

# Léčba relabované chronické lymfocytární leukemie

**Martin Špaček**

I. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je častou lymfoidní malignitou charakterizovanou heterogenním klinickým průběhem. Pacienti v první linii i v relapsech vyžadují protileukemickou terapii pouze v případě aktivní choroby. S příchodem nových cílených léků prochází terapie CLL v současné době zásadními změnami. Terapie první linie může být zopakována, jestliže relaps nastal alespoň 24–36 měsíců po chemoimunoterapii a pokud byla vyloučena aberace *TP53*. V případě, že relaps nastane dříve, měla by být léčba změněna s využitím nových léků jako je ibrutinib, idelalisib či venetoklax. Dva kinázové inhibitory ibrutinib a idelalisib inhibují signální dráhy B-buněčného receptoru (BCR), zatímco venetoklax je selektivní Bcl-2 inhibitor. Všechny tyto látky prokázaly významnou účinnost u pacientů s relabovanou CLL, včetně pacientů s vysoce rizikovou delecí chromozomu 17p a/nebo mutací *TP53*. Tento článek shrnuje možnosti terapie u pacientů s relapsem CLL.

**Klíčová slova:** chronická lymfocytární leukemie, CLL, ibrutinib, idelalisib, venetoklax.

## Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is common lymphoid malignancy characterized by a heterogeneous clinical course. Only patients with active disease require antileukemic therapy both in first-line and relapsed settings. With the introduction of novel targeted agents, treatment of CLL is currently undergoing a profound change. Frontline treatment may be repeated if the relapse occurs at least 24–36 months after chemoimmunotherapy and if *TP53* aberration was excluded. If relapse occurs earlier, therapy should be changed using new compounds like ibrutinib, idelalisib or venetoclax. The two kinase inhibitors ibrutinib and idelalisib inhibit B-cell receptor (BCR) signaling and venetoclax is a selective Bcl-2 inhibitor. All these agents have demonstrated remarkable activity in patients with relapsed CLL, including patients with high-risk deletion of the 17p chromosome and/or *TP53* mutation. This article reviews the potential therapeutic options for patients with relapsed CLL.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, CLL, ibrutinib, idelalisib, venetoclax.

## Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je u nás i na Západě nejčastějším typem leukemie u dospělých. Incidence je 5–6 případů na 100 000 obyvatel za rok. Jedná se o maligní proliferaci ze zralých B lymfocytů, které vykazují typický imunofenotyp (zejména koexpresi znaků CD19, CD5, CD23). Onemocnění typicky postihuje zejména starší pacienty, medián věku při diagnóze se pohybuje kolem 70 let a přibližně pouze třetina nemocných je diagnostikována ve věku do 65 let. Klinicky se jedná o chorobu s variabilním

průběhem, někteří nemocní přežívají až desítky let bez nutnosti léčby, zatímco u jiných má onemocnění agresivní průběh s nutností zahájení terapie záhy po diagnóze. Dosud platí koncept, že léčení jsou pouze pacienti s aktivní chorobou (v první linii i v relapsech), protože časné zahájení terapie nepřináší pro pacienty žádný benefit. Proto jsou k léčbě podle obecně uznávaných mezinárodních kritérií indikováni až pacienti s pokročilým onemocněním v klinickém stadiu III/IV dle Raije, nebo pacienti s jasným průkazem aktivity choroby (tabulka 1) – např. s nálezem

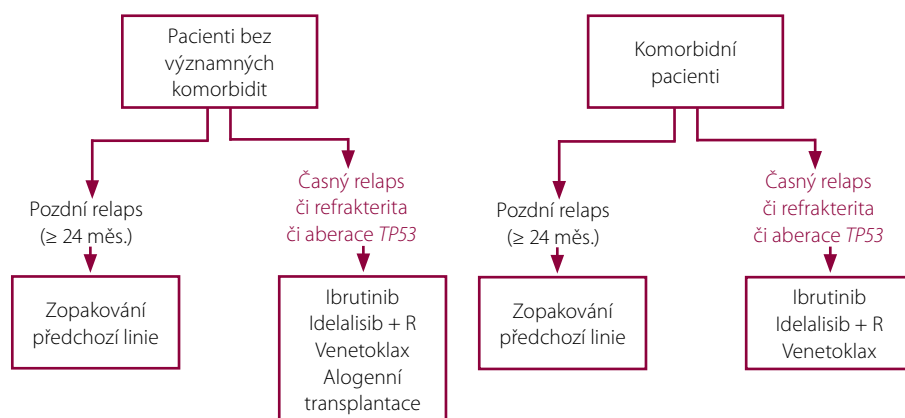
masivní či symptomatické lymfadenopatie nebo hepato/splenomegalie, případně pacienti s jednoznačně vyjádřenými B-symptomy (významné hubnutí, výrazné noční pocení, těžká únava, neinfekční teploty) (1).

