

Léčba starších a komorbidních nemocných s chronickou lymfocytární leukemií

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D., MUDr. Monika Motyčková, Ph.D., MUDr. Pavel Vodárek, doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je převážně onemocněním starších osob. S tím je spojen zvýšený výskyt závažných přidružených chorob, které mohou zásadně komplikovat průběh léčby. V posledních letech byl klinický výzkum u CLL zaměřen právě na populaci starších a komorbidních pacientů. Výsledky randomizovaných studií přinesly zásadní zlepšení léčebných odpovědí a prodloužení celkového přežití. V léčbě 1. linie starších/komorbidních nemocných s CLL je aktuálně standardem chemoimunoterapie založená na kombinaci chlorambucilu s anti-CD20 monoklonální protilátkou (obinutuzumab, ofatumumab a rituximab). Další možností je léčba založená na kombinaci bendamustinu s rituximabem či režim nízkodávkovaný FCR. Nové cílené léky, které zasahují do signálních drah B-buněčného receptoru (ibrutinib a idelalisib) a do systému antiapoptotického proteinu bcl-2 (venetoklax), přinesly revoluční zlepšení zejména v léčbě relapsu CLL. Posouzení výkonnostního stavu, ledvinných funkcí, přidružených onemocnění a individuální hodnocení funkčního stavu pacienta nám může pomoci při rozhodování o strategii léčby.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, komorbidita, chemoimunoterapie, ibrutinib, idelalisib.

Treatment of elderly and comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) occurs primarily in the elderly. The high prevalence of serious comorbidities, which may have a major impact on the treatment course, is frequent in these patients. Recently, the focus of clinical research in CLL has been shifted on the elderly and comorbid patients. Results of the randomized trials provided us a fundamental improvement of treatment responses and prolonged overall survival. Chemoimmunotherapy combining chlorambucil with an anti-CD20 antibody (obinutuzumab, ofatumumab a rituximab) is current standard approach for 1st line treatment of elderly/comorbid patients. Bendamustin plus rituximab or dose attenuated FCR are other treatment options. Novel targeted therapy inhibiting B-cell receptor signaling (ibrutinib and idelalisib) or anti-apoptotic bcl-2 protein (venetoclax) provided a revolutionary therapeutic improvement particularly in relapsed/refractory CLL. Assessment of performance status, renal function, comorbidities and individual evaluation of patient's fitness may help us in treatment decision making.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, comorbidity, chemoimmunotherapy, ibrutinib, idelalisib.

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemií dospělých na západní polokouli. Jedná se o chorobu starších nemocných, kdy věkový medián v době stanovení diagnózy je mezi 65 a 72 lety (70% pacientů nad 65 let) (1–3). Vyšší věk je logicky spojen se zvýšeným zastoupením závažných přidružených onemocnění, na která je nutné brát ohled při rozhodování o léčbě (4). Stejně jako je velmi různorodý klinický průběh CLL, tak je také heterogenní zastoupení přidružených chorob u starších nemocných. Vyskytují se také pacienti ve vyšším věku, kteří jsou schopni podstoupit i velmi intenzivní chemoimunoterapii. Nicméně to platí pouze pro velmi malou skupinu nemocných. Přibližně polovina nově diagnostikovaných naopak trpí závažnou komorbiditou. Nejčastěji se

jedná o kardiovaskulární choroby, chronickou obstrukční chorobu plicní nebo další malignitu. Data o nepříznivém vlivu komorbidit na prognózu nemocných máme od pacientů s maligními lymfomy (5, 6). Údaje týkající se významu přidružených chorob u CLL jsou velmi omezené. Trend ke zkrácení přežití byl pozorován u komorbidních pacientů ve dvou rozsáhlých randomizovaných studiích CLL4 a CLL5, které porovnávaly

obstrukční chorobu plicní nebo další malignitu. Data o nepříznivém vlivu komorbidit na prognózu nemocných máme od pacientů s maligními lymfomy (5, 6). Údaje týkající se významu přidružených chorob u CLL jsou velmi omezené. Trend ke zkrácení přežití byl pozorován u komorbidních pacientů ve dvou rozsáhlých randomizovaných studiích CLL4 a CLL5, které porovnávaly



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D., martin.simkovic@fnhk.cz
IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Prevzato z: Onkologie 2017; 11(3): 108–114
Článek přijat redakcí: 5. 4. 2017
Článek přijat k publikaci: 2. 5. 2017

