Θεραπεία Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας

Νίκη Σταυρογιάννη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην βιολογική ετερογένεια της νόσου. Ενώ για 40 και πλέον χρόνια η χλωραμβουκίλη ήταν συνώνυμη της θεραπείας της ΧΛΛ, πρόσφατα οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές αυξήθηκαν πολύ. Ο συνδυασμός fludarabine, cyclophosphamide και rituximab (FCR) αποτελεί πλέον το νέο gold standard για ασθενείς σχετικά νέας ηλικίας χωρίς σημαντική συνοσηρότητα. Ο συνδυασμός bendamustin με rituximab (BR) συγκρίνεται με το FCR σε κλινικές μελέτες, ενώ η χλωραμβουκίλη διατηρεί τη θέση της στην αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών με σημαντική συνοσηρότητα. Το Alemtuzumab έχει θέση στην αντιμετώπιση της νόσου "υψηλού κινδύνου", δηλαδή σε νόσο ανθεκτική σε ανοσο-χημειοθεραπεία, έλλειψη του 17p ή ύπαρξη μεταλλάξεων του p53. Η αλλογενής μεταμόσχευση παραμένει η μοναδική επιλογή που προσφέρει πιθανότητα ίασης, αλλά η σχετιζόμενη με αυτή θνητότητα δεν είναι αμελητέα και επιπλέον οι περισσότεροι ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση λόγω ηλικίας, συνοσηρότητας κτλ. Για το λόγο αυτό, η αλλογενής μεταμόσχευση βασίζεται πλέον σε σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης και επαναξιολογείται σε κλινικές μελέτες. Οι νέοι παράγοντες που βρίσκονται σε φάση κλινικής ανάπτυξης παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς στοχεύουν συγκεκριμένες ανωμαλίες στη σηματοδότηση, στερώντας τα κύτταρα της ΧΛΛ από σήματα ζωτικά για την επιβίωση, ή "επαναπρογραμματίζουν" το ανοποιητικό σύστημα στρέφοντάς το εναντίον την κυττάρων της ΧΛΛ. Έτσι τα νέα φάρμακα, τα οποία ήδη αποδεικνύονται δραστικά ακόμη και στην υποτροπιάζουσα – ανθεκτική νόσο, και μάλιστα με αποδεκτή τοξικότητα, αναμένεται ότι θα εγκαινιάσουν μια νέα εποχή στη θεραπεία της ΧΛΛ.

Haema 2013; 4(2): 144-150 Copyright ΕΑΕ

Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ). Στόχος της θεραπείας δεν είναι πλέον ο έλεγχος των συμπτωμάτων της νόσου αλλά η πλήρης ύφεση, η εξάλειψη της ελάχιστης υπολλειμματικής νόσου και τελικά η αύξηση της επιβίωσης. Η πρόοδος που συντελέστηκε στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, ο καθορισμός προγνωστικών δεικτών και η καλύτερη επιλογή των ασθενών σε συνδυασμό με τις νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις (ανοσο-χημειοθεραπεία) οδήγησαν σε αύξηση της επιβίωσης.

Το κρίσιμο ζήτημα που προκύπτει είναι η σωστή επιλογή των ασθενών οι οποίοι είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, καθώς η νόσος παραμένει ανίατη με τη συμβατική θεραπεία, ιδίως επειδή οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι ή δεν έχουν νόσο «υψηλού κινδύνου», όπως αυτή ορίζεται με τους νέους προγνωστικούς δείκτες, ώστε να είναι κατάλληλοι για τη συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση. Διάφοροι νέοι παράγοντες βρίσκονται σε φάση κλινικών μελετών ώστε να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα τους στη θεραπεία πρώτης γραμμής αλλά και η θέση τους στη θεραπεία της υποτροπής.

