

Léčba chronické lymfocytární leukemie s aberací *TP53*

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia with *TP53* Aberrations

Lysák D.¹, Schwarz J.²

¹Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Souhrn

Pacienti s chronickou lymfocytární leukemií s prokázanou delecí krátkého raménka 17. chromozomu (17p-) nebo mutací genu *TP53* mají významně horší prognózu s vyšším rizikem progresse do symptomatického onemocnění, horší a kratší odpovědí na chemoimunoterapii a častějším výskytem Richterova syndromu. *TP53* delece/mutace je aktuálně jediná genetická abnormalita, která nezávisle predikuje odpověď na léčbu a zároveň ovlivňuje volbu léčebného postupu u chronické lymfocytární leukemie. Práce sumarizuje léčebné možnosti u této prognosticky nepříznivé varianty chronické lymfocytární leukemie. Tradiční chemoimunoterapie (např. FCR) nenabízí dlouhodobou kontrolu nemoci a pacienti s del(17p) byli obvykle zvažováni k provedení alogenní transplantace kostní dřeně. Nové molekuly ze skupiny BCR inhibitorů nebo BCL2 antagonistů dosahují u chronické lymfocytární leukemie s del(17p) výbornou efektivitu, dokonce u relabujících/refrakterních (R/R), s vyšším procentem dosažených odpovědí a prodlouženým přežitím bez progresse. Probíhají klinické studie, které mají určit optimální léčebný postup s cílem navodit dlouhodobou remisi onemocnění. Nové molekuly mění algoritmy pro léčbu pacientů s delecí/mutací *TP53* a také indikaci alogenní transplantace. Zejména mladší pacienti by měli být konzultováni v centrech pro intenzivní hematologickou péči, aby se mohli zvážit jejich zařazení do klinických studií testujících nové molekuly nebo v optimální dobu indikovat alogenní transplantaci.

Klíčová slova

chronická lymfocytární leukemie – rizikové faktory – delece 17p – *TP53* – transplantace

Summary

Patients with chronic lymphocytic leukemia with deletion of the short arm of chromosome 17 (17p-) or mutation of the *TP53* gene have significantly worse prognosis with a higher risk of progression to symptomatic disease, worse and shorter responses to chemo-immunotherapy, and more frequent occurrence of Richter's syndrome. *TP53* deletion/mutation is currently the only genetic abnormality that independently predicts response to treatment and also affects the choice of therapeutic approach in chronic lymphocytic leukemia. This work summarizes treatment options available for this poor prognosis variant of chronic lymphocytic leukemia. Traditional chemo-immunotherapy (e.g. FCR) does not offer long-term disease control, and patients with *TP53* deletion/mutation were usually considered to undergo allogeneic bone marrow transplantation. New molecules from the group of BCR inhibitors or BCL2 antagonists achieve excellent efficacy in chronic lymphocytic leukemia with del17p even in relapsed/refractory (R/R) cases, with a higher percentage of responses and prolonged survival without progression. Clinical trials are ongoing to determine optimal therapeutic approach and to induce long-term remission of the disease. The new molecules change algorithms for treatment of patients with *TP53* aberration, including indication for allogeneic transplantation. Especially younger patients should be consulted in centers of intensive hematological care to consider their inclusion into clinical trials testing new molecules or to indicate allogeneic transplantation at the optimal time.

Key words

chronic lymphocytic leukemia – risk factors – deletion 17p – *TP53* – transplantation

Práce byla podpořena Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36) a projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň.

This study was supported by the Charles University Research Fund (project number P36) and by the project of Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (Faculty Hospital in Pilsen – FNPI, 00669806).

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 zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Hematologicko-onkologické oddělení
FN Plzeň
alej Svobody 80
304 60 Plzeň-Lochotín
e-mail: lysak@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 8. 2015
Přijato/Accepted: 5. 8. 2015

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20153539>

Úvod

Delece krátkého raménka 17. chromozomu del(17p), zahrnující gen *TP53* (v pruhu 17p13.1), představuje nejdůležitější prognostický faktor u chronické lymfocytární leukemie (CLL). Pacienti s aberací *TP53* progredují rychleji do symptomatického onemocnění vyžadujícího léčbu, mají kratší trvání odpovědi na chemoimunoterapii a medián jejich celkové přežití (overall survival – OS) je kratší než tři roky od zahájení léčby [1–3]. Přítomnost této genetické abnormality řadí nemocné do skupiny tzv. vysoce rizikových CLL (high-risk nebo dokonce ultra high-risk), kam spadají také pacienti refrakterní na purinová analoga nebo časně relabující po chemoimunoterapii (< 24 měsíců). Tito nemocní představují cca 10–15 % všech léčených pacientů [3,4].

