

Redakční pošta

Kombinační režim fludarabin + cyklofosfamid u chronické B-lymfocytární leukemie

Reakce na článek Tóthová E, Kafková A, Guman T et al. Efekt a tolerancia kombinované léčby fludarabinom s cyklofosfamidom u chorých s chronickou lymfocytovou leukémiou. *Vnitř Lék* 2005; 51(1): 31–35.

L. Smolej

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK aFN, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Zmíněný článek dokládá vysokou úspěšnost moderního režimu FC (fludarabin + cyklofosfamid) v léčbě 1. linie u chronické B-lymfocytární leukemie (B-CLL), nicméně podle mého názoru se v něm vyskytuje několik diskutabilních témat. U B-CLL nejsou exprese CD38 ani výskyt cytogenetických abnormalit považovány za známky aktivního onemocnění (jak autoři uvádějí), ale za nepříznivé prognostické faktory, což není totéž – existuje řada nemocných, kteří sice mají laboratorně nepříznivé prognostické faktory, ale jejich onemocnění se přesto chová stabilně. Dále v práci není uvedeno, které cytogenetické abnormality byly detekovány, jakou metodou – klasickou cytogenetikou či FISH, a které z nich byly považovány za prognosticky nepříznivé – např. výskyt delecí 13q14 jako samostatné aberace není podle dosavadních poznatků považován za nepříznivý znak [9]. Autoři neuvádějí, jaká hranice byla zvolena pro rozlišení nízké a vysoké exprese CD38, což je stále předmětem diskusí [9]. V publikaci nebyly uvedeny další negativní prognostické faktory – zejména mutační stav genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu, který je spolu s klinickým stadiem a FISH v současné době naprosto zásadní pro stanovení prognózy onemocnění, a tedy i rozhodování o typu léčby [4].

Z hlediska terapie není jasné, proč autoři nepoužívali standardně žádná antiemetika, i když tento režim má nezanedbatelný emetogenní účinek [2]. Jsou zmíněni dva nemocní se zvracením III./IV. stupně dle WHO, autoři již neuvádějí, kolik nemocných mělo nauzeu/zvracení I./II. stupně. Otázkou je, zda bylo opodstatněné použít dávku cyklofosfamidu 300 mg/m², když posléze těžké infekce představovaly závažný problém, stejně jako ve studii O'Brienové [7]. Naproti tomu ve studii německé CLL skupiny se při použití dávky 250 mg/m² vyskytl v celém souboru nemocných pouze 1 případ herpes zoster [3].

Detekce minimální reziduální choroby (MRN) stanovením koexprese CD5/19 je v současnosti považována za nedostatečnou pro svou nízkou senzitivitu způsobenou mimo jiné přítomností normálních B-lymfocytů exprimujících CD5 v obvodové krvi. K určení MRN v řádu 1 : 105 lze dospět imunofenotypizačně pouze 4barevnou kombinací, např. CD5/19/23/79b užitou Rawstronem [8]. Z tohoto hlediska není překvapivé, že MRN byla detekována pouze u 4 z 22 nemocných v kompletní remisi. Senzitivní zhodnocení minimální reziduální nemoci je považováno za jeden z klíčových parametrů pro další rozhodování o léčbě, neboť nemocní s negativitou MRN mají signifikantně delší přežití [5].

I když režim FC přináší u B-CLL zlepšení léčebných výsledků v léčbě 1. linie, lze se obávat, že u nemocných s vysoce nepříznivými faktory, zejména abnormalitami p53, nebude léčebný efekt dostačující vzhledem k chemorezistenci [10]. V současné době probíhající randomizovaná studie CLL-8 německé CLL skupiny má za úkol posoudit efekt přidání rituximabu k režimu FC na léčebnou odpověď a celkové přežití [1]. Naše zkušenost s režimem FC v léčbě nemocných s B-CLL je velmi dobrá i u nemocných starších 65 let, pokud jsou v dobrém celkovém stavu a bez závažných komorbidit. Tuto kombinaci používáme na našem pracovišti v léčbě 1. linie v perorální podobě (fludarabin 40 mg/m², cyklofosfamid 250 mg/m²), která je „cost-effective“ [6] a navíc pro nemocné přináší komfort užívání chemoterapie doma. Nemocní jsou standardně zajištěni profylaktickými antiemetiky setronového typu a v protinfekční prevenci je u nemocných s anamnézou opakovaných infekcí podáván kotrimoxazol v dávce 2 × 960 mg 3krát týdně. V našem souboru se nevyskytlo ani zvracení, ani infekce III./IV. stupně (nepublikovaná data).

