

Vesa Lindström

Muuttuuko KLL:n hoito?

Läpimurrot kroonisen lymfaattisen leukemian hoidossa

Krooninen lymfaattinen leukemia (KLL) on länsimaiden yleisin aikuisten leukemioista. Se kattaa lähes kolmasosan kaikista leukemioista, ja sen ilmaantuvuus lisääntyy iän myötä. KLL:n hoito perustui pitkään alkyloivaan solunsalpaajaan, klorambusiiliin. Tällä vuosituhannella hoidossa on totuttu käyttämään fludarabiinipohjaista hoitoa ja bendamustiinia. Monoklonaalisen CD20-vasta-aineen yhdistäminen solunsalpaajiin (immunokemoterapia) on muodostanut viimeisen kymmenen vuoden ajan KLL:n hoidon kultaisen standardin. Nyt hoidon odotetaan mullistuvan uusien suun kautta otettavien tyrosiinikinaasin estäjien ansiosta. Lisäksi myyntiluvan ensilinjan hoitoon sai viime syksynä monoklonaalinen CD20-vasta-aine obinututumabi.

KLL:n patogeneesin parempi tunteminen on ollut avain uusien lääkkeiden kehittämiseksi. KLL-solun signaalointi luuytimen ja imusolmukkeen niin sanotun mikroympäristön kanssa on edellytys solun jakautumiselle ja selviytymiselle sekä myös lääkeresistenssin kehittymiselle konventionaalisessa kemoterapiassa (1). Erityisen keskeisessä asemassa on B-solureseptorin (BCR) ja siihen liittyvien tyrosiinikinaasien kautta välittyvä KLL-solukon aktivoituminen ja lisääntyminen (2). Uudet suun kautta otettavat kinaasin estäjät on kehitetty estämään tätä BCR-välitteistä signaalointia (3).

Ibrutinibi on ensimmäinen Brutonin tyrosiinikinaasin estäjä (BTK). Vaiheen 1b/2-tutkimuksessa uusiutunutta tai vaikeahoitoista KLL:aa sairastavalla 85 potilaalla saatiin ibrutinibilla vastetta 71 %:lle. Edeltäviä hoitolinjoja potilailla oli runsaasti, keskimäärin neljä (4). Vaiheen 3 satunnaistetussa tutkimuksessa ib-

rutinibia verrattiin vastaavassa potilasryhmässä monoklonaaliseen CD20-vasta-aineeseen ofatumumabiin. Lyhyen seuranta-ajan puitteissa (9,4 kk) ibrutinibilla saavutettiin merkitsevästi enemmän hoitovasteita (43 % vs 4 %). Keskimääräistä taudin etenemättömyysaika (PFS) ibrutinibiryhmässä ei vielä ollut saavutettu; ofatumumabiryhmässä se oli 8,1 kuukautta. Vuoden kohdalla ibrutinibia saaneista elossa oli 90 % ja ofatumumabilla hoidetuista 81 % (5). Ibrutinibia on tutkittu myös aikaisemmin hoitamattomilla yli 65-vuotiailla KLL-potilailla. Vaiheen 1b/2 pienellä aineistolla tehdyssä tutkimuksessa osittaisen hoitovasteen saavutti 71 % ja täydellisen 13 % (6). Erityisen lupaavaa on se, että myös hyvin huonon ennusteen KLL-potilaat (17p13.1-deleetio) ovat tutkimuksissa hyötäneet ibrutinibihoidosta. Lääke on varsin hyvin siedetty, ja sen yleisimpiä haittavaikutuksia ovat olleet ripuli, yskä, ihottuma, nivelkivut ja väsymys (5). Vakavia haittavaikutuksia ovat olleet pneumonia, eteisvärinä ja vaiheen 1b/2-tutkimuksessa verenvuodot (4, 5). FDA hyväksyi ibrutinibin uusiutuneen tai vaikeahoitoisen KLL:n hoitoon helmikuussa 2014. Lisäksi lääke on hyväksytty ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on 17p13.1-deleetio. Suomessa ibrutinibilla ei ole vielä korvattavuutta.