Del(17p) lze při vyšetření fluoroscenční *in situ* hybridizací (FISH) nalézt u asi 5–10 % nově diagnostikovaných CLL. Delece vede ke ztrátě jedné alely genu *TP53* (kódujícího tumor protein p53). Nález je obvykle spojen s dysfunkční mutací zbývající alely *TP53* (ve více než 90 % případů) [4,5]. Delece jednoho *TP53* lokusu a/nebo mutace druhého pak vedou k narušení funkce *TP53* dráhy, která je důležitá pro zprostředkování buněčné smrti po expozici cytostatikům poškozujícím DNA, jako jsou fludarabin nebo bendamustin. Tento mechanismus vysvětluje rezistenci na p53-dependentní terapie, která nemůže být překonána ani přidáním anti-CD20 protilátky. Výsledkem je velmi špatná odpověď na konvenční terapii FC (fludarabin + cyklofosfamid), resp. FCR (totéž + rituximab) – celková míra odpovědi (overall response rate – ORR) a kompletních remisí (complete remission – CR) byla po FC 34 a 0 %; resp. 68 a 5 % po FCR; krátké přežití bez progresu (progression free survival – PFS; medián 11 měsíců) a krátký medián celkové přežití (overall survival – OS) do 2–3 let [6–8].

Gen *TP53* (resp. protein p53) je důležitý regulátor buněčného cyklu, který chrání buňku před genotoxickými a onkogenními vlivy a je aktivován v reakci na buněčný stres, jakým je např. poškození DNA, hypoxie či oxidativní zátěž. Při poškození DNA cytostatiky nebo radioterapií je *TP53* upregulován. Aktivovaný

protein p53 podporuje transkripci genů odpovědných za obnovu DNA, a pokud mechanismus obnovy DNA selže, spouští *TP53*-dependentní buněčnou apoptózu. Protein p53 tak indukuje reparační buněčné mechanismy nebo apoptózu při nenapravitelném poškození DNA, resp. celé buňky.

TP53 tedy hraje důležitou roli v onkogenezi a odpovědi na chemoterapii u řady humánních solidních i hematologických nádorů a je důležitý pro kontrolu maligní transformace buněk i jejich odpovědi na cytostatika. Je pravděpodobně nejvýznamnějším nádorovým supresorem, který má zásadní roli v prevenci vzniku a vývoje nádorů a který brání kumulaci genetických změn. *TP53* je suprimován nebo mutován u více než 50 % nádorů u člověka. Neschopnost mutovaného proteinu p53 správně indukovat apoptózu vysvětluje rezistenci na chemoterapii. Dysfunkce p53 je zároveň hlavní důležitou příčinou genomické nestability CLL lymfocytů. Ta umožňuje získání dalších genetických aberací, které mohou být výhodné pro přežití a selekci postižených buněk v rámci klonálního vývoje.

Prevalence del(17p) se u CLL mění v průběhu onemocnění. V době diagnózy a při úvodní léčbě je del(17p)/*TP53* přítomna max. u 10 % nemocných. Opakovaná expozice cytostatikům poškozujícím DNA může vést ke klonální selekci rezistentních klonů, takže při relapsu onemocnění je to již kolem 20 % nemocných a u opakovaně relabujících nebo refrakterních (R/R) onemocnění může záchyt stoupat až na 50 %. Méně často se vyskytuje defekt *TP53* nezpůsobený del(17p), nýbrž mutací jedné z alel *TP53*. Mezi neléčenými pacienty bez delece 17p je mutace *TP53* přítomna v cca 4–5 % případů [8–11]. Prognóza těchto pacientů je stejně nepříznivá jako v případě del(17p) [8,12]. Aberace *TP53* jsou častější u nemocných s nemutovaným *IGHV*, u kterých se vyskytují v 15–20 % případů. Naopak v případě některých subgenů (např. *IGHV3-21*) jsou defekty *TP53* vzácné [13].

Metoda vhodná pro detekci del(17p) je FISH [14]. Vedle FISH analýzy doporučuje European Research Initiative on CLL (ERIC) také začlenit vyšetření *TP53* mu-

tace pomocí sekvenačních technik do rutinní diagnostiky [15]. Vyšetření *TP53* je důležitou součástí vstupní diagnostiky, neboť pomáhá stanovit individuální prognózu daného pacienta a také určuje výběr vhodné terapie. Vzhledem k tomu, že se defekty v genu *TP53* objevují v důsledku selekčního tlaku terapie v průběhu onemocnění, mělo by být vyšetření delece/mutace *TP53* prováděno opakovaně v průběhu onemocnění, minimálně u fit pacientů a zejména před zahájením další linie léčby. To umožní včasné odhalení pacientů s vysoce rizikovou CLL, kteří mohou být rezistentní na terapii a mohou vyžadovat změnu léčebného postupu, event. zvážení indikace alogenní transplantace.

