Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

Tłum staruszków

Fot. Mariusz Majeran

Przewlekła białaczka limfocytowa

- Choroba nowotworowa o innym mechanizmie powstawania niż większość pozostałych.
- Nadmiar komórek nie powstaje przez ich nadprodukcję, ale przez ich zbyt długie życie i akumulację.
- Choroba polegająca na obciążeniu „społeczeństwa komórek” jakim jest człowiek zbyt dużą liczbą komórkowych emerytów.

Przewlekła białaczka limfocytowa

- Przez długi czas nie daje objawów i często jest wykryta przypadkowo.
- Nie obowiązuje zasada: „wczesne wykrycie – szybkie leczenie – większy skutek”. W tym nowotworze wyjątkowo ona się nie potwierdziła.
- Stąd dopóki nie ma objawów to jej się nie leczy, chory może z nią żyć.
- Ale „staruszkowie” mogą zezłośliwieć i wtedy jest problem.

B-CLL

Morfologia:

Małe limfocyty z niewielkim rąbkiem cytoplazmy i ze zbitą chromatyną zbitą w grudy, bez jąderek. Cienie rozpadłych komórek „Cienie Gumprechta”

Immunofenotyp:

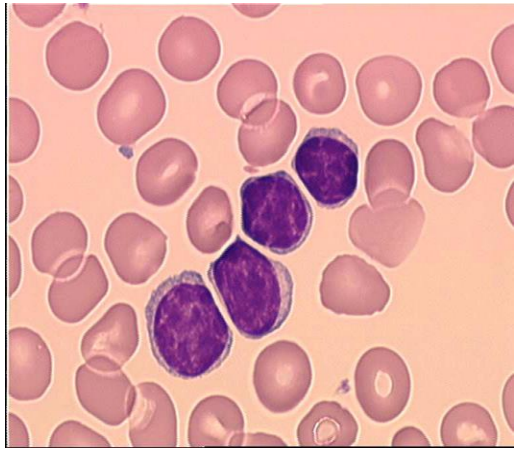
sIg(+), CD19/20/24^{++}, CD5^{++}, CD23^{+}, FMC7$^{-/+}$, CD22$^{-/+}$, CD10^{-}, HLA-DR^{++}

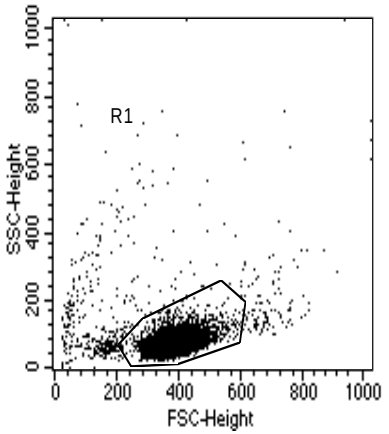
Genetyka:

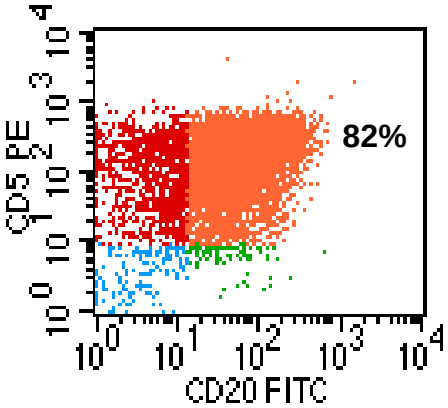
Trisomia 12 (do około 30%), del(13q), 14q+; t(11;14){atypowa B-CLL}: Mutacje wtórne: 17p-, 11q-

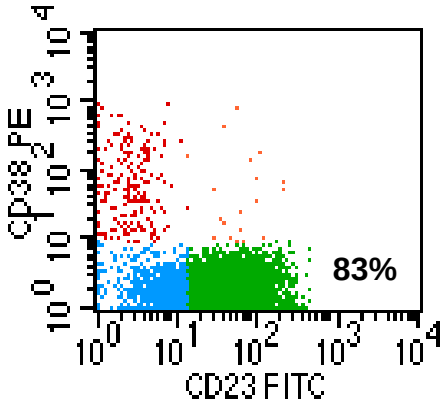
Klinika:

Starsi dorośli; limfadenopatia z zajęciem śledziony i szpiku. Może transformować do chłoniaka o bardziej agresywnym przebiegu (zespół Richtera).









