

Akutní lymfoblastová leukemie: historie a současnost

C. Šálek, D. Šponerová, J. Soukupová Maaloufová

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) je v dospělém věku vzácným nádorovým onemocněním. Její léčba v posledních 60 letech zaznamenala objev prvních přírodních látek s cytostatickým účinkem, zavedení multikomponentní chemoterapeutické léčby, začlenění alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk do konsolidační léčby a přizpůsobení intenzity léčby definovaným rizikovým skupinám. V současnosti je základním terapeutickým principem individualizovaná léčba. Moderní protokoly stavějí na prognostickém významu minimální reziduální nemoci a u specifických skupin ALL využívají nová léčiva, jako inhibitory tyrozinových kináz, monoklonální protilátky a nové formy negenotoxických agens. Dlouhodobé přežití pacientů se tak významně zlepšilo od < 1 % před 60 lety až k současným přibližně 40 %.

Klíčová slova: akutní lymfoblastová leukemie – rizikové faktory – minimální reziduální nemoc – léčba – transplantace krvetvorných kmenových buněk – historie ÚHKT

Acute lymphoblastic leukemia: past and present

Summary: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rare neoplasm in adults. Its treatment has seen dynamic developments ranging from the discovery of first compounds with cytostatic effect through to the introduction of multicomponent chemotherapy, incorporation of hematopoietic stem cell transplantation into postconsolidation therapy as well as dose intensity adjustment according to defined risk groups. The basic therapeutical principle of present treatment strategies is an individualised approach. Modern protocols build on the prognostic significance of minimal residual disease and incorporate new drugs such as tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies or new forms of non-genotoxic drugs, for specific ALL subgroups. Long-term survival has significantly improved from < 1% 60 years ago to ~ 40% at present.

Key words: acute lymphoblastic leukemia – risk factors – minimal residual disease – therapy – hematopoietic stem cell transplantation – history of UHKT

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) je onemocnění vyskytující se nejčastěji v dětském věku, kde čítá 25 % ze všech nádorových onemocnění. Vrcholu incidence dosahuje mezi 1. a 5. rokem věku. V této věkové skupině je incidence 7,7/100 000. V dospělosti představuje ALL jen 1 % nádorových onemocnění, incidence čítá kolem 1 případu na 100 000 obyvatel a v průběhu života se významně nemění. Vývoj léčby ALL dětského věku v průběhu posledních 50 let je jedním z nejúspěšnějších příběhů v onkologii v éře chemoterapie. Pětileté přežití dětských pacientů vzrostlo z 3 % v roce 1964 na 57 % v letech 1975–1977 a dále až na > 90 % v současnosti [1]. V dospělém věku se pozitivní trend zavádění nových léčebných protokolů odráží na celkovém přežití pacientů značně pomaleji. V současnosti dosahuje 5letého přežití přibližně 35 % pacientů ve věku 18–60 let. Zatím nepokořeným, zdá se však, že realistic-

kým cílem specializovaných pracovních skupin je dosažení 5letého přežití 50 % nemocných. Cesta, která byla za tímto účelem nastoupena, je definována individualizovanou a cílenou léčbou.

Historie

Dějiny léčby ALL se začaly psát ve 40. letech 20. století souběžně s dějinami chemoterapie. První látkou použitou v léčbě dětské ALL byl aminopterin v Sidney Farber Hospital v Bostonu. Aminopterin je sloučenina příbuzná kyselině listové bránící replikaci nádorové DNA. Následoval objev dalších sloučenin s cytostatickým účinkem: metotrexátu, asparaginázy, 6-merkaptopurinu. Současně byl popsán antileukemický účinek steroidů. Asparagináza, enzym degradující esenciální aminokyselinu asparagin na kyselinu asparagovou, byla objevena při laboratorních experimentech inhibice růstu lymfomů morčecím sérem. Kolem roku

1950 byl Georgem Hitchingsem a Gertrudou Elionovou objeven 6-merkaptopurin, který se stal prvním syntetickým a dosud užívaným protileukemickým lékem. Vznikl záměnou kyslíkového atomu za atom síry v molekule diaiminopurinu, který byl spolu s tioguaninem výzkumně používán k narušení syntézy DNA. Remise byly krátkodobé, pacienti nepřežívali déle než 1 rok. V polovině 50. let minulého století byly s cílem zlepšit výsledky protinádorové léčby založeny první kooperativní studijní skupiny, které začaly otvírat klinické studie. Byly to Acute Leukemia Group A (později Children's Cancer Group – CCG), Acute Leukemia Group B (později Cancer and Leukemia Group B – CALGB) a Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (později Southwest Oncology Group – SWOG) [2].

