

Moderní individualizovaná léčba chronické lymfocytární leukemie

Petra Obertlíková

I. interní klinika – klinika hematooonkologie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařská fakulta UK, Praha

Léčba chronické lymfocytární leukemie (CLL) dosáhla v posledních letech mimořádných pokroků. Důležitým mezníkem v léčbě CLL bylo zavedení monoklonálních protilátek a kombinované imunochemoterapie, které vedlo k významnému zlepšení léčebných výsledků a poprvé i k prodloužení celkového přežití. Navzdory těmto léčebným úspěchům je CLL stále považována za nevyléčitelné onemocnění. Pouze alogenní transplantace má potenciálně kurativní potenciál. Ta je však proveditelná pouze u malé, selektované skupiny mladších nemocných. S rozšiřujícími se poznatky o CLL a novými léčebnými možnostmi se snažíme léčbu nemocných maximálně individualizovat s přihlédnutím k věku nemocných, biologickým faktorům, přidruženým onemocněním a našim terapeutickým cílům. Vývoj nových léků a léčebných kombinací u CLL postupuje rychle vpřed a poskytuje tak naději na další zlepšování prognózy našich pacientů.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, monoklonální protilátky, imunochemoterapie, mikroprostředí.

Modern, individualized treatment of chronic lymphocytic leukemia

The treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) has achieved extraordinary progress over the last years. An important milestone in the treatment of CLL was reached with the incorporation of monoclonal antibodies and combined chemoimmunotherapy which led to significant improvements in treatment outcomes and survival advantage for the first time. Despite these therapeutic successes, CLL is still considered to be an incurable disease. Only the allogenic transplantation is potentially curative but it is feasible only for selected group of younger patients. There is an effort to individualize the treatment of patients with regard to the age of patients, biological factors, comorbidities and our therapeutic goals. The development of new drugs and treatment combinations in CLL have evolved rapidly and give us the hope for further improvement of the prognosis of our patients.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, monoclonal antibodies, chemoimmunotherapy, microenvironment.

Onkologie 2013; 7(1): 24–28

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je nejčastějším typem leukemie v západním světě postihující převážně starší populaci s věkovým mediánem při diagnóze kolem 70 let a incidencí 5,6 na 100 000 obyvatel a rok, která však velmi výrazně stoupá s věkem (např. ve věku 70–75 let na 22/100 000) (1). Jde o onemocnění s velmi variabilním průběhem. U řady pacientů je klinický průběh indolentní a po mnoho let není nutné u nich zahajovat terapii, zatímco jiní pacienti mají rychle progredující onemocnění vyžadující časné zahájení léčby (2). Vývoj onemocnění je ovlivněn celou řadou faktorů zahrnujících biologii leukemie, celkový stav pacienta, komplikace dané imunitními defekty a další. V současné době je u CLL popsána řada prognostických faktorů, které mohou do značné míry predikovat prognózu pacienta. Mezi nejvýznamnější prognostické markery patří chromozomální aberace detekovatelné pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) u 80 % pacientů s CLL a stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH) (3). K terapii jsou dle obecně uznávaných mezinárodních kritérií NCI-WG indikováni pacienti s pokročilým onemocněním

(klinické stadium Binet C nebo Rai III, IV). U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Binet B či Rai I/II) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity choroby definované jako alespoň jeden z následujících příznaků: významné B-příznaky (únava, pocení, hubnutí či horečky neinfekčního původu), rychlý nárůst lymfocytózy (zdvojnásobení do 6 měsíců nebo nárůst počtu lymfocytů o 50 % během 2 měsíců), masivní/progredující lymfadenopatie nebo hepatosplenomegalie či autoimunitní cytopenie špatně odpovídající na standardní léčbu (4). Zatím nezodpovězenou otázkou zůstává, zda vysoce riziková nemocní s nepříznivými prognostickými faktory, jako je například delece krátkého raménka chromozomu 17 postihující gen p53, mohou profitovat z časného zahájení léčby.