Epidemiologia

- Zachorowalność: około 4-5 przypadków/100.000
- W Polsce rocznie wykrywa się około 1900 przypadków (około 1200 mężczyzn – przeciętny wiek 63 lata i 700 kobiet – przeciętny wiek 66 lat)
  - Z czego:
  - ¼ nigdy nie będzie wymagać leczenia
  - 2/4 będą wymagać leczenia po okresie obserwacji wynoszącym od kilku miesięcy do kilkunastu lat
  - ¼ będzie wymagać leczenia w chwili rozpoznania
- Chorobowość wynosi około 17 tysięcy osób.

Przewlekła białaczka limfocytowa: powiększone węzły chłonne „chomik”.

Kiedy leczyć?

- Kiedy liczba chorych komórek podwaja się szybciej niż w ciągu 6 miesięcy
- Kiedy jest bardzo powiększona śledziona i/lub węzły chłonne
- Kiedy pojawiają się znaczące niedobory prawidłowych komórek, zwłaszcza erytrocytów i/lub płytek krwi
- Kiedy pojawiają się znaczące objawy ogólne: chudnięcie, gorączka i/lub obfite nocne poty.

Czym leczyć?

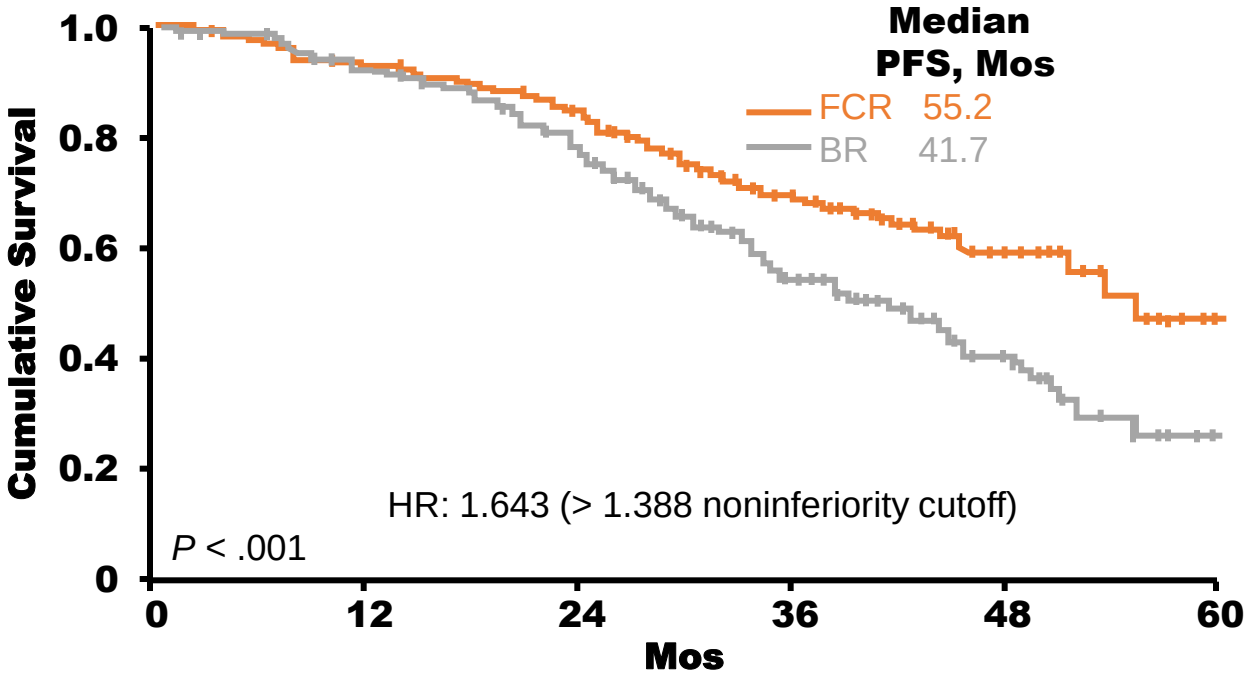
- Chlorambucil
- Fludarabina i kladrybina
- Cyklofosfamid
- Bendamustyna
- Rytuksymab
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Przeszczepienie alogenicznego szpiku
- Ibrutynib
- Idelalisib
- wenetoklaks

Choroba wcześniej nieleczona

- Pierwotnie chlorambucyl lub chlorambucyl z prednisonem
- Następnie fludarabina lub kladrybina
- Obecnie najczęściej FCR (chorzy młodsi i w lepszym stanie ogólnym) albo BR (chorzy starsi i w gorszym stanie ogólnym)
- **FCR**:
  - Fludarabina (antymetabolit)
  - Cyklofosfamid (lek alkilujący)
  - Rytuksymab (przeciwciało monoklonalne anty-CD20)
- **BR**
  - Bendamustyna (lek o podwójnym mechanizmie działania: antymetabolit + alkilacja)
  - Rytuksymab (przeciwciało monoklonalne anty-CD20)

CLL10: PFS With FCR vs BR in Pts With Advanced CLL

- Primary endpoint: ITT PFS



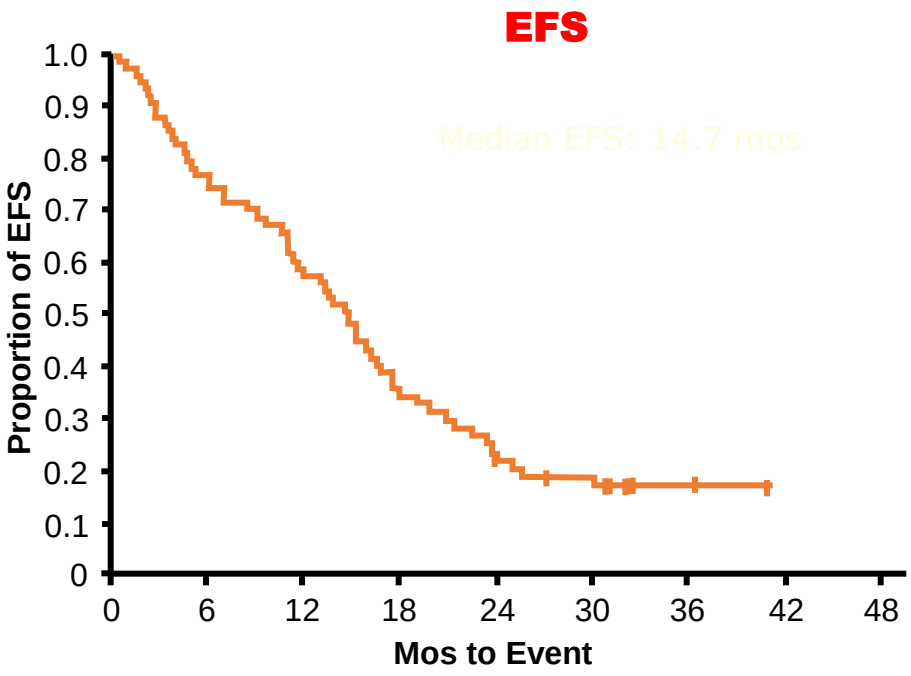
Slide credit: clinicaloptions.com

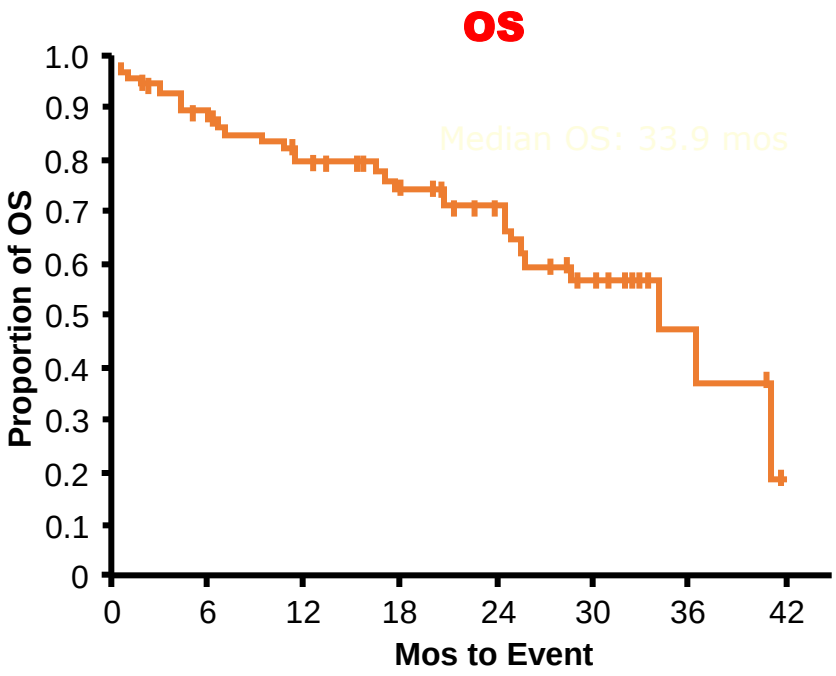
Eichhorst B, et al. Lancet Oncol. 2016;17:928-942.

