

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):50-55

doi: 10.26559/mersinsbd.962931

Kronik lenfositik lösemide tedavi yaklaşımları: Gerçek yaşam verisi

 Mehmet Bankir ¹,  Funda Pepedil Tanrıku ²,  Didar Yanardağ Açı ²

¹Sağlık Bilimleri Ü., Adana Şehir Eğt. ve Arş. Hastanesi, İç Hast. Kliniği, Adana, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Ü., Adana Şehir Eğt. ve Arş. Hastanesi, İç Hast.-Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Son yıllarda kronik lenfositik lösemili hastaların yönetiminde pek çok yeni ajan yer almaya başlamıştır. CD20'ye karşı geliştirilen antikorlara; ibrutinib, idelalisib ve venetoclax gibi farklı hedeflere yönelik yeni moleküllerin de eklenmesi ile tedavi algoritmaları hızla değişmiştir. Bu çalışmada, koronavirüs pandemisi öncesi merkezimizdeki kronik lenfositik lösemi tedavi yaklaşımlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Merkezimizde 01 Ekim 2018 ile 31 Aralık 2019 tarihleri arasında kronik lenfositik lösemi tanısı ile takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Takip ve tedavi verisine ulaşılabilen, 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tanısı kesinleşmemiş olgular, takibi merkezimiz dışında yapılanlar, takip ve tedavi verisine ulaşılamayan olgular ve tedavisi çalışma aralığından önce başlanmış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm datalar hastanemizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik veri tabanından alınmıştır. **Bulgular:** Toplam 138 (85 erkek, 53 kadın) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaş ortalaması 65 (35-88)'dir. Tedavi almış olan 28 olgu için ileri analizler yapılmıştır. Hastaların %64'ünde birinci basamak tedavi uygulanırken, %32'sinin relaps/refrakter kronik lenfositik lösemi nedeni ile tedavi almakta olduğu görülmüştür. Birinci basamakta en sık uygulanan protokoller bendamustin, rituximab (%39) ve fludarabin, siklofosamid, rituximab (%33)'dir. Relaps/refrakter hastalık için tedavi uygulanan hastalarda ise ibrutinib (%78) ve venetoclax (%22) kullanıldığı görülmüştür. **Sonuç:** Kronik lenfositik lösemili hastalarda birinci basamakta öncelikle rituximab içeren bir kemoimmunoterapi protokolünün tercih edildiği, relaps/refrakter hastaların tamamında ise hedefe yönelik yeni moleküllerin uygulandığı görülmüştür. Mevcut klinik pratiğimiz güncel kılavuzlara paralel olup, yeni moleküllerin geri ödeme koşullarının uygun olduğu tüm hastalarda tercih edilmiş olması, ilerleyen yıllarda kronik lenfositik lösemi tedavi protokollerimizde hedefe yönelik moleküllerin kemoterapinin yerini alacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, tedavi, ilaçlar

Yazının geliş tarihi: 05.07.2021

Yazının kabul tarihi: 16.09.2021

Sorumlu Yazar: Mehmet Bankir, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kışla Mahallesi, Dr. Mithat Özsan Bulvarı, 4522. Sokak No:1, Yüreğir/Adana, Tel: 0322 4559000, E-posta: mehmet_bankir@hotmail.com

Treatment approaches in chronic lymphocytic leukemia: Real life data

Abstract

Aim: Many new agents have started to take place in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia in recent years. Following the antibodies developed against CD20 and the new targeting molecules such as ibrutinib, idelalisib and venetoclax, treatment algorithms have changed rapidly. In this study, it was aimed to determine chronic lymphocytic leukemia treatment approaches in our center before the coronavirus pandemic. **Method:** Patients who were followed up with a diagnosis of chronic lymphocytic leukemia between October 01, 2018 and December 31, 2019 were analyzed retrospectively in our center. All adult patients aged 18 years and over, whose follow-up and treatment data were available, were included in the study. Patients, whose diagnosis was not confirmed, treatment was initiated before the study interval and who were followed at an external center, were excluded. All data were gathered from the electronic database used for patient follow-up in our hospital. **Results:** A total of 138 (85 men, 53 women) patients were included in the study. The mean age of the cases was 65 (35-88) years. Further analyzes were made for 28 cases who received treatment. Among these patients, 64% received first-line treatment, while 32% were treated for relapse/refractory disease. The most common protocols used in the first line were bendamustine, rituximab (39%) and fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (33%). Considering relapsed /refractory disease ibrutinib (%78) and venetoclax (22%) were the drugs used. **Conclusion:** It was observed that a chemoimmunotherapy protocol containing rituximab was primarily preferred in the first line treatment of chronic lymphocytic leukemia and targeted new molecules were applied in all relapsed/refractory patients. Our algorithms were in line with the current guidelines. As the new molecules were preferred in all patients with suitable reimbursement conditions, we think that targeted molecules will replace chemotherapy in further time.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, treatment, drugs

Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL), olgun görünümlü monoklonal B hücrelerinin periferik kan, kemik iliği ve diğer lenfoid organlarda artışı ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Batı toplumlarında en sık görülen lösemi tipi olup, batı ülkelerinde Asya'ya kıyasla 10-20 kat daha fazla görülür.¹ Hastaların üçte birinde sadece indolan seyirli asemptomatik lenfositöz varlığı söz konusudur ve hiçbir zaman tedavi ihtiyacı gelişmez. Ancak geri kalan üçte ikisinde aktif hastalık gelişir ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkar.²

Erken evre KLL hastalarında (Rai 0 ya da Binet A) ortalama yaşam süresi beklentisi 10 yılın üzerindedir. İleri evre hastalık içinse (Rai III-IV ya da Binet C) tedavi iskeletini alkilleyici ajanların oluşturduğu eski çalışmalarda bildirilen tahmini beklenti sadece 2 yıldır.^{3,4} Tedavi

başlangıcında '17p delesyonu' ya da 'tp53 mutasyonu' gibi yüksek riskli genetik özellikler taşıyan KLL'li hastalarda, bu özelliklere sahip olmayan hastalara kıyasla sitotoksik kemoterapilere yanıt oldukça kötü, dolayısı ile yaşam süresi beklentisi daha da kısadır.⁵

Son 20 yılda tedavi için pek çok yeni ilacın kullanıma girmesi ile KLL hastalarının hayatta kalma oranı önemli ölçüde iyileşmiştir. Örneğin yakın zamanlı bir çalışmada ibrutinib kullanan relaps/refrakter hastalarda yedi yıllık sağkalım oranı %50'in üzerinde rapor edilmiştir.⁶

Yeni ajanlar, KLL'de hastalık patogenezinin daha detaylı anlaşılması ile geliştirilebilmiş ve yüzyılımızın başından bu yana hastaların yönetiminde yer almaya başlamıştır. Hedefe yönelik ilk tedaviler CD20'ye karşı geliştirilen antikorlardır.

Sonrasında geliştirilen ibrutinib, acalubritinib, idelalisib ve venetoclax gibi farklı hedeflere yönelik moleküllerin kullanıma girmesi ile KLL tedavi algoritmaları hızla değişmiştir.⁷

Ancak, 2020 yılında tüm dünyada olduğu gibi ülkemizi de etkisi altına alan yeni koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) nedeni ile hasta takip rutinlerimiz bozulmuştur. Pandemi süreci sonlandığında tedavi tercihlerimizin nasıl şekillenmiş olacağı ise henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, merkezimizde takip edilen hastalar retrospektif olarak incelenerek, COVID-19 salgını öncesinde KLL tedavi yaklaşımlarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olan hastanemizde Ekim 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında KLL tanısı ile takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takip ve tedavi verisine ulaşılabilen, 18 yaş ve üzerindeki tüm erişkin hastalar araştırmaya dahil edilirken; yeterli takip ve tedavi verisine ulaşılamayan olgular ile takibi merkezimiz dışında devam eden ya da planlanan çalışma aralığından önce tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Dahil edilen olgular için yaş, cinsiyet, hastalık durumu (tedavisiz takip, ilk defa tedavi alıyor olmak ya da relaps/refrakter hastalık için tedavi alıyor olmak), tedavi başlangıç tarihi, tedavi öncesi '17p delesyonu' için yapılan test sonucu ve uygulanan tedavi protokolü kaydedildi.

Tüm veriler hastanemizde hasta takibi için kullanılmakta olan elektronik bilgi sisteminden alındı. Araştırma verilerin analizi SPSS versiyon 15.0 ile yapıldı ve değişkenlere ait sıklıklar yüzde olarak ifade edildi.

Etik beyan

Bu çalışma için 'Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22 Ocak 2021 tarih ve 107/73 karar sayılı yazı ile onay alınmış ve Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde tutulmuştur.