Η ΧΛΛ είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους, καθώς η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι τα 72 έτη.[1] Στη διάγνωση της νόσου 70% των ασθενών είναι άνω των 65 ετών, ενώ 2% είναι νεώτεροι των 45 ετών, 9% 45-54 ετών και 19% 55-64 ετών. Η κλινική εικόνα της ΧΛΛ είναι ετερογενής καθώς κάποιοι ασθενείς ζουν επί δεκαετίες χωρίς ανάγκη θεραπείας, ενώ άλλοι σύντομα εμφανίζουν πρόοδο νόσου και χρειάζονται θεραπεία. Είναι πλέον διεθνώς αποδεκτό ότι θεραπεία πρέπει να χορηγείται μόνο όταν η νόσος είναι «ενεργός» σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του iwCLL/NCI[2].

Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, Γ.Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη
Διεύθυνση αλληλογραφίας: e-mail: niki.stavroyianni@gmail.com

Κριτήρια για έναρξη θεραπείας (ενεργός νόσος)

Τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

1. Στάδιο III ή IV κατά Rai ή C κατά Binet
2. Προοδευτική μυελική ανεπάρκεια (εγκατάσταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναιμίας ή θρομβοπενίας)
3. Εκσεσημασμένη ή προοδευτική ή συμπτωματική σπληνομεγαλία (>6 εκ.)
4. Εκσεσημασμένη ή προοδευτική ή συμπτωματική διόγκωση λεμφαδένων (>10 εκ.)
5. Προοδευτική λεμφοκυττάρωση με αύξηση >50% σε 2 μήνες ή υπολογιζόμενος χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (LDT) <6 μήνες. Όταν ο αρχικός αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι <30.000 το LDT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μοναδικός δείκτης ενεργού νόσου.
6. Αυτοάνοση αναιμία ή/και θρομβοπενία, μη ανταποκρινόμενη σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ή άλλη καθιερωμένη θεραπεία
7. Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω Β-συμπτώματα:
   - Απώλεια βάρους ≥10% τους τελευταίους 6 μήνες
   - Μεγάλη καταβολή δυνάμεων (κατάσταση ικανότητας κατά ECOG ≥2)
   - Πυρετός >38°C για ≥2 εβδομάδες χωρίς παρουσία λοίμωξης
   - Νυχτερινές εφιδρώσεις για διάστημα >1 μήνα, χωρίς παρουσία λοίμωξης.

Ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει την μοναδική ένδειξη θεραπείας.

Η υπόθεση ότι η άμεση έναρξη θεραπείας, πριν την πρόοδο της νόσου, θα έχει καλύτερο αποτέλεσμα απασχόλησε την επιστημονική κοινότητα από τη δεκαετία του 1990 και έγιναν αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες με το συγκεκριμένο καταληκτικό ερώτημα[3-5]. Η μετα-ανάλυση αυτών των μελετών δεν έδειξε διαφορά ως προς την επιβίωση των ασθενών που έλαβαν πρώιμα θεραπεία σε σχέση με όσους έλαβαν θεραπεία όταν εμφάνισαν ενεργό νόσο.[6] Στις συγκεκριμένες μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς για τους οποίους δεν ήταν γνωστοί οι προγνωστικοί παράγοντες, ενώ χορηγήθηκαν κατά κύριο λόγο αλκυλιούντες παράγοντες. Ουσιαστικά, το ερώτημα παραμένει αναπάντητο, καθώς από τη μια πλευρά τα αποτελέσματα της σύγχρονης ανοσο-χημειοθεραπείας υπερτερούν σαφώς σε σχέση με τους αλκυλιούντες παράγοντες, ενώ, από την άλλη, με τη χρήση των νέων προγνωστικών δεικτών μπορεί να καθοριστεί μια ομάδα ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου οι οποίοι ενδέχεται να ωφεληθούν από την πρώιμη θεραπεία. Τυχαιοποιημένες μελέτες με αυτό το σκοπό βρίσκονται σε εξέλιξη. Η πρώτη μελέτη προϊόν συνεργασίας τεσσάρων μεγάλων ομάδων, των CALGB (Cancer and Leukemia Group B), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), SWOG (Southwest Oncology Group) και NCIC (National Cancer Institute of Cancer), διαστρωμάτωνε τους ασθενείς ανάλογα με τις μεταλλάξεις των γονιδίων IGHV και τερματίσθηκε πρώιμα λόγω χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών.

