

Nové terapeutické možnosti liečby chronickej lymfocytovej leukémie

MUDr. Juraj Chudej, PhD.¹, MUDr. Juraj Sokol¹, MUDr. Matej Hrnčár², MUDr. Eva Mikušková³,
MUDr. Ľubica Váleková, PhD.¹, MUDr. Emília Flochová, PhD.¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM, Martin

²Onkologická klinika, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, NOÚ, Bratislava

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je príkladom lymfoproliferatívneho ochorenia, ktoré v minulosti nevzbudzovalo príliš veľký záujem. Myslí sa tým záujem o výskum nových inovatívnych molekúl v jeho liečbe. Z veľkej časti preto, že má chronický priebeh, mnoho ľudí s CLL žije relatívne dlhý život a nakoniec umierajú na príčiny nesúvisiace s CLL. Napriek zdánlivo nezaujímavému pozadiu CLL je pochopenie jej patogenézy a navrhovanie nových terapeutických možností výzvou. V nedávnom období boli schválené nové lieky na liečbu CLL (fludarabín, bendamustín a monoklonové protilátky ako alemtuzumab, rituximab a ofatumumab) a mnoho ďalších je v pokročilých fázach klinického výskumu. Tento článok sumarizuje v súčasnosti dostupné staré a nové terapeutické možnosti a poskytuje náčrt odporúčaní pre manažment liečby CLL v roku 2014.

Kľúčové slová: chronická lymfocytová leukémia, monoklonové protilátky, stratégia liečby CLL

New Therapeutic Opportunities in Chronic Lymphocytic Leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is an example of lymphoproliferative disease, which received little attention for decades. This means the interest in research of new innovative molecules in its treatment. Largely because it has a prolonged course, many persons afflicted by CLL live a relatively normal life and eventually die of causes unrelated to CLL. Despite this seemingly unexciting background, the task of understanding pathogenesis and designing new therapies in CLL has become a challenge. In recent years, several new drugs have been approved for CLL treatment (fludarabine, bendamustine, and the monoclonal antibodies as alemtuzumab, rituximab and ofatumumab) and many more drugs are in advanced stages of clinical research. This article summarizes the currently available old and new therapeutic tools and gives an integrated recommendation of how to manage CLL in 2014.

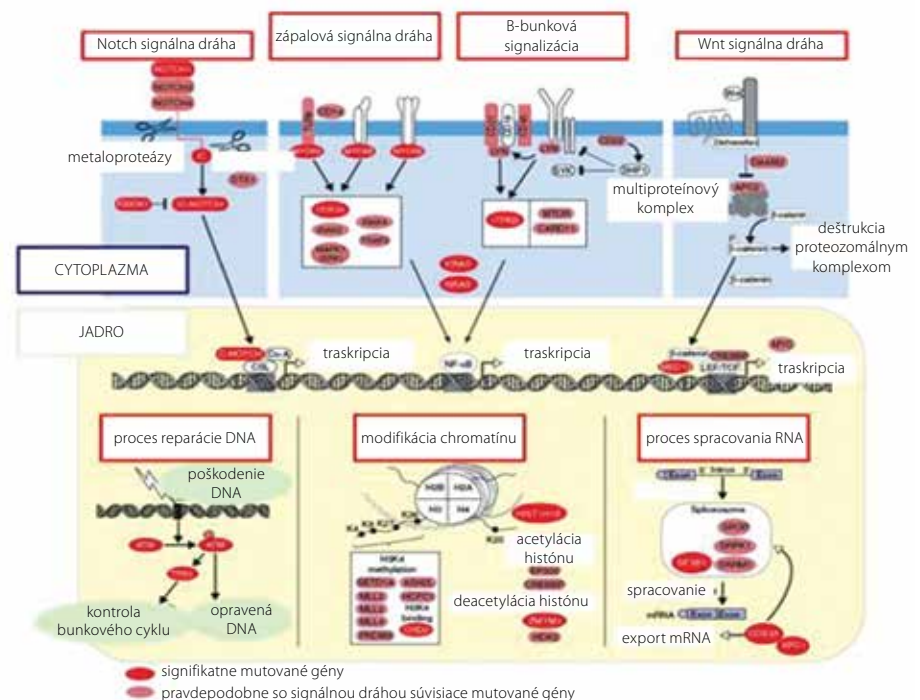
Key words: chronic lymphocytic leukemia, monoclonal antibodies, strategy of treatment of CLL

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(6): 371–375

Úvod

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je ochorenie vyššieho veku a najčastejšou leukémiou dospelej s incidenciou výskytu 3–4 prípady na 100 000 obyvateľov a rok. Je podmienená proliferáciou a akumuláciou morfológicky zdánlivo zdravých, ale funkčne nezrelých lymfocytov v krvi, kostnej dreni a lymfatickom tkanive (1, 2). Príčina je neznáma. Významnú úlohu v rozvoji ochorenia hrajú genetické zmeny na úrovni štyroch signálnych dráh (Notch signálna dráha, Wnt signálna dráha, zápalová signálna dráha a B-bunková signalizácia). Navyše sa zmeny pozorovali aj v intracelulárnych procesoch reparácie deoxyribonukleovej kyseliny (DNA), modifikácie chromatinu a v spracovaní ribonukleovej kyseliny (RNA), pozri obrázok 1 (3). Na stanovenie diagnózy CLL podľa NCIWG (The National Cancer Institute Working Group) sa vyžaduje prítomnosť $> 5 \times 10^9/l$ monoklonových B-lymfocytov v periférnej krvi po období troch mesiacov. Klonalita cirkulujúcich B-lymfocytov musí byť potvrdená prietokovou cytometriou. Charakteristickým imunofenotypom je CD5+, CD19+, CD20 (slabo+), CD23+, chýbanie CD79b a FMC7. Druhým kritériom, ktoré vyžaduje NCIWG, je nález malých, zrelej lymfocytov s úzkym lemom cytoplazmy a denzným jadrom bez jadierka

