

PROGNOSIS AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATMENTPROGNOZA I SAVREMENO LEČENJE BOLESNIKA SA
HRONIČNOM LIMFOCITNOM LEUKEMIJOMVladimir Otašević¹, Biljana Mihaljević^{1,2}, Darko Antić^{1,2}¹ Klinika za hematologiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija**Correspondence:** vladimirota@hotmail.com**Abstract**

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common leukemia in the Western world, comprising about 30% of all leukemias in Europe and United States. Also, it represents one of the most active hematological disease regarding clinical trials. Nearly 80% of CLL patients have some chromosomal aberration, with following being emphasized due to its frequency and importance: 13q14 deletion (del13q14), 11q22-q23 deletion (del11q), chromosome 12 trisomy, 17p deletion (del17p) or/and tumor suppressor gene TP53 mutation. The use of new therapeutic agents in CLL treatment has markedly improved survival and quality of life of CLL patients. Ibrutinib, Bruton's kinase inhibitor (BTK), is approved for first line therapy for CLL patients with del17p or TP53 mutation, as well for relapsed/refractory CLL patients (R/R CLL). The use of venetoclax, antiapoptotic protein bcl-2 inhibitor, is indicated for R/R CLL patients who are resistant to ibrutinib or for whose ibrutinib is contraindicated (use of anticoagulant therapy; increased bleeding risk). Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), idelalisib (in combination with rituximab) and duvelisib (monotherapy), are approved for treatment of R/R CLL patients. The PI3K inhibitors are rarely used in treatment of R/R CLL patients before ibrutinib or venetoclax, primarily because of unfavourable safety profile of these drugs. New therapeutic agents are providing CLL patients longer overall survival and progression free survival, especially for CLL patients with adverse prognostic factors.

Keywords:chronic lymphocytic
leukemia,
ibrutinib,
venetoclax,
idelalisib,
duvelisib

Sažetak

Hronična limfocitna leukemija (HLL) najčešća je leukemija u zapadnim zemljama, čineći 30% leukemija u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama. Ujedno predstavlja jedno od najaktivnijih polja u hematologiji po pitanju kliničkih istraživanja. Približno 80% obolelih ima neku hromozomsku alteraciju, od kojih su najčešće i najvažnije: delecija dugog kraka hromozoma 13 (del13q14), delecija dugog kraka hromozoma 11 (del11q22-q23), trizomija hromozoma 12, delecija kratkog kraka hromozoma 17 (del17p) i/ili mutacija tumorskog supresorskog gena TP53. Primena novih terapijskih agensa u lečenju HLL značajno je produžila preživljavanje i poboljšala kvalitet života bolesnika obolelih od HLL. Ibrutinib, inhibitor Brutonove kinaze (BTK), odobren je kao prva linija terapije kod HLL bolesnika sa del17p ili mutacijom TP53, a takođe je odobren za lečenje relapsne/refraktarne HLL (R/R HLL). Primena venetoklaks, visokoselektivnog inhibitora antiapoptoznog proteina bcl-2, indikovana je kod R/R HLL bolesnika, rezistentnih na ibrutinib ili nepodobnih za ibrutinib (primena antikoagulantne terapije; povećan rizik od krvarenja). Inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K), idelalisib (u kombinaciji sa rituksimabom) i duvelisib (monoterapija) odobreni su za lečenje R/R bolesnika sa HLL. Inhibitori PI3K retko se upotrebljavaju u lečenju R/R HLL bolesnika pre ibrutiniba ili venetoklaks, pre svega zbog nepovoljnog bezbednosnog profila. Rezultat primene novih agensa u lečenju HLL je produženje ukupnog preživljavanja i preživljavanja bez progresije, posebno kod bolesnika sa markerima loše prognoze.

Ključne reči:

hronična limfocitna leukemija, ibrutinib, venetoklaks, idelalisib, duvelisib

Uvod

Hronična limfocitna leukemija (HLL) predstavlja limfoproliferativnu neoplazmu koju karakterišu akumulacija i klonalna proliferacija zrelih, tipično CD5-pozitivnih B-limfocita u perifernoj krvi, koštanoj srži, limfnim čvorovima i slezini (1). Najčešći je tip leukemije u zapadnim zemljama, čineći 30% leukemija u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama (2). Prema dostupnim podacima u publikacijama, incidencija varira i kreće se između 3 i 5 slučajeva na 100.000 stanovnika (1,2). Sa starosnom dobi incidencija se povećava, tako da je više od 70% obolelih starije od 65 godina u trenutku postavljanja dijagnoze bolesti. Postoji jasna predominacija obolevanja muškaraca u odnosu na žene, u proseku 2:1 (3). Iako je HLL primarno bolest starije populacije, sa medijanom starosti prilikom dijagnoze od 72 godine, poslednjih decenija HLL se sve češće dijagnostikuje i kod mlađih osoba, tako da je oko 15% bolesnika starosti do 55 godina ili mlađe (3).