Tab. 1. Vyšetření vhodná u starších nemocných s CLL

Základní laboratorní a klinická vyšetření
krevní obraz a mikroskopický rozpočet, retikulyocyty minerály, N-katabolity, jaterní panel, elektroforéza bílkovin, laktátdehydrogenáza stanovení clearance kreatininu kvantita sérových imunoglobulinů přímý antiglobulinový (Coombsův) test pečlivé klinické vyšetření včetně stanovení velikosti periferní lymfadenopatie, velikosti sleziny a jater RTG hrudníku, UZ břicha a periferních uzlin* sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C výkonnostní stav dle ECOG, stanovení CIRS, IADL
Prognostické ukazatele
FISH del 17p, mutace TP53, mutační stav IgVH, beta-2-mikroglobulin na zvážení karyotyp po stimulaci mitogeny a FISH del 11q, trisomie 12, del 13q
<i>FISH – fluorescenční in situ hybridizace; IL-2 – interleukin-2; TP53 – tumorózní protein p53; IgVH – variabilní část těžce imunoglobulinu; UZ – ultrazvuk; CT – výpočetní tomografie; CIRS – Cumulative Illness Rating Scale; IADL – test instrumentálních všedních činností; *nejedná se o povinná vyšetření dle mezinárodních doporučení</i>

účinnost chlorambucilu s fludarabinovým režimem, resp. monoterapii fludarabinem s režimem fludarabin + cyklofosfamid (7). Se stářím není spojen pouze vyšší výskyt jednotlivých chorob, ale vlivem involučních změn dochází k rozvoji tzv. geriatrických syndromů. Jedná se například o syndromy deondice, sarkopenie, anorexie, instabilita s pády, inkontinence, imobility, kognitivního deficitu apod. Pochopitelně i tyto změny mají významný vliv na schopnost nemocného tolerovat protinádorovou terapii. Z výše uvedeného vyplývá, proč je důležité pečlivé posouzení funkční zdatnosti nemocného a závažnosti komorbidit před zahájením léčby CLL. Španělská autoři navrhli skórovací systém (GAH scale) pro hematologická onemocnění (včetně CLL), který si klade za cíl posoudit funkční kapacitu nemocného a závažnost přidružených onemocnění pomocí jednoduchého formuláře (8). Až budoucí studie posoudí, zda by se mohlo jednat o nástroj, který by nám pomohl při rozhodování o volbě léčby v běžné praxi. Aktuálně jsme odkázáni na jeden z validovaných systémů používaných v onkologii a geriatii. Konkrétně se nám nabízí například kumulativní škála přidružených onemocnění (CIRS, Cumulative Illness Rating Scale), kdy hodnotíme počet a závažnost přidružených chorob dle jednotlivých orgánových systémů (9, 10). Na základě hodnocení CIRS lze rozdělit nemocné do tří skupin: nemocní v dobrém stavu bez závažných komorbidit (skóre CIRS ≤ 6), nemocní s významnými přidruženými onemocněními (CIRS = 7–18), nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami (CIRS ≥ 18). Index komorbidit dle Charlsona (CCI) je jiným příkladem hodnocení, který je úspěšně využíván u solidních nádorů či maligních lymfomů (11–14). Výjimečné postavení v hodnocení

přidružených chorob zaujímá stanovení ledvinových funkcí, protože při jejich nedostatečnosti dochází k ovlivnění renální exkrece cytotoxických léků (např. fludarabin, cyklofosfamid, chlorambucil), což může mít za následek zvýšenou hematologickou a infekční toxicitu při jejich porušené funkci. Ledvinové funkce se postupně zhoršují spolu se zvyšujícím se věkem v důsledku fyziologického stárnutí, vlivem nefrotoxických léků a přidružených onemocnění (např. arteriální hypertenze, diabetes mellitus) (15). Samotná koncentrace sérového kreatininu nás nemusí informovat o zhoršující se funkci ledvin, protože vlivem malnutrice a atrofie svalové hmoty ve stáří může být hladina kreatininu relativně nízká přes již výrazně sníženou glomerulární filtraci (16). V běžné praxi se nejvíce osvědčilo stanovení vypočtené clearance kreatininu např. pomocí vzorce navrženého Cockcroftem a Gaultem (17). Známým problémem u starších pacientů je užívání většího počtu léků. Z toho vyplývají zejména potíže s lékovými interakcemi, compliance a kumulací nežádoucích účinků (18). Po nástupu nových léků, které se užívají často po mnoho let až do selhání terapie, se jedná o velmi aktuální problematiku i nemocných s CLL. Lze shrnout, že hlavním nástrojem při rozhodování o léčbě starších pacientů s CLL je nadále individuální posouzení nemocného. Avšak CGA, hodnocení komorbidit atd. jsou velmi vítána jako doplňková vyšetření, která mohou napomoci v diagnosticko-léčebném rozhodování (19).

