

## **Q-Lite**

**Kvalita života  
a prediktivní význam stanovení funkční zdatnosti  
u starších/komorbidních nemocných s chronickou  
lymfocytární leukémií/  
lymfomem z malých lymfocytů  
léčených nízkodávkovaným fludarabinem  
s cyklofosfamidem ± rituximabem**



### **POKYNY PRO LÉKAŘE**

**Verze 4: 25. 3. 2009**

**Kontaktní osoba: MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.**  
[smolej@seznam.cz](mailto:smolej@seznam.cz)  
**776 704 987**

## OBSAH

1. Cíl projektu .....	3
2. Úvod.....	3
3. Výběr pacientů .....	4
4. Shromažďování dat.....	7
5. Léčebná doporučení.....	8
6. Sledování pacientů.....	10
7. Hlášení nežádoucích účinků léčby .....	12
8. Zpracování dat .....	13
9. Literatura .....	14

## 1. Cíl projektu

Cílem tohoto projektu je sledovat kvalitu života pacientů léčených z důvodu vyššího věku či přítomnosti komorbidit nízkodávkovaným fludarabinem a cyklofosfamidem, případně v kombinaci s rituximabem, a prozkoumat souvislosti mezi funkční zdatností pacientů měřenou standardizovaným nástrojem CIRS, zjištěnou kvalitou života a klinickými parametry léčby (bezpečnost a účinnost léčby).

## 2. Úvod

Kvalita života představuje u pacientů s CLL/SLL důležitý parametr péče, neboť významná část těchto pacientů je v době zahájení léčby ve vyšším věku (nad 65 let) a trpí rozličnými chorobami, což může vést ke zhoršené toleranci léčby. Pro tuto část pacientů je potřeba vyvíjet nové léčebné postupy, které zohledňují jejich omezenou funkční zdatnost a přitom přinášejí požadované léčebné výsledky, tzn. že při přijatelné bezpečnosti léčby vedou k prodloužení bezpříznakového období.

Fludarabin se stal v posledních dvou dekadách základním pilířem léčby chronické lymfocytární leukémie. Klinické studie prokázaly, že tento lék, eventuálně v kombinaci s cyklofosfamidem, zlepšuje léčebnou odpověď a prodlužuje období bez progresu (PFS)<sup>1,2</sup>. Pro pacienty staršího věku, kde je často omezená funkční zdatnost a přidružené choroby, je však standardní dávkování zpravidla spojeno s nepřijatelnou toxicitou<sup>3</sup>.

Jednou z možných cest modifikace léčebného postupu je **snížení dávek chemoterapie**. Publikované údaje naznačují, že při redukci dávek cytostatik lze zachovat účinnost léčby přinejmenším co do kvality léčebné odpovědi a současně významně snížit toxicitu a zvýšit snášenlivost léčby<sup>4,5,6,7,8</sup>.

Zavedení monoklonálních protilátek, především rituximabu do léčby CLL nejenže vedlo k zlepšení léčebné odpovědi, ale nejprve retrospektivní<sup>9,10</sup> a nyní i randomizovaná<sup>11,12</sup> data ukazují, že kombinace fludarabinu (+cyklofosfamidu) s rituximabem zlepšuje i dobu pro progresu choroby. Pilotní data dále naznačují, že účinnost **kombinované imunochemoterapie** je zachována i při **redukci dávek chemoterapie**<sup>13</sup>.

Redukované dávky chemoterapie v kombinaci s rituximabem tedy představují atraktivní léčebný přístup pro „méně zdatné“ pacienty, u kterých nelze použít plně dávkovanou léčbu.

Lymfom z malých lymfocytů (SLL – small lymphocytic lymphoma) je dle klasifikace WHO klinická jednotka shodná s CLL a obecné principy léčby jsou stejné jako u CLL.

### 3. Výběr pacientů

Do studie mohou být zařazeni všichni pacienti splňující následující kritéria

- a) **diagnóza CLL/SLL**
- b) **indikace k zahájení léčby**
- c) **přítomnost důvodu pro podání nízkodávkované chemoterapie a stanovení funkční zdatnosti pacienta (CIRS) před zahájením léčby**
- d) **fakultativně - ochota pacienta vyplňovat před zahájením a v průběhu léčby dotazník kvality života**

K zařazení pacienta do studie není nutno splňovat žádné další podmínky.

