

Skuteczność schematu bendamustyna i rytuksymab w leczeniu nawrotowej postaci przewlekłej białaczki limfocytowej

Efficacy of bendamustine combined with rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia

Wioletta Kamińska, Maria Luiza Kusz, Iwona Hus

Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęstszą postacią białaczki diagnozowanej u osób dorosłych w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Mimo postępu, jaki się dokonał w terapii CLL, choroba wciąż pozostaje nieuleczalna. Większość chorych jest w wieku ponad 65 lat i ma co najmniej 2 schorzenia współistniejące, co sprawia, że u znacznej części z nich nie można zastosować intensywnej chemioterapii. Zatem w wyborze metody leczenia w tej grupie pacjentów powinno się uwzględniać zarówno korzyści terapeutyczne, jak i toksyczność leczenia. W badaniach klinicznych II fazy wykazano skuteczność schematu bendamustyna i rytuksymab (BR) w nawrotowej/opornej postaci CLL przy dobrej tolerancji terapii. W pracy opisano przypadek chorego z nawrotową postacią CLL, z powikłaniami infekcyjnymi w trakcie wcześniejszego leczenia analogami purynowymi, u którego uzyskano całkowitą remisję w wyniku zastosowania schematu BR.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka limfocytowa, leczenie, bendamustyna, rytuksymab

Hematologia 2010; 1, 4: 359–363

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia diagnosed in adults in Western Europe and Northern America. Despite the progress in CLL therapy it still remains incurable. CLL is primarily a disease of the elderly, most patients are aged over 65 years and have at least 2 co-morbidities. A large proportion of patients are therefore not suitable for intensive chemotherapy. In treating older patients with CLL, not only treatment benefits but also toxicities need to be taken into account. Phase II study results showed that bendamustine plus rituximab (BR) was safe and effective in the treatment of refractory/relapsed CLL. We present a patient with relapsed disease, with infectious complications after previous purine analogues, and who achieved a complete remission after therapy with BR protocol.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, treatment, bendamustine, rituximab

Hematologia 2010; 1, 4: 359–363

Adres do korespondencji: Wioletta Kamińska, Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin, ul. Staszica 11, 20–081 Lublin, tel.: 81 532 94 03, e-mail: wiola-med@o2.pl

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęstszą białaczką diagnozowaną u osób dorosłych w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Charakteryzuje się akumulacją komórek nowotworowych o morfologii dojrzałych limfocytów we krwi, szpiku, śledzionie i w innych narządach [1]. Zapadalność na CLL wynosi 3,5 na 100 000 mieszkańców na rok [2]. To choroba osób starszych; średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi 65 lat [3].

Mimo postępu, jaki się dokonał w terapii CLL, choroba wciąż pozostaje nieuleczalna. W prowadzonych badaniach przedklinicznych i klinicznych ocenianych jest wiele nowych cząsteczek, włączając: nowe przeciwciała monoklonalne, nukleotydy antysensowne, flawopirydol, lenalidomid i forodezynę [1]. Przedmiotem badań klinicznych są również schematy z zastosowaniem bendamustyny — leku cytostatycznego, który dzięki swojej unikalnej strukturze ma właściwości analogów purynowych i leków alkilujących [4]. Bendamustyna jest od ponad 30 lat stosowana w Niemczech w leczeniu CLL, chłoniaków nieziarniczych, szpiczaka plazmocytozy i guzów litych [5, 6], jednak badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia rozpoczęto stosunkowo niedawno.

Trwa badanie randomizowane III fazy (CLL10) niemieckiej grupy badawczej (GCLLSG, *German CLL Study Group*), służące porównaniu skuteczności i toksyczności schematów bendamustyna i rytuksymab (BR) oraz fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) u nieleczonych wcześniej chorych z CLL. W dotychczas przeprowadzonych badaniach podkreśla się dobrą tolerancję leczenia i mniejszą toksyczność w porównaniu ze schematem FCR. Większość chorych na CLL jest w wieku ponad 65 lat i ma co najmniej 2 schorzenia współistniejące, co sprawia, że u znacznej części z nich nie można zastosować immunochemioterapii w pełnych dawkach. Zatem w wyborze metody leczenia w tej grupie pacjentów powinno się uwzględnić zarówno korzyści terapeutyczne, jak i toksyczność leczenia.

Poniżej przedstawiono przypadek chorego z nawrotową postacią CLL, u którego w kolejnej linii leczenia zastosowano schemat BR, uzyskując całkowitą remisję (CR, *complete remission*) przy dobrej tolerancji leczenia.

