

Pokroky v léčbě chronické lymfocytární leukemie

P. Obrtlíková¹, M. Trněný^{1,2}

¹ I. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

² Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastějším typem leukemie dospělých v západním světě a charakterizuje ji velmi variabilní klinický průběh. Někteří pacienti žijí po mnoho let bez nutnosti zahájení léčby, zatímco u jiných onemocnění rychle progreduje. Léčba chronické lymfocytární leukemie dosáhla v posledních letech mimořádných pokroků zejména díky zavedení monoklonálních protilátek a kombinované imunochemoterapie. Navzdory těmto léčebným úspěchům je CLL stále považována za nevyléčitelné, opakovaně relabující onemocnění. Pouze alogenní transplantace má potenciálně kurativní potenciál, ta je však proveditelná pouze u malé, selektované skupiny mladších nemocných bez významných komorbidit. Naopak starší a komorbidní pacienti, kteří tvoří většinu CLL populace, nejsou zpravidla schopni podstoupit intenzivní léčbu. Hledání nových léčebných možností je proto stále aktuálním tématem. Tento článek shrnuje současné léčebné možnosti a některé nově testované léky u CLL.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie – léčba – nové léky

Advances in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Summary: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common forms of leukemia in the western world and is characterized by a highly variable clinical course. Some patients live for many years without treatment, whereas other have disease with rapid progression. The treatment of chronic lymphocytic leukemia has achieved extraordinary progress over the last years with the incorporation of monoclonal antibodies and combined chemoimmunotherapy. Despite these therapeutic successes, CLL is still considered to be an incurable disease. Only the allogeneic transplantation is potentially curative but it is feasible only for selected group of younger patients without comorbidities. However, elderly and comorbid patients, who represent the majority of CLL population, are not usually able to undergo intensive treatment. The search for new treatment options is therefore still relevant. This review summarizes the current treatment options and newly tested drugs in CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia – treatment – new drugs

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastějším typem leukemie v západním světě s incidencí v ČR 5,6 na 100 000 obyvatel a rok (data z Národního onkologického registru) [1], která však velmi výrazně stoupá s věkem. Věkový medián při diagnóze je 72 let a jen zřídka se CLL vyskytuje u osob mladších 40 let, muži jsou postiženi zhruba 2krát častěji než ženy. Etiologie a patogeneze této choroby ještě není uspokojivě objasněna. Známa je genetická predispozice, neboť příbuzní pacientů s CLL mají až 8krát vyšší riziko rozvoje CLL ve srovnání s běžnou populací [2]. Na rozdíl od ostatních leukemií nebyl jednoznačně prokázán vliv nějaké profesionální expozice v etiologii CLL. V patogenezi je v poslední době stále více zdůrazňován význam mikroprostředí ve vývoji a progresi CLL [3]. Dosud jen částečně popsané komplexní buněčné a molekulární interakce

CLL buněk s okolními buňkami a matrix v kostní dřeni či lymfatické tkáni se uplatňují v přežívání a proliferaci maligních buněk a v současné době jsou předmětem dalšího výzkumu s cílem využití těchto poznatků v terapii CLL.

CLL je onemocnění s velmi variabilním klinickým průběhem. U řady pacientů je klinický průběh indolentní a po mnoho let není nutné u nich zahajovat terapii, zatímco jiní pacienti mají rychle progredující onemocnění vyžadující časnou zahájení léčby. K terapii jsou indikováni pacienti s pokročilým onemocněním (klinické stadium Binet C nebo stadium Rai III, IV). U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Binet B nebo Rai I, II) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity choroby definované podle obecně uznávaných mezinárodních kritérií NCI-WG [4]. Vzhledem k mimořádné klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci 1 klinického stadia, je užitečné u pacientů s CLL

posouzení známých prognostických faktorů, které do značné míry mohou predikovat prognózu pacienta. Mezi nejvýznamnější patří vyšetření genetických aberací fluorescenční in situ hybridizací (FISH) – delece 13q, 11q, 17p, trisomie 12), stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH) a vyšetření mutace TP53.