V 60. letech minulého století byl při studiu hypoglykemických stavů u hově-

zího dobytka objeven myelosupresivní účinek vincristinu, alkaloidu barvínku menšího. Dětské pacienty s ALL dosahovali na léčbě vincristinem remisí v 60 %, v kombinaci s prednisonem až v 90 %. Přidáním L-asparaginázy do kombinace s předchozími 2 léčivými došlo k prodloužení délky trvání remise. Koncem 60. let 20. století začali lékaři ze St. Jude Children's Research Hospital v Memphisu s profylaktickou léčbou centrálního nervového systému, zpočátku radiací, později též intratekální chemoterapií.

K zásadnímu zlepšení výsledků terapie ALL došlo v 70. letech minulého století. Byla zaznamenána první vyléčení, celkové přežití dětských pacientů přesáhlo 50% hranici. Od 80. let minulého století začaly vznikat protokoly zohledňující rizikové skupiny ALL, do praxe vstoupila alogenní transplantace krvetvorby (alo-HSCT). V 90. letech 20. století došlo k zásadnímu prohloubení znalostí molekulárně biologické podstaty ALL, byl vyvinut jednotný systém hodnocení rizika, byla intenzifikována konsolidační léčba, po vzoru dětských protokolů byly navýšeny dávky jednotlivých chemoterapeutik. Na přelomu tisíciletí vstoupily na scénu inhibitory tyrozinových kináz, které zásadně změnily prognózu pacientů s Ph⁺ ALL, objevily se nové, účinnější formy léků (např. pegylovaná asparagináza), do klinické praxe vstoupil koncept minimální reziduální nemoci.

V současnosti je léčba ALL definována individuálním přístupem založeným na hodnocení konkrétních rizikových faktorů a časně odpovědi na léčbu. Tato strategie umožňuje zařadit cílená léčiva (např. monoklonální protilátky, nelarabin) do protokolů, snížit intenzitu léčby při příznivém průběhu reziduální choroby, a tím předejít závažné toxicitě na jedné straně, nebo naopak intenzitu navýšit (např. zařazením nových léčiv, alo-HSCT) při suboptimální odpovědi s cílem předejít relapsům na straně druhé. Objektivní zhodnocení výsledků individualizované léčby dospělých pacientů s ALL přine-

sou až závěry právě probíhajících klinických studií.

Současnost

Prognostické faktory

Leukocytóza

Počet leukocytů v době diagnózy odráží nádorovou nálož a proliferační aktivitu. Je prediktivním faktorem pro dosažení kompletní remise (CR) po indukční léčbě, délku bezpříznakového přežití (EFS), přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS). Většina pracovních skupin považuje za rizikový faktor počet leukocytů $> 30 \times 10^9/l$ u B prekurzorové ALL (BCP-ALL) a $> 100 \times 10^9/l$ u T-ALL [3].

Věk

Výsledky léčby ALL se zhoršují s věkem. Tento trend odráží rozdílnou biologickou povahu onemocnění v různých věkových skupinách, častější výskyt dalších rizikových faktorů (přítomnost Ph chromozomu je nalézána u 25 % dospělých, ale jen u 3 % dětských ALL; počet leukocytů v době diagnózy je u dětských pacientů významně nižší než u dospělých), v neposlední řadě pak i nižší toleranci intenzivní léčby u starších pacientů. Posledně jmenovaný faktor podmiňuje vyšší úmrtnost dospělých pacientů v průběhu indukční léčby [4]. Prognosticky nepříznivou skupinu pacientů představují starší dospělí ve věku > 55 let, kteří dosahují 3letého přežití jen ve 20 %. Nejlepších výsledků dosahují mladí dospělí (< 25 let) léčení podle pediatrických protokolů.

Imunofenotyp

BCP-ALL s negativitou znaku CD10⁺ definuje pro-B fenotyp, který je zpravidla spojen s přítomností translokace t(4;11), jež je nositelkou vyššího prognostického rizika. ALL s pozitivitou „common“ antigenu CD10⁺ definuje skupinu s významně lepší prognózou oproti ostatním BCP-ALL, pakliže byla vyloučena přítomnost fúze BCR/ABL (Ph chromozom). Ph⁺ ALL představují skupinu s velmi vysokým rizikem. Malignity se zralým fenotypem

s přítomností monotypického povrchového imunoglobulinu slg⁺ jsou označovány jako leukemie/lymfomy Burkittova typu a patří mezi nejagresivnější lidské malignity, avšak v éře léčby monoklonálními protilátkami se jejich prognóza významně zlepšila.