Opis przypadku

Pacjent, w wieku 66 lat, z rozpoznaniem CLL w stadium 0 według Rai i wsp., ustalonym w styczniu 2001 roku, pozostawał bez leczenia do końca

2005 roku, pod kontrolą poradni hematologicznej. Z uwagi na progresję choroby, w postaci zwiększenia liczby limfocytów krwi obwodowej, w styczniu 2006 roku rozpoczęto u niego terapię według schematu chlorambucyl i prednizon (tab. 1).

W związku z brakiem odpowiedzi w październiku 2007 roku rozpoczęto leczenie zgodnie ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon (COP). Z powodu oporności na zastosowaną terapię po 5 cyklach COP, w styczniu 2008 roku, rozpoczęto monoterapię kładrybiną. Po 2 cyklach uzyskano stabilizację choroby, ale, niestety, leczenie trzeba było przerwać z powodu powikłań infekcyjnych w postaci zapalenia płuc, wymagającego hospitalizacji pacjenta.

W październiku 2008 roku stwierdzono progresję choroby w postaci zwiększenia liczby limfocytów krwi obwodowej do 99,34 G/l, zmniejszenia stężenia hemoglobiny do 10,7 g/dl oraz liczby płytek krwi do 63 G/l (stadium 4. wg Rai). Ocena czynników rokowniczych wykazała obecność ekspresji ZAP-70, brak ekspresji CD38, brak del17 i 11q. Nie stwierdzono limfadenopatii ani hepatosplenomegalii. W kolejnej linii leczenia zastosowano schemat BR w następujących dawkach: 375 mg/m² rytuksymabu pierwszego dnia oraz 70 mg/m² bendamustyny drugiego i trzeciego dnia, w cyklach co 28 dni. Łącznie poddano chorego 6 cyklom leczenia. Po pierwszych 3 cyklach uzyskano częściową remisję (PR, *partial remission*), a po 6 cyklach — CR, która utrzymuje się do dziś, po 14 miesiącach od zakończenia terapii. Leczenie cechowało się dobrą tolerancją; obserwowano jedynie neutropenię 3. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) po drugim cyklu leczenia. Nie zanotowano powikłań infekcyjnych.

Przebieg kliniczny CLL u przedstawionego chorego, z uwzględnieniem kolejnych linii terapii oraz odpowiedzi na leczenie, przedstawiono w tabeli 1. Parametry krwi obwodowej w trakcie leczenia schematem BR zawarto na rycinie 1.

Dyskusja

Przewlekła białaczka limfocytowa cechuje się niezwykle heterogennym przebiegiem klinicznym. U większości pacjentów jest on powolny. Przebieg wieloletni, o czasie przeżycia 10–20 lat, obserwuje się u mniej niż 30% chorych. W części przypadków początkowo łagodny przebieg choroby kończy się okresem powikłań i prowadzi do zgonu po 5–10 latach [1]. U pozostałych chorych stwierdza się progresywną, szybko postępującą postać CLL wymagającą leczenia zaraz po ustaleniu rozpoznania. W opi-

Tabela 1. Przebieg kliniczny przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) u przedstawionego chorego, z uwzględnieniem kolejnych linii terapii oraz odpowiedzi na leczenie**Table 1.** Clinical course of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in a discussed patient with special emphasis to subsequent treatment lines and therapy responses

| | |
|-----------------------|--|
| Styczeń, 2001 rok | Pacjent 66-letni — rozpoznanie CLL w stopniu 0 wg Rai, obserwacja w poradni hematologicznej do końca 2005 roku |
| 2006 rok | Progresja choroby — leczenie wg schematu chlorambucyl i prednizon |
| Październik, 2007 rok | Oporność na leczenie: WBC — 98,0 G/l; Lymph — 72,0 G/l; Hb — 13 g/dl; PLT — 111,0 G/l Węzły obwodowe niepowiększone USG jamy brzusznej — wątroba i śledziona niepowiększone W okolicy wnęki wątroby pojedynczy węzeł o średnicy ok. 20 mm Oporność na leczenie — 5 cykli wg schematu cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon |
| Styczeń, 2008 rok | WBC — 77,70 G/l; Lymph — 59,6 G/l; Hb — 11,1 g/dl; PLT — 101 G/l USG jamy brzusznej — wątroba i śledziona niepowiększone We wnęcie wątroby po lewej stronie widoczny konglomerat węzłów chłonnych, największe o wymiarach 15 × 10 mm i 18 × 10 mm; w kącie krezkowo-aortalnym obecny największy węzeł o średnicy 20 × 12 mm Oporność na leczenie — rozpoczęcie monoterapii kladrybiną |
| Luty, 2008 rok | Leczenie przerwane po 2 cyklach z powodu zapalenia płuc Stabilizacja choroby |
| Październik, 2008 rok | Progresja choroby — leczenie wg schematu BR Parametry laboratoryjne i kliniczne przed leczeniem wg schematu BR: WBC — 106,0 G/l; Lymph — 99,34 G/l; Hb — 10,7 g/dl; PLT — 63,0 G/l Węzły chłonne obwodowe niepowiększone, USG bez zmian narządowych |
| Po 3 cyklach BR | Parametry laboratoryjne i kliniczne po 3 cyklach BR: WBC — 13,6 G/l; Lymph — 17,81 G/l; Hb — 10,7 g/dl; PLT — 127 G/l USG jamy brzusznej bez zmian narządowych |
| Po 6 cyklach BR | Całkowita remisja choroby WBC — 4,22 G/l, Lymph — 1,93 G/l, Hb — 13 g/dl; PLT — 197 G/l |