Obrázok 1. Genetické zmeny u pacientov s CLL (upravené podľa: Landau DA, Wu CJ, 2013)



v nátere periférnej krvi (4, 5). Vyšetrenie kostnej drene sa na stanovenie diagnózy CLL nevyžaduje. Ochorenie prebieha roky bez príznakov, často je zachytené náhodne, napríklad lekárom prvého

kontakty pri preventívnej prehliadke. V periférnej krvi je u 2/3 pacientov lymfocytóza, lymfadenopatia je obvyčajne generalizovaná, niekedy združená so splenomegáliou (50 % pacientov). Infekcie sú

hlavnou príčinou morbidita a mortality pacientov s CLL. Náchylnosť na infekcie je spôsobená na jednej strane abnormalitami imunitného systému pri základnom ochorení (poškodenie humorálnej a bunkovej imunity) a na druhej strane imunosupresívnou liečbou CLL (6).

Medián prežívania pacientov s CLL je približne 10 rokov, ale individuálna prognóza je extrémne variabilná. Ku klasickým prognostickým ukazovateľom patria predovšetkým klinické ukazovatele, kde rozsah ochorenia a jeho komplikácie vyjadrujú dva stagingové systémy, podľa Raia a Bineta (1). K moderným prognostickým ukazovateľom patrí napríklad: expresia znaku CD38 a ZAP-70 (zeta associated protein 70 kDa) na leukemických lymfocytoch, mutačný status génu pre ťažký reťazec imunoglobulínov, ako aj cytogenetické znaky (tabuľka 1) (4, 7).

Liečba pacientov s CLL

Vzhľadom na množstvo nových poznatkov o biológii, diagnostike a liečbe tejto zaujímavej diagnózy patrí jej manažment do rúk špecialistov – hematológov a onkológov. Indikácie na začatie liečby definuje NCI-SWG (National Cancer Institute-Sponsored Working Group) a novšie IWCLL (International Workshop on CLL) (8, 9). Vo všeobecnosti pacientov s nízkym rizikom (Rai 0 a Binet A) kontrolujeme bez liečby. Stratégiu „watch and wait“ aplikujeme aj u pacientov s intermediárnym rizikom Rai I – II a Binet B, ktorí nejavia známky aktívnej choroby. K indikáciám na začatie liečby podľa NCI-SWG a IWCLL patrí (8 – 10):

- Rai III, IV alebo Binet C,
- Rai I, II alebo Binet B v prípade progresie, alebo v prítomnosti jedného znaku:
 - a) výskyt B-symptómov,
 - b) progredujúca alebo masívna splenomegália (> 6 cm pod ľavým rebrovým oblúkom),
 - c) progredujúca, alebo masívna (> 10 cm), alebo symptomatická lymfadenopatia,
 - d) progredujúca lymfocytóza > 50 % za 2 mesiace,
 - e) zdvojovací čas lymfocytov < 6 mesiacov,
 - f) výskyt autoimunitnej hemolytickej anémie a autoimunitnej trombocytopenie,
 - g) progresívne zlyhávajúce kostnej drene.

Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek a výkonnostný stav pacientov, komorbidita, rizikové faktory a odpoveď na liečbu (10). Algoritmus liečby CLL je znázornený v tabuľke 2 (11).

Alkylačné látky. Základom dnes už historickej liečby CLL boli alkylačné látky, hlavne chlorambucil a režimy na báze cyklofosfamidu. Pri zlom výkonnostnom stave je chlorambucil aj

Tabuľka 1. Nové prognostické markery CLL na molekulovo-genetickej úrovni (upravené podľa: Parker TL, et al., 2011)

Prognostický marker	Incidenca (%)	Medián prežívania (roky)
mutovaný IgHV	55	24
nemutovaný IgHV	45	8
CD38 > 30 %	30	< 10
CD38 < 30 %	70	> 15
ZAP-70 > 20 %	60	6 – 10
ZAP-70 < 20 %	30 – 40	> 15
delécia 13q	55	17
delécia 11q	18	6 – 8
trizómia 12	16	9 – 11
normálna cytogenetika	18	9 – 11
delécia 17p	7	2 – 3

Tabuľka 2. Liečebný algoritmus CLL pacientov v prvej a druhej línii (upravené podľa: Hallek M, 2013)

Štádium	Telesná kondícia	delécia 17p mutovaný p53	Terapia
Binet A – B, Rai 0 – II	bezpredmetné	bezpredmetné	bez liečby
		nie	FCR
	go go	áno	alogénna transplantácia krvotvorných buniek
		nie	chlorambucil + anti-CD20 monoklonová protilátka
Binet C, Rai III – IV	slow go	áno	indikovaný alemtuzumab, vysokodávkovaný rituximab alebo ofatumumab
		nie	
Odpoveď na prvú líniu	Telesná kondícia	Terapia	
		štandard	alternatíva (štúdium)
refraktérna alebo progresia do 2 rokov	go go	alemtuzumab s dexametazónom; FCR s následnou alogénnou transplantáciou krvotvorných buniek	lenalidomid; BR; BR v kombinácii s kinázovým inhibítorom
	slow go	zmena terapeutického prístupu (ak je to možné, zaradiť pacienta do klinickej štúdie)	alemtuzumab v prípade delécie 17p; FCR-lite; BR, bendamustín, lenalidomid; ofatumumab; vysokodávkovaný rituximab, kinázové inhibitory
progresia po dvoch rokoch	všetci	opakovať prvú líniu	