Η δεύτερη μελέτη σχεδιάστηκε από τη γερμανική συνεργατική ομάδα (German CLL Study Group - CLL1 trial). Εντάχθηκαν 877 ασθενείς με νόσο σταδίου Α κατά Binet από το 1997 έως το 2004. Η διαστρωμάτωση των ασθενών σε "χαμηλού" ή "υψηλού" κινδύνου έγινε ανάλογα με τα επίπεδα της κινάσης της θυμιδίνης, της β2 μικροσφαιρίνης, το χρόνο διπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και το πρότυπο διήθησης του μυελού των οστών. Οι 114 ασθενείς που κατατάχθηκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν προς παρακολούθηση ή άμεση έναρξη θεραπείας με φλουνταραμπίνη. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν το 2007 δεν έδειξαν καμία διαφορά στην επιβίωση των δύο ομάδων με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 45.3 μήνες[7].

Η τρίτη μελέτη προέρχεται επίσης από τη γερμανική συνεργατική ομάδα αλλά συμμετέχουν διάφορες ευρωπαικές χώρες (German CLL Study Group – CLL7 trial). Στη μελέτη αυτή αφορά σε ασθενείς με νόσο σταδίου Α κατά Binet με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου τυχαιοποιούνται να λάβουν 6 κύκλους θεραπείας με FCR ή σε παρακολούθηση. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες ήταν: del 17p, del 11q, trisomy 12 με iFISH, επίπεδα κινάσης της θυμιδίνης >10 U/L, χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων <12 μήνες και αμετάλλακτες IGHV αλληλουχίες. Η ένταξη ασθενών στην μελέτη ολοκληρώθηκε τον Ιανουάριο 2010 και αναμένονται τα αποτελέσματα.

Η θεωρητική βάση υπέρ της πρώιμης έναρξης θεραπείας είναι ότι το φορτίο της νόσου είναι μικρότερο και έτσι μπορεί να επιτευχθεί νωρίτερα βαθύτερη ύφεση και να μη δοθεί χρόνος στα νεοπλασματικά κύτταρα να αποκτήσουν πρόσθετες γενετικές βλάβες που θα τα κάνουν ανθεκτικά στη θεραπεία. Ο αντίλογος είναι ότι οι πρόσθετες γενετικές βλάβες είναι αποτέλεσμα της θεραπείας και επομένως η καθυστερημένη έναρξή της μπορεί να μεταφράζεται σε πλεονέκτημα επιβίωσης.

Έτσι, ακόμη και σε νέους, ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο κακής πρόγνωσης, η πρώιμη παρέμβαση μπορεί να φαίνεται δελεαστική, αλλά προς το παρόν δεν πρέπει να θεωρείται καθιερωμένη πρακτική.

Όπως προαναφέρθηκε, την τελευταία δεκαετία συντελέστηκε σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της νόσου. Στον πίνακα που ακολουθεί συνοψίζονται τ' αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που αποτυπώνουν αυτή την πρόοδο στη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 2000, διαπιστώθηκε η υπεροχή της μονοθεραπείας με φλουνταραμπίνη σε σχέση με τη χλωραμβουκίλη τόσο ως προς την πλήρη ύφεση, την ολική ανταπόκριση αλλά και την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου[8]. Όταν δημοσιεύθηκε αυτή η μελέτη, δε βρέθηκε