Prognošički faktori i novi terapijski agensi u lečenju hronične limfocitne leukemije

Promene na hromozomima uočavaju se kod 80% obolelih. Delecija dugog kraka hromozoma 13 (del13q14) nalazi se u oko 50-55% obolelih od HLL i predstavlja povoljni prognošički marker ukoliko je identifikovana kao izolovana abnormalnost (1,3). Prema novijim istraživanjima, ova delecija dovodi do gubitka mikroRNK (miR-15a i miR-16-1), što inicira leukemogenezu (4). Delecija dugog kraka hromozoma 11 (del11q22-q23) nalazi se u oko 10-25% obolelih (1,3). Ova delecija dovodi do inaktivacije ATM tumorskog supresorskog gena (engl. *Ataxia-telangiectasia gene*) (5). Ova delecija je povezana sa češćom pojavom velike tumorske mase, brže progresije bolesti i kraćeg ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS) (1,6,7).

Trizomija hromozoma 12 se viđa u oko 10-20% obolelih bolesnika. Geni uključeni u patogenezu HLL sa trizomijom 12 većinom su nepoznati (1,7). Dener (*Döhner*) i sar. su okarakterisali trizomiju 12q kao marker intermedijarne prognoze (kraće OS u odnosu na HLL bolesnike sa del13q) (8,9). Delecija kratkog kraka hromozoma 17 (del17p) pojavljuje se kod oko 5-8% bolesnika obolelih od HLL koji nisu lečeni, ali se prevalencija ove abnormalnosti povećava čak do 30% tokom evolucije bolesti (1,3,10). Ova delecija gotovo uvek obuhvata region del17p13 na kom se nalazi tumorski supresorski gen TP53 (1,7). Ovaj gen ima krucijalnu ulogu u indukciji apoptoze ili prekida ćelijskog ciklusa nakon oštećenja DNK. Najveći broj slučajeva HLL sa del17p pokazuje gubitak jedne kopije i mutaciju druge kopije gena (11). Delecija 17p13 i/ili mutacija gena TP53 povezana je sa vrlo lošom prognozom i sa najkraćim OS (1,3,7,10).

Mutacioni status varijabilnih gena za teški lanac imunoglobulina (engl. *Immunoglobulin heavy chain variable gene*, IGHV) bio je prvi biološki marker koji je pokazao prognošičku vrednost kliničkog toka HLL prilikom dijagnoze. Ekspresija mutiranog IGHV gena je povezana sa dužim periodom do kliničke progresije, dužim periodom od dijagnoze do početka lečenja i dužim OS, u poređenju sa ekspresijom nemutiranog IGHV gena (3,11). Povećana ekspresija ZAP-70 takođe predstavlja jak nezavisan biomarker loše prognoze (12). Ostali markeri loše prognoze su povišen nivo β -2-mikroglobulina i povećana ekspresija CD38 i CD49d (6,11,13).

Rad internacionalne radne grupe na sveobuhvatnom pregledu prognošičkih markera 2016. godine rezultirao je objavljivanjem međunarodnog prognošičkog indeksa za hroničnu limfocitnu leukemiju (engl. *Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index*, CLL-IPI). Ovaj indeks kombinuje genetičke, biohemijske i

kliničke parametre u prognostički model (godine starosti, stadijum bolesti, nivo β -2-mikroglobulina, IGHV mutacioni status i TP53 mutacija). Koristeći pomenute parametre, ovaj indeks svrstava obolele od HLL u 4 grupe rizika, što dalje utiče na izbor modaliteta i trenutka započinjanja lečenja (4,14). Pouzdanost i relevantnost ovog indeksa potvrđene su na osnovu više validacionih studija, najčešće uključujući bolesnike koji su lečeni hemioterapijom ili imunohemioterapijom (4,15).

