

Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise

Treatment of Langerhans Cells Histiocytosis by Cladribin Reached Long-Term Complete Remission in 9 out of 10 Adult Patients

Adam Z.¹, Szturz P.¹, Ďuraš J.², Pour L.¹, Krejčí M.¹, Řehák Z.³, Koukalová R.³, Navrátil M.¹, Hájek R.¹, Král Z.¹, Mayer J.¹

¹ Interní hematologická klinika, LF MU a FN Brno

² Ústav klinické hematologie, FN Ostrava

³ Oddělení nukleární medicíny, centrum PET, MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Účinnost kladribinu závisí na poměru aktivačního enzymu (deoxycytidinkinázy) a deaktivčního enzymu (5-nukleotidázy). Tento poměr je vysoký nejen v klidových lymfocytech, ale také v Langerhansových buňkách a v některých dalších histiocytárních buňkách. Proto má kladribin vysokou účinnost u pacientů s histiocytózou z Langerhansových buněk (LCH). V roce 2003 byla zveřejněna první zpráva o vynikajících výsledcích aplikace kladribinu v první léčebné linii u pacientů s multisystémovou či multifokální formou LCH. Proto na našem pracovišti používáme kladribin nejen pro dospělé nemocné s relabující formou LCH, ale také v rámci léčby první linie multifokální a multisystémové formy LCH. **Soubor pacientů a metody:** Od roku 2001 jsme léčili kladribinem celkem 10 dospělých (9 mužů a 1 žena). Medián věku stanovení diagnózy je 31,5 (5–45) roku. Choroba měla u 8 pacientů formu multiorgánového postižení a u 2 pacientů formu multifokální kostní formy s agresivním průběhem. Kladribin jsme podávali v dávce 5 mg/m²/den s.c. 5 dní po sobě ve 28denních intervalech. V případě nedostatečné účinnosti jsme u dvou nemocných po třetím cyklu kladribinu v monoterapii přešli na kombinovanou léčbu kladribin 5 mg/m²/den, cyklofosamid 150 mg/m²/den a dexametazon 20 mg/den, vše 1. až 5. den. Maximálně jsme plánovali 6 cyklů. **Výsledky:** Medián podaných cyklů kladribinu byl 5 (4–6). Celkem 10 pacientů ukončilo léčbu a z nich 9 (90 %) je v kompletní remisi s mediánem sledování 26 měsíců (16–94). Pouze u jednoho pacienta byla léčba neúspěšná – nemoc progredovala do 60 dnů od ukončení léčby a vyžadovala další léčbu (CHOEP, vysokodávkovanou chemoterapii BEAM s autologní transplantací, následně léčbu revlimidem a alogenní transplantací). Léčebnou odpověď – vymizení infiltrátu v infundibulu hypofýzy – jsme pozorovali u 2 pacientů s ložiskem LCH v infundibulu hypofýzy. **Závěr:** Kladribin je vhodným lékem pro multiorgánové a multifokální formy LCH. V našem kolektivu deseti hodnocených nemocných dosáhla léčba kladribinem 90 % dlouhodobých kompletních remisí. Tři pacienti měli postižení CNS a u všech třech bylo dosaženo léčebné odpovědi.

Klíčová slova

kladribin – 2-chlorodeoxyadenosin – histiocytóza z Langerhansových buněk – diabetes insipidus

Práce byla podpořena grantem IGA ČR NT 12215-4, granty MŠMT MSM0021622434, LC06027 a granty IGA MZ NT11154, NT12130, NT12215 a NS10408.

This study was supported by grant of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NT 12215-4, grants of the Czech Ministry of Education, Youth and Sports MSM0021622434, LC06027, grants of Internal Grant Agency of the Czech Ministry of Health NT11154, NT12130, NT12215 and NS10408.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 9. 2011