Choroba nawrotowa

- **Późny nawrót** (po remisji dłuższej niż rok)
  - Może być powtórka z rozrywki czyli albo FCR albo BR
- **Wczesny nawrót** (po remisji krótszej niż rok)
  - Obinutuzumab (przeciwciało anty-CD20 reagujące z inną częścią tej cząsteczki niż rytuksymab)
  - R-CHOP lub R-COP (leczenie, jak w innych chłoniakach)

BR in Relapsed/Refractory CLL: Outcomes Are Suboptimal





Median follow-up: 24.0 mos
Median PFS: 15.2 mos

Fischer K, et al. J Clin Oncol. 2011;29:3559-3566.

Slide credit: clinicaloptions.com

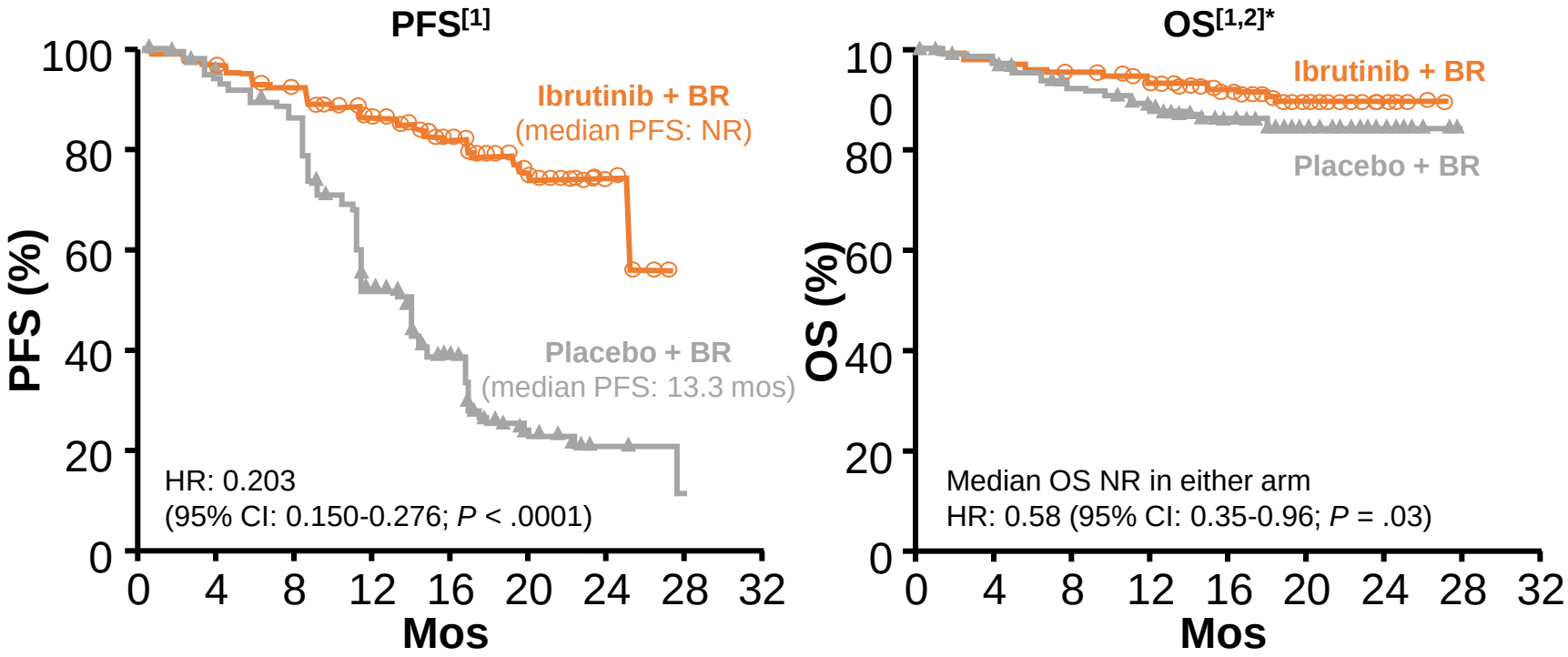
Ale czasem staruszek może zwariować...