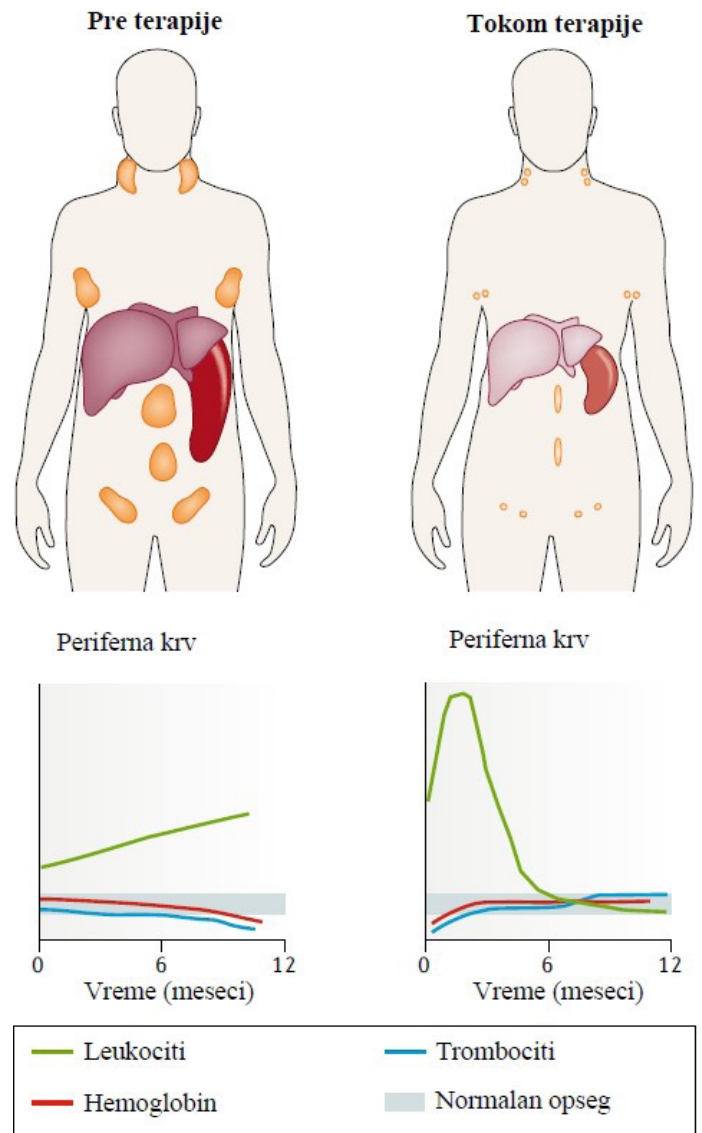
Nova „target“ terapija u lečenju hronične limfocitne leukemije

Hronična limfocitna leukemija predstavlja jedno od najaktivnijih polja u hematologiji po pitanju kliničkih istraživanja. Napredak u tretmanu HLL omogućen je boljim razumevanjem molekularne patogeneze bolesti, posebno uloge i arhitektonike signalnih puteva B-ćelijskog receptora (engl. *B-cell receptor*, BCR). B-ćelijski receptor je transmembranski receptorski kompleks povezan sa B-ćelijskom signalnom transdukcijom i kao takav je ključan za normalnu maturaciju B-ćelija (16). Signalna transdukcija BCR ima značajan uticaj i na rast i razvitak malignih klonova B-ćelija (17). Značaj proteina povezanih sa BCR pokazan je u brojnim kliničkim studijama u kojima su korišćeni molekuli inhibitori različitih kinaza povezanih sa BCR (18).

Inhibitori Brutonove tirozin kinaze

Brutonova tirozin kinaza (BTK) potiče iz grupe TEC kinaza i ima važnu ulogu u signalnom putu BCR. Ovaj protein je eksprimiran u hematopoeznim ćelijama, posebno B-limfocitima, ali nije eksprimiran na T- i plazmatskim ćelijama (19,20). Aktivacija BTK rezultira aktivacijom transkripcionih faktora neophodnih za proliferaciju i diferencijaciju B-ćelija (17). Dodatno, BTK je bitan za motilitet i „tissue homing“ B-ćelija, reguliše odgovor na hemokine i integrine sekretovane od strane ćelijske mikrosredine, što naposljetku objašnjava kretanje limfocita između limfnih čvorova i krvi, kao i posledičnu početnu leukocitozu koja se viđa u bolesnika lečenih inhibitorima BTK (**slika 1**) (19). Veći nivo ekspresije BTK je uočen u ćelijama HLL, omogućavajući proliferaciju i preživljavanje HLL ćelija, te se zbog toga nameće kao podoban terapijski „target“ (21,22).

Ibrutinib je prvi inhibitor BTK i za sada jedini lek iz ove grupe odobren za terapiju obolelih od HLL. Radi se o potentnom leku čija je upotreba u lečenju HLL vrlo brzo postala standard u lečenju relapsne/refraktarne HLL (R/R HLL), a potom i prva linija za bolesnike sa markerima loše prognoze (23). Inicijalno je odobren od strane Američke agencije za hranu i lekove (FDA) za lečenje R/R HLL februara 2014. godine, na osnovu PCYC 1102 studije gde je oko 90% R/R HLL bolesnika postiglo terapijski odgovor, sa ekvivalentnim stopama odgovora kod bolesnika sa markerima loše prognoze, kao što su del17p i nemutirani IGHV (21,24). Na osnovu konfirmatornih studija, RESONATE i RESONATE-2 (superiornost ibrutiniba u poređenju sa ofatumumabom u R/R HLL bolesnika, odnosno superiornost



Slika 1. Karakteristike odgovora bolesnika sa HLL na terapiju inhibitorima BTK i inhibitorima PI3K δ , preuzeto i adaptirano – *Burger i sar.* (20).

ibrutiniba u odnosu na hlorambucil kao prva linija terapije), ibrutinib je 2014. godine dobio puno odobrenje od FDA za R/R HLL, da bi 2016. godine usledilo odobrenje FDA i Evropske agencije za lekove (EMA) za prvu liniju terapije HLL kod bolesnika sa del17p ili mutacijom TP53 (21,24). Najčešći terapijski odgovor na monoterapiju ibrutinibom je parcijalna remisija (PR). Započete su kliničke studije s kombinacijom ibrutiniba i drugih agensa (anti-CD20 antitela, hemoterapija, venetoklaks...), koje su rezultirale povećanjem stope kompletnih remisija (CR). Rezultati III faze studije iLLUMINATE pokazali su značajnu efikasnost primene kombinacije ibrutinib-obinutuzumab kao prve linije terapije (25). Posebna opreznost je potrebna kod primene ibrutiniba kod starijih bolesnika, s obzirom na povećan rizik pojavljivanja neželjenih efekata leka i posledično obustavljanje terapije (23). Još dve studije su pokazale vrlo zadovoljavajuće rezultate korišćenja ibrutiniba u prvoj liniji lečenja. Studija ECOG1912, čiji su fokus bili mlađi „fit“ bolesnici (≤ 70 godina), pokazala je značajno produženje preživljavanja bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) i OS kod bolesnika

lečenih kombinacijom ibrutinib-rituksimab, u poređenju sa standardom lečenja kod takvih bolesnika – imunohemioterapijskim protokolom RFC (rituksimab, fludarabin, ciklofosamid). Podgrupa bolesnika sa nemutiranim IGHV genom nije, međutim, pokazala produženje PFS i OS (26). S druge strane, u studiji baziranoj na starijoj populaciji (≥ 60 godina), terapijske linije su podeljene na tri grupe: monoterapiju ibrutinibom, kombinaciju ibrutinib-rituksimab (IR) i standard prve linije za starije bolesnike, bendamustin-rituksimab (BR). Rezultati su pokazali superiorniji PFS (ali ne i OS) za monoterapiju ibrutinibom i IR u poređenju sa BR, osim za podgrupu bolesnika sa nemutiranim IGHV genom (27). Najčešći neželjeni efekti primene ibrutiniba su gradusa 1/2: dijareja, infekcije gornjeg respiratornog trakta i zamor. Hemoragijska dijateza, uzrokovana inhibicijom agregacije i adhezije trombocita od strane ibrutiniba, može se videti kod čak 60% bolesnika i predstavlja kontraindikaciju za primenu ibrutiniba kod HLL bolesnika koji su na antikoagulantnoj ili dvojnjoj antiagregacionoj terapiji (23,24,28).

Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) inhibitori

Fiziološki, apoptoza je inicirana sa dva metabolička signalna puta: unutrašnjim (mitohondrije) i spoljašnjim („death“ receptor). Porodica proteina Bcl-2 ključni je regulator unutrašnjeg signalnog puta apoptoze (29). Uloga bcl-2 proteina je inicijacija apoptoze zavisne od kaspaza, a ovaj protein je visokoekspimiran u hematološkim malignitetima kao što je HLL, što rezultira rezistencijom maligne ćelije na apoptozne stimulanse (22,30).