Přijato/Accepted: 28. 10. 2011

Summary

Background: The effectiveness of cladribine depends on the ratio of activating (deoxycytidine kinase) and inactivating (5-nucleotidase) enzymes. Not only is this ratio high in resting lymphocytes but also in Langerhans cells as well in some other histiocytic cells. Therefore, cladribine shows high effectiveness in patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). In 2003, the first report on excellent results with cladribine in first line treatment of patients with multisystem or multifocal LCH was published. That is why we use cladribine for adult patients with relapsing form of LCH and also for first line treatment of multifocal and multisystem LCH at our department. **Patients and Methods:** Since 2001, we have treated altogether 10 adults (9 male and 1 female) with cladribine. The median age at diagnosis was 31.5 years (range: 5–45). The multiorgan form of the disease was present in 8 patients, and 2 patients had the multifocal skeletal form with aggressive disease course. Cladribine at a dose of 5 mg/m² SC per day was given as a 5-day course at 28-day intervals. In cases of insufficient effectiveness, in two patients after the 3rd cycle with cladribine monotherapy, we proceeded to combination therapy with cladribine of 5 mg/m² per day, cyclophosphamide 150 mg/m² per day and dexamethasone 20 mg per day, all on days 1–5. We planned 6 cycles at the most. **Results:** The median of cladribine cycles was 5 (range: 4–6). Altogether, 10 patients finished therapy; out of them 9 are in complete remission with the follow-up median of 26 months (range: 16–94). Treatment failure was noted only in 1 patient – in 60 days after therapy cessation the disease progressed and required further treatment (CHOEP, high-dose BEAM chemotherapy with autologous transplantation followed by Revlimid treatment and allogeneic transplantation). Treatment response – disappearance of infiltrate in the pituitary infundibulum – was observed in 2 patients with LCH affecting the pituitary infundibulum. **Conclusion:** Cladribine is a suitable medication for multiorgan and multifocal forms of LCH. In our group of ten evaluated patients, cladribine therapy resulted in 90% of long-term complete remissions. Three patients had CNS involvement and in all three patients, treatment responses have been achieved.

Key words

cladribine – 2-chlorodeoxyadenosine – Langerhans cell histiocytosis – diabetes insipidus

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk má velmi široké spektrum projevů, od jednoho osteolytického ložiska až po generalizovanou formu nemoci postihující více orgánů. A stejně tak pestrý je průběh choroby, na jedné straně jsou případy se spontánními remisemi, na druhé straně případy s postupnou progresí nemoci vedoucí ke smrti [1]. Ale i opakované relapsy, které neohrožují život nemocného, výrazně zhoršují jeho kvalitu [2].

Pro histiocytózu z Langerhansových buněk (Langerhans Cell histiocytosis – LCH) se nepoužívá klasická TNM klasifikace (obvyklá u solidních tumorů), ale podobně jako u většiny hematologických chorob je pro vyjádření rozsahu nemoci používána specifická klasifikace vytvořená Histiocytární společností (Histiocyt Society). Dle míry postižení organismu se rozlišují následující tři formy:

- forma solitární – pouze jedno ložisko v organismu,
- forma multifokální – omezena pouze na jeden orgán či systém, ale s více ložisky v rámci této tkáně či orgánu,
- forma multiorganová – postihuje více orgánů a tkání současně.

Solitární forma nemoci se léčí lokálními postupy. Multifokální a multiorganá-

nová forma nemoci vyžaduje systémovou léčbu.

U dětí jsou jasně definovány takzvané rizikové orgány, při jejichž postižení je prognóza nemoci nepříznivá a nemoc je často rezistentní na léčbu. Těmito rizikovými orgány u dětí jsou játra, slezina, plíce a kostní dřev. U dětí dále platí, že při postižení obratlů, kostí tváře nebo kostí přední a střední jámy lebni hrozí zvýšené riziko postižení CNS, a to jak hypotalamu a hypofýzy, tak ostatního mozkového parenchymu [3].

U dospělých nemocných nebyly jednoznačně definovány orgány, při jejichž postižení by nemoc měla nepříznivý průběh. Prognostické ukazatele ověřené v pediatrických kolektivech nebyly u dospělých nemocných ověřeny pro vzácnost LCH s multiorganovým postižením u osob starších 18 let. Nicméně i u dospělých osob s LCH platí, že multiorganové postižení signalizuje méně příznivý průběh než postižení pouze jednoho orgánu či tkáně. Časná recidiva po léčbě signalizuje agresivní průběh choroby jak u dětí, tak u dospělých pacientů [1].

Léčebné postupy u dospělých se odvozují od zkušeností s léčbou dětských pacientů, protože u dospělých pacientů nebyla dokončena ani jedna klinická studie. Prvním úspěšným cytostatikem pro léčbu LCH byl vinblastin a svoje posta-

vení „zlatého standardu“ pro léčbu LCH si stále udržuje. V rámci léčby první linie se klasicky kombinoval s prednisonem a případně s merkaptopurinem.

Léčba vinblastinem a kortikoidy má u dospělých pacientů četnější rizika než u dětských pacientů, a proto je vhodné ji nahradit cladribinem. Limitujícím nežádoucím účinkem vinkristinu a vinblastinu je neuropatie. Neuropatie způsobuje nejen parestezie, ale může oblenit i peristaltiku, způsobit obstipaci a ta v případě divertikulózy sigmatu může vyvolat další komplikace. Extrémní formou neuropatie, ke které může dojít při přehlédnutí varovných příznaků, je paralytický ileus. Dalším problémem při dlouhodobé léčbě vinblastinem a vinkristinem je vznik nekrózy při nechtěném úniku léčiva mimo žílu do podkoží (paravazace). Třetí nevýhodou léčby vinblastinem dle pediatrických protokolů je dlouhá doba léčby. Prednison, který se standardně podává v kombinaci s vinblastinem, může způsobit u dospělých pacientů manifestaci diabetu mellitu II. typu.

