

HEMATOONKOLOGIA

Przewlekła białaczka limfocytowa – sytuacja pacjentów jest lepsza

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest chorobą komórek szpiku kostnego, w której dochodzi do namnażania nieprawidłowych limfocytów typu B we krwi i szpiku kostnym. W miarę postępu choroby zmienione nowotworowo komórki pojawiają się także w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest najczęściej diagnozowaną postacią białaczki u osób powyżej 65. roku życia i stanowi ok. 30–40 proc. rozpoznawanych białaczek w Europie i USA. Częstość występowania PBL zwiększa się wraz z wiekiem – mediana wieku chorych to 71–72 lata, przy czym pacjentów powyżej 65. roku życia jest najwięcej, a powyżej 80. roku życia częstość występowania PBL jest kilkukrotnie wyższa niż przed 65. rokiem życia.

PBL nie zawsze wymaga leczenia

Rocznie diagnozujemy przewlekłą białaczkę limfocytową u 2000–3000 pacjentów. Tak duży rozrzut liczbowy wynika z tego, że 1/3 chorych nigdy nie wymaga leczenia. Osoby z tej grupy mogą chorować na PBL od dłuższego czasu, a do jej wykrycia dochodzi przypadkowo podczas rutynowego wykonywania morfologii. Część hematologów rozwija w takiej sytuacji diagnostykę, bo ich obowiązkiem jest ustalenie rozpoznania. Później jednak ci pacjenci niekoniecznie są pod opieką ośrodków hematologicznych, bo nie wymagają w danym momencie leczenia – i mogą nigdy nie wymagać. Druga grupa to pacjenci z rozpoznaną PBL, którzy w trakcie trwającej czasem wiele lat obserwacji dochodzą do takiego zaawansowania choroby, że należy u nich włączyć leczenie. Kolejna 1/3 pacjentów od razu wymaga leczenia. I to są przypadki, które są sprawozdawane i raportowane do nowej formuły Krajowego Rejestru Nowotworów, a część ośrodków sprawozdaje dane również w ramach karty DiLO.

Jak określamy, w której grupie jest pacjent?

Pewne czynniki genetyczne, molekularne, mogą nam pomóc w określeniu, w której grupie jest pacjent. Pamiętajmy jednak, że niestety medycyna to nie matematyka i nie mamy żadnego wzoru, żeby wyliczyć, czy dany chory na pewno będzie wymagał leczenia, kiedy będzie go wymagał i jakie jest jego rokowanie. Możemy jedynie przybliżyć się do pewnych projekcji związanych z rokowaniem choroby, co oczywiście jest bardzo ważne.

Przewlekła białaczka limfocytowa to choroba bardzo heterogenna. U części pa-



Fot. Tomasz Rylich / Agencja Wyborcza.pl



Leczenie PBL rozpoczynamy tylko wtedy, gdy pacjent ma aktywną chorobę. Mamy do dyspozycji dwie podstawowe możliwości terapii: inhibitory Bcl2 w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 i inhibitory BTK

centów ma agresywny przebieg, u części przewlekły – zgodnie z nazwą. Proszę też od razu, żeby nie identyfikować jej jako jednej choroby, u wszystkich przebiegającej przewlekłe.

Nowe podejście do leczenia PBL

W ostatnich latach zmieniło się nasze podejście terapeutyczne do PBL. W związku z tym również sytuacja pacjentów zmieniła się na lepsze. Mamy dostęp do nowych leków, które nie są chemioterapeutykami. Immunochemioterapia, która była kilka–kilkanaście lat temu przełomem w leczeniu tej choroby, teraz już nie powinna być stosowana u większości pacjentów. Oczywiście w niektórych grupach możemy ją rozważyć. Znaczący jednak wyniki badań porównujących immunochemioterapię z innymi metodami leczenia, wiemy, że problem jej toksyczności, odległych powikłań związanych na przykład z drugimi pierwotnymi nowotworami będzie przechylał decyzję na korzyść innych metod niż chemioterapia.