Léčebné možnosti

V posledních letech prošel terapeutický přístup k CLL významnými změnami. Zavedení monoklonálních protilátek a kombinovaných imunochemoterapeutických režimů do léčby CLL vedlo ke značnému zlepšení léčebných výsledků, ne vždy je však možné tyto léčebné přístupy použít. Při výběru optimální léčby pro konkrétního pacienta je důležité zohlednit celou řadu faktorů, jako jsou věk pacienta, aktuální celkový stav, přidružená onemocnění, předlěčenost či

ledvinné funkce. Starší a komorbidní pacienti nejsou zpravidla schopni podstoupit intenzivní kombinovanou léčbu z důvodu vysokého rizika nepříjemných nežádoucích účinků. Naším cílem je optimalizovat léčbu pro každého pacienta se snahou o minimalizaci toxicity s dosažením co nejlepšího léčebného výsledku.

Nejdéle užívaným cytostatikem v léčbě CLL je alkylační látka **chlorambucil**, který zůstává i v současné době základním lékem pro starší a výrazně komorbidní pacienty, kteří nemohou být léčeni intenzivnějšími režimy. Bylo prokázáno, že chlorambucil u starších nemocných není méně účinný než samotný fludarabin [5], avšak jeho účinnost při srovnání s imunochemoterapeutickými kombinacemi je nízká. Zpravidla se dá dosáhnout parciální remise či pouze stabilizace onemocnění, jeho výhodou však zůstává relativně nízká hematologická toxicita. Dalším alkylačním cytostatikem je **cyklofosfamid**, který se současně době užívá v léčbě CLL zejména jako součást kombinovaných režimů. Od poloviny 90. let 20. století vstoupily do léčby CLL purinové analogy. Jejich nejdůležitějším zástupcem z hlediska CLL je **fludarabin**, který se v současné době používá u CLL prakticky jen v kombinovaných režimech, a to zejména s cyklofosfamidem, se kterým vykazuje in vitro synergismus. Kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem a monoklonální anti-CD20 protilátkou rituximabem (**FCR režim**) se stala standardní léčbou 1. linie pro nemocné v celkově dobrém stavu bez závažných komorbidit [6]. Dle výsledků publikovaných studií je pomocí tohoto režimu v léčbě 1. linie dosahováno až 95 % léčebných odpovědí a kompletní remise byla zaznamenána v 52 %, resp. v 1 ze studií až v 72 % případů [7]. Německá randomizovaná studie CLL8 prokázala, že přidání rituximabu k chemoterapeutické kombinaci FC nejen prodloužilo dobu do progresu onemocnění, ale v rámci léčby 1. linie vedlo i k prodloužení celkového přežití [7]. Obdobných výsledků jsme dosáhli i v našem souboru nemocných [8]. Pro starší pacienty či nemocné s významnějšími komorbiditami

se zdá se, že slibnou možností může být použití kombinovaných režimů se sníženými dávkami cytostatik [9]. Dalším lékem užívaným v poslední době v léčbě CLL je **bendamustin**. Tento lék byl vyvinut v Německu před 50 lety, ale teprve v posledních 10 letech se jeho použití začalo rychle rozšiřovat. Bendamustin je látkou s duální aktivitou, která vykazuje vlastnosti alkylační látky i purinového analoga. Bendamustin prokázal významně vyšší účinnost ve srovnání s chlorambucilem u neléčených nemocných s CLL a nyní je testován v kombinaci s monoklonálními protilátkami v rámci klinických studií. Jiné kombinované chemoterapeutické režimy užívané v terapii lymfomů, jako je **CHOP** (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison) a **COP** (cyklofosfamid, vinkristin a prednison) v kombinaci s monoklonálními protilátkami se u CLL používají méně, a to zejména v dalších liniích terapie a ve specifických situacích, jako je přítomnost autoimunitních komplikací.