Bulgular

Çalışmamızda, merkezimize başvuran 18 yaş ve üzerindeki erişkin hastalardan KLL teşhisi ile izlendiği kaydedilmiş olan toplam 181 hasta retrospektif olarak incelendi. Dışlama kriterleri dikkate alındığında 43 olgu çalışma dışı bırakıldı ve analizlere toplam 138 hasta dahil edildi. Bu olguların %61 (n=85)'i erkek, %39 (n=53)'ü kadın ve yaş ortalaması 65 (35-88) idi. İncelenen hastaların %80'i (n=110) tedavisiz takip protokolü ile izlenirken, %20'sine (n=28) çalışma aralığında tedavi başlandığı görüldü. Tedavi alan olgulardan birinde immün trombositopeni nedeni ile sadece steroid tedavisi verildiği not edildi ve bu olgu ileri analizlere dahil edilmedi.

İleri analizlere dahil edilen 27 hastanın %67 (n=18)'sinde ilk defa ilaç tedavisi başlanmış olduğu (birinci basamak), relaps/refrakter hastalık nedeni ile tedavi başlanma oranının ise %33 (n=9) olduğu görüldü. Planlanan çalışma aralığında uygulanmış olan tedavi protokolleri tablo 1 'de özetlenmiştir. Buna göre, birinci basamak tedavi alan 18 hastanın; %39 (n=7)'unda BR (bendamustin, rituximab), %33 (n=6)'ünde FCR (fludarabin, siklofosfamid, rituximab), %11 (n=2)'inde R-CVP (rituximab, siklofosfamid, vinkristin, prednizon), %11 (n=2)'inde ibrutinib ve %6 (n=1)'sında obinutuzumab uygulanmıştır. Relaps/refrakter hastalık için tedavi uygulanan dokuz hastanın; %78 (n=7)'i ibrutinib alırken, %22 (n=2)'si venetoclax kullanmıştır.

Tablo 1. KLL hastalarında uygulanmış olan protokoller

Tedavi protokolü	Uygulanan hasta sayısı, n (%)
<i>Birinci basamak</i>	18 (100)
BR	7 (39)
FCR	6 (33)
R-CVP	2 (11)
İbrutinib	2 (11)
Obinutuzumab	1 (6)
<i>Relaps/refrakter</i>	9 (100)
İbrutinib	7 (78)
Venetoclax	2 (22)

KLL: Kronik lenfositik lösemi; BR: Bendamustin, Rituximab; FCR: Fludarabin, Siklofosfamid, Rituximab; R-CVP: Rituximab, Siklofosfamid, Vinkristin, Prednizon

Tartışma

Kronik lenfositik lösemi çoğunlukla ileri yaş grubunun hastalığı olup, ortalama görülme yaşı 70 civarındır.⁸ Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması 65 olup, literatüre benzer şekilde erkek hastaların sayısı daha fazladır. Araştırmamızda ileri analizlere sadece çalışma aralığında tedavi başlanmış olan hastalar dahil edilmiş ve bu hastalarda tedavi yaklaşımları irdelenmiştir.

Hedefe yönelik yeni moleküller keşfedilmeden önce KLL tedavisi alkileyici ajanlar (klorambusil, siklofosfamid ve bendamustin) ile nükleozid analoglarının (fludarabin, pentostatin ve kladribin) steroid ile kombinasyonundan oluşmakta idi. Kısa bir süre öncesine kadar bu kombinasyonlara CD20 antagonisti olan rituximab'ın da eklenmesi ile kemoimmünoterapi KLL hastalarının standart tedavisi haline gelmiştir.^{9,10} Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da merkezimizde birinci basamak tedavide halen kemoimmünoterapinin öncelikli tercih edildiğini göstermiştir. Aslında bu sonucun sadece hekimlerin tercihi olmadığı, tedavi tercihlerinin geri ödeme koşulları ile de şekillendiği akıldaki tutulmalıdır. Konuyla ilgili güncel kılavuzlara

bakıldığında, KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde kemoimmünoterapi halen tercih edilebilecek tedaviler arasında yer almakla birlikte, öncelikli olarak önerilen seçenekler hedefe yönelik yeni moleküllerdir.¹¹ Bu moleküller kemoimmünoterapi ile kıyaslandığında ilaç maliyetleri yüksektir.¹² Ancak, çoğunlukla oral yolla kullanılıyor olmaları nedeni ile tedavi uygulamaları için hastane yatışı gerekmemektedir.