Pro léčbu rezistentních či relabujících forem LCH u dětí i u dospělých se od počátku 90. let používá cladribin. Vzhledem k velmi dobré toleranci a velmi vysoké účinnosti je od roku 2003 v zahraničí používán u dospělých jako lék

Tab. 1. Stručná charakteristika rozsahu choroby u 10 pacientů s LCH v době zahájení léčby kladribinem.

	věk léčby 2-CDA	jen multi- fokální	multi orgá- nová forma	kosti	játra	kůže	plíce	lymf. uzliny	hypofýza	CNS	ORL	čelist
muž 1976	25	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	
muž 1972	31	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	
muž 1978	25	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
muž 1973	35	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
muž 1974	36	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
muž 1969	40		+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
muž 1963	46	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
muž 1973	36	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
žena 1953	57	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-
muž 1980	29	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
celkem		2	8	7	1	5	7	1	4	1	3	2

první volby pro multifokální či multiorgánové formy nemoci.

Publikované zprávy popisující velmi dobrý účinek při minimu nežádoucích účinků nás vedly k tomu, že u dospělých nemocných tento lék používáme pro léčbu multifokální a multiorgánové formy LCH jak v rámci iniciální léčby, tak v rámci léčby relapsu. Efekt léčby kladribinem nastupuje rychle, je excelentně tolerována a dosažené remise jsou dlouhodobé. V následujícím textu shrnujeme naše zkušenosti s touto léčbou.

Soubor pacientů a léčba

Soubor pacientů

Léčbu kladribinem absolvovalo celkem 10 pacientů (9 mužů a 1 žena). Pouze u jednoho nemocného byla diagnóza LCH stanovena v dětství, v 5 letech, u ostatních byla diagnóza LCH stanovena v dospělosti.

Medián věku stanovení diagnózy celého souboru je 31,5 (5–45 let) roku. Medián věku stanovení diagnózy u 9 pacientů, u nichž byla choroba diagnostikována v dospělém věku, je 34 (21–45) let.

Medián věku, v němž byla zahájena léčba kladribinem, byl 33 (21–55) let.

U 2 z 10 z pacientů byl postižen pouze skelet, u ostatních 8 pacientů bylo postiženo více orgánů či tkání (multiorgánová forma LCH).

Dva pacienti z deseti měli agresivní multifokální postižení skeletu, u jednoho z nich masy LCH expandovaly z okcipitální kosti intrakraniálně a komprimovaly okcipitální lalok, což vedlo

k výpadkům zrakového pole. A podobně i u druhého pacienta s agresivním multifokálním postižením se jednalo o mnohočetné postižení skeletu i s postižením obratlů, žeber a kalvy. Osm pacientů z desetičlenného léčeného kolektivu mělo multiorgánovou.

Rozsah nemoci při zahájení léčby kladribinem ukazuje tab. 1.

Z hlediska frekvence orgánové lokalizace bylo přítomno:

- postižení skeletu u 7 (70 %);
- postižení plic u 7 (70 %);
- postižení kůže u 5 (40 %), z toho u tří pacientů se jednalo o postižení kůže v oblasti anogenitální a u dvou v oblasti zapárkových lokalizací, axilly, třísla, pod prsy;
- postižení hypotalamo-hypofyzární osy s diabetem insipidem u 4 (40 %) pacientů;
- infiltrace v oblasti zevního ucha (otitis externa) u 3 (30 %) pacientů, v jednom případně byla tato forma zachycena v počátečním stadiu jako otitis externa, v dalších dvou případech až ve stadiu, kdy nemoc způsobila již destrukci kostních struktur spánkové kosti;
- infiltrát LCH v mozku mimo hypotalamo-hypofyzární osu u 1 (10 %) pacienta;
- intrakraniální expanze z kostního ložiska s neurologickými příznaky u 1 (10 %) pacienta;
- infiltrace jater u 1 (10 %) pacienta;
- mnohočetné postižení lymfatických uzlin u 1 (10 %) pacienta;

- postižení čelisti podobné paradentóze s vypadáním zubů u dvou pacientů bylo velmi suspektní, ale nebylo histologicky verifikováno.

Vzhledem k tomu, že tato nemoc má charakter chameleóna a u každého pacienta se manifestovala jiným způsobem, doplňujeme informace o souboru pacientů v tab. 2.

Léčba

U 8 z 10 pacientů byl kladribin použit jako chemoterapie první linie. U dvou pacientů předcházel léčbě kladribinem několik desetiletí trvající průběh nemoci s opakovanými atakami, které byly léčeny chemoterapií (vinblastin a prednison a také etoposid) a radioterapií.