Indikace k léčbě a léčebné cíle

Dle mezinárodních doporučení International Workshop on CLL je indikováno zahájení léčby pouze v případě klinické aktivity CLL (masivní či progresivní lymfadenopatie/splenomegalie,

progresivní anémie a/nebo trombocytopenie, systémové příznaky nebo krátký zdvojovací čas lymfocytů). Toto platí i pro starší nemocné s přidruženými chorobami (20). U pacientů s mírnou lymfocytózou (< 30×10⁹/l) by krátký zdvojovací čas lymfocytů neměl být jediným důvodem k zahájení léčby. Nejen u těchto nemocných je nutné pátrat po jiných příčinách (např. infekce), které mohou přispívat k vzestupu počtu lymfocytů nebo lymfadenopatií. Velmi uvážlivé rozhodování o zahájení léčby je namístě také u nemocných s mírnou asymptomatickou anémií a/nebo trombocytopenií, kdy je možné odložení terapie až do patrného zhoršování nálezů, což platí zejména pro velmi staré nebo těžce komorbidní nemocné s omezenými léčebnými možnostmi.

Specifickou problematikou je i vlastní cíl případné léčby CLL. Zatímco u mladších pacientů se snažíme o co nejhlubší remisi základního onemocnění zajišťující nejdelší období do progresu, tak v případě těžce komorbidních nemocných máme zcela odlišné cíle. Důležité je si uvědomit, že právě přidružená onemocnění mají u starších pacientů rozhodující vliv na celkové přežití. V takovém případě je nutné přistupovat při výběru léčby CLL velmi uvážlivě a brát v úvahu zejména zachování kvality života nemocného. Přehled doporučených vyšetření před zahájením léčby je uveden v tabulce 1.

Léčba první linie u starších/ komorbidních pacientů s CLL

Německá studie CLL11 randomizovala 589 neléčených komorbidních nemocných (kumulativní CIRS > 6 a/nebo snížená clearance kreatininu < 70 ml/min) v poměru 1 : 2 : 2 k monoterapii chlorambucilem (0,5 mg/kg v den 1 a 15, 6 cyklů) proti kombinacím chlorambucilu s rituximabem (R-CLB, rituximab 375 mg/m² den 1 prvního cyklu a 500 mg/m² v 1. den 2.–6. cyklu) a chlorambucilu s obinutuzumabem (G-CLB, obinutuzumab 100 mg v den 1 a 900 mg v den 2 prvního cyklu, 1 000 mg v den 8 a 15 prvního cyklu a den 1 v 2.–6. cyklu). Kombinační režimy dosáhly oproti monoterapii chlorambucilem vyššího počtu kompletních remisí (R-CLB, 7,3 %; G-CLB, 22,3 %; CLB, 0 %) a prodloužení PFS (R-CLB, 16,3 měsíců; GCLB, 26,7 měsíců; CLB, 11,1 měsíců, p < 0,001). Navíc u nemocných, kteří byli léčeni kombinačním režimem, došlo v porovnání s monoterapií chlorambucilem k prodloužení

celkového přežití. Dle aktualizovaných dat při delším sledování byl pozorován významný rozdíl v PFS při porovnání G-CLB s R-CLB (29,2 vs. 15,4 měsíců; poměr rizik 0,40 (21, 22). Vyšší účinnost obinutuzumabu je do určité míry vykoupena zvýšeným výskytem závažné infuzní toxicity (G-CLB 21 % vs. 4 % u R-CLB) a častější závažnou neutropenií (G-CLB 34 % vs. 25 % u R-CLB vs. 15 % u CLB); nicméně nedošlo ke zvýšení výskytu vážných infekcí (6 % vs. 8 % vs. 11 %). Na základě nálezů ze studie CLL11 je obinutuzumab registrován v kombinaci s chlorambucilem pro léčbu CLL v 1. linii u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nemohou podstoupit léčbu režimem FCR.

