

Mediatelly

Mojca Dreisinger

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo

Univerzitetni klinični center Maribor

Zdravljenje kronične limfocitne levkemije

Kdaj pričnemo z zdravljenjem?

- Klinični stadij Binet C ali Rai III, IV.
- Simptomi bolezni (hujšanje, nočno potenje, ↑ telesna temperatura, utrujenost).
- ↑ bezgavke (>10 cm) ali paketi, ki se večajo.
- Močno ↑ vranica (> 6 cm) ali simptomatska splenomegalija.
- Izrazit porast limfocitoze (> 50% v 2 mesecih ali čas podvojitve < 6 mesecev).
- AI hemolitična anemija ali trombocitopenija, ki ne odgovorita na zdravljenje s kortikosteroidi.
- Ekstranodalna prizadetost.

Dejavniki, ki vplivajo na izbiro zdravljenja



Izbira zdravljenja je odvisna od:

- starosti bolnika,
- fizične zmogljivosti bolnika.



Nefit („unfit“)

- CIRS >6,
- ECOG >2,
- oGF <70 ml/min,
- Child Pugh B ali C.

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair

Cumulative Illness Rating Score

ORGAN-SYSTEM	SEVERITY
1. Cardiac	0-1-2-3-4
2. Vascular	0-1-2-3-4
3. Hematological	0-1-2-3-4
4. Respiratory	0-1-2-3-4
5. Ophthalmological and ORL	0-1-2-3-4
6. Upper gastrointestinal	0-1-2-3-4
7. Lower gastrointestinal	0-1-2-3-4
8. Hepatic and pancreatic	0-1-2-3-4
9. Renal	0-1-2-3-4
10. Genito-urinary	0-1-2-3-4
11. Musculoskeletal and cutaneous	0-1-2-3-4
12. Neurological	0-1-2-3-4
13. Endocrine, metabolic, mammary	0-1-2-3-4
14. Psychiatric	0-1-2-3-4

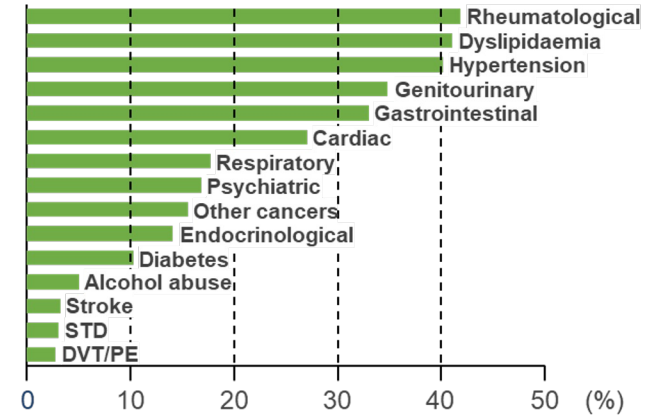
Score, depending on the extent to which the organ/system is affected: 0 Absence of disease; 1 mild; 2 moderate; 3 severe; 4 very severe.

Source: Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968; 16[5]:622-626.

Izbira zdravljenja je odvisna od:

- starosti bolnika,
- fizične zmogljivosti bolnika,
- pridruženih kroničnih bolezni (srčno-žilne bolezni),
- opredelitve citogenetskih nepravilnosti.