Venetoklaks je visokoselektivni inhibitor antiapoptoznog proteina bcl-2 koji je, inače, visokoekspimiran u ćelijama HLL (20). U početku primene ovog leka u okviru kliničkih studija, kod tri bolesnika došlo je do razvijanja „tumor lysis“ sindroma (TLS) u roku od 24h od početka primene leka. Od tada je u praksu uvedena postepena eskalacija doze venetoklaksa do postizanja doze od 400 mg/dan koja se uzima do progresije bolesti ili do pojavljivanja neželjenih efekata terapije, do najviše 2 godine (24,31,32). Pokazao je značajan benefit kod bolesnika obolelih od HLL sa markerom loše prognoze – del17p ili mutacijom TP53. U drugoj fazi studije venetoklaks je ordiniran bolesnicima obolelim od HLL koji su prethodno lečeni jednom terapijskom linijom. Ukupna stopa odgovora (ORR) bila je 79,4%, što je dovelo do odobrenja za primenu kod R/R HLL bolesnika (rezistentnih na ibrutinib) ili nepodobnih za ibrutinib (primena antikoagulantne terapije; povećan rizik od krvarenja) (24,31). Uobičajeni neželjeni efekti leka gradusa 3-4 su bili neutropenija, infekcije, anemija i trombocitopenija (20). Venetoklaks je dobro tolerisan u kombinaciji sa rituksimabom (VR protokol), a ova kombinacija je, u studiji sa R/R HLL bolesnicima, dovela do stope CR od 41% i visokih stopa negativnosti minimalne rezidualne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD) (do 75%). Najveći iskorak u produžetku PFS pokazala je primena VR protokola u fazi III MURANO studije (očekivani dvogodišnji PFS 84,9% vs. 36,3% kod primene bendamustin-rituksimab protokola) (20). Rezultati studije CLL14 iz juna 2019. godine, koja je poredila primenu hlorambucil-obinutuzumaba

i venetoklaks-obinutuzumaba kao prve linije terapije kod „non-fit“ bolesnika sa komorbiditetima, pokazala je značajno veći procenat dvogodišnjeg PFS u grupi za venetoklaks-obinutuzumab (88,2% vs 64,1%) (33). Kombinacija venetoklaksa i ibrutiniba je bila ispitivana kao prva linija terapije (medijana starosti je bila 65 godina; 92% bolesnika je imalo nemutirani IGHV/del17p/mutaciju TP53/del11q). Rezultati su pokazali da je 88% bolesnika postiglo CR, dok je kod 61% bolesnika postignuta MRD negativnost (34). U kliničkoj studiji CLARITY (studija II faze), u kojoj je primenjivana kombinacija ibrutinib-venetoklaks kod R/R HLL bolesnika, ORR je bio 89% sa 51% CR, a MRD negativnost postignuta kod 53% bolesnika (35).

Inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaza

Fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K) čine grupe citoplazmatskih kinaza koje imaju nezamenjivu ulogu u ćelijskom metabolizmu i procesima kao što su ćelijski rast i proliferacija (29). Aktivacija PI3K dovodi do inhibicije apoptoznih signala, uz istovremenu indukciju signala za preživljavanje ćelije NF- κ B. Iako je ekspresija PI3K široko rasprostranjena u ćelijama različitih tkiva, izoforme δ i γ su primarno ekspimirane u hematopoeznim ćelijama, te zbog toga predstavljaju obećavajući „target“ za ciljanu terapiju (1,36). Značajno je istaći da se inhibicijom pomenutih izoformi utiče i na mikrosredinu kroz supresiju inflamacije povezane sa tumorom, ćelijsku transdukciju signala i angiogenezu (37).

Idelalisib je oralni, reverzibilni, vrlo selektivni inhibitor PI3K izoforme δ , te na taj način izaziva apoptozu HLL ćelija zavisnu od kaspaza, nezavisno od prisustva del17p, bez izazivanja apoptoze u normalnim T- i NK ćelijama (1,22). Deluje i na mikrosredinu, remeti adheziju i hemotaksu HLL ćelija, te, slično ibrutinibu, izaziva redistributivnu leukocitozu (**slika 1**) (22,38). *Furman* i sar. (39) su sprovedli studiju u koju su uključili R/R HLL bolesnike koji nisu bili kandidati za intenzivnu hemioterapiju iz više razloga (teška neutropenija i/ili trombocitopenija izazvana kumulativnom mijelotoksičnošću od prethodnih terapija, klirens kreatinina manji od 60ml/min ili komorbiditetni indeks (engl. *Cumulative Illness Ratic Scale*, CIRS) veći od 6). U ovoj studiji, u kojoj je poređena kombinacija idelalisib-rituksimab sa kombinacijom rituksimab-placebo, pokazano je značajno produženje PFS kod bolesnika koji su bili randomizovani u granu sa idelalisibom, uključujući i bolesnike sa markerima loše prognoze (del17p/TP53 mutacija, nemutirani IGHV). U pomenutoj studiji, neutropenija, transaminitis i dijareja i/ili kolitis češće su se javljali kod bolesnika u grani sa idelalisibom (39). Na osnovu ovih rezultata, idelalisib je, u kombinaciji sa rituksimabom (monoklonsko anti-CD20 antitelo prve generacije), dobio odobrenje FDA i EMA 2014. godine za lečenje R/R HLL bolesnika kod kojih bi primena monoterapije rituksimabom bila adekvatna terapija s obzirom na komorbiditete (31,40). Američka agencija za hranu i lekove je odobrila i primenu monoterapije idelalisibom kod bolesnika sa relapsom

