Målrettet behandling af lymfoproliferativ sygdom: kinasehæmmere og Bcl-2-hæmmere

Carsten U. Niemann & Christian H. Geisler

STATUSARTIKEL

Dansk Hæmatologisk Selskab

Afdækningen af intracellulære signaleringsveje i lymfocytter igennem de seneste årtier bærer nu frugt i form af nye målrettede behandlinger for patienter med lymfomer eller CLL. Det første medikament målrettet mod B-cellereceptor (BCR)-signaleringsvejen, ibrutinib, er således nyligt godkendt til andenlinjebehandling af *mantle*-cellelymfom i USA.

BCR-hæmmere: Mange forskellige B-lymfoproliferative sygdomsenheder er afhængige af BCR-signaleringsvejen [1]. Dette har ført til præklinisk og klinisk afprøvning af medikamenter, der kan blokere forskellige kinaser i denne signaleringsvej. Specielt to medikamenter, BTK-hæmmeren ibrutinib og PI3K-hæmmeren idelalisib (se figuren), har vist meget lovende resultater i kliniske forsøg for patienter med bl.a. CLL, Waldenströms makroglobulinæmi, *mantle*-cellelymfom, til dels follikulære lymfomer samt ABC-subtypen af diffust storcellet B-cellelymfom. For patienter med CLL er der vist progressionsfri overlevelse > 2 år for > 75% af tidligere behandlede patienter og > 96% for behandlingsnaive patienter [3]. Selvom kun et fåtal af patienterne opnår komplet remission efter måneders behandling, opnår langt de fleste patienter en meget betydende reduktion af lymfeknudesvulst inden for de første måneder. Samtidig ses en redistribution of lymfocytter fra lymfeknuder til blodet. Denne lymfocytose, der først svinder over måneder til år, er ikke forbundet med dårligere prognose, idet det åbenbart er afgørende at få de maligne celler ud af det begunstigende mikromiljø i lymfeknuder og knoglemarv. Bivirkninger er håndterbare, primært grad 1-2-diarré og luftvejsinfektioner. Kombination med monoklonale antistoffer rettet mod CD20 mindsker lymfocytosen, men det er usikkert, om der i øvrigt er nogen synergisme mellem de to lægemidler.

Bcl-2-hæmmere: Bcl-2 er opreguleret ved en række lymfoproliferative sygdomme [1], ved follikulært lymfom som følge af (14;18)-translokationen, ved CLL bl.a. som følge af 13q-deletionen.

Efter afprøvning af flere generationer af Bcl-2-hæmmere har den orale ABT/GDC-0199 nu vist meget høj effektivitet i fase 1-forsøg ved CLL [4]: af 57 patienter med recidiveret/behandlingsrefraktær CLL er 43 stadig i aktiv behandling 11 mdr. efter start, med en responshyppighed på ca. 85% (20% opnåede komplet respons), også hos patienter med 17p-deletion eller refraktære for fludarabin. Stoffet er så effektivt, at tumorlyse er et potentielt problem, som må håndteres ved forsigtig dosisøgning. Effekten indfinder sig, i modsætning til kinasehæmmerne, i alle *compartments* samtidig (lymfeknuder, knoglemarv, blod).

Alvorlige bivirkninger er sjældne, primært neutropeni og infektion. Forsøg med kombination af ABT/GDC-0199 med andre medikamenter er nu i gang [5].

Selvom det endnu er for tidligt at spå om indplaceringen af disse nye tabletbaserede, målrettede behandlinger som monoterapi eller i kombinationsregimer med nye og/eller allerede kendte behandlinger, er der ikke tvivl om, at behandlingsparadigmet for CLL og visse typer af lymfomer undergår en drastisk ændring.

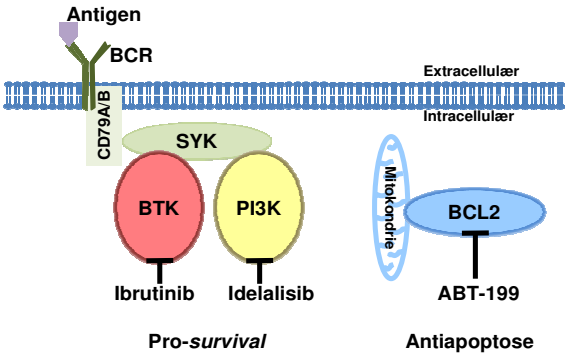
Vi er måske hastigt på vej mod kemoterapifri behandling af lymfoproliferative sygdomme.

KORRESPONDANCE: *Carsten U. Niemann*, Hæmatologisk Afdeling, L-4042, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: niemann@dadlnet.dk

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Rickert RC. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. Nat Rev Immunol 2013;13:578-91.
2. Niemann CU. Målrettet behandling af kronisk lymfatisk leukæmi. Ugeskr Læger 2014;176:V11130682 (i trykken).
3. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42.
4. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM al. Bcl-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) monotherapy shows anti-tumor activity including complete remissions in high-risk relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL). Blood 2013;122:872.
5. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG et al. Ibrutinib in combination with rituximab (iR) is well tolerated and induces a high rate of durable remissions in patients with high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): new, updated results of a phase II trial in 40 patients. Blood 2013;122:675.



Overordnede signaleringsveje i CLL-celler, der hæmmes ved målrettet behandling i kliniske forsøg. Se tekst for detaljer. Modificeret fra [2].