Zahájení léčby

Léčba CLL s delecí/mutací *TP53* by měla být zahájena až v případě aktivního onemocnění, v souladu s obecně platnými pravidly pro zahájení léčby. Snadnější dostupnost diagnostických metod, jako je průtoková cytometrie a její častější screeningové využití, zvyšuje počty nemocných, u kterých je diagnostikována CLL v časném stadiu. Malá část nemocných má pak při záchyťovém cytogenetickém vyšetření detekovánu del(17p), tedy genetický parametr s jasně nepříznivou prognózou. Tato informace nicméně nemění postup při dispenzarizaci pacienta do doby splnění kritérií indikujících zahájení léčby. Aktuálně nejsou k dispozici žádné informace podporující zahájení léčby u asymptomatické CLL s delecí/mutací *TP53*. Naopak její časně zahájení může vést k selekci rezistentních klonů, které mohou komplikovat budoucí léčbu. Přestože je přítomnost delece/mutací *TP53* spojena s vysokým rizikem progresu do symptomatického onemocnění, pouze kolem 50 % nemocných splní indikaci k zahájení terapie v prvních třech letech sledování [16]. Navíc malá skupina nemocných s delecí/mutací *TP53* může mít indolentní klinický průběh s dlouhodobým přežitím [17,18]. Tito nemocní bývají charakterizováni mutovaným stavem *IGHV*, časným stadiem (Rai 0), mladším věkem [18]. Samotná CLL také existuje u konkrétního pacienta ve formě vícečetných subklonů, jejichž zastou-

pení se může v čase měnit [19] a jsou popsány dokonce případy vymizení 17p- klonu [18]. Pacienti se získáním delece/mutace *TP53* mívají horší prognózu než pacienti s *de novo* aberací v době diagnózy [18]. Mimo klinické studie tedy není vlastní rozhodnutí o zahájení léčby u CLL s delecí a mutací určováno informací o přítomnosti *TP53* defektu, ale řídí se standardními IWCLL kritérii [14]. Nicméně přítomnosti delece/mutace *TP53* v době indikace k terapii musí odpovídat volba adekvátní léčby.

Léčebné možnosti v primoléčbě a relapsu

Chemoimunoterapie, která je v současné době stále standardem v 1. linii léčby u pacientů v dobrém celkovém stavu, bohužel nepřináší uspokojivou odpověď a kontrolu onemocnění v případě nepříznivých biologických vlastností onemocnění, jako je aberace *TP53*. Protokol FCR, který je jinak u CLL velmi účinný a přináší vysoké procento CR (40–70 %), má u pacientů s touto aberací menší účinnost – cca 70 % odpovědi a pouze 5 % CR [6,12]. Přítomnost delece/mutací *TP53* je nejdůležitější negativní prognostický faktor určující kratší PFS (medián 11,3 měsíce) a kratší OS [6]. Pouze kolem 25 % pacientů s del(17p) dosahuje dlouhodobé remise ≥ 3 roky po primoléčbě FCR nebo podobným protokolem [20].

Pokud by byl FCR zvažován jako indukční léčba, mělo by jeho použití být omezeno spíše na mladší pacienty, s nízkým zastoupením delece *TP53* a nekomplexním karyotypem. I v této situaci však může být FCR v budoucnu vytlačen novými molekulami. Prognóza onemocnění je ovlivněna nejen přítomností, ale také velikostí *TP53* klonu (dle procentního zastoupení buněk s aberací). Pacienti s menším klonem (< 25 %) mají, zejména v nepřítomnosti dalších nepříznivých indikátorů, signifikantně delší čas do zahájení léčby i OS (92 % ve třech letech) než nemocní s velkými klony [18].

Nemocní, kteří dosáhnou CR, event. nodulární parciální remisí (nodular partial remission – nPR), mívají delší trvání této remise do progresu (medián 37 vs. 8 měsíců). Lepší eradikace onemocnění je spojena také s delším OS (medián ne-

dosažen vs. 32 měsíců, při mediánu sledování 33 měsíců). Proto by dosažení CR/nPR mělo být považováno za minimální terapeutický cíl [16]. Kombinační protokol bendamustinu a rituximabem (BR), přestože jeho cytotoxický efekt zahrnuje *TP53* dependentní i *TP53* nezávislý mechanismus a přestože bendamustin prokázal účinnost v klinických studiích zaměřených na relabující/refraktérní CLL, nabízí ještě horší kontrolu nemoci v porovnání s FCR [21].

V případě relabující CLL s del(17p) jsou výsledky léčby pomocí obou režimů, FCR i BR, neuspokojivé s celkovou odpovědí 35, resp. 7 % a mediánem PFS 5–7 měsíců [22]. Tyto protokoly by tedy neměly být mimo léčbu 1. linie zvažovány, možná s výjimkou pokusu o snížení nálože CLL buněk před transplantací (ale i zde budou patrně preferenčně používány nové molekuly – viz níže).