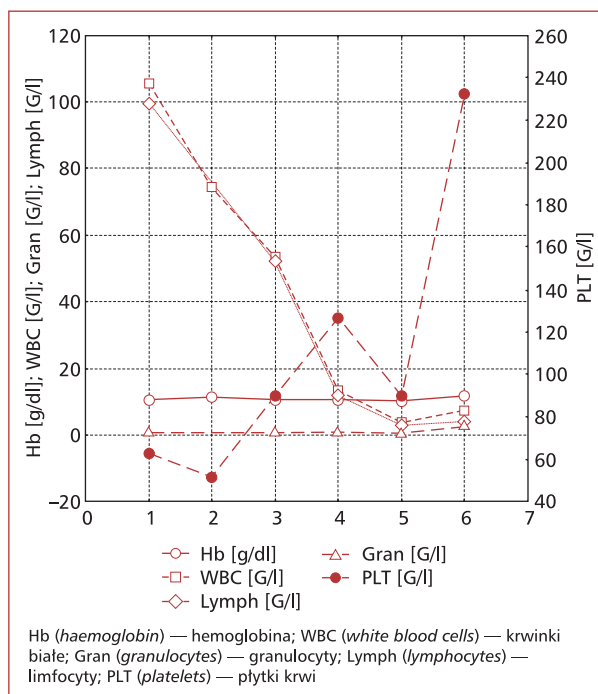
WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; Hb (*haemoglobin*) — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi; Lymph (*lymphocytes*) — limfocyty; USG (*ultrasonography*) — ultrasonografia; BR — bendamustyna, rytuksymab

sanym w niniejszej pracy przypadku pacjent przez 5 lat pozostawał bez leczenia, pod opieką poradni hematologicznej. Z uwagi na progresję CLL początkowo zastosowano leczenie według schematu chlorambucyl i prednizon. Chlorambucyl jest stosowany w leczeniu CLL od ponad 30 lat i u 60–70% chorych pozwala uzyskać zmniejszenie lub ustąpienie objawów, jednak CR osiąga się jedynie u około 5% pacjentów [7]. Chlorambucyl pozostaje podstawowym lekiem u chorych na CLL w starszym wieku, obciążonych schorzeniami współistniejącymi.

W opisanym przypadku z uwagi na progresję choroby w trakcie terapii chlorambucylem i prednizonem zastosowano 5 cykli COP, stwierdzono jednak oporność na leczenie. Według aktualnych zaleceń, ze względu na oporność na leki alkilujące, terapią z wyboru powinny być schematy z wykorzystaniem analogów purynowych. Kolejną linią leczenia u przedstawionego chorego była monoterapia kladrybiną. Już po 2 cyklach terapii uzyskano stabilizację choroby, co wskazuje na lepszą odpowiedź w porównaniu z chlorambucylem. Analogi purynowe (fludarabina, kladrybina), wprowadzone w latach

90. XX wieku, stanowią grupę leków cytostatycznych o największej skuteczności w CLL. Robak i wsp. [8] wykazali, że terapia kladrybiną w skojarzeniu z prednizonem pozwala osiągnąć wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*), CR oraz dłuższy czas do progresji (PFS, *progression free survival*) w porównaniu z chlorambucylem i prednizonem u nieleczonych wcześniej chorych z progresywną postacią CLL. Jednak w przedstawionym przypadku leczenie przerwano po 2 cyklach ze względu na powikłania infekcyjne w postaci zapalenia płuc, wymagającego hospitalizacji pacjenta.

