

# Pacjent z przewlekłą białaczką limfocytową z licznymi powikłaniami po wcześniejszych liniach leczenia i wieloma powikłaniami obecnie w trakcie terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem

A patient with chronic lymphocytic leukemia treated with multiple treatment regimens and multiple complications, currently undergoing therapy with venetoclax in combination with rituximab

Ryszard Wichary, Grzegorz Helbig

Katedra i Klinika Hematologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mieleckiego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

## Streszczenie

U 67-letniego pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową po 15 latach od rozpoznania wystąpiła kolejna progresja choroby po 10. linii leczenia. Wcześniej pacjent otrzymywał chemioterapię, immunoterapię oraz leczenie celowane ibrutinibem. Pacjent był obciążony udarem krwotocznym oraz wymagał w przeszłości żywienia przez gastrostomię. Z powodu kolejnej progresji choroby i stwierdzenia delecji w obrębie chromosomu 17 pacjent został zakwalifikowany do leczenia rytuksymabem i wenetoklaksem, który następnie stosowano w monoterapii. Leczenie to poprawiło stan kliniczny pacjenta, prowadząc do całkowitej remisji. Nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, jednak w trakcie terapii pacjent przebył zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Przebieg zakażenia był umiarkowany, a pacjent nie wymagał hospitalizacji; na czas zakażenia przerwano jednak terapię wenetoklaksem. Podsumowując, wenetoklaks jest skutecznym lekiem w nawracającej lub odpornej przewlekłej białaczce limfocytowej również u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami celowanymi.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka limfocytowa, monoterapia wenetoklaksem, zakażenie COVID-19, transformacja Richtera

*Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 42–46*

## Abstract

A 67-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia diagnosed 15 years before had another disease progression after 10 lines of treatment. The patient had already received chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapy with ibrutinib. His comorbidities included hemorrhagic stroke and previous gastrostomy placement. Because of another progression and detection of a new deletion in chromosome 17, the patient was qualified for treatment with rituximab and venetoclax, which was subsequently used in monotherapy. The treatment improved the patient's clinical status markedly, with complete remission. There were no serious treatment-specific complications, but the patient underwent a SARS-CoV-2 infection. The course of the infection was moderate, with no

**Adres do korespondencji:** Ryszard Wichary, Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku SPSKM SUM, ul. Dąbrowskiego 25, 40–032 Katowice, e-mail: ryszard.wichary@onet.pl

*need for hospitalization. However, we discontinued venetoclax during the infection. In conclusion, venetoclax seems to be effective in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, including those who had already received other targeted treatments.*

**Key words:** chronic lymphatic leukemia, venetoclax monotherapy, COVID-19 infection, Richter syndrome

*Hematologia — Edukacja 2021; 1, 1: 42–46*

## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphatic leukemia*) jest najczęstszym nowotworem hematologicznym u osób dorosłych w krajach zachodnich: w Stanach Zjednoczonych stwierdza się rocznie około 15 000 nowych zachorowań i 4500 zgonów [1]. Mediana okresu przeżycia pacjentów z CLL wynosi około 10 lat, ale przebieg choroby jest zróżnicowany: niektórzy pacjenci nigdy nie wymagają leczenia, natomiast u innych leczenie nie jest w stanie kontrolować choroby, która może nawracać wielokrotnie w ciągu wieloletniego okresu leczenia [2].