Při léčbě pacientů s defektem *TP53* se využívají také preparáty, jejichž mechanismus účinku je na *TP53* nezávislý, především alemtuzumab [23,24], kortikosteroidy nebo lenalidomid. Alemtuzumab v monoterapii nabízí odpověď u cca 40–60 % relabujících/refraktérních pacientů (0–20 % CR), s mediánem trvání remise 6–8 měsíců [25–27]. V primoléčbě je celková odpověď sice vyšší (64 %, CR 27 %), ovšem medián PFS je u pacientů s delecí/mutací *TP53* přesto významně kratší (11 měsíců) v porovnání s ostatními genetickými podskupinami [28]. Slibnou aktivitu u CLL s aberací *TP53* má kombinace alemtuzumabu s vysokodávkovanými kortikosteroidy, kdy je možnost dosažení až 90 % celkových odpovědí a medián PFS 18 měsíců [29]. Léčba alemtuzumabem je ovšem spojena s výraznou deplecí T lymfocytů a s tím souvisejícím rizikem infekčních komplikací [25,26,30], a to zejména při snaze o intenzifikaci kombinací protilátky s další chemoimunoterapií. Alemtuzumab proto musí být podáván pouze v centrech, která mají zkušenost s podpůrnou léčbou, monitorací a léčbou oportunních infekcí.

Vysokodávkované kortikosteroidy jsou další léčebnou možností u refraktérní CLL včetně pacientů s nepříznivou cytogenetikou. Celková odpověď u delecí *TP53* CLL se pohybuje mezi

50 a 80 % [31]. Kombinace vysokých dávek metylprednisolonu s rituximabem umožnila u předléčených nemocných s aberacemi *TP53* dosáhnout 69 % celkových odpovědí [32].

Ofatumumab je schopen navodit odpověď u 41 % pacientů s aberací *TP53* rezistentních na fludarabin a alemtuzumab, ovšem trvání odpovědi je krátké (PFS 6 měsíců). Lepších výsledků se dosahuje jeho kombinací s cyklofosfamidem a fludarabinem (63 % odpovědi včetně 13 % CR), ovšem za cenu vyšší hematologické toxicity [33,34]. Tato protilátka má však nižší efektivitu oproti novým inhibitorům (viz níže). Při porovnání s ibrutinibem byl medián PFS 5,8 měsíce pro ofatumumab, avšak nebyl dosažen ve skupině léčené ibrutinibem [35]. Jako výhodná se naopak jeví kombinace s dexametazonem (O-dex), kde byl u R/R pacientů s defektem p53 dosažen ORR 63 % s mediánem PFS 10,5 měsíce [36].

Povzbudivých výsledků při léčbě CLL s delecí/abrací *TP53* dosahují také imunomodulační léky, jako např. lenalidomid. Zejména v kombinaci s rituximabem vykazuje lenalidomid lepší kvalitu odpovědi bez zvýšení rizika toxicity (celková odpověď 66 %, doba do progresu 17 měsíců) [37].

Přes nepochybné zlepšení odpovědi na terapii i přežití u pacientů s aberací *TP53* po výše uvedených terapeutických režimech zůstává tato genetická abnormalita zásadním nepříznivým prognostickým znakem. Pro léčbu nemocných s touto aberací se proto hledají nové a efektivnější léky a postupy.

Nové molekuly

Nové léky typu inhibitorů BCR signalizace (BCRi) nebo antagonistů antiapoptotické dráhy BCL2 (BCL2a) vykazují vynikající aktivitu u všech genetických subtypů CLL, včetně onemocnění s delecí/mutací *TP53* [38–41]. Do první z těchto skupin patří ibrutinib. Při jeho užití v monoterapii dosahují pacienti s R/R CLL s del(17p) více než 80 % celkových odpovědí (včetně parciální remise s lymfocytózou – PRL), což je podstatně více v porovnání s historickými soubory léčenými chemoimunoterapií. Pouze malé procento nemocných však splňuje kritéria CR (< 5 %). Přestože je odpověď

na léčbu podobná u pacientů s aberací i bez ní, pacienti s rizikovou cytogenetikou po úvodní dobré odpovědi časněji relabují v porovnání s nemocnými bez aberace. Pravděpodobnost PFS je u nich 80 % ve 12 měsících a 50–60 % ve 24 měsících [42]. Zvýšené riziko relapsu není pravděpodobně dáno pouze přítomností aberace *TP53*, ale také komplexním karyotypem, který je u R/R CLL léčených ibrutinibem silnějším prediktorem biologického chování nemoci než aberace *TP53* [43]. Kombinace ibrutinibu s rituximabem nezlepšuje signifikantně efektivitu léčby u R/R CLL s aberací *TP53*. Naopak kombinovaná léčba idelalisibem a rituximabem poskytuje lepší výsledky v porovnání s monoterapií idelalisibem. Celkový počet odpovědí je kolem 80 % a medián PFS 17 měsíců [40]. Při použití v 1. linii léčby bude efektivita nových molekul u aberací *TP53* CLL pravděpodobně ještě vyšší. Je popsána téměř 100% celková odpověď s cca 10–30 % dosažení CR na menších souborech dosud neléčených nemocných s aberací *TP53* [41,44].