limfoma malih limfocita (engl. *small lymphocytic lymphoma*, SLL) kod kojih su primenjene najmanje dve linije sistemske terapije (31,40). Uočen je veći rizik za određene infekcije, te se savetuje profilaksa *Pneumocystis jirovecii* pneumonije i monitoring reaktivacije citomegalovirusa (CMV) (41). Rezultati studija kod nelečenih bolesnika sa HLL ukazali su na toksičnost idelalisiba, uključujući hepatotoksičnost, oportunističke infekcije, osip i kolitis. Zbog nepovoljnog bezbednosnog profila leka u poređenju sa ibrutinibom, idelalisib je rezervisan za bolesnike sa HLL koji imaju intoleranciju ili kontraindikaciju za primenu ibrutiniba ili u slučaju progresije bolesti tokom terapije ibrutinibom (20). Takođe, Mato i sar. (42) su pokazali superiornost ibrutiniba u odnosu na idelalisib kao kinazni inhibitor kod R/R HLL bolesnika.

Duvelisib je noviji agens koji inhibira dve izoforme PI3K, δ i γ (21). U kliničkoj studiji I faze pokazao je ORR od 55% kod R/R pretretiranih HLL bolesnika (43). Nakon još studija I faze sa ohrabrujućim rezultatima (44), studija III faze (DUO trial), koja je poredila efikasnost duvelisiba i ofatumumaba (anti-CD20 monoklonsko antitelo druge generacije) kod R/R HLL bolesnika, pokazala je statistički značajno produženje PFS, sa ORR od 74% uključujući i bolesnike sa del17p/mutacijom TP53 (45). Problem je bila značajna učestalost neželjenih efekata gradusa ≥ 3 kod čak 87% bolesnika u grani sa duvelisibom (neutropenija, dijareja, pneumonija, anemija). Septembra 2018. godine FDA je odobrila upotrebu duvelisiba kod R/R HLL bolesnika nakon primenjene dve linije terapije (31). U toku je više kliničkih studija s kombinacijom duvelisiba i drugih agensa (46). Kao i u slučaju idelalisiba, i duvelisib se retko upotrebljava u lečenju R/R HLL bolesnika pre ibrutiniba ili venetoklaks, pre svega zbog nepovoljnog bezbednosnog profila (26).

Najveći nedostatak BCR inhibitora (ibrutinib, idelalisib, duvelisib) je trajanje lečenja, tj. terapija se uzima do progresije bolesti ili do netolerabilnih neželjenih efekata leka. Ovaj problem se posebno ističe kod mlađih bolesnika sa HLL, s obzirom na to da mogu uzimati ovu terapiju godinama. Pošto ovi agensi ne dovode do dubokih remisija, uzimanje ovih lekova tokom ograničenog vremenskog perioda tehnički je moguće, ali terapijski neadekvatno. S druge strane, bcl-2 inhibitor venetoklaks indukuje značajnu molekularnu remisiju, te se uzima u ograničenom vremenskom periodu (samo u kombinaciji sa rituksimabom, dok se kao monoterapija primenjuje kao ibrutinib – do progresije bolesti ili do netolerabilnih neželjenih efekata leka) (26).