Terapeutický přístup k CLL prošel v posledním desetiletí zásadními změnami. Zavedení monoklonálních protilátek a kombinovaných imunochemoterapeutických režimů do léčby CLL vedlo k značnému zlepšení léčebných výsledků, ale ne vždy je možné tyto léčebné přístupy použít. Při výběru optimální léčby pro konkrétního pacienta je důležité zohlednit celou řadu faktorů, jako je věk pacienta, jeho aktuální

celkový stav, přidružená onemocnění, léčebný cíl i přání pacienta. Na základě výsledků randomizované studie CLL-8 je v současné době považována za standard léčby 1. linie u nemocných v dobrém stavu a bez závažných přidružených onemocnění imunochemoterapie kombinující fludarabin, cyklofosamid a monoklonální anti-CD20 protilátku rituximab (protokol FCR) (5). Pomocí této léčby je možné u významné části nemocných navodit nejen kompletní hematologickou, ale i molekulární remisi. U nemocných s významnými komorbiditami zůstává zatím hlavní léčebnou možností chlorambucil. Kortikoidy jsou užívané zejména v léčbě sekundárních imunitních cytopenií a nebo u refrakterních onemocnění. Jedinou metodou, která v současnosti může vést k potencionálnímu vyléčení CLL, je alogenní transplantace. Ta je však proveditelná jen u malé, selektované skupiny mladších nemocných. Ostatní pacienti opakovaně relabují a stávají se refrakterní na léčbu. Poznatky z oblasti biologie CLL vedou k vývoji nových léků cílených na povrchové markery CLL buněk, zasahujících do specifických signálních drah či působících na mikroprostředí nádorových buněk, které v patogenezi CLL hraje zcela

zásadní roli. V rámci klinických studií je v současné době testována široká škála nových léků zahrnujících monoklonální protilátky, imuno-modulační léky, inhibitory Bcl-2 rodiny, kinázové inhibitory a další, které mohou přispět k zlepšení prognózy našich pacientů.

Cytostatika v léčbě CLL

Alkylační látka **chlorambucil** je jedno z nejstarších cytostatik vůbec a jistě nejdéle užívaný lék v terapii CLL. I v současné době je stále jedním ze základních léků užívaných u tohoto onemocnění, i když jeho účinnost je nízká a zpravidla dosahuje jen parciální remise nebo stabilizace onemocnění, kompletní remise jsou vzácné. Mezi jeho výhody patří relativně nízká toxicita a perorální užívání. Chlorambucil je v současné době vyhrazen pro použití u výrazně komorbidních či starších nemocných, kteří nemohou být léčeni intenzivnějšími protokoly. Dalším alkylačním cytostatikem je **cyklofosfamid**, jehož léčebný efekt v monoterapii je obdobný jako u chlorambucilu. Toto cytostatikum se v současné době užívá v léčbě CLL zejména jako součást kombinovaných režimů uvedených níže.

Od poloviny 90. let 20. století vstoupily do léčby CLL purinové analogy. **Fludarabin** představuje z hlediska CLL nejdůležitějšího zástupce skupiny purinových analog, v monoterapii v 1. linii dosahuje ve srovnání s chlorambucilem lepších léčebných výsledků (63–89% léčebné odpovědi) včetně více kompletních remisí (11–40%), avšak neprodloužil celkové přežití ani přežití bez progresu onemocnění (6). Užití fludarabinu v monoterapii bylo dnes prakticky nahrazeno účinnými imunochemoterapeutickými kombinovanými režimy zejména s cyklofosfamidem, se kterým vykazuje in vitro synergismus. Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky fludarabinu patří hematologická toxicita, zejména neutropenie a lymfopenie se zvýšením rizika oportunních infekcí včetně mykotických nebo pneumocystových, proto je u terapie fludarabinovými režimy doporučována antimikrobiální profylaxe (sulfametoxazol + trimetoprim, acyklovir nebo analoga).

