

## HEMATOONKOLOGIA

## Schematy określone czasowo są korzystne dla pacjenta

Jakie terapie przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) są obecnie rekomendowane przez międzynarodowe środowiska lekarskie? Dlaczego preferowane są schematy leczenia ograniczone w czasie? Na te i inne pytania odpowiada prof. dr hab. n. med. Iwona Hus, prezes Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów.

**Chorzy na PBL nie zawsze wymagają leczenia. Dotyczy to ok. 30 proc. pacjentów. Jakie niekorzystne czynniki rokownicze są wskazaniem do podjęcia terapii?**

Przewlekła białaczka limfocytowa różni się od innych chorób nowotworowych. Należy do grupy chłoniaków o indolentnym przebiegu i tak jak inne chłoniaki o powolnym przebiegu nie zawsze wymaga leczenia. Rzeczywiście ok. 1/3 pacjentów nigdy nie będzie wymagać terapii. Dzieje się tak z różnych powodów. Po pierwsze choroba może mieć bardzo różny przebieg kliniczny – u niektórych pacjentów może być na wczesnym etapie rozwoju i objawiać się tylko nieznacznie zwiększoną liczbą krwinek białych czy nieznacznym powiększeniem węzłów chłonnych. Taki stan może się utrzymywać przez wiele lat.

Drugi czynnik jest taki, że to w większości choroba ludzi starszych, którzy mogą mieć inne problemy zdrowotne, gorsze niż sama białaczka. Jeśli chodzi o negatywne czynniki rokownicze, to sama ich obecność nie jest wskazaniem do leczenia. Czyli jeśli mamy pacjenta we wstępnej fazie PBL i na przykład robimy mu badania genetyczne (choć zgodnie z zaleceniami wykonuje się je w momencie, gdy istnieją wskazania do leczenia) i okaże się, że pacjent ma del17p, nie jest to wskazaniem do podjęcia terapii, ponieważ to nie jest zero-jedynkowe. Zdarza się, że pacjent z tym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym nie będzie wymagał leczenia. Podstawą rozpoczęcia leczenia jest bardzo duże zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania, tj. masywna limfadenopatia, czyli duże powiększenie węzłów chłonnych, śle-

”

Schemat wenetoklaks z obinutuzumabem jest rekomendowany w zaleceniach towarzystw międzynarodowych nie tylko dla chorych starszych, lecz także dla pacjentów, którzy kwalifikują się do intensywnego leczenia

dziony, bardzo wysoka leukocytoza, czyli liczba krwinek białych, która wiąże się na przykład z niedokrwistością czy małopłytkowością. W przypadku pacjentów, u których chorobę rozpoznajemy we wczesnym stadium, obserwujemy, jak ona postępuje, w jakim tempie i czy w ogóle powiększają się węzły chłonne. Wreszcie – jak szybko zwiększa się liczba nieprawidłowych krwinek białych, na przykład podwaja się w czasie do 6 miesięcy albo wzrasta o 50 proc. w ciągu 2 miesięcy. Przy czym przy niewielkiej ich liczbie wyjściowej, czyli do 30 tys./ $\mu$ l, nawet gdy się ona podwoi do 60 tys./ $\mu$ l, czekamy z podjęciem decyzji o leczeniu. Wiemy, że jego wczesne rozpoczęcie, kiedy nie ma jeszcze wskazań, nie wydłuża życia pacjentów.

Wstępne badania były prowadzone ze starymi lekami, których obecnie nie stosujemy, ale są też wyniki badań z nowymi lekami. Okazuje się, że również w ich przypadku nie ma wskazań, aby leczyć pacjentów, którzy nie mają zaawansowanej albo progresywnej postaci PBL.

**W leczeniu PBL coraz częściej odchodzi się od chemioterapii na rzecz immunoterapii. Jakie są dostępne nowe opcje terapeutyczne?**

Właściwie trzeba by powiedzieć, że chemioterapia przestaje mieć znaczenie w leczeniu PBL. Dwie główne grupy leków, które stosujemy zamiast chemioterapii, to immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw antygenowi na komórce nowotworowej, antygenowi CD20, oraz tzw. terapie celowane. Do pierwszej grupy należą starsze przeciwciała – rytuksymab, oraz lek nowszej generacji – obinutuzumab. Terapie celowane możemy podzielić

na dwie klasy: pierwsza to inhibitory kinazy Brutona (BTK), które hamują przewodzenie przez receptor limfocytów T, czyli sygnałów istotnych dla przeżycia komórki nowotworowej, dla jej proliferacji; druga to inhibitory białka BCL2, które wprowadzają komórkę na drogę tzw. programowanej śmierci.