Μελέτη	Θεραπεία	Αρ. ασθ.	CR (%)	OR (%)	Βιβλιογραφική αναφορά
CALGB 9011	Chlorambucil	181	4	37	Rai et al[8]
	Fludarabine	170	20	63	
CAM 307	Chlorambucil	148	2	55	Hilmen et al[9]
	Alemtuzumab	149	24	83	
Multicenter phase III	Chlorambucil	157	<1	39	Knauf et al[10]
	Bendamustine	162	29	68	
CALGB 9712	Fludarabine	44	28	77	Byrd et al[11]
	Fludarabine/Rituximab	51	47	90	
GCLLSG CLL4	Fludarabine	180	7	83	Eichhorst et al[12]
	Fludarabine/Cyclophosphamide	182	24	94	
ECOG E2997	Fludarabine	137	5	59	Finn et al[13]
	Fludarabine/Cyclophosphamide	141	23	74	
LRF CLL4	Chlorambucil	366	7	72	Catovsky et al[14]
	Fludarabine	181	15	80	
	Fludarabine/Cyclophosphamide	182	38	92	
GCLLSG CLL8	Fludarabine/Cyclophosphamide	408	27	88	Hallek et al[15]
	Rituximab/Fludarabine/Cyclophosphamide	409	52	95	

διαφορά στην ολική επιβίωση των ασθενών. Στο ASH-2009 παρουσιάστηκε η δεκαετής ενημέρωση της μελέτης όπου βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν φλουνταραμπίνη (F) σε σχέση με όσους έλαβαν χλωραμβουκίλη[16].

Οι κλινικές μελέτες που ακολούθησαν συνδύασαν τη φλουνταραμπίνη με αρκετά διαφορετικά φάρμακα και ο συνδυασμός που έδειξε τα καλύτερα αποτελέσματα ήταν με την κυκλοφωσφαμίδη (FC)[17]. Σε τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες[12-14] βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίτευξη πλήρους ύφεσης, την ολική ανταπόκριση και την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου υπέρ του συνδυασμού FC.

Το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα έως τώρα επιτεύχθηκε με τη χορήγηση ανοσο-χημειοθεραπείας. Ο συνδυασμός φλουνταραμπίνης και κυκλοφωσφαμίδης με Rituximab (FCR) αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστικός τόσο στη θεραπεία πρώτης γραμμής[18,19] όσο και σε ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο[20], σε μελέτες φάσης ΙΙ. Στο MD Anderson Cancer Center 300 ασθενείς έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής με FCR. Η ολική ανταπόκριση ήταν 95%. 79% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ύφεση και η ολική επιβίωση ήταν 77% ενώ η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 51% στα 6 χρόνια.

Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό μελετών φάσης ΙΙΙ. Η μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη[15] από τη γερμανική ομάδα (GCLLSG -CLL8) ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την πλήρη ύφεση, τη διάρκεια της ύφεσης αλλά και την ολική επιβίωση υπέρ του FCR σε σχέση με το FC. Στη μελέτη αυτή 817 ασθενείς με διάμεση ηλικία 61 έτη, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 6 κύκλους θεραπείας με FC (409 ασθενείς) ή FCR (408 ασθενείς). Το στάδιο της νόσου ήταν Binet A 5%, Binet B 63% και Binet C 32%. Η ολική ανταπόκριση ήταν υψηλότερη στο σκέλος του FCR (92.8 έναντι 85.4%) αλλά το ίδιο και η πλήρης ανταπόκριση (44.5 έναντι 22.9%, P<0.001), καθώς και η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (76.6 έναντι 62.3%, P<0.01). Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 ήταν συχνότερη στο σκέλος του FCR (FCR 34%, FC21%) αλλά δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές σε άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η σχετιζόμενη με την θεραπεία θνητότητα ήταν 2% στο σκέλος του FCR και 1.5% στο σκέλος του FC. Επιπλέον η υπεροχή του FCR αναδείχθηκε σε όλες τις ομάδες ασθενών με βάση τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά, εκτός από τους ασθενείς με del(17p).