Źródło: Internet

Choroba oporna na standardowe leczenie

- Konieczne badanie cytogenetyczne, gdyż należy podejrzewać, że choroba zmieniła swój charakter:
  - Pojawiła się delecja ramienia chromosomu 17 (17p-) albo mutacja znajdującego się w tym miejscu genu p53
  - Pojawiła się delecja ramienia chromosomu 11 (11q-)
- Jeżeli chory jest względnie młody i w dobrym stanie to przeszczepienie alogenicznych komórek krwiotwórczych.
- Starsi chorzy: obecnie bez refundowanej opcji leczniczej
  - Inhibitory kinazy Brutona; ibrutynib i acalabrutynib
  - Idelalisib
  - Wenetoklaks

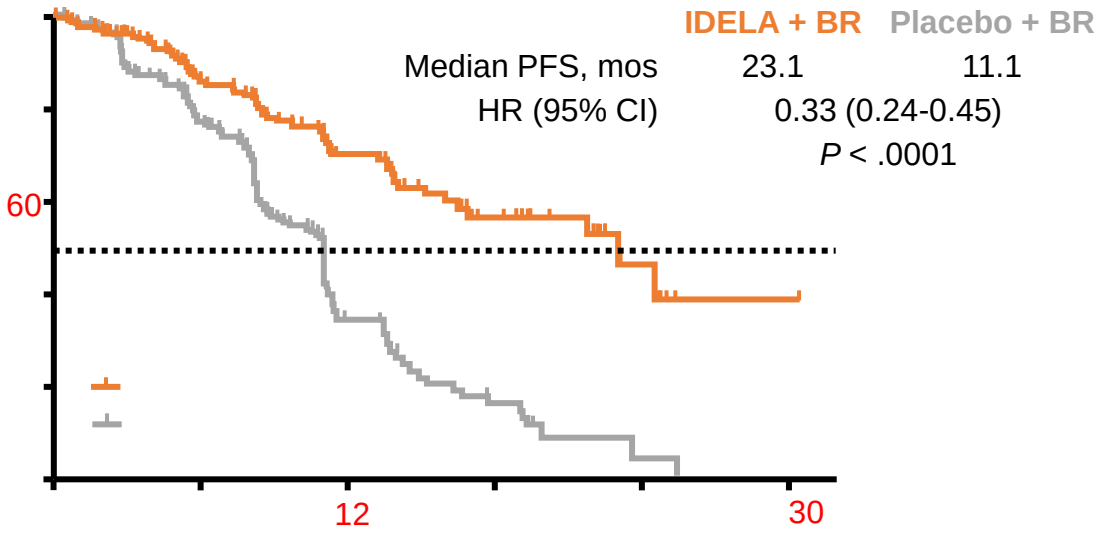
HELIOS: Superior PFS and OS for Ibrutinib + BR vs BR



1. Chanan-Khan A, et al. Lancet Oncol. 2016;17:200-211.
2. Fraser G, et al. iwCLL 2015.

Slide credit: clinicaloptions.com

Phase III Idelalisib + BR (Study 115): PFS



Pts at Risk, n (events)						
IDELA + BR	207 (0)	154 (25)	74 (51)	27 (61)	6 (63)	1 (64)
	209 (0)	145 (46)	36 (111)	11 (126)	1 (131)	0 (132)

Zelenetz AD, et al. ASH 2015. Abstract LBA-5.

