

Komplexní karyotyp u mladší nemocné s chronickou lymfocytární leukemií

Martin Šimkovič¹, Lukáš Smolej¹, Petra Kašparová², Jana Rabasová³, Pavlína Havlíková³, Dominika Écsiová¹, Pavel Vodárek¹, Miriam Lánská¹, Jakub Radocha¹, David Belada¹, Pavel Žák¹

¹IV. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Nová léčba spočívající v cíleném ovlivnění signálních drah B-buněčného receptoru a antiapoptického proteinu Bcl-2 přinesla zlepšení prognózy nemocných s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). V důsledku nebyvalého rozšíření terapeutických možností došlo u nemocných s CLL k oslabení významu alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk (aloT). Přesto aloT zůstává nadále jedinou potenciálně kurativní metodou pro nemocné s vysoce rizikovou CLL. V kazuistickém sdělení prezentujeme léčbu u mladé nemocné s CLL a komplexním karyotypem. U 44leté ženy došlo k časně progresi po léčbě FCR v 1. linii. Aktivita CLL se manifestovala postižením vedlejších dutin nosních. V rámci léčby 2. linie byl podán inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy ibrutinib, pomocí kterého bylo dosaženo kompletní remise. Přestože byla následně provedena aloT, časně došlo k progresi, která se projevila závažnou hyperkalcemií při postižení skeletu. Biopsií osteolytického ložiska pánve byla diagnostikována Richterova transformace do difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL). Následná léčba ibrutinibem a chemoterapií R-CHOP nevedla k dlouhodobé kontrole základního onemocnění. Tato kazuistika dokumentuje komplikovanou léčbu a vysoce nepříznivou prognózu u mladší nemocné s CLL a komplexním karyotypem, u které došlo k časnému rozvoji Richterovy transformace po aloT.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, Richterova transformace, ibrutinib, venetoklax, alogenní transplantace krevetvorných kmenových buněk, komplexní karyotyp.

Complex karyotype in a younger patient with chronic lymphocytic leukemia

Novel therapies directed against B-cell receptor signalling pathways and antiapoptotic protein Bcl-2 have improved survival of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). The unprecedented expansion of therapeutic possibilities has diminished the role of allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) in CLL. Nevertheless, allo-HCT remains the only potentially curative modality for patients with high-risk disease. The case report describes treatment of a high-risk CLL patient with complex karyotype. In 2019, a 44-years old woman with early progression after FCR underwent ibrutinib treatment for paranasal involvement by CLL. Allo-HCT was performed at the time of complete remission. However, the disease relapsed early (months) after allo-HCT. The relapse manifested as severe hypercalcemia due to skeletal involvement. Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma was revealed by biopsy of osteolytic lesion affecting pelvis. Subsequent retreatment with ibrutinib and R-CHOP chemoimmunotherapy did not achieve long-term control of the disease. This case report demonstrates a complicated treatment and highly unfavourable prognosis of a younger CLL patient with complex karyotype who developed Richter's transformation early after allo-HCT.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, Richter's transformation, ibrutinib, venetoclax, allogeneic hematopoietic cell transplantation, complex karyotype.

Úvod

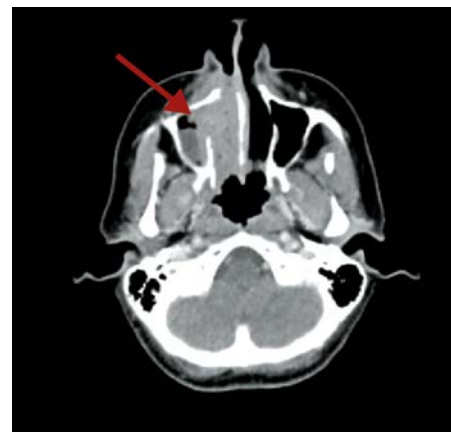
Dramatické rozšíření terapeutických možností přineslo zlepšení prognózy nemocných s chronickou lymfocytární leukemií (CLL). Klíčovou roli v léčbě CLL dnes zaujímají tyrozinkinázové inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru ibrutinib či idelalisib a venetoklas, který ovlivňuje aktivitu antiapoptotického proteinu Bcl-2 (1–3). Naopak postavení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk bylo výrazně oslabeno v důsledku nástupu nových cílených léků (4). Vysoce nepříznivou komplikací průběhu CLL zůstává Richterův syndrom, při kterém dochází k transformaci CLL do agresivní lymfoproliferace (5). Popsaný případ ukazuje průběh léčby u mladší nemocné s vysoce rizikovou CLL a komplexním karyotypem.

