

Rituximab-venetoklax ve druhé linii léčby chronické lymfocytární leukemie u pacienta s mutací TP53

Tereza Shokralla, Martin Špaček

I. interní klinika – klinika hematologie VFN a 1. LF UK, Praha

Aktuálně dostupná data z klinických studií jednoznačně dokládají benefit cílené terapie oproti chemoimunoterapii v léčbě relabované či refrakterní chronické lymfocytární leukemie (R/R CLL). Jednou z dominantně používaných modalit cílené léčby je kombinace antiCD20 protilátky rituximabu a inhibitoru antiapoptotického proteinu BCL-2 venetoklaxu, jejíž efektivita a bezpečnost byly prokázány v rámci studie Murano. Hlavními výhodami tohoto režimu je časově limitovaná terapie, vysoké procento dosažených dlouhotrvajících léčebných odpovědí a vysoké procento hlubokých remisí na úrovni měřitelné reziduální choroby (MRD). Časově limitovaná terapie také umožňuje diskuzi o možnosti opakování léčby v případě laboratorního či klinického relapsu. Robustní data podporující tento přístup však zatím chybí. Venetoklax navíc dosahuje velmi dobrých výsledků i ve skupině vysoce rizikových pacientů s mutací TP53. Z nežádoucích účinků je třeba jmenovat především syndrom z nádorového rozpadu během ramp-up periody a cytopenie vyskytující se v průběhu léčby. Naše kazuistika dokumentuje případ pacienta s chronickou lymfocytární leukemií, včetně prokázané mutace TP53, u kterého byla ve druhé linii léčby použita kombinace rituximab-venetoklax (R-Ven) s velmi dobrou klinickou odpovědí.

Klíčová slova: relabovaná/refrakterní chronická lymfocytární leukemie, venetoklax, rituximab, mutace TP53.

Rituximab-venetoclax in the second line of treatment of chronic lymphocytic leukemia in a patient with TP53 mutation

Currently available data from clinical trials clearly demonstrate the benefit of targeted therapy over chemoimmunotherapy in the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). One of the predominantly used modalities of targeted therapy is the combination of the antiCD20 antibody rituximab and the BCL-2 antiapoptotic protein inhibitor venetoclax, whose efficacy and safety were confirmed in the Murano trial. The main advantages of this regimen are the time-limited therapy, the high percentage of long-lasting treatment responses and the high percentage of deep remissions at the measurable residual disease (MRD) level. In addition, the time-limited therapy allows discussion of the possibility of repeating the treatment in case of laboratory or clinical relapse. However, robust data supporting this approach are still lacking. Venetoclax also achieves very good results in the group of high-risk patients with TP53 mutation. Among the side effects, it is important to mention tumor-lysis syndrome during the ramp-up period and cytopenias occurring in the course of treatment. Our case report documents the case of a patient with chronic lymphocytic leukemia, including a proven TP53 mutation, in whom the rituximab-venetoclax combination (R-Ven) was used as a second-line treatment with a very good clinical response.

Key words: relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, venetoclax, rituximab, TP53 mutation.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Onkologie**. 2024;18(2):98-102
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.018>
 Článek přijat redakcí: 5. 2. 2024
 Článek přijat k tisku: 25. 2. 2024

MUDr. Tereza Shokralla
 tereza.shokralla@vfn.cz

INZERCE

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je monoklonální onemocnění vycházející ze zralých B-lymfocytů. Se svou incidencí 6 nových případů na 100 000 obyvatel za rok patří v České republice mezi nejčastější hematologické malignity dospělých (1). Typicky je diagnostikována u starších pacientů nad 70 let věku. Mezi klasické projevy patří lymfadenopatie, splenomegalie a celkové příznaky jako hubnutí, noční poty, či febrilie. V pokročilejších fázích nemoci se mohou přidat příznaky spojené s infiltrací kostní dřeně a anemizací či trombocytopenií. U velké části pacientů je nemoc zpočátku asymptomatická a bývá diagnostikována náhodně vyšetřením krevního obrazu z jiného důvodu. Průběh onemocnění bývá pomalý, ale existují i agresivní formy nemoci, které se typicky vyznačují kumulací genetických mutací, včetně aberace TP53, a často vyžadují okamžité zahájení terapie. Prognóza je všeobecně příznivá, a to především v posledních letech, kdy se užívání cílených molekul v léčbě CLL, a to jak v první linii, tak u relapsů, stalo všeobecným trendem. Mezi tyto molekuly patří především inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy idelalisib a inhibitor BCL-2 venetoklax. Nevýhodou těchto preparátů v monoterapii je především potřeba kontinuální terapie, která s sebou nese riziko vzniku lékové rezistence či kumulace nežádoucích účinků. Z toho důvodu se nyní pozornost soustředí na využití kombinace cílených léků v rámci časově omezené terapie. Tato kazuistika dokumentuje případ pacienta s 1. relapsem CLL, s vysoce rizikovou mutací genu TP53, u kterého byla v rámci časově omezené léčby úspěšně použita kombinace rituximabu s venetoklaxem.