Idelalisibi, joka on fosfatidyli-inositoli 3-kinaasin deltaisoformin estäjä (PI3Kδ), on saanut Suomessa myyntiluvan ja rajoitetun peruskorvattavuuden uusiutuneen KLL:n hoitoon yhdessä rituksimabin kanssa käytettynä. Lisäksi se on saanut myyntiluvan ensilinjan hoitoon 17p13.1-deleetion tai TP53-mutaation yhteydessä potilailla, joille immunokemoterapia ei sovi. Lumekontrolloidussa vaiheen 3 tut-

kimuksessa idelalisibi-rituksimabiyhdistelmää verrattiin 220:lla uusiutunutta KLL:aa sairastavalla potilaalla (7). Tutkimukseen osallistuneilla oli heikentynyt munuaisten toiminta, muita merkittäviä perussairauksia tai aikaisempi solunsalpaajahoito oli aiheuttanut merkittävää sytopeniaa. Lisäksi yli 40 %:lla oli 17p13.1-deleetio, joten asetelma oli varsin haastava. Idelalisibiryhmässä osittaisen hoitovasteen saavutti 81 %, rituksimabi-lumeryhmässä vain 13 %. Pelkästään rituksimabilla hoidettujen ryhmässä PFS oli vain 5,5 kuukautta, ja idelalisibiryhmässä keskimääräinen PFS oli vielä saavuttamatta. Vuoden kohdalla idelalisibiryhmästä oli elossa 92 % ja rituksimabiryhmästä 80 %. Myös 17p13.1-deleetiopotilailla vasteet olivat yhtä hyviä muihin verrattuna. Yleisimmät idelalisibiin liittyneet haittavaikutukset olivat kuume, väsymys, pahoinvointi ja ripuli. Harvinaisempia olivat maksa-arvojen suureneminen ja keuhkokuume (7).

Obinututsumabi on tyypin 2 monoklonaalinen CD20-vasta-aine. Se aiheuttaa enemmän suoraa, vasta-ainevälitteistä solutuhoa kuin tyypin 1 vasta-aineiden (rituksimabi, ofatumumabi) komplementtivälitteinen vaikutus. Saksan KLL-ryhmän satunnaistetussa ensilinjan hoitotutkimuksessa verrattiin kolmea eri haaraa keskenään (klorambusiili vs klorambusiilirituksimabi vs klorambusiili-obinututsumabi). Tutkimukseen osallistuneilla 781 potilaalla munuaisten toiminta oli heikentynyt tai heillä oli muita merkittäviä perussairauksia. Keskimääräinen PFS obinututsumabi-klorambusiiliryhmässä oli 26,7 kuukautta, mikä oli kahteen

muuhun ryhmään verrattuna merkitsevästi pidempi. Rituksimabi-klorambusiilihoidolla PFS oli 15,2 kuukautta. Obinututsumabin liittämisen klorambusiiliin johti merkitsevästi parempaan kokonaiselvytymiseen kuin pelkkä klorambusiilihoito, mutta ei rituksimabi-klorambusiiliryhmään verrattuna. Obinututsumabiin liittyi enemmän infuusioon liittyviä reaktioita ja neutropeniaa, mutta tulehdusten määrässä ei ollut eroa (8).

Uusien lääkkeiden lupaavista tutkimustuloksista huolimatta KLL:n hoidon pääperiaatteet pysyvät ennallaan eikä oireetonta tautia pidä hoitaa. Uusien lääkkeiden ei ole toistaiseksi pitävästi osoitettu pidentävän elinaikaa. Niiden käytöstä aiheutuvat huomattavat kustannukset tulee ottaa huomioon. Immunokemoterapia pysyy edelleen hyväkuntoisten potilaiden ensilinjan hoitona, ja sillä saavutetaankin valtaosalle pitkäkestoinen vaste. Huonomman ennusteen potilaiden hoidossa uusilla lääkkeillä on sen sijaan mahdollista saavuttaa selvästi parempia tuloksia. Uusien lääkkeiden toivotaan myös parantavan potilaiden elämänlaatua, mutta tutkimusnäyttöä tästä ei toistaiseksi ole. Lisää tutkimustuloksia uusien lääkkeiden vaikutuksesta KLL-potilaan elinaikaan odotetaan. ■

Uusien lääkkeiden lupaavista tutkimustuloksista huolimatta KLL:n hoidon pääperiaatteet pysyvät ennallaan.



VESA LINDSTRÖM, LL, osastonlääkäri
HYKS, Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Luentopalkkio (Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GSK, Mundipharma, MSD, Novartis, Roche)

KIRJALLISUUTTA

1. Burger JA, Gribben JG. The microenvironment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and other B cell malignancies: insight into disease biology and new targeted therapies. *Semin Cancer Biol* 2014;24:71–81.
2. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:4313–20.
3. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol* 2013;34:592–601.
4. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, ym. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32–42.
5. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, ym. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23.
6. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, ym. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48–58.
7. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, ym. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997–1007.
8. Goede V, Fischer K, Busch R, ym. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–10.