#### ***Poznámky k jednotlivým vstupním kritériím***

##### **Diagnóza CLL/SLL**

- Diagnóza CLL / SLL musí být potvrzena průtokovou cytometrií či histologií periferní krve, kostní dřeně, lymfatické uzliny či jiné tkáně.
- CD5/19/20/23 pozitivita, sIg slabě
- Pro diagnózu SLL je nutné splnění stejných kritérií jako pro CLL, jediným rozdílem oproti CLL **je nepřítomnost lymfocytosy** nad 5000/mm<sup>3</sup>

## Indikace k zahájení léčby

Do studie mohou být zařazeni jak **dosud neléčení** pacienti, tak (po předpokládané registraci v 3. čtvrtletí 2009) pacienti **s relapsem** CLL/SLL, **bez refrakternosti** na FC či FCR.

### Kritéria zahájení léčby CLL a SLL dle NCI-WG kritérií:

- progresivní nebo masivní lymfadenopatie
- progresivní či masivní splenomegalie
- rozvoj či zhoršování anémie či neutropenie
- zdvojovací čas lymfocytů pod 6 měsíců
- nárůst lymfocytosy o 50 % během 2 měsíců
- příznaky vyplývající z CLL/SLL:
  - nadměrná únava
  - hubnutí o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců
  - výrazné pocení či horečky nad 38 °C nevysvětlitelné infekcí

Do studie by **neměli být zařazeni pacienti**, u kterých není léčba fludarabinem obecně indikována či jejichž klinický stav vyžaduje jiný postup, zejména:

- Richterova transformace
- Clearance kreatininu pod 30 ml/min (např. dle Cockcroft-Gaultovy rovnice)
- Bilirubin nad 35  $\mu\text{mol/l}$ , ALT, AST, GMT, ALP nad dvojnásobek normy, nejde-li o postižení jater při CLL
- Absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm<sup>3</sup> a trombocytů pod 25 000/mm<sup>3</sup>, není-li důsledkem postižení kostní dřeně CLL
- Postižení CNS
- Hepatitida B či C či stav po hepatitidě B,C
- Aktivní nekontrolovaná infekce, např. sinusitida, respirační infekce, močové infekce apod.
- Srdeční postižení NYHA III/IV či ischemická choroba srdeční CCS III/IV
- Aktivní autoimunní hemolýza, hemolytická anémie nebo autoimunní trombocytopenie (samotná pozitivita přímého antiglobulinového testu není kontraindikací léčby)
- Sekundární myelodysplázie po předchozí léčbě
- Předchozí autologní či alogenní transplantace krvetvorných buněk
- Refrakternost či nedostatečná délka odpovědi na fludarabin + cyklofosfamid nebo fludarabin + cyklofosfamid + rituximab (absence léčebné odpovědi či její trvání do 18 měsíců)
- Prokázaná přecitlivělost na některé z použitých léčiv
- Jiná závažná onemocnění dle uvážení lékaře
- Kortikoterapie v dávce vyšší než 10 mg/den prednisonu (či ekvivalentní dávky jiného kortikoidu)

## **Důvod pro snížení dávek chemoterapie**

Důvody pro redukcí dávek chemoterapie zahrnují zejména:

- Věk nad 65 let
- clearance kreatininu 30-70ml/min. dle rovnice Cockroft-Gaulta
- jakékoliv přidružené onemocnění, které dle názoru ošetřujícího lékaře může zhoršovat toleranci léčby (např. ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus apod.

## **Funkční zdatnost pacienta CIRS (cumulative illness rating scale)**

Jedná se o jednoduchý dotazník o 14 položkách , jehož cílem je kvantifikovat funkční zdatnost pacienta na základě přítomnosti a závažnosti orgánových postižení, která nesouvisejí primárně se sledovanou chorobou (v tomto konkrétním případě se tedy nebude jednat o orgánová poškození způsobená CLL/SLL).

Tato škála je nyní používána v celé řadě studií, (např. studie CLL-8<sup>14</sup>, CLL-9 Německé výzkumné skupiny pro CLL – [www.dcllsg.de](http://www.dcllsg.de) ) a umožňuje částečné porovnání hodnocených kohort pacientů z hlediska jejich funkční zdatnosti.

V rámci tohoto projektu budeme mimo jiné sledovat, zda-li hodnota CIRS umožní předvídat kvalitu života pacientů v průběhu léčby či výskyt komplikací léčby.