Baseline Comorbidities in a Study of
1143 Patients With CLL^{6,†}



46%



arterijska
hipertenzija

16%



koronarna arterijska
bolezen

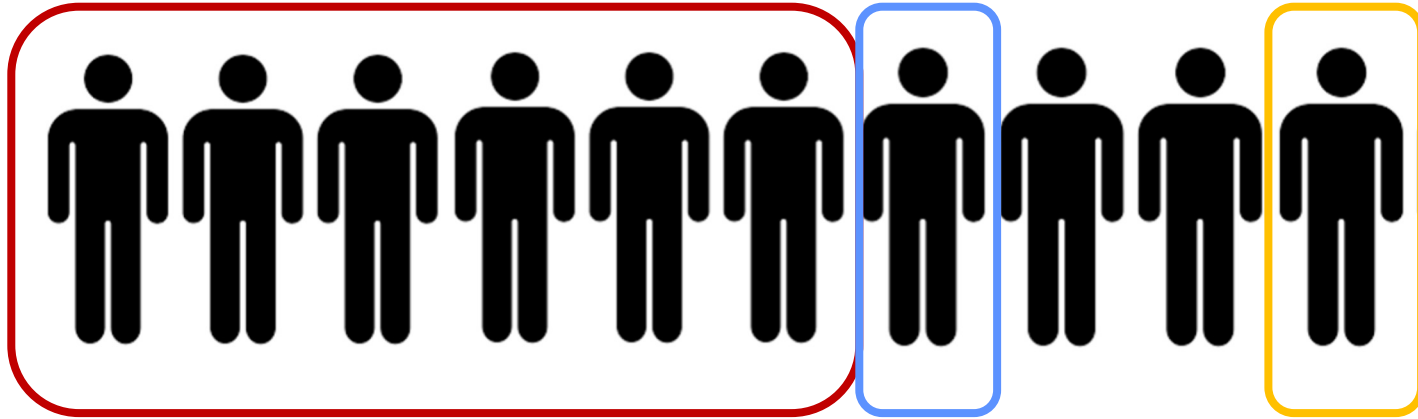
13%



kardiomiopatije, AF, bolezn
zaklopk

Strati P, et al. *Br J Haematol.* 2017;178(3):394-402.

Thurmes P, et al. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(1):49-56.

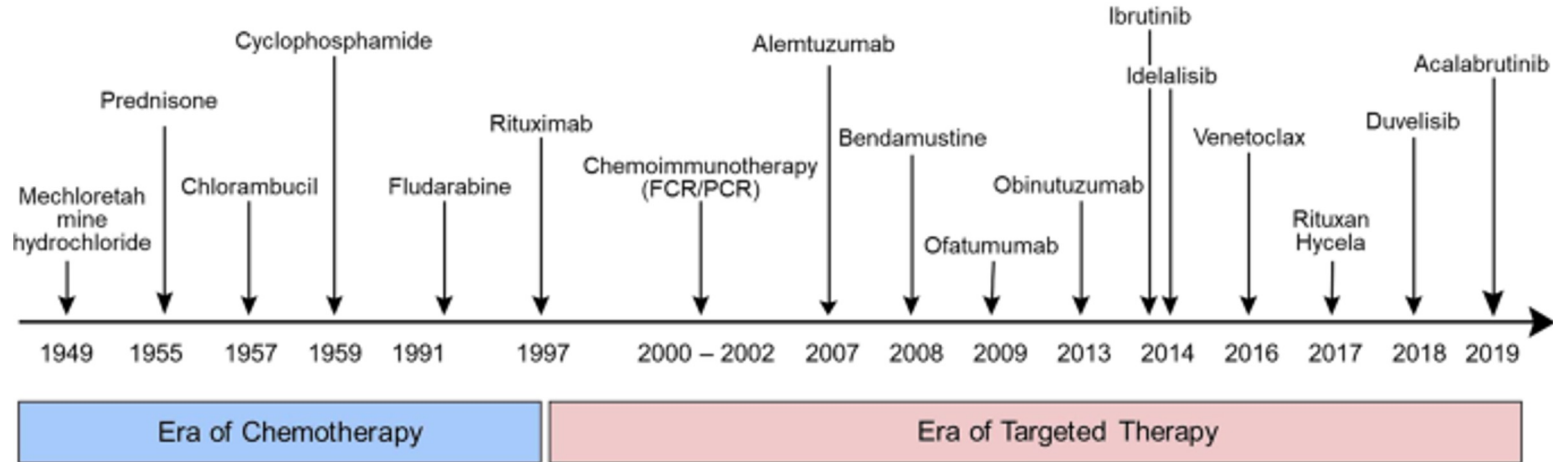


nemutiran IGHV

mutiran IGHV,
stereotip #1,#2 ali
#8

TP53, del17p

Zdravljenje KLL skozi čas



Skupine zdravil

Kemoterapevtiki

- Purinski analogi: fludarabin
- Alkilirajoči agensi: klorambucil, ciklofosamid, bendamustin

Monoklonska protitelesa

- Rituksimab, ofatumumab, obinutuzumab

Tarčna zdravila

- Zaviralci Bruton tirozin kinaze (BTK): ibrutinib, akalabrutinib, zanubrutinib
- Zaviralec BCL2: venetoklaks
- Zaviralci fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K): idelalisib, duvelisib

ESMO klinične smernice

Prva linija zdravljenja KLL

Nemutirani IGHV;
brez mutacije TP53 ali del17p

Fit bolniki

Ibrutinib/
akalabrutinib
KIT^a: RFC^b

Nefit bolniki

Venetoklaks +
O^c
Akalabrutinib/
Ibrutinib^d

KIT^a: Clb + O

Mutirani IGHV;
brez mutacije TP53 ali del17p

Fit bolniki

KIT: RFC^b
Ibrutinib

Nefit bolniki

Venetoklaks +
O^c
KIT: Clb + O
Akalabrutinib ali
ibrutinib^d

Mutacija TP53 ali del17p

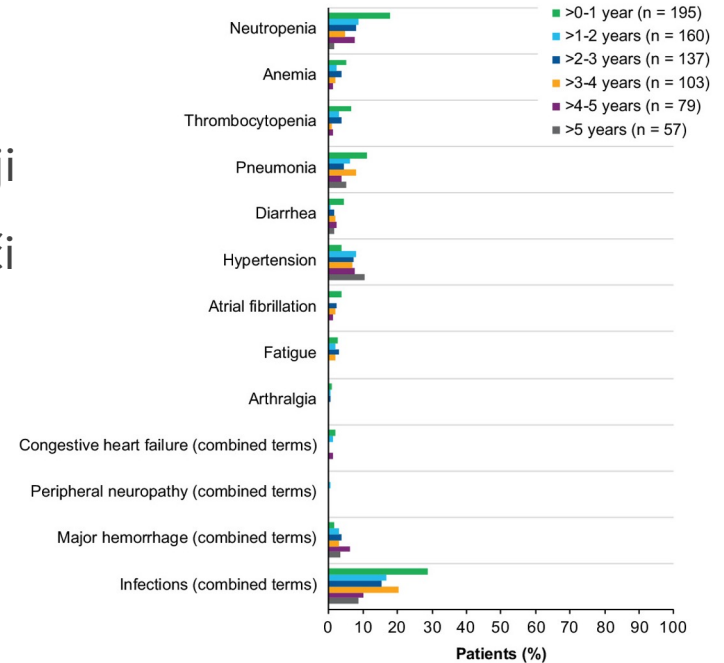
Vsi bolniki

Akalabrutinib ali
ibrutinib^d
Venetoklaks + O^c
Venetoklaks
Idelalisib + rituksimab

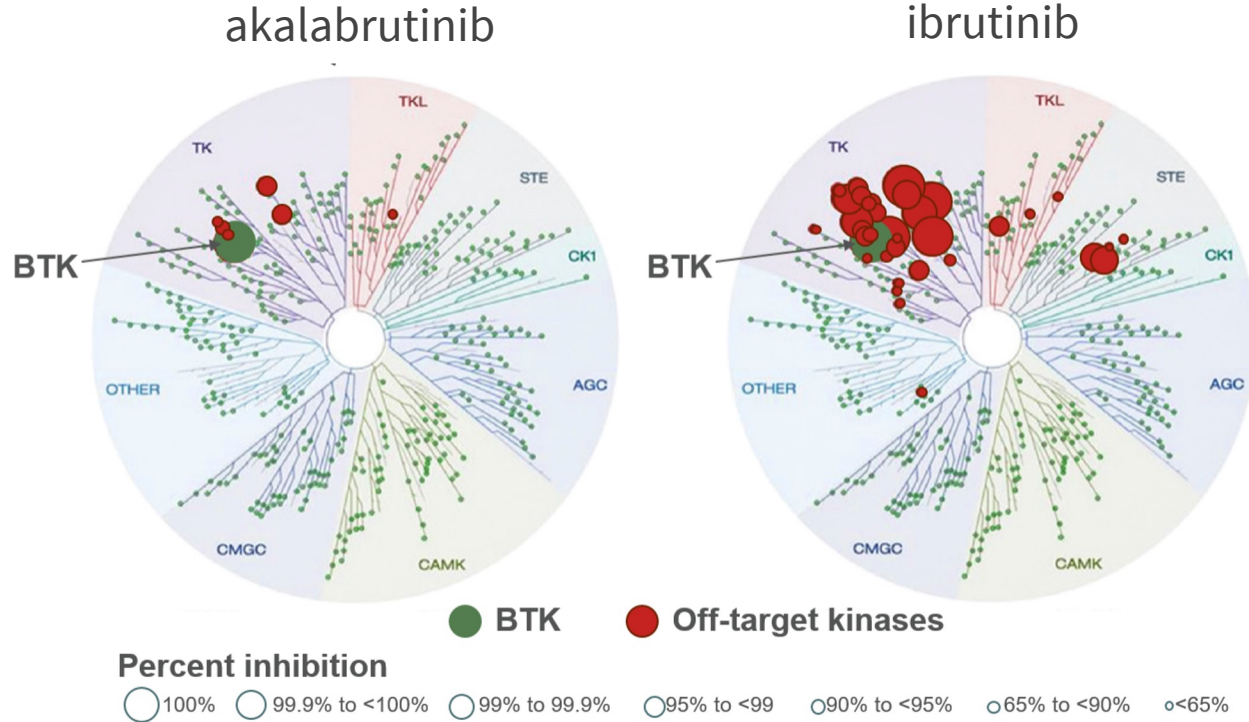
^aKIT kot alternativna terapija le če obstajajo razlogi proti zdravljenju s tarčno terapijo ali nerazpoložljivost le te. ^bMožna alternativna uporaba BR pri bolnikih, starejših od 65 let. ^cČe je na voljo. ^dČe je odobren in na voljo; BR = bendamustin + rituksimab; KIT = kemoimunoterapija; Clb = klorambucil; KLL = kronična limfocitna levkemija; RFC = fludarabin, ciklofosamid in rituksimab; O = obinutuzumab; IGHV = variabilna regija težke verige imunoglobulina; TP53 = tumorski protein 53.

