellátás keretében történő alkalmazásához.⁵

Egy másik tanulmány rámutatott arra, hogy a dinutuximab béta alkalmazásához gyakran társuló súlyosabb mellékhatások ritkábban jelentkeztek (27% vs. 46%) azon betegeknél, akik anti-GD2 + retinsav terápiában részesültek, szemben azokkal, akik az IL-2-vel kiegészített hármaskombinációt (IL-2 + anti-GD2 + retinoid) kapták. A kezelés felfüggesztését igénylő nem kívánt reakció is kisebb mértékben jelentkezett az IL-2 kezelésben nem részesülőknél (6% vs. 17%). Mindemellett megemlítendő, hogy a dinutuximab béta alkalmazása során gyakoriak a mellékhatások. Ezek közül a leggyakoribbak – tíz betegből hetet érinthet – a láz és fájdalom. Egyéb nem kívánt reakció – 30%-os előfordulási gyakorisággal – a hiperszenzitivitás (allergia), hányás, hasmenés, kapilláris átérésztés szindróma (folyadékiszivárgás az erekből, ami oedemat és vérnyomáscsökkenést okozhat), valamint a hypotensio.^{1,6}

Ugyanezen vizsgálat alkalmával a 3 éves, esemény nélküli túlélés (primer végpont) 55% volt IL-2 nélkül és 61% IL-2 alkalmazásával ($p=0,3202$), míg a teljes túlélés 64%, illetve 69%-os arányt mutatott ($p=0,6114$).¹

Retrospektív elemzések azt mutatják, hogy az immunterápia bevezetésével (dinituximab béta adagolás a fenntartó fázis alatt) a magas kockázatú neuroblastomás betegek körében jelentősen javultak a túlélési adatok.^{2,3,7} A 3 éves teljes túlélés 12%-kal nőtt az anti-GD2-kezelésben részesülőknél (IL-2-vel vagy anélkül), míg az immunterápiát nem kapott kontroll betegeknél 5 éves távlatban 15%-os emelkedést észleltek. Mindkét különbség szignifikánsnak bizonyult.

HAZAI KEZELÉSI TAPASZTALATOK A SEMMELWEIS EGYETEM II. SZ. GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA HEMATO-ONKOLÓGIAI KÖZPONTJÁBAN

Hazánkban a múlt év végén vált elérhetővé a dinutuximab béta terápia a gyermekkori neuroblastoma kezelésének indikációjában. Ezen immunterápia alkalmazásának szakmai és infrastrukturális háttere a magyarországi gyermekonkológiai centrumok mindegyikében adott, a kézirat leadásáig az anti-GD2 kezelés a Semmelweis Egyetem II. Gyermekklinikáján működő gyermekonkológiai központban már bevezetésre is került. A legújabb nemzetközi ajánlásoknak megfelelően ezen monoklonális antitest terápia hazánkban is a magas kockázatú neuroblastomás betegek első vonalbeli kezelésének részévé fog válni.

Saját tapasztalataink összhangban állnak a nemzetközi szakirodalomban leírtakkal: a kiegészítő allergiaellenes és fájdalomcsillapító kezelés mellett a GD2 gangliozidellenes immunterápia jól tolerálható. A dinutuximab béta alkalmazása során nem talákoztunk súlyos, életet veszélyeztető mellékhatással, áttörő fájdalom sem jelentkezett, és a gyakori velejáráó tünetként említett fokozott kapillárisátérésztés szindróma fellépését sem detektáltuk. A 10 napos, folyamatos infúzióban történő alkalmazás alatt a gyermekek csak részben tudták folytatni a mindennapi tevékenységüket, ez vezetett a kezelés jobb tolerálhatóságának érdekében bevezetésre kerülő újabb lehetőségek felkutatásához.

KÖVETKEZTETÉS

A GD2 gangliozidgátló dinutuximab egy olyan új, célzott terápiás szer, amely bizonyítottan javítja a magas kockázatú neuroblastomás betegek kezelésének hatékonyságát. Növelheti a betegcsoport teljes túlélését, eredményesen alkalmazható a konvencionális terápiára csak részben reagáló esetekben is, sikeresen csökkentheti a daganat visszatérésének esélyét, illetve megnyújthatja a betegségmentes túlélés időtartamát. 2018 végén a dinutuximabterápia a magas kockázatú neuroblastomás betegek első vonalbeli kezelésének részévé vált, aminek legfontosabb aspektusa az esetlegesen megjelenő mellékhatások minimálisra csökkentése.

TERÁPIÁS AJÁNLÁS

A dinutuximab béta olyan esetekben választható kezelési lehetőség, ahol az indukciós kemoterápia, valamint az azt követő mieloablatív terápia és autológ őssejt-transzplantáció legalább parciális válasszal járt, olyan 12 hónaposnál idősebb betegek esetében, akik korábban nem részesültek anti-GD2 immunoterápiában (törzskönyv). IL-2-vel kiegészítve a túlélési arány tovább javítható, ilyenkor azonban számolni kell a mellékhatásspektrum emelkedésével és súlyosbodásával is.

Irodalom:

1. Ceylan K, Jahns LJ, Lode BN, Ehler K, Kietz S, Trotschke-Meurer S, Siebert N, Lode HN. Inflammatory response and treatment tolerance of long-term infusion of the anti-GD₂ antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Jun;65(6):e26967. doi: 10.1002/pbc.26967. Epub 2018 Jan 19.
2. Keyel ME, Reynolds CP. Spotlight on dinutuximab in the treatment of high-risk neuroblastoma: development and place in therapy. *Biologics*. 2018 Dec 21;13:1-12. doi: 10.2147/BTT.S114530. eCollection 2019.
3. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R4, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinituximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1617-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30578-3. Epub 2018 Nov 12.
4. Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Mar;64(3). doi: 10.1002/pbc.26288. Epub 2016 Oct 17.
5. Mueller I, Ehler K, Endres S, Pill L, Siebert N, Kietz S, Brock P, Garaventa A, Valteau-Couanet D, Janzek E, Hosten N, Zinke A, Barthlen W, Varol E, Loibner H, Ladenstein R, Lode HN. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs*. 2018 Jan;10(1):55-61. doi: 10.1080/19420862.2017.1402997. Epub 2017 Dec 5.
6. Kushwah S, Kumar A, Shabnam S. Novel drug – dinutuximab for high-risk neuroblastoma. *Apollo Med*. 2018;15:132-134.
7. Ploessl C, Pan A, Maples KT, Lowe DK. Dinutuximab: An Anti-GD2 Monoclonal Antibody for High-Risk Neuroblastoma. *Ann Pharmacother*. 2016 May;50(5):416-422. doi: 10.1177/1060028016632013. Epub 2016 Feb 25.