Bendamustin je dalším cytostatikem, které se v poslední době těší zvýšené pozornosti. Jde o látku s kombinovanými vlastnostmi alkylační látky a purinového analoga. Bendamustin byl vyvinut v Německu před více než 40 lety, ale teprve v posledních 10 letech se jeho použití začalo rychle rozšiřovat a stává se z něj významná látka pro léčbu CLL (7). V publikovaných studiích bendamustin prokázal svou převahu nad chlorambucilem a velmi dobrou účinnost u pacientů refrakterních na chlorambucil i na purinové analogy. Nadějně výsledky jsou nyní ověřová-

ny v kombinaci s monoklonálními protilátkami (rituximab, ofatumumab) v klinických studiích.

Monoklonální protilátky

Významným pokrokem v posledním desetiletí bylo zavedení monoklonálních protilátek do léčby CLL. Monoklonální protilátky mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů či solubilních proteinů, působí cíleně na nádorovou buňku a dovedou mechanismy odlišnými od účinku cytostatik indukovat jejich zánik. Navíc mohou zvyšovat senzitivitu nádorových buněk ke konvenční chemoterapii. Monoklonální protilátky užívané v monoterapii či jako součást kombinovaných imunochemoterapeutických schémat přispěly k významnému zlepšení léčebných výsledků pacientů s CLL. **Rituximab** a **alemtuzumab** jsou dnes dostupné a standardně používané monoklonální protilátky v léčbě CLL, další procházejí v současné době klinickým testováním.

Rituximab, chimerická myší-lidská monoklonální protilátka proti antigenu CD20, byl v roce 1997 první schválenou protilátkou k použití v klinické praxi k léčbě maligních onemocnění. Mechanismus účinku rituximabu je komplexní zahrnující přímý cytotoxický účinek, aktivaci komplementu a buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátce. Rituximab je v současné době nejrozšířenější protilátkou užívanou v léčbě CLL. Ačkoli v monoterapii je méně efektivní ve srovnání s léčbou lymfomů, v rámci kombinovaných imunochemoterapeutických schémat přispěl významně ke zlepšení výsledků léčby a při tom nevedl k podstatnému zvýšení toxicity léčby (5, 8). Nežádoucí účinky jsou nejčastěji spojeny s první aplikací protilátky a jsou způsobeny uvolněním cytokinů (horečka, třes, hypotenze, dušnost). Mezi nejzávažnější komplikace léčby patří riziko reaktive hepatitidy B, proto musí být před nasazením rituximabu vyšetřena serologie hepatitidy B. Mimořádné výsledky kombinované terapie s rituximabem vedly k vývoji dalších anti-CD20 protilátek. **Ofatumumab** je plně lidská anti-CD20 monoklonální protilátka, která se váže na odlišný epitop antigenu CD20 než rituximab a ve srovnání s rituximabem indukuje více cytotoxicitu závislou na komplementu (CDC), a to i u buněk s nízkou expresí CD20 antigenu. Ofatumumab prokázal v preklinických testech velmi slibný účinek i na rituximab-rezistentní leukemické buňky CLL. V publikované studii fáze I/II s ofatumumabem podávaným u relabovaných či refrakterních nemocných bylo dosaženo 50% léčebných odpovědí s velmi dobrou snášenlivostí (9). Další studie fáze III probíhala u CLL pacientů

refrakterních na fludarabin a zároveň alemtuzumab či nevhodných na léčbu alemtuzumabem pro masivní lymfadenopatii. Výsledky byly slibné (58%, resp. 47% léčebných odpovědí) a na základě těchto výsledků byl ofatumumab schválen v roce 2009 pro léčbu nemocných s CLL refrakterních na fludarabin i alemtuzumab (10, 11). Mezi nežádoucí účinky patří především reakce na protilátku obdobná jako u rituximabu, spojená zejména s první aplikací protilátky. Cytopenie po ofatumumabu bývají mírného stupně. Anti-CD20 protilátkou 3. generace je **obinutuzumab** (GA101), humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka zaměřená proti epitopu II. typu antigenu CD20, která v preklinických testech vykazovala až stonásobně vyšší cytotoxicitu závislou na protilátce (ADCC) a má i silnější přímý toxický efekt na CLL buňku. Tato protilátka je nyní testována v rámci klinické studie u pacientů s CLL v kombinaci s chlorambucilem.

Alemtuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka zaměřená proti povrchovému glykoproteinu CD52, který je exprimován na povrchu maligních i normálních T a B lymfocytů, monocytů a makrofágů. Alemtuzumab je využíván jak v primoterapii u pacientů s CLL, pro něž není vhodná chemoterapie s fludarabinem, tak v léčbě relabované či refrakterní CLL, a to především v monoterapii. V rámci klinických studií je testován i jako součást kombinované léčby s cytostatiky, event. s jinými protilátkami (rituximab). U fludarabin-refrakterních pacientů dosahuje alemtuzumab kolem 30–40% léčebných odpovědí (12). Alemtuzumab bývá využíván v léčbě vysoce rizikové CLL s delecí části chromozomu 17 (del 17p) a nebo mutací genu TP53, kde dosahuje lepších výsledků ve srovnání s ostatními léky užívanými u CLL. Alemtuzumab není vhodný pro pacienty s tzv. bulky postižením, tj. s uzlinami většími než 5 cm, neboť jeho účinnost v těchto případech je velmi nízká. Jde o protilátku, kterou je možné aplikovat jak nitrožilně, tak podkožně se srovnatelnou účinností. Její léčba je spojena v důsledku dlouhodobé a výrazné deplece zdravých lymfocytů B a T se zvýšeným rizikem oportunních infekcí a rizikem reaktive cytomegaloviru (CMV). Z tohoto důvodu je nutné, aby nemocní léčení alemtuzumabem užívali antimikrobiální profylaxi (sulfametoxazol/trimetoprim, acyklovir nebo analoga) a dále je doporučována pravidelná monitorace CMV pomocí PCR. Mezi další nežádoucí účinky patří pancytopenie, reakce na protilátku obdobná reakci na rituximab, lokální kožní reakce v místě vpichu po subkutánním podání a autoimunitní trombocytopenie nebo hemolytická anémie.

Kombinované imunochemoterapeutické režimy

Kombinace cytostatik s různým mechanismem účinku s možností využití synergického účinku monoklonálních protilátek vedla v posledních letech k dramatickému zlepšení léčebných výsledků u pacientů s CLL, zvýšení počtu léčebných odpovědí, oddálení doby do relapsu či progresu onemocnění.

Kombinovaný režim s fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (**režim FCR**) je nyní vysoce účinným standardem iniciační terapie pacientů s CLL pro nemocné v celkově dobrém stavu bez závažných komorbidit. Dle výsledků publikovaných studií je pomocí tohoto režimu v léčbě 1. linie dosaženo až 95 % léčebných odpovědí a kompletní remise byla zaznamenána v 52 %, resp. v jedné ze studií až v 72 % případů (13). Přidání rituximabu k chemoterapeutické kombinaci FC prodloužilo dobu do progresu onemocnění a poprvé v prospektivní studii CLL8 v rámci léčby 1. linie vedlo i k prodloužení celkového přežití (5). Přidání rituximabu k režimu FC bylo spojeno s vyšším rizikem neutropenie, která se však nepromítla do vyššího procenta infekčních komplikací. Další testovanou imunochemoterapeutickou kombinací v rámci klinické studie fáze II německé skupiny byla kombinace **bendamustinu s rituximabem** u předléčených pacientů s celkovou léčebnou odpovědí (ORR) 59 %, z toho 9 % kompletních remisí, v jiné studii pro neléčené pacienty s ještě lepším výsledkem (ORR 88 %, 23 % kompletních remisí) a při tom s přijatelnou toxicitou. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla myelosuprese (neutropenie grade 3,4 u 19,7 % pacientů) (14). V současné době probíhá randomizovaná studie CLL-10 fáze III porovnávající proti sobě kombinaci BR a FCR u dosud neléčených pacientů s CLL a dále studie fáze II s kombinací bendamustinu a ofatumumabu jak pro 1. linii, tak pro relabované CLL. Kombinované režimy s využitím alemtuzumabu jako například kombinace s rituximabem, fludarabinem a cyklofosfamidem (**režim CFAR**) byla testována jak v relapsu, tak i v 1. linii. Problémem tohoto režimu však byla výrazná hematologická toxicita. Kombinované chemoterapeutické režimy užívané v terapii lymfomů – **CHOP** (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison) a **COP** (cyklofosfamid, vinkristin a prednison) v kombinaci s monoklonálními protilátkami se u CLL používají méně, a to zejména v dalších liniích terapie a ve specifických situacích, jako je přítomnost autoimunitních komplikací.

Otázkou zůstává, zda kombinovaná imunochemoterapie je vhodnou léčbou i pro starší nemocné s komorbiditami. Zdá se, že slibnou možností pro tyto pacienty je použití kombinova-

ných režimů se sníženými dávkami chemoterapie s cílem zachovat léčebnou účinnost při snížení toxicity. Pilotní projekty využívající nízkodávkovanou kombinaci FC se vyznačovaly velmi dobrou účinností a zejména přijatelnou toxicitou (15). **Nízkodávkovaný protokol FCR** se standardní dávkou rituximabu využívá v současnosti i projekt Q-Lite české CLL skupiny zaměřený na léčbu starších či komorbidních nemocných s CLL. Aktuálně také probíhá klinická studie kombinující **chlorambucil s rituximabem či GA101 proti-látkou** u starších, komorbidních pacientů s CLL. Výsledky této studie zatím nejsou k dispozici.

Alogenní transplantace

Alogenní transplantace je jedinou potenciálně kurativní metodu léčby CLL, která je však stále zatížena poměrně vysokou morbiditou a mortalitou a je proveditelná pouze u mladších pacientů (cca do 65 let) bez závažnějších komorbidit. V současné době je alogenní transplantace doporučována pouze pro vysoce rizikové pacienty bez odpovědi či s časným relapsem po kombinaci s purinovým analogem, event. pro pacienty s nepříznivým cytogenetickým nálezem (mutace genu TP53 nebo del 17p), kteří jsou indikováni k léčbě. Při alogenní transplantaci se oproti standardnímu cytotoxickému efektu uplatňuje navíc možnost využití imunologicky zprostředkované reakce štěpu proti leukemii tzv. graft-versus-leukemia efekt (GVL), pomocí dárce T lymfocytů namířených proti antigenům exprimovaným na nádorových buňkách, schopné v řadě případů zcela eliminovat zbytkový leukemický klon (16). V posledních letech je snaha o snížení toxicity této léčby použitím přípravného režimu redukováné intenzity (RIC) při současném zachování GVL efektu. U 30–60 % transplantovaných pacientů s využitím RIC je dosaženo dlouhodobého přežití bez progresu onemocnění. Udávaná mortalita, při vyloučení úmrtí z důvodu relapsu, se v publikovaných studiích pohybuje mezi 15–25 % ve 4 letech (17).

Nové směry v léčbě CLL

Díky narůstajícím poznatkům o patogenezi CLL, významu BCR signalizace či interakcích CLL buňky s mikroprostředím dochází v posledních letech k vývoji nových léků, které významně rozšiřují terapeutické možnosti u CLL. Léky cíleně zasahující do specifických signálních drah, inhibitory kináz či nové látky ovlivňující mikroprostředí nádorových buněk jsou v současné době testovány u CLL v rámci klinických studií.

