

Přehled aktuálních doporučení a hlavních směrů v terapii chronické lymfocytární leukemie

MUDr. Martin Špaček, Ph.D. I. interní klinika – klinika hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

Souhrn: Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) prochází dramatickým vývojem. Standardem léčby v běžné praxi se v případech relapsu CLL staly nové cílené léky, zejména akalabrutinib, ibrutinib a kombinace venetoklaxu s rituximabem. I v první linii léčby již převládají tyto nové preparáty, a to zejména kombinace venetoklaxu a obinutuzumabu. V případě prokázané prognosticky závažné aberace genu *TP53* lze podat inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi; akalabrutinib, ibrutinib) i v první linii. Aktuálním trendem v klinických studiích je zejména kombinace venetoklaxu s BTKi, popřípadě i s anti-CD20 protilátkou. Tyto kombinace podávané po fixní dobu dosahují vysokého zastoupení kompletních remisí i nedetekovatelné minimální reziduální nemoci. Tento článek shrnuje aktuální terapeutické postupy u pacientů s CLL a hlavní trendy dalšího vývoje léčby CLL.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, akalabrutinib, ibrutinib, venetoklax

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastějším typem leukemie u dospělých s incidencí 5–6 případů na 100 tisíc obyvatel za rok. Incidence nemá dlouhodobě stoupající charakter, naopak se ale zvyšuje prevalence, což je dáno zejména lepšími terapeutickými výsledky.

Většina nemocných je diagnostikována časně, kdy nebyvají přítomny příznaky. K záchytu dojde např. při vyšetření krevního obrazu v rámci preventivních prohlídek, při předoperačním vyšetření apod. Při zjištění lymfocytózy je potom diagnostickou metodou imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie. Leukemické B lymfocyty vykazují specifický imunofenotyp s pozitivitou značek CD19, CD5, CD23, CD200 atd. CLL je onemocněním převážně starších pacientů s mediánem věku při diagnóze kolem 70 let, může se ale vzácně objevit také u výrazně mladších, i kolem 30 let.

Až třetina pacientů s CLL nikdy nepotřebuje léčbu a jsou pouze sledováni, nicméně onemocnění má značně variabilní průběh a u části pacientů může probíhat agresivně s nutností zahájení terapie záhy po diagnóze. Terapie je u CLL indikována pouze v případech jasných známek aktivity choroby, tj. u pacientů s pokročilým onemocněním v klinickém stadiu III/IV dle Raije nebo u pacientů s nálezem symptomatické, masivní či rychle progredující lymfadenopatie či splenomegalie, s výraznými B symptomy apod. [1].

Terapie CLL doznala zejména v posledním desetiletí zásadních změn s příchodem nových cílených léků. V první linii u nemocných přibližně do věku 65 let, kteří jsou bez významných komorbidit (komorbidní skóre CIRS ≤ 6), je z důvodu úhradových mechanismů v ČR stále standardem imunochemoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosamid, rituximab). U všech ostatních skupin pacientů v první linii či v relapsech již naprosto převládají cílené léky se všemi jejich výhodami. Mezi hlavní patří zpravidla vyšší účinnost, nižší toxicita či jednodušší aplikace (jedná se o perorální preparáty). Tyto léky lze podávat i významně starším či komorbidním pacientům.

V současnosti jsou v běžné praxi dostupné čtyři perorální inhibitory specifických buněčných signálních drah, které již mají v ČR

i úhradu ze zdravotního pojištění: akalabrutinib, ibrutinib, idelalisib a venetoklax. Nejvíce z těchto léků profitují pacienti s prognosticky nepříznivou CLL, tj. pacienti s nálezem aberace genu *TP53* (delece nebo mutace), nemocní s časným relapsem po imunochemoterapii, resp. pacienti s chemorefrakterním onemocněním.

Novějším terapeutickým přístupem je vzájemná kombinace cílených léků, přičemž nejslibnější se aktuálně jeví kombinace inhibitorů BTK a BCL-2. Nejdále jsou v klinickém hodnocení ibrutinib s venetoklaxem, které jsou podávány po fixní dobu jednoho roku. Jedná se o kombinaci s již schválenou indikací u CLL, a lze tak v dohledné době očekávat i úhradu ze zdravotního pojištění.