Ibrutinib

- Prvo tarčno peroralno zdravilo
- Monoterapija
- Ambulantno vodenje, ni potrebe po hospitalizaciji
- Zavira trombocitni receptor GPIb/GPIX in prepreči vezavo vWF na trombocite → možnost krvavitev; ukinitiv zdravlila 3-7 dni pred in po operativnem posegu
- Ni priporočen za prejemnike antikoagulantne ali antiagregacijske terapije, ne sme se ga prejemati skupaj z antagonisti vitamina K

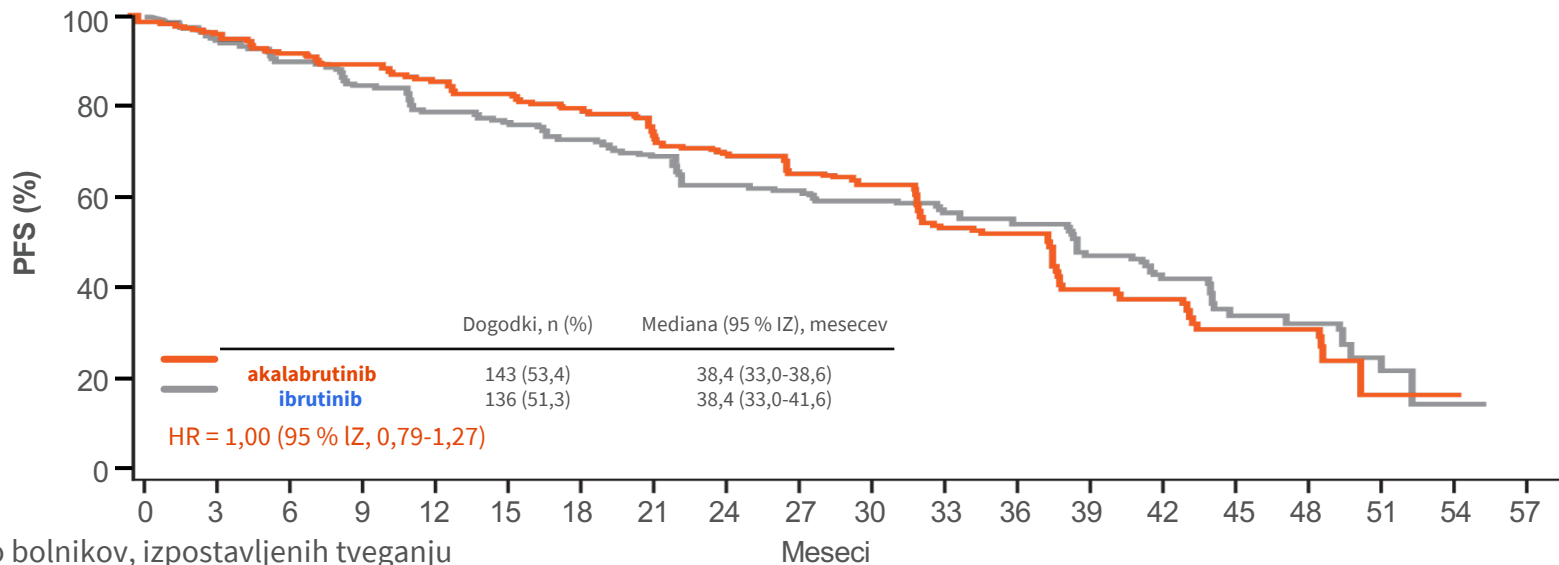


Selektivni zaviralec BTK naslednje generacije



Elevate-RR: Neinferioren PFS v primerjavi z ibrutinibom

PFS po oceni neodvisnega odbora za pregled, pri mediani spremljanja 40,9 mesecev



Neinferiornost glede na primarni opazovani dogodek (PFS po oceni neodvisnega odbora za pregled) je bila ocenjena z uporabo Coxovega modela sorazmernih ogroženosti, stratificiranih glede na status delecije 17p (da ali ne) in število predhodnih terapij (1-3 v primerjavi z ≥ 4).

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

Byrd J et al. J Clin Oncol. 2021; DOI: 10,1200/JCO.21.01210.