Chemioimmunoterapia wykorzystująca przeciwciała anti-CD20 jest obecnie standardowym leczeniem CLL, które charakteryzuje się wysoką skutecznością [3]. Jednak u większości pacjentów choroba przebiega z kolejnymi epizodami nawrotów, które wymagają zmiany leczenia [4, 5]. Nawrotowa CLL charakteryzuje się mniejszym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie, ponieważ często ma niekorzystne rokowniczo cechy, takie jak na przykład delecja 17p czy mutacja *TP53* [6]. Leczenie nawrotowej CLL poprawiło się znacznie dzięki wprowadzeniu leków celowanych, które zakłócają szlaki sygnałowe receptorów B komórek białaczkowych lub wywołują apoptozę komórek nowotworowych. Do leków tych należą między innymi ibrutinib (inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona), idelalizyb (inhibitor 3-kinazy fosfoinozytozowej) oraz wenetoklaks (inhibitor białka Bcl-2). Odpowiedź na leczenie idelalizybem, ibrutinibem lub wenetoklaksem występuje u ponad 2/3 pacjentów z nawracającą CLL [7]. Ponadto leki te mogą mieć wyższą skuteczność podczas stosowania z przeciwciałami anti-CD20. Uzyskano między innymi obiecujące wyniki w badaniu MURANO, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wenetoklaksu w połączeniu z rytuksymabem u pacjentów z nawrotową lub oporną CLL: po 4 latach odsetek ogólnego przeżycia wyniósł prawie 60% [8].

W niniejszym artykule opisano pacjenta z kilkunastoletnim wywiadem CLL, który miał kolejną progresję choroby po zastosowaniu 10. linii leczenia, w tym terapii ibrutinibem. Terapia

wenetoklaksem i rytuksymabem pozwoliła uzyskać zadowalającą odpowiedź kliniczną, pomimo wystąpienia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w trakcie leczenia.

## Opis przypadku

U 67-letniego pacjenta z CLL, po 15 latach od rozpoznania, wystąpiła kolejna progresja choroby po 10. linii leczenia (przebieg leczenia w tab. 1). Przy rozpoznaniu CLL w 2004 roku występowały objawy grupy B, limfadenopatia obwodowa do 3 cm, bez organomegalii (IIIB wg Rai). W badaniach dodatkowych stwierdzono umiarkowaną leukocytozę (WBC 17 G/l) oraz obecność CD38 i ZAP70, bez delecji 17p lub mutacji *TP53*. Po pierwszej linii leczenia chemioterapią FC uzyskano całkowitą remisję, która utrzymywała się do września 2009 roku. Podano wówczas jednorazowo ofatumumab, ale leczenie przerwano z uwagi na toksyczność wątrobową. Kolejne leczenie chemioimmunoterapią FCR+L, chemioterapią CHOP i chemioimmunoterapią RB nie pozwoliły uzyskać zadowalającej kontroli choroby. W szczególności utrzymywał się pakiet powiększonych węzłów chłonnych we wnęce wątroby. Z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie stosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem (do marca 2014 r.) oraz radioterapię miejscową jamy brzusznej (maj–czerwiec 2014 r.). Kolejna chemioimmunoterapia RB została przerwana w październiku 2014 roku z powodu ciężkiego zakażenia; osiągnięto wówczas częściową remisję. W marcu 2015 roku wystąpiła progresja węzłowa we wnęce wątroby oraz nastąpił znaczny wzrost leukocytozy z chorobą białaczkową (WBC 50 G/l). Pacjenta zakwalifikowano do leczenia ibrutinibem, które kontynuowano do lipca 2019 roku. Wówczas wystąpiła masywna progresja węzłowa obwodowa i brzuszna ze zwężeniem wpustu żołądka i koniecznością żywienia przez gastrostomię. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego szyjnego wykazano transformację Richtera [chłoniak rozlany z dużych komórek B spoza ośrodków rozmnażania (DLBCL *non-GCB*, *diffuse large B-cell lymphoma non-germinal center B-cell*)].

**Tabela 1.** Przebieg leczenia u pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową przed zastosowaniem terapii rytuksymabem i wenetoklaksem

Linia leczenia	Okres	Leczenie	Przebieg leczenia
1	2004–09.2009	6 cykli chemioterapii FC	Progresja choroby (09.2009). Masywna limfadenopatia śródpiersia i brzuszna. Izolowana limfocytoza (14G/l)
2	10.2009	1 podanie ofatumumabu	Toksyczność wątrobowa stopnia 3 i gorączka
3	11.2009–01.2010	4 cykle co 4 tygodnie chemioimmunoterapii FCR+L (badanie kliniczne)	Zakończenie leczenia w 01.2010 Progresja choroby w czerwcu 2011 r. Limfadenopatia brzuszna (do 9 cm w okolicach wnęki wątroby)
4	06.2011	3 cykle chemioterapii CHOP	Stabilizacja choroby. Brak nawet częściowej remisji
5	09.2011–03.2014	4 cykle chemioimmunoterapii RB następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem	Częściowa remisja choroby (09.2012). Konieczna substytucja immunoglobulin. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem stosowano, ponieważ utrzymywał się pakiet węzłów we wnęce wątroby Progresja węzłowa i śledzionowa choroby (04.2014)
6	05–06.2014	Radioterapia jamy brzusznej	Częściowa remisja z utrzymującym się pakietem węzłów w okolicach wnęki wątroby Kolejna progresja węzłowa w jamie brzusznej (08.2014)
7	08.2014–03.2015	2 cykle chemioimmunoterapii RB	Ciężkie zakażenia w przebiegu pancytopenii. Pacjent wymagał hospitalizacji z szerokospektralną antybiotykoterapią; substytucją krwinek czerwonych, płytek krwi i immunoglobulin; oraz podawania czynnika wzrostu granulocytów. Ponieważ osiągnięto częściową remisji i obserwowano ciężkie powikłania, zaprzestano terapii RB (10.2014). Kontynuowano suplementację immunoglobulin Progresja węzłowa we wnęce wątroby oraz znaczny wzrost leukocytozy z chorobą białaczkową (50 G/l). Brak del(17p)[TP53] (03.2015)
8	03.2015–07.2019	Ibrutynib (420 mg/d)	Całkowita remisja. Suplementacja immunoglobulin Udar krwotoczny lewej półkuli mózgu z ustępującym niedowładem twarzowo-ramiennym, częściową afazją ruchową (powikłanie niezwiązane z leczeniem) Masywna progresja węzłowa obwodowa i brzuszna ze zwężeniem wpustu i koniecznością żywienia przez gastrostomię (07.2019). Badanie histopatologiczne węzła chłonnego szyjnego wykazało transformację Richtera — chłoniak DLBCL <i>non</i> -GCB (07.2019)
9	08.2019–11.2020	Leczenie paliatywne LP oraz 6 cykli chemioimmunoterapii R-CHOP	Całkowita remisja metaboliczna i morfologiczna chłoniaka w PET-CT. W badaniu szpiku kostnego MRD 1,5% (05.2020). Odstępiono od przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych Nawrót postaci białaczkowej bez limfadenopatii w jamach ciała. Niewielka limfadenopatia szyjna i pachowa, do 2 cm (11.2020)
10	11.2020–01.2021	2 cykle terapii R-Chl	Narastanie limfocytozy i limfadenopatii. Stwierdzenie del(17p)[TP53] (01.2021). Zakończenie leczenia i kwalifikacja do terapii wenetoklaksem i rytuksymabem (wcześniej pacjent nie spełniał kryteriów kwalifikacji do tego programu lekowego)

FC — fludarabina + cyklofosfamid; FCR+L — fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab + lumiliksymb; CHOP — cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; RB — rytuksymab + bendamustyna; DLBCL *non*-GCB (*diffuse large B-cell lymphoma non-germinal center B-cell*) — chłoniak rozlany z kostnym B nie z ośrodków rozmnażania; LP — chlorambucyl + prednizon; R-CHOP — rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; R-Chl — rytuksymab + chlorambucyl

Zastosowano leczenie paliatywne LP oraz 6 cykli chemioimmunoterapii R-CHOP. Osiągnięto całkowitą remisję metaboliczną i morfologiczną chłoniaka w pozytonowej tomografii emisyjnej sprzężonej z tomografią komputerową (PET-CT, *positron emission tomography integrated with computed tomography*) natomiast w listopadzie 2020 roku wystąpił nawrót postaci białaczkowej bez limfadenopatii w jamach ciała. Pomimo leczenia

chemioimmunoterapią R-Chl obserwowano narastanie limfocytozy i limfadenopatii. Stwierdzono również delecję 17p (styczeń 2021 r.).

