

# Skúsenosti s liečbou obinutuzumabu u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou

MUDr. Juliana Holasová, MUDr. Alexander Wild, RNDr. Soňa Őlvecká, Mgr. Mariana Jacková

Hematologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**Ciel:** Hlavným cieľom našej kazuistiky je prezentovať prípad staršej pacientky s chronickou lymfocytovou leukémiou a skúsenosť s použitím novej monoklonálnej protilátky antiCD20 2. typu.

**Kazuistika:** Opisujeme liečbu 84-ročnej pacientky s chronickou lymfocytovou leukémiou. Pacientka bola liečená monoklonálnou protilátkou antiCD20 2. typu v kombinácii s chlorambucilom. Aj keď sme uvedenou liečbou u pacientky nedosiahli negatívitu minimálnej reziduálnej choroby, pacientka z liečby profitovala.

**Záver:** Starší, komorbidní pacienti s chronickou lymfocytovou leukémiou nemôžu byť liečení konvenčnými chemoimunoterapeutickými režimami. Cieľom liečby týchto pacientov je predĺžené prežitie pri zachovanej kvalite života s minimom nežiaducich účinkov.

**Kľúčové slová:** chronická lymfocytová leukémia, CLL, obinutuzumab, chlorambucil

## Experience with obinutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia

**Objective:** The main objective of our case report is to present a case of an elderly patient with chronic lymphocytic leukemia and our experience with the use of a new type 2 anti-CD20 monoclonal antibody.

**Case report:** We describe a treatment of an 84-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia. The patient was treated with a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody in combination with chlorambucil. The patient had benefit from the treatment, even though she have not not achieved a minimal residual disease negativity.

**Conclusion:** Older, co-morbid patients with chronic lymphocytic leukemia can not be treated with conventional chemoimmunotherapy regimens. The goal of the treatment of these patients is a prolonged survival and to maintain quality of life with a minimum of adverse effects.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, CLL, obinutuzumab, chlorambucil

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 426–428

## Úvod

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je najčastejšia leukémia v západných krajinách s incidenciou 2 – 4,5/100 000 obyvateľov/rok. Medián veku výskytu je 67 – 72 rokov. Ide o nevyliciteľné, ale liečiteľné ochorenie, ktoré má variabilný priebeh s celkovým prežívaním (OS) od niekoľko mesiacov po niekoľko desiatok rokov.

Základnou populačnou charakteristikou CLL je jej vyšší výskyt s narastajúcim vekom. Vo vekovej kategórii nad 70 rokov sa udáva incidencia až 50/100 000 obyvateľov/rok (1, 2).

Diagnózu CLL stanovujeme na základe náteru a prietokovej cytometrie periférnej krvi. CLL je ne-zriedka diagnostikovaná náhodne u asymptomatických pacientov s prítomnou izolovanou lymfocytózou. Všeobecne platí, že liečba nie je potrebná u asymptomatických pacientov so štádiom A podľa Bineta/Rai 0-I. Títo pacienti sú pravidelne sledovaní, (tzv. watch and wait prístup). Liečba je indikovaná v prípade pacientov v pokročilom štádiu (Binet C/Rai III/IV) alebo u pacientov so skráteným zdvojnásobením časom lymfocytov < 6 mesiacov alebo ak sa zaznamená nárast počtu lymfocytov o 50 % za dva mesiace a/alebo s prítomnými konštitučnými príznakmi (strata na hmotnosti viac ako 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov, nočné potenie, opakujúce sa febrilita neinfekčného pôvodu nad 38 °C) (1).