Możliwości terapeutyczne

W większości chorób nowotworowych prawdą jest, że im wcześniej rozpoznamy nowotwór i im szybciej wdrożymy leczenie, tym lepsze rokowanie. W przypadku PBL żadne z badań nie wykazało, że wcześniejsze podanie leczenia – nawet pacjentom z czynnikami negatywnego rokowania – ma sens. Potwierdziły to również dane przedstawione podczas tegorocznej konferencji Europejskiego Towarzystwa Hematologów.

Leczenie PBL rozpoczynamy tylko wtedy, gdy pacjent ma aktywną chorobę. Mamy do dyspozycji dwie podstawowe możliwości terapii, skupione głównie wokół dwóch grup terapeutycznych: inhibitorów Bcl2 w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20 i inhibitorów BTK. Różnica w odniesieniu do sposobu leczenia jest istotna. Inhibitory BTK stosujemy w sposób ciągły, natomiast inhibitory Bcl2 z przeciwciałem monoklonalnym przez rok, przy czym przez pierwsze 6 miesięcy podajemy w formie dożylnie z przeciwciałem monoklonalnym, a dostne tabletki przez 12 miesięcy (w nawrocie przez 24 miesiące).

Terapia ograniczona w czasie

Połączenie przeciwciała monoklonalnego i nowej cząsteczki anti-Bcl2, która przywraca zdolność do starzenia się i naturalnego umierania komórek, to terapia nowoczesna, ograniczona w czasie. Ograniczenie w czasie polega na tym, że leki podajemy tylko przez rok. Mechanizm działania tego leczenia wykorzystuje to, że komórki białaczkowe nie umierają, mają przedłużone przeżycie, w związku z czym akumulują się we krwi. Widać to doskonale w morfologii – mamy nadmiar nieprawidłowych komórek, które nie podlegają procesowi kontrolowanej śmierci, bo ich wyłącznik bezpieczeństwa nie działa. Przywrócenie możliwości wchodzenia komórek w apoptozę (umierania) jest jednym z nowoczesnych celów działania leków.

Leczenie polega na podawaniu leków dostutnych w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20. Przez 6 cykli pacjent dostaje zarówno lek doustny, jak i wlew z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko nieprawidłowym

komórkom białaczkowym. Przeciwciała są wytwarzane syntetycznym metodami inżynierii genetycznej. Jest to produkt białkowy, zbliżony do ludzkiego. Przez kolejne 6 miesięcy pacjent otrzymuje tylko lek doustny i kończymy leczenie.

Terapia ograniczona w czasie jest bardzo skuteczna, u znacznej części pacjentów pozwala na osiągnięcie remisji, czyli doprowadzenie do sytuacji, w której w badaniach nie widzimy choroby. Nie można powiedzieć, że ją wyleczyliśmy, bo niestety ta choroba może mieć przebieg nawrotowy. Jeśli jednak nawrót następuje po 7 czy 10 latach, a mediana wieku rozpoznania to 70–75 lat, to wielu pacjentów może nigdy nie potrzebować innego leczenia. To sprawia, że jest to przełomowe podejście do terapii PBL.

Terapia ciągła

Druga możliwość to stosowanie terapii ciągłej – tabletkowej, czyli doustnej. Na razie w Polsce dostępne są dwa bardzo nowoczesne leki. Pierwszy z nich to inhibitor pierwszej generacji – ibrutynib, dobrze znany lek, mający dobry profil bezpieczeństwa. Drugi, nowszej generacji, to akalabrutynib, który ma zdolność hamowania nieprawidłowej kinazy Brutona związanej z patomechanizmem choroby. Jeśli zahamujemy to białko, to komórki nie otrzymają sygnału, żeby się rozmnażać, i umierają. W tej grupie leków jest coraz więcej nowych rejestracji.

Ibrutynib i akalabrutynib są w Polsce dostępne dla pacjentów z wysokim ryzykiem genetycznym. O refundację stara się zanubrutynib – inhibitor drugiej generacji. Wydaje się, że inhibitory 2 generacji są lepiej tolerowane, co jest niesłychanie ważne w grupie osób starszych i osób z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. To daje im pewną przewagę nad inhibitorami pierwszej generacji. Dodatkowo w badaniu porównującym bezpośrednio zanubrutynib i ibrutynib ten pierwszy okazał się bardziej skutecznym.