Kazuistika

V prosinci 2015 byl do našeho centra odeslán 72letý pacient s nově vzniklou krční lymfadenopatií (dle USG 6/2015, které bylo provedené po prodělané tonzilitidě, bilaterálně zvětšené lymfatické uzliny o velikosti 6–11 mm) a leukocytózou $26,7 \times 10^9/l$ s 82,7 % lymfocytů v krevním diferenciálu, ostatní parametry krevního obrazu, renální a jaterní testy v normě. Pacient byl v době prvního vyšetření u nás celkově v dobrém stavu, z komorbidit byl léčen zejména pro

diabetes mellitus 2. typu na intenzifikovaném inzulinovém režimu, dále pro thyreotoxikózu a hypercholesterolemii. Fyzikální vyšetření bylo bez přítomnosti hmatné lymfadenopatie, ze subjektivních potíží pacient udával pouze noční pocení při hyperfunkci štítné žlázy, bez dalších celkových příznaků. Bylo doplněno USG břicha s nálezem mírné splenomegalie (135×65 mm), bez přítomnosti abdominální lymfadenopatie. Vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií pak v populaci leukocytů prokázalo 80,5 % monoklonálních B-lymfocytů, fenotypem odpovídající CD38 negativní chronické lymfocytární leukemii (pozn. negativita znaku CD38 patří k příznivým prognostickým faktorům; pacienti s CD38 negativní CLL mají statisticky delší dobu do zahájení léčby i celkové přežití a liší se v řadě dalších klinických a laboratorních parametrů) (2). Z dalších prognostických faktorů byl prokázán nemutovaný stav IgHV a cytogeneticky normální nález pouze s minoritní delecí genu TP53 ve 2 % interfází jader (nález pod cut-off). Vzhledem k nízkému klinickému stadiu Rai II/Binet A a absenci klinických potíží nebyla v době diagnózy indikace k zahájení terapie a pacient byl dále observován. V květnu 2019 došlo k 1. progresi do klinického stadia Rai IV/Binet C, s anémií (Hb 108 g/l) a trombocytopenií

($87 \times 10^9/l$), s generalizovanou lymfadenopatií především v retroperitoneu a na mesenteriu, kde byly přítomny splývající masy o velikosti 60×42 mm (Obr. 1). Pacient byl indikován k terapii šesti cyklů kombinace bendamustin-rituximab. Léčba probíhala od srpna 2019 do ledna 2020, od 3. cyklu s redukcí bendamustinu na 70 mg/m^2 pro opakované neutropenie grade 3–4. Klinicky došlo k ústupu krční lymfadenopatie a lymfocytózy. Dle restagingového CT vyšetření po ukončení léčby ovšem přetrvávala generalizovaná lymfadenopatie, dokonce s mírnou progresí v abdominální oblasti (Obr. 2). Stav byl tedy hodnocen jako stabilní choroba. Dále byla v květnu 2020 nově prokázána mutace genu TP53. Vzhledem k chemorefrakternosti onemocnění a vysoce rizikové aberaci TP53 byla dále zvažována léčba BTK inhibitory, případně léčba kombinací R-Ven. Pacient byl v té době stále ve velmi dobrém celkovém stavu, ECOG 0, a vzhledem k aktivnímu životnímu stylu preferoval časově limitovanou terapii. Proto byla v červnu 2020 zahájena 2. linie léčby kombinací R-Ven. Terapie byla opět komplikována neutropenií grade 4, kvůli které byla léčba přibližně měsíc po zahájení na 21 dní pozastavena. Další komplikací byla bilaterální pneumonie v terénu neutropenie, bez záchytu původce, která si vyžádala dvouměsíční přerušení léčby