Cieľom liečby starších pacientov je predĺžené prežitie pri zachovanej kvalite života s minimom nežiaducich účinkov. Až donedávna bol chlorambucil základom liečby u starších pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami. Táto liečba bola paliatívna s minimálnou pravdepodobnosťou dosiahnuť kompletnú remisiu ochorenia alebo negatívitu minimálnej reziduálnej choroby (MRD). Až pridanie anti-CD20 protilátky (1. typu) k chlorambucilu viedlo k predĺženiu celkového prežívania pacientov (OS). V súčasnosti je k dispozícii protilátka anti-CD20 2. typu, ktorá v štúdiách ukazuje lepšie OS a prežívanie do progresie (PFS) (3). Pre starších pacientov bez prítomnosti del(17p) alebo mutácie TP53 je iniciálna chemoimunoterapia zlatým štandardom (2).

## Kazuistika

Diagnóza chronickej lymfocytovej leukémie bola 84-ročnej pacientke stanovená v októbri 2016. U pacientky bola prítomná generalizovaná lymfadenopatia, najväčšie lymfatické uzliny boli v inguinách bilaterálne (4 cm v dlhšej osi), hepatosplenomegália prítomná nebola. V krvnom obraze sme zaznamenali leukocytózu s lymfocytózou, ostatné parametre krvného obrazu boli v norme. Z celkových B-príznakov pacientka udávala nočné potenie a chudnutie, za posledný rok schudla 10 kíl. V poslednom období trpela na opakované infekčné komplikácie (zápal pľúc,

herpes zoster). Z osobnej anamnézy sa pacientka liečila na ischemickú chorobu srdca so syndrómom anginy pectoris NYHA II, nefrolitiázu I. dx. a depresívny syndróm. Po zhodnotení sprievodných ochorení mala pacientka CIRS skóre (cumulative illness rating scale) šesť. Histologicky bola v kostnej dreni prítomná ložisková 20 % infiltrácia na úrovni 20 % klinicky známou CLL, variant bez dokázanej plazmocytoidnej diferenciácie (ZAP-70 negatívna) (tabuľka). Cytologicky bola v kostnej dreni prítomná výrazne redukovaná erytropoéza a granulopoéza s infiltráciou polymorfnými lymfocytmi na úrovni približne 77 %. Genetickým vyšetrením kostnej drene sme potvrdili diagnózu CLL s bialelickou 13q14 a deléciou ATM. Prietokovou cytometriou z kostnej drene bola potvrdená atypická B-CLL (3 body z 5 v skórovacom systéme, s expresiou CD79b a sIgM). Na základe výsledkov vyšetrení sme stanovili diagnózu symptomatickej CLL, štádium IB podľa Raia bez prítomných nepriaznivých cytogenetických abnormalít a rozhodli sme sa pre štandardnú chemoimunoterapiu obinutuzumabom v kombinácii s chlorambucilom.

Liečba bola podávaná od 15. 12. 2016 do 5. 5. 2017 a podali sme celkovo 6 cyklov v 28-dňových intervaloch. Dávkovanie bolo podľa štúdie CLL11 (obinutuzumab: 100 mg i.v. 1. deň, 900 mg i.v. 2. deň, 1 000 mg i.v. 8. a 15. deň 1. cyklu, 1 000 mg i.v. 1. deň 2. – 6. cyklu, chlorambucil 0,5 mg/kg 1. a 15. deň každého

cyklu). Prvú dávku sme rozdelili a podali v priebehu dvoch dní, ako je uvedené v SPC (súhrn charakteristických vlastností lieku) preparátu. Liečbu sme podávali ambulantne. V úvode sme pacientke podávali parenterálnu hydratáciu, prechodne sme prerušili anti-hypertenzívnu liečbu. Jednu hodinu pred podaním obinutuzumabu bola pacientke podaná štandardná premedikácia paracetamolom, metylprednizolónom a bisulepínom. Počas liečby sme nezaznamenali výskyt žiadnych významných hematologických a nehematologických nežiaducich účinkov.

Na základe výsledkov kontrolného CT sme konštatovali kompletnú regresiu pôvodne zväčšených lymfatických uzlín. V krvnom obraze sme potvrdili dosiahnutie hematologickej remisie (graf) (4). Po troch mesiacoch od ukončenia liečby sme realizovali kontrolné vyšetrenie kostnej drene, ktorým sme u pacientky potvrdili kompletnú remisiu CLL s pretrvávajúcim MRD pozitivitou  $4,1-6 \times 10^{-4}$  (vyšetrené prietokovou cytometriou, použité monoklonálne protilátky: CD19, CD5, CD20, CD43, CD81, CD79b).