T-ALL se častěji vyskytují v mladším věku, jsou častěji doprovázeny vyšším počtem leukocytů při diagnóze a extramedulárním postižením (infiltrací CNS, mediastinálním tumorem). Prognóza vyjádřená parametry OS a EFS je obecně lepší než u BCP-ALL [3]. Přítomnost znaku CD1a⁺ (kortikální neboli thymická T-ALL) definuje příznivou prognostickou skupinu, zatímco pro-, pre- nebo zralý fenotyp (CD1a⁻, CD3⁻/CD3⁺) určují skupiny s vyšším rizikem [5].

Cytogenetika

Konvenční cytogenetické vyšetření, dnes standardně doplňované cíleným vyšetřením prognosticky relevantních přestaveb metodami fluorescence in situ (FISH), definuje rizikové skupiny pacientů s pozitivitou filadelfského chromozomu t(9;22), s translokací t(4;11) či jinou přestavbou MLL genu, monosomií 7. chromozomu a nízkou hypodiploidií či blízkou triploidií. Většina dospělých pacientů s ALL spadá do prognosticky intermediární skupiny s normálním karyotypem či hyperdiploidií [6].

Doba do dosažení kompletní remise

Oproti výše uvedeným prognostickým faktorům, které popisně charakterizují leukemickou populaci v době diagnózy, je hodnocení doby do dosažení kompletní remise faktorem hodnotícím časnou individuální odpověď pacienta na podanou chemoterapii. Vyčleňuje prognosticky příznivou skupinu pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise po 1. léčebném cyklu, tedy v průběhu 3–5 týdnů od zahájení léčby. Obdobně odrážejí časnou léčebnou odpověď i další parametry, jako např. odpověď na kortikosteroidní prefázi hodnocenou přítomností blastů v pe-

riferční krvi (zpravidla po týdnu) či v kostní dřeni (zpravidla po 14 dnech). Nej přesněji však míru terapeutické odpovědi hodnotí dynamika minimální reziduální nemoci [7,8].

Koncept minimální reziduální nemoci

Maligní buňky, které setrvávají v organizmu i po dosažení kompletní hematologické remise a nejsou detekovatelné standardními diagnostickými metodami, jsou označovány za minimální reziduální nemoc (MRN) [9]. Její detekce a kvantifikace byla umožněna rozvojem dostatečně citlivých molekulárně genetických a imunofenotypizačních metod. Řada studií prokázala, že přetrvávající nebo znovu se objevivší MRN je samostatným a klinicky zásadním rizikovým faktorem, na jehož základě je možné stratifikovat pacienty do nových prognostických skupin bez ohledu na tradiční rizikové faktory (počet leukocytů v době diagnózy, imunofenotyp, cytogenetika). Pro sledování MRN jsou v současnosti vhodné 3 metody:

1. analýza a kvantifikace klonálních přestaveb imunoglobulinů a T buněčných receptorů (Ig/TCR),
2. analýza a kvantifikace specifických fúzních genů a
3. detekce specifického leukemického imunofenotypu pomocí multiparametrové průtokové cytometrie.

Analýza klonálních přestaveb imunoglobulinů a T buněčných receptorů (Ig/TCR)

Během časného vývoje B- a T-lymfocytů dochází k přestavbám genů pro imunoglobulinové řetězce a T buněčné receptory. Dochází k tzv. rekombinaci, kdy se z řady alternativních kódujících sekvencí vytváří definitivní sekvence složená ze segmentů V (variable), D (diversity) a J (joining). Oblasti DNA, které spojují jednotlivé segmenty, se označují jako N segmenty. Vznikají náhodnými insercemi či delecemi, jsou značně heterogenní a představují genetický „otisk prstu“ specifický pro jeden konkrétní buněčný klon. U ALL je

možné se pokusit detekovat konkrétní V(D)J přestavbu Ig/TCR, která charakterizuje příslušný lymfoblastický klon, tuto přestavbu sekvenovat a navrhnout primery pro polymerázovou řetězovou reakci (PCR) tak, aby ve výsledném transkriptu byl obsažen specifický N segment. Pomocí kvantitativní PCR v reálném čase (RQ-PCR) lze pak detekovat MRN se senzitivitou v rozmezí 10^{-4} – 10^{-5} [10,11].