Terapija himeričnim antigenskim receptorom T-ćelija (engl. *Chimeric Antigen Receptor-T cell therapy*, CAR T)

Cilj da se postigne željeni „*graft versus leukemia*“ (GVL) efekat, ali bez „*graft versus host disease*“ (GVHD) doveo je do razvitka autolognih T-ćelija koje su genetičkim inženjeringom izmenjene tako da indukuju samo GVL efekat (47). Jedan vrlo moćan način korišćenja citotoksičnog potencijala T-ćelija jeste kroz upotrebu genetički inženjeringom izmenjenih autolognih T-ćelija koje ekspimiraju himerični antigenski receptor (CAR) T-ćelija čiji je CD19

ciljni molekul (31,47). Molekul CD19 je izabran kao idealni ciljni molekul jer je ekspimiran samo na B-ćelijama, a ne ekspimiraju ga hematopoezne stem ćelije niti ćelije drugih tkiva (47). Himerični antigenski receptor T-ćelija (CAR T) kombinuje ciljnu specifičnost monoklonskog antitela sa intraćelijskom aktivacijom T-ćelijskog signalnog puta; drugim rečima, CAR T usmerava autolognu ćelijsku citotoksičnost prema malignim ćelijama koje ekspimiraju ciljni antigen (17). Hronična limfocitna leukemija predstavlja jednu od bolesti u čijem je lečenju prvi put upotrebljena CAR T, ali je danas objektivno primat na lečenju B-akutne limfoblastne leukemije (B-ALL) i agresivnih nehoćinskih (engl. *non-Hodgkin*) limfoma (48). U jednoj od prvih studija u kojoj su korišćene anti-CD19 CAR T-ćelije kod R/R HLL bolesnika, ORR je bio 57% (20). U većoj kohortnoj studiji, koja je obuhvatala bolesnike sa HLL refraktarne na ibrutinib, pokazan je visok ORR od 74% (49). Efikasnost CAR T terapije u HLL manja je u odnosu na rezultate lečenja B-ALL i nehoćinskog difuznog B-kрупnoćelijskog limfoma (NHL DBKL). U svetlu ove opservacije neophodno je naglasiti da se u većini slučajeva studijska populacija sastojala od R/R HLL bolesnika sa markerima loše prognoze, kojima je prethodno ordinirano više terapijskih linija, a u par studija su čak uključeni HLL bolesnici sa rezistencijom na ibrutinib i/ili venetoklaks (50). S obzirom na gore navedeno, sprovedene su i kliničke studije s kombinacijom različitih terapijskih agensa sa CAR T-ćelijama u lečenju obolelih od HLL. Jedna od takvih studija je primenjivala kombinaciju ibrutinib i anti-CD19 CAR T-ćelije kod bolesnika koji prethodno nisu postigli CR tokom najmanje šestomesečne primene ibrutiniba (51). Svih 10 bolesnika uključenih u kliničku studiju postiglo je odgovor na terapiju, dok je MRD negativnost postignuta kod 8 bolesnika. Bitno je naglasiti i da je čak 9/10 bolesnika imalo sindrom oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), koji ujedno predstavlja najvažniji neželjeni efekat CAR T-terapije. Može se manifestovati febrilnošću, hipotenzijom, srčanom disfunkcijom, akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS), neurološkom toksičnošću (delirijum i/ili epileptički napad), akutnom bubrežnom insuficijencijom, hepatičkom insuficijencijom i diseminovanom intravaskularnom koagulacijom (DIK) (47).

Zaključak

Poslednjih par godina svedoci smo dramatičnog napretka terapijskih modaliteta u lečenju HLL. Prekretnica je učinjena skretanjem fokusa sa hemioterapije na specifične ciljane terapije i individualizaciju tretmana obolelih od HLL. Kao rezultat ovih napora, ističe se značajno produženje OS i PFS kod bolesnika sa markerima loše prognoze. S obzirom na potencijal malignih ćelija da neprekidno razvijaju mehanizme rezistencije, neophodan je nastavak istraživanja u pravcu razumevanja biologije same bolesti i razvijanja novih terapijskih modaliteta.