Přehled aktuálních terapeutických doporučení

Z důvodu omezené úhrady cílených léků je v ČR stále režimem volby v první linii u mladších pacientů bez komorbidit chemoimunochemoterapie FCR, a to zejména u nemocných s mutovaným stavem IGHV, kde může dosahovat velice dlouhodobých remisí [2]. V případě delece *17p* nebo mutace *TP53* je možno v první linii použít akalabrutinib nebo ibrutinib. Kombinaci idelalisibu s rituximabem lze použít při nevhodnosti jakékoli jiné léčby. V případě dominujících autoimunitních projevů (AIHA, ITP) lze zvolit režim RCD (rituximab, cyklofosamid, dexamethason). Velkou budoucnost má zřejmě kombinace ibrutinibu s venetoklaxem, která ale t. č. nemá v ČR stanovenou úhradu.

U nemocných s významnými komorbiditami (CIRS > 6) či clearancí kreatininu < 70 ml/min, kteří tedy nemohou být léčeni plnodávkovaným protokolem FCR, je možné v první linii použít kombinaci venetoklaxu a obinutuzumabu (12 měsíců). V případě delece *17p* / mutace *TP53* je možno opět použít akalabrutinib nebo ibrutinib, nebo venetoklax s obinutuzumabem, eventuálně při nevhodnosti jakékoli jiné léčby kombinaci idelalisibu a rituximabu.

V případě relapsů CLL patří mezi hlavní léčebné možnosti (abecedně): akalabrutinib, ibrutinib, idelalisib s rituximabem a venetoklax s rituximabem (24 měsíce).

Tabulka 1 Přehled možností pro první linii léčby chronické lymfocytární leukemie (uvedena pouze léčba, která má v současné době v ČR schválenou indikaci a úhradu ze zdravotního pojištění).

Léčba první linie	Hlavní léčebná možnost (abecedně)
Mladší nemocní v dobrém stavu	FCR (fludarabin, cyklofosamid, rituximab)
Delece 17p / mutace TP53:	Akalabrutinib
	Ibrutinib
	Idelalisib + rituximab*
Starší nemocní nebo s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab (12 měsíců)
Delece 17p / mutace TP53	Akalabrutinib
	Ibrutinib
	Idelalisib + rituximab*
	Venetoklax + obinutuzumab (12 měsíců)

* Pokud není vhodná žádná jiná léčba

Výběr cílené léčby u daného pacienta záleží na více parametrech. V první řadě jsou důležité potenciální relativně specifické nežádoucí účinky (NÚ). V případě BTKi je vyšší riziko zejména krvácivých projevů nebo fibrilace síní, v případě venetoklaxu je nutné počítat s vyšším rizikem syndromu nádorového rozpadu (tumor lysis

Tabulka 2 Přehled možností pro léčbu relapsu chronické lymfocytární leukemie (uvedena pouze léčba, která má v současné době v ČR schválenou indikaci a úhradu ze zdravotního pojištění).

Hlavní léčebná možnost (abecedně)
Akalabrutinib
Ibrutinib
Idelalisib + rituximab
Venetoklax + rituximab (24 měsíců)

syndromu, TLS) na začátku léčby. Proto např. pacienti se závažnou kardiální dysfunkcí mohou více profitovat z venetoklaxu, naopak nemocní s významnou renální insuficiencí budou ve vysokém riziku TLS, a proto u nich venetoklax nebude první volbou.

Velmi důležitým parametrem je i délka podávání léčby. Inhibitory B-buněčného receptoru (BCRi) jsou podávány kontinuálně do progresu onemocnění či nepříjemné toxicity. Naopak režimy s venetoklaxem dosahují často hluboké remise včetně vysokého zastoupení nedetekovatelné minimální reziduální nemoci (MRN), a proto jsou v kombinaci s anti-CD20 protilátkou podávány po fixní dobu jednoho roku (v první linii) nebo dvou let (v relapsech).