Vysvetlivky: BR – bendamustín s rituximabom; FCR – fludarabín s rituximabom a cyklofosfamidom

dnes alternatívou u starších pacientov > 70 rokov, alebo pri závažnej komorbidite, keď očakávané obdobie prežitia je menej ako 2 roky (bez súvisu s CLL) (10, 11). Výhodou chlorambucilu je jeho mierna toxicita, nízke finančné náklady a komfort pri jeho podávaní (perorálne liečivo). Jeho hlavnou nevýhodou je nízka miera dosiahnutých kompletných remisii a nežiaduce účinky, ktoré sa dostavia pri jeho dlhodobom užívaní (cytopénia, myelodysplázia a sekundárna akútna leukémia).

Purinové analógy. V súčasnosti sa v liečbe CLL používajú tri purínové analógy: fludarabín, kladribín a pentostatín. Najviac používaným liekom z purínových analógov je fludarabín. Monoterapia fludarabínom indukuje viac odpovedí a viac kompletných remisii ako liečba založená na cyklofosfamide, napríklad CHOP (cyklofosfamid, vinkristín, doxorubicín a prednizón) a CAP (cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón)

alebo na chlorambucile. Avšak liečbou sa nepredlžuje celková miera prežívania (12 – 15). Podobné výsledky sa dosiahli aj pri terapii kladribínom. Monoterapia kladribínom indukovala vysoké miery dosiahnutých kompletných remisii v porovnaní s terapiou chlorambucilom s prednizónom, avšak celkové obdobie prežívania sa nezlepšilo (16).

Monoklonové protilátky. Rituximab je chimerická humanizovaná IgG₁ protilátka, ktorá je v prípade monoterapie u pacientov s CLL menej účinná ako napríklad pri folikulovom lymfóme, a to aj v prípade vysokých dávok. Avšak, ak sa použije v kombinácii s chemoterapiou, stáva sa veľmi efektívnym nástrojom liečby pacientov s CLL (17 – 20). Druhou používanou monoklonovou protilátkou je ofatumumab. Ofatumumab je plne humanizovaná IgG₁ protilátka s molekulovou hmotnosťou 149 kDa. Viaže sa na iný epitop antigénu CD20 ako rituximab. Tento sa nachádza

bližšie pri cytoplazmatickej membráne, čím by sa mohla vysvetliť aj intenzívnejšia cytolyza buniek. Ofatumumab ukázal istú účinnosť v terapii CLL u pacientov refraktérnych na fludarabín a alemtuzumab (11). Jeho novou terapeutickou indikáciou je v súčasnosti aj kombinovaný režim s alkylačnou látkou (chlorambucil alebo bendamustín) u pacientov s doteraz neliečenou CLL. Avšak doteraz neboli uskutočnené žiadne porovnávacie štúdie s rituximabom. Z tohto dôvodu je význam terapie B-NHL (non-Hodgkinov lymfóm), ako aj B-CLL ofatumumabom nejasný. Poslednou používanou monoklonovou protilátkou je alemtuzumab. Alemtuzumab je plne humanizovaná anti-CD52 monoklonová protilátka. Celková miera odpovedí pri monoterapii alemtuzumabom je 33 až 53 % s dĺžkou trvania odpovede 8,7 až 15,4 mesiaca u pacientov s pokročilou CLL, ktorí boli liečení alkylačnými látkami alebo ktorí relabovali po druhej línii liečby, respektíve druhá línia zlyhala úplne. Navyše, alemtuzumab dokázal svoju účinnosť aj u pacientov so zlou genetickou prognózou (deleciami na chromozómoch 11 alebo 17 a mutáciou na TP53). Alemtuzumab je indikovaný pri primárnej refraktérnosti na fludarabín alebo pri včasnom relapse < 6 mesiacov po iniciálnej liečbe fludarabínom (10, 21, 22). Z tohto dôvodu je cennou liečebnou modalitou pre pacientov s vysokým rizikom. Bohužiaľ, liek nie je v Európe registrovaný, ale v niektorých krajinách (aj na Slovensku) je k dispozícii v rámci štúdií alebo národných programov.

Kombinované režimy. Hlavný pokrok v liečbe CLL bol dosiahnutý za použitia kombinovaných režimov.

- a) Purínové analógy s alkylačnými látkami. Najviac preštudovanou kombináciou je kombinácia fludarabínu s cyklofosfamidom (FC). Pridanie cyklofosfamidu k fludarabínu zlepšilo mieru dosiahnutých kompletných remisíí až o 50 % (23), i keď celková miera dosiahnutých odpovedí ostala bez zmeny. Nevýhodou tejto kombinácie je vyšší výskyt neutropénie (11).
- b) Kombinácia rituximabu s fludarabínom. Klinické štúdie kombinácie rituximabu s fludarabínom ukázali signifikantné zlepšenie v mierach dosiahnutých odpovedí a kompletných remisíí, v predĺžení času do progresie ochorenia, ale hlavne bolo pozorované predĺženie celkovej miery prežívania. Je dokázané, že rituximab potencuje aktivitu purínových analógov vyvolaním down-regulácie expresie anti-apoptotického BCL-2 proteínu a zvyšuje citlivosť leukemických buniek na fludarabínom indukovanú apoptózu (10, 11).