Merkezimizde relaps/refrakter hastalık nedeni ile ikinci basamak tedavi alan hastalar irdelendiğinde ise tüm hastaların monoterapi olarak hedefe yönelik yeni moleküller ile tedavi edildiği görüşmüştür. Tercih edilen iki molekül: 'ibrutinib' ya da 'venetoclax'dır.

İbrutinib, B-hücre reseptör (BCR) sinyal yolağında yer alan bruton tirozin kinaz (BTK) enziminin inhibitörüdür. KLL tedavisinde etkin olduğu gösterilen ilk BTK inhibitörüdür.¹³⁻¹⁵ Daha sonra ikinci jenerasyon BTK inhibitörlerinden acalabrutinib keşfedilmiş ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.^{16,17} İkinci jenerasyonun diğer

bir üyesi zanrutinib içinse klinik çalışmalar halen devam etmektedir.¹⁸

Venetoclax, BCL2'nin potent bir inhibitördür. BCL2 mitokondri dış zarında yer alır ve proapoptotik proteinleri inhibe ederek hücreleri ölümsüzleştirir.^{19,20} Kısa bir süre önce KLL tedavisinde anti-CD20 antikoları ile birlikte kullanımı FDA tarafından onaylanmış ve ibrutinib direci söz konusu olan hastalarda da etkin olduğu gösterilmiştir.²¹

Her iki molekül de oral yolla kullanılır ve konuyla ilgili kılavuzlara başvurulduğunda iki ajan da relaps/refrakter hasta grubunda öncelikli tercih edilmesi gereken tedaviler arasında yer almaktadır. Bu hastalarda klasik kombine kemoterapinin yeri oldukça sınırlıdır.¹¹ Nitekim merkezimizde ikinci basamak tedavi almış olan hastaların hiç birinde kombine kemoterapinin kullanılmadığı görülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması ve vaka sayısının azlığı nedeni ile '17p delesyonu' gibi yüksek riskli genetik özelliklere sahip hastaların ayrı analiz edilememiş olmasıdır. '17p delesyonu' ya da 'tp53 mutasyonu' KLL'li hastalarda en önemli prognostik biyobelirteçtir ve kemoterapinin aksine yeni ajanların bu hasta grubunda etkinliği mükemmeldir.²²

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda KLL hastalarında birinci basamakta öncelikle rituximab içeren bir kemoimmunoterapi protokolünün tercih edildiği, relaps/refrakter hastaların tamamında ise hedefe yönelik yeni moleküllerin uygulandığı görülmüştür. Mevcut klinik pratiğimiz güncel kılavuzlara paralel olup, yeni moleküllerin geri ödeme koşullarının uygun olduğu tüm hastalarda tercih edilmiş olması, ilerleyen yıllarda KLL tedavi protokollerimizde hedefe yönelik moleküllerin kemoterapinin yerini alacağını düşündürmektedir.

Yazar katkısı: Fikir/Tasarım: MB, FPT, DYA; Denetleme: MB, FPT, DYA; Veri İşleme:

MB, FPT, DYA; Analiz/Yorum: MB, FPT, DYA; Literatür Taraması: MB, FPT, DYA; Eleştirel İnceleme: MB, FPT, DYA; Makale Yazımı: MB, FPT, DYA.

Çıkar çatışması/Mali destek: Bu çalışmada yazarların herhangi bir çıkar beyanı yoktur. Araştırmanın yürütülmesi ve/veya makalenin hazırlanmasında maddi destek alınmamıştır, sponsor yoktur.

Teşekkür: Yazarlar olarak, bu çalışmaya dahil edilen olguların kliniklerimizde takibini yapan, böylece araştırma popülasyonunun oluşmasını sağlayan Uzm. Dr. Bilal Aygün ve Doç. Dr. Elif Suyanı'ya teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745-2760.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1975;46(2):219-234.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48(1):198-206.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910-1916.
6. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918-3927.

7. Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):510-527.
8. Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016; 104:169-182.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-1174.
10. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-942.
11. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):185-217.
12. Harkins RA, Patel SP, Flowers CR. Cost-effectiveness of New Targeted Agents in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer J.* 2019;25(6):418-427.
13. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
14. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res.* 2020;26(15):3918-3927.
16. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861.
17. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291.
18. Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood.* 2019;134(11):851-859.
19. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311-322.
20. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120.
21. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75.
22. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1266-1287.