Kazuistika

V prosinci 2018 byla 44leté ženě diagnostikována chronická lymfocytární leukemie (CLL). Poslední rok před zjištěním CLL se u nemocné vyskytovaly opakované respirační infekce. Z předchozí dokumentace je zřejmé, že ještě v listopadu 2018 byly parametry krevního obrazu v normě. Diagnóza CLL byla potvrzena průtokovou cytometrií, byl přítomen charakteristický imunofenotyp (skórovací systém Royal Marsden 5/5). Pro upřesnění prognózy onemocnění byly doplněny vyšetření prognostických ukazatelů. Geny pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) byly nemutované. Vyšetření chromozomálních abnormalit fluorescenční in situ hybridizací (FISH) prokázala delecii 11q. Pomocí vyšetření karyotypu periferní krve po stimulaci mitogeny byl zjištěn komplexní karyotyp: 45,XX,+8,-9,add(9p),der(11)del(11)(q22)t(8;11)(q10;p10),add(12p),der(19)t(8;19)(q10;p10),+mar[-cp15]. Metodou FISH byla zjištěna delecce oblasti 11q22 v 80 % jader a trizomie 8q v 56 %. Aberace chromozomů (12, 13, 17), přestavby 14q32/IgH a 8q24/MYC nebyly nalezeny. Dysfunkce p53 byla vyloučena vyšetřením mutací genu TP53 Sangerovým sekvenováním DNA a analýzou delecce 17p pomocí FISH. Hodnota beta-2-mikroglobulinu byla zvýšena (3,1 mg/l). Dle mezinárodního prognostického indexu (CLL-IPI) byla nemocná zařazena do vysokého rizika (5 bodů). Ve fyzikálním vyšetření dominovala periferní lymfadenopatie (krční lymfadenopatie 40 × 10 mm) a masivní splenomegalie (7 cm pod žeberní oblouk). Klinické stadium dle Raie bylo II.

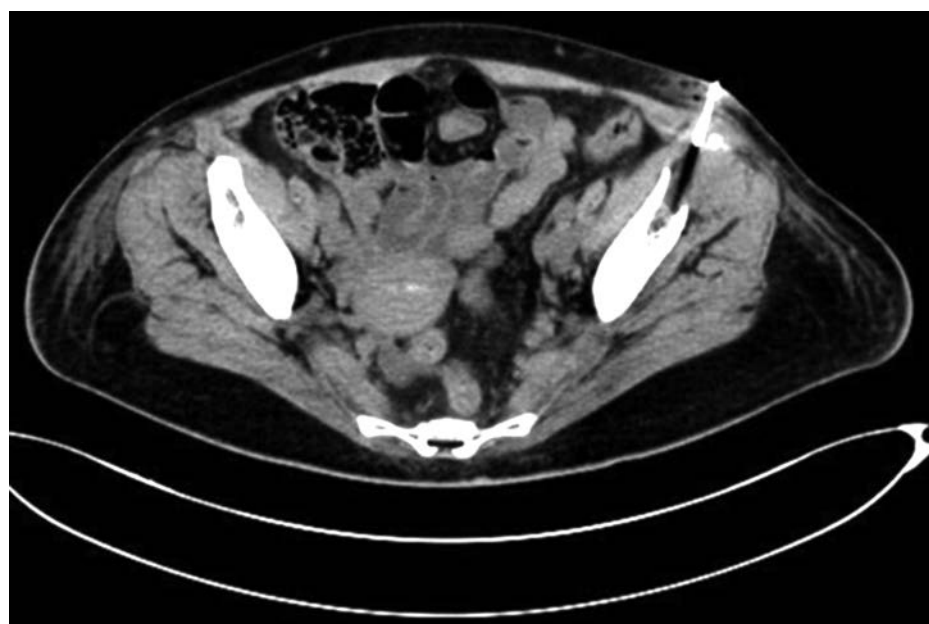
Velmi časně po stanovení diagnózy CLL došlo k progresi lymfadenopatie, byla tedy splněna IWCLL kritéria aktivního onemocnění vyžadující zahájení léčby (6). Jednalo se o nemocnou s normální funkcí ledvin a bez významných přidružených chorob, které by omezily výběr terapie. Hodnota skórovacího systému komorbidit Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) byla 2. Od ledna 2019 byla zahájena chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) s primární profylaxí febrilní neutropenie pomocí granulocytární kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF). Prevence pneumocystové pneumonie byla zajištěna kombinací sulfametoxazolu/trimetoprimu a profylaxe herpetických infekcí pak valaciclovirem. Celkově bylo aplikováno 5 cyklů FCR. Léčba byla ukončena předčasně pro protražovanou neutropenii 3. stupně. Léčebná odpověď byla hodnocena dle IWCLL kritérií 2 měsíce po ukončení léčby. V krevním obraze byly lehce snížené leukocyty s normálním rozpočtem bez lymfocytózy (leukocyty $3,06 \times 10^9/l$; hemoglobin 133 g/l; trombocyty $224 \times 10^9/l$). Dle CT vyšetření došlo k příznivému efektu na původní postižení (velikost lymfadenopatie do 15 mm, rozměr sleziny 118 mm). Nově však bylo zjištěno postižení vedlejších dutin nosních. Konkrétně se jednalo o měkkotkáňovou infiltraci pravostranné nosní a čelistní dutiny (obrázek 1). Bioptické vyšetření vyloučilo jinou malignitu i Richterovu transformaci. Léčebnou odpověď tedy bylo nutno hodnotit jako progresi pro výskyt nové CLL léze; bezprostředně