Kombinace chlorambucilu a ofatumumabu, plně humánní monoklonální anti-CD20 protilátky se zvýšenou cytotoxicitou zprostředkovanou komplementem, byla zkoumána v rámci studie fáze III COMPLEMENT-1 (23). Celkově bylo randomizováno 447 nepředléčených nemocných s CLL ≥ 65 let, kteří byli nevhodní pro léčbu fludarabinovým režimem, k monoterapii chlorambucilem (10 mg/m² v den 1–7 každých 28 dnů, maximálně 12 cyklů) nebo ke kombinaci CLB + ofatumumab (O-CLB, 300 mg i.v. v den 1, 1 000 mg v den 8 prvního cyklu, 1 000 mg v den 1 v cyklech 2–12, cykly se opakovaly každých 28 dnů). Kombinace O+CLB dosáhla lepších léčebných výsledků (ORR/CR, 82/14 % vs. 69/1 %, $p < 0,001$) a prodloužení PFS (22 vs. 13 měsíců, $p < 0,001$). K závažné infuzní toxicitě došlo u 10 % nemocných. Na základě výsledků této studie získal také ofatumumab registraci pro 1. linii léčby CLL u nemocných s významnými přidruženými chorobami, kteří nejsou vhodní k léčbě režimem FCR. Lze shrnout, že výše uvedené studie stanovily nový léčebný standard pro nepředléčené nemocné se závažnými komorbiditami, tedy kombinaci chlorambucilu a anti-CD20 monoklonální protilátky.

Bendamustin je cytostatická látka s unikátními vlastnostmi, protože vykazuje jak vlastnosti alkylační látky, tak i purinového analoga (24). Přestože se nejedná o nový lék (byl vyvinut v Německé demokratické republice v 60. letech 20. století), spolehlivá data o jeho účinnosti u lymfoproliferací byla získána až v nedávném období. Mezinárodní randomizovaná studie fáze 3 prokázala významně vyšší účinnost bendamustinu (100 mg/m² den 1–2 každých 28 dní, max. 6 cyklů) v porovnání

s chlorambucilem (0,8 mg/kg á 28 dní, max. 6 cyklů) u neléčených nemocných s CLL. Terapie bendamustinem vykazovala výrazně vyšší ORR/CR (68/31 vs. 31/2 %) a PFS (21,2 vs. 8,8 měsíců). Na základě těchto výsledků je bendamustin schválen pro 1. linii léčby u nemocných nevhodných k fludarabinovému režimu. Je potřeba zmínit, že studie se nezaměřovala na populaci starších a komorbidních pacientů (věkových medián < 65 let, komorbiditý nehodnoceny) (25, 26).

V rámci studie fáze II německé CLL skupiny byl kombinován bendamustin s rituximabem (BR). Do studie fáze II německé CLL studijní skupiny bylo zařazeno 117 nemocných s věkovým mediánem 64 let (26 % > 70 let), bendamustin byl podáván v dávce 90 mg/m² i.v. v den 1–2 každé 4 týdny a rituximab ve standardním dávkování pro CLL do celkového počtu 6 cyklů. ORR/CR bylo dosaženo u 88/23 %; medián období bez události bylo 27 měsíců, medián přežití bez události byl 34 měsíců. Závažné neutropenie a infekce se vyskytly u 20 % a 8 % (27).

Protokol BR byl také porovnáván s režimem FCR v rámci studie CLL10, ve které bylo 561 nepředléčených nemocných bez závažných komorbidit (skóre CIRS ≤ 6 , vypočtená clearance kreatininu ≥ 70 ml/min) randomizováno 1 : 1 k léčbě FCR nebo BR (28). Lepší účinnost byla dosažena režimem FCR, a to ve smyslu počtu kompletních remisí (41 % vs. 32 %, $p = 0,026$), nepřítomnosti MRN v kostní dřeni (58 % vs. 32 %, $p < 0,001$) a mediánu PFS (57,6 vs. 42,3 měsíců; poměr rizik 1,59). Při mediánu sledování 58,2 měsíců nebyl pozorován rozdíl v celkovém přežití (OS v 5 letech, FCR/BR 81/80 %; poměr rizik 1,11). Režim BR byl však spojen s významně nižší toxicitou (závažná neutropenie 88 % vs. 68 %, $p < 0,001$; závažné infekce 40 % vs. 25 %, $p = 0,001$). Lze uzavřít, že režim FCR zůstává standardem pro nepředléčené, mladší nemocné s minimálními komorbiditami; kombinace BR může být vhodnou alternativou pro starší fit nemocné (> 65 let).

Další randomizovaná studie fáze III (MABLE) porovnávala režim BR ve standardním dávkování s chlorambucilem (10 mg/m² D1–7 až 12 cyklů) u nemocných nevhodných k intenzivní terapii fludarabinovým režimem. Léčba BR v 1. linii byla účinnější (PFS 40 vs. 30 měsíců), ale pouze za cenu zvýšené toxicity (závažné neutropenie 43 vs. 37 %, závažné infekce 19 vs. 10 %) (29). Jiným

lékem, který byl kombinován s bendamustinem je obinutuzumab. V nerandomizované studii fáze III GREEN, do které byli zařazeni i nemocní ve vyšším věku (věkový medián 68 let) či pacienti s významnými přidruženými chorobami (16 % s CIRS > 6 a 45 % s CrCl of < 70 mL/min). Režim G-B poskytuje příznivé léčebné výsledky (ORR/CR 79/32 % a negativní MRN v PK 59 %) s přijatelnou toxicitou (závažná neutropenie 50 %, závažné infekce 13 %) (30).