Slide credit: clinicaloptions.com

Venetoclax: Mechanism of Action

- Small-molecule selective inhibitor of mitochondrial antiapoptotic protein BCL-2
  - BCL-2 overexpression promotes mature B lymphocyte survival in CLL
  - Proapoptotic BH3-only proteins (eg, BIM) also overexpressed
  - BH3-only proteins tonically sequestered by BCL-2
- Venetoclax acts as BH3-only mimetic antagonist and inhibits overexpressed BCL-2
- Inhibition of BCL-2 initiates caspase-dependent apoptosis via cytochrome c release

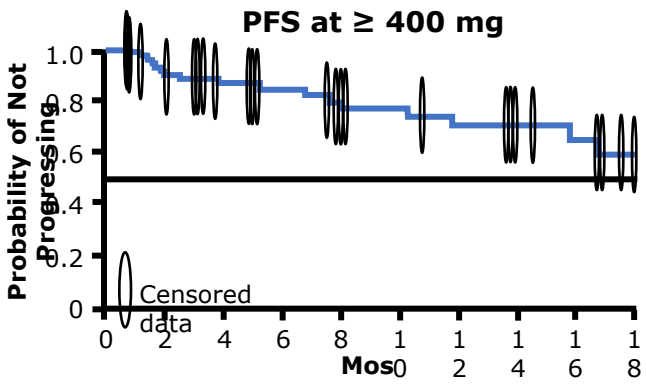
Anderson MA, et al. Blood. 2016;127:3215-3224.
Kumar S, et al. ASCO 2015. Abstract 8576.

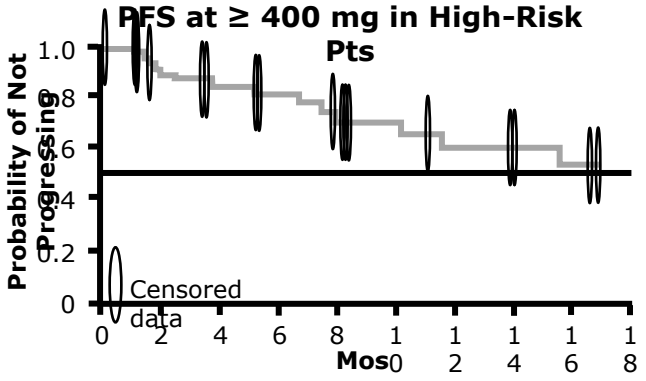
Slide credit: clinicaloptions.com

Venetoclax in Relapsed/Refractory CLL/SLL

Response, %	All (n = 78)	del(17p) (n = 19)	F-Refractory (n = 41)	IGHV Unmutated (n = 24)
Overall response	77	79	76	75
CR	23	26	22	29
PR	54	53	54	46

- 6/11 evaluated pts were MRD negative
- Most common AEs: diarrhea, neutropenia, nausea, upper respiratory tract infection, fatigue, and cough
- Most common grade 3/4 AEs: neutropenia, anemia, febrile neutropenia, thrombocytopenia, hyperglycemia, tumor lysis syndrome, and hypokalemia