Metoda stanovení přestaveb Ig/TCR pomocí RQ-PCR je v současnosti standardizovaná jak technologicky, tak ve smyslu interpretace výsledků. Byly definovány podmínky pro stanovení senzitivity a kvantitativního rozmezí metody, které musejí být referovány spolu s každým výsledkem [12]. Pouze hodnoty MRN uvnitř kvantitativního rozmezí mohou být podkladem pro rozhodování v klinické praxi, např. pro stratifikaci rizika a rozhodování o změně léčby. Výhodou metody je použití stabilní DNA jako výchozího materiálu a skutečnost, že může být použita u většiny BCP-ALL a T-ALL. Senzitivita zpravidla o 0,5–1,0 logaritmus převyšuje citlivost průtokové cytometrie. Riziko falešné positivity či negativy z důvodu klonální evoluce je relativně nízké, přesto se doporučuje pro účely sledování MRN identifikovat 2 specifické přestavby. Největší nevýhodou metody je její časová a finanční náročnost, stejně jako vysoké požadavky na erudici lidských zdrojů.

Kvantifikace transkriptu fúzních genů

Fúzní geny, jako např. *BCR/ABL*, *MLL/AF4*, *E2A/PBX*, u dětí *TEL/AML1*, představují ideální cíl pro detekci MRN. Jsou specifické pro leukemickou populaci a nejsou přítomny v nenádorových buňkách. Zásadní nevýhodou je fakt, že jsou nalézány jen u 30–40 % BCP-ALL a u T-ALL nejsou běžně detekovány. V klinické praxi je nejčastěji využíváno kvantitativní detekce transkriptu *BCR/ABL* minor u Ph⁺ ALL. Výhodou je využití standardních primerů a sond i vysoká senzitivita (až 10^{-6}). Možné

komplikace plynou z použití RNA, která je náročnější na laboratorní zpracování z důvodu nestability a rizika kontaminace. Problematická může být i interpretace výsledků, neboť vyšší hodnoty transkriptu *BCR/ABL* mohou odrážet jak vyšší (reziduální) leukemickou nálož, tak vyšší míru transkripce v jedné leukemické buňce. Navíc dosud nebyly definovány minimální technické požadavky ani koncept kvantitativního rozmezí, které by zaručovaly standardní hodnocení validity výsledků pro klinickou interpretaci [13].

Multiparametrová průtoková cytometrie

Identifikace povrchových a cytoplazmatických znaků aberantně expri-movaných na leukemických blastech (tzv. LAIP – leukemia associated immunophenotype) umožňuje jejich následnou monitoraci s cílem detekovat MRN metodou průtokové cytometrie. Leukemický imunofenotyp se daří popsat v 90 % BCP-ALL a ve více než 95 % T-ALL. Senzitivita je z principu metody, která detekuje skupinu (cluster) buněk nesoucí tíž imunofenotyp, o 1 logaritmus nižší než metody RQ-PCR. Při použití standardních 4barevných průtokových cytometrů je tedy 10^{-3} – 10^{-4} . Stanovení MRN na přístrojích s vícebarevným měřením (≥ 8) je technicky náročnější, roste však jeho senzitivita. Metoda je krom možnosti širokého využití výhodná i nižší cenou, menšími nároky na technické provedení a rychlostí (výsledky jsou k dispozici týž den). Nevýhodou je riziko falešné positivity z důvodu možné podoby leukemického fenotypu s fenotypem regenerujících nemaligních blastů, stejně jako riziko falešné negativy z důvodu modulace fenotypových znaků v průběhu indukční léčby. Podobně jako v případě detekce transkriptu fúzních genů nebyla dosud monitorace MRN průtokovou cytometrií mezinárodně standardizována. S cílem zaručit srovnatelnost výsledků mezi různými laboratořemi se o vypracování standardů pro detekci MRN po-

mocí imunofenotypizačních metod paralelně snaží 2 pracovní skupiny (EuroFlow a I-BFM-ALL-FLOW-MRD-Network) [14].

Jelikož dosavadní klinické studie potvrdily významnou prognostickou váhu MRN v terapii ALL dětského i dospělého věku, bylo nutné definovat obecně platná kritéria pro hodnocení MRN odpovědí. Tato byla vypracována panelem expertů v průběhu mezinárodního konsenzuálního sympozia konaného v září roku 2008 v německém Kielu a byla publikována v časopise *Leukemia* [13]. Jsou platná pro hodnocení MRN kvantifikací specifického transkriptu Ig/TCR za předpokladu, že byly dodrženy minimální technické požadavky na tuto metodu [12]. Definovány byly následující pojmy:

- **kompletní MRN odpověď:** dosaženo MRN negativity;
- **perzistující MRN:** přetrvává pozitivita MRN v kvantitativním rozmezí, a to minimálně ve 2 časových bodech, mezi nimiž byla podána léčba (např. chemoterapeutický cyklus);
- **MRN relaps:** MRN pozitivita v kvantitativním rozmezí, která byla naměřena po předchozím období MRN negativity.