Którą terapię wybrać?

Wobec dostępności inhibitora pierwszej generacji, który wykazał dynamiczne zmiany pod kątem dobrej kontroli choroby i ogromną przewagę nad immunochemioterapią, wydaje się, że zastosowanie tych leków – zarówno pierwszej, jak i drugiej



Sytuacja terapeutyczna pacjentów z PBL w Polsce jest określana jako dobra – odpowiadająca międzynarodowym standardom

generacji – jest dobrym wyborem terapeutycznym. Zresztą nie ma bezpośrednich porównań pomiędzy inhibitorami BTK stosowanymi ciągle a terapią ograniczoną w czasie z Bcl2. Wydaje się natomiast, że powinniśmy zwracać uwagę na kilka elementów. Po pierwsze – czynniki związane z chorobą. Pacjenci z wysokim ryzykiem genetycznym, szczególnie z delecją 17p i mutacją TP53, powinni otrzymywać inhibitory BTK. Wydaje się natomiast, że chorzy z korzystnym rokowaniem mogą otrzymywać preferencyjne leczenie ograniczone w czasie.

Oczywiście nie jest tak, że jedna lub druga grupa osób nie odpowie na to leczenie, czyli że pacjent z niekorzystnym rokowaniem nie odpowie na leczenie inhibitorem Bcl2 w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym, a pacjent z rokowaniem korzystnym nie odpowie na leczenie inhibitorami kinazy Brutona. Inna sprawa, że w pierwszej linii leczenia nie są w Polsce dostępne inhibitory BTK w ramach refundacji dla chorych z korzystnym rokowaniem.

Podsumowując – wybierając rodzaj terapii, należy wziąć pod uwagę cechy związane z chorobą, gdzie widać pewną przewagę inhibitorów BTK w grupach negatywnego rokowania, również w grupie bez mutacji części zmiennej łańcuchów ciężkich immunoglobulin – to jest ten drugi element molekularny, który powinniśmy badać przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych, choć inne składowe również są ważne. Po drugie – czynniki związane z pacjentem, na przykład choroby współistniejące. Jeśli pacjent ma wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, to inhibitory BTK mają większą toksyczność niż leczenie ograniczone w czasie. I u takich chorych byłoby wskazanie właśnie w kierunku terapii ograniczonej w czasie.

Zwracamy również uwagę na kwestie logistyczne i preferencje pacjenta. Leczenie ograniczone w czasie wiąże się z tym, że na początku pacjent przyjmie część z ośrodka i wymaga również podać do-



Fot. iStockphoto

Nie każdy pacjent, u którego zdiagnozowano PBL, wymaga leczenia

Jeśli pojawia się nagłówek prasowy typu: „Dramatyczna sytuacja chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Opóźnienie w leczeniu wynosi kilka lat”, to nie oznacza utrudnionego dostępu do terapii. Po prostu ten pacjent należy do grupy, która dopiero po kilku latach realnie potrzebuje leczenia.

żylnych przeciwciała monoklonalnego, ale odnosi ogromne korzyści po zakończeniu terapii, bo potrzebuje tylko obserwacji. Pacjenci, którzy otrzymują doustne inhibitory BTK, od początku są leczeni w pełni doustnie, ale za to ciągle. Dla niektórych chorych ta forma terapii może być lepsza. Przykładem mogą być pacjenci, którzy mieszkają daleko od ośrodka specjalistycznego (cza-

sem 200–300 km). Być może dla nich opcja leczenia ciągłego jest bardziej korzystna, bo leki można wydawać na dłuższy okres i chory nie musi przyjeżdżać tak często jak w przypadku terapii ograniczonej w czasie (na początku co tydzień). Cieszyć się bardzo, że w Polsce mamy już możliwość dyskusji z pacjentem o tym, którą opcję preferuje. My, lekarze, patrzymy nie tylko na skuteczność leczenia i profil bezpieczeństwa, ale wiedząc, że nie ma bezpośrednich porównań między tymi lekami, zwracamy też uwagę na całościową sytuację związaną z wyborem leczenia.