Literatura

- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2017;92(9):946–65.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220–41.
- Scarfo L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:169–82.
- Hallek M. On the architecture of translational research designed to control chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2018;2018(1):1–8.
- Stankovic T, Weber P, Stewart G, Bedenham T, Murray J, Byrd PJ, et al. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet.* 1999;353(9146):26–9.
- Tees MT, Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: two faces of the same disease. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):137–46.
- Ma ESK. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol.* 2017;1541:279–93.
- Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1910–6.
- Autore F, Strati P, Laurenti L, Ferrajoli A. Morphological, immunophenotypic, and genetic features of chronic lymphocytic leukemia with trisomy 12: a comprehensive review. *Haematologica.* 2018;05/10. 2018;103(6):931–8.
- Puiggros A, Blanco G, Espinet B. Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: where we are and where we go. *Biomed Res Int.* 2014/05/22. 2014;2014:435983.
- Amaya-Chanaga CI, Rassenti LZ. Biomarkers in chronic lymphocytic leukemia: Clinical applications and prognostic markers. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016;29(1):79–89.
- Liu Y, Wang Y, Yang J, Bi Y, Wang H. ZAP-70 in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;483:82–8.
- Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016;43(2):233–40.
- An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779–90.
- Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, Levato L, Shanafelt TD. Chronic lymphocytic leukemia international prognostic index (CLL-IPI) in patients receiving chemoimmunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2018;97(10):2005–8.
- Danilov A V. Targeted Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: Past, Present, and Future. *Clin Ther.* 2013;35(9):1258–70.
- Gomes LC, Ferrao ALM, Evangelista FCG, de Almeida TD, Barbosa RC, Carvalho M das G, et al. Advances in chronic lymphocytic leukemia pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:349–58.
- Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol.* 2015;94(3):193–205.
- Ferrer G, Montserrat E. Critical molecular pathways in CLL therapy. *Mol Med.* 2018;24(1):9.
- Burger JA, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(8):510–27.
- Robak P, Robak T. Novel synthetic drugs currently in clinical development for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(11):1249–65.
- Jamroziak K, Pula B, Walewski J. Current Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(1):5.
- Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood.* 2018;131(4):379–86.
- Davids MS. How should we sequence and combine novel therapies in CLL? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2017;2017(1):346–53.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43–56.
- Yeung CCS, Shadman M. How to Choose the Best Treatment and Testing for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Tsunami of New Treatment Options. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(8):74.
- Hallek M, Furstenau M. How to approach CLL in clinical practice. *Hematol Oncol.* 2019;37 Suppl 1:38–42.
- Kamel S, Horton L, Ysebaert L, Levade M, Burbury K, Tan S, et al. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia.* 2015;29(4):783–7.
- Marini BL, Samanas L, Perissinotti AJ. Expanding the armamentarium for chronic lymphocytic leukemia: A review of novel agents in the management of chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(7):502–17.
- Lampson BL, Davids MS. The Development and Current Use of BCL-2 Inhibitors for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):11–9.
- Khan M, Siddiqi T. Targeted Therapies in CLL: Monotherapy Versus Combination Approaches. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(6):525–33.
- Olin JL, Griffiths CL, Smith MB. Venetoclax: A novel B-cell lymphoma-2 inhibitor for chronic lymphocytic leukemia and other hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(7):517–24.
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225–36.
- Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2095–103.
- Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Munoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *J Clin Oncol.* 2019;JCO1900894.
- Fowler N, Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2013;2013:553–60.
- Schmid MC, Avraamides CJ, Dippold HC, Franco I, Foubert P, Ellies LG, et al. Receptor tyrosine kinases and TLR/IL1Rs unexpectedly activate myeloid cell PI3Kgamma, a single convergent point promoting tumor inflammation and progression. *Cancer Cell.* 2011;19(6):715–27.
- Burger JA. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) AU - Thompson, Philip A. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):31–42.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007.
- Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(10):93.
- Coutre SE, Burger JA, Pagel JM. Discussion: Managing Risk When Using Idelalisib. Vol. 14, *Clinical advances in hematology & oncology : H&O.* United States; 2016. p. 13.
- Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050–6.
- O'Brien S, Patel M, Kahl BS, Horwitz SM, Foss FM, Porcu P, et al. Duvelisib (IPI-145), a PI3K- δ,γ Inhibitor, Is Clinically Active in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2014;124(21):3334 LP – 3334.
- Patel MR, Kahl BS, Horwitz SM, Younes A, Foss FM, Oki Y, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase- δ,γ , in patients with relapsed/refractory CLL. *J Clin Oncol.* 2013;31(15_suppl):7070.
- Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Illés Á, Etienne G, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood.* 2018;10/04. 2018;132(23):2446–55.

46. Vangapandu H V, Jain N, Gandhi V. Duvelisib: a phosphoinositide-3 kinase δ/γ inhibitor for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017/04/13. 2017;26(5):625–32.
47. Mato AR, Thompson MC, Nabhan C, Svoboda J, Schuster SJ. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Narrative Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):852–6.
48. Gauthier J, Yakoub-Agha I. Chimeric antigen-receptor T-cell therapy for hematological malignancies and solid tumors: Clinical data to date, current limitations and perspectives. *Curr Res Transl Med*. 2017;65(3):93–102.
49. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Cheria S, Chen X, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3010–20.
50. Lemal R, Tournilhac O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):202.
51. Gill S, Frey N V, Hexner EO, Lacey SF, Melenhorst JJ, Byrd JC, et al. CD19 CAR-T cells combined with ibrutinib to induce complete remission in CLL. *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):7509.