Relabující/refrakterní CLL

Dle současných mezinárodních doporučení je možno v případě relapsu CLL opakovat předchozí linii léčby, pokud bylo dosaženo dostatečně dlouhého trvání léčebné odpovědi (při použití monoterapie ≥ 12 měsíců, v případě kombinovaných režimů jako FCR ≥ 24 měsíců) (20). V případě kratšího trvání léčebné odpovědi či výskytu mutace či delece v genu TP53 je nutně terapeutický přístup změnit. Léčba pacientů s refrakterní CLL (nedosažení léčebné odpovědi či relaps do 6 měsíců od dokončení léčby) představuje zvláště náročný úkol, protože tito pacienti se vyznačují častým výskytem chemorezistence, oportunních infekcí a zhoršujícím se celkovým stavem (31). Navíc je k dispozici jen velmi málo dat týkajících se specificky „slow-go“ nemocných. Humanizovaná monoklonální anti-CD52 protilátka alemtuzumab může být použita u fludarabin-refrakterních nemocných, zejména při masivní infiltraci kostní dřeni. ORR lze očekávat kolem 30–40 %, ale léčebná odpověď obvykle trvá méně než 12 měsíců, účinnost v případě objemné lymfadenopatie je nízká a vzrůstá riziko oportunních infekcí (32–35). Navíc v roce 2012 byl alemtuzumab deregistrován pro účely léčby CLL a nově je využíván k ovlivnění roztroušené sklerózy.

Nemocní s tzv. dvojité-refrakterní CLL (tj. na fludarabin i alemtuzumab) mají extrémně nepříznivou prognózu. Ofatumumab je preparát schválený pro léčbu těchto nemocných, a to na základě výsledků studie fáze II, ve které bylo léčeno 95 dvojité-refrakterních nemocných (průměrný věk, 64 let, medián předchozích linií 5) (36, 37). Přes dosažení ORR (hodnocené po 8 týdnech léčby) u 51 % nemocných, samotné trvání období do progresu činilo pouze 5,5 měsíců. Zkušenosti s režimem bendamustin + rituximab (BR) u relabované CLL byly zveřejněny u 78 nemocných (medián

věku, 66,5 rok, 28 % fludarabin-refrakterní). Bendamustin byl podáván v dávce byla 70 mg/m² i.v. den 1–2, a 4 týdny). Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 59 % (9 % CR), ale nedostatečná účinnost byla pozorována u nemocných s poruchou funkce p53. Medián PFS a OS činily 15 měsíců a 34 měsíců; k závažné neutropenii a infekcím došlo v 23 a 13 % (27). Využití ofatumumabu pro refrakterní CLL bude v éře nových inhibitorů signálních drah pravděpodobně minimální.

Další možností léčby relabované/refrakterní CLL je kombinace vysokých dávek kortikosteroidů s monoklonálními protilátkami. Nejdříve se v pilotních studiích ukázalo za vysoce účinné podání extrémních dávek metylprednisolonu (1 g/m² i.v. den 1–5) v kombinaci s rituximabem. Nicméně tato léčba byla zatížena přílišnou toxicitou (steroidní diabetes, těžké infekce až u 50 % nemocných, časná úmrtí na léčbě) (38–41). Později unicentrická retrospektivní studie hodnotila s úspěchem ekvivalentně nižší dávky kortikosteroidů (dexametazon 40 mg p.o. ve dny 1–4 ± 10–13, klasická dávka rituximabu, opakování á 3 týdny) u 60 nemocných s relabující/refrakterní CLL (medián věku 66 roků, medián předchozí terapie 2; 50 % fludarabin-refrakterní). Účinnost terapie byla vysoká (ORR/CRu 73/5 % pacientů), medián PFS a OS byl 8 a 26 měsíců. I tento režim často doprovázely závažné infekce (až u 1/3 nemocných). Výše zmíněné léčebné přístupy jsou využitelné i u starších/komorbidních nemocných s relabující/refrakterní CLL, nicméně problematicky

zůstává vysoký výskyt toxicity a krátké trvání léčebné odpovědi (42, 43).

Nové léky

V posledních letech jsme se dočkali zásadního rozšíření terapeutických možností CLL. Registrovány byly hned tři nové cílené léky, ibrutinib a idelalisib zasahují na různých místech do signálních drah B-buněčného receptoru a venetoklax pak do systému antiapoptotického proteinu bcl-2.