Základem první linie léčby CLL jsou v současnosti stále chemoterapeutické režimy s anti-CD20 protilátkou. U mladších nemocných v dobrém stavu je standardem chemoimunoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), který vedl k výraznému zlepšení léčebných odpovědí i celkového přežití (OS)

**Tab. 1.** Kritéria aktivity choroby vedoucí k zahájení terapie u CLL

|   |  |
|---|--|
| ■ | Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.   |
| ■ | Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.  |
| ■ | Masivní lymfadenopatie (tj. > 10 cm v největším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.   |
| ■ | Progresivní lymfocytóza se vzestupem > 50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod $50 \times 10^9/l$ je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.   |
| ■ | Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.   |
| ■ | Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nechtěný úbytek hmotnosti <math>\geq 10\%</math> v průběhu předchozích 6 měsíců.</li> <li>■ Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti).</li> <li>■ Horečky nad <math>38^\circ\text{C}</math> po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce.</li> <li>■ Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce.</li> </ul> |

**Obr. 1.** Schéma léčby relabující/refrakterní CLL



pacientů. U starších pacientů nad 65 let nebo u pacientů s přidruženými onemocněními je možností podání méně intenzivní léčby kombinace BR (bendamustin, rituximab). Při přítomnosti významných komorbidit či ve vyšším věku je hlavním léčebným režimem obinutuzumab s chlorambucilem.

Velkou změnou v léčbě CLL byl v posledních letech příchod nových malých molekul, které cíleně zasahují zejména do specifických signálních drah. V roce 2019 jsou pro léčbu CLL schváleny Evropskou lékovou agenturou (EMA) celkem tři molekuly: ibrutinib, idelalisib a venetoklax (tabulka 2). Tyto léky významně zlepšily prognózu zejména pacientů s relabující/refrakterní chorobou, a to včetně prognosticky nejméně příznivé skupiny nemocných s delecí 17p a/nebo mutací *TP53*.

U mladších fit nemocných s prognosticky nepříznivou CLL zůstává potenciálně kurativní terapeutickou modalitou alogenní transplantace hematopoetických buněk. Ta je však zatížena značnou morbiditou a mortalitou, a proto je pro-

veditelná jen u velmi malé skupiny vybraných mladších nemocných v dobrém stavu, u kterých jsou vyčerpány jiné možnosti terapie.

## Chemoimunoterapie

Chemoimunoterapie zatím zůstává hlavní terapeutickou modalitou v první linii léčby u většiny pacientů s CLL (2). Pokud je ale zjištěna aberace *TP53* (tj. delecí 17p a/nebo mutace genu *TP53*), potom by mělo být již v první linii zváženo podání cílené terapie.

V případě relapsů záleží volba léčebného režimu nejen na celkovém stavu pacienta (komorbidita, věk), ale také na délce odpovědi na předchozí terapii. Pacienti s pozdním relapsem po chemoimunoterapii, u kterých trvala léčebná odpověď minimálně 24–36 měsíců, mohou profitovat z opakované aplikace chemoimunoterapie (2). V praxi se zpravidla ale neopakuje stejný chemoimunoterapeutický režim, ale zvolí se jiná alternativa, např. režim BR po předchozím FCR apod. (v relapsu většinou již vyšší věk, více komorbidit atd.). V některých klinických situa-

cích, např. při koincidenci relapsu CLL s aktivní autoimunitní hemolytickou anémií (AIHA) lze použít režim RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexamethason).

V případě časných relapsů (do 24–36 měsíců), při refrakterní chorobě (tj. nedosažení odpovědi na terapii nebo progresi do 6 měsíců od ukončení terapie) nebo při nálezů delecí 17p/mutace *TP53* je nutné změnit léčebný přístup a použít cílenou léčbu inhibitory BCR či Bcl-2 (viz obrázek 1).