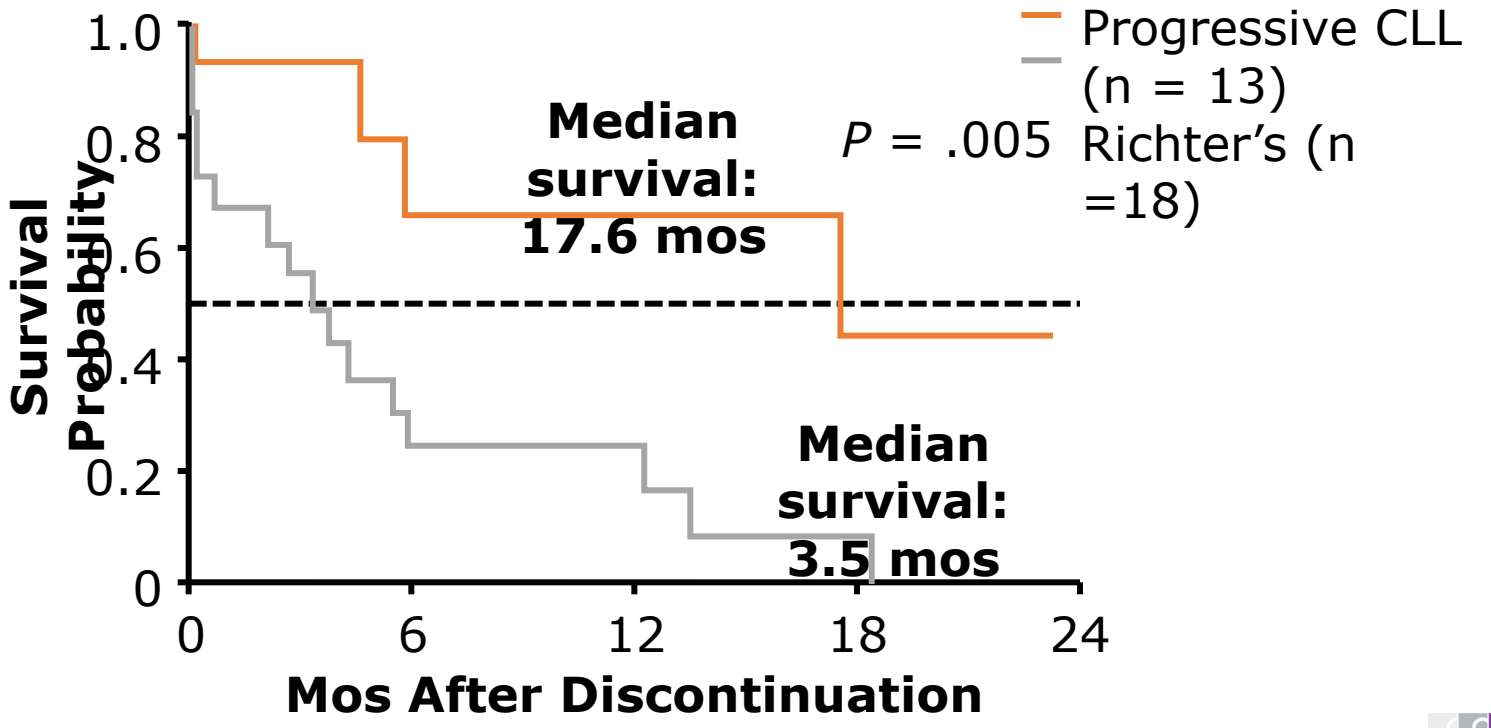




Seymour JF, et al. ASCO 2014. Abstract 7015.

Slide credit: clinicaloptions.com

Survival After Ibrutinib Discontinuation: Progressive CLL vs Richter's Transformation



Maddocks KJ, et al. JAMA Oncol. 2015;1:80-87.

Slide credit: clinicaloptions.com

Allogeneic Stem Cell Transplantation in CLL

- Allogeneic SCT offers durable disease control in pts with poor prognosis[1]
- Reduced-intensity conditioning decreases nonrelapse mortality, graft-vs-host disease, relapse[1]
- EBMT issued 2007 consensus recommendations to consider allogeneic SCT for younger poor-risk pts with CLL[1]:
  - Refractory to or early relapse (≤ 12 mos) after purine analogues
  - Relapse (≤ 24 mos) after responding to purine analog therapy or autologous transplantation
  - p53 abnormalities needing treatment
- Criteria supported by improved 2-yr OS for poor-risk CLL pts with compatible donor vs no donor match (78% vs 55%, respectively; HR: 0.38; *P* = .014)[2]

1. Dreger P, et al. Leukemia. 2007;21:12-17.
2. Herth I, et al. Ann Oncol. 2014;25:200-206.

Slide credit: clinicaloptions.com

Ale zgodnie ze skalą „Go-Go”

- **Go-Go**: *chorzy, którzy bez ograniczeń mogą pójść do klubu Go-Go*: są w stanie znieść działania niepożądane wszystkich opcji leczniczych
- **Slow-Go**: *chorzy, którzy mogą pójść do klubu Go-Go, ale tylko sobie popatrzeć*: są w stanie znieść działania niepożądane tylko „łagodniejszych” opcji leczniczych.
- **No-Go**: *chorzy, którzy ze względu na stan ogólny nie powinni w ogóle chodzić do klubu Go-Go*: można zastosować jedynie leczenie objawowe, gdyż nie są w stanie znieść działań niepożądanych żadnego bardziej agresywnego leczenia.