Επιπλέον, στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε ότι περισσότεροι ασθενείς αρνητικοποιούνται για ελάχιστη υπολλειμματική νόσο όταν θεραπεύονται με FCR και αυτό είναι σημαντικό, επειδή η εξάλειψη της ελάχιστης υπολλειμματικής νόσου συνδέεται με αύξηση της διάρκειας της ύφεσης. Η εκτιμώμενη 3ετής ολική επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στο σκέλος του FCR (87% έναντι 83%, p=.012, HR 0.76, 95% CI 0.48–0.92). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ο συνδυασμός FCR αποτελεί το «gold standard» στη θεραπεία πρώτης γραμμής των νέων ασθενών με ΧΛΛ.

Στη μελέτη REACH, 552 ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν FCR ή FC. Η ολική ανταπόκριση ήταν σημαντικά βελτιωμένη στο σκέλος του FCR, 69.9% έναντι 58% στο σκέλος του FC (P = .0034). Η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν σημαντικά βελτιωμένη με το FCR, 30.6 μήνες έναντι 20.6 μηνών με το FC (P<.001; HR 0.65; 95% CI 0.51–0.82).[21]

Οι τρέχουσες ερευνητικές προσπάθειες στοχεύουν στην ανεύρεση εξίσου αποτελεσματικών συνδυασμών με μικρότερη τοξικότητα, αποτελεσματικότερων συνδυασμών καθώς και στην καλύτερη επιλογή των ασθενών με βάση τα προγνωστικά χαρακτηριστικά ώστε να χορηγείται κατά περίπτωση η αποτελεσματικότερη θεραπεία με τη μικρότερη δυνατή τοξικότητα. Προς την πρώτη κατεύθυνση δοκιμάστηκαν οι συνδυασμοί FR[22] ή PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab). Η αιματολογική τοξικότητα των συγκεκριμένων συνδυασμών φαίνεται μικρότερη από του FCR, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με το FCR. Η μελέτη του US Intergroup που τυχαιοποιεί τους ασθενείς σε τρία σκέλη θεραπείας με FR, FCR ή FR και στη συνέχεια λεναλιδομίδη βρίσκεται σε εξέλιξη.

Μολαταύτα, οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΛΛ είναι προχωρημένης ηλικίας με σημαντική πολλές φορές συνοσηρότητα και επομένως ακατάλληλοι για θεραπεία με FCR.

Διαφορετικοί συνδυασμοί βρίσκονται σε μελέτες φάσης ΙΙ. Από την Αγγλική ομάδα μελετήθηκε ο συνδυασμός Rituximab και Chlorambucil σε 100 ασθενείς με διάμεση ηλικία 70 ετών, που δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ιστορικά δεδομένα από την μελέτη LRF CLL4 (μονοθεραπεία με Chlorambucil)[14,23]. Η ολική ανταπόκριση ήταν 82%, 16% υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με Chlorambucil και η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 23.5 μήνες.

Σε ανάλογη Ιταλική μελέτη (ML21445) στην οποία εντάχθηκαν 97 ασθενείς μεταξύ των οποίων και ασθενείς <65 ετών οι οποίοι δεν ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με FCR, η ολική ανταπόκριση ήταν 81.2%[24].

Η μπενταμουστίνη (Bendamustine) έδειξε δραστικότητα όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία[25]. Πρόσφατα δεδομένα από τη γερμανική ομάδα (GCLLSG) έδειξαν ότι ο συνδυασμός της με Rituximab (BR)[26] είναι δραστικός (πλήρης ύφεση 33%, και ολική απάντηση 91%). Επιπλέον επιτεύχθηκε κυτταρομετρική ύφεση σε ποσοστό 58%. Το ποσοστό πλήρους ύφεσης με το συνδυασμό BR υπολείπεται σαφώς έναντι του FCR αλλά η ολική ανταπόκριση είναι συγκρίσιμη. Από την ίδια ομάδα βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη φάσης ΙΙΙ που συγκρίνει το FCR με το BR στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Στη μελέτη MaBLE συγκρίθηκε ο συνδυασμός Bendamustine – Rituximab με τον συνδυασμό Chlorambucil – Rituximab σε θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής σε ασθενείς ακατάλληλους για θεραπεία με FCR. Από την ενδιάμεση ανάλυση προκύπτει ότι η ολική ανταπόκριση και η πλήρης ύφεση ήταν υψηλότερα με το συνδυασμό BR, ενώ η τοξικότητα ήταν συγκρίσιμη στα δύο σκέλη[27].