Leczenie analogami purynowymi może być obciążone poważnymi powikłaniami, takimi jak zwiększona zapadalność na zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis carinii*, wirus cytomegalii, *Herpes zoster*, *Varicella zoster*), w wyniku mielo- i immunosupresji oraz, niedokrwistość autoimmunohemolityczna. Robak i wsp. [8] obserwowali częstszą neutropenię u chorych leczonych kladrybiną, jednak, w odróżnieniu do prezentowanego w tej pracy przypadku, nie odnotowali powikłań infekcyj-



Rycina 1. Parametry krwi obwodowej u chorego z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL) w trakcie leczenia bendamustyną i rytuksymabem

Figure 1. Peripheral blood counts in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) upon the treatment with bendamustine and rituximab

nych. Ze względu na dłuższy czas remisji w porównaniu z monoterapią fludarabiną, analogi purynowe najczęściej stosuje się w połączeniu z cyklofosfamidem (fludarabina i cyklofosfamid [FC] oraz kładrybina i cyklofosfamid [CC]) [7, 9].

Immunochemioterapia z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych jest najnowszą metodą leczenia CLL. W randomizowanych badaniach klinicznych III fazy wykazano istotnie dłuższy PFS w przypadku zastosowania schematu FCR w porównaniu ze schematem FC, zarówno w leczeniu I [10], jak i kolejnej linii [11]. Co więcej, w badaniu dotyczącym leczenia I linii Hallek i wsp. [10] odnotowali istotnie większy odsetek przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) po 37 miesiącach obserwacji w grupie chorych leczonych zgodnie ze schematem FCR. Jest to pierwsza w dotychczasowej historii leczenia CLL obserwacja dotycząca wydłużenia OS.

Stosowanie schematu FCR może być jednak niemożliwe u chorych w starszym wieku z uwagi na toksyczność. W badaniu opisanym przez Keatinga i wsp. [12] wiek był jednym z najważniejszych czynników złego rokowania u chorych leczonych według schematu FCR.

W dotychczasowych badaniach dotyczących zastosowania bendamustyny u chorych na CLL wykazano zarówno skuteczność, jak i dobrą tolerancję terapii. W badaniu II fazy Fisher i wsp. stosowali schemat BR u osób z nawrotową postacią CLL. Uzyskane odsetki ORR i CR wynosiły odpowiednio 77% i 15%. Badano także odpowiedź na terapię u pacjentów obciążonych niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. W grupie chorych z delecją 11q odpowiedź uzyskano u 12 spośród 13 chorych, a w grupie z delecją 17p — u 4 na 9 chorych. Leczenie cechowało się dobrą tolerancją i mniejszą toksycznością w porównaniu z opisywaną u chorych leczonych zgodnie ze schematem FCR [13].

U przedstawionego pacjenta tolerancja leczenia według schematu BR również była dobra — nie zanotowano powikłań infekcyjnych, mimo hipogammaglobulinemii obserwowanej od początku leczenia. Przez cały okres terapii nie stosowano profilaktyki przeciwnieinfekcyjnej. Podano 6 zaplanowanych cykli leczenia, o czasie i w pełnej dawce, uzyskując CR utrzymującą się 14 miesięcy od zakończenia terapii. Przypadek opisanego pacjenta sugeruje, że — z uwagi na skuteczność i dobrą tolerancję — schemat BR może być korzystną opcją terapeutyczną u chorych z nawrotową i/lub oporną postacią CLL, także u chorych w starszym wieku.

Piśmiennictwo

1. Robak T., Warzocha K., Meder J. i wsp. Zespoły limfoproliferacyjne. Choroby wewnętrzne, stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 1564–1568.
2. Redaelli A., Laskin B.L., Stephens J.M. i wsp. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. *Eur. J. Cancer Care* 2004; 13: 267–279.
3. Robak T., Kasznicki M. Przewlekłe białaczki limfocytowe. W: Dmoszyńska A., Robak T. (red.). Podstawy hematologii. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003: 269–277.
4. Rummel M.J. Bendamustine in chronic lymphocytic leukemia and refractory lymphoma. *Semin. Hematol.* 2008; 45 (supl. 2): S7–S10.
5. Ponisch W., Niederwieser D. Bendamustine in the treatment of multiple myeloma: results and future perspectives. *Semin. Oncol.* 2002; 29: 23–26.
6. Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Harstrick A. i wsp. Treatment of patients with cisplatin-refractory testicular germ-cell cancer. German Testicular Cancer Study Group. *Int. J. Cancer* 1999; 83: 848–851.
7. Warzocha K. Optymalizacja strategii leczenia pierwszej linii przewlekłej białaczki limfocytowej. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 78–86.
8. Robak T., Błoński J., Kasznicki M. i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723–2729.

9. Eichorst B.F., Busch R., Hopfinger G. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
10. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
11. Robak T., Dmoszynska A., Solal-Céligny P. i wsp. 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: 1756–1765.
12. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
13. Fisher K., Stilgenbauer S., Schweighofer C. i wsp. Bendamustine in combination with rituximab (BR) for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): a multicentre phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood* 2009; 114: 205 (abstrakt).