

## Bölüm 12

# KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİDE DİĞER YENİ AJANLAR

Mustafa MERTER<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kronik lenfositik lösemi'nin(KLL) biyolojisinin daha iyi anlaşılması ve yeni terapötik hedeflerin tanımlanması son yıllarda kür şansı olmayan bu hastalık için oldukça umut vadeden yeni ilaçların keşfiyle sonuçlanmıştır. Hatta yeni ortaya çıkan ve oldukça etkin olan bu ilaçların bazılarının kombine kullanımı bu hastalık için kür şansı ihtimalini doğurmuştur. KLL'de bu yeni ilaçlar ortaya çıkması ASCO(American Society of Clinical Oncology) tarafından 2015 yılında yılın gelişmesi olarak adlandırılmıştır(Bose & Gandhi, 2017). Bu bölümde faz 2 ve faz 3 çalışmaları tamamlanmış ve etkin oldukları gösterilmiş bu yeni ilaçlardan bahsedilecektir.

### BRUTON KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Bruton tirozin kinaz(BTK) inhibitörleri KLL tedavisinde yeni bir alan açmıştır. İlk çıkan ve ülkemizde de ruhsatlı olan ibrutinib ile hem ilk sıra tedavide hem de dirençli ya da nüks hastalığın tedavisinde etkili ve kalıcı yanıtlar elde edilmiştir. Fakat ibrutinib sadece BTK için spesifik değildir. Ayrıca EGFR, interlökin2- ile indüklenmiş T hücre kinaz ve T hücre X kromozom kinaz gibi başka proteinlere de bağlanmakta ve kanama, atriyal fibrilasyon, döküntü ve diyare gibi komplikasyonlara yol açmaktadır(Vreman et al., 2019). BTK için daha spesifik ve bu yan etkilerin daha az izlendiği moleküller geliştirilmiştir.

Bu moleküllerden biri olan acalabrutinib de aynı ibrutinib gibi BTK'nın ATP bağlayıcı bölgesindeki Cys481'e kovalent olarak bağlanmaktadır. Acalabrutinib'in kontrol grubunun olmadığı, çok merkezli faz 1-2 çalışmasına 61 hasta dahil edilmiş. Ortanca yaşın 62 olduğu çalışmada hastalar daha öncesinde ortanca 3 sıra

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi,Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD,dr.mustafa@hotmail.com

## Sonuç

KLL tedavisinde yeni sınıflarda pek çok ilacın prelinik ve klinik çalışması devam etmektedir. Ayrıca daha önce bilinen sınıflarda da daha spesifik ve etkin moleküller geliştirilmektedir. Biz bu konuda etkinliği gösterilmiş, faz 2 ve 3 çalışmaları sonlanmış ilaçlara yer vermeye çalıştık. Görünen o ki önümüzdeki süreçte KLL tedavisinde köklü ve umut vadeden değişiklikler bizi beklemektedir. Bu tedavilere daha erken aşamalarda ve daha çok sayıda hasta için ulaşmak en büyük temennimizdir. Fakat bu konuda maliyet maalesef KLL tedavi eden hekimlerin ve geri ödeme kurumlarının önündeki büyük engellerden biri olarak durmaktadır. Bu bağlamda bu yeni ilaçlara ülkemizde başlatılacak klinik araştırmalar vasıtasıyla ulaşmak en makul yöntem olarak gözükmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik lenfositik lösemi, yeni nesil ajanlar

## KAYNAKÇA

- Balakrishnan, K., Peluso, M., Fu, M., Rosin, N. Y., Burger, J. A., Wierda, W. G., . . . Gandhi, V. (2015). The phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-delta and gamma inhibitor, IPI-145 (Duvelisib), overcomes signals from the PI3K/AKT/S6 pathway and promotes apoptosis in CLL. *Leukemia*, 29(9), 1811-1822. doi:10.1038/leu.2015.105
- Blachly, J. S., Byrd, J. C., & Grever, M. (2016). Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*, 43(2), 265-273. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.02.003
- Bond, D. A., & Woyach, J. A. (2019). Targeting BTK in CLL: Beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep*, 14(3), 197-205. doi:10.1007/s11899-019-00512-0
- Bose, P., & Gandhi, V. (2017). Recent therapeutic advances in chronic lymphocytic leukemia. *F1000Res*, 6, 1924. doi:10.12688/f1000research.11618.1
- Byrd, J. C., Harrington, B., O'Brien, S., Jones, J. A., Schuh, A., Devereux, S., . . . Furman, R. R. (2016). Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 374(4), 323-332. doi:10.1056/NEJMoa1509981
- Flinn, I. W., Hillmen, P., Montillo, M., Nagy, Z., Illes, A., Etienne, G., . . . Stilgenbauer, S. (2018). The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*, 132(23), 2446-2455. doi:10.1182/blood-2018-05-850461
- Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., . . . Horwitz, S. (2018). Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K-delta,gamma, is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood*, 131(8), 877-887. doi:10.1182/blood-2017-05-786566
- Ghia, P., Scarfo, L., Perez, S., Pathiraja, K., Derosier, M., Small, K., . . . Patton, N. (2017). Efficacy and safety of dinaciclib vs ofatumumab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 129(13), 1876-1878. doi:10.1182/blood-2016-10-748210
- Lin, T. S., Ruppert, A. S., Johnson, A. J., Fischer, B., Heerema, N. A., Andritsos, L. A., . . . Byrd, J. C. (2009). Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease. *J Clin Oncol*, 27(35), 6012-6018. doi:10.1200/JCO.2009.22.6944
- Patel, K., & Pagel, J. M. (2019). Exploring a Future for PI3K Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. doi:10.1007/s11899-019-00525-9
- Robak, T., Hellmann, A., Kloczko, J., Loscertales, J., Lech-Maranda, E., Pagel, J. M., . . . Jaeger, U. (2017). Randomized phase 2 study of oltretuzumab and bendamustine versus bendamustine in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 176(4), 618-628. doi:10.1111/bjh.14464

- Tam, C. S. L., Trotman, J., Opat, S., Burger, J. A., Cull, G., Gottlieb, D. J., . . . Roberts, A. W. (2019). Phase 1 study of selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. doi:10.1182/blood.2019001160
- Vreman, R. A., Geenen, J. W., Hovels, A. M., Goettsch, W. G., Leufkens, H. G. M., & Al, M. J. (2019). Phase I/II Clinical Trial-Based Early Economic Evaluation of Acalabrutinib for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Appl Health Econ Health Policy*. doi:10.1007/s40258-019-00496-1