- c) Kombinácia fludarabínu s cyklofosfamidom a rituximabom (FCR). FCR režim v porovnaní s FC režimom indukuje vyššiu celkovú mieru odpovedí, ako aj vyššiu mieru kompletných remisíí. Dôležitým efektom liečby FCR je aj zlepšenie celkového prežívania pacientov. Vzhľadom na to, že CLL postihuje predovšetkým starších pacientov, bol navrhnutý modifikovaný redukovaný FCR režim, takzvaný „FCR-lite“. Pri tomto režime sú redukované dávky cyklofosfamidu a fludarabínu (11).
- d) Kombinácia pentostatínu s cyklofosfamidom a rituximabom (PCR). PCR režim bol porovnávaný s FCR režimom, avšak nebol pozorovaný žiadny signifikantný rozdiel v účinnosti. Navyše nebolo pozorované ani zníženie miery infekčných komplikácií (24).
- e) Kombinácia rituximabu s bendamustínom (BR). BR kombinácia bola v prvej väčšej štúdii podávaná pacientom s relapsom CLL. Na základe výsledkov bola celková miera odpovedí 59 %, pričom celková miera kompletných remisíí bola 9 % a parciálnej remisie 47,4 %. Závažné infekcie sa vyskytli u 12,8 % pacientov (25). V druhej štúdii bola kombinácia BR prvotíniovým režimom. Tentoraz bola celková miera odpovedí až 88 % s mierou dosiahnutých kompletných remisíí 23,1 % a parciálnych remisíí 64,9 %. V observácii po 27 mesiacoch žilo 90,5 % pacientov zaradených do štúdie. Závažné infekčné komplikácie (stupeň 3 a 4) sa vyskytli u 7,7 % pacientov. Môžeme konštatovať, že BR režim je o niečo menej účinnější ako FCR schéma (hlavne v nižšom počte dosiahnutých kompletných remisíí), ale na druhej strane je aj menej myelotoxický (26).
- f) Kombinácia alemtuzumabu s fludarabínom (FA) alebo fludarabínu s cyklofosfamidom a alemtuzumabom (FCA). FA kombinácia bola skúmaná v klinickej štúdii fázy II u pacientov s relapsom CLL (n = 36). Celková miera odpovedí bola 83 %, z toho miera dosiahnutých kompletných remisíí bola 30 % a parciálnych remisíí 53 %. Liečba bola dobre tolerovaná, k cytokinovej reakcii (triaska, horúčka, kožná reakcia) došlo predovšetkým v priebehu prvej infúzie s alemtuzumabom. Hoci až 80 % pacientov bolo pred začiatkom terapie CMV (cytomegalovírus) IgG pozitívnych, k subklinickej reaktivácii došlo len v 2 prípadoch. Leukopénia bola pozorovaná v 44 % a trombocytopenia v 30 % (27). V druhej štúdii sa porovnával FA režim verzus fludarabín v monoterapii u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL. Bolo

pozorované dlhšie obdobie celkového prežívania u pacientov v FA ramene. Pacienti v FA ramene mali vyššiu mieru výskytu CMV infekcií (28). Kombinácia fludarabínu s cyklofosfamidom a alemtuzumabom (FCA) bola sledovaná v štúdii, v ktorej sa porovnával FCA s FCR režimom v prvej línii liečby. Táto štúdia bola však pre vyššiu mieru toxicity a mortality predčasne ukončená (29).

Nové terapeutické možnosti liečby CLL

V súčasnosti existuje celý rad nových molekúl, ktoré sú v klinickom skúšaní. Spoločným menovateľom týchto látok je ich schopnosť zasahovať konkrétne ciele v signálnych dráhach, ktoré hrajú úlohu v patogeneze CLL.

Nová anti-CD20 monoklonová protilátka

Obinutuzumab (GA101) je treťogeneračná plne humanizovaná anti-CD20 protilátka. V porovnaní s rituximabom má výraznejšiu bunkami sprostredkovanú cytotoxicitu závislú od protilátok, ako aj výraznejší priamy apoptotický účinok na malígne B-lymfocyty (30, 31). Klinická štúdia fázy I u 13 pacientov s CLL ukázala veľmi sľubné výsledky. K hlavným nežiaducim účinkom patrili infekčné komplikácie, neutropénia, trombocytopenia a tumor lysis syndróm (32). V štúdii CLL11 boli pozorované povzbudivé výsledky v skupine pacientov (n = 6) nad 70 rokov s CLL a komorbiditami. Neutropénia stupňa 3 až 4 bola pozorovaná u 5 pacientov, pričom nedošlo k rozvoju febrilnej neutropénie. Kompletnú remisiu dosiahli dvaja pacienti, zvyšní pacienti dosiahli parciálnu odpoveď. Po 23 mesiacoch sledovania nedošlo u žiadneho pacienta k progresii ochorenia alebo k úmrtiu (33).