BCL2 antagonist venetoclax (ABT-199) byl použit v monoterapii či kombinaci s rituximabem pro léčbu R/R CLL s aberací *TP53*. Bylo dosaženo výborné celkové odpovědi (~80 %), ale na rozdíl od BCRi také nezanedbatelného procenta CR (~25 %), část pacientů byla dokonce MRD-negativních [45]. Studie testující venetoclax v 1. linii léčby u CLL s aberací *TP53* jsou stále v běhu.

V porovnání s dosud dostupnou terapií (kromě transplantace) poskytují nové molekuly dlouhodobější kontrolu nemoci u R/R CLL i v případě nepříznivé cytogenetiky. Pokud vezmeme v úvahu vysoké procento odpovědí, prodloužení PFS a také nízkou toxicitu nových molekul, je vhodné léčit pacienty s CLL s delecí/mutací *TP53* těmito preparáty již v 1. linii léčby. To v současné době znamená nabízet pacienty k zařazení do klinických studií testujících některou z nových molekul, event. zajistit úhradu přípravku dle §16. Pokud taková možnost není, je na místě indukční chemoimunoterapie. S ohledem na výbornou a dlouhodobou efektivitu inhibitorů u této vysoce rizikové populace pacientů lze v budoucnu pravděpodobně očekávat

výraznější prosazování ibrutinibu nebo tandemu idelalisib + rituximab v 1. linii léčby u CLL s delecí nebo mutací *TP53*.

Nové molekuly nejsou genotoxické a neměly by podporovat vznik rezistentních klonů podobně jako cytostatika fungující na principu poškozování DNA. Ovšem i při terapii těmito molekulami se může rozvinout rezistence, která je pravděpodobně dána genomickou nestabilitou přítomného CLL klonu [43] a může se projevit např. rozvojem Richtera syndromu [46]. Abnormality *TP53* si zachovávají nepříznivý prognostický dopad u R/R CLL i při léčbě novými molekulami. Pacienti s del(17p) relabují při léčbě BCRi/BCL2a dříve než pacienti bez této genetické změny a nové molekuly nemají dle aktuálních znalostí u vysoce rizikové CLL kurativní potenciál.

Alogenní transplantace

Alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk může u CLL nastolit dlouhotrvající remisi a představuje v současné době jedinou potenciálně kurativní modalitu tohoto onemocnění. Oproti standardní léčbě nemají pacienti s delecí 17. chromozomu po alogenní transplantaci horší výsledky [47,48]. V retrospektivní studii Evropské skupiny pro transplantaci kostní dřeně (EBMT) byl potvrzen přínos alogenní transplantace u CLL s delecí *TP53*. Po třech letech přežívalo 44 % pacientů, 37 % v trvající remisi onemocnění [49]. Řada studií pak potvrdila, že alogenní transplantace umožňuje dlouhodobé přežití (OS) 40–50 % pacientů s aberací *TP53* [47,49–51]. Recentní studie porovnáující transplantaci a netransplantační postup (tj. chemoimunoterapii) ukázala lepší OS transplantovaných pacientů (64 vs. 25 % ve dvou letech) [52].

Řada studií prokázala přítomnost efektu reakce štěpu proti leukemii (GVL) u CLL. Rozvoj reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) snižuje pravděpodobnost relapsu nebo progresu onemocnění po alogenní transplantaci. Kompletní eradikace leukemického klonu (MRD negativita) je dosažena pravděpodobněji u pacientů s GVHD nebo ji lze vyvolat pomocí imunomanipulace [53]. Reakce GVL je tak hlavní faktor zajišťující dlou-

hodobou kontrolu nemoci a vyléčení po alogenní transplantaci. Vhodným indikováním potransplantační imunoterapie u pacientů s vyšším rizikem relapsu onemocnění (přetrvávající reziduální nemoc, přetrvávající smíšený dárcovský chimerismus) je možné výsledky transplantaci léčby dále zlepšit a dosáhnout dlouhodobého OS kolem 75 % a PFS 65 % (u pacientů s delecí/mutací *TP53*: OS 61 % a PFS 60 % po čtyřech letech) [54].

