

Využití imunoterapie a cílené léčby u Richterovy transformace

Tereza Líkařová, Martin Špaček

I. interní klinika – klinika hematologie VFN v Praze a 1. LF UK, Praha

Richterův syndrom (RS) je závažnou komplikací chronické lymfocytární leukemie, která se ročně vyskytuje ve 2–10 % případů. I přes nové modalitiny léčby na poli hematologické onkologie zůstává RS zásadní klinickou výzvou. Tato kazuistika prezentuje případ pacienta, u kterého i přes využití různých novodobých léčebných přístupů nedošlo ke kontrole onemocnění. Tento případ tak demonstuje krajně nepříznivou prognózu pacientů s RS a klinickou naléhavost vývoje nových terapeutických přístupů.

Klíčová slova: Richterův syndrom, cílená terapie, imunoterapie, nové léčebné preparáty.

The use of immunotherapy and targeted therapy in Richter's transformation

Richter's syndrome (RS) is a serious complication of chronic lymphocytic leukemia, occurring yearly in 2–10 % of cases. Despite new treatment modalities in the field of haematological oncology, RS remains a major clinical challenge. This case report presents a patient in whom disease control was not achieved despite the use of various novel therapeutic approaches. This case thus demonstrates the extremely unfavorable prognosis of RS patients and the clinical urgency of developing new therapeutic approaches.

Key words: Richter's syndrome, targeted therapy, immunotherapy, new therapeutic agents.

Úvod

Richterův syndrom (RS) je transformace chronické lymfocytární leukemie (CLL) do agresivního lymfomu. Typickým histologickým obrazem je difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), který se vyskytuje v 80–90 % případů, v menším procentu se můžeme setkat s Hodgkinovým lymfomem či Burkittovým lymfomem. Zatímco CLL se vyznačuje mírným průběhem, při kterém až 1/3 pacientů zůstává dlouhodobě bez léčby, Richterova transformace je charakteristická svou agresivitou, chemorezistencí a krajně nepříznivou prognózou. U nemocných s DLBCL v rámci Richterovy transformace je standardem léčby 1. linie chemoimunoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vin-kristin, prednison), která však oproti de novo DLBCL v této skupině dosahuje výrazně horších výsledků s mediánem přežití pod 12

měsíců. U mladých pacientů bez závažných komorbidit je v případě dosažení odpovědi po indukční léčbě indikována i allogenní transplantace krvetvorných buněk (alloSCT). Nástup nových cílených molekul, především inhibitorů Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), či inhibitoru BCL-2 venetoklaxu, přinesl naději na zlepšení prognózy u pacientů s RS ve všech věkových skupinách. Z dosavadních dat se ovšem zdá, že vzhledem k agresivní proliferaci nádorových buněk je účinnost nových léčiv v monoterapii nedostatečná. Z toho důvodu se momentálně pozornost upírá ke kombinacím cílených preparátů a chemoimunoterapie, nebo několika cílených léčiv. Objevují se i data podporující využití terapie CAR-T lymfocyty, a to i přesto, že její účinnost u CLL je nižší než u jiných non-hodgkinských lymfomů. Následující kazuistika prezentuje případ mladého paci-

enta s rozvojem Richterovy transformace do DLBCL, u kterého i přes využití kombinace chemoterapie, buněčné terapie a cílených preparátů, které jsou aktuálně dostupné v České republice, nebylo dosaženo kontroly onemocnění, což následně znemožnilo i indikovanou alloSCT.

Kazuistika

48letému pacientovi byla v roce 2011 diagnostikována CLL. Pacient byl v té době, kromě dobře kompenzované arteriální hypertenze, zcela bez komorbidit. Vzhledem k absenci symptomů a klinickému stadiu (KS) Rai 0/Binet A byla zvolena strategie watch and wait. Postupně docházelo k nárůstu absolutního počtu lymfocytů, a to až do března roku 2018, kdy byl pacient s hyperleukocytózou $350 \times 10^9/l$ při zdvojnásