



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Ostra białaczka limfoblastyczna – leczenie postaci nawrotowych i opornych



## Treatment of relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia

Sebastian Giebel\*

Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach, Gliwice, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 28.02.2015

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka limfoblastyczna
- leczenie
- nawrót
- oporność

Keywords:

- Acute lymphoblastic leukemia
- Treatment
- Resistance

#### A B S T R A C T

Relapse is a major cause of mortality in adult acute lymphoblastic leukemia. Prognosis of patients with relapsed and refractory disease is very poor. Treatment should be focused on achievement of complete remission (CR) followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Conventional chemotherapy results in relatively high CR rate, however, duration of the response is short. The use of humoral and cellular forms of immunotherapy may markedly improve the prognosis. The efficacy of this kind of therapy requires confirmation in further clinical studies.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) jest nowotworem z komórek prekursorowych limfocytów. Należy do najbardziej agresywnych chorób rozrostowych, a czas przeżycia bez odpowiedniego leczenia wynosi od kilku- do kilkunastu

tygodni. OBL cechuje się dużą wrażliwością na chemioterapię i u około 90% chorych udaje się uzyskać całkowitą remisję (CR). Niestety, u prawie połowy z nich dochodzi do nawrotu choroby, który jest obarczony jednoznacznie złym rokowaniem. Stąd istotna jest wczesna identyfikacja czynników ryzyka nawrotu oraz stosowanie odpowiednio intensywnego leczenia, w uzasadnionych przypadkach z uwzględnieniem

\* Adres do korespondencji: ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice, Polska. Tel.: +48 32 278 85 23; fax: +48 32 278 91 49.

Adres email: [sgiebel@io.gliwice.pl](mailto:sgiebel@io.gliwice.pl).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.005>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

transplantacji alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; alloHSCT*).

## Czynniki ryzyka nawrotu

Do konwencjonalnych czynników ryzyka nawrotu zalicza się dużą wyjściową leukocytozę ( $>30 \times 10^9/l$  dla B-ALL,  $>100 \times 10^9/l$  dla T-ALL), wiek  $>35$  lat, niekorzystny podtyp immunologiczny (inny niż *common/pre-B*, korowy T), długi czas do uzyskania CR oraz niekorzystne zmiany cytogenetyczne takie jak t(9,22) czy t(4,11). Współcześnie coraz większą wagę przypisuje się ocenie odpowiedzi na leczenie indukujące i konsolidujące na poziomie minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease; MRD*). Uważa się, że szybka redukcja MRD, a optymalnie jej ujemny status, wiąże się z bardzo dobrym rokowaniem. Przeciwnie, w przypadku poziomu MRD  $>0,1\%$  wśród komórek szpiku po leczeniu indukującym albo  $>0,01\%$  w trakcie lub po zakończeniu leczenia konsolidującego ryzyko nawrotu jest bardzo duże, co implikuje konieczność zastosowania alloHSCT. Ryzyko to jest zawsze duże u chorych na OBL z t(9,22), stąd wszyscy oni są kandydatami do alloHSCT.

Nawrót OBL może mieć charakter systemowy (z zajęciem szpiku), narządowy (np. wybiórcze zajęcie ośrodkowego układu nerwowego) lub mieszany.

## Leczenie

### Chemioterapia

U chorych z opornymi i nawrotowymi postaciami OBL należy dążyć do uzyskania CR i wykonania alloHSCT. Można zastosować chemioterapię drugiej bądź kolejnej linii, traktowaną jako pomost do transplantacji. Wybór rodzaju chemioterapii zależy od czasu trwania poprzedzającej remisji oraz podtypu choroby. W przypadku późnego nawrotu ( $>1$  roku trwania CR) można rozważyć powtórzenie pierwszego leczenia indukującego. W razie wczesnego nawrotu, zgodnie z rekomendacjami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u dorosłych (PALG), u chorych na B-OBL należy rozważyć FLAM (fludarabina, mitoksantron, cytarabina), miniFLAM (dotyczy chorych  $>40$ . rż.) lub hyperCVAD (cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon) [1]. U chorych na T-OBL cenną opcję stanowi leczenie analogiem puryn – nelarabiną, która w monoterapii może pozwolić na uzyskanie CR. W przypadku OBL z obecnością chromosomu Philadelphia, tj. t(9,22), należy rozważyć zastąpienie imatynibu inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej lub kolejnej generacji, stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią. Nawrót w obrębie ośrodkowego układu nerwowego wymaga zastosowania chemioterapii dokanałowej. Lekiem z wyboru jest tu liposomowa postać cytarabiny. Leczenie może być uzupełnione o radioterapię.

Stosowanie chemioterapii pozwala na uzyskanie CR u około połowy chorych z oporną/nawrotową postacią OBL. Odległe wyniki są jednak złe, a prawdopodobieństwo wyleczenia nie przekracza 15%.