Alogenní transplantace je bohužel zatížena určitou s relapsem nesouvisící mortalitou (15–30 % po dvou letech) a také u více než 25 % dlouhodobě přežívajících pacientů je významně snížena kvalita života v důsledku komplikací plynoucích z chronické formy GVHD. Na druhou stranu nemocní s del(17p) CLL léčení novými molekulami relabují navzdory kontinuálnímu podávání medikace a dlouhodobému potlačení nádorového klonu, část z nich dokonce ve formě Richtera syndromu. I přes nespornou efektivitu nových molekul u CLL s aberací *TP53* mohou někteří pacienti s touto genetickou abnormalitou z alogenní transplantace profitovat a minimálně části pacientů s vysoce rizikovou CLL může být alogenní transplantace kostní dřeně i v současné době nabídnuta. Indikace by měla být zvažována zejména u biologicky mladých nemocných ve věku do cca 65 let (výjimečně 70 let).

Klasická indikační kritéria vydaná v roce 2007 definují jako kandidáty alogenní transplantace nemocné, kteří: a) jsou refrakterní na purinová analoga nebo b) relabují do 12 měsíců po monoterapii purinovými analogy či do 24 měsíců po kombinačních režimech založených na purinových analogích anebo c) mají nepříznivý molekulární subtyp s poruchou signální dráhy *TP53* a vyžadují léčbu [55]. S dostupností nových molekul se tato tradiční kritéria definice vysoce rizikové CLL, která určovala indikaci k alogenní transplantaci, nepochybně změnila. V současné době není k dispozici zatím dostatek údajů, ale transplantaci algoritmy u CLL se budou dále vyvíjet a nové molekuly povedou ke změně doporučení pro indikaci nebo minimálně pro načasování alogenní transplantace.

Transplantaci není v současné době nutné provádět u CLL s aberací *TP53* v první remisi, s ohledem na to, že je velká šance na dosažení druhé remise novými molekulami a rozšiřuje se tak prostor pro provedení úspěšné transplantace, která není omezena na období po dosažení první remise. Transplantace tak bude zvažována zejména při relapsu onemocnění, a to ještě s větším důrazem na individuální situaci konkrétního pacienta. Při nedostatečné odpovědi R/R CLL na chemoimuniterapii moderními protilátkami nebo na léčbu novými molekulami bude pravděpodobně indikována alogenní transplantace. Naopak pacienti s dobrou odpovědí budou dispenzarizováni, resp. léčeni novými molekulami do progresu, anebo mohou být taktéž konsolidováni alogenní transplantací. Rozhodnutí mezi netransplantačním a transplantačním postupem u konkrétního nemocného bude vycházet z vyhodnocení rizika onemocnění na jedné straně a rizik spojených s transplantací na druhé straně. Vysoké riziko onemocnění, jako aberace *TP53*, a nízké riziko transplantace (mladší pacient bez komorbidit, s dobře shodným dárce) budou favorizovat transplantační postup a naopak nízké riziko onemocnění (bez této aberace) a vyšší předpokládané riziko transplantace budou akcentovat netransplantační cestu. Na základě dostupných informací nelze nyní označit ani jednu z těchto cest za lepší (dlouhodobá léčba novými molekulami vs. konsolidace transplantací). Celkové přežití bude v průběhu prvních dvou let podobné (60–80 %), v dalším období se bude u transplantovaných pacientů se senzitivním onemocněním jen mírně snižovat, zatímco dlouhodobá prognóza pacientů pokračujících v léčbě BCRi je nejasná a pro její predikci nejsou zatím dostatečné informace.

Nové molekuly najdou své využití i přímo u transplantovaných pacientů. Jejich aplikace v časném potransplantačním období může pomoci kontrolovat nemoc do doby, než je plně nastolen efekt reakce štěpu proti leukemii. Svě místo najdou také při léčbě potransplantačního relapsu nebo při snaze o odstranění perzistující minimální reziduální nemoci. Deplece B lymfocytů navozená

novými molekulami může mít přínos i oslabením rozvoje chronické GVHD.

V současné době jsou při alogenní transplantaci preferovány nemyeloablativní přípravné režimy, u kterých lze očekávat transplantační mortalitu nespojenou s relapsem do cca 25 %. Využití nepříbuzeneckého HLA kompatibilního dárce poskytuje stejné výsledky s podobným dlouhodobým OS (59 vs. 55 % po pěti letech) jako příbuzenecká transplantace s HLA kompatibilním sourozencem [47,49,56] a do budoucna lze očekávat spíše častější volbu mladého nepříbuzného dárce. Úspěch transplantace závisí také na jejím správném načasování. Transplantace by měla být zvažována v době, kdy je u nemocného možné navodit kvalitní remisi s co nejmenší zbytkovou nemocí. Progresivní onemocnění nebo výrazné předlčení pacienta (více než čtyřmi liniemi chemoterapie) mají nepříznivý vliv. Důležitou roli pochopitelně hraje i celkový stav nemocného a přežití se snižuje s rostoucím počtem komorbidit a transplantačním rizikem [47,56].