Všichni uvedení pacienti byli léčeni 2-chlorodeoxyadenosinem (kladribinem) v dávce 5 mg/m²/den, 5 dní po sobě. První pacient dostal tuto léčbu ve formě nitrožilních infuzí, ostatní nemocní pak ve formě podkožních injekcí. Tyto cykly se opakovaly v měsíčních intervalech, maximálně 6krát. Medián počtu aplikovaných cyklů chemoterapie byl 5 (4–6). Vyhodnocení účinnosti léčby jsme prováděli po 2. a 3. cyklu.

Ve dvou případech, kdy nemoc vykazovala známky rychlého a velmi agresivního průběhu, jsme před aplikací kladribinu provedli sběr kmenových krvetvorných buněk, které jsme zamrazili pro pozdější případné použití. Vzhledem k tomu, že pro dospělé pacienty nebyly definovány prognostické ukazatele, závi-

Tab. 2. Základní informací o průběhu nemoci před léčbou a rozsah nemoci při zahájení léčby kladribinem.

Pacient datum narození	Rok a věk dg.	Rozsah nemoci před zahájením léčby kladribinem
1. pacient muž 1976	1981 (5 let)	v 5 letech diabetes insipidus + kožní infiltráty LCH; opakovaná léčba vinblastinem a prednisonem v dětském věku; od 18 let dalších 5 cyklů léčby; při zahájení aplikace kladribinu se jednalo o multiorgánovou recidivu s mnohočetnými kostními ložisky skeletu včetně kalvy, recidivu infiltrace kůže perianálně a o nově diagnostikovanou infiltraci jater; trval diabetes insipidus + panhypopituitarismus a byla přítomna počínající neurodegenerativní poškození CNS; exitus 84 měsíců od ukončení léčby bez známek recidivy nemoci
2. pacient muž 1972	1993 (21 let)	dg. stanovena v roce 1993 z osteolytického ložiska v obratli Th 12 a ve femoru; léčen pouze operačně; v roce 2003 histologicky verifikovaná recidiva ve formě mnohočetných osteolytických ložisek v kalvě, žebrech a v páteři; dále dle HRCT přítomna plicní forma LCH; kladribin podán v roce 2003 pro multiorgánovou recidivu nemoci jako první linie chemoterapie; při poslední kontrole bez recidivy
3. pacient muž 1978	2003 (25 let)	dg. stanovena v roce 2003 z osteolytického ložiska femuru, současně mnohočetná kostní osteolytická ložiska kalvy a dalších kostní; z okcipitálního kostního ložiska expandovaly hmoty LCH intrakraniálně a komprimovaly okcipitální lalok a způsobovaly poruchou zraku; kladribin podán v rámci léčby první linie agresivně se chovající multifokální formy LCH; při poslední kontrole bez recidivy
4. pacient muž 1973	2007 (34 let)	2005 – diabetes insipidus a hypogonadismus, infiltrát infundibula hypofýzy, dg. LCH stanovena až 2007 z infiltrátu v perianální krajině; kladribin podán v roce 2007 v rámci první linie léčby multiorgánové formy LCH s infiltrátem stopky hypofýzy, kožním perianálním infiltrátem; bylo podezření na orofaciální formu s postižením gingivy a s uvolňováním zubů, histologicky však neověřováno; při poslední kontrole bez recidivy
5. pacient muž 1969	2009 (40 let)	2009 – opakované pneumotoraxy, při třetím torakoskopickém řešení pneumothoraxu odebrána histologie z plic a ověřena plicní forma LCH; při vyšetření s cílem stanovit rozsah nemoci histologicky verifikováno i kožní postižení; v roce 2009 podán kladribin v rámci iniciální léčby multiorgánové formy nemoci, postihující plic a kůži; při poslední kontrole bez recidivy
6. pacient muž 1963	2008 (45 let)	2006 – nerozpoznaná plicní forma LCH sledovaná plicními lékaři jako emfyzém později léčba pro výtok z ucha, mylně veden ORL lékaři dva roky jako otitis externa; v listopadu 2008 dg. histologicky ověřena při operaci spánkové kosti pro osteolyzu mastoidea a pyramidy; v roce 2009 podán kladribin v rámci iniciální léčby multiorgánové formy nemoci, postihující plic a skelet kalvy a velmi pravděpodobně byla LCH příčinou ztráty všech zubů; při poslední kontrole bez recidivy
7. pacient muž 1973	2008 (35 let)	2008 – generalizovaná lymfadenopatie s B symptomy, infiltrace kůže perianální krajiny a postižení plic; přítomny B-symptomy (úbytek hmotnosti > 10 %, teploty, noční pocení a fatigue; kladribin podán v roce 2009 v rámci iniciální léčby multiorgánové formy LCH; nemoc recidivovala do 60 dnů od ukončení léčby; t.č. probíhá alogenní transplantace kostní dřeně
8. pacient muž 1974	2009 (35 let)	2007 – diabetes insipidus, bez objasnění příčiny; další vyšetření až 2009 hypogonadismus a infiltrace stopky hypofýzy dle MR zobrazení; v roce 2009 metodou HRCT plic a bronchoalveolární laváží prokázána plicní forma LCH; kladribin podán v rámci iniciální léčby v roce 2010 pro multiorgánovou formu nemoci, postihující CNS (zvětšující se infiltrát infundibula), postižení plic a postižení zevního zvukovodu; při poslední kontrole bez recidivy
9. pacient žena 1955	1976 (21 let)	ve 21 letech (1976) kožní forma, infiltrace v oblasti anogenitální, později vznik diabetu insipidu, postižení zevního ucha a přiléhajících kostních struktur, a posléze nejen kostí kalvy, ale i krční páteře; v průběhu 37 let trvání nemoci byla opakovaně léčena; v roce 2010 při zahájení léčby 2-CDA bylo aktivní postižení kůže v zapáňkových lokalizacích, postižení kosti spánkové a dále ložisko LCH v oblasti temporálního laloku a byla přítomna plicní forma nemoci dle HRCT vyšetření plic; při poslední kontrole bez recidivy
10. pacient muž 1980	2009 (29 let)	muž s četnými osteolytickými ložisky skeletu; kladribin aplikován v rámci léčby první linie; při poslední kontrole bez recidivy