Lieky zasahujúce do BCR signálnej dráhy

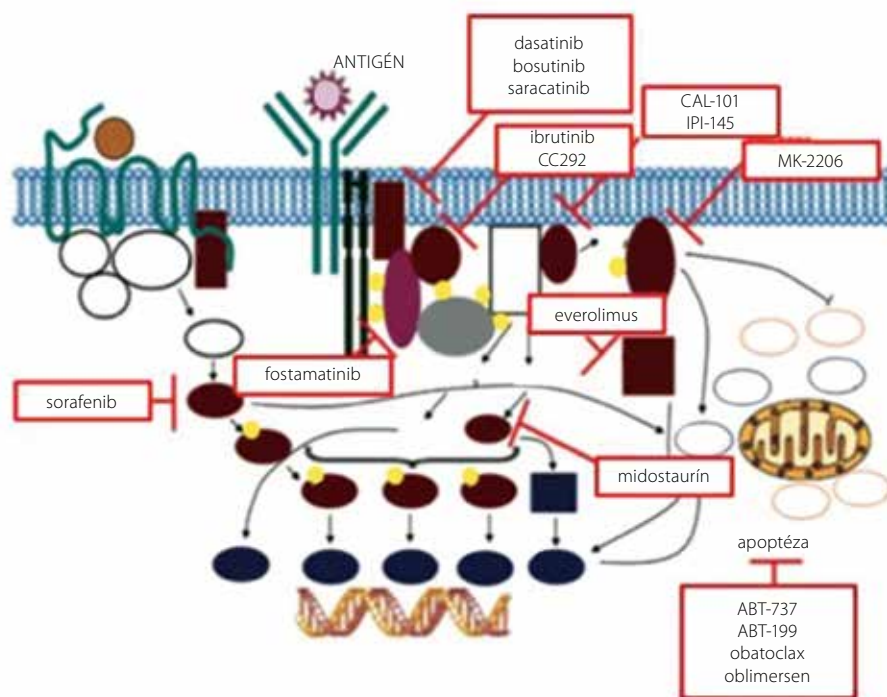
BCR signálna dráha je znázornená na obrázku 2 (11).

- a) Idelalisib (CAL-101) je inhibítorom fosfatidylinozitol-3-kinázy delta (PI3Kδ). Expresia PI3Kδ je obmedzená len na hemopoetické bunky, kde hrá kľúčovú úlohu v B-bunkovej proliferácii a prežívaní (34). Idelalisib bol testovaný v klinickej štúdii fázy I u 54 predliečených pacientov s CLL. Mal prijateľný stupeň toxicity, pozitívne farmakodynamické vlastnosti a priaznivú klinickú aktivitu (celková miera odpovedí 56 %, z toho kompletných remisíí 2 a parciálnych remisíí 28). U väčšiny pacientov (81 %) bola pozorovaná regresia lymfadenopatie. Nežiaduce účinky boli mierneho stupňa. Najčastejšie sa vyskytla únava, hnačky, horúčka a infekcie horných dýchacích ciest (35). V nedávnom obdo-

bí boli prezentované aj výsledky kombinácie idelalisibu s rituximabom, ofatumumabom alebo bendamustínom. Všetky prvotné výsledky týchto kombinácií sú veľmi povzbudivé. Napríklad kombináciou idelalisibu s rituximabom (prvá línia liečby u doteraz neliečených pacientov s CLL) sa dosiahla až 97 % celková miera odpovedí (11).

- b) Ibrutinib (PCI-32765) je liek, ktorý má preukázanú významnú klinickú účinnosť u pacientov s relabujúcou/refraktérnou CLL vrátane pacientov s deléciou 17p. Podáva sa v perorálnej forme, je dobre tolerovaný, má nízku hematologickú toxicitu, a preto sa môže kombinovať s cytostatikami, ako aj s monoklonovými protilátkami. Ibrutinib je ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Inhibícia BTK vedie k indukcii apoptózy, inhibícii adhézie, migrácie a homing efektu leukemických CLL buniek (36). Bola uskutočnená štúdia fázy II, do ktorej bolo zaradených 31 pacientov s CLL vo veku nad 65 rokov. V štúdiu bol podávaný ibrutinib v dávke 420 mg denne až do progresie ochorenia alebo do objavenia sa závažných nežiaducich účinkov. Priemerný vek bol 71 rokov a viac ako polovica pacientov mala pokročilé štádium ochorenia podľa RAI stagingového systému. Celková miera odpovedí bola 71 %. Po dvojročnom sledovaní bola celková miera prežívania a obdobie prežívania bez progresie ochorenia až 96 % (37). V súčasnosti prebieha klinická štúdia fázy III RESONATE II (multicentrická a otvorená štúdia). Štúdia sa skladá z dvoch ramien, pričom v prvom ramene sú pacienti, ktorým sa podáva ibrutinib. V druhom ramene sú pacienti, ktorým sa podáva chlorambucil. Liečba sa aplikuje pacientom starším ako 65 rokov, ktorí ešte neboli liečení pre CLL. Najčastejšie opisovaným nežiaducim účinkom lieku je únava, hnačka a infekcie horných dýchacích ciest. Z doteraz publikovaných údajov o účinnosti ibrutinibu sa zdá, že táto nie je závislá od klinických alebo cytogenetických rizikových faktorov, ako sú napríklad: pokročilé štádium ochorenia, počet predchádzajúcich liečebných línií alebo delécia 17 chromozómu (del/17p). Ak sa potvrdia dlhodobé remisie, ibrutinib sa pravdepodobne stane novým štandardom liečby CLL. Štúdia A041202 plánuje porovnávať účinnosť liečby u predtým neliečených pacientov s CLL. Pozostáva celkovo z troch ramien. Prvé rameno tvoria pacienti s CLL liečení BR, druhé pacienti liečení len ibrutinibom a tretie pacienti liečení kombináciou ibrutinibu s rituximabom. Ide o prvú štúdiu, ktorá plánuje porovnávať

Obrázok 2. Znázornená BCR signálna dráha s cieľnou liečbou pacientov s CLL (upravené podľa: Hallek M, 2013)