Akalabrutinib

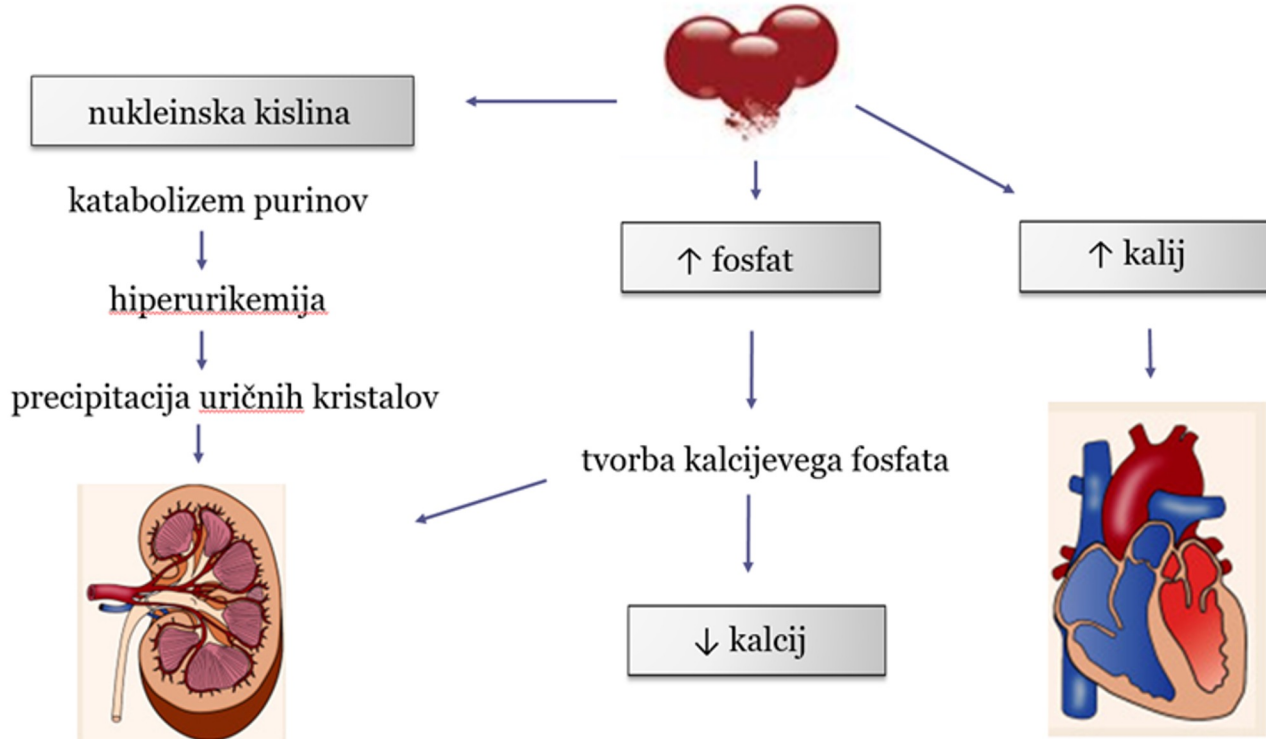
- CAVE! Ne uporabljaj skupaj z zaviralci protonske črpalke, ker zmanjšajo učinkovitost akalabrutiniba.
- Zdravila, ki povišajo serumsko koncentracijo akalabrutiniba: amlodipin, amiodaron, ciprofloksacin, klaritromicin, verapamil, diltiazem, flukonazol, posakonazol, idr.
- Izogibanje antiagregacijskim in antikoagulantnim zdravilom zaradi povečanega tveganja za krvavitve.
- Glavobol – simptomatsko zdravljenje
- Kašelj – simptomatsko zdravljenje
- Diareja – simptomatsko zdravljenje
- Vedno preveri interakcije z zdravilom!

Venetoklaks

- Zaviralec BCL2
- Uporablja se v kombinaciji z monoklonskim Pt
- Časovno omejeno zdravljenje (1 leto, 2 leti)
- Postopno uvajanje, potrebna hospitalizacija
- Tveganje za sindrom tumorske lize
- Nevtropenija, okužbe, diareja



Sindrom tumorske lize (STL)



Sindrom tumorske lize (STL) – tveganje

- **Nizko tveganje:** vse bezgavke < 5 cm in limfociti < $25 \times 10^9/l$; hidracija, alopurinol, merjenje elektrolitov (P, Ca, K), urične kisline in kreatinina pred, 6-8 h in 24 h po
- **Srednje tveganje:** katerakoli bezgavka 5-10 cm ali limfociti > $25 \times 10^9/l$, alopurinol, tekočine intravensko
- **Visoko tveganje:** katerakoli bezgavka ≥ 10 cm ali katerakoli bezgavka ≥ 5 cm + limfociti $\geq 25 \times 10^9/l$; priporočena hospitalizacija pri prvi dozi 20 mg in 50 mg, spremljanje pred, 4, 8, 12 in 24 ur po, alopurinol, če je urat že bazalno povišan, je priporočena razburikaza