## Ibrutinib

B buněčný receptor (BCR) je nezbytný pro vývoj, proliferaci a přežití B lymfocytů a má zásadní roli i v patogenezi maligních B-lymfocytů u CLL. Stimulace BCR vede k aktivaci několika intracelulárních signálních drah, včetně aktivace Brutonovy tyrozinikázy (BTK) a fosfatidylinositol 3-kinázy (PI3K). Tyto poznatky o patogenezi vedly k vývoji nových molekul, tzv. BCR inhibitorů, které cíleně inhibují jednotlivé kinázy v signálních drahách BCR. Prvním BCR inhibitorem schváleným pro použití u CLL byl v roce 2014 ibrutinib, následovaný ve stejném roce idelalisibem. V registrační studii fáze III RESONATE se porovnával ibrutinib (420 mg 1x denně p.o.) s ofatumumabem u celkem 391 předléčených pacientů s CLL (3). V obou ramenech byl medián věku 67 let, medián předchozích terapií byl 3 u ibrutinibu a 2 u ofatumumabu. Nejlepší celková odpověď podle nezávislého hodnocení byla 63 % v rameni s ibrutinibem (z toho 43 % PR a 20 % PR-L) a 4 % u ofatumumabu. Rovněž přežití bez progresi (PSF) bylo signifikantně lepší u ibrutinibu (medián nebyl dosažen) proti ofatumumabu (medián 9,4 měsíce). Ve 12 měsících bylo celkové přežití (OS) 90 % u ibrutinibu a 81 % u ofatumumabu. Četnost odpovědi na léčbu byla u všech pacientů stejná bez ohledu na základní charakteristiky a prognostické faktory. V případě pacientů s delecí 17p byl medián PFS 5,8 měsíců u ofatumumabu, zatímco u ibrutinibu nebyl dosažen.

Celkově byla léčba ibrutinibem velmi dobře tolerována, mezi relativně specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu byly pozorovány fibrilace síní a krvácivé příhody. Nežádoucí účinky stupně  $\geq 3$  častější v rameni s ibrutinibem zahrnovaly průjem (4 % vs. 2 %) a fibrilaci síní (3 % vs. 0 %). Nežádoucí účinky zahrnující všechny krvácivé příhody byly častější u ibrutinibu (44 %)

**Tab. 2.** Nové malé molekuly schválené pro terapii chronické lymfocytární leukemie

| Látka                                | Mechanismus účinku                                  | SPC indikace u CLL   | Dávkování                               | Poznámka   |
|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Ibrutinib, obchodní název Imbruvica  | Inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy (BTK)             | V monoterapii indikován k léčbě dosud neléčené CLL. V monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.   | 420 mg 1x denně p.o. (tj. 3 tbl 140 mg) | Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii; riziko fibrilace síní. Interakce s inhibitory CYP3A4. |
| Idelalisib, obchodní název Zydelig   | Inhibitor fosfatidylinositol 3-kinázy delta (PI3Kδ) | V kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu, nebo jako léčba první linie při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba.  | 150 mg 2x denně p.o.                    | Hlavní nehematologické nežádoucí účinky: elevace jaterních transamináz, průjem/kolitida, pneumonitida. Povinná profylaxe PJP.  |
| Venetoklax, obchodní název Venclyxto | Inhibitor Bcl-2                                     | V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL:<br>■ s delecí 17p nebo mutací genu <i>TP53</i> u pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo<br>■ s absencí delece 17p nebo mutace genu <i>TP53</i> u pacientů, u nichž selhala chemoimuniterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. | 400 mg 1x denně (tj. 4 tbl 100 mg)      | Hlavní nehematologický nežádoucí účinek: syndrom nádorového rozpadu (TLS), proto nutné postupné navyšování dávky za pečlivé monitorace. Interakce s inhibitory CYP3A.                      |

proti ofatumumabu (12 %), ale převážně se jednalo o petechie a ekchymózy a nebyl pozorován rozdíl v incidenci závažných krvácivých příhod stupně  $\geq 3$ .

Relativně specifické nežádoucí účinky ibrutinibu je potřeba v praxi pečlivě sledovat. Nebytné je ibrutinib vysazovat před chirurgickými výkony (u větších výkonů 7 dní předem) a pečlivě zvažovat souběžnou antikoagulační či antiagregační terapii. V případě potřeby by preferenčně měly být použity přímé inhibitory koagulace (DOAC) kromě dabigatranu (4).