Το Obinutuzumab (GA101) είχε εντυπωσιακά αποτελέσματα in vitro συγκριτικά με το Rituximab[28]. Σε μελέτη φάσης Ι με Obinutuzumab τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά[29] και αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό της τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης ΙΙΙ, CLL11 στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με σημαντική συνοσηρότητα[30]. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 σκέλη: Chlorambucil vs Rituximab+Chlorambucil vs Obinutuzumab+Chlorambucil. Η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 84% στο σκέλος του Obinutuzumab+Chlorambucil έναντι 27% στο σκέλος του Chlorambucil (P <0.0001)[31]. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν σε γρήγορη έγκριση του συνδυασμού από το FDA.

Το anti-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα (Alemtuzumab) αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματικό ως μονοθεραπεία (σε σύγκριση με τη χλωραμβουκίλη)[32] και φαίνεται ότι έχει θέση μόνο του ή σε συνδυασμούς για τους ασθενείς με έλλειψη του χρωμοσώματος 17p ή μεταλλάξεις του ογκογονιδίου p53[33].

Η θέση της θεραπείας συντήρησης στη ΧΛΛ δεν είναι ακόμη σαφής και, προς το παρόν, δεν αποτελεί καθιερωμένη πρακτική. Χορηγήθηκε Alemtuzumab το οποίο έδειξε μεν αποτελεσματικότητα[34], αλλά η τοξικότητα δεν ήταν αποδεκτή. Βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες που δοκιμάζουν Alemtuzumab (με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα), Rituximab και λεναλιδομίδη.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες προσπαθούν να συσχετίσουν τους νέους προγνωστικούς παράγοντες με την ανταπόκριση στην θεραπεία[14,35,36]. Είναι πλέον σαφές ότι η έλλειψη του χρωμοσώματος 17p σχετίζεται με κακή πρόγνωση, καθώς η διάρκεια της ανταπόκρισης στο FCR είναι μικρή[37], και οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται στα πλαίσια κλινικών μελετών, ενώ η αλλογενής μεταμόσχευση σε πρώτη πλήρη ύφεση αποτελεί δόκιμη θεραπευτική επιλογή[38].

Η θεαματική πρόοδος που σημειώθηκε την τελευταία δεκαετία οδήγησε μεν σε αύξηση της ανταπόκρισης, της επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου αλλά και της ολικής επιβίωσης, δεν οδήγησε όμως σε ίαση. Έτσι παραμένει υπό διερεύνηση ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης στους νέους ασθενείς με ΧΛΛ. Η αυτόλογη μεταμόσχευση δε φαίνεται να έχει θέση[39]. Παραμένουν αρκετά ερωτήματα για τις ενδείξεις της αλλογενούς μεταμόσχευσης καθώς δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα από μεγάλες σειρές ασθενών ή αποτελέσματα κλινικών μελετών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του EBMT συστήνουν την αλλογενή μεταμόσχευση (συνήθως με προπαρασκευαστικό σχήμα μειωμένης έντασης[40]) σε ασθενείς με έλλειψη του χρωμοσώματος 17p, σε νέους ασθενείς που δεν ανταποκρίνο-

νται σε ανοσο-χημειοθεραπεία ή υποτροπιάζουν σύντομα (<2 χρόνια) μετά από ανοσο-χημειοθεραπεία[38].