Prikaz primera

- 56-letni bolnik
- September 2020: naključno ugotovljene spremembe v krvni sliki
- Brez simptomov, brez povečanih bezgavk
- Brez pridruženih bolezni
- Imunofenotip periferne krvi: skladen s KLL

HEMATOLOŠKE PREISKAVE				
Preiskava		Rezultat	Orient.ref.vred	Enota
K-Hemogram				
K-levkociti	H	24.66	4.00 - 10.00	10 ⁹ /L
K-eritrociti		4.58	4.20 - 6.30	10 ¹² /L
K-hemoglobin		144	120 - 180	g/L
K-hematokrit		0.42	0.37 - 0.54	
MCV		90.6	81.0 - 94.0	fL
MCH		31.4	26.0 - 32.0	pg
MCHC		347	310 - 350	g/L
K-trombociti		153	140 - 340	10 ⁹ /L
K-retikulociti		1.0	0.2 - 2.0	%
K-retikulociti		47.6	21.0 - 94.0	10 ⁹ /L
K-retikulociti-Hb ekvival.	H	36.3	28.0 - 35.0	pg
Diferencialna krvna slika				
K-nevtrofilni granulociti		3.77	1.60 - 7.50	10 ⁹ /L
K-limfociti	H	19.95	0.80 - 5.00	10 ⁹ /L
K-monociti		0.72	0.10 - 1.00	10 ⁹ /L
K-eozinofilni granulociti		0.18	0.10 - 0.60	10 ⁹ /L
K-bazofilni granulociti		0.04	0.00 - 0.20	10 ⁹ /L
K-nezreli granulociti	H	0.04	< 0.03	10 ⁹ /L
K-nezreli granulociti		0.2	< 0.5	%

Prikaz primera

- December 2020: KLL stadij A
- Podaljšanje intervala spremljanja na 6, 9 mesecev

HEMATOLOŠKE PREISKAVE				
Preiskava	Rezultat	Orient.ref.vred	Enota	
K-Hemogram				
K-levkociti	H 54.12	4.00 - 10.00	10 ⁹ /L	
K-eritrociti	5.19	4.50 - 5.50	10 ¹² /L	
K-hemoglobin	163	130 - 170	g/L	
K-hematokrit	0.47	0.40 - 0.50		
MCV	89.8	83.0 - 101.0	fL	
MCH	31.4	27.0 - 32.0	pg	
MCHC	H 350	315 - 345	g/L	
K-trombociti	191	150 - 410	10 ⁹ /L	
K-retikulociti	1.0	0.5 - 2.5	%	
K-retikulociti	49.8	20.0 - 100.0	10 ⁹ /L	
K-retikulociti-Hb ekvival.	H 36.1	28.0 - 35.0	pg	

Diferencialna krvna slika			
K-nevtrofilni granulociti		2.62	1.50 - 7.40 10 ⁹ /L
K-limfociti	H	48.90	1.10 - 3.50 10 ⁹ /L
K-monociti	H	1.26	0.21 - 0.92 10 ⁹ /L
K-eozinofilni granulociti		0.24	0.02 - 0.67 10 ⁹ /L
K-bazofilni granulociti		0.10	0.00 - 0.13 10 ⁹ /L
K-nezreli granulociti	H	0.08	< 0.03 10 ⁹ /L
K-nezreli granulociti		0.1	< 0.5 %
Mikroskopska diferencialna krvna slika			
Levkocitna krvna slika			
K-paličasti nevtrofilni granulociti		0.2	%
K-nevtrofilni granulociti	L	3.0	40.0 - 80.0 %
K-limfociti	H	84.6	20.0 - 40.0 %
K-monociti	L	0.7	2.0 - 10.0 %
K-eozinofilni granulociti	L	0.4	1.0 - 6.0 %
K-bazofilni granulociti		0.0	0.0 - 2.0 %
K-atipični (neznačilni) limfociti		11.1	%
K-anizocitoza		blaga	
<i>Komentar DKS mikroskop:</i>			
<i>Relativni delež limfocitne populacije vsebuje tudi gola jedra (89% Gumprechtovih senc)</i>			

Prikaz primera

- Marec 2022: prisotno blago nočno potenje
- Zgodnejša kontrola
- Odvzem molekularno/citogenetskih preiskav iz periferne krvi