Důležité je také dávat pozor na lékové interakce, zejména s inhibitory cytochromu CYP3A4 a případně dávku ibrutinibu adekvátně snížit nebo dočasně přerušit (mezi inhibitory CYP3A4 patří např. běžně používané léky jako flukonazol, ciprofloxacin, klarithromycin, verapamil, amiodaron apod.).

## Idelalisib

Idelalisib je první selektivní perorální PI3Kδ inhibitor, který na rozdíl od pan-PI3K inhibitorů nevykazuje významnou cytotoxicitu k normálním NK buňkám a T lymfocytům. V registrační studii bylo celkem 220 pacientů s relapsem CLL léčeno v rameni rituximab s idelalisibem nebo rituximab s placebem (5). Iničiální dávka intravenózního rituximabu byla 375 mg/m<sup>2</sup>, následovaná 4 dávkami 500 mg/m<sup>2</sup> každé 2 týdny a dále 3 dávkami každé 4 týdny. Idelalisib byl podáván perorálně v dávce 150 mg 2x denně. Medián věku zařazených pacientů byl 71 let (rozmezí

48–90 let), nemocní měli medián 3 předchozí linie terapie. Medián PFS byl 5,5 měsíce ve skupině rituximabu s placebem a nebyl dosažen ve skupině s idelalisibem. Ve 12 měsících bylo celkové přežití 92 % u pacientů dostávajících idelalisib vs. 80 % u ramene s placebem ( $p = 0,02$ ), celková odpověď (vše PR) byla 81 % u rituximabu s idelalisibem vs. 13 % u rituximabu s placebem. Léčba idelalisibem byla celkově dobře tolerována, opět ale s výskytem některých specifických nehematologických nežádoucích účinků. Mezi hlavní patřily elevace jaterních transamináz (v naprosté většině případů reverzibilní), průjem/kolitida a pneumonitida. V běžné praxi se nejčastěji setkáváme s průjemem/kolitidou, který může vzniknout kdykoli v průběhu léčby. Rozlišuje se průjem/kolitida stupně závažnosti 1/2, který vzniká zpravidla časně (medián 1,5 měs. po zahájení terapie), obvykle k úpravě stačí režimová opatření (dieta), symptomatická terapie (např. loperamid) a dočasná přerušení léčby (6). V některých případech ale může vzniknout i těžký průjem/kolitida stupně 3/4, většinou později až několik měsíců po zahájení léčby (medián vzniku 7,1 měs. po zahájení terapie). V tomto případě se jedná o lymfocytární kolitidu na autoimunitním podkladě, nezbytné je opět přerušení terapie idelalisibem, infekční screening a zpravidla je nutné i podání kortikosteroidů (enterálně či systémově).

V některých studiích byl rovněž zaznamenán vyšší výskyt infekcí, včetně CMV reaktivity a pneumocystové pneumonie (PJP), a proto je

u pacientů na terapii idelalisibem doporučována profylaxe PJP (sulfamethoxazol + trimethoprim) a dále pravidelné monitorování CMV DNA.

## Venetoklax

Kromě inhibice BCR je dalším terapeutickým cílem protein Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Jedná se o důležitý antiapoptotický protein, který hraje podstatnou roli v patogenezi více typů nádorů a který je zvýšeně exprimován rovněž u CLL. Venetoklax je první perorální selektivní Bcl-2 inhibitor schválený pro použití v léčbě CLL. V prvních klinických studiích prokázal významnou a rychlou klinickou aktivitu, což ale bylo provázeno zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome – TLS). To vedlo k nutnosti postupného zahajování léčby za pečlivé klinické a laboratorní monitorace. Zavedení postupné eskalace dávky na začátku léčby (zahájení s dávkou 20 mg/den se zvyšování vždy po týdnu na 50 mg, 100 mg, 200 mg až na finální dávku 400 mg 1x denně p.o.) podstatně snížilo riziko klinicky významného TLS.

Stilgenbauer et al. publikovali v roce 2016 výsledky studie fáze II, do které bylo zařazeno 106 pacientů s CLL s prokázanou delecí 17p, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii (7). Celková odpověď na léčbu byla 85 % (kompletní remise v 8 %). Oproti BCR inhibitorům, které v monoterapii u relabovaných pacientů dosahují zpravidla pouze parciální remise (případně PR s lymfocytózou), vykazuje významná část pacientů na monoterapii venetoklaxem dokonce

nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc v periferní krvi i kostní dřeni.