## 4. Shromažďování dat

Pro sběr dat budou použity tištěné či elektronické formuláře (Záznam pacienta) a dotazníky kvality života EORTC 30-QLQ, které budou vyplňovány pacienty.

Budou shromažďovány následující údaje:

- charakteristika CLL/SLL při zahájení léčby
- důvod redukce dávky chemoterapie
- stanovení funkční zdatnosti (CIRS), výkonnostní stav pacienta
- základní hematologické parametry
- použití rituximabu
- průvodní choroby a léky
- léčebná odpověď po 3 a 6 cyklech (event. při předčasném ukončení léčby)
- definované nežádoucí účinky (NÚ):
  - autoimunitní hemolytická anémie
  - infekční komplikace
  - sekundární myelodysplázie
  - sekundární nádory
  - jakékoliv další NÚ vedoucí k odkladu léčby/redukci dávek
  - podezření na neočekávaný či závažný NÚ
- progrese/relaps během následného 2letého sledování
- kvalita života (EORTC 30-QLQ a Spitzerův index kvality života pacienta)

## 5. Léčebná doporučení

### 1) Perorální varianta

Fludarabin (**Fludara** tbl 10 mg, Bayer-Schering) **20 mg/m<sup>2</sup>** p.o. D1-3, max. 40 mg (tedy celkově 60 mg/m<sup>2</sup>) ve dvou denních dávkách (např. tbl 10 mg 2-2-0)

Cyklofosfamid (**Cyclophosphamide** Orion tbl 50 mg) **150 mg/m<sup>2</sup>** p.o. nalačno D1-3 (tedy celkově 450 mg/m<sup>2</sup>) ve dvou denních dávkách nalačno (např. 3-3-0)

V případě podání rituximabu (**MabThera** inj. 100 mg, 500 mg, Roche) se doporučuje dávkování, které bylo použito v registračních klinických studiích pro CLL: **500 mg/m<sup>2</sup>** i.v. D1 (**375 mg/m<sup>2</sup>** v 1.cyklu)

### 2) Nitrožilní alternativa:

Fludarabin (**Fludara** inj 50 mg, Bayer-Schering) **12 mg/m<sup>2</sup>** i.v. D1-3, max. 25mg (tedy celkově 36 mg/m<sup>2</sup>)

Cyklofosfamid (**Endoxan** inj 200 mg, Baxter) **150 mg/m<sup>2</sup>** i.v. D1-3 (tedy celkově 450 mg/m<sup>2</sup>)

V případě podání rituximabu (**MabThera** inj. 100 mg, 500 mg, Roche) se doporučuje dávkování, které bylo použito v registračních klinických studiích pro CLL: **500 mg/m<sup>2</sup>** i.v. D1 (**375 mg/m<sup>2</sup>** v 1.cyklu)

Opakování léčebného cyklu po **28 dnech** při hodnotách ANC nad 1500/mm<sup>3</sup> a PLT nad 100 x 10<sup>9</sup>/l .

U pacientů s trombocytopenií při návratu počtu trombocytů na hodnoty před léčbou.

**Doporučený počet cyklů: 6**

### Doporučená podpůrná léčba:

**Antiemetika setronového typu** (např. ondansetron tbl 8 mg 2-3x denně nebo granisetron tbl 2 mg 1x denně) D1-3 a dále dle stavu nemocného a doporučení ošetřujícího lékaře. Alternativou je metoklopramid nebo thietylperazin 3x denně D1-3 a dále dle stavu nemocného

**Allopurinol** 300-600 mg/den v 1.cyklu léčby, dále dle hodnot urikémie

**Erythropoetiny a granulocytární růstové faktory** dle zvážení ošetřujícího lékaře



### **Protiinfekční profylaxe:**

Je doporučeno, aby vzhledem k rizikovosti sledované populace **všichni pacienti, zejména pak pacienti starší 65 let a v 2. a vyšší linii léčby**<sup>15</sup> dostávali profylaktickou léčbu:

**Sulfametoxazol/trimetoprim** tbl 960 mg 1-0-1 Po, St, Pá po dobu léčby a min. 2 měsíce po skončení léčby

**Aciklovir** tbl 400 mg 2x denně nebo **valaciklovir** cps 500 mg 1x denně po dobu léčby a min. 2 měsíce po skončení léčby