Obr. 1. CT trupu při první progresi CLL 5/2019



od srpna do října 2020. Dle restagingového CT bylo, i přes opakované přerušení léčby a podávání venetoklaxu pouze v redukované dávce 100 mg/den, v září 2020 dosaženo kompletní remise. Další infekční komplikace se dostavila na konci listopadu 2020 v podobě uroinfektu s vysokými febriliemi a léčba byla proto znovu na 30 dní přerušena. Po znovuzahájení byla dávka venetoklaxu pozvolna titrována během dalších 9 měsíců s ohledem na hodnoty neutrofilů v krevním obraze až do dosažení plné dávky 400 mg/den. V následujícím průběhu léčby byl pacient zajištěn pravidelným podáváním filgrastimu (rekombinantní humánní faktor stimulující kolonie granulocytů – G-CSF). Další přerušení léčby, či redukce dávkování již nebyly potřebné, a to i přes prodělanou nákazu covidem-19 v lednu 2022, která u nemocného při zajištění antivirotiky proběhla téměř asymptomaticky. Po ukončení terapie došlo k úplné normalizaci krevního obrazu a dle CT vyšetření bylo prokázáno dosažení kompletní remise (Obr. 3). Průtokovou cytometrií byla zjištěna pozitivní MRD při přítomnosti 0,01 % CLL buněk z populace leukocytů (LoD = 0,003 %/senzitivita = $10e-4$). K dnešnímu dni je pacient více než rok po ukončení terapie v celkově dobrém stavu, v trvající remisi onemocnění, bez klinických či laboratorních známek relapsu.

Diskuze

Venetoklax je inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 a základním principem jeho fungování je spuštění programované buněčné smrti v buňkách CLL, a to mechanismem, který je nezávislý na proteinu p53. Efekt u pacientů s R/R CLL a rizikovou mutací TP53 byl potvrzen ve studii fáze 2, kde celková odpověď (ORR) na léčbu venetoklaxem byla při mediánu sledování 12,1 měsíce 79,2 % (3). V návaznosti na tyto poznatky byl venetoklax nejprve schválen v monoterapii právě u této vysoce rizikové skupiny předléčených pacientů s aberací TP53 (4). Následně byl na základě studie Murano schválen i v kombinaci s antiCD20 protilátkou rituximabem pro všechny pacienty s R/R CLL. V této studii fáze 3 byl srovnáván režim bendamustin-rituximab (BR) s režimem R-Ven. K dnešnímu dni jsou již dostupná finální data ze sedmiletého sledování, která ukazují be-

Obr. 2. CT trupu po ukončení 1. linie terapie (BR), hodnoceno jako stabilní choroba 4/2020



Obr. 3. CT trupu po ukončení 2. linie terapie (R-Ven), hodnoceno jako kompletní remise 9/2022



nefit cílené léčby oproti chemoimunoterapii. Při mediánu sledování 85,7 měsíců byl medián přežití bez progresu (PFS) ve skupině R-Ven 54,7 měsíců oproti 17 měsícům u pacientů léčených režimem BR. Tento efekt byl znatelný především v kohortě pacientů s nedetekovatelnou reziduální chorobou po ukončení léčby (medián PFS 52,5 měsíce

u MRD negativních při ukončení léčby vs. 18 měsíců u MRD pozitivních). Rozdíl byl i v celkovém přežití (OS), kdy ve skupině R-Ven dosahovalo sedmileté přežití 69,6 % ve srovnání s 51 % u bendamustinového režimu (5). Naše kazuistika příhodně dokumentuje případ pacienta, který byl léčen jak kombinací BR, tak kombinací R-Ven, a zatímco na

BR byl zcela refrakterní, při podání režimu R-Ven se podařilo dosáhnout přetrvávající kompletní remise.

Z nežádoucích účinků, se kterými se setkáváme v rámci léčby dle protokolu R-Ven, se jedná především o neutropenii a s ní související infekční komplikace, dále pak o syndrom z nádorového rozpadu (TLS) při zahájení léčby, a vzácněji i o reakce spojené s infuzí (IRR) při podávání rituximabu. V již zmíněné studii Murano byla neutropenie grade 3–4 pozorována u 57,7 % pacientů a byla také nejčastějším důvodem k přerušení léčby (6). Příklad našeho pacienta rovněž dokumentuje neutropenické a infekční komplikace, které vedly k opakovanému přerušení léčby a nutnosti dlouhodobě redukovat dávku venetoklaxu. Příznivé je, že i přes tyto komplikace se podařilo dosáhnout výborného léčebného efektu.

Co se týče dalších nežádoucích účinků, syndromu z nádorového rozpadu se dá efektivně předcházet dodržáním postupné eskalace dávky venetoklaxu v pětítýdenním schématu (s počáteční dávkou 20 mg/den až k cílové dávce 400 mg/den) a pečlivým laboratorním monitorováním. U pacientů s vysokým rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů $> 25 \times 10^9/l$ a velikostí lymfatických uzlin > 5 cm nebo jakákoliv lymfatická uzlina > 10 cm) je doporučena i krátkodobá monitorace za hospitalizace při prvním podání venetoklaxu a při první eskalaci dávky. Hospitalizace může být zvažena rovněž u pacientů se středním rizikem TLS (absolutní počet lymfocytů $> 25 \times 10^9/l$, nebo velikosti

lymfatických uzlin v rozmezí 5–10 cm) a u pacientů s renální dysfunkcí (7).