Pri poslednom kontrolnom vyšetrení sme potvrdili pretrvávajúcu remisiu ochorenia.

## Diskusia

Obinutuzumab je prvá humanizovaná anti-CD20 protilátka typu II s výrazne zvýšenou protilátkou indukovanou cytotoxickou reakciou (antibodydependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Obinutuzumab je schválený v kombinácii s chlorambucilom na liečbu dospělých pacientov s predtým neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou, s komorbiditami nevhodnými na chemoterapeutickú liečbu na báze fludarabínu.

Účinnosť obinutuzumabu bola testovaná v štúdií GAUGUIN (fáza I/II) u 33 s relapsom alebo refraktérnou CLL (2). Ťažiskovou štúdiou bola štúdia CLL11, do ktorej bolo zaradených 781 dosiaľ neliečených pacientov s CLL s komorbiditami (CIRS skóre nad 6 a/alebo klírens kreatinínu pod 70 ml/min) (5, 6, 7).

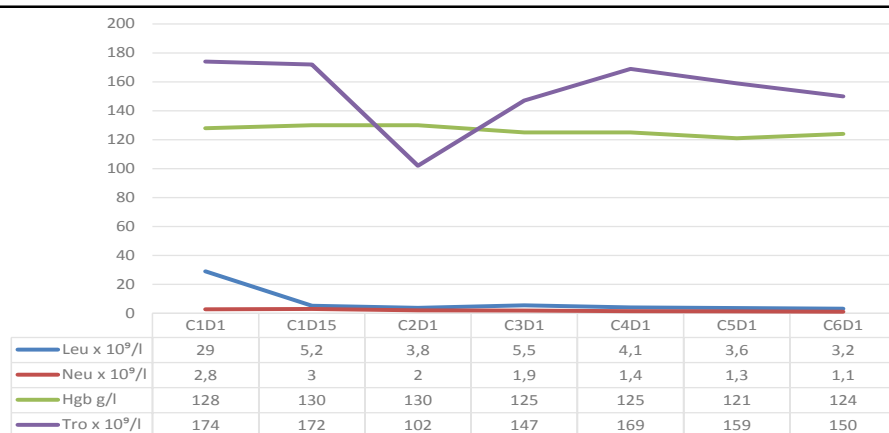
Medián veku pacientov bol 71 rokov s priemerým CIRS skóre 8 (8). Pacienti boli randomizovaní do troch ramien: rameno s obinutuzumabom a chlorambucilom (G-Clb), s rituximabom a chlorambucilom (R-Clb) a s chlorambucilom v monoterapii. Výsledky štúdie CLL11 ukázali, že kombinácia G-Clb je účinnejšia než R-Clb alebo chlorambucil v monoterapii.

V oboch ramenách s monoklonálnymi protilátkami bol v porovnaní s chlorambucilom vyšší počet dosiahnutých odpovedí (overall response rate ORR a complete response CR). Čas do progresie bol 26,7 mesiaca u pacientov liečených s G-Clb, 26,7 mesiaca u pacientov na ramene s R-Clb a 11 mesiacov na ramene s chlorambucilom (5). Najčastejšími nežiaducimi účinkami v štúdií CLL11 na ramene G-Clb boli reakcie spojené s infúziou, ktoré sa vyskytovali prevažne počas prvého podania obinutuzumabu, ďalej neutropé-

**Tabuľka.** Laboratórne parametre v čase začatia liečby

Leukocyty	29,0 x 10 <sup>9</sup> /l	cytogenetika/FISH	bialelická del 13q14, del ATM
Absolútny počet lymfocytov	23,6 x 10 <sup>9</sup> /l	status IgVH	mutovaný
Absolútny počet neutrofilov	4,1 x 10 <sup>9</sup> /l	mutácia TP53	nepotvrdená
Hemoglobín	114 g/l	CD38	negatívna
Trombocyty	241 x 10 <sup>9</sup> /l	ZAP 70	negatívna
Kreatinín	78 umol/l	KS podľa Raia/Bineta	1/B
LDH	4,6 ukat/l	CIRS	6
β2-mikroglobulín	5071,00 ug/l		

**Graf.** Parametre krvného obrazu počas liečby



nia a infekcie (8, 9). Použitím preventívnych opatrení a rozdelením dávok počas prvého podania obinutuzumabu (obinutuzumab: 100 mg i.v. 1. deň, 900 mg i.v. 2. deň) sa podarilo znížiť výskyt nežiaducich účinkov.

Pri kombinácii G-Clb dosiahol signifikantne vyšší počet pacientov negativitu MRD v kostnej dreni, celkovo 18 % pacientov v porovnaní s 3 % pacientov na ramene s R-Clb. Na hodnotenie MRD v kostnej dreni bola použitá metóda PCR (polymerase chain reaction) (2, 5, 8, 9).

Kombinácia obinutuzumab – chlorambucil rozšírila liečebné možnosti u starších pacientov s CLL. Doteraz jedinou efektívnou chemoterapeutickou liečbou pacientov s CLL bolo použitie purínových analógov (fludarabín) alebo alkylačných látok (bendamustín). Táto liečba je u starších pacientov s viacerými významnými sprievodnými ochoreniami nevhodná pre častý výskyt nežiaducich účinkov.

Výsledky viacerých štúdií ukazujú možnosť účinne liečiť starších komorbidných pacientov s CLL menej zatažujúcou liečbou, s vyššou pravdepodobnosťou dosiahnutia kompletnej remisie a negativity minimálnej reziduálnej choroby.

## Záver

V uvedenej kazuistike sme poukázali na možnosť liečby starších komorbidných pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou. Liečbu obinutuzumab – chlorambucil pacientka tolerovala dobre a nezaznamenali sme výskyt významnej toxicity. Po uvedenej liečbe pacientka dosiahla kompletnú remisiu ochorenia.

Pri použití odporúčanej premedikácie a dodržaní odporúčaní na podanie prvej dávky obinutuzumabu je kombinovaná liečba G-Clb bezpečná a je dobre tolerovaná staršími pacientmi so sprievodnými ochoreniami.

## Literatúra

- Hrubisko M. Chronická lymfocytová leukémia – úvod. *Onkológia (Bratisl.)*. 2014;9(1):29–33.
- Papájk T, Urbanová R. Obinutuzumab v iniciálnej liečbe starších a komorbidných nemocných s chronickou lymfocytárnou leukémiou. *ActaMedicinae*. 2017;1
- Ai-Sawaf O, et al. Obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia: design, development and place in therapy. *Drug Design Devel Therap*. 2017;11:295–304.
- Mikušková E, Demitrovičová L. Chronická lymfocytová leukémia – staging a liečba. 2. časť. *Onkológia (Bratisl.)*. 2008;3(6):381–385.
- Cramer P, Hallek M, et al. State of the-art treatment and novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Res Treatment*. 2016;39(1-2):25–32.
- Goede V, Fisher K, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–1110.
- Goede V, Fisher K, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;29:1602–1604.
- Turcsányi P, Urbanová R. Liečba chronické lymfocytárnej leukémie u pacientov s komorbiditami. *ActaMedicinae*. 2017;6(7-8):116–118.
- Zuchnicka J, Fečkova-Mihalyova J, Hajek R. Liečba starších nemocných s chronickou lymfocytárnou leukémiou kombináciou obinutuzumabu a chlorambucilu. *ActaMedicinae* 2016;11

## MUDr. Juliana Holasová

Hematologické oddelenie, FN

s P. F. D. Roosevelta

Nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica

jholasova@nspbb.sk