Komórki nowotworowe, i to nie tylko białaczki, żyją dłużej niż prawidłowe komórki, a zadaniem tych leków jest sprawienie, żeby one ginęły w organizmie człowieka. Wymienione leki można podawać w monoterapii – wówczas leczenie stosuje się w sposób ciągły – albo w schematach skojarzonych przez określony czas.

**Schemat leczenia preparatem skojarzonym zawierającym wenetoklaks z obinutuzumabem opisany w najnowszych rekomendacjach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) uwzględnia bardzo szeroką grupę pacjentów. Jakie są zalety tego schematu? Czy jest on skuteczny i bezpieczny?**

To jest połączenie dwóch leków. Jednym z nich jest przeciwciało CD20 – obinutuzumab, czyli immunoterapia. Drugi – wenetoklaks – to lek, który wprowadza komórkę na drogę programowanej śmierci. Zastosowanie tych leków w skojarzeniu początkowo było sprawdzane i oceniane w grupie chorych, których nie kwalifikuje się do intensywnego leczenia. Schemat ten był też porównywany z ówczesnym standardem. Okazało się, że takie leczenie, które trwa rok, jest skuteczniejsze od tzw. immunochemioterapii, czyli połączenia chemioterapii z przeciwciałem monoklonalnym. Schemat obinutuzumab z wenetoklaksem jest obecnie

”

Chemioterapia przestaje mieć znaczenie w leczeniu PBL. Dwie główne grupy leków, które stosujemy zamiast niej, to immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw antygenowi CD20 oraz tzw. terapie celowane



Fot. iStockphoto



Fot. Patryk Rydzik

”

Leczenie trwa rok, a w przypadku dobrej odpowiedzi istnieje możliwość ponownego zastosowania wenetoklaksu w połączeniu z innym przeciwciałem – rytuksymabem

stosowany w Polsce w programie lekowym u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do bardziej intensywnego leczenia.

Kolejnym krokiem było zbadanie tego schematu w grupie pacjentów kwalifikujących się do intensywnego leczenia. W niedawno opublikowanych wynikach badania klinicznego niemieckiej grupy do spraw PBL porównano go ze standardową immunochemioterapią, jaką stosowaliśmy u pacjentów młodszych bez istotnych chorób współistniejących. Okazało się, że jest to leczenie korzystniejsze – pozwala uzyskać większą eliminację komórek białaczkowych i dłuższy czas do progresji choroby. Co istotne – immunochemioterapia jest też gorsza, jeśli chodzi o ryzyko występowania później wtórnych nowotworów czy też powikłań infekcyjnych. Dlatego schemat wenetoklaks z obinutuzumabem jest rekomendowany we wszystkich zaleceniach towarzystw międzynarodowych nie tylko dla chorych starszych, lecz także dla pacjentów, którzy kwalifikują się do intensywnego leczenia.

Należy podkreślić, że leczenie trwa rok, a w przypadku dobrej odpowiedzi istnieje możliwość ponownego zastosowania wenetoklaksu w połączeniu z innym przeciwciałem – rytuksymabem. Jest to schemat zarejestrowany w leczeniu opornej i nawrotowej PBL, ale już trwają badania kliniczne dotyczące ponownej terapii tym samym schematem.

**Coraz więcej terapii stosowanych w hematologii to schematy określone czasowo. To sprawdziło się podczas pandemii. Czy także teraz takie rozwiązania wiążą się z korzyściami dla pacjentów i dla systemu ochrony zdrowia?**

Myszę, że schematy określone czasowo są korzystne dla pacjentów niezależnie od sytuacji epidemiologicznej. Chorzy często wołają, aby leczenie było prowadzone przez ograniczony czas, bez perspektywy ciągłego przyjmowania leków. Z jednej strony zmniejsza to ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, z drugiej pojawienia się takich mutacji, które wiążą się z opornością na leczenie. Ponadto umożliwia to ponowne zastosowanie terapii. Schematy ograniczone czasowo są również korzystne dla płatnika, ponieważ leczenie trwa kilka lat na pewno będzie kosztowało więcej. Szczególnie że im nowsze są terapie, tym wyższa jest niestety ich cena. Myszę, że leczenie ograniczone w czasie jest korzystne, dlatego powstało tyle schematów.

Jeśli chodzi o leczenie ciągłe, to uważa się, że zastosowanie inhibitorów kinazy Brutona pozwala utrzymać kontrolę choroby u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami, które świadczą o najgorszym rokowaniu, czyli del17p, mutacją TP53. U pozostałych chorych warto rozważyć zastosowanie schematów ograniczonych w czasie.

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi