

Terapie hairy-cell leukémie

**David Belada, II.interní klinika, OKH FN a LF v Hradci
Králové**

**Lymfomové fórum 2010
Grand Hotel Bellevue, Vysoké Tatry
12.-14.3.2010**

Úvod

- **Poprvé popsána v roce 1958 (Bouroncle et al.)**
- **Raritní B-lymfoproliferativní onemocnění (2% z lymfoidních malignit)**
- **Vývoj léčby – paralelně s pochopením patogeneze onemocnění**
- **Typický klinický obraz – splenomegalie, cytopenie, B-symptomy**
- **Indolentní průběh**

Indikace k terapii

- **Cytopenie**
 - ANC < $1 \times 10^9/l$ a/nebo
 - Hb < 100 g/l a/nebo
 - Trombocyty < $100 \times 10^9/l$
- **Symptomatická splenomegalie**
- **B-symptomy**
- **Infekční komplikace**

Indikace k terapii

- **Cytopenie**
 - **ANC < $1 \times 10^9/l$ a/nebo**
 - **Hb < 100 g/l a/nebo**
 - **Trombocyty < $100 \times 10^9/l$**
- **Symptomatická splenomegalie**
- **B-symptomy**
- **Infekční komplikace**

Hodnocení léčebné odpovědi

- **Kompletní remise:**

- není splenomegalie ani lymfadenopatie
- Hb > 120g/l, ANC > 1.5 x 10⁹/l, trombo > 100 x 10⁹/l
- nejsou mikroskopicky přítomné HCL buňky v obvodové krvi ani v kostní dřeni

- **Parciální remise**

- snížení počtu HCL buněk o > 50% ve dřeni
- v obvodové krvi je < 5% HCL buněk
- regrese splenomegalie o > 50%

Hodnocení léčebné odpovědi

- **Kompletní remise:**
 - není splenomegalie ani lymfadenopatie
 - Hb > 120g/l, ANC > 1.5 x 10⁹/l, trombo > 100 x 10⁹/l
 - nejsou mikroskopicky přítomné HCL buňky v obvodové krvi ani v kostní dřeni
- **Parciální remise**
 - snížení počtu HCL buněk o > 50% ve dřeni
 - v obvodové krvi je < 5% HCL buněk
 - regrese splenomegalie o > 50%

Splenektomie

- První efektivní terapie HCL (Jansen 1978)
- Zlepšení periferního krevního obrazu v 40-90%
- Mechanismus účinku – odstranění místa sekvestrace krevních elementů
- 67% CR, 19% PR (Van Norman et.al.)
- 5y OS – 40-70%
- V současné době ale již není léčbou volby 1.linie
- Výjimka – ruptury sleziny, KI chemoterapie

Interferon alfa

- Poprvé vyzkoušen v 80.letech 20.století (Quesada)
- Pivovní práce – 7 pacientů (3xCR, 4xPR)
- Účinnost – až 80% (většinou ale PR)
- Limitace:
 - trvalá terapie (po ukončení 85% riziko relapsu)
 - vedlejší účinky –flu-like syndrom, únava
- V současné době užíván výjimečně

Purinová analoga

2-Deoxycoformycin (Pentostatin)

- Purinový analog, inhibitor ADA
- 1.linie – 60-90% CR
- Dlouhodobé remise, OS v 10 letech – 90%
- Riziko relapsu – 24% (5y) resp.42% (10y)
- Výsledky terapie – srovnatelné s 2-CDA
- Nevýhoda oproti 2-CDA – delší trvání léčby (3M)
- V ČR dostupný jen na mimořádný dovoz

2-chlordeoxyadenosin (Cladribin, Leustatin, Litak)

- Purinový analog
- Pivovní studie - Piro et al. (1990) -11/12 pacientů – CR
- Remise – dlouhodobé
- Výsledky dosaženy po 1 kúře terapie
- Toxicita – přijatelná

2-CdA – přehled výsledků – 1.linie

Table I. Initial response to cladribine in HCL.

Investigator	No. of patients	Responses (%)		
		Complete	Partial	Minor/ None
Saven <i>et al.</i> [7]	349	319	22	8
Estey <i>et al.</i> [8]	46	36	5	5
Juliusson and Liliemark [9]	16	12	0	4
Hoffman <i>et al.</i> [10]	49	37	12	0
Tallman <i>et al.</i> [11]	50	40	9	1
Dearden <i>et al.</i> [12]	45	38	7	0
Total	555	482 (87%)	55 (10%)	18 (3%)

HCL, hairy cell leukemia.

2-chlordeoxyadenosin

- 75-85% CR
- Dlouhodobé remise - DFS a OS v 10 letech – 90%
- **V současné době – léčba volby 1.linie**
- Výhody oproti pentostatinu – kratší terapie, více CR a nižší toxicita
- Účinný v 1.linii i v relapsu HCL (60 – 70% CR) i u pacientů rezistentních na pentostatin

2-chlordeoxyadenosin

- **Schémata podání:**
- **Klasické – 0.1 mg/kg 7 dní kontinuálně i.v.**
- **Alternativní – 0.14 mg/kg na 2 hod.i.v. D1-5**
- **S.c. varianta - 0.14 mg/kg s.c. D1-5**

Podpůrná terapie

- **EPO's**
- indikovány v případě anémie s Hb < 90 g/l
- **G-CSG**
- Zkrátí období neutropenie gr.III+IV (9 dní vs.22 dní)
- ALE – bez vlivu na frekvenci hospitalizací, spotřebu ATB a počtu febrilií →

V rámci primární profylaxe není doporučován

Komplikace terapie 2-CdA

- Granulocytopenie gr.IV dle CTC (70%)
- Febrilní neutropenie (42%)
- Bakteriální nebo virové infekce (13%)
- Sekundární malignity (2.5x vyšší riziko)

Rituximab

- Vysoká exprese CD20 na povrchu HCL buněk
- Při léčbě relapsu po purinových analogách – ORR 13-53% (4 dávky)
- 8 dávek – ORR 80% (53% CR)
- Kombinace s purinovými analogy
- 2-CdA + rituximab – 87% CR, 100% ORR (Else et al.)
- 2-CdA → 8x rituximab – 100% ORR, 92% MRD–
- **Určen JEN pro relaps onemocnění**

Imunokonjugáty – BL 22

- **Anti-CD22 konjugovaný s exotoxinem A
Pseudomonas aeruginosa**
- **16 pacientů (selhání po purinových analogách)**
- **11xCR, 2xPR**
- **Efektivní i při opakovaném podání**
- **Nežádoucí účinky – výjimečně hemolyticko- uremický syndrom (reverzibilní)**
- **v ČR není dostupný**