Ibrutinib je selektivní ireverzibilní kovalentní inhibitor Brutonovy kinázy. Jeho vlivem dochází k omezení proliferace buněk, podporuje apoptózu a navíc působí jako antagonist signálů z mikroprostředí (44). V roce 2014 publikovali Byrd a kol. výsledky multicentrické studie RESONATE, ve které byl porovnáván ibrutinib s ofatumumabem u relabované/refrakterní CLL/SLL. Nemocní (n = 391, věkový medián 67 let) byli randomizováni 1 : 1 k léčbě ibrutinibem nebo ofatumumabem (45). Ibrutinib byl podáván v dávce 420 mg denně až do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity. Již při mediánu sledování 9 měsíců byl mezi oběma léky významný rozdíl. Ibrutinib dosáhl významně lepší ORR (43 % vs. 4 %), delšího PFS (medián 8 měsíců vs. nedosaženo) a zejména prodloužení celkového přežití (90 % vs. 81 % v 12 měsících; poměr rizik 0,43). Účinnost ibrutinibu byla zachována i u vysoce rizikových nemocných včetně poruchy funkce proteinu p53.

Studie RESONATE-2 srovnávala monoterapii ibrutinibem (420 mg denně) do progresu či

nepřijatelné toxicity s chlorambucilem v 1. linii terapie starších nemocných (≥ 65 let) s CLL nebo SLL. Komorbidity, snížená ClCr či zhoršený výkonnostní stav (PS dle ECOG > 2) byly přítomny u 69 % nemocných, věkový medián byl 73 let (70 % ≥ 70 let). Při mediánu sledování 29 měsíců byl významný rozdíl mezi léčebnými rameny ve prospěch ibrutinibu. Ibrutinib zajistil nemocným lepší ORR (92 % vs. 36 %, p < 0,0001), delší PFS (v 24 měsících 89 % vs. 34 %) a navzdory možnosti přežazení („crossover“) do ramene s ibrutinibem i prodloužení celkového přežití (OS v 24 měsících 95 % vs. 84 %) (46, 47).

Léčba ibrutinibem je pacienty obvykle snášena velmi dobře, průjem a únava jsou nejčastějšími komplikacemi. Specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu jsou fibrilace síní a riziko krvácení. Fibrilace síní se vyskytuje u 5–10 % nemocných, zvláště u těch, kteří mají v anamnéze srdeční onemocnění. Zvýšené riziko krvácení je v důsledku snížení agregace trombocytů přes glykoprotein VI, důležitý kolagenový receptor a ovlivnění adheze krevních destiček na von Willebrandův faktor. Ibrutinib nelze podávat současně s antagonisty vitamínu K a také je nutné pamatovat na nutnost přerušování terapie v perioperačním období (48, 49).

Dalším registrovaným inhibitorem signálních drah B-buněčného receptoru je idelalisib. Jedná se o selektivní inhibitor delta izoformy fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3Kδ). Idelalisib byl zkoumán u relabované CLL v rámci prospektivní, multicentrické, dvojité slepé, placebem kontrolované studie fáze III. Jednalo se o 220

Tab. 2. Algoritmus léčby starších/komorbidních nemocných s CLL

	Hlavní léčebná možnost*	Další možnosti léčby*
1. linie bez delece/mutace TP53	obinutuzumab + chlorambucil	alemtuzumab
	ofatumumab + chlorambucil	bendamustin + ofatumumab (BO)
	rituximab + bendamustin (BR)	FCR se sníženými dávkami chemoterapie (nízkodávkovaný FCR)
	rituximab + chlorambucil	rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
		ibrutinib
1. linie s delecí/mutací TP53	ibrutinib	
	idelalisib + rituximab **	
Pozdní relaps bez delece/mutace TP53	zopakování předchozí linie či protokoly pro léčbu časného relapsu/refrakterní choroby	
Časný relaps/refrakterní CLL či delece/mutace TP53	ibrutinib	alemtuzumab
	idelalisib + rituximab	bendamustin + rituximab (BR)
		redukovaný FCR
		ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab
		rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
		venetoklax***

* abecední řazení; ** při nevhodnosti jiné léčby; *** při deleci/mutaci TP53 a selhání/nevhodnosti jiné léčby BCRi nebo selhání chemoimunoterapie a BCRi; BCRi – inhibitor B-buněčného receptoru

nemocných, u kterých nemohla být podána cytotoxická chemoimunoterapie (věkový medián 71 let, CIRS > 7) (50). Nemocní byli léčeni kombinací rituximabu (8 dávek během 2 měsíců) s placebem nebo idelalisibem (150 mg 2× denně). Přechod („crossover“) k léčbě idelalisibem byl umožněn při progresi na monoterapii rituximabem. Výrazně lepší výsledky byly dosaženy u nemocných léčených rituximabem s idelalisibem, konkrétně se jednalo o lepší ORR (81 % vs. 13 %, $p < 0,001$), prodloužení PFS (medián nedosažen vs. 5,5 měsíců, $p < 0,001$) a prodloužení celkového přežití v 12 měsících (92 % vs. 80 %, $p = 0,02$). Léčba idelalisibem byla účinná napříč všemi podskupinami pacientů včetně nemocných s dysfunkcí dráhy p53. Nejčastějšími nežádoucími účinky idelalisibu jsou průjmy a autoimunitní komplikace, mezi které se řadí hepatitida, kolitida a pneumonitida. Autoimunitně podmíněné nežádoucí účinky se objevují zpravidla až později v průběhu léčby idelalisibem a dochází k nim častěji u méně předléčených nemocných. Terapii idelalisibem mohou doprovázet oportunní infekce, proto je povinná profylaxe pneumocystové pneumonie a monitorování viremie cytomegaloviru (51). Zvýšený výskyt závažných infekcí v důsledku léčby idelalisibem vedl v roce 2016 k předčasnému ukončení několika klinických studií pro nemocné s CLL a maligními lymfomy.

LITERATURA

1. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011; 105(11): 1684–1692.
2. Pfeil AM, Imfeld P, Pettengell R, et al. Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Ann Hematol*. 2015; 94(3): 421–429.
3. Panovska A, Doubek M, Brychtova Y, et al. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematologic practice: recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010; 10(4): 297–300.
4. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, et al. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 67(2): 124–132.
5. Janssen-Heijnen ML, van Spronsen DJ, Lemmens VE, et al. A population-based study of severity of comorbidity among patients with non-Hodgkin's lymphoma: prognostic impact independent of International Prognostic Index. *Br J Haematol*. 2005; 129(5): 597–606.
6. Wieringa A, Boslooper K, Hoogendoorn M, et al. Comorbidity is an independent prognostic factor in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014; 165(4): 489–96.
7. Goede V, Cramer P, Busch R, et al. Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia:

Na konci roku 2016 byl v Evropské unii registrován perorální selektivní inhibitor venetoklax (dříve GDC-0199/ABT-199). Venetoklax inhibuje antiapoptotické aktivity proteinu bcl-2, tedy působí na odlišném místě než ibrutinib či idelalisib, a následně vyvolává apoptózu nádorových buněk. Zatímco léčba ibrutinibem a idelalisibem vede zpravidla pouze k parciální remisi onemocnění, terapie venetoklaxem je častěji spojena s dosažením kompletní remise a nedetekovatelné minimální reziduální choroby. V rámci studie fáze I byla zkoumána bezpečnost a účinnost venetoklaxu v monoterapii (dávky 150 mg až 1 200 mg denně) u 56 nemocných s vysoce rizikovou relabovanou/refrakterní CLL a SLL (52). Častý výskyt syndromu z nádorového rozpadu (TLS u 18 % pacientů) si vyžádal změnu podávání venetoklaxu. Nejvýznamnější změnou bylo postupné navýšování dávky v úvodu (tzv. ramp-up období), ale neméně podstatná byla i další preventivní opatření ve snaze předcházet TLS (např. zahájení léčby za hospitalizace u rizikových nemocných a pečlivé laboratorní monitorování). Toxicita léčby byla jinak přijatelná s ohledem na předléčenost pacientů, nejčastější závažnou komplikací byla neutropenie u 41 % pacientů (53). V následující mezinárodní studii fáze II byl venetoklax podáván 107 pacientům s relabovanou/refrakterní CLL s dysfunkcí p53. Při mediánu sledování 12 měsíců vykazoval venetoklax léčebnou odpověď u 79 % pacientů (8 % CR). Odhadnuté období bez

progrese v 12 měsících bylo 72 %. Důležité je, že nebyl zaznamenán klinicky významný TLS. Nedávno byly prezentovány nadějně výsledky studie fáze II, které ukazují vysokou účinnost venetoklaxu u nemocných s progresí na ibrutinibu či idelalisibu (54). Přehled léčebných možností v 1. linii a u relabované/refrakterní CLL je uveden v tabulce 2.