Pokud by na základě změny stavu MRN mělo dojít ke změně léčebného přístupu, doporučuje panel expertů hodnotu MRN ověřit ze 2 nezávislých odběrů.

Léčba

Indukční léčba

Cílem indukční léčby je navození kompletní remise. Té je za použití současných protokolů dosaženo u > 90 % pacientů se standardním rizikem a > 75 % pacientů s vysokým rizikem. Po vzoru pediatrických protokolů skupiny Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) je složena z prefáze a 2 indukčních cyklů. Prefázi tvoří kortikosteroidy, někdy v kombinaci s nízkými dávkami cyklofosfamidu. Umožňuje redukci nádorové masy před zahájením intenzivní chemoterapie, definuje příznivou pro-

gnostickou skupinu pacientů dobře odpovídajících na léčbu prednisonem a poskytuje čas na provedení řady specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika. Základními stavebními kameny 1. indukčního cyklu jsou vincristin, prednison a antracyklinové chemoterapeutikum, které bývají doplněny asparaginázou a cyklofosfamidem. Prednison může být nahrazen dexametasonem pro vyšší aktivitu v centrálním nervovém systému, nicméně zvyšuje riziko systémových infekcí v neutropenickém období. Klasická asparagináza je s výhodou nahrazována pegylovanou formou pro delší účinnost i menší výskyt alergických reakcí. Intenzivní první indukční cyklus nese vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, a vyžaduje proto účinnou podpůrnou léčbu. Kombinovaná antiinfekční léčba může být doplněna konkomitantní stimulací granulopoézy růstovými faktory. Druhý indukční cyklus kombinuje cyklofosfamid, cytarabin a merkaptopurin, u pacientů v neremisním stavu bývá nahrazen intenzivnějším protokolem. Paralelně probíhá profylaktická terapie centrálního nervového systému (intratekální chemoterapie, radioterapie nebo kombinace obou metod) [15].

Konsolidační léčba

Standardem konsolidační léčby je 6–8 chemoterapeutických cyklů, které kombinují podání vysokodávkovaného metotrexátu (1–3 g/m²), cytarabinu (1–3 g/m²) a asparaginázy. Jeden či 2 konsolidační cykly kopírují schéma indukčních bloků (tzv. reindukce). U rizikových skupin ALL je součástí konsolidační léčby transplantace krvetvorných kmenových buněk (viz dále).

Udržovací léčba

Po skončení konsolidační léčby následuje zpravidla 2 roky trvající perorální udržovací terapie sestávající z denního podávání merkaptopurinu a týdenního podávání metotrexátu. Udržovací léčba je dle některých protokolů periodicky intenzifikována podáním vin-

cristinu či prednisonu. S výjimkou zralé B-ALL (Burkittovy leukemie/lymfomu) vede vynechání udržovací léčby k navýšení počtu relapsů.

Transplantace krvetvorných kmenových buněk

ALL byla historicky první chorobou, u níž byla popsána reakce štěpu proti leukemii (GvL efekt) [16]. Právě přítomnost GvL efektu a probíhající chronická reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) vysvětlují kurativní účinek alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (alo-HSCT). Zastánci radikálního přístupu k transplantacím navrhuji provést alo-HSCT všem pacientům s ALL, kteří mají HLA shodného sourozence, s odkazem na skutečnost, že antileukemický efekt alo-HSCT převyšuje účinnost samotné chemoterapie či autologní transplantace (ASCT). Incidence relapsů po alo-HSCT je < 30 %, avšak s transplantací asociovaná mortalita (TRM) dosahuje 20–35 %. Několik prospektivních randomizovaných studií nepotvrdilo lepší výsledky SR i HR pacientů léčených alo-HSCT oproti pacientům léčeným samotnou chemoterapií. Recentní doporučení zastánců tohoto přístupu navrhuje alo-HSCT u všech mladých SR pacientů s HLA shodným sourozeneckým dárce [17].