Τα τελευταία χρόνια, καθώς αναγνωρίστηκαν οι πρωτεΐνες που διαμεσολαβούν στη μεταβίβαση του σήματος από το μικροπεριβάλλον στο εσωτερικό του Β λεμφοκυττάρου, διαπιστώθηκε ότι πολλές από τις σχετικές διεργασίες ρυθμίζονται αυστηρά στα φυσιολογικά κύτταρα ενώ απορυθμίζονται σε διάφορα νεοπλάσματα των Β λεμφοκυττάρων, μεταξύ άλλων και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ). Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν επέτρεψαν την ανάπτυξη φαρμάκων, τα οποία:

- αναστέλλουν τη σηματοδότηση μέσω του Β κυτταρικού υποδοχέα (B cell receptor, BCR)
- παρεμβαίνουν στην εγκατάσταση (homing) των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων στους ιστούς και αποκαθιστούν τη διαταραγμένη επικοινωνία μεταξύ των νεοπλασματικών Β λεμφοκυττάρων και των κυττάρων του μικροπεριβάλλοντος.

Οι αναστολείς της σηματοδότησης από τον BCR παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς η πολυπλοκότητα της οδού σηματοδότησης υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν πολλές επιλογές για στοχευμένη αναστολή και αρκετοί αναστολείς κινασών βρίσκονται σε μελέτες φάσης ΙΙΙ. Τα πρώτα αποτελέσματα[41-46] είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά καθώς τα μικρά αυτά μόρια είναι αποτελεσματικά ενώ η τοξικότητα είναι αποδεκτή και μάλλον εγκαινιάζουν μια νέα εποχή στη θεραπεία της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας.

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia

by Niki Stavroyianni

Hematology Department and HCT Unit, G. Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterized by a highly variable clinical course. Among the biological features underlying this heterogeneity, genetic lesions and the mutational status of the immunoglobulin heavy chain variable genes (IGHV) are of importance. Therapeutic options in CLL have been considerably expanded during recent years. The combination of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) has become gold standard in the first-line treatment of physically fit patients. Bendamustine plus rituximab (BR) is currently being compared to FCR in studies and chlorambucil is still of relevance for elderly patients with comorbidities. Alemtuzumab is an alternative for high-risk patients (refractory CLL, 17p deletion, TP53 mutation). Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) offers the only chance of cure but not without substantial mortality. Novel forms of reduced intensity conditioning have resulted in dramatic reduction of early morbidity and mortality of allogeneic stem cell transplantation (alloSCT), making this procedure now suitable for comorbid and elderly patients. This "new" alloSCT is working particularly well in CLL based on strong graft-versus-leukemia efficacy. New alloSCT is effective also in poor-risk CLL and can provide long-term disease-free survival. Innovative approaches focus on individualized, targeted therapies. A number of novel agents are in clinical trials and show marked efficacy combined with good tolerability.

Βιβλιογραφία

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. [Accessed November 11, 2009]. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html.
2. Hallek M,Cheson BD,Catovsky D,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111:5446-5456.
3. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 1998;338:1506–1514.
4. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. Hematol Oncol. 1988;6:7–12.
5. Effects of chlorambucil and therapeutic decision in initial forms of chronic lymphocytic leukemia (stage A): results of a randomized clinical trial on 612 patients. The French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood. 1990;75:1414–1421.
6. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials: CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst. 1999;91:861-868.
7. Bergmann MA, Eichhorst BF, Busch R, et al. Prospectiveevaluation of prognostic parameters in early stage chronic-lymphocytic leukemia (CLL): results of the CLL1-protocol ofthe German CLL Study Group (GCLLSG) [abstract 625].

