
Prof. Lukáš Rob představil vakcínu v Chicagu



Přední onkogynekolog 3. LF UK a FNKV Prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., představil česká data s přípravkem DCVAC/OvCA na kongresu Americké akademie klinické onkologie v Chicagu. Vakcína přináší pokrok v léčbě ovariálního karcinomu, kterým ročně onemocní více než 1000 Češek.

Výroční zasedání Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) je nejvýznamnějším setkáním profesionálů, kteří se zabývají léčbou a výzkumem v oblasti onkologických onemocnění. Farmaceutické firmy i akademické týmy z celého světa usilují o to, aby výsledky jejich práce byly zveřejněny právě tady. Asi ještě nikdy nebyla česká stopa na tomto kongresu tak výrazná jako letos, kdy tu česká biotechnologická společnost SOTIO prezentovala hned tři studie s přípravkem DCVAC, který byl vyvinut na základě originálního českého výzkumu. U zrodu vakcíny stála profesorka Jiřina

Bartůnková s profesorem Radkem Špiškem z 2. LF UK. Praktické realizace a nezbytných klinických studií se ujala a investovala nemalé prostředky česká biotechnologická firma Sotio. Otevřená randomizovaná studie druhé fáze SOV01 byla dokonce v letošním roce přijata k ústní prezentaci, a tak se s jejími výsledky mohlo v obrovském sále přímo na místě seznámit několik tisíc přítomných. Studie se zaměřila na potenciál přípravku DCVAC/OvCA v první linii léčby epitelálního ovariálního karcinomu a na kongresu tato data představil přední český onkogynekolog prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., přednosta gynekologicko porodnické kliniky 3. LF UK a FNKV.

Základem léčby ovariálního karcinomu je chirurgický výkon, často velmi komplexní a radikální. Operace je standardně následována chemoterapií. „Osud nemocných do značné míry záleží na kvalitě operace. Na dobrých pracovištích se daří zhruba 70 procent pacientek odoperovat s uspokojivým výsledkem, kdy u nich není onemocnění detekovatelné, jsou tedy bez nádorového rezidua. Přesto u většiny, přibližně dvou třetin, dochází k relapsu. V tom je ovariální karcinom zrádný. Čelíme pak obrovskému zklamání žen, které třeba relativně dlouho vypadaly jako zdravé, a přesto jim musíme říci, že došlo k recidivě. U těchto nemocných se nám nedaří dlouhodobě udržet pod kontrolou maligní klon buněk, který běžnými metodami není prokazatelný. Záměrem studie SOV01 bylo najít imunoterapii, která by dokázala rezistentní spící klon zničit, nebo dlouhodobě držet pod kontrolou,“ říká o východisku tohoto klinického hodnocení prof. Rob s tím, že dosud pro takovou konsolidační terapii není k dispozici žádná léčebná modalita.

Riziko progresse nebo úmrtí se snížilo o téměř 60 procent

Do studie SOV 1 - vstoupily nepředléčené ženy s karcinomem ovaria ve stadiu FIGO III v dobrém výkonnostním stavu, které předtím podstoupily tzv. debulking operaci, tedy operační výkon, jehož cílem je maximální snížení objemu nádorové hmoty. U všech bylo po operaci reziduum menší než jeden cm, u 85 procent šlo o kompletní cytoredukcí. Poté byly randomizovaně rozděleny do tří skupin. V první (n = 31) podstoupily léčbu deseti dávkami DCVAC/OvCa společně s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem, v druhé (n = 30) dostaly nejdříve chemoterapii a pak vakcínu a ve třetí, kontrolní, skupině pak byly nemocné (n = 31) léčeny standardně, tedy pouze chemoterapií.

Design studie tedy obsahoval rameno se sekvenčním podáváním chemoterapie a imunoterapie a rameno, kde byly tyto terapeutické modalities podávány zároveň. Toto oddělení se ukázalo jako klíčové. Medián přežití bez progresse onemocnění (PFS) byl u nemocných, které dostávaly chemoterapii a vakcínu současně, srovnatelný s kontrolní skupinou (18,3 měsíce versus 18,6 měsíce). Pokud ale byla vakcína podána až po chemoterapii, došlo k prodloužení PFS na 24,3 měsíce (poměr rizik oproti kontrolní skupině 0,43). Tento fakt byl podpořen stejným trendem v celkovém přežití, i když mediánu celkového přežití nebylo zatím dosaženo v žádném rameni.