Z powodu progresji choroby oraz wystąpienia delecji 17p pacjent został zakwalifikowany do leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem w ramach programu lekowego. Podczas okresu miareczkowania dawki wenetoklaksu nie obserwowano zespołu rozpadu guza. Już wtedy znacznie zmniejszyła

się limfadenopatia i limfocytoza. Po 2 dawkach rytuksymabu, którego podawanie rozpoczęto po okresie miareczkowania dawki u pacjenta, lekarz rodzinny rozpoznał u niego zakażenie wirusem SARS-CoV-2 o umiarkowanym przebiegu. Zastosowano izolację domową, leczenie objawowe i azytromycynę. Jednocześnie zakończono leczenie rytuksymabem i wstrzymano leczenie wenetoklaksem na okres 2 tygodni. Po 3 tygodniach od stwierdzenia zakażenia w kontrolnym teście PCR nie wykryto wirusa. Ponownie włączono do leczenia wenetoklaksem w monoterapii w dawce 200 mg/dobę (z uwagi na leukopenię), a po 2 tygodniach powrócono do dawki 400 mg/dobę. Pacjent dobrze toleruje tę dawkę i przy ostatniej wizycie w poradni w czerwcu 2021 roku stwierdzono prawidłowe wartości morfologii i ustąpienie limfadenopatii obwodowej. Uzyskano całkowitą remisję.

## Dyskusja

Wenetoklaks to inhibitor antyapoptotycznego białka Bcl-2, które ulega wysokiej ekspresji w komórkach CLL. Łącząc się z białkiem Bcl-2, wenetoklaks wywołuje apoptozę komórek nowotworowych. Wenetoklaks w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu CLL z obecnością delecji 17p lub mutacji *TP53*, jeśli leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B jest nieodpowiednie lub się nie powiodło. Lek ten można również stosować w monoterapii w CLL bez wspomnianych zaburzeń genetycznych, jeśli nie zarówno chemioimmunoterapia, jak i leczenie inhibitorem szlaku sygnałowego receptora komórek B nie przyniosły poprawy.

Około 75% pacjentów z oporną CLL odpowiada na leczenie wenetoklaksem w monoterapii, w tym około 20% pacjentów osiąga całkowitą remisję [9]. W badaniu klinicznym wśród pacjentów z nawrotową CLL przeżycie bez progresji choroby po 2 latach leczenia wenetoklaksem i rytuksymabem było znacznie częstsze niż w grupie leczenia rytuksymabem i bendamustyną (~85% vs. ~35%) [10]. Ponadto wszyscy z 10 pacjentów z nawrotową CLL, którzy byli wcześniej leczeni ibrutynibem, odpowiedzieli na 2-letnią terapię wenetoklaksem i rytuksymabem (6 kursów) [8]. Najczęstsze działania niepożądane wenetoklaksu, niezależnie od stopnia ciężkości choroby, to biegunka (~40% pacjentów), neutropenia (~40%), nudności (~40%), niedokrwistość (~30%) i zakażenia dróg oddechowych (~19%) [11]. Wśród działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. najczęściej spotykane są neutropenia (~40%), niedokrwistość (~20) i małopłytkowość

(~15%) — zaburzenia te można leczyć, podając czynniki wzrostu [11]. Ponadto, szczególnie w okresie miareczkowania dawki wenetoklaksu, należy pamiętać o ryzyku zespołu rozpadu guza (~3% pacjentów) [12]. Zauważono natomiast, że częstość działań niepożądanych wenetoklaksu nie jest istotnie większa u starszych pacjentów (> 75 lat), co było obserwowane w przypadku ibrutynibu [12]. Korzystny profil bezpieczeństwa u osób starszych jest szczególnie pożądany w leczeniu pacjentów z CLL, ponieważ jest to choroba głównie wieku starszego.