Nové molekuly tedy pravděpodobně alogenní transplantaci u vysoce rizikové CLL nenahradí, mohou ji však vhodně doplňovat a společně s GVL aktivitou navozenou transplantací dosáhnout dlouhodobé kontroly a vyléčení CLL. Transplantace by měla proto být prodiskutována s pacientem při prvním nebo maximálně druhém relapsu.

Závěr

Aberace genu *TP53* jsou u pacientů s CLL zásadním prognostickým faktorem, který je nezávislý na ostatních biologických vlastnostech onemocnění. V posledních letech se objevilo několik nových molekul, které jsou velkou nadějí pro nemocné s vysoce rizikovou CLL. Pomocí BCRi nebo BCL2a lze dosáhnout dlouhodobé odpovědi u některých pacientů s delecí/mutací *TP53*. Budoucí léčba pravděpodobně bude spočívat v kombinaci různých molekul z různých farmakologických skupin. Její součástí bude nadále i alogenní transplantace, nicméně nové léky pravděpodobně změní doporučení pro indikaci a načasování alogenní transplantace a transplantace se bude zvažovat ještě s větším

důrazem na individuální situaci konkrétního pacienta.

Zejména mladší pacienti splňující kritéria vysoce rizikové CLL by měli být konzultováni v některém z center pro intenzivní hematologickou léčbu, kde může být nemocnému nabídnuto zařazení do klinické studie s novými molekulami, může být zvažována indikace alogenní transplantace a zahájeny s ní související kroky, jako např. proces vyhledávání dárce.

Literatura

1. Döhner H, Fischer K, Bentz M et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. *Blood* 1995; 85(6): 1580–1589.
2. Best G, Thompson P, Tam CS. Diagnostic techniques and therapeutic challenges in patients with TP53 dysfunctional chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(11): 2105–2115. doi: 10.3109/10428194.2012.692088.
3. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 481–488. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.481.
4. Zenz T, Gribben JG, Hallek M et al. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* 2012; 119(18): 4101–4107. doi: 10.1182/blood-2011-11-312421.
5. Shindiapina P, Brown JR, Danilov AV. A new hope: novel therapeutic approaches to treatment of chronic lymphocytic leukaemia with defects in TP53. *Br J Haematol* 2014; 167(2): 149–161. doi: 10.1111/bjh.13042.
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164–1174. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
7. Zent CS, Kay NE. Management of patients with chronic lymphocytic leukemia with a high risk of adverse outcome: the mayo clinic approach. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(8): 1425–1434. doi: 10.3109/10428194.2011.568654.
8. Zenz T, Eichhorst B, Busch R et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4473–4479. doi: 10.1200/JCO.2009.27.8762.
9. Zenz T, Mertens D, Kuppers R et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010; 10(1): 37–50. doi: 10.1038/nrc2764.
10. Zenz T, Häbe S, Denzel T et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53–p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood* 2009; 114(13): 2589–2597. doi: 10.1182/blood-2009-05-224071.
11. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009; 15(3): 995–1004. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1630.
12. Badoux XC, Keating MJ, Wierda WG. What is the best frontline therapy for patients with CLL and 17p deletion? *Curr Hematol Malig Rep* 2011; 6(1): 36–46. doi: 10.1007/s11899-010-0069-3.
13. Malcikova J, Stalika E, Davis Z et al. The frequency of TP53 gene defects differs between chronic lymphocytic leukaemia subgroups harbouring distinct antigen receptors. *Br J Haematol* 2014; 166(4): 621–625. doi: 10.1111/bjh.12893.