W przypadku nawrotu

Do nawrotu PBL lub zmniejszenia skuteczności terapii ciągłej dochodzi szczególnie wtedy, gdy choroba jest rozpoznawana u pacjentów młodszych. Jak wynika z długotrwałych obserwacji, po 7 latach około połowy pacjentów będzie kończyło leczenie ciągle. Jest to związane z toksycznością terapii lub brakiem skuteczności. Wtedy w zależności od sytuacji klinicznej możemy zmienić inhibitor, jeśli powodem jest toksyczność, wychodząc z założenia, że ta sama grupa leków nadal może być skuteczna. Jeśli mamy do czynienia z opornością, preferowalibyśmy zmianę grupy terapeutycznej.

Podobnie wygląda kwestia kolejnej terapii po terapii ograniczonej w czasie. Jeśli, co jest bardzo rzadkie, nawrót nastąpił szybko, to najprawdopodobniej będziemy zmieniać grupę terapeutyczną. Ponownie wykonamy badania genetyczne, szczególnie zwracając uwagę na delecję 17p i mutację TP53, bo jeśli pacjent należał do grupy standardowego ryzyka, a w nawrocie ma cechy wysokiego ryzyka, to na pewno będziemy zmieniać grupę terapeutyczną.

U pacjentów, którzy odnieśli ogromną korzyść z leczenia ograniczonego w czasie i mają nawrót po 5 czy 7 latach, możemy jak najbardziej rozważyć kolejne leczenie ograniczone w czasie. Tym razem będzie ono trwało 2 lata, z czego przez pierwsze 6 miesięcy z przeciwciałem monoklonalnym, ale tym razem innym – rytuksymabem.

Cieszymy się, że te opcje są dostępne dla naszych chorych. Dostępność terapii w nawrocie choroby jest w Polsce optymalna. Wiadomo, że wchodzi nowe leki, takie jak zanubrutynib, który czeka na refundację.

Niezaspokojone potrzeby

Jeśli chcielibyśmy zidentyfikować grupę pacjentów w pierwszej linii, która wyma-



gałaby optymalizacji dostępności terapii, to na pewno są to chorzy młodszy, o dobrym rokowaniu. Wiemy, że pacjenci z korzystnym rokowaniem dobrze odpowiadają na immunochemioterapię, ale trzeba zwrócić też uwagę na bezpieczeństwo i zagrożenie drugimi pierwotnymi nowotworami. One występują częściej u chorych na PBL i znacznie częściej u pacjentów leczonych immunochemioterapią.

W tej grupie chorych również pozytywne wyniki daje leczenie wenetoklaksem, czyli inhibitorem Bcl2, w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, a więc właśnie terapia ograniczona w czasie. Niestety, w Polsce na razie jest ona dostępna jedynie dla pacjentów starszych, z chorobami współistniejącymi.

Dla pacjentów z wysokim ryzykiem molekularnym dostępne są inhibitory BTK, i jest to niestety niepełna refundacja w odniesieniu do rejestracji. Takie leki, mam na myśli lek najnowszy – zanubrutynib, powinny być dostępne dla wszystkich chorych na PBL.

Pełna dostępność inhibitorów BTK już od pierwszej linii leczenia dla wszystkich pacjentów i dostępność wenetoklaksu w kombinacjach z przeciwciałem monoklonalnym również dla wszystkich pacjentów od pierwszej linii leczenia – tego nam brakuje. Mimo tych niedostatków, sytuacja terapeutyczna pacjentów z PBL w Polsce jest określana jako dobra – odpowiadająca międzynarodowym standardom.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos i Agnieszka Paculanka

Prof. Krzysztof Giannopoulos – kierownik Zakładu Hematoonkologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prorektor ds. Szkoły Doktorskiej i badań klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, prezes Stowarzyszenia Hematologia Nowej Generacji.