Milníky v diagnostice a léčbě HCL

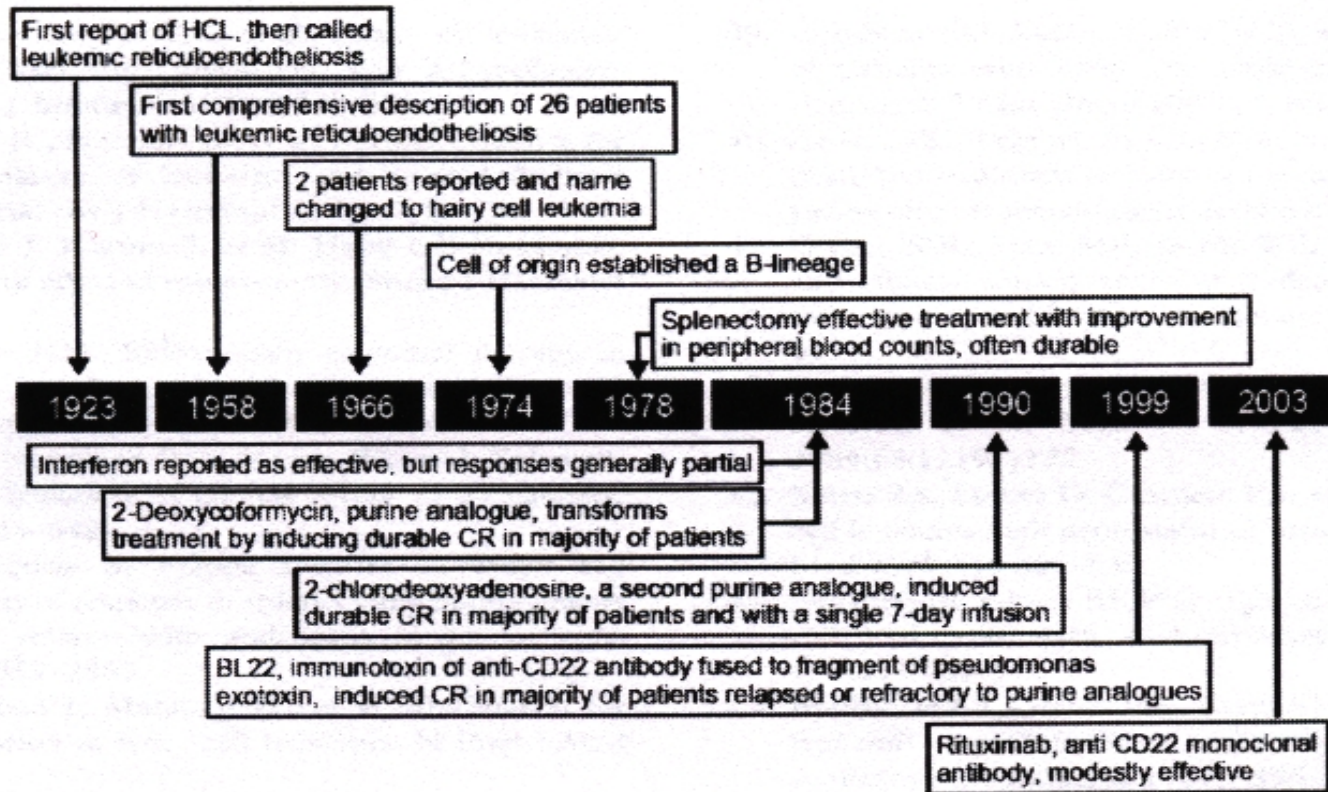


Figure 1. Milestones in the development of effective treatment of HCL.

Léčba 1.linie HCL - shrnutí

Symptomatické onemocnění



Cladribin 0.14 mg/kg i.v.(s.c.) 5 dní



není efekt

4-8x Rituximab 375 mg/m² a týden



není efekt

Interferon alfa 3-6 MU s.c.3x týdně 1 rok



není efekt

experimentální terapie (BL 22)

Léčba relapsu a rezistentní HCL - shrnutí

Symptomatické onemocnění

Odpověď na 1. linii 2-CdA > 18 měs.

Cladribin 0.14 mg/kg i.v.(s.c.) 5 dní

Odpověď na 1. linii 2-CdA < 18 měs.

Hypoplastická kostní dřeň

Předchozí závažné oportunní infekce

**Rituximab
Interferon alfa
Imunotoxin BL 22
splenektomie**

Léčba relapsu a rezistentní HCL - shrnutí

Symptomatické onemocnění

Odpověď na 1. linii 2-CdA > 18 měs.



Cladribin 0.12 mg/kg i.v.(s.c.) 5 dní

Odpověď na 1. linii 2-CdA < 18 měs.

Hypoplastická kostní dřeň

Předchozí závažné oportunní infekce



Rituximab

Interferon alfa

Imunotoxin BL 22

splenektomie

Shrnutí

- **Zlatý standard léčby HCL - 2-CdA – (>90% CR)**
- **Dlouhodobé remise**
- **Relaps – opakování terapie +/- rituximab**
- **Splenektomie, INF alfa – v současné době zcela výjimečně**

Shrnutí

- **Zlatý standard léčby HCL - 2-CdA – (>90% CR)**
- **Dlouhodobé remise**
- **Relaps – opakování terapie +/- rituximab**
- **Splenektomie, INF alfa – v současné době zcela výjimečně**

Shrnutí

- **Zlatý standard léčby HCL - 2-CdA – (>90% CR)**
- **Dlouhodobé remise**
- **Relaps – opakování terapie +- rituximab**
- **Splenektomie, INF alfa – v současné době zcela výjimečně**

Děkuji za pozornost