Mezi léky zasahující do mikroprostředí nádorových buněk patří **lenalidomid**, imunomodu-

lační látka s komplexním mechanismem účinku zahrnujícím antiproliferativní, protizánětlivý i antiangiogenní efekt. U CLL se v rámci klinických studií nyní testuje jak v léčbě 1. linie, léčbě relapsů, tak i jako udržovací terapie u pacientů v remisi. V jedné z publikovaných studií fáze II pro relabované či refrakterní pacienty s CLL bylo dosaženo 47 % celkové léčebné odpovědi zahrnující i 40 % pacientů s masivní (bulky) lymfadenopatií (18). Problémem lenalidomidu zůstává poměrně značná hematologická toxicita a také bolestivé zvětšení uzlin (tzv. tumor flare) pozorované u řady pacientů s masivní lymfadenopatií v úvodu léčby. Další látkou působící na mikroprostředí je **plerixafor**, antagonist receptoru CXCR4 pro chemokin CXCL12, vedoucí k mobilizaci buněk z mikroprostředí. Plerixafor se testuje u CLL s hypotézou, že uvolnění nádorových buněk z mikroprostředí usnadní působení jiných antileukemických léků. V pilotní studii na malém souboru 17 relabovaných pacientů byl testován plerixafor spolu s rituximabem, léčebná odpověď byla 36 % s dosažením však maximálně parciální remise.

Inhibitory antiapoptotických Bcl-2 proteinů jsou dalšími léky testovanými u pacientů s CLL. Exprese proteinu Bcl-2, silného inhibitoru apoptózy, je prokazatelně zvýšena u CLL, což vede k nerovnováze mezi pro- a antiapoptotickými proteiny a takto k ochraně nádorových buněk před apoptózou. **Oblimersen**, oligonukleotid vážající se na mRNA pro Bcl-2 a tím blokující jeho translaci, byl testován u relabujících či refrakterních pacientů v kombinaci s cyklofosfamidem a fludarabinem. Přidání oblimersenu k chemoterapeutickému režimu FC vedlo k významnému zvýšení počtu kompletních remisí, ale prodloužení celkového přežití bylo zaznamenáno jen ve skupině fludarabin senzitivních pacientů. Z toxických účinků dominovala trombocytopenie (19). Další inhibitor Bcl-2, který se zkouší v klinických studiích u CLL je **obatoklax mesylát**, který se váže na BH3 vazebné místo Bcl-2 antiapoptotických proteinů, což způsobuje uvolnění efektorových proapoptotických proteinů BAX a BAK z vazby na Bcl-2 antiapoptotické proteiny a vede tak jednak k přímé indukci apoptózy, jednak k senzitivizaci na celou řadu protinádorových buněk. Mezi udávané nežádoucí účinky tohoto léku patří neurologické symptomy (somnolence, euforie, ataxie), které se objevují v průběhu infuze, dále otoky, dušnost, průjem (20). Další látkou inhibující řadu proteinů rodiny Bcl-2 je molekula **ABT-263 (navitoclax)**, která je nyní také předmětem klinických studií u CLL pacientů. Výhodou této látky je perorální podávání a z toxických účinků je opět uváděna především trombocytopenie (21).

ABT-737, specifické BH3 mimetikum, patří také mezi inhibitory BCL2. Vzhledem k nízké toxicitě a horším výsledkům v monoterapii se testuje zejména v kombinaci s dalšími protinádorovými léky, s nimiž vykazuje synergismus.

Další skupinou léků s odlišným mechanismem účinku u CLL jsou kinázové inhibitory. **Ibrutinib (PCI-32765)** je ireverzibilní inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy, který prokázal svou účinnost v klinických studiích fáze 1/2 jak samotný, tak v kombinaci s imunochemoterapií. Užívá se perorálně a vede především k rychlému zmenšení nádorové masy. Aplikace ibrutinibu bývá spojena s přechodným vzestupem lymfocytózy, který se vysvětluje mobilizací nádorových buněk z tkání do periferní krve. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří neutropenie spojená s vyšším rizikem infekčních komplikací. Zvažuje se i vyšší riziko krvácivých komplikací způsobené inhibicí agregace trombocytů, která byla prokázána in vitro. V současné době je v plánu studie fáze 3 s ibrutinibem v kombinaci s rituximabem a bendamustinem pro relabované či refrakterní CLL. **GS 1101 (CAL101)**, reverzibilní inhibitor fosfatidil inositol 3 kinázy (PI3K), je také testován v léčbě CLL. V klinické studii fáze II vedl u 84 % pacientů k více jak 50 % redukci velikosti lymfatických uzlin a sleziny. I zde byla pozorována přechodná lymfocytóza spojená s užíváním tohoto léku. Nežádoucí účinky byly mírné, zahrnující cytopenii či přechodnou hepatopatii. GS 1101 byl již testován ve studiích fáze I v kombinaci s rituximabem a bendamustinem s celkovou léčebnou odpovědí přes 80 % a přitom s přijatelnou toxicitou. V současné době probíhá studie fáze II pro starší dosud neléčené pacienty s CLL, kde GS 1101 je kombinován s rituximabem. **Dinaciclilb** je nový, potentní inhibitor cyklin-dependentních kináz, který byl testován ve studii fáze I u významně předléčených pacientů s CLL a prokázal slibnou aktivitu i u pacientů s masivní lymfadenopatií či nepříznivou cytogenetikou (del 17p).