HEMATOLOŠKE PREISKAVE				
Preiskava	Rezultat	Orient.ref.vred	Enota	
K-Hemogram				
K-levkociti	H 206.83	4.00 - 10.00	10 ⁹ /L	
K-eritrociti	4.84	4.50 - 5.50	10 ¹² /L	
K-hemoglobin	141	130 - 170	g/L	
K-hematokrit	0.47	0.40 - 0.50		
MCV	97.1	83.0 - 101.0	fL	
MCH	29.1	27.0 - 32.0	pg	
MCHC	L 300	315 - 345	g/L	
K-trombociti	184	150 - 410	10 ⁹ /L	
K-retikulociti	1.5	0.5 - 2.5	%	
K-retikulociti	73.6	20.0 - 100.0	10 ⁹ /L	
K-IRF	9.3	1.6 - 10.5	%	
K-retikulociti-Hb ekvival.	H 35.5	28.0 - 35.0	pg	
Diferencialna krvna slika				
K-nevtrofilni granulociti	6.78	1.50 - 7.40	10 ⁹ /L	
K-limfociti	H 198.41	1.10 - 3.50	10 ⁹ /L	
K-monociti	H 1.22	0.21 - 0.92	10 ⁹ /L	
K-eozinofilni granulociti	0.36	0.02 - 0.67	10 ⁹ /L	
K-bazofilni granulociti	0.06	0.00 - 0.13	10 ⁹ /L	
K-nezreli granulociti	H 0.49	< 0.03	10 ⁹ /L	
K-nezreli granulociti	0.2	< 0.5	%	

Prikaz primera

HEMATOLOŠKE PREISKAVE				
Preiskava	Rezultat	Orient.ref.vred	Enota	
K-Hemogram				
K-levkociti	H 271.42	4.00 - 10.00	10 ⁹ /L	
K-eritrociti	4.66	4.50 - 5.50	10 ¹² /L	
K-hemoglobin	130	130 - 170	g/L	
K-hematokrit	0.46	0.40 - 0.50		
MCV	98.5	83.0 - 101.0	fL	
MCH	27.9	27.0 - 32.0	pg	
MCHC	L 283	315 - 345	g/L	
K-trombociti	198	150 - 410	10 ⁹ /L	
K-retikulociti	2.0	0.5 - 2.5	%	
K-retikulociti	95.1	20.0 - 100.0	10 ⁹ /L	
K-IRF	H 24.0	1.6 - 10.5	%	
K-retikulociti-Hb ekvival.	H 35.1	28.0 - 35.0	pg	
Diferencialna krvna slika				
K-nevtrofilni granulociti	4.87	1.50 - 7.40	10 ⁹ /L	
K-limfociti	H 263.52	1.10 - 3.50	10 ⁹ /L	
K-monociti	H 2.64	0.21 - 0.92	10 ⁹ /L	
K-eozinofilni granulociti	0.29	0.02 - 0.67	10 ⁹ /L	
K-bazofilni granulociti	0.10	0.00 - 0.13	10 ⁹ /L	
K-nezreli granulociti	H 0.35	< 0.03	10 ⁹ /L	
K-nezreli granulociti	0.1	< 0.5	%	



Prikaz primera

- IgHV nemutiran, TP53 negativen
- FISH KLL: del11
- Brez pridruženih bolezni
- ECOG 0, CIRS 0, brez ledvične ali jetrne prizadetosti

ESMO klinične smernice

Prva linija zdravljenja KLL

Nemutirani IGHV;
brez mutacije TP53 ali del17p

Fit bolniki

Ibrutinib/
akalabrutinib
KIT^a: RFC^b

Nefit bolniki

Venetoklaks +
O^c
Akalabrutinib/
ibrutinib^d

KIT^a: Clb + O

Mutirani IGHV;
brez mutacije TP53 ali del17p

Fit bolniki

KIT: RFC^b
ibrutinib

Nefit bolniki

Venetoklaks +
O^c
KIT: Clb + O
Akalabrutinib ali
ibrutinib^d

Mutacija TP53 ali del17p

Vsi bolniki

Akalabrutinib ali
ibrutinib^d
Venetoklaks + O^c
Venetoklaks
Idelalisib + rituksimab