Závěr

Změny v léčebných možnostech starších/komorbidních nemocných s CLL jsou v posledních letech doslova revoluční. V 1. linii se uplatnily protokoly založené na kombinaci chlorambucilu s 2. generací anti-CD20 monoklonálních protilátek. Nicméně hlavním pokrokem byl jednoznačně objev perorálně dostupných malých molekul ovlivňující signální dráhu B-buněčného receptoru nebo anti-apoptického proteinu bcl-2, které mají aktuálně uplatnění zejména u relabovaných/refrakterních pacientů. Jedná se léky s prokazatelnou účinností i u vysoce rizikové CLL a s přijatelnou toxicitou ve srovnání s chemoimunoterapií. V současnosti probíhají další klinické studie, které se zabývají kombinacemi nových léků s chemoimunoterapií. Díky tomu lze do budoucna očekávat další rozšíření léčebných možností u všech nemocných s CLL.

Práce byla podpořena MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a programem PROGRES Q40/08.

- results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. *Haematologica*. 2014; 99(6): 1095–100.
8. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015; 6(5): 353–361.
9. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16(5): 622–626.
10. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43(2): 130–137.
11. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med*. 1993; 32(5): 382–387.
12. Kobayashi Y, Miura K, Hojo A, et al. Charlson Comorbidity Index is an independent prognostic factor among elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011; 137(7): 1079–1084.
13. Lin TL, Kuo MC, Shih LY, et al. The impact of age, Charlson comorbidity index, and performance status on treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2012; 91(9): 1383–1391.
14. Singh B, Bhaya M, Stern J, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with head and neck cancer: a multi-institutional study. *Laryngoscope*. 1997; 107(11 Pt 1): 1469–1475.
15. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33(4): 278–285.

16. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992; 38(10): 1933–1953.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1): 31–41.
18. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5(4): 345–351.
19. Stauder R, Eichhorst B, Hamaker ME, et al. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. *Ann Oncol*. 2016.
20. 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.
21. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12): 1101–1110.
22. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015; 29(7): 1602–1604.
23. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1873–1883.

24. Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(1): 309–317.
25. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012; 159(1): 67–77.
26. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26): 4378–4384.
27. 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.
28. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7): 928–942.
29. Michallet AS, Aktan M, Schuh A, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary results from the randomised phase IIb MABLE study. *Leuk Lymphoma.* 2015; 56: 149.
30. Stilgenbauer S, Ilhan O, Woszczyk D, et al. Safety and Efficacy of Obinutuzumab Plus Bendamustine in Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Subgroup Analysis of the Green Study. *Blood.* 2015; 126(23): 493.
31. Keating MJ, O'Brien S, Kontoyiannis D, et al. Results of first salvage therapy for patients refractory to a fludarabine regimen in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(9): 1755–1762.
32. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood.* 2002; 99(10): 3554–3561.
33. 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.
34. Osterborg A, Foa R, Bezars RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009; 23(11): 1980–1988.
35. Osuji NC, Del Giudice I, Matutes E, et al. The efficacy of alemtuzumab for refractory chronic lymphocytic leukemia in relation to cytogenetic abnormalities of p53. *Haematologica.* 2005; 90(10): 1435–1436.
36. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28(10): 1749–1755.
37. Wierda WG, Padmanabhan S, Chan GW, et al. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood.* 2011; 118(19): 5126–5129.
38. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2008; 22(11): 2048–2053.
39. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. *Haematologica.* 2008; 93(3): 475–476.
40. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2009; 23(10): 1779–1789.
41. Pilecky R, Jurgutis M, Valcekiene V, et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2011; 52(6): 1055–1065.
42. Simkovic M, Motyckova M, Belada D, et al. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Arch Med Sci.* 2016; 12(2): 421–427.
43. Smolej L, Doubek M, Panovska A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2012; 36(10): 1278–1282.
44. Wiestner A. Targeting B-Cell receptor signaling for anti-cancer therapy: the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2013; 31(1): 128–130.
45. 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.
46. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373(25): 2425–2437.
47. Barr P, Robak T, Owen CJ, et al. Updated Efficacy and Safety from the Phase 3 Resonance-2 Study: Ibrutinib As First-Line Treatment Option in Patients 65 Years and Older with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2016; 128(22): 234.
48. Kamel S, Horton L, Ysebaert L, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia.* 2015; 29(4): 783–787.
49. Levade M, David E, Garcia C, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood.* 2014; 124(26): 3991–3995.
50. 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.
51. Souhrn údajů o přípravku Zydelig. [online]. [cit. 5–4-2017]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf.
52. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015.
53. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374(4): 311–322.
54. Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Relapsed after or Were Refractory to Ibrutinib or Idelalisib. *Blood.* 2016; 128(22): 637.