Literatura

1. Deutsche CLL Studiengruppe. Studienübersicht der DCLLSG. www.dcllsg.de
2. Frewin R, Turner D, Tighe M et al. Combination therapy with fludarabine and cyclophosphamide as salvage treatment in lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol* 1999; 104: 612–613.
3. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M et al. Fludarabine plus cyclophosphamide are an efficient treatment for advanced chronic

- lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *Br J Haematol.* 2001; 114: 342–348.
4. Montillo M, Hamblin T, Hallek M et al. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica* 2005; 90: 391–399.
 5. Moreton P, Kennedy B, Lucas G et al. Eradication of Minimal Residual Disease in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia After Alemtuzumab Therapy Is Associated With Prolonged Survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971–2979.
 6. NICE. Guidance on the use of fludarabine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia. Technology Appraisal Guidance – No. 29, 2001.
 7. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1414–1420.
 8. Rawstron AC, Kennedy B, Evans PA et al. Quantitation of minimal disease levels in chronic lymphocytic leukemia using a sensitive flow cytometric assay improves the prediction of outcome and can be used to optimize therapy. *Blood* 2001; 98: 29–35.
 9. Shanafelt T, Geyer S, Kay N. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL. *Blood* 2004; 103: 1202–1210.
 10. Sturm I, Bosanquet AG, Hermann S et al. Mutation of p53 and consecutive selective drug resistance in B-CLL occurs as a consequence of prior DNA-damaging chemotherapy. *Cell Death Differ* 2003; 10: 477–484.

MUDr. Lukáš Smolej

Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky LF UK a FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

e-mail: smolej@seznam.cz

Doručeno do redakce: 14. 4. 2005

Odpověď na list redakci

Smolej L. Kombinační režim fludarabin + cyklofosfamid u chronické B-lymfocytární leukémie.

Vnitř Lék 2005; 51(9): 1046–1047.

Tóthová E., Kafková A.

Klinika hematologie a onkohematologie Lekárskej fakulty UPJŠ a FNŠP, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc.

V súčasnosti nie sú pochybnosti o efekte kombinovanej liečby purínovým analógom – fludarabínom v kombinácii s cyklofosfamidom v 1. línii B-chronickej lymfocytovej leukémie (výsledky v dosiahnutí kompletnej remisie, ako aj molekulevej remisie). Avšak iba dlhodobé prežívanie (OS), ako aj prežívanie bez známk choroby (EFS) ukázu, ktorá liečba B-CLL bude považovaná za štandardnú [samotná kombinácia uvedených liekov?, pridanie monoklonových protilátok (MoAb)?, kombinácie FLU-CY s ASCT (kombinácia MoAb s transplantáčnym režimom)?, ev. nové lieky]. Naše klinické pracovisko bolo priekopníkom v aplikácii uvedenej terapie ako prvolíniovej liečby u B-CLL v SR, podobne ako v ČR OKH prim. MUDr. V. Kozu, CSc. z Plzne. V prácach zahraničných autorov bolo rozdielne dávkovanie oboch cytostatík, pretože liečba nebola považovaná za štandardnú. Môžeme len súhlasiť s MUDr. Smolejom, že fludarabin v dávke 40 mg/m² a cyklofosfamid (u nás) 300 mg/m² je možné súčasne podávať aj ambulantne, čo je „cost effective“ pre pracovisko s väčším komfortom pre pacienta.

V súlade s požiadavkami klasifikácie podľa SZO, je diagnostika B-CLL postavená na multiparametrickom princípe zhodnotenia morfológických, fenotypových a genotypových črt ochorenia, v korelácii s parametrami laboratórnych nálezov a klinickej manifestácie. V našom súbore bolo zaradených viac ako 50 % chorých do štádia III a IV podľa Raia – aj keď sú v súčasnosti zaraďovaní chorí s B-CLL do prognostických skupín podľa nových prognostických znakov, stagingové systémy boli vytvorené aj s cieľom odhadu priebehu a prognózy ochorenia. B-CLL je všeobecne považované za indolentné a so súčasnou terapiou len obtiažne vyliečiteľné ochorenie. Klinická prax však ukazuje na veľkú variabilitu priebehu ochorenia a jeho prognózy u individuálnych pacientov. Analýzy tzv. „vnútorných“ charakteristík buniek B-CLL, fenotypové a najmä genotypové štúdie ukázali, že B-CLL môže v zásade vznikať nádorovou transformáciou a proliferáciou 2 odlišných suppopulácií malých CD5+/CD23+ B-lymfocytov: „naivných či panenských“ čiže B1 lymfocytov (ktoré neprešli zárodočným centrom folikulu) alebo „pamäťových“ čiže B2 lymfocytov (v postgerminálnom štádiu vývoja). Diskriminácie poukazujú na významné rozdiely B1 vs B2 B-CLL tak v prognóze, ako aj v klinickom priebehu. Základnou otázkou je, akými metódami možno prispieť k identifikácii B1 ev. B2 pôvodu buniek s B-CLL.