### **Doporučení pro ukončení léčby:**

- progrese na léčbě
- stabilní choroba po 3 cyklech
- dosažení kompletní remise v krevním obraze a kompletní regrese lymfadenopatie a hepato/splenomegalie
- neutropenie III. či IV. stupně dle CTC trvající déle než 4 týdny
- fludarabinem indukovaná autoimunní hemolytická anémie či trombocytopenie
- 2 epizody infekce III. či IV. stupně

### **Doporučení pro úpravu léčby**

#### **Snížení fludarabinu a cyklofosfamidu na 75 % výchozích dávek:**

- infekční toxicita III. nebo IV. stupně (tedy vyžadující hospitalizaci)
- prodloužená neutropenie či trombocytopenie III./IV stupně (tedy absolutní počet neutrofilů pod 1000/mm<sup>3</sup> a trombocytů pod 50 000/mm<sup>3</sup>) s nutností odložení léčby o déle než 14 dní

#### **Snížení fludarabinu a cyklofosfamidu na 50 % výchozích dávek:**

- vypočtená clearance kreatininu (rovnice dle Cockcroft-Gaulta) 30-70 ml/min.

**Dávka rituximabu se nesnižuje.**

#### **Odklad dalšího cyklu léčby max. o 4 týdny:**

ANC pod 1500/mm<sup>3</sup>, nejde-li o projev infiltrace dřeně  
Trombocyty pod 70 000/mm<sup>3</sup>, nejde-li o projev infiltrace dřeně  
Infekční komplikace

## 6. Sledování pacientů

Pacienti budou sledováni standardním postupem v souladu s mezinárodními doporučeními<sup>16</sup> a doporučeními ČS CLL.

### Doporučený rozsah vyšetření před zahájením léčby:

- Anamnéza, fyzikální vyšetření, výkonnostní stav
- Úplný krevní obraz a diferenciál
- Aspirát, ev. biopsie kostní dřeně
- Kompletní biochemie séra, sérové imunoglobuliny, přímý antiglobulinový test
- RTG hrudníku
- UZ břicha
- Stav infekčních onemocnění
- sérologie hepatitid: anti HAV, anti HCV, HBsAg
- Výpočet clearance kreatininu dle Cockroft-Gaultovy rovnice

### Fakultativní vyšetření:

- Cytogenetika (FISH) – del 13q, del 11q, +12, del 17p
- Mutační stav IgV<sub>H</sub> genů
- stanovení ZAP-70 a CD38

### Doporučení pro kontrolní vyšetření v každém cyklu léčby:

- Úplný krevní obraz a diferenciál přibližně v den 14 cyklu ( $\pm 5$  dní)
- Úplný krevní obraz, diferenciál a základní biochemie séra v den 28 cyklu ( $\pm 2$  dny)
- při vzestupu kreatininu nutno provést **nový výpočet clearance** případně snížit dávky chemoterapie

### Doporučení pro hodnocení léčebné odpovědi po 3 a 6 cyklech léčby:

- Fyzikální vyšetření
- Úplný krevní obraz a diferenciál
- Imunofenotypizace periferní krve, pokud klinická a hematologická odpověď ukazuje na kompletní odpověď
- RTG hrudníku, pokud klinická a hematologická odpověď ukazuje na kompletní odpověď a pokud byla na úvodním snímku patrná lymfadenopatie
- UZ břicha pokud klinická a hematologická odpověď ukazuje na kompletní odpověď a pokud bylo úvodní vyšetření patologické
- Aspirát (cytologie, imunofenotypizace) a biopsie kostní dřeně za 2 měsíce po splnění kritérií kompletní odpovědi dle NCI

## **Funkční zdatnost pacienta**

Funkční zdatnost pacienta před zahájením léčby bude sledována pomocí **dotazníku CIRS** (cumulative illness rating scale).

## **Kvalita života**

Dostupné údaje ukazují, že u pacientů s CLL vede dosažení kvalitní léčebné odpovědi ke zlepšení kvality života, což ukazuje na význam správně vedené léčby.

Pro účely toho projektu bude kvalita života sledována pomocí dvou nástrojů:

1. **Spitzerův index**
2. dotazník kvality života **EORTC QLQ-30**

Doporučený rozsah sledování kvality života

- před zahájení léčby
- po třetím cyklu léčby (re-staging)
- po ukončení léčby (včetně předčasného ukončení léčby)
- 1 rok po ukončení léčby

## 7. Hlášení nežádoucích účinků léčby

V rámci tohoto programu budou sledovány a hlášeny nežádoucí účinky, u kterých je zákonná povinnost hlášení (viz A), a nežádoucí účinky, které ovlivňují průběh léčby (viz B).