Obr. 1. CT zobrazení postižení vedlejších dutin nosních (označeno šipkou) před zahájením terapie ibrutinibem

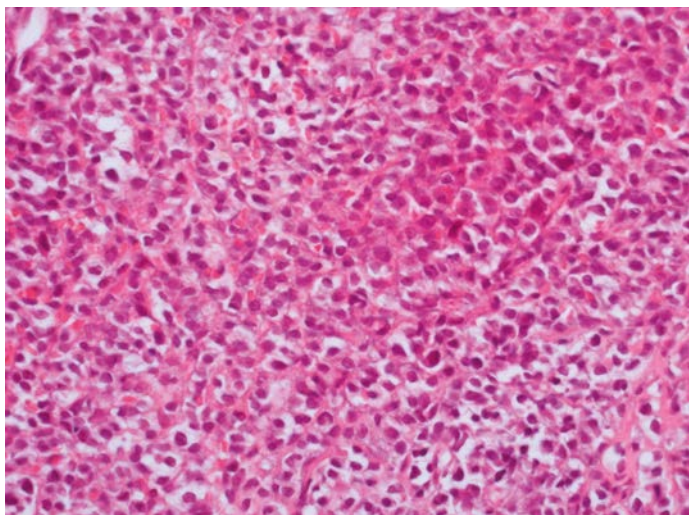


bylo nutné zahájit léčbu 2. linie. Od září 2019 byl podáván inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) ibrutinib. Při dosažení remise onemocnění a v případě dostupnosti vhodného dárce bylo v plánu provedení transplantace krvetvorných kmenových buněk. Léčba ibrutinibem v dávce 420 mg denně byla nemocnou tolerována velmi dobře. Klinický efekt se dostavil během několika dní. Rychle došlo k vymizení klinických příznaků při postižení vedlejších dutin nosních. CT vyšetření po 2 měsících léčby potvrdilo kompletní remisi. Nález minimální reziduální nemoci (MRN) v aspirátu kostní dřeně byl 0,02 %. V únoru 2020 podstoupila pacientka alogenní nepřibuzenskou transplantaci krvetvorných kmenových buněk (aloT) od plně shodného dárce (10/10) po přípravném režimu s redukovanou intenzitou (RIC) dle Slavina ve složení bu-

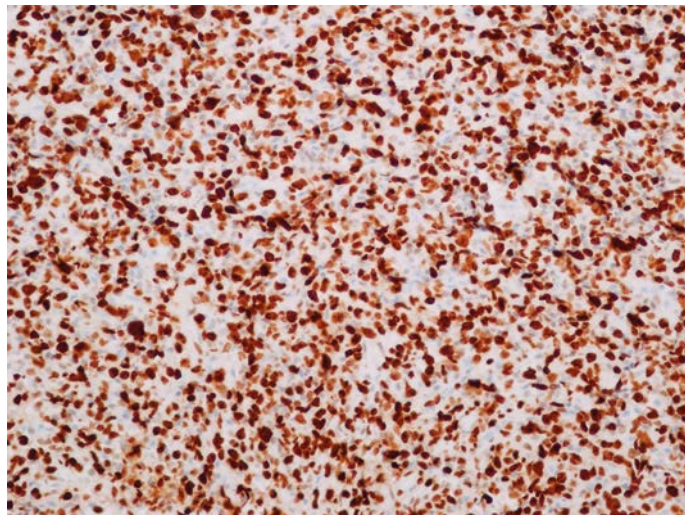
Obr. 2. Perkutánní biopsie osteolotického ložiska pod kontrolou CT



Obr. 3. Histologické vyšetření kostní dřeně – velkobuněčná transformace, barvení hematoxylin – eosin (zvětšení 200x)



Obr. 4. Histologické vyšetření kostní dřeně – velkobuněčná transformace – proliferační marker Ki67 pozitivní u 90 % zastižených buněk (zvětšení 200x)



sulfan, fludarabin a antithymocytární globulin (BuFluATG). Zdrojem kmenových buněk byla periferní krev a dávka CD34 pozitivních buněk byla $8,06 \times 10^6/\text{kg}$. Následná imunosuprese byla podávána ve složení takrolimus plus mykofenolát-mofetil. V březnu 2020 bylo dosaženo kompletní remise s negativitou MRN v kostní dřeni. Zároveň byl přítomen kompletní dárcovský chimerismus. Bohužel po dalších 3 měsících (červen 2020) došlo k časně progresi onemocnění. Byla přítomna závažná hyperkalcemie ($4,33 \text{ mmol/l}$). CT vyšetření prokázalo generalizovanou lymfadenopatii a osteolytické ložisko v pánvi. Biopsické vyšetření pánve prokázalo Richterovu transformaci ve formě difúzního velkobuněčného B-lymfomu (obrázky 2, 3, 4). Byla podána standardní léčba akutní hyperkalcemie (forsírovaná diuréza, kortikoterapie a bisfosfonáty). Po pečlivém zvážení všech léčebných možností byla znovu podána léčba ibrutinibem, která byla předtím plánovaně ukončena v době zahájení přípravného režimu před alogT. Nasazení ibrutinibu rychle vedlo k ústupu klinických obtíží pacientky, ale příznivý efekt této léčby byl pouze přechodný. K recidivě symptomatické hyperkalcemie došlo na začátku srpna 2020. V další linii byla podána chemoimunoterapie R-CHOP, která byla doprovázena febrilní neutropenií. Navíc ještě před podáním 2. cyklu R-CHOP byla opět přítomna závažná hyperkalcemie. Vzhledem k refrakternosti tedy v protokolu R-CHOP již nebylo pokračováno. Následně byla podána záchranná léčba venetoklaxem. S ohledem na agresivitu základního onemocnění bylo přistoupeno ke zkrácené verzi ramp-up fáze,

a to ve snaze o rychlé navození efektu monoterapie venetoklaxem. Úvod léčby proběhl bez komplikací, ale bohužel již nebyla navozena remise nádorového onemocnění. Nemocná zemřela v polovině září 2020.

Diskuze

Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk zůstává i v éře cílené terapie jedinou potenciálně kurativní metodou pro nemocné s vysoce rizikovou CLL. Podle konsensuálního doporučení ERIC (Evropská výzkumná iniciativa pro CLL) a EBMT (Evropská společnost pro transplantace krve a dřeně) by měla být alogT zvažována jednak v případě selhání chemoimunoterapie a selhání nového cíleného léku (BTK inhibitoru či Bcl-2 inhibitoru). Druhou skupinou, která může profitovat z alogT, jsou předlčení nemocní s nepříznivými prognostickými ukazateli se současnou přítomností dysfunkce tumor supresorového genu p53 (7). Samozřejmě výše uvedené platí při splnění základního předpokladu, že je pacient způsobilý k provedení alogT (věk, komorbidity, compliance apod.) a je k dispozici vhodný dárce. V posledních letech přibývají důkazy o nepříznivém prognostickém významu komplexního karyotypu (3 a více chromozomových změn) (8–10). Přítomnost komplexního karyotypu je spojována s omezenou léčebnou účinností chemoimunoterapií, ale i cílené léčby ibrutinibem (11–16). Prognostický význam komplexního karyotypu pro osud nemocných po alogenní transplantaci krvetvorných buněk byl zkoumán jen omezeně. Práce amerických autorů z roku 2012 zaznamenala kratší přeži-

tí u nemocných s komplexním karyotypem po alogenní transplantaci. V 18 měsících po transplantaci byl významný rozdíl v celkovém přežití nemocných, u kterých bylo přítomno 5 a více chromozomových změn (OS 83 % versus 35 %, $p \leq 0,0001$) (17). Komplexní karyotyp je častý nálezem u Richterovy transformace. Přežití nemocných s Richterovou transformací je výrazněji kratší než v případě vzniku agresivního lymfomu de novo (nejčastěji DLBCL) (18). A právě tato tzv. klonálně příbuzná Richterova transformace se vyskytuje u cca 80 % nemocných. Klonální přestavba nebyla u nemocné vyšetřena, protože by výsledek tohoto vyšetření nezměnil následný terapeutický přístup. Richterova transformace je zpravidla pozdní komplikací u opakovaně relabující/refrakterní CLL a je spojena s velmi krátkým přežitím. Bohužel v posledních 20 letech nedošlo k posunu v léčbě Richterova syndromu. Standardní léčba R-CHOP má omezenou účinnost (ORR kolem 50 %) (19). Větší naděje je nyní vkládána do imunoterapie ovlivňující checkpoint kinázy, kombinaci chemoimunoterapie s novými inhibitory či léčby pomocí CAR T-lymfocytů (20, 21).

Závěr

Kazuistika dokumentuje nepříznivý průběh léčby u mladší nemocné s CLL a komplexním karyotypem. K rozvoji refrakterního onemocnění s infastní prognózou došlo i navzdory časně intenzifikaci terapie pomocí alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Práce byla podpořena programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/08.

LITERATURA

1. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014; 371(3): 213–23.
2. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(11): 997–1007.
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(12): 1107–1120.
4. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55(8): 1604–1613.
5. Tsimberidou A-M, O'Brien S, Khouri I, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients With Richter's Syndrome Treated With Chemotherapy or Chemoimmunotherapy With or Without Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(15): 2343–2351.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131(25): 2745–2760.
7. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018; 132(9): 892–902.
8. Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: A systematic reappraisal of classic cytogenetic data: Translocations and karyotype complexity in CLL. *American Journal of Hematology* 2014; 89(3): 249–255.
9. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 2019; 133(11): 1205–1216.
10. Puiggros A, Collado R, Calasanz MJ, et al. Patients with chronic lymphocytic leukemia and complex karyotype show an adverse outcome even in absence of TP53/ATM FISH deletions. *Oncotarget* 2017; 8(33): 54297–5303.
11. Le Bris Y, Struski S, Guièze R, et al. Major prognostic value of complex karyotype in addition to TP53 and IGHV mutational status in first-line chronic lymphocytic leukemia: Complex karyotype in CLL. *Hematological Oncology* 2017; 35(4): 664–670.
12. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood* 2016; 128(3): 395–404.
13. 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.
14. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology* 2019; 94(12): 1353–1363.
15. 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: Complex Karyotype: High Risk in CLL. *Cancer* 2015; 121(20): 3612–3621.
16. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019; 133(19): 2031–2042.
17. Jaglowski SM, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Complex karyotype predicts for inferior outcomes following reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* 2012; 159(1): 82–87.
18. Rossi D, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood* 2011; 117(12): 3391–3401.
19. Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, et al. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL)-a pooled analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) front line treatment trials. *Leukemia* 2020.
20. Jain N, Ferrajoli A, Basu S, et al. A Phase II Trial of Nivolumab Combined with Ibrutinib for Patients with Richter Transformation. *Blood* 2018; 132(Suppl. 1): 296.
21. Gill SI, Vides V, Frey NV, et al. Prospective Clinical Trial of Anti-CD19 CAR T Cells in Combination with Ibrutinib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Shows a High Response Rate. *Blood* 2018; 132(Suppl. 1): 298.