Leczenie wenetoklaksem w połączeniu z rytuksymabem okazało się skuteczne i bezpieczne u opisywanego pacjenta. Leczenie to było możliwe, ponieważ wcześniejsza transformacja do chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości, o ciężkim przebiegu, ze zwężeniem wpustu żołądka, okazała się równie chemiowrażliwa jak chłoniak *de novo*. Przy kolejnej progresji białaczkowej możliwe było więc zastosowanie rytuksymabu z wenetoklaksem. Wdrożone leczenie spowodowało znaczną poprawę kliniczną oraz normalizację parametrów morfologii krwi. Jednakże w trakcie terapii pacjent przeżył zakażenie wirusem SARS-CoV-2. Szczególnie interesującą obserwacją u naszego pacjenta wydaje się jedynie umiarkowany przebieg tego zakażenia pomimo udokumentowanego wtórnego niedoboru odporności (pacjent mógł być leczony w warunkach domowych). Dostępne dane wskazują, że około 80% chorych z CLL i zakażeniem SARS-CoV-2 wymaga przyjęcia do szpitala, a około 1/4 tych pacjentów umiera [13].

Podsumowując, terapia wenetoklaksem i rytuksymabem może być skuteczna u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali wcześniej liczne terapie, w tym leki celowane takie jak ibrutynib. Ponadto dostępne dane oraz przebieg leczenia u naszego pacjenta sugerują, że terapia ta ma korzystny profil bezpieczeństwa również u starszych pacjentów z licznymi obciążeniami.

## Piśmiennictwo

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2019; 94(11): 1266–1287, doi: [10.1002/ajh.25595](https://doi.org/10.1002/ajh.25595), indexed in Pubmed: [31364186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/).
2. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 104: 169–182, doi: [10.1016/j.critrevonc.2016.06.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003), indexed in Pubmed: [27370174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370174/).
3. Yosifov DY, Wolf C, Stilgenbauer S, et al. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. *Hemasphere*. 2019; 3(2): e175, doi: [10.1097/HS9.0000000000000175](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000175), indexed in Pubmed: [31723816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31723816/).

4. Nastoupil LJ, Flowers CR. Management of relapsed chronic lymphocytic leukemia: applying guidelines to practice. *Community Oncol.* 2012; 9(12): S85–S92, doi: [10.1016/j.cmonc.2012.09.019](https://doi.org/10.1016/j.cmonc.2012.09.019), indexed in Pubmed: [23316119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23316119/).
5. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020; 2020(1): 33–40, doi: [10.1182/hematology.2020000086](https://doi.org/10.1182/hematology.2020000086), indexed in Pubmed: [33275679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275679/).
6. Brown JR. Relapsed CLL: sequencing, combinations, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018(1): 248–255, doi: [10.1182/asheducation-2018.1.248](https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.248), indexed in Pubmed: [30504318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504318/).
7. Cuneo A, Foà R. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019024, doi: [10.4084/MJHID.2019.024](https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.024), indexed in Pubmed: [30858962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30858962/).
8. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(34): 4042–4054, doi: [10.1200/JCO.20.00948](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00948), indexed in Pubmed: [32986498](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986498/).
9. 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, doi: [10.1056/NEJMoa1513257](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513257), indexed in Pubmed: [26639348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26639348/).
10. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1107–1120, doi: [10.1056/NEJMoa1713976](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976), indexed in Pubmed: [29562156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/).
11. Davids MS, Hallek M, Wierda W, et al. Comprehensive safety analysis of venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(18): 4371–4379, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-3761](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3761), indexed in Pubmed: [29895707](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895707/).
12. Eyre TA, Roeker LE, Fox CP, et al. The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020; 188(6): 918–923, doi: [10.1111/bjh.16271](https://doi.org/10.1111/bjh.16271), indexed in Pubmed: [31682002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682002/).
13. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia.* 2020; 34(9): 2354–2363, doi: [10.1038/s41375-020-0959-x](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0959-x), indexed in Pubmed: [32647324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32647324/).