### Immunoterapia

Nowe opcje terapeutyczne obejmują stosowanie immunoterapii w formie wolnych przeciwciał monoklonalnych, przeciwciał sprzężonych z toksyną, fragmentów przeciwciał angażujących limfocyty T oraz modyfikowanych genetycznie limfocytów T.

Rytuksymab i ofatumomab to wolne przeciwciała rozpoznające cząsteczkę CD20 na komórkach docelowych. Ekspresję CD20 stwierdza się w większości przypadków B-OBL. Dotyczy ona jednak zazwyczaj ograniczonej liczby komórek blastycznych. Nie ma jak dotąd dowodów na skuteczność tych leków u chorych na oporne i nawrotowe postaci choroby.

Epratuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o swoistości anty-CD22. Ekspresję CD22 stwierdza się u 90% chorych na B-OBL. Stosowanie tego leku w skojarzeniu z chemioterapią (klofarabina + cytarabina) było przedmiotem badania II fazy u 32 dorosłych chorych na nawrotową/oporną OBL. U 45% uzyskano CR w porównaniu z 17% w grupie historycznej o podobnej charakterystyce, leczonej wyłącznie klofarabiną i cytarabiną [2]. Skuteczność epratuzumabu wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach.

Alemtuzumab rozpoznaje cząsteczkę CD52, obecną na większości komórek blastycznych B-OBL i T-OBL. Pojedyncze próby jego zastosowania w monoterapii nie pozwoliły jednak na uzyskanie CR. Leczenie jest ponadto obciążone ryzykiem głębokiej immunosupresji i związanej z tym reaktywacji wirusa cytomegalii.

Inotuzumab ozogamycin jest przeciwciałem anty-CD22 sprzężonym z toksyną – kalichemicyną. Po związaniu z antygenem błonowym ulega internalizacji, dochodzi do uwolnienia kalichemicyny, która wiąże się z dwuniciowym DNA, powodując jego przerwanie. W największym badaniu, obejmującym 90 chorych na oporną/nawrotową OBL, odsetek CR wyniósł 50%, przy czym u większości chorych wiązało się to z ujemnym wynikiem MRD [3]. Trwają badania nad stosowaniem inotuzumabu ozogamycin w skojarzeniu z chemioterapią.

Duże nadzieje wiąże się z wprowadzeniem nowej grupy leków, tj. bispecyficznych cząsteczek angażujących limfocyty T w odpowiedź przeciwnowotworową (BiTE<sup>®</sup>). Przedstawicielem tej grupy jest blinatumomab, rozpoznający komórki B-OBL poprzez wiązanie CD19 i angażujący limfocyty T przez wiązanie z CD3. W badaniu obejmującym 189 chorych z pierwotną opornością, wczesną pierwszą lub kolejną wznową odsetek CR wyniósł 43%, a u 70% chorych, u których uzyskano remisję, doszło do eradykacji MRD [4]. Trwa badanie III fazy porównujące skuteczność blinatumomabu i chemioterapii.

Przełomem w leczeniu opornych i nawrotowych postaci B-OBL może okazać się stosowanie immunoterapii modyfikowanymi genetycznie limfocytami T wykazującymi ekspresję chimerycznego receptora (*chimeric antigen receptor; CAR*) rozpoznającego CD19. Własne limfocyty pacjenta pobiera się metodą leukaferazy, poddaje selekcji, transdukcji wektorem wirusowym kodującym CD19-CAR, a następnie stymulacji, po czym oddaje się je pacjentowi w formie infuzji dożylniej. Komórki te rozpoznają i niszczą limfoblasty CD19<sup>+</sup>, ulegając jednocześnie ekspansji i zachowując właściwości komórek pamięci. Mogą one przez długi czas pozostawać w organizmie

jako „żywy lek”, zapobiegając nawrotowi. Efektem ubocznym jest deplecja prawidłowych limfocytów B. W pilotowym badaniu obejmującym 27 chorych, w większości z nawrotem białaczki po alloHSCT, odsetek CR wyniósł 90%, a prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń po 6 miesiącach – 68% [5]. Obecnie toczy się wiele badań klinicznych uwzględniających tę strategię leczniczą.

---

### Podsumowanie

Wystąpienie pierwotnej oporności lub nawrotu u chorych na OBL jest obciążone bardzo złym rokowaniem. Konwencjonalna chemioterapia pozwala na uzyskanie CR u znacznego odsetka chorych. Odpowiedzi są jednak zazwyczaj krótkotrwałe. Stosowanie humoralnych lub komórkowych form immunoterapii może znacznie poprawić rokowanie w tej grupie chorych. Wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

---

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

### PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

---

- [1] Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol* 2006;85:717-722.
- [2] Advani AS, McDonough S, Coutre S, et al. SWOG S0910: a phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;165:504-509.
- [3] Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:403-411.
- [4] Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57-66.
- [5] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1507-1517.