Střízlivější přístup přihlíží k nezanedbatelným komplikacím alo-HSCT, zejména 20–35% mortalitě, značné morbiditě a pozdním komplikacím, které snižují kvalitu života pacientů, a doporučuje indikaci alo-HSCT rezervovat pro rizikové skupiny pacientů [18]. Přitom HLA shodný sourozenec a HLA shodný nepříbuzný dárce jsou co se týče potransplantačních komplikací, považováni za ekvivalentní dárce. Historicky byli indikováni především pacienti s Ph⁺ ALL, ALL s dalšími rizikovými cytogenetickými odchylkami, např. t(4;11), s rizikovým imunofenotypem nebo vysokým počtem leukocytů při diagnóze. V Evropě obecně přijímaný trend stratifikace rizika dle MRN dal vzniknout protokolům, v nichž má

alo-HSCT místo u těch pacientů, kteří nedosáhnou kompletní MRN odpovědi, a to jak v SR, tak i HR skupině. MRN v moderních protokolech získává výsostnou pozici mezi rizikovými faktory a dle některých dat přebíjí prognostický význam klasických rizikových faktorů. Úspěšnost alo-HSCT u MRN pozitivních pacientů dosahuje 35–60 % a koreluje se stavem MRN po transplantaci.

Zastánci specifického přístupu k mladým dospělým pacientům doporučují terapii inspirovanou pediatrickými protokoly, které i u HR pacientů praktikují větší počet intenzivních chemoterapeutických cyklů a alo-HSCT indikují až v léčbě relapsu po dosažení 2. kompletní remise. I když jsou výsledky alo-HSCT ve skupině mladých dospělých nejlepší, je mottem tohoto přístupu předejít akutní, s transplantací asociované mortalitě a dlouhodobým chronickým nežádoucím účinkům [19].

ASCT je alternativou konsolidační léčby u HR pacientů, kteří nemají vhodného dárce. Předpokladem provedení ASCT je získání autologního štěpu po dosažení remisního stavu a vyloučení přítomnosti MRN ve štěpu. Vyšší účinnost ASCT oproti chemoterapii nebyla v prospektivních studiích jednoznačně potvrzena [20].

Ph pozitivní ALL

ALL s fúzním genem *BCR/ABL* je historicky považována za leukemii s velmi vysokým rizikem (VHR). Při léčbě samotnou chemoterapií dosahovalo celkové přežití < 20 %, v éře alo-HSCT se zvýšilo na 30 %. K zásadní změně v prognóze pacientů s Ph⁺ ALL došlo v éře inhibitorů tyrozinových kináz (TKI). Prvním TKI v klinické praxi byl imatinib (preparát Glivec®), jehož začlenění do kombinované léčby spolu s chemoterapií vedlo k navýšení kompletních remisí ze 75 % na 90 %. Procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo 10násobně, z 5 % na 50 %. Významně stoupl podíl pacientů, kteří dospěli k alo-HSCT. Výsledky transplantací mohou být dále zlepšeny udržovací léč-

bou imatinibem po alo-HSCT plošně nebo při pozitivitě MRN. Tento přístup čeká na zhodnocení v randomizovaných studiích. Léčba imatinibem s komitativní chemoterapií a následnou alo-HSCT je nyní standardem léčby Ph⁺ ALL dospělých. Opatrně se objevují názory, zda alo-HSCT v éře TKI nadále přináší benefit stran přežití, zejména ve skupině mladých dospělých, pacientů *BCR/ABL* negativních a pacientů s vysokým rizikem peritransplantační mortality [21–23].

Dalším průlomem v terapii Ph⁺ ALL bylo zjištění, že TKI v monoterapii jsou schopny navodit kompletní remisi (CR). Studie s imatinibem (se současně podávanými kortikosteroidy, nebo bez nich) u starších pacientů vedly k dosažení CR v 90–100 % případů [24]. Podobných výsledků bylo dosaženo při léčbě dasatinibem (TKI 2. generace) [25]. Ambulantní perorální léčba vedla ke zlepšení kvality života a vyřadila závažné toxické komplikace, včetně úmrtí v průběhu indukční léčby. Problémem zůstává vysoká incidence relapsů. Hledání optimální postremisní léčby (s i bez alo-HSCT) je předmětem probíhajících klinických studií.

Relaps Ph⁺ ALL v éře TKI je často doprovázen vznikem mutací v tyrozinikinázové doméně *BCR/ABL* vedoucích k rezistenci vůči TKI. Většina mutovaných klonů je dosud citlivá na TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib), které lze nasadit v záchranné terapii. Problémem jsou mutace rezistentní i k těmto preparátům. Strategií, která má předejít vzniku mutovaných klonů, je negenotoxická léčba, která spočívá v eliminaci antracyklinů a alkylačních agens [26].