Léčba po časově omezenou dobu snižuje riziko vzniku rezistentních mutací, NÚ a v neposlední řadě poskytuje pacientovi výhodu zpravidla dlouhého období bez nutnosti léčby.

Tabulka 3 Cílené perorální léky schválené v ČR pro léčbu chronické lymfocytární leukemie (stav k 3/2023).

Látka	Mechanismus účinku	SPC indikace u chronické lymfocytární leukemie (CLL)	Dávkování	Poznámka
Akalabrutinib, obchodní název Calquence	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou CLL. V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu.	100 mg 2x denně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii. Je třeba vyloučit souběžné podávání inhibitorů protonové pumpy.
Ibrutinib, obchodní název Imbruvica	Kovalentní inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy	V monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. V monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.	420 mg 1x denně p. o. (tj. 3 tbl 140 mg) kontinuálně	Vyšší riziko krvácení – nutnost vysazení před chirurgickými výkony a opatrnost při souběžné antikoagulační či antiagregační terapii; riziko fibrilace síní; úprava dávky při současném podávání inhibitorů cytochromu P450
Idelalisib, obchodní název Zydelig	Inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy delta (PI3Kδ)	V kombinaci s rituximabem k léčbě dospělých 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. kontinuálně	Hlavní nehematologické nežádoucí účinky: elevace jaterních transamináz, průjem/kolitida, pneumonitida
Venetoklax, obchodní název Venclyxto	BCL-2 inhibitor	V kombinaci s obinutuzumabem k léčbě pacientů s dosud neléčenou CLL. V kombinaci s rituximabem k léčbě pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. V monoterapii k léčbě CLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala; s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.	400 mg 1x denně p. o. (tj. 4 tbl 100 mg) kontinuálně. Zahajovací dávka je 20 mg 1x denně po dobu 7 dnů. Po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat až na doporučenou denní dávku 400 mg.	Vyšší riziko syndromu nádorového rozpadu, proto je nutné zahajovat léčbu postupným navyšováním dávky

V následujícím textu jsou v abecedním pořadí představeny jednotlivé cílené léky, které mají schválenou indikaci a úhradu pro léčbu CLL v ČR, následně výhled dalších BTK inhibitorů, využití kombinací cílených léků v terapii CLL a perspektivy vývoje terapie.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je kovalentní BTK inhibitor druhé generace.

V první linii léčby ve studii ELEVATE-TN byla porovnávána monoterapie akalabrutinibem vs. kombinace akalabrutinibu s obinutuzumabem vs. kombinace chlorambucilu s obinutuzumabem [3]. Medián přežití bez progresu (PFS) byl při 4letém sledování 87 % pro akalabrutinib s obinutuzumabem vs. 78 % pro akalabrutinib v monoterapii vs. 25 % pro chlorambucil s obinutuzumabem ($p < 0,0001$).

Ve studii fáze III ASCEND byli pacienti s relabující/refrakterní CLL randomizováni do ramene s akalabrutinibem nebo k léčbě dle výběru zkoušejícího (idelalisib s rituximabem nebo BR). Akalabrutinib dosáhl signifikantně delšího PFS: při mediánu sledování 4 roky bylo PFS 62 % u akalabrutinibu vs. 19 % v druhém rameni [4].

V přímém porovnání akalabrutinibu s ibrutinibem ve studii ELEVATE-RR bylo dosaženo stejného mediánu PFS, ale akalabrutinib vykazoval nižší četnost některých NÚ, zejména fibrilace síní (9 vs. 16 %) [5]. Akalabrutinib může být rovněž úspěšně podáván u pacientů s předchozí intolerancí ibrutinibu, nicméně není účinný v případě předchozí refraktivity na ibrutinib. Standardní dávkování je 100 mg *p. o.* 2× denně do progresu či neakceptovatelné toxicity. Dosavadním praktickým omezením je kontraindikace souběžného podávání inhibitorů protonové pumpy, což by ale měla v dohledné době řešit nová léková formule.

Ibrutinib

Ibrutinib byl v roce 2014 prvním inhibitorem signálních drah B-buněčného receptoru (konkrétně BTK) schváleným pro použití u CLL.