V rámci klinických studií jen nyní zkoumán i význam **konsolidační či udržovací léčby** u pa-

cientů s CLL po dosažení remise k prodloužení období do relapsu či progresu. Testuje se řada léků jako například rituximab či lenalidomid, ale definitivní závěry zatím nejsou k dispozici.

Závěr

Vývoj nových léků s různým mechanismem účinku na leukemické buňky i mikroprostředí a testování nových léčebných kombinací u pacientů s CLL postupuje rychle vpřed a v posledních letech vedlo k dosažení mimořádných pokroků v léčbě tohoto onemocnění. CLL se tak stává chorobou, u níž je možné terapií navodit dlouhotrvající remisi i na molekulární úrovni. Naším cílem je optimalizovat léčbu pro každého pacienta se snahou o minimalizaci toxicity při současném zachování či zlepšení účinnosti léčby. Zavedení nových preparátů do praxe v budoucnosti poskytuje naději na další zlepšování prognózy našich pacientů.

Literatura

1. Trneny M PO, Schwarz J, Pavlik T, Muzik J, Dusek L. Improving Survival in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia – Population Based Study, in ASH Annual Meeting Abstracts, 2011.
2. Molica S, Levato D. What is changing in the natural history of chronic lymphocytic leukemia? *Haematologica* 2001; 86(1): 8–12.
3. Doubek M, et al. Modern and conventional prognostic markers of chronic lymphocytic leukaemia in the everyday haematological practice. *Eur J Haematol* 2011; 87(2): 130–137.
4. Hallek M, 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.
5. Hallek M, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164–1174.
6. Eichhorst BF, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114(16): 3382–3391.
7. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1492–1501.
8. Robak T, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1756–1765.
9. Coiffier B, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with

relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1–2 study. *Blood* 2008; 111(3): 1094–1100.

10. Osterborg A. Ofatumumab, a human anti-CD20 monoclonal antibody. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(3): 439–449.
11. Wierda WG, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1749–1755.
12. Keating MJ, 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.
13. Keating MJ, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4079–4088.
14. Fischer K, 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.
15. Foon KA, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 119(13): 3184–3185.
16. Valkova V, et al. The effect of allogeneic stem cell transplantation on high risk chronic lymphocytic leukaemia: a single centre retrospective analysis. *Hematol Oncol* 2011; 29(1): 22–30.
17. Dreger P. Allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 602–609.
18. Chanan-Khan A, 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.
19. O'Brien S, et al. Randomized phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide with or without oblimersen sodium (Bcl-2 antisense) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1114–1120.
20. O'Brien SM, et al. Phase I study of obatoclax mesylate (GX15–070), a small molecule pan-Bcl-2 family antagonist, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 113(2): 299–305.
21. Wilson WH, et al. Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol* 2010; 11(12): 1149–1159.

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 1. 2013

MUDr. Petra Obřtlíková

I. interní klinika – klinika hematologické onkologie
a 1. LF UK Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U Nemocnice 2, 121 08 Praha
Petra.Obřtlikova@seznam.cz