selo rozhodnutí o provedení sběru PBSC na posouzení agresivity nemoci ošetřujícím lékařem. Přihlíželi jsme k rychlosti nástupu příznaků, masivnosti postižení,

k případné extramedulární propagaci původně na kost limitované nemoci, k rozsahu multiorgánového postižení a k přítomnosti B-symptomů (= úbytek

hmotnosti větší než 10 % za 6 měsíců, subfebrilie či febrilie, noční pocení).

Před sběrem kmenových buněk krevetvorby z periferní krve jsme podá-

vali stimulační režim (cyklofosfamid 2 g/m²/den 1 s aplikací mesny, etoposid 200 mg/m² den 1–3) a leukocytární růstový faktor G-CSF (filgrastim) v dávce 10 mikrogramů/kg/den rozdělené do dvou denních dávek od 3. dne po ukončení chemoterapie až do ukončení sběru kmenových krvetvorných buněk.

Ve dvou případech jsme ke kladribinu při nedostatečném efektu prvních 3 cyklů léčby přidali dexametazon 20 mg/den a cyklofosfamid 150 mg/m²/den, vše po dobu 3–5 dnů.

Výsledky léčby

Léčebný efekt jsme u všech pacientů hodnotili na základě výsledků PET a později PET-CT vyšetření. Prováděli jsme i další zobrazovací vyšetření (rentgenové snímky skeletu, scintigrafii skeletu, funkční plicní testy a endokrinologické testy), ale základem pro hodnocení efektu léčby byla pozitronová emisní tomografie.

Z popisovaného souboru 10 nemocných zemřel pouze 1 pacient 84 měsíců od ukončení léčby kladribinem. U pacienta sice progredovaly pozdní neurodegenerativní změny CNS, které jej invalidizovaly tak, že nebyl schopen chůze, ale při kontrolních vyšetřeních jsme neprokázali recidivu nemoci. Pacient zemřel na plicní embolii bez prokazatelné recidivy nemoci. Ostatních 9 pacientů žije s mediánem sledování 26 měsíců (16–94).

Ihned po ukončení léčby kladribinem jsme dosáhli u všech pacientů vymizení symptomů nemoci, nicméně u jednoho pacienta nemoc relabovala již po 8 týdnech od ukončení chemoterapie, takže jsme nedosáhli klinicky relevantní odpovědi. Klinicky relevantní léčebné odpovědi hodnocené jako CR, ověřené PET-CT vyšetřením, dosáhlo 9 z 10 pacientů (90 %).

Za klinicky relevantní léčebnou odpověď typu kompletní remise považujeme naprosté vymizení symptomů aktivity nemoci potvrzené negativitou PET-CT vyšetření a trvajícím nejméně 60 dní. Časové kritérium trvání léčebné odpovědi (trvání nejméně 60 dní od ukončení léčby) bylo nedávno zavedeno pro hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu a my je aplikujeme i na LCH.

Pouze u jednoho nemocného nebylo dosaženo klinicky relevantní léčebné odpovědi kladribinem, ke kterému byl od 4. cyklu přidán cyklofosfamid a dexametazon. Nemoc do 8 týdnů od ukončení 6. cyklu chemoterapie prudce relabovala, a to ve všech původních lokalizacích: lymfatických uzlinách, plicích, perianální kůži. Navíc přibýlo postižení kostí, které předtím nebylo detekováno. Obnovily se B-symptomy. Jednalo se velmi aktivní formu nemoci, která vyžadovala opakované léčebné intervence a t.č. je pacient po vysokodávkované chemoterapii s alogenní transplantací kostní dřeně.

Hodnocení přechodu z monoterapie kladribinem na kombinaci kladribinu, cyklofosfamidu a dexametazonu

Pouze u dvou pacientů jsme přešli po 3 cyklech kladribinu v monoterapii na kombinaci kladribinu (5 mg/m²/den s.c., 3–5 dní po sobě) s cyklofosfamidem (150 mg/m² celková dávka/den, 3–5 dní po sobě) a dexametazonem (20 mg/den, 3–5 dní po sobě). U prvního z nich (pacient č. 5, plicní a kožní forma) se kožní projevy po prvních třech cyklech jen částečně zmenšily, ale nevymizely, proto jsme od 4. cyklu přidali cyklofosfamid a dexametazon a aplikovali další 3 cykly této trojkombinace. Po ukončení chemoterapie kožní projevy vymizely.

U druhého z nich (pacient č. 7, uzlinová forma, B-symptomy + kožní forma + plicní forma) jsme pozorovali po počáteční léčebné odpovědi stabilní stav bez prohlubování léčebné odpovědi po 2. a 3. cyklu kladribinu v monoterapii. Proto od 4. cyklu jsme podali kladribin ve výše uvedené kombinaci. Po této změně došlo k výraznému zmenšení uzlin, takže v době ukončení posledního cyklu dle klinického i sonografického vyšetření bychom mohli odpověď hodnotit jako kompletní remisi. Nicméně již 8. týden od ukončení chemoterapie PET-CT kontrola i klinický stav signalizovaly progresi nemoci, takže výsledek léčby hodnotíme tak, že nebylo dosaženo klinicky relevantní léčebné odpovědi.

Tolerance léčby a nežádoucí účinky

Kladribin má výrazný imunosupresivní účinek. Přesto jsme v celém souboru

v průběhu léčby zaznamenali pouze jednu infekční komplikaci (pneumonii v terénu plíce postižené LCH) vyžadující hospitalizaci a 2 infekce horních dýchacích cest, které byly zvládnuty ambulantní antibiotickou léčbou.

Tolerance kladribinu podávaného v monoterapii byla velmi dobrá. Lokální aplikace kladribinu byla tolerována bez nežádoucích účinků a žádný z pacientů léčených pouze kladribinem neměl neutropenii či trombocytopenii III. či IV. stupně dle WHO klasifikace nežádoucích účinků a po ukončení léčby měli všichni pacienti normální hodnoty krevního obrazu.

V případné použití kombinace kladribinu s cyklofosfamidem a dexametazonem jsme při kontrole krevního obrazu 14 dní od ukončení léčby zaznamenali neutropenii III. stupně, která však byla dočasná a nevedla ke změně léčebného plánu. Výsledky léčby shrnuje tab. 3.

Diskuze

U dětí byla léčba LCH ověřena klinickými studiemi a z nich jsou odvozeny také léčebná doporučení pro dospělé, jejich přehled uvádí [3,10]. Klasické pediatrické léčebné protokoly jsou založeny na vinblastinu, prednisonu, merkaptopurinu. Dalšími účinnými medikamenty pro léčbu LCH jsou etoposid a metotrexát, oba však mají intenzivnější nežádoucí účinky než vinblastin, a proto vinblastinové režimy zůstávají zlatým standardem pro léčbu LCH.

Léčba dle těchto pediatrických protokolů trvá dlouho, může trvat až rok. Při jejich použití u dospělých bývá často závažným problémem neurotoxicita vinblastinu, v případě aplikace mimo žílu komplikace způsobené paravazací. Nepřehlédnutelným problémem u dospělých pacientů jsou komplikace vyvolané dlouhodobým podáváním kortikoidů (diabetes mellitus II. typu, trombózy apod.).

Experimentální testy prováděné v devadesátých letech prokázaly, že účinnost kladribinu se velmi liší tkáň od tkáně. To, zda na buňku bude mít kladribin cytotoxický efekt, závisí na poměru aktivačního enzymu (deoxycytidinkinázy) a deaktivního enzymu (5-nukleotidázy). V buňkách, kde je tento poměr

Tab. 3. Shrnutí výsledků léčby souboru 10 dospělých pacientů s LCH, kteří byli léčeni kladribinem.