Velkou výhodou kombinace R-Ven oproti jiným cíleným preparátům podávaným v monoterapii je časově limitované schéma podávání (venetoklax na 2 roky, po dokončení ramp-up periody v kombinaci s šesti cykly rituximabu à 28 dní v dávce 375 mg/m² tělesného povrchu v prvním cyklu a v dávce 500 mg/m² tělesného povrchu ve všech dalších cyklech). To jednak zabraňuje kumulaci nežádoucích účinků, ale také předchází vzniku sekundární rezistence, která je často skloňovanou příčinou selhání terapie například u ibrutinibu či jiných kontinuálně podávaných BTKi. Navíc možnost dosažení hluboké dlouhotrvající remise bez nutnosti kontinuální terapie je důležitý faktor z hlediska kvality života nemocných, který například u našeho pacienta zásadně ovlivnil výběr léčebného protokolu.

Ačkoliv v současnosti nemáme k dispozici jasná doporučení k opakování terapie v terénu R/R CLL, časově omezená cílená léčba otevírá diskuzi i o této možnosti. Doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO) z roku 2020 již zmiňuje možnost opakování frontline terapie při dosažení dlouhodobé remise > 36 měsíců (8). Data ze studie Murano pak naznačují vysokou efektivitu opakování léčby R-Ven u pacientů s R/R CLL. Celková odpověď na léčbu u 25 pacientů, kteří podstoupili re-treatment, byla 72 % a medián PFS 23,3 měsíců (5). Než se tento postup stane součástí běžné praxe, bude pravděpodobně

potřeba odpovědět na velké množství otázek k určení správné strategie léčby. Jednou z nich je i často diskutované postavení MRD. Zatímco nyní slouží jako efektivní prognostický marker, je otázkou, zda se do budoucna hodnocení MRD stane součástí i léčebné strategie ve smyslu rozhodování o konsolidační léčbě či jejím včasné znovuzahájení při MRD konverzi. V současné době přibývá klinických studií, které sledují MRD jako jeden z koncových ukazatelů odpovědi na léčbu, ovšem zda časem dojde ke standardizaci tzv. MRD řízené terapie zůstává prozatím otázkou.

Závěr

Kombinace R-Ven představuje efektivní léčebnou možnost v terénu R/R CLL, a to i u chemorefrakterních pacientů s vysoce rizikovou mutací TP53. Hlavní předností oproti jiným cíleným lékům, např. BTKi, je časově omezená doba podávání, která jednak snižuje riziko kumulace nežádoucích účinků, jednak může být pro některé nemocné významným benefitem z hlediska kvality života. Z nežádoucích účinků je třeba myslet především na neutropenické komplikace a syndrom z nádorového rozpadu, který je ovšem ve většině případů dobře zvladatelný při dodržení správné eskalace dávky venetoklaxu a adekvátní monitorace pacienta. Výsledky studie Murano naznačují, že do budoucna by mohlo být možné i opakování stejného léčebného protokolu v případě následného relapsu. Jaké bude postavení MRD v léčebné strategii zatím není jasné.

LITERATURA

1. Hadrabová M. Chronická lymfocytární leukemie. Onkologie [Internet]. 2015;9(3):107-111[cited 2023 Nov 14]. Available from: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/03/03.pdf>.
2. Malavasi F, Deaglio S, Damle R, et al. CD38 and chronic lymphocytic leukemia: a decade later. Blood [Internet]. 2011;118(13):3470-3478 [cited 2024 Feb 28]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-275610>.
3. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. [Internet]. 2016;17(6):768-778 [cited 2023 Nov 16]. Available from: [doi:10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5).

4. Wierda WG, Tambaro FP. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. Blood [Internet]. 2020;135(17):1421-1427 [cited 2023 Nov 16]. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002841>.
5. Kater AP, et al. MURANO: Final 7 year follow up and retreatment analysis in venetoclax-rituximab (VenR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Hematological Oncology [Internet]. 2023;41:239-242 [cited 2023 Nov 20]. Available from: https://doi.org/10.1002/hon.3163_156.
6. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(12):1107-1120[cited

- 2023 Nov 20]. Available from: [doi:10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976).
7. Rogers KA. Managing Adverse Events in Chronic Lymphocytic Leukemia While Achieving Durable Remission: Strategies and Solutions. In: ASCO Daily News [Internet]. 2023 Jun 22. [cited 2023 Nov 23]. Available from: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/managing-adverse-events-chronic-lymphocytic-leukemia-while-achieving-durable-remission>.
8. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2020;32(1):23-33[cited 2023 Nov 26]. Available from: [doi:https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.09.019](https://doi.org/10.1016/j.jannonc.2020.09.019).