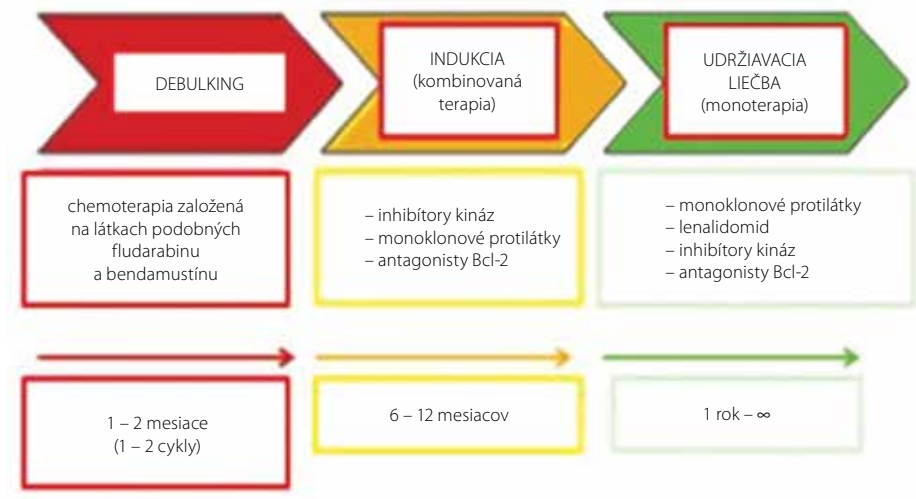
účinnosť imunochemoterapie s režimami založenými na ibrutinibe (11, 38).

- c) Inhibítory BCL-2 proteínu. BCL-2 proteín má kľúčové postavenie v apoptóze. Dnes poznáme viac ako 25 členov rodiny BCL-2 proteínov. BCL proteíny sa obvyčajne delia do troch skupín. Dve skupiny sú pro-apoptotické a jedna skupina anti-apoptotická. V bunke je medzi týmito dvoma skupinami udržiavaná krehká rovnováha (39). BCL-2 inhibítor ABT-263 (Navitoclax) je malá molekula z rodiny inhibítorov BCL-2 proteínov, ktorá sa viaže s veľkou afinitou na mnohé anti-apoptotické proteíny tejto rodiny (BCL-XL, BCL-2, BCL-w a BCL-B). Iničiálne štúdie s týmto liekom ukázali povzbudivé výsledky. Dominujúcim vedľajším účinkom je rozvoj ťažkej trombocytopénie, preto je jeho klinické využitie veľmi limitované (40). Z tohto dôvodu bola zlúčenina redizajnovaná. Vytvorila sa látka teraz už so selektívnym inhibičným účinkom na BCL-2 proteín. Nazýva sa ABT-199 (41). V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie fázy I na 56 pacientoch (16 pacientov má deléciu 17p a 18 pacientov je refraktérnych na fludarabínový režim CLL). Až 88 % a 75 % pacientov zo spomenutých dvoch subpopulácií dosiahlo prinajmenšom PR ochorenia. Dominujúcim vedľajším účinkom v tomto prípade je tumor lysis syndróm a neutropénia (42).

Imunomodulačné lieky

- a) Terapia lenalidomidom sa ukázala účinnou u vysokorizikových pacientov s CLL vrátane

prítomnosti delécie 17p (43). U 58 % pacientov lenalidomid spôsobuje tzv. erupčnú reakciu (tumor flare syndróm), ktorá sa prejavuje bolestivým zväčšením lymfatických uzlín, malátnosťou a teplotou. Vyskytuje sa častejšie u pacientov s CLL v porovnaní s pacientmi s inými typmi lymfómov (44, 45). Okrem toho môže terapia lenalidomidom spôsobovať aj myelosupresiu (46). Celková miera odpovedí pri monoterapii lenalidomidom sa pohybovala v rozmedzí od 32 do 54 % v rôznych klinických štúdiách. Avšak dôležité je to, že monoterapia lenalidomidom je účinná aj u pacientov refraktérnych na terapiu fludarabínom (45 – 47). Kombinovaná liečba lenalidomidom a rituximabom vedie k zvýšenej miere odpovedí bez zvýšenia rizika toxicity, a to aj u pacientov s deléciou 17p a/alebo nemutovaným IGHV. V štúdiu v klinickej fáze II bola táto kombinácia podávaná 56 pacientom s refraktérnou/relabujúcou CLL. Celková miera odpovedí bola 66 % (12 % kompletných remisií, 12 % nodulárnych parciálnych remisií a 42 % parciálnych remisií). Najčastejšími nežiaducimi účinkami stupňa 3 alebo 4 boli neutropénia a infekčné komplikácie. V súhrne sa táto kombinácia zdá vhodná pre pacientov s refraktérnou/relabujúcou CLL a zaslúži si ďalšie skúmanie (48). Naopak, kombinácia lenalidomidu, rituximabu a fludarabínu sa zdá nevhodnou. U týchto pacientov sa rozvíja ťažká myelosupresia (49, 50). Z ďalších možných kombinácií sa momentálne sleduje kombinácia lenalidomidu s flavopiridolom ale-

Obrázok 3. Koncept liečby CLL v budúcnosti (upravené podľa: Hallek M, 2013)**Tabuľka 3.** V súčasnosti prebiehajúce klinické štúdie fázy III, ktoré majú potenciál zmeniť štandardy v liečbe CLL (upravené podľa: Byrd JC, et al., 2014)