Pacient	Věk stanovení diagnózy (roky)	Rok a věk zahájení léčby	Léčba	Léčebná odpověď	Trvání Léčebné odpovědi (měsíce)
1. muž 1976	5	2001 (25 let)	2-CDA 6 cyklů	CR	84 exitus plicní embolie
2. muž 1972	21	2003 (31 let)	2-CDA 4 cyklů	CR	92+
3. muž 1978	25	2003 (25 let)	sběr PBSC + + 2-CDA 4 cykly	CR	94+
4. muž 1973	35	2007 (35 let)	2-CDA 4 cykly	CR	48+
5. muž 1969	40	2009 (40 let)	2-CDA+ celkem 6x od 4. cyklu + CFA + dexta	CR	24+
6. muž 1963	46	2009 (46 let)	2-CDA 4 cyklů + radioter. 20 Gy	CR	26+
7. muž 1973	36	2009 (36 let)	sběr PBSC 2-CDA 6 cyklů, od 4. cyklu + CFA + dexta	NR	progrese do 60. dne od ukončení léčby
8. muž 1974	35	2010 (35 let)	6 cyklů 2-CDA	CR	15+
9. žena 1955	21	2010 (55 let)	4 cyklů 2-CDA	CR	12+
10. muž 1980	29	2009 (29 let)	2-CDA 4 cykly	CR	16+

vysoký, má kladribin intenzivní cytotoxický efekt. Vysoká aktivita deoxycytidinkinázy a nízká aktivita 5-nukleotidázy se vyskytuje v histiocytárních buňkách, v dendritických Langerhansových buňkách, v monocitech a také v klidových formách lymfocytů. Proto tento lék dosahuje léčebné odpovědi u nízké agresivních lymfoproliferativních chorob, ale také u chorob odvozených z dendritických histiocytů, tedy z Langerhansových buněk, a také u chorob odvozených od fagocytujících monocytů (skupina juvenilního xantogranulomu). Díky dobré průchodnosti hematocefalickou bariérou účinkuje i na infiltráty v CNS [4–10].

Od roku 1993 se objevují četné zprávy o výborné účinnosti kladribinu u LCH, obvykle ve formě popisu případu. V prvních publikovaných případech byl kladribin použit v rámci léčby druhé či vyšší linie a v roce 2003 se začal používat v rámci iniciační léčby agresivních multifokálních nebo multiorgánových forem. Vzhledem k tomu, že to je velmi vzácné onemocnění, a tedy se obtížně provádějí klinické studie, tak zkušenosti s léčbou LCH kladribinem byly publikovány ve formě popisů případů. Několik publikací o účinnosti kladribinu

u dětské formy LCH pochází i od českých autorů [11,12].

V literatuře jsme našli pouze 4 publikace, které popisují zkušenosti s kladribinem u 10 a více pacientů. Jednalo se však o dětské pacienty, případně soubory obsahující jak děti, tak i dospělé [13–16].

U dospělých pacientů s LCH nelze léčbu odvozovat od randomizovaných klinických studií, protože u dospělých nebyla ani jedna studie dokončena. Studie, která měla za cíl ověřit účinek vinblastinu u dospělých, nebyla uskutečněna, snad kvůli problémům s nežádoucími účinky tohoto léku u dospělých.

Proto se léčba dospělých pacientů odvíjí od zkušeností získaných v pediatrických studiích a dále od publikovaných popisů jednotlivých případů či menších souborů dospělých nemocných.

Vysoce pozitivní zkušenosti s kladribinem u relabujících forem a známé nežádoucí účinky vinblastinu u dospělých pacientů vedly lékaře na Mayo Clinic v USA k preferenci kladribinu před vinblastinem u dospělých pacientů s LCH v rámci léčby první linie. Jejich publikace z roku 2003 jako první popisuje excelentní účinnost kladribinu aplikovaného

u dospělých pacientů s LCH v rámci léčby první linie [17].

Na základě excelentních publikovaných zkušeností s kladribinem použitým pro léčbu první linie anebo pro léčbu recidivy LCH jsme přikročili k léčbě kladribinem v rámci iniciační léčby multiorgánové či multifokální formy LCH.

V našem souboru 10 pacientů bylo u 9 (90 %) dosaženo kompletní remise nemoci, pouze u jednoho pacienta, u něhož byl kladribin použit v rámci první linie, došlo k velmi časnému relapsu nemoci, takže výsledek hodnotíme jako negativní.

Kladribin je považován za nejvhodnější lék při postižení mozku LCH. Z léků, které působí na tuto nemoc, dosahuje nejvyšších intratekálních koncentrací. Proto je pro pacienty s LCH postižující CNS považován za optimální lék. Jeho účinnost potvrzují i četné popisy případů, u nichž léčba vedla k vymizení LCH ložiska v mozku [17–21]. Ottaviano et al v roce 2003 dokonce popsali reverzibilitu diabetu insipidu při časně zahájené léčbě infiltrátu v oblasti hypotalamo-hypofyzární [20]. Velmi dobrý efekt kladribinu byl popsán i u dalšího histiocytárního onemocnění postihujícího

CNS, a sice u juvenilní xantogranulomatózy v CNS [22].

