

Léčebný přístup k vysoce rizikové chronické lymfocytární leukemii: alogenní transplantace krvetvorných buněk je jedinou šancí na trvalé vyléčení – editorial

L. Smolej

IV. interní hematologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

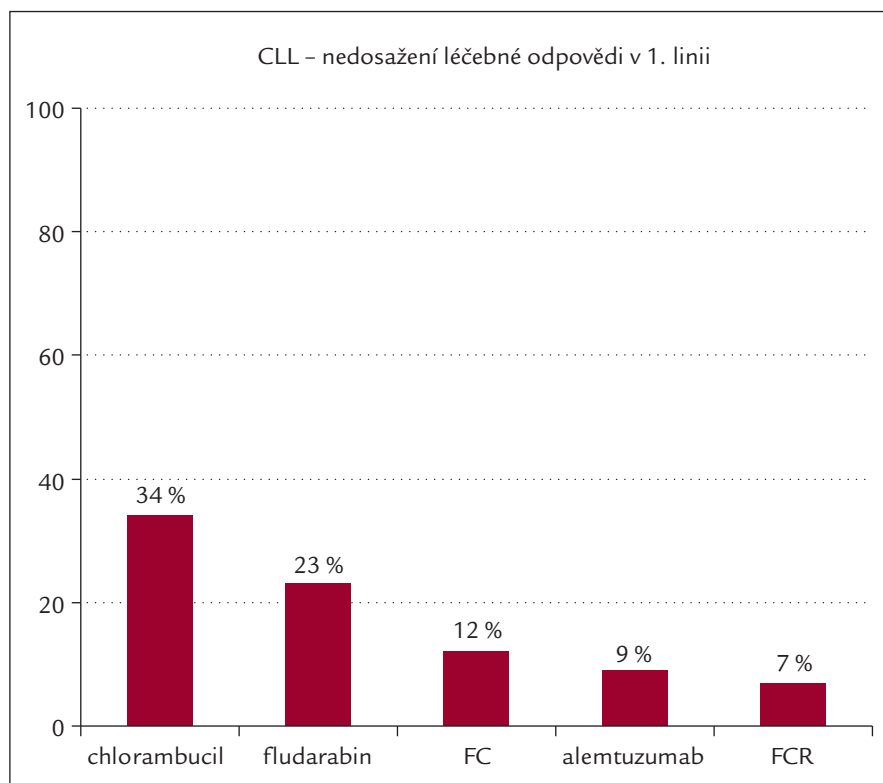
Lysák D et al. Vysoce riziková chronická lymfatická leukemie – charakteristika a léčebné možnosti. Vnitř Lék 2013; 59(10): 887–894.

Typickým rysem chronické lymfocytární leukemie (CLL) je zcela mimořádná různorodost klinického průběhu: celkové přežití se může pohybovat od desítek let po méně než 2 roky. Navzdory obrovskému pokroku v léčbě CLL, ke kterému došlo od 90. let 20. století (zejména zavedení purinových analog a monoklonálních protilátek s možností kombinované chemoimunoterapie), zůstává toto onemocnění nevléčitelné běžnými metodami [1,2]. Značná část nemocných má velmi příznivý průběh onemocnění – zhruba třetina nikdy nevyžaduje léčbu; na druhou stranu je v současné době možné na základě pečlivého posouzení prognostických parametrů oddělit nepříliš velkou (do 15 % celkové CLL populace), ale léčebně velmi problematickou a obávanou skupinu nemocných, u kterých lze očekávat vysoce agresivní biologické chování a krátké přežití. Tato skupina je označována jako vysoce riziková (ultra-high risk) CLL [2]. Jedná se o nemocné, kteří nedosáhnou léčebné odpovědi na fludarabinové režimy či po nich časně relabují, a dále o nemocné s poruchou signální dráhy TP53 v důsledku mu-

tace a/nebo delece. Graf 1 dokládá, že zavedením nových razantních léčebných přístupů došlo ke zřetelnému poklesu počtu nemocných s CLL, kteří po léčbě 1. linie nedosáhnou léčebné od-

povědi; o to nepříznivější je však jejich prognóza.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství podávají Lysák et al [3] poprvé v českém písemnictví detailní analýzu