Venetoklax je v současnosti indikován pro léčbu nemocných s delecí 17p či mutací *TP53* po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitory BCR a pro léčbu nemocných bez delecí či mutace *TP53* po selhání chemoimunoterapie a léčby BCR inhibitory. Venetoklax proto představuje aktuálně hlavní možnost po selhání léčby ibrutinibem či idelalisibem.

Recentně byly publikovány výsledky randomizované studie fáze III (MURANO), kde u pacientů s relapsem či refrakterní CLL dosáhla signifikantně lepších výsledků kombinace venetoklax + rituximab oproti režimu BR, PFS ve 2 letech bylo 84,9 % v rameni venetoklax + rituximab a 36,3 % u BR (8). Z pohledu cílené léčby je studie navíc zajímavá konceptem fixní délky terapie (venetoklax byl podáván po dobu 2 let). Dosud byly cílené léky (ibrutinib, idelalisib i venetoklax) podávány kontinuálně až do progresu CLL nebo do nepřijatelné toxicity. To s sebou samozřejmě nese některé nevýhody, ať už se jedná o nižší compliance v průběhu času nebo ekonomickou zátěž. Jaké ale bude postavení kombinace venetoklax + rituximab

oproti monoterapii venetoklaxem v terapeutických algoritmech není v současné době jednoznačné.

## Alogenní transplantace

Alogenní transplantace krvetvorných buněk se dosud považuje za jedinou potenciálně kurabilní metodu u CLL. Je však zatížena značnou mortalitou (v prvních 2 letech až 30 %) a navíc v významné části pacientů je kvalita života omezena chronickou reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) (9). Proto je v současné době alogenní transplantace zvažována pouze u mladších nemocných v celkově dobrém stavu a s prognosticky vysoce nepříznivou CLL (časný relaps nebo refrakterita na chemoimunoterapii, delecí 17p a/ nebo mutace *TP53*), a to zpravidla až po selhání první cílené terapie (10).

## Závěr

V současnosti je již většina pacientů s relabující CLL léčena některým z cílených léků. Chemoimunoterapie může být v některých případech v relapsu zopakována, pokud předchozí léčebná odpověď trvala minimálně 24 měsíců (lépe 36 měsíců) a pokud nebyla prokázána abe-

race *TP53*. Cílené malé molekuly přinesly výrazné zlepšení odpovědí na léčbu i přežití pacientů, a to zejména u prognosticky nejrizikovějších CLL s aberací *TP53*. V praxi je zprvu nasazován BCR inhibitor, výběr konkrétního preparátu (ibrutinib nebo idelalisib + rituximab) bývá proveden zejména podle přítomnosti komorbidit a podle předpokládaných specifických nežádoucích účinků. Venetoklax v současné době (stav 31. 3. 2019) nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění (nutné žádat revizního lékaře o schválení) a je hlavní možností léčby při selhání léčby BCR inhibitory.

S příchodem nových léků vyvstala řada otázek, mezi které patří např. délka podávání cílené léčby (kontinuální či časově omezená), kombinace cílených léků a chemoterapie i imunoterapie, vzájemné kombinace cílených léků apod. V současnosti probíhají desítky klinických studií, které by měly zodpovědět alespoň některé z těchto otázek. Rovněž je testována řada nových cílených léků, které mohou významně rozšířit terapeutické možnosti zejména u pacientů s relapsem CLL.

*Práce byla podpořena programem  
Progres Univerzity Karlovy.*

## LITERATURA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018; 131(25): 2745–2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26(Suppl 5): v78–v84. doi:10.1093/annonc/mdv303.
3. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 213–223. doi:10.1056/NEJMoa1400376.
4. de Weertdt I, Koopmans SM, Kater AP, et al. Incidence and

- management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica*. 2017; 102(10): 1629–1639. doi:10.3324/haematol.2017.164103.
5. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(11): 997–1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226.
6. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: Expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(10): 2779–2786. doi:10.3109/10428194.2015.1022770.
7. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 768–778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5.
8. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(12): 1107–1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976.
9. Dreger P, Schtelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: Stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014; 124(26): 3841–3849. doi:10.1182/blood-2014-07-586826.
10. Doubek M, Špaček M, Pospíšilová Š, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018. *Transfúze Hematol Dnes*. 2018; 24(3): 208–220.