V našem souboru jsme postižení mozku některou z forem LCH pozorovali celkem 4krát, v jednom případě šlo o diabetes insipidus diagnostikovaný již v dětství, zde jsme v dospělosti oblast hypofýzy a hypotalamu již nevyšetřovali. U dvou našich pacientů byl v dospělosti diagnostikován diabetes insipidus s jasným patologickým infiltrátem stopky hypofýzy, který po léčbě vymizel.

Izolovaná plicní forma LCH se obvykle vyskytuje pouze u kuřáků a její průběh, pokud se podaří překonat závislost na cigaretách a ukončit kouření, bývá příznivý. V případě, že plicní postižení je součástí multiorgánového poškození, je spontánní vymizení aktivity nemoci po ukončení kouření málo pravděpodobné. Klasicky se používají kortikoidy, případně vinblastin. V literatuře však byla na více případech dokumentována účinnost kladribinu u pacientů s plicní formou postižení [23–25]. Také u našich pacientů s plicním postižením při multiorgánové formě LCH jsme pozorovali léčebnou odpověď, dokumentovanou PET-CT a HRCT vyšetřením.

Závěr

Kladribin je excelentní lék první volby pro multiorgánové formy nebo agresivní formy postihující multifokálně jeden systém. Kladribin je u těchto pacientů velmi dobře tolerován, nepozorovali jsme žádnou toxicitu III. a IV. stupně dle WHO. U některých hematologických onemocnění s infiltrací kostní dřeně byl po kladribinu popisován myelosupresivní účinek. U pacientů s Langerhan-

sovou histiocytózou, u níž nedochází k infiltraci kostní dřeně, jsme tento nežádoucí účinek nepozorovali. V případě kombinace kladribinu s cyklofosfamidem však již může dojít k myelosupresi i u pacientů s LCH [26].

Literatura

1. Aricò M, Girschikovsky M, Génereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39(16): 2341–2348.
2. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effect Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(5): 438–444.
3. Allen CE, McClain KL. Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today* 2007; 43(9): 627–643.
4. Carrera CJ, Terai C, Piro LD et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest* 1996; 86(5): 1480–1488.
5. Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(2): 120–131.
6. Bryson MH, Sordin EM. Cladribine: A review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutic potential in haematologic malignancies. *Drugs* 1993; 46(5): 872–891.
7. Liliemark J, Albertoni F, Hasan M et al. On the bioavailability of oral and subcutaneous 2-chlorodeoxyadenosine in humans: alternative routes of administration. *J Clin Oncol* 1992; 10(10): 1514–1518.
8. Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A et al. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: Mechanism of action and clinical activity. *Curr Med Chem* 2006; 13(26): 3165–3189.
9. Adam Z. Hematologické choroby nízkého stupně malignity. Standardní léčebné postupy a zhodnocení účinnosti 2-chlorodeoxyadenosinu. Brno: MU Brno 1998.
10. McClain KL. Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(14): 2435–2441.
11. Mottl H, Ganevová M, Radvanská J et al. Treatment results of Langerhans cell histiocytosis with LSH II protocol. *Cas Lek Cesk* 2005; 144(11): 753–755.
12. Mottl H, Starý J, Chánová M et al. Treatment of recurrent Langerhans cell histiocytosis in children with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(9): 1881–1884.
13. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999; 93(12): 4125–4130.
14. Weitzman S, Wayne AS, Arcenci R et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33(5): 476–481.
15. Imamura T, Sato T, Shiota Y et al. Outcome of pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine: a nationwide survey in Japan. *Int J Hematol* 2010; 91(4): 646–651.
16. Weitzman S, Braier J, Donadieu J et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH): results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(7): 1271–1276.
17. Pardani A, Phylly RL, Li CY et al. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(3): 301–306.
18. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18(3): 199–204.
19. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(1): 72–79.
20. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(7): 575–577.
21. Stine KC, Saylor RL, Saccente S et al. Efficacy of continuous infusion 2-CdA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(1): 81–84.
22. Rajendra B, Duncan A, Parslew R et al. Successful treatment of central nervous system juvenile xanthogranulomatosis with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(3): 413–415.
23. Aerni MR, Aubry MC, Myers JL et al. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008; 102(2): 316–319.
24. Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C et al. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009; 64(3): 274–275.
25. Fichter J, Doberauer C, Seegenschmiedt H. Langerhans cell histiocytosis in adults: An interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(34–35): A2347–A2353.
26. Robak T, Kordek R, Robak E et al. Langerhans cell histiocytosis in a patient with systemic lupus erythematosus: a clonal disease responding to treatment with cladribine, and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* 2002; 43(10): 2041–2046.