Názov štúdie	Terapia	Pacienti
CLL12	ibrutinib vs. placebo	vysoko rizikovní, asymptomatickí
RESONATE II	chlorambucil vs. ibrutinib	symptomatickí, predtým neliečení
A041202	BR vs. ibrutinib vs. rituximab s ibrutinibom	symptomatickí, predtým neliečení
E1912	FCR vs. rituximab s ibrutinibom	symptomatickí, predtým neliečení
NCT01980888	BR s placebom vs. BR s idelalisibom	symptomatickí, predtým neliečení
NCT01980875	idelalisib s rituximabom vs. placebo s rituximabom alebo idelalisibom plus chlorambucil vs. placebo s chlorambucilom	symptomatickí, predtým neliečení
CLLM1	lenalidomid vs. placebo pre konsolidačnú terapiu	konsolidácia po indukcii
RESONATE	ofatumumab vs. ibrutinib	relabujúci
NCT01611090	BR s placebom vs. BR s ibrutinibom	relabujúci
NCT01569295	BR s placebom vs. BR s idelalisibom	relabujúci
NCT02005471	ABT199 s rituximabom vs. BR	relabujúci

Vysvetlivky: BR – bendamustín s rituximabom; FCR – fludarabín s rituximabom

bo kombinácia lenalidomidu s rituximabom a bendamustínom.

- b) Everolimus (RAD001) má dobrú klinickú účinnosť pri niektorých hematologických malignitách. Avšak výsledky u pacientov s CLL sú sklamaním. Pozoruje sa nízka miera odpovedí a rozvíjajú sa pomerne ťažké infekčné komplikácie (51, 52).

Chimérické antigénové receptory (CARs)

CAR je chimérická bielkovina tvorená kombináciou protilátky rozpoznávajúcej antigén na povrchu bunky a protilátky, ktorá rozpoznáva intracelulárne signálne domény. CD19 antigén je ideálnym cieľom CARs, pretože jeho expresia je obmedzená na normálne a maligne B-lymfocyty. Druhým cieľom CARs by mohol byť antigén CD137, ktorý patrí do TNF (tumor necrosis factor) rodiny. Jeho rozpoznaním získava CAR silnú protinádorovú aktivitu. Do klinickej fázy I testovania takto upravenej CAR (CAR modifikované autológne T-lymfocyty namierené proti CD 19 antigénu, CART19) bolo zaradených 9 pacientov s refraktérnou/relabujúcou CLL. Priemerný vek

bol 65 rokov (rozsah 51 – 78 rokov). Traja pacienti mali deléciu v p53 géne. Dvaja pacienti dosiahli parciálnu remisiu, traja pacienti neodpovedali na liečbu, zvyšní štyria pacienti dosiahli kompletnú remisiu. Všetci pacienti, u ktorých bola pozorovaná odpoveď na liečbu, mali cytokínovú reakciu, ktorá sa manifestovala horúčkou, nauzeou, hypotenziou a hypoxiou (11).

Aké budú budúce stratégie liečby pre dlhodobú kontrolu CLL?

Navrhovaný je postup, takzvaný triple T (tailored, targeted, total eradication of MRD – minimálna reziduálna choroba). Triple T pozostáva z troch fáz (pozri obrázok 3) (11):

1. Debulking. Niektoré nové lieky ako ibrutinib a idelalisib prechodne zvyšujú počet lymfocytov v periférnej krvi. Iné, ako ABT-199, obinutuzumab a lenalidomid spôsobujú ťažké cytokínové reakcie alebo tumor lysis syndróm. Preto u pacientov s počtom lymfocytov nad 30×10^9 a/alebo rozsiahlou lymfadenopatiou navrhuje podanie debulking liečby v úvode (napríklad dva cykly

s bendamustínom alebo fludarabínom). Tento prvý krok bude trvať od jedného do dvoch mesiacov.

2. Indukcia. Po redukcii lymfocytózy a lymfadenopatie nastupuje indukčná liečba. Táto liečba bude pozostávať výhradne z non-chemoterapeutík. Aby sa zabránilo rozvoju reakcie súvisiacej s infúziou, protilátky ako napríklad obinutuzumab (má len mierny stupeň reakcie) sa budú podávať ako prvé. Následne po pár dňoch sa budú aplikovať napríklad tyrozínkinázové inhibítory alebo inhibítory BCL-2 rodiny, respektíve obidva súčasne. Táto liečebná časť bude trvať 4 – 6 mesiacov. Všeobecne bude platiť, že táto liečba bude pokračovať tak dlho, dokiaľ sa bude pozorovať klinické zlepšenie, respektíve nedosiahne sa kompletná remisia.
3. Udržiavacia liečba. Po ukončení indukčnej liečby bude nasledovať udržiavacia liečba, ktorou sa zabezpečí udržanie odpovede na predchádzajúcu liečbu. Udržiavacia liečba sa bude podávať perorálne a v monoterapii (napríklad lenalidomid, inhibítory BCL-2 rodiny). Liečba by mohla byť ukončená po troch mesiacoch od dosiahnutia MRD negatívneho výsledku.