Blood. 2007;110.
8. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343:1750-1757.
9. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2007;25:5616-5623.
10. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27:4378-4384.
11. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood. 2003;101:6-14.
12. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107:885-891.
13. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. J Clin Oncol. 2007;25:793-798.
14. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): A randomised controlled trial. Lancet. 2007;370:230-239.
15. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. 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.
16. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Long-term survival analysis of the North American Intergroup Study C9011 comparing fludarabine (F) and chlorambucil (C) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Blood. 2009;114:224 (abstr 536).
17. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19:1414-1420.
18. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Longterm results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112:975-980.
19. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23:4079-4088.
20. Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005;23:4070-4078.
21. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. 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.
22. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood. 2003;101:6-14.
23. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil in patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocyticleukemia (CLL):finalresponseanalysisofanopen-labelphaseIIstudy. Blood. 2010;116:abstract:697.
24. Foa R, Ciolli S, Di Raimondo F, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As Initial Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Effect of Pre-Treatment Biological Characteristics and Gene Expression Patterns on Response to Treatment. ASH Annual Meeting Abstracts. 2011;118:294.
25. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2009;27:4378-4384.
26. Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine combined with rituximab (BR) in firstline therapy of advanced CLL: A multicenter phase II trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood. 2009;114:89, (abstr 205).
27. Leblond V, Laribi K, Ilhan O, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: interim results of a phase IIIb study (MaBLe). ASH Annual Meeting Abstracts 2012:2744.
28. Patz M, Isaeva P, Forcob N, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. Br J Haematol 2011;152:295–306.
29. Morschhauser F, Cartron G, Lamy T, et al. Phase I Study of RO5072759 (GA101) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts. 2009;114:884.
30. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. Leukemia 2012.
31. Goede V, Fischer K, Humphrey K, et al. Obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) or rituximab (R) plus Clb versus Clb alone in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and preexisting medical conditions (comorbidities): Final stage 1 results of the CLL11 (BO21004) phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31:(suppl; abstr 7004).
32. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2007;25:5616-5623.
33. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H induced complete

remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. N Engl J Med. 2002;347:452-453.
34. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improvesprogression-free survival in patients with chroniclymphocytic leukaemia (CLL) in first remission:Long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). Br J Haematol. 2009;144:95-98.
35. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: Justification for risk-adapted therapy. J Clin Oncol. 2006;24:437-443.
36. Grever MR, Lucas DM, Dewald GW, et al. Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the US Intergroup Phase III Trial E2997. J Clin Oncol. 2007;25:799-804.
37. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. Blood. 2009;113:3168-3171.
38. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007; 21:12-17.
39. Gribben JG, Zahrieh D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2005;106:4389-4396.
40. Gribben JG. Stem cell transplantation in chroniclymphocytic leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:53-58.
41. Coutre SELJ, Furman RR, Barrientos JC, et al.Combinations of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K-delta)inhibitor GS-1101 (CAL-101) with rituximab and/or bendamustine are tolerableand highly active in patients with relapsed or refractory chroniclymphocytic leukemia (CLL): results from a phase 1 study [abstract]. In: ASHannual meeting abstracts. 2012:191.
42. Sharman J, de Vos S, Leonard JP, et al. A phase1 study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta (PI3K{delta}) inhibitor, CAL-101 (GS-1101), in combination with rituximab and/or bendamustinein patients with relapsed or refractory chronic lymphocyticleukemia (CLL) [abstract]. In: ASH annual meeting abstracts, 2011;22:1787.
43. Furman RR, Barrientos JC, Sharman JP, et al. A phase I/II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase-delta(PI3K{delta}) inhibitor, GS-1101 (CAL-101), with ofatumumab in patients withpreviously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). In: ASCO meetingabstracts. 2012;15(suppl.):6518.
44. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosinekinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patientswith relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;1:88–94.
45. Byrd J, Furman RR, Coutre S, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Eng J Med. 2013.
46. O'Brien S, Lamanna N, Kipps T, et al. A phase II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3Kδ) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab (R) in treatment-naive patients (pts) ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). J Clin Oncol. 2013;31.