Tato data však mohou mít význam přesahující studii SOV01 - mohou zpřesnit odpověď na obecnou otázku, na jaké místo do léčebných schémat v onkologii imunoterapii zařadit. „Dá se vycházet z toho, že chemoterapie sama mění imunitní systém pacientky. Její vlastní dendritické buňky senzitivizované proti ovariálním nádorům pak podle všeho mají potenciál zničit zbytkovou nádorovou populaci, která přetrvává i po chemoterapii. Jakákoli imunoterapie nezlikviduje velkou nádorovou masu, ale subklinické klony pravděpodobně takto ovlivnitelné jsou,“ vysvětluje prof. Rob a dodává: „Studie SOV01 ukazuje, že taková zajišťovací léčba by mohla být správná cesta. Takto perspektivní výsledky jsme v této klinické situaci ještě neměli. Samozřejmě ale musíme být s vyslovením nějakých celkových závěrů stále opatrní a vyčkat na studii třetí fáze, která se chystá. Je to ale šance, jak dále pomoci nemocným po precizní operaci a správně indikované chemoterapii.“

Podstatné je, že podávání přípravku DCVAC/OvCa nebylo doprovázeno významnou toxicitou. Nebyly zaznamenány nežádoucí účinky stupně tři či více, které by byly ve vztahu pouze k podání DCVAC. Vakcína DCVAC/OvCa nezhoršila ani nežádoucí účinky chemoterapie. Tento příznivý bezpečnostní profil otevírá cestu k tomu, co je trendem posledních několika málo let, totiž podávání imunoterapie v kombinaci s dalšími léky - ať už s jinými imunoterapeutiky nebo s cílenou léčbou. „U ovariálního karcinomu se nabízejí například PARP inhibitory, léky, které cíleně brání opravě DNA v nádorových buňkách. Z této lékové skupiny jsou na prahu vstupu do praxe nejméně čtyři molekuly. Jsou však relativně toxické, a proto je nelze podávat například s chemoterapií. Jejich kombinaci s přípravkem DCVAC si ale lze představit,“ soudí prof. Rob.

Určitou nevýhodou léčby přípravkem DCVAC pro někoho může být relativní složitost. „Nepodáváme zde jeden stejný lék všem ženám, ale přípravek se vyrábí z monocytů (bílých krvinek) každé jednotlivé pacientky. Pro nemocné to ale nijak zatěžující není, ženy snadno pochopí, že čtyři hodiny strávené na transfúzní stanici kvůli leukaferéze pro ně mohou mít zásadní význam,“ popisuje prof. Rob.

Jaký je princip. Imunoterapeutická vakcína DCVAC/OvCa použitá ve studii SOV 1 je vyráběna z bílých krvinek monocytů získávaných z vlastní krve pacientky, které se přemění na dendritické buňky. Dendritické buňky plní v těle funkci jakýchsi detektivů, kteří jsou schopni identifikovat a pohltit cizorodé látky. Ty poté „nahlásí“ T-lymfocytům, které se pokusí o likvidaci narušitele, v tomto případě nádorové buňky. Bílé krvinky – monocyty se odeberou ženě před chemoterapií. Ty se přemění v laboratoři na nezralé dendritické buňky, které jsou přidány k „zabitým“ nádorovým buňkám ovariálních nádorů. Laicky řečeno usmrcené nádorové buňky se v laboratoři „smíchají“ s dendritickými buňkami dohromady, takže dendritické buňky získaly jakýsi must, jak rakovinová buňka ovariálního nádoru vypadá. Takto aktivované dendritické buňky jsou připraveny bojovat s buňkami ovariálního nádoru u ženy. Ty po ukončení chemoterapie vrátíme v podobě vakcíny zpět do těla pacientky, jsou tyto speciálně vycvičené dendritické buňky schopné vypátrat jednotlivé zbylé

nádorové buňky a předhodit je imunitnímu systému, který se s nimi vypořádá. Pokud tento koncept bude fungovat, dokážeme nejenom prodloužit život, ale i vyléčit větší procento žen.

Podle Medical Tribune upravil Prof. Lukáš Rob