### A. Hlášení závažných a neočekávaných nežádoucích účinků

Povinnost hlásit podezření na nežádoucí účinky se vztahuje na zdravotnické pracovníky i na držitele rozhodnutí o registraci a je podrobně rozvedena v zákonu 378/2007 Sb. Podrobnosti týkající se těchto hlášení jsou uvedeny v pokynu „**Hlášení závažných a neočekávaných nežádoucích účinků**“.

### B. Hlášení klinicky významných nežádoucích účinků

Pro účely tohoto sledování budou klinicky významné nežádoucí účinky (NÚ) definovány jako:

- autoimunitní hemolytická anémie
- infekční komplikace
- sekundární myelodysplázie
- sekundární nádory
- jakékoliv další NÚ vedoucí k odkladu léčby
- jakékoliv další NÚ vedoucí k redukci dávek
- podezření na neočekávaný či závažný NÚ

*Poznámka: Uvědomte si prosím, že v praxi může, ale nemusí dojít k překryvu obou kategorií nežádoucích účinků, tzn. že jeden nežádoucí účinek může splňovat jak kritéria zákonné povinnosti hlášení, tak kritéria klinické významnosti stanovená pro toto sledování.*

## 8. Zpracování dat

Očekává se, že by v průběhu 2 let od zahájení náboru mohlo být do studie zařazeno **80-100** pacientů.

### Primární cíl

Primární cílem tohoto projektu bude vyhodnocení **kvality života sledovaných pacientů** pomocí standardních nástrojů (Spitzerův index, dotazník EORTC QLQ-30).

### Sekundární cíl

Sekundárním cílem tohoto projektu je stanovení **prediktivního vlivu funkční zdatnosti** pacienta na kvalitu života, bezpečnost a účinnost léčby.

Za tímto účelem budou zpracovávána následující data:

- hodnocení CIRS před zahájením léčby
- hodnocení kvality života pomocí Spitzerova indexu
- hodnocení kvality života pomocí dotazníku EORTC QLQ-30 četnost a závažnost sledovaných nežádoucích účinků
- údaje o léčebné odpovědi a přežití bez progresu

Pro zpracování dat budou použity metody deskriptivní statistiky. Data o nežádoucích příhodách/účincích budou vyhodnocena z hlediska frekvence, závažnosti, kauzality a jejich dopadu na další léčbu. Vzhledem k tomu, že analýza dat bude mít v projektu explorativní charakter, nebyla prospektivně stanovena velikost vzorku (výše uvedený počet pacientů je pouze odhadem zařaditelných vhodných pacientů).

Výsledky závěrečné analýzy použije Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii formou publikace v odborných časopisech nebo ústního sdělení na odborných seminářích či kongresech.

## 9. Literatura

- <sup>1</sup> Rai K, et al. N Engl J Med 2000;343: 1750–7
- <sup>2</sup> Eichhorst B, et al. Blood 2006;107:885–91
- <sup>3</sup> Shvidel L et al.. Leuk Lymphoma. 2003;44(11):1947-50.
- <sup>4</sup> Bocchia M,et al: Haematologica 1999; 84:716-720
- <sup>5</sup> Marotta G,et al: Haematologica 2000; 85:1268-1270
- <sup>6</sup> Fabbri A,et al: Br J Haematol 2007; 139(1):90-93
- <sup>7</sup> Fabbri A,et al: Hematol J 2004; 5, 472–474
- <sup>8</sup> Forconi F, et al: Hematol Oncol 2008; 26(4):247-51
- <sup>9</sup> Byrd J, et al. Blood 2005;105:49–53
- <sup>10</sup> Keating M, et al. J Clin Oncol 2005; 23:4079–88
- <sup>11</sup> Hallek M, et al: Blood 2008;112: Abstract 325
- <sup>12</sup> Robak T, et al. Blood 2008;112: late-breaking abstract 1
- <sup>13</sup> Foon KA et al.. J Clin Oncol. 2009;27(4):498-503
- <sup>14</sup> Hallek M, et al: Blood 2008;112: Abstract 325
- <sup>15</sup> Sandherr M, et al: Ann Oncol 2006; 17(7):1051-1059
- <sup>16</sup> Hallek M, et al.: Blood 2008; 111(13):5446-5456