V registrační studii fáze III RESONATE byl porovnáván ibrutinib s ofatumumabem u předlčených pacientů s CLL. Finální výsledky studie při mediánu sledování 6,1 roku prokázaly signifikantně lepší PFS u ibrutinibu proti ofatumumabu (44 vs. 8 měsíců), přičemž v době analýzy 68 % pacientů randomizovaných k léčbě ofatumumabem přešlo na ibrutinib [6].

Celkově byla léčba ibrutinibem dobře tolerována, mezi relativně specifickými NÚ ibrutinibu byly pozorovány fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Proto je nutné ibrutinib vysazovat před chirurgickými výkony a pečlivě zvažovat souběžnou antikoagulační či antiagregační terapii (to rovněž platí pro akalabrutinib). Důležité je také dávat pozor na lékové interakce, zejména s inhibitory cytochromu P450 (např. běžně používané léky jako flukonazol, ciprofloxacin, klarithromycin apod.).

Idelalisib

Idelalisib byl po ibrutinibu druhým schváleným BCR inhibitorem pro terapii CLL. Jedná se o selektivní perorální PI3K δ inhibitor. V registrační studii bylo 220 pacientů s relapsem CLL rozděleno do dvou léčebných ramen: idelalisib s rituximabem (150 mg 2× denně *p. o.*) nebo rituximab s placebem [7]. Při mediánu sledování

18 měsíců dosáhla kombinace idelalisibu s rituximabem významně lepší ORR (84 vs. 16 %) i mediánu PFS (19 vs. 6 měsíců). V současné době je použití idelalisibu v běžné praxi značně limitováno, a to především z důvodu četnějších NÚ. Mezi nejčastější a potenciálně velmi závažné patří hlavně průjem/kolitida.

Venetoklax

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 TLS. Po zavedení postupného zvyšování dávky na začátku léčby (vždy po týdnu 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a finální dávka 400 mg 1× denně *p. o.*) téměř nebyly pozorovány klinicky významné TLS. Kromě rizika TLS nemá venetoklax „specifické“ NÚ. Často je pozorována neutropenie, kterou ale lze ve většině případů rychle vyřešit podáváním růstových faktorů (G-CSF).

Oproti BCR inhibitorům, které v monoterapii u relabovaných pacientů dosahují zpravidla parciální remise, dosáhne významná část pacientů na venetoklaxu kompletní remise i nedetekovatelné minimální reziduální nemoci v periferní krvi či kostní dřeni. Tato vysoká účinnost byla předpokladem podávání terapie po časově omezenou dobu. V randomizované studii fáze III MURANO byli pacienti s relapsem CLL léčeni režimem venetoklaxu s rituximabem (s dvouletým podáváním venetoklaxu a 6 aplikacemi rituximabu každé 4 týdny) nebo režimem BR. Při pětiletém sledování dosáhla kombinace venetoklaxu a rituximabu významně delšího mediánu PFS (54 vs. 17 měsíců) [9].

V první linii ve studii CLL14 byl porovnáván venetoklax a obinutuzumab (venetoklax podáván po fixní délku 12 měsíců) vs. chlorambucil a obinutuzumab [10]. Při pětiletém sledování bylo PFS v režimu s venetoklaxem 63 vs. 27 % v druhém rameni. V době ukončení terapie dosáhl venetoklax s obinutuzumabem vysokého zastoupení nedetekovatelné MRN (76 % v periferní krvi, 57 % v kostní dřeni).

Další inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy

Zanubrutinib, další kovalentní BTK inhibitor, prokázal ve studii SEQUOIA v první linii v porovnání s kombinací bendamustinu a rituximabu delšího PFS ve 2 letech (70 vs. 56 %) [11].

Další studie ALPINE porovnávala zanubrutinib a ibrutinib u relabovaných pacientů s CLL, přičemž dvouleté PFS bylo vyšší v případě zanubrutinibu (80 vs. 67 %).

Co se týče novějších nekovalentních BTK inhibitorů, je nejdále v klinickém hodnocení pirtobrutinib. Jednou z hlavních výhod nekovalentních BTK inhibitorů je účinnost i při progresi na předchozím kovalentním BTK inhibitoru, kde jsou jinak terapeutické možnosti limitované.