Významným pokrokem v léčbě CLL bylo zavedení monoklonálních protilátek. Ty mají schopnost se cíleně vázat přímo na antigeny na povrchu nádorových buněk a mechanismy odlišnými od účinku cytostatik indukovat jejich zánik. Navíc mohou zvyšovat senzitivitu nádorových buněk ke konvenční chemoterapii. Nejrozšířenější monoklonální protilátkou užívanou v léčbě CLL je **rituximab**, chimérická protilátka zaměřená proti antigenu CD20, první schválená protilátka pro klinické použití již v roce 1997. Mechanismus účinku rituximabu je komplexní, zahrnující přímý cytotoxický účinek, aktivaci komplementu a buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátce. V monoterapii je účinnost rituximabu u CLL omezená, ale v rámci kombinovaných imunochemoterapeutických schémat přispěl významně ke zlepšení výsledků léčby a přitom nevedl k podstatnému zvýšení toxicity léčby. Další anti-CD20 protilátkou užívanou v léčbě CLL je **ofatumumab**, který se váže na odlišný epitop antigenu CD20 než rituximab. Ofatumumab prokázal v preklinických testech

slibný účinek i na rituximab – rezistentní leukemické buňky CLL a v klinické studii fáze I/II byl účinný i u relabovaných či refrakterních nemocných (50 % léčebných odpovědí) s dobrou snášenlivostí [10]. Ofatumumab byl v roce 2009 schválen pro léčbu nemocných s CLL refrakterních na fludarabin i alemtuzumab. Anti-CD20 protilátkou nové generace je **obinutuzumab (GA101)**, protilátka s cíleně změněnou strukturou glykosylace, zaměřená proti epitopu II. typu antigenu CD20, která je nyní testována v rámci klinických studií v kombinaci s cytostatiky. Z předběžných výsledků klinických studií je zřejmé, že např. kombinace obinutuzumabu s chlorambucilem dosahuje signifikantně lepšího výsledku v období do progresu než samotný chlorambucil. Zda bude tato kombinace lepší než kombinace chlorambucilu s rituximabem, je předmětem následných analýz. Další protilátkou používanou u CLL je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD52 **alemtuzumab**. Je využíván u pacientů, pro něž není vhodná léčba fludarabinovým režimem, a zejména v léčbě vysoce rizikové CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53, kde dosahuje lepších výsledků ve srovnání s ostatními léky užívanými u CLL. Vedle cytostatik a monoklonálních protilátek mají i kortikoidy své místo v léčbě CLL, a to zejména u sekundárních imunitních cytopenií nebo v léčbě refrakterních onemocnění.

Jedinou metodou, která v současnosti může vést k potencionálnímu vyléčení CLL, je **alogení transplantace**, která je však proveditelná pouze u mladších pacientů (asi do 65 let) bez závažnějších komorbidit. Alogenní transplantace je však stále zatížená poměrně značnou morbiditou a mortalitou a v současné době je doporučována pouze pro vysoce rizikové pacienty bez odpovědi či s časným relapsem po kombinované léčbě s purinovým analogem, event. pro pacienty s nepříznivým cytogenetickým nálezem (del 17p nebo mutace genu TP53), kteří jsou indikováni k léčbě.

Tab. 1. Některé nové léky testované v léčbě chronické lymfocytární leukemie.