Parametre fenotypovej analýzy, a to znaku CD38 metódou prietokovej cytometrie (pozitivita CD19+/CD38 by mala odrážať B1 diferenciáciu)? Pacienti s membránovou pozitivitou znaku CD19+/CD38 vykazujú všeobecne kratšie prežívanie a agresívnejší klinický priebeh ochorenia než pacienti s negativitou exprese CD38 antigénu. My sme považovali za pozitivitu exprese CD19+/CD 38 u B-LY hodnotu > 30 % v čase diagnózy B-CLL (Montserrat et al. Hematol J 2005; 4(Suppl. 3): 180–182).

V súčasnosti je jedným z najdôležitejších molekulovo–genetických parametrov (ktoré určujú prognostické podskupiny B-CLL) mutácia variabilných ťažkých reťazcov imunoglobulínov VH. Pri B-CLL možno v zásade definovať 4 podskupiny s podstatne rozdielnou dĺžkou prežívania, ktoré sú definované mutáciami v oblasti VH a deléciami na chromozómových ramenách 11q– 17p–. Genetické aberácie 11q a 17p sme našli iba u 4 pacientov a trizómie 12 (+12q) iba u 4 pacientov.

Vzhľadom na to, že išlo o chorých liečených v roku 1999, kedy sme rutinne nerobili mutačný stav VH génu, ani ďalší prognostický ukazovateľ ZAP-70, nebolo možné vyhodnotiť tieto ukazovatele v našom súbore chorých s B-CLL. Práve ZAP-70 je veľmi sľubným markerom, ostáva však veľa nezodpovedaných otázok, medzi ktoré patrí najmä vyriešenie hranice pre určenie pozitivity či negativity jeho exprese (20% hranica pozitivity?).

Detekcia minimálnej reziduálnej choroby (MRD) bola stanovená imunofenotypovo, aj 4parametrálnou analýzou u 67 % chorých. Chorí s MRD s vysokou denzitou CD20 antigénu boli autotransplantovaní s in vivo purgingom autológneho štepu (6/8) + udržiavacia liečba s MabTherou (6krát), z nich 3 sú v kompletnej molekulovej remisii B-CLL s mediánom 11 mesiacov. U 2 pacientov sme zaznamenali relaps po 27 mesiacoch od ASCT.

FLU-CY režim nepovažujeme za vysoko emetogénny, preto ani v súčasnosti nerobíme profylaxiu antiemetikami u každého pacienta. Väčšina pacientov t.č. však dostáva kombinovaný režim s p.o. aplikáciou fludarabinu.

Ďakujeme autorovi za cenné pripomienky a tešíme sa, že práca vzbudila ohlas. Zároveň nás teší, že jej citácia bola uvedená aj v Hematological Oncology, 2005 ako aj citácia na Medzinárodnom sympóziu MabThera own event, Praha, 2004.

Za autorský kolektív

*prof. MUDr. E. Tóthová, CSc., MUDr. A. Kafková
Klinika hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a FN L. Pasteura
Tr. SNP 1, 040 66 Košice, Slovenská republika
e-mail: etothova@post.sk*

Doručeno do redakce: 14. 6. 2005

„Editorialmánie“

J. Stránský

I. interní klinika 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Patřím řadu let k dosti pravidelným čtenářům Vnitřního lékařství (VL) a občas také přispěji původním článkem nebo zprávou o nějaké novince. Celkem jsem poslal VL 17 článků. Jsem přesvědčen o tom, že úroveň VL má stoupající tendenci a počátkem letošního roku doznal časopis i významnou formální změnu, která je velmi pěkná a začíná se tak podobat zahraničním periodikům. Velký podíl na tom jistě má současný šéfredaktor prim. MUDr. Petr Svačina, jehož si velmi vážím.

Všiml jsem si ale jedné podstatné změny, k níž došlo přibližně v posledních dvou letech: místo původních prací rapidně stoupl počet editorialů a přehledných referátů, které významně převyšují počet originálních sdělení. ...počet editorialů rapidně stoupá, zatímco počet přehledných referátů se udržuje přibližně na stejné úrovni. ...To považuji za neobvyklé. Proč? Vybral jsem 15 časopisů z vysoce prestižního New England Journal of Medicine (NEJM) z letošního roku (jehož Impact Factor je úctyhodný – 34,833), porovnal stejné typy článků a spočítal jejich průměrné zastoupení. V každém týdně čísle NEJM jsou v průměru 4 původní články, 0,7 kazuistik, 1,6 přehledných článků nebo soubor-