Záver

V súčasnosti žijeme v období exponenciálneho rastu vedomostí o mechanizmoch patogenézy vzniku CLL. Celé desaťročia bola terapia založená na chemoterapii, respektíve imunochemoterapii. Teraz sme svedkami zmien v liečbe CLL. Terapia budúcnosti bude už presne cieľená na signálne dráhy zodpovedné za rozvoj tohto ochorenia. V tabuľke 3 zhŕňame prebiehajúce štúdie, ktoré majú potenciál zmeniť prístup liečby CLL (53). Navrhovaná triple T stratégia musí byť overená ešte klinickým výskumom, hlavne čo sa týka optimálneho využitia nových dostupných liekov v jednotlivých krokoch „triple terapie“. Celá zmena manažmentu liečby by mala viesť hlavne k zlepšeniu kvality života pacienta a predĺženiu celkového obdobia prežívania. Snahou je optimalizácia liečebného postupu s cieľom zabezpečiť eradikáciu minimálnej reziduálnej choroby.

Literatúra

1. Kubisz P, et al. Stručná charakteristika niektorých NHL. In: *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava: Grada, 2006. 148–149 p.
2. National Cancer Institute [online]. Available from: <<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>>. Accessed July 23, 2014.
3. Landau DA, Wu CJ. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics. *Genome Med*. 2013;5:1–13.

4. Tóthová E. Chronická lymfocytová leukémia. *Via pract.* 2008;5(12):520–522.
5. 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.
6. Morra E, Nosari A, Montillo M. Infectious complications in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Cell Thr.* 1999;41:145–151.
7. Parker TL, Strout MP. Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and impact on treatment. *Discov Med.* 2011;11:115–123.
8. 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(12):5446–5456.
9. Cheson B, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;(87)12:4990–4997.
10. Mikušková E, Demitrovičová L. Chronická lymfocytová leukémia – staging a liečba (2. časť). *Onkológia.* 2008;3(6):381–385.
11. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood.* 2013;122:138–150.
12. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlus J, Greil R. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004270.
13. Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia. The French Cooperative Group on CLL. *Lancet.* 1996;347(9013):1432–1438.
14. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(24):1750–1757.
15. Lepage M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood.* 2001;98(8):2319–2325.
16. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood.* 2000;96(8):2723–2729.
17. Bauer K, Rancea M, Roloff V, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD008079.
18. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. *J Hematol Oncol.* 2012;5:64.
19. Maloney DG. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2012;366(21):2008–2016.
20. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *J Immunol.* 2006;177:362–371.
21. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *N Engl J Med.* 2002;347(6):452–453.
22. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood.* 2004;103(9):3278–3281.
23. Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J.* 2004;5(Suppl 1):S20–S30.
24. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. A phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs.* 2012;30(3):1232–1240.
25. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3559–3566.
26. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(26):3209–3216.
27. Kennedy B, Rawstron A, Carter C, et al. Campath-1H and fludarabine in combination are highly active in refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2002;99(6):2245–2247.
28. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia: a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):204–1213.
29. Leptetire S, Aurran T, Mahe B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood.* 2012;119(22):5104–5110.
30. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):498–503.
31. Goede V, Fischer K, Humphrey K, et al. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:7004.
32. Morschhauser F, Cartron G, Lamy T, et al. Phase I study of RO5072759 (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2009;114(22):884.
33. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia.* 2013;27(5):1172–1174.
34. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(4):317–330.
35. Brown JR, Furman RR, Flinn IW, et al. Final results of a phase 1 study of idelalisib (GS-1101) a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 delta (PI3Kdelta) in patients with relapsed or refractory CLL. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):7003.
36. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kdelta) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab in treatment-naïve patients ≥ 65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):Abstract 7005.
37. O'Brien S, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:48–58.
38. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 2011;117(23):6287–6296.
39. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell PC, Croce CM. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science.* 1984;226(4678):1097–1099.
40. Roberts AW, Seymour JF, Brown JR, et al. Substantial susceptibility of chronic lymphocytic leukemia to BCL2 inhibition: results of a phase I study of Navitoclax in patients with relapsed or refractory disease. *J Clin Oncol.* 2012;30(5):488–496.
41. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202–208.
42. Seymour J, Davids M, Pagel J, et al. Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Hematol Oncol.* 2013;31(Suppl 1):115.
43. Sher T, Miller KC, Lawrence D, et al. Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(1):85–88.
44. Moutouh-De Parseval LA, Weiss L, DeLap RJ, Knight RD, Zeldis JB. Tumor lysis syndrome/tumor flare reaction in lenalidomide-treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):5047.
45. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5343–5349.
46. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2008;111(11):5291–5297.
47. Chanan-Khan AA, Czuczman MS, Padmanabhan S, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia patients [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2007;110(11):3108.
48. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):584–591.
49. Brown JR, Abramson J, Hochberg E, et al. A phase I study of lenalidomide in combination with fludarabine and rituximab in previously untreated CLL/SLL. *Leukemia.* 2010;24(11):1972–1975.
50. Flinn IW, Berdeja JG, Waselenko JK, et al. Preliminary results from a phase I/II study of fludarabine, rituximab, and lenalidomide in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2010;116(21):2461.
51. Decker T, Sandherr M, Goetze K, Oelsner M, Ringshausen I, Peschel C. A pilot trial of the mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitor RAD001 in patients with advanced B-CLL. *Ann Hematol.* 2009;88(3):221–227.
52. Zent CS, LaPlant BR, Johnston PB, et al. The treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL) with everolimus results in clinical responses and mobilization of CLL cells into the circulation. *Cancer.* 2010;116(9):2201–2207.
53. Byrd JC, Jones JJ, Woyach A, Johnson AJ, Flynn JM. Entering the Era of Targeted Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on the Practicing Clinician. *J Clin Oncol.* 2014;32:1–9.

MUDr. Juraj Chudej, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie
Jesseniova lekárska fakulta
Univerzity Komenského
Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
durochudej@pobox.sk