Aktuálně nemají tyto BTK inhibitory v ČR schválenou indikaci k léčbě CLL.

Kombinace cílených léků

V současné době má již schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii kombinace ibrutinibu a venetoklaxu. Že jde o velmi slibnou terapii, dokládá i fakt, že je testována v řadě klinických studií

v první linii i v relapsech. Výhodou tohoto režimu je kromě vysoké účinnosti i úvodní podání tří cyklů monoterapie ibrutinibem, což významně snižuje riziko TLS při následném zahájení podávání venetoklaxu.

Studie fáze III GLOW porovnávala ibrutinib s venetoklaxem proti režimu chlorambucilu s obinutuzumabem u starších nebo komorbidních pacientů v první linii léčby [12]. Ve 4 letech bylo PFS 75 vs. 25 % a rovněž celkové přežití bylo významně vyšší (88 vs. 78 %).

Ve studii fáze II CAPTIVATE byli mladší a fit nemocní rovněž léčeni režimem ibrutinibu s venetoklaxem [12, 13]. V kohortě s fixní délkou léčby (3 měsíce ibrutinib, 12 měsíců ibrutinib s venetoklaxem) byly celkové odpovědi na léčbu 96 %, přičemž 56 % dosáhlo kompletní remise, 60 % nedetekovatelné MRN v kostní dřeni a PFS ve 2 letech bylo 95 %. V druhé MRN kohortě pacientů byla po prvních 15 měsících léčby provedena další randomizace. Nemocní s dosaženou nedetekovatelnou MRN pokračovali v monoterapii ibrutinibem, nebo dostávali placebo. Ve 4 letech od zahájení léčby nebyl v těchto skupinách statisticky významný rozdíl v PFS (95 % ibrutinib, 88 % placebo).

Další směřování terapie chronické lymfocytární leukemie

Největší terapeutický potenciál má v současnosti zejména v první linii časově omezená terapie kombinující BTK a BCL-2 inhibitor. Zatím se aplikuje po předem definované fixní dobu, ale probíhá řada klinických studií, kde je využívána monitorace MRN. V budoucnu pravděpodobně bude tato metoda v praxi více využívána ke stanovení délky terapie. Např. pacienti s nedetekovatelnou

MRN budou moci ukončit terapii dříve, naopak při přetrvávající detekovatelné MRN bude možné pokračovat s nějakou formou udržovací terapie nebo intenzifikovat léčbu k dosažení hlubší remise apod.

Velkou výzvou budou v příštích letech tzv. dvojité exponování, resp. dvojité refrakterní pacienti s CLL, tj. po kovalentním BTK a BCL-2 inhibitoru. U části nemocných bude možné terapii opakovat, ale pokud se ukončila léčba z důvodu refrakterní choroby, není nyní v praxi dostupná vhodná alternativa. Jednou z možností bude jistě podání nekovalentních BTK inhibitorů (např. pirtobrutinibu), ale tyto léky jsou zatím dostupné jen v klinických studiích.

Otázkou je využití buněčné terapie u CLL. Alogenní transplantace krvetvorných buněk zůstává možností s kurativním potenciálem, ale je rezervována jen pro velmi limitovaný počet mladých nemocných bez komorbidit a s prognosticky velmi nepříznivou CLL. Nejednoznačné postavení mají zatím CAR-T, případně CAR-NK buněčná terapie, nebo bispecifické protilátky. To dokládá i fakt, že žádná tato terapie nebyla dosud schválena pro použití u CLL.

V některých případech, včetně dvojité refrakterních pacientů s CLL, bylo dosaženo dlouhých remisí, ale celkově je efektivita omezená zřejmě i na podkladě dysfunkce T lymfocytů u nemocných s CLL. Jednou z možností zlepšení výsledků CAR-T buněčné terapie se zdá kombinace s ibrutinibem [14], ale bude nutné vyčkat výsledků dalších studií k optimalizaci této terapeutické strategie u CLL.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura