

Léčba akutní lymfoblastické leukemie u starších nemocných aneb Naděje umírá poslední Příklady z klinické praxe

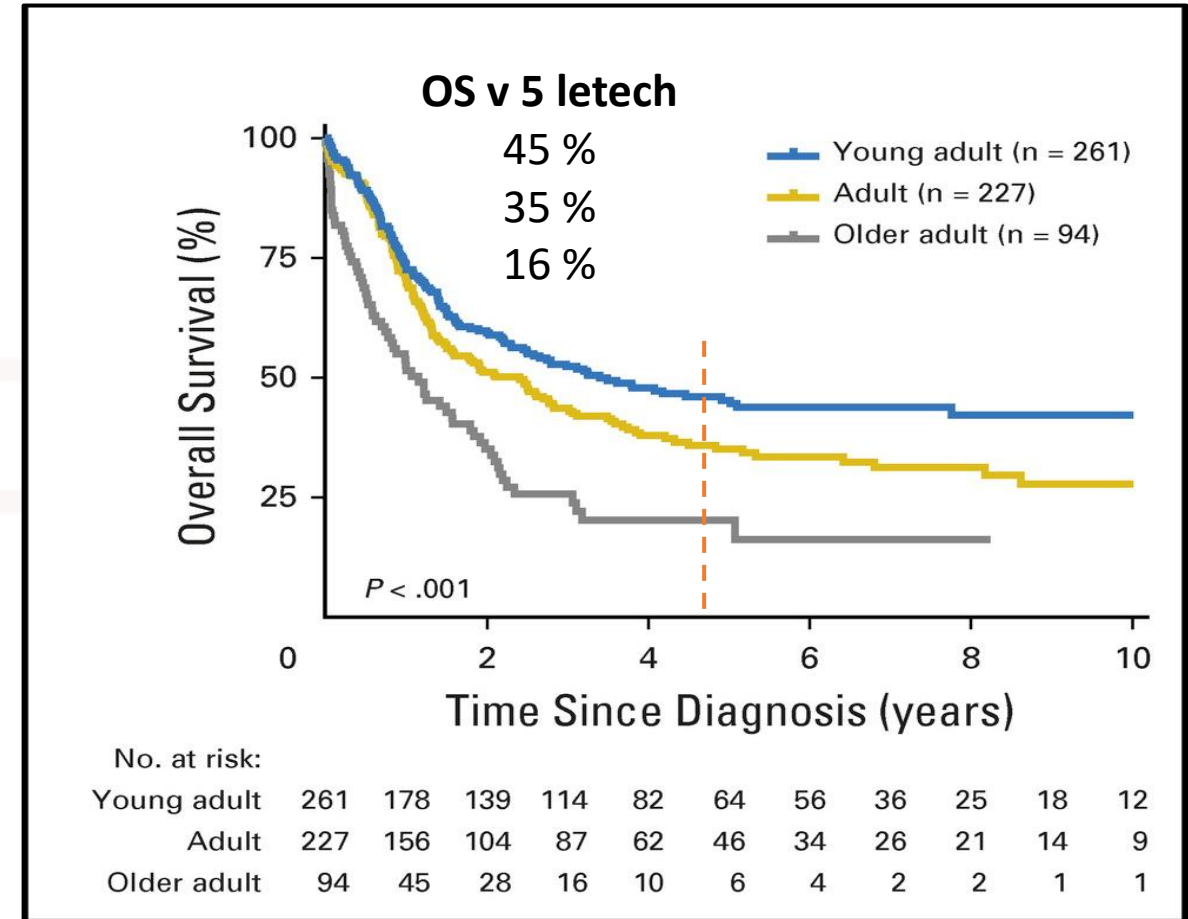
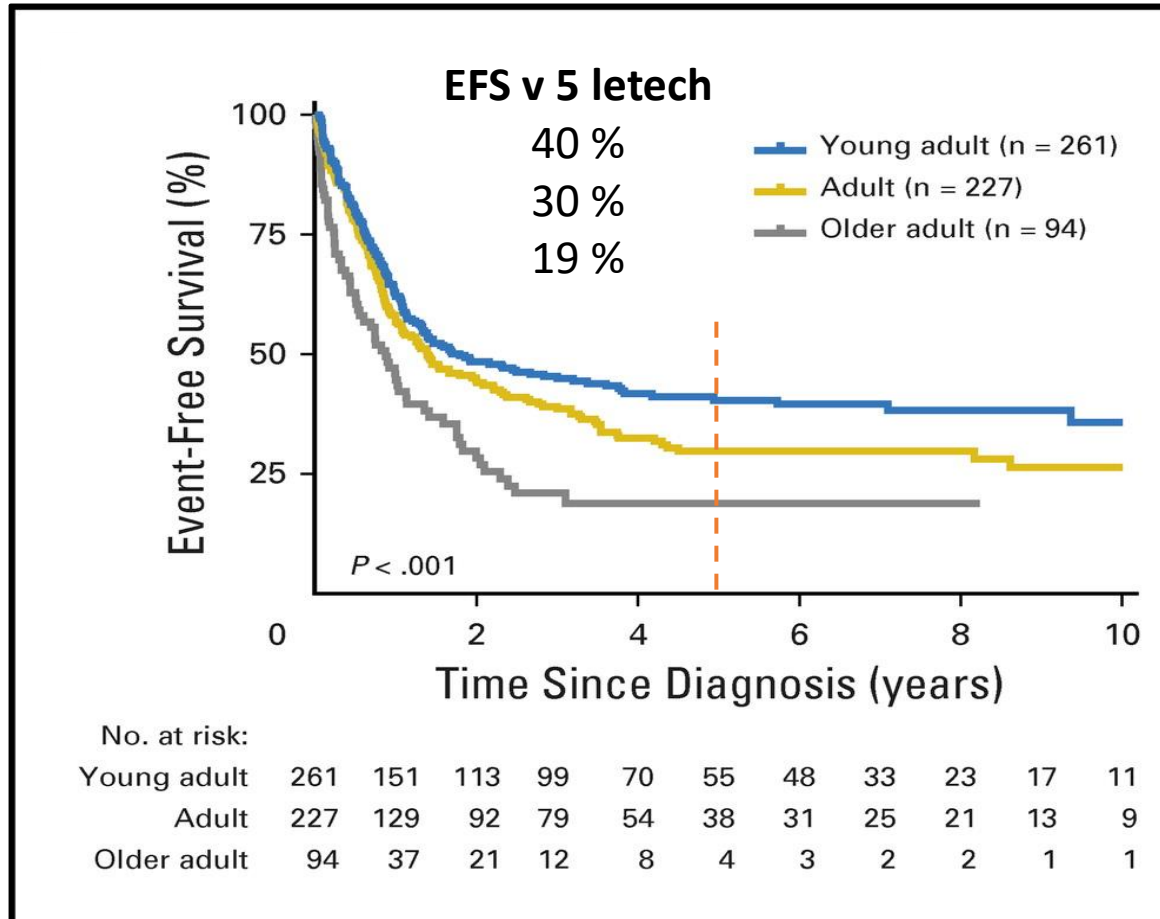
MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Specifika starších pacientů s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL)

- horší výsledky léčby u starších pacientů
- vyšší zastoupení rizikových podtypů ALL ve starší populaci
- klinicky značně heterogenní skupina nemocných
- chemoterapie ve vyšším věku zatížena vyšší morbiditou a mortalitou
- nízká intenzita léčby, redukce dávek, prodlevy mezi bloky
- negativní předsudky lékařů o šancích starších nemocných na vyléčení
- nedostatek prospektivních klinických studií pro starší nemocné
- nižší účast starších subjektů v klinických studiích

Přežití pacientů s B-ALL podle věku



Klinický případ 1

HEMATOonkologie.cz

Klinický případ 1: anamnestická data

P. N.

♂ 66 let

diabetik léčený perorálními antidiabetiky (PAD), hypertonik, obezita (BMI 45,3)
syndrom spánkové apnoe, domácí CPAP

2 měsíce horšící se dechové obtíže, dušnost při minimální námaze (NYHA IV),
motání hlavy

ECOG: 3

Klinický případ 1: hematologické parametry

dg. 30. 11. 2020

Krevní obraz:

Leuko:	$2,3 \times 10^9/l$
Hb:	79 g/l
Trombo:	$14 \times 10^9/l$
Neu_abs:	$0,77 \times 10^9/l$
Blast:	2,4 %

Kostní dřeň:

mikro: 67,2 % lymfoblastů

fenotyp: commonB

karyotyp: 46,XY

screening fúzních genů negativní

bez průkazu extramedulárního
postižení

standardní riziko dle GMALL

Klinický případ 1: průběh léčby (1)

od 3. 12. 2020 – **prefáze** – dexamethason 20 mg/d (5 dní)

nízký výkonnostní stav → paliativní léčba

od 8. 12. 2020 – **1. cyklus COP**

- po 3 týdnech: výkonnostně ECOG 3;

KO: leuko $6,6 \times 10^9/l$, Hb 89 g/l, trombo $136 \times 10^9/l$, blasty 0

od 28. 12. 2020 – **2. cyklus COP**

- po 3 týdnech: ECOG 2, nechutenství, kožní mykóza

KO: leuko $3,2 \times 10^9/l$, Hb 101 g/l, trombo $241 \times 10^9/l$, neu: $1,86 \times 10^9/l$

v kostní dřeni trilineární hematopoeza bez zmožení blastů →

→ 13. 1. 2021 potvrzena **1. kompletní remise, MRN FACS negativní**

Klinický případ 1: průběh léčby (2)

s ohledem na dosažení remise a zlepšení výkonnostního stavu rozhodnuto o intenzifikaci konsolidační léčby:

protokol EWALL Elderly, alternace bloků I + II:

- I: metotrexát 1 000 mg/m² a pegylovaná asparagináza (1 000 UI/m²)
- II: cytarabin 1 000 mg/m²
- celkem podáno 6 bloků (leden až červen 2021), 1× 50% redukce metotrexátu, vždy bez asparaginázy (riziko: obezita)
- 19. 7. 2021: trvá 1. CR MRN FACS negat.

lumbální punkce s i.t. chemoterapií: 6×

udržovací terapie: jen metotrexát 40 mg 1× týdně, plán: 1 rok

Klinický případ 2

HEMATOonkologie.cz

Klinický případ 2: anamnestická data

E. Č.

♀ 75 let

diabetička léčená PAD, hypertonička

hospitalizována na interním oddělení oblastní nemocnice po ošetření recidivující epistaxe, vstupně pancytopenie (leuko $8,0 \times 10^9/l$, Hb 50 g/l, trombo $12 \times 10^9/l$, neu: $0,07 \times 10^9/l$)

ECOG: 3

při konziliárním vyšetření na ÚHKT – kašel: COVID-19 PCR pozit.

Klinický případ 2: hematologické parametry

dg. 24. 11. 2020

Krevní obraz:

Leuko:	$1,9 \times 10^9/l$
Hb:	79 g/l
Trombo:	$25 \times 10^9/l$
Neu_abs:	$0,45 \times 10^9/l$
Blast:	14 %

Kostní dřeň:

mikro: 96,8 % lymfoblastů

fenotyp: commonB

karyotyp: 45,XX,t(9;22),-12

PCR: fúze *BCR-ABL1* minor

bez průkazu extramedulárního
postižení

velmi vysoké riziko dle GMALL

Klinický případ 2: průběh léčby (1)

hospitalizována na interní covidové jednotce v Mostě

od 25. 11. 2020 – **prefáze** – dexamethason 16 mg/d (5 dní)

stran covidu mírný průběh, dekompenzace diabetu → inzulinoterapie

nelze zahájit indukční chemoterapii → zvolen bezchemoterapeutický přístup inspirovaný studií GIMEMA LAL0201:

od 30. 11. 2020 – **prednison 100 mg/d** na 20 dní, poté redukce a vysazení v průběhu 8 dnů + **imatinib 400 mg/d** dlouhodobě

- po 4 týdnech: propuštěna na svátky, je slabá, sama nevstane, ECOG 3

28. 12. 2020 v KO: leuko $19,9 \times 10^9/l$, Hb 115 g/l, trombo $134 \times 10^9/l$, blasty 0; v kostní dřeni lymfoblasty nezachyceny

→ dosaženo **1. kompletní remise, BCR-ABL 0,022 %**

Klinický případ 2: průběh léčby (2)

možnosti postremisní léčby:

- redukováná chemoterapie (protokol EWALL Elderly) + imatinib
- udržovací terapie imatinibem
- výkonnostní stav neumožňuje zahájit chemoterapii, naopak indikována sociální hospitalizace na LDN, následně v domě s pečovatelskou službou
- pokračováno v **monoterapii imatinibem 400 mg/d** + 4 bloky s **vinkristinem 1 mg a 2× 20 mg dexamethasonu** (celkem 4 á 2 měs.)
 - komplikováno mírnými projevy periferní neuropatie
- klinicky zlepšena (ECOG 2), denně krátké procházky

Klinický případ 2: průběh léčby (3)

v remisi 13 měsíců, **relaps** dg. 6. 1. 2022

KO: leuko $7,8 \times 10^9/l$, Hb 88 g/l, trombo $150 \times 10^9/l$, blast: 12 %

v kostní dřeni 88 % lymfoblastů, prokázána mutace Y253H

změna TKI: **dasatinib 140 mg/d**

- doporučena hospicová péče, tu z důvodu zlepšení stavu nenastoupila
- 1× podány transfuze ery, poté stabilizace hodnot KO

24. 2. 2022 (po 2 měsících léčby dasatinibem) v KO: leuko $12,2 \times 10^9/l$, Hb 101 g/l, trombo $220 \times 10^9/l$, blasty 0

plán: dasatinib do ztráty léčebné odpovědi

Klinický případ 3

HEMATOonkologie.cz

Klinický případ 3: anamnestická data

J. CH.

♂ 74 let

diabetik léčený PAD

st.p. traumatickém pneumothoraxu před rokem

cca 5 měsíců se horšící námahová dušnost, několik dní se samy tvoří modřiny

stále provozuje restauraci

ECOG: 1

Klinický případ 3: hematologické parametry

dg. 7. 5. 2020

Krevní obraz:

Leuko: $77,6 \times 10^9/l$
Hb: 85 g/l
Trombo: $27 \times 10^9/l$
Neu_abs: $2,53 \times 10^9/l$
Blast: 93 %

Kostní dřeň:

mikro: 97,2 % lymfoblastů
fenotyp: commonB
karyotyp: 45,XY,-7,t(9;22),-9
PCR: fúze *BCR-ABL1* minor

bez průkazu extramedulárního
postižení

velmi vysoké riziko dle GMALL

Klinický případ 3: průběh léčby (1)

hospitalizován na spádovém interním odd.

od 8. 5. 2020 – **prefáze** – dexamethason 20 mg/d (5 dní), poté dimitován

ambulantně zahájena chemoterapie dle protokolu **EWALL Elderly Ph+**:
dexamethason 10 mg/m², vinkristin 1 mg + **imatinib 600 mg/d**

- přechodně nutná inzulinoterapie pro dekompenzaci diabetu
- po skončení I. indukčního cyklu (1. 6. 2020): 1. kompletní remise, MRN+ (BCR-ABL 0,27 %)
- II. indukční cyklus nepodán

konsolidace dle **EWALL Elderly + imatinib 400 mg/d**

Klinický případ 3: průběh léčby (2)

- po IV. cyklu 0,2 % atypických buněk v kostní dřeni, vzestup transkriptu BCR-ABL na 1,2 %, průkaz mutací E255K a F486S
 - pokračováno v konsolidační chemoterapii, změna TKI za **dasatinib 140 mg/d** (od 12. 10. 2020)
- 14. 12. 2020 po V. konsolidačním cyklu – dg. relaps: normální hodnoty KO, v kostní dřeni 32 % lymfoblastů, prokázána **mutace T315I** ve 100 %
 - změna TKI na **ponatinib 45 mg/d** v kombinaci s **venetoklaxem v dávce 400 mg/d** (dle Short NJ, ASH 2020)
- 18. 1. 2021 dosaženo **2. CR**, normální hodnoty KO, BCR-ABL 0,0004 %
- dávka ponatinibu snížena na 30 mg/d, nadále venetoklax 400 mg/d

Klinický případ 3: průběh léčby (3)

- 1. 3. 2021 **2. relaps**: leuko $55,8 \times 10^9/l$, Hb 121 g/l, trombo $14 \times 10^9/l$, blasty 84 %, průkaz mutací T315I a E255K
- pacient je nadále ve velmi dobrém výkonnostním stavu, denně procházky 1 km → podána žádost o úhradu léčby **blinatumomabem**
 - 1. cyklus od 1. 4. 2021: dosaženo **3. CR**, vč. molekulární remise
 - 2. cyklus od 18. 5. 2021: **molekulární relaps**, transkript BCR-ABL 0,68 %
- 24. 6. 2021 zahájena **udržovací terapie p.o. metotrexátem a merkaptopurinem**
- pozvolné horšení fyzické zdatnosti, až do prosince 2021 doma, bez potřeby transfuzí, soběstačný
- 14. 12. 2021: masivní progresse v CNS, zemřel 8. 2. 2022 v hospici

Závěr

Rozlišovat starší nemocné, kteří jsou fit a kteří ne

- * speciálně nutno retrospektivně zhodnotit, v jakém stavu se pacienti nacházeli před propuknutím nemoci – pacienti ve špatném výkonnostním stavu zapříčiněném leukemií mohou profitovat z prolongované prefáze a maximální podpůrné léčby, na niž odloženě naváže intenzivnější konsolidace

Pokus o dosažení kompletní remise by měl být učiněn vždy, pokud je to alespoň trochu možné

- * největším limitem v léčbě starších nemocných jsou infekce

Předpokladem volby adekvátní léčebné strategie starších nemocných je podrobná diagnostika a monitorace zbytkové nemoci

- * samozřejmostí je analýza cytogenetická, imunofenotypizační a molekulárně genetická

Relevantním přístupem je redukováná intenzita indukční léčby a ev. intenzifikace v konsolidační fázi

- * indukce bez antracyklinů a asparaginázy
- * nejlepších výsledků dosahováno kombinací nízkodávkované chemoterapie a cílených léků
- * podstatné je zachování udržovací léčby

I starší nemocní profitují z centralizace léčby

- * přístup k novým lékům a klinickým studiím