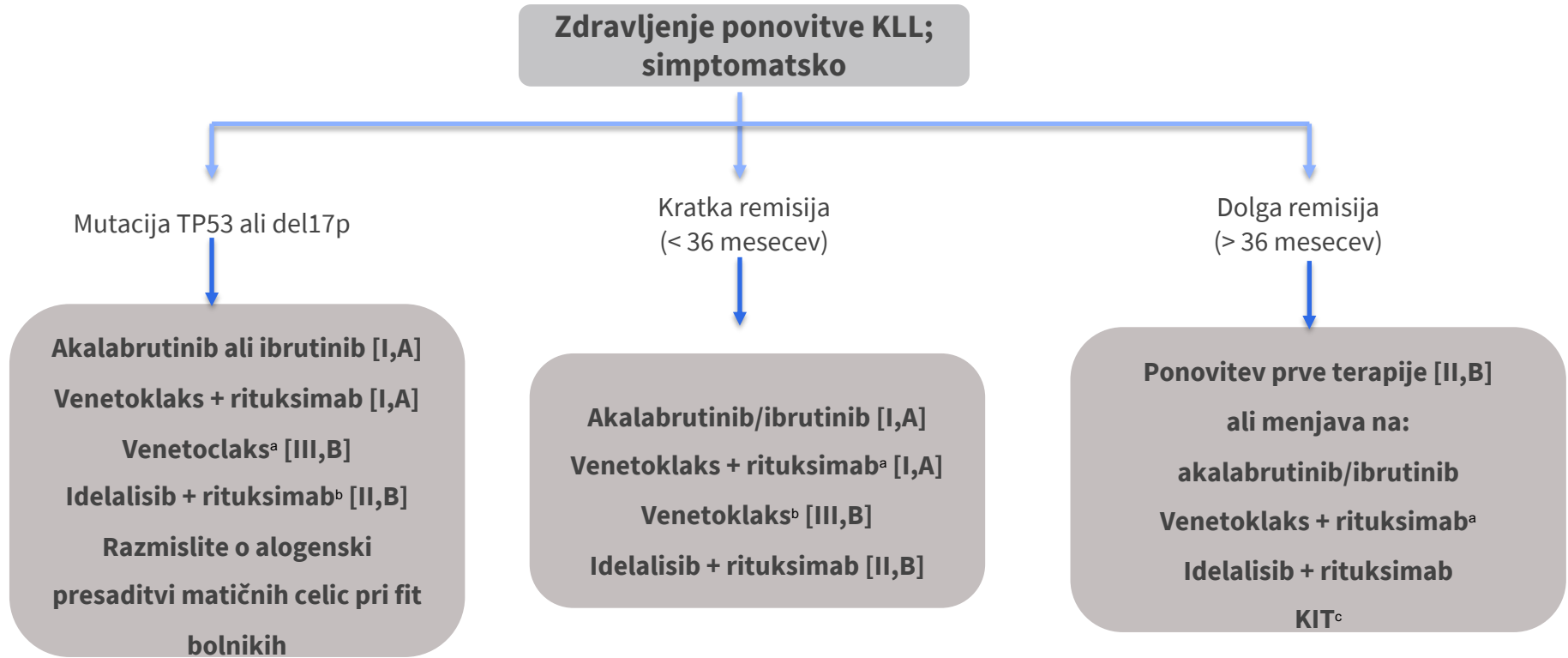
^aKIT kot alternativna terapija le če obstajajo razlogi proti zdravljenju s tarčno terapijo ali nerazpoložljivost le te. ^bMožna alternativna uporaba BR pri bolnikih, starejših od 65 let. ^cČe je na voljo. ^dČe je odobren in na voljo; BR = bendamustin + rituksimab; KIT = kemoimunoterapija; Clb = klorambucil; KLL = kronična limfocitna levkemija; RFC = fludarabin, ciklofosamid in rituksimab; O = obinutuzumab; IGHV = variabilna regija težke verige imunoglobulina; TP53 = tumorski protein 53.

Povzeto po Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(1): 23-33.

Prikaz primera

- IgHV nemutiran, TP53 negativen
- FISH KLL: del11
- Brez pridruženih bolezni
- ECOG 0, CIRS 0, brez ledvične ali jetrne prizadetosti
- Visoko tveganje za tumorsko lizo
- Zaviralec BTK: akalabrutinib 100 mg/12 h p.o.
- V prvem mesecu manjši glavoboli, ki so spontano minili
- Zmanjšanje vseh bezgavk v 1. mesecu
- Bolnik brez sopojevov

ESMO klinične smernice



*a*Prednostna terapije po predhodnem zdravljenju z ibrutinibom. *b*Po predhodni KIT in BCR1. *c*Ponovitev FCR ni priporočljiva.

BCR1 = inhibitor B-celičnega receptorja; KIT = kemoimunoterapija; KLL = kronična limfocitna levkemija; FCR = fludarabin, ciklofosamid in rituksimab; G = obinutuzumab; TP53 = tumorski protein 53.

Povzeto po Eichhorst B, Robak T, Montserrat E et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(1): 23-33.

Zaključki

- Polovica bolnikov s KLL nikoli ne bo potrebovala zdravljenja.
- Slabši imunski odgovor (tudi če ne prejemajo terapije).
- Povečano tveganje za sekundarne malignome.
- Hujši potek COVID-19 okužbe.
- Tarčna zdravila bolj učinkovita, nove generacije zdravil vse bolj varne.
- Pozor pri krvavitvah in srčno-žilnih zapletih.

Zdravljenje kronične limfocitne levkemije

Avtor: Mojca Dreisinger

Producentka: Lucija B. Petavs, Mediatelly