Cílená léčba

V poslední dekádě se objevila řada léků, které mají potenciál stát se součástí léčebných protokolů pro ALL. Řada z nich je cílená jen na konkrétní typ ALL definovaný jejím fenotypem. V léčbě BCP-ALL s koexpresí znaku CD20⁺ nalézá místo monoklonální pro-

tilátka anti-CD20 (rituximab) [27]. Po přidání rituximabu do kombinované léčby u CD20⁺ BCP-ALL bylo sice zaznamenáno stejné procento kompletních remisí, remise však byly časnější, trvalejší a pacienti ve větší míře dosahovali molekulární remise. Ve skupině BCP-ALL je v rámci studií zkoušena bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19/CD3 blinatumomab [28]. Vazbou na CD19 antigen B prekurzorových buněk a CD3 molekulu cytotoxických T-lymfocytů zprostředkovává lýzu proliferujících i dormantních B prekurzorových buněk. V pilotních studiích byla potvrzena schopnost blinatumomabu navodit molekulární remisi u pacientů s perzistující MRN či molekulárním relapsem, efektivní je i u relabujících či refrakterních BCP-ALL. U relabujících či refrakterních T-ALL byl s úspěchem podáván nový nukleosidový analog nelarabin [29]. Jedná se o proléčivo, které je v organismu metabolizováno na 9-β-D-arabinofuranosylguanin, jenž inhibuje syntézu DNA.

Zkušenosti ÚHKT (1992–2012)

V letech 1992–2002 byly v léčbě ALL v ÚHKT používány protokoly pracovní skupiny GET-LALA (Groupe d'Etude et de Traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte). Podle protokolu LALA-83 [30] bylo v letech 1992–1996 léčeno 20 pacientů, dalších 33 pacientů bylo léčeno v letech 1996–2002 podle protokolu LALA-94 [31]. Výsledky léčby 53 pacientů byly hodnoceny souborně. Do skupiny se SR náleželo 7 pacientů, do HR 46 pacientů. Kompletní remise po indukční léčbě dosáhlo 30 (57 %) pacientů, po záchranné léčbě 8 pacientů, celkem tedy 38 (72 %) pacientů. Bez odpovědi zůstalo 15 (28 %) pacientů. Zrelabovalo 19/38 (50 %) pacientů. Medián trvání CR byl 8 měsíců (1,5–131 měsíců), medián přežití 25 měsíců. Druhé kompletní remise dosáhlo 7/19 (37 %) pacientů, z nichž 2 podstoupili ASCT a 3 alo-HSCT. Celkové přežití ve 2 letech bylo 42 %, ve SR 80 %, v HR sku-

pině 39 % ($p = 0,0341$). Separátně byla hodnocena skupina HR pacientů. Náleželo sem 46 (87 %) pacientů, z nichž 23 (50 %) dosáhlo 1. CR po indukční léčbě a dalších 9 po záchranné terapii, celkem tedy 32 (70 %) pacientů. Bez odpovědi zůstalo 14 (30 %) pacientů. Zrelabovalo 20/31 (63 %) pacientů.

Data z University of California Medical Center v San Franciscu, která ukazovala > 90 % dosažených remisí a 5leté přežití přesahující 50 %, byla natolik fantastická, že byl v ÚHKT v letech 2003–2006 používán protokol 8707 Charlese Linkera [32]. Celkem dle něj bylo léčeno 22 pacientů s průměrným věkem 44,5 roku (19–61 let). Ve skupině HR bylo 10 pacientů, SR 9 pacientů a LR 3 pacienti. V průběhu indukčního a 1. konsolidačního cyklu zemřelo 8 (36 %) pacientů, všichni na infekční komplikace. Pro velké množství infekčních a toxických komplikací dokončili protokol jen 3 (14 %) pacienti. Pět (23 %) pacientů bylo převedeno na léčbu podle méně toxického protokolu hyper-CVAD, 9 (41 %) podstoupilo alo-HSCT (z toho 4 s Ph⁺ ALL).

V Linkerově protokolu nebylo možno z důvodu vysoké toxicity na neselektované populaci dospělých pacientů dále pokračovat. Přírozonou odpovědí na progresivní trend stratifikace rizika dle průběhu MRN se v roce 2006 stalo připojení k Německé multicentrické skupině pro léčbu ALL dospělých (GMALL) vedené prof. Dietrichem Hoelzerem. ÚHKT se poprvé v historii stal přírodním participantem velké národní akademické studie s možností sdílet zkušenosti získané na tisících léčených pacientů a s přístupem k průběžným analýzám, které umožňují protokol pružně modifikovat. Podmínkou účasti na protokolu založeném na hodnocení MRN byla možnost jejího standardizovaného hodnocení mezinárodně akreditovanou laboratoří, kterou se podařilo splnit navázáním profesionální spolupráce s laboratoří CLIP při kli-

nice dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol Praha.