14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. International workshop on chronic lymphocytic leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111(12): 5446–5456. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
15. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2012; 26(7): 1458–1461. doi: 10.1038/leu.2012.25.
16. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM et al. Outcomes of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion. *Haematologica* 2014; 99(8): 1350–1355. doi: 10.3324/haematol.2014.104661.
17. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia* 2009; 23(1): 212–214. doi: 10.1038/leu.2008.260.
18. Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood* 2009; 114(5): 957–964. doi: 10.1182/blood-2009-03-210591.
19. Schuh A, Becq J, Humphray S et al. Monitoring chronic lymphocytic leukemia progression by whole genome sequencing reveals heterogeneous clonal evolution patterns. *Blood* 2012; 120(20): 4191–4196. doi: 10.1182/blood-2012-05-433540.
20. Bosch F, Abrisqueta P, Villamor N et al. Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone: a new, highly active chemoimmunotherapy regimen for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4578–4584. doi: 10.1200/JCO.2009.22.0442.
21. Eichhorst B, Fink A, Busch R et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014; 124: abstr. 19.
22. Badoux XC, Keating MJ, Wang X et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011; 117(11): 3016–3024. doi: 10.1182/blood-2010-08-304683.
23. Smolej L, Prochazka V, Spacek M et al. Guidelines for alemtuzumab treatment in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Vnitr Lek* 2012; 58(3): 232–236.
24. Doubek M, Jungova A, Brejcha M et al. Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia treatment: retrospective analysis of outcome according to cytogenetics. *Vnitr Lek* 2009; 55(6): 549–554.
25. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: Clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the german chronic lymphocytic leukemia study group. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3994–4001. doi: 10.1200/JCO.2008.21.1128.
26. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103(9): 3278–3281.
27. Fiegl M, Erdel M, Tinhofer I et al. Clinical outcome of pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia following alemtuzumab therapy: a retrospective study on various cytogenetic risk categories. *Ann Oncol* 2010; 21(12): 2410–2419. doi: 10.1093/annonc/mdq236.
28. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5616–5623.
29. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(14): 1647–1655. doi: 10.1200/JCO.2011.35.9695.
30. Keating MJ, Flinn I, Jain V et al. Therapeutic role of alemtuzumab (CAMPATH-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99(10): 3554–3561.
31. Bowen DA, Call TG, Jenkins GD et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leuk Lymphoma* 2007; 48(12): 2412–2417.
32. Pilecky R, Jurgutis M, Valcekiene V et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(6): 1055–1065. doi: 10.3109/10428194.2011.562572.
33. 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(10): 1749–1755. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3187.
34. Wierda WG, Kipps TJ, Dürig J et al. Chemoimmunotherapy with O-FC in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 117(24): 6450–6458. doi: 10.1182/blood-2010-12-323980.
35. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371(3): 213–223. doi: 10.1056/NEJMoa1400376.
36. Doubek M, Brychtova Y, Panovska A et al. Ofatumumab added to dexamethasone in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results from a phase II study. *Am J Hematol* 2015; 90(5): 417–421. doi: 10.1002/ajh.23964.
37. Badoux XC, Keating MJ, Wen S et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31(5): 584–591. doi: 10.1200/JCO.2012.42.8623.
38. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15(10): 1090–1099. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70335-3.
39. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015; 125(16): 2497–2506. doi: 10.1182/blood-2014-10-606038.
40. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 997–1007. doi: 10.1056/NEJMoa1315226.
41. O'Brien S, Lamanna N, Kipps TJ et al. Update on a phase 2 study of idelalisib in combination with rituximab in treatment-naïve patients ≥ 65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *Blood* 2014; 124: abstr. 1994.
42. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 32–42. doi: 10.1056/NEJMoa1215637.
43. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer* 2015. In press. doi: 10.1002/cncr.29566.
44. Farrow MZ, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 169–176. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71182-9.
45. Roberts AW, Ma S, Brander DM et al. Determination of recommended phase 2 dose of ABT-199 (GDC-199) combined with rituximab (R) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014; 124(21): abstr. 325.
46. Woyach JA, Ruppert A, Lozanski G et al. Association of disease progression on ibrutinib therapy with the acquisition of resistance mutations: a single-center experience of 267 patients. *Clin Oncol* 2014; 32: abstr. 7010.
47. Dreger P, Dohner H, Ritgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL study group CLL3X trial. *Blood* 2010; 116(14): 2438–2447. doi: 10.1182/blood-2010-03-275420.
48. Dreger P, Schnaiter A, Zenz T et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2013; 121(16): 3284–3288. doi: 10.1182/blood-2012-11-469627.
49. Schetelig J, van Biezen A, Brand R et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: A retrospective european group for blood and marrow transplantation analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(31): 5094–5100. doi: 10.1200/JCO.2008.16.2982.
50. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer* 2011; 117(20): 4679–4688. doi: 10.1002/cncr.26091.
51. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2008; 26(30): 4912–4920. doi: 10.1200/JCO.2007.15.4757.
52. Poon ML, Fox PS, Samuels BI et al. Allogeneic stem cell transplant in patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: consult-transplant versus consult-no-transplant analysis. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(3): 711–715. doi: 10.3109/10428194.2014.930848.
53. Ritgen M, Stilgenbauer S, von Neuhoff N et al. Graft-versus-leukemia activity may overcome therapeutic resistance of chronic lymphocytic leukemia with unmutated immunoglobulin variable heavy-chain gene status: implications of minimal residual disease measurement with quantitative PCR. *Blood* 2004; 104(8): 2600–2602.
54. Richardson SE, Khan I, Rawstron A et al. Risk-stratified adoptive cellular therapy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Br J Hematol* 2013; 160(5): 640–648. doi: 10.1111/bjh.12197.
55. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21(1): 12–17.
56. Michallet M, Sobh M, Milligan D et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia* 2010; 24(10): 1725–1731. doi: 10.1038/leu.2010.165.