Preparát	Mechanismus účinku	Fáze klinických studií
bendamustin	alkylační látka + purinový analog	registrován pro 1. linii
ofatumuman	anti-CD20 monoklonální protilátka	registrován pro refrakterní CLL
obinutuzumab	anti-CD20 monoklonální protilátka	II, III
lenalidomid	komplexní – mikroprostředí tumoru	II, III
plerixafor	antagonista receptoru CXCR4	I, II
ABT-263	inhibitor Bcl-2	II, III
ibrutinib	inhibitor Brutonovy tyrosinkinazy	II, III
GS 1101	inhibitor PI3K	II, III
dinaciclib	inhibitor cyklin-dependentních kináz	I, II, III

Nové léky testované u CLL

Díky narůstajícím poznatkům o patogenezi CLL, významu B buněčného receptoru (BCR) či interakcích CLL buňky s mikroprostředím dochází v posledních letech k vývoji nových léků (tab. 1), které se v současné době testují u CLL v rámci klinických studií. Mezi tyto léky patří např. **lenalidomid**, imunomodulační látka s komplexním mechanismem účinku zahrnujícím antiproliferativní, protizánětlivý i antiangiogenní efekt. U CLL se v rámci klinických studií nyní zkouší lenalidomid jak v léčbě 1. linie, tak v léčbě relapsů i jako udržovací terapie u pacientů v remisi. Další látkou působící na mikroprostředí je **plerixafor**, antagonist receptoru CXCR4 pro chemokin CXCL12, vedoucí k mobilizaci buněk z mikroprostředí. Plerixafor se testuje u CLL s hypotézou, že uvolnění nádorových buněk z mikroprostředí usnadní působení jiných antileukemických léků. Dalšími léky testovanými u CLL jsou inhibitory antiapoptotických Bcl-2 proteinů, jako je látka **ABT-263 (navitoclax)** a **ABT-737**, nebo kinázové inhibitory, jako je např. **ibrutinib (PCI-32765)**, ireverzibilní inhibitor Brutonovy tyrosinkinazy, který prokázal svou účinnost v klinických studiích fáze I/II jak samotný, tak v kombinaci s imunochemoterapií. Užívá se perorálně a vede především k rychlému zmenšení nádorové masy. V současné době probíhá klinická studie fáze III s ibrutinibem v kombinaci s rituxima-

bem a bendamustinem pro relabované či refrakterní CLL. **GS 1101 (CAL101)** reverzibilní inhibitor fosfatidil-inositol-3-kinázy (PI3K) a **dinaciclib** – potentní inhibitor cyklin-dependentních kináz, jsou také nyní testovány v rámci klinických studií u pacientů s CLL. Udržovací terapie, s cílem prodloužení období do relapsu či progresu, není dosud v běžné praxi u CLL zavedena. Aktuálně se testuje několik léků, jako např. rituximab či lenalidomid, ale definitivní závěry zatím nejsou k dispozici.

Závěr

S rozšiřujícími se poznatky o patogenezi CLL a novými léčebnými možnostmi se tato choroba z původně nevyléčitelného onemocnění stává nemocí, u níž je možné terapií navodit dlouhotrvající kompletní remisi i na molekulární úrovni. Vývoj nových léků a léčebných kombinací postupuje rychle vpřed, a poskytuje tak naději na další zlepšování prognózy pacientů s CLL.

Literatura

1. Trnny M, Schwarz J, Pavlik T et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia – population based study. In: ASH Annual Meeting Abstracts 2011.
2. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY et al. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2009; 94: 647–653.
3. Burger JA. Nurture versus nature: the micro-environment in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 96–103.

4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.

5. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–3391.

6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.

7. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4079–4088.

8. Obrtlíková P et al. Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Related Prolonged Cytopenia Is Frequent and Adverse Factor Affecting Survival of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *ASH Annual Meeting abstracts* 2012; 120: 1790.

9. Smolej L et al. Low-Dose Fludarabine and Cyclophosphamide Combined with Rituximab In the Treatment of Elderly/Comorbid Patients with chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): Preliminary Results of Project Q-Lite by Czech CLL Study Group. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116: 2466.

10. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008; 111: 1094–1100.

MUDr. Petra Obrtlíková, Ph.D.

www.vfn.cz

e-mail: petra.obrtlíková@vfn.cz;

petra.obrtlíková@seznam.cz

Doručeno do redakce: 6. 5. 2013