Od roku 2006 je tak k léčbě ALL používán protokol GMALL 07/2003 [33]. Do konce roku 2011 jím bylo kurativně léčeno 42 pacientů s mediánem věku 39,5 roku (19–66 let). Dle imunofenotypu byli rozděleni do 3 rizikových skupin: ve skupině SR (pre-B, kortikální T) bylo 21 (50 %) pacientů, ve skupině HR (pro-B, pre-T, zralá T) 9 (21 %) pacientů a ve skupině VHR (Ph⁺) 12 (29 %) pacientů. Všichni HR a VHR pacienti byli indikováni k alogenní transplantaci krvetvorby po dosažení první kompletní remise, pacienti ve skupině SR byli k transplantaci indikováni na základě detekce minimální reziduální nemoci (MRN). OS ve 2 letech dosahuje ve skupině SR 60 ± 22 %, HR 65 ± 32 %, VHR 73 ± 26 % ($p = \text{NS}$). Výsledky léčby ALL v ÚHKT tímto dosáhly historického optima a jsou srovnatelné s daty zveřejňovanými většinou evropských studií skupin.

Vývoj léčby ALL v ÚHKT v průběhu posledních 20 let odráží základní přístupy k terapii tohoto onemocnění v západním světě. Byly přijaty protokoly stratifikující intenzitu léčby dle vstupních klinických dat, imunofenotypu a časné odpovědi na léčbu. Projevil se trend multikomponentní vysokodávkované chemoterapie. Nakonec byl uznán zásadní prognostický význam MRN. Klinické aktivity ústavu na poli ALL jsou koordinovány s děním v klíčových českých (Czech Leukemia Study Group for Life – CELL) i evropských (European Working Group for Adult ALL – EWALL) odborných společnostech. V ústavu probíhají klinické studie s novými, dosud neregistrovanými léčivými, která přinášejí naději na zlepšení prognózy u předem definovaných skupin pacientů. Byly oživeny ambice ústavu na poli klinického i základního výzkumu ALL. Všechny tyto aktivity mají jediný cíl – zlepšení prognózy a vyléčení našich pacientů.

Literatura

1. Does GM, Devesa SS, Curtis RE et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119: 34–43.
2. Seibel NL. Acute lymphoblastic leukemia: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 365.
3. Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1,500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760–3767.
4. Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
5. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136–5145.
6. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2,993 trial. *Blood* 2007; 109: 3189–3197.
7. Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
8. Brüggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–1123.
9. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: methodologic advances and clinical significance. *Blood* 1995; 85: 1416–1434.
10. van der Velden VH, Willemse MJ, van der Schoot CE et al. Immunoglobulin kappa deleting element rearrangements in precursor-B acute lymphoblastic leukemia are stable targets for detection of minimal residual disease by real-time quantitative PCR. *Leukemia* 2002; 16: 928–936.
11. van der Velden VH, Wijkhuijs JM, Jacobs DC et al. T cell receptor gamma gene rearrangements as targets for detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia by real-time quantitative PCR analysis. *Leukemia* 2002; 16: 1372–1380.
12. van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007; 21: 604–611.
13. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18.–20. September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521–535.
14. Dworzak MN, Gaipa G, Rate R et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom* 2008; 74: 331–340.

15. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 532–543.
16. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1979; 301: 597–599.
17. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827–1833.
18. Hahn T, Wall D, Camitta B et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1–30.
19. Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012; 87: 472–478.
20. Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1095–1101.
21. Ribera JM, Oriol A, González M et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010; 95: 87–95.
22. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3644–3652.
23. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the international ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489–4496.
24. Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676–3678.
25. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011; 118: 3818–3823.
26. Pfeifer H, Lange T, Wystub S et al. Prevalence and dynamics of bcr-abl kinase domain mutations during imatinib treatment differ in patients with newly diagnosed and recurrent bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 1475–1481.
27. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2012; 26: 25–32.
28. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2493–2498.
29. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011; 118: 3504–3511.
30. Fièrè D, Marty M, Solal-Celigny P et al. Intensive induction and early consolidation of acute lymphoid leukemia in the adult. A pilot study of feasibility and long-term development. *Presse Med* 1989; 18: 221–223.
31. Thomas X, Boiron JM, Huguier F et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075–4086.
32. Linker C, Damon L, Ries C et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2464–2471.
33. European Leukemia Net. European Leukemia Trial Registry – Trial: ALL GMALL 07/2003. Available from: http://www.leukemia-net.org/trial/download/public/ALL_GMALL07-03.

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

www.uhkt.cz

e-mail: cyril.salek@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 17. 5. 2012