Graf 1. Výskyt selhání léčby (stabilní choroba, progres) u CLL v 1. linii. FC – fludarabin + cyklofosfamid; FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab.

problematiky vysoce rizikové CLL. Za nejdůležitější a zcela zásadní sdělení lze považovat nutnost časného zvažování alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk jakožto jediné léčebné modality s šancí na trvalé vyřízení u těchto nemocných; proto je nutná včasná konzultace a předání do péče center intenzivní hematologické péče (CIHP). Díky přípravným režimům s redukcí intenzity (reduced intensity conditioning – RIC), které jsou v současné době u CLL jednoznačně upřednostněny, bylo dosaženo významného poklesu mortality spojené s transplantací (nejnovější studie uvádějí méně než 20 %); imunologická reakce štěpu proti leukemii (graft versus leukemia effect – GVL) je schopna zajistit u významné skupiny alogenně transplantovaných nemocných s CLL dlouhodobou kontrolu choroby [4]. Vzhledem k pozvolnému nástupu GVL je velmi důležité dosažení alespoň částečné léčebné odpovědi před provedením alogenní transplantace. K tomu mohou sloužit např. režimy založené na vysokodávkových kortikoidech, ofatumumab či alemtuzumab [5,6].

Značná část nemocných s CLL však nemůže podstoupit alogenní trans-

plantaci z důvodu vysokého věku či závažných přidružených onemocnění. Netransplantační léčba vysoce rizikové CLL zpravidla nenabízí možnost dosažení dlouhodobých remisí, ať už jsou použity režimy založené na kombinaci rituximabu s vysokodávkovými kortikoidy, bendamustinem či platinovými režimy, nebo alemtuzumab či ofatumumab [5–9]. V současné době však probíhá řada klinických studií testujících nové léky u refrakterní CLL; jako velice slibné se jeví zejména ibrutinib, inhibitor Brutonovy kinázy, a idelalisib, inhibitor fosfatidylinositol-3 kinázy delta. Tyto molekuly cíleně zasahují do signálních drah receptoru pro B-lymfocyty (BCR), které se jeví jako zásadní pro přežití, aktivaci, migraci a proliferaci leukemických buněk CLL. Lze tedy očekávat, že v nejbližších letech budeme svědky dalšího rozšíření léčebných možností vedoucích ke zlepšení léčebných odpovědí, prodloužení období dogrese a snad také celkového přežití u nemocných s vysoce rizikovou CLL.

Práce byla podpořena grantem NT/13412 IGA MZ ČR a programem PRVOUK P37/08. Autor obdržel cestovní granty a/nebo honoráře za přednáškovou činnost či poradenství od firem Roche, GlaxoSmithKline, Sanofi, Genzyme a Bayer Schering Pharma.

Literatura

1. Brown JR. The treatment of relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 110–118.
2. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 481–488.
3. Lysák D, Jindra P. Vysoce riziková chronická lymfocytární leukemie – charakteristika a léčebné možnosti. *Vnitř Lék* 2013; 59: 887–894.
4. Delgado J, Duarte RF. Practical aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Scientific World Journal* 2011; 11: 161–172.
5. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1749–1755.
6. Smolej L, Procházka V, Špaček M et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Vnitř Lék* 2012; 58: 232–236.
7. Smolej L. The role of high-dose corticosteroids in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1009–1017.
8. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3559–3566.
9. Smolej L, Doubek M, Špaček M et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Trans Hemat* 2013; 2: 61–68.

doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: lukas.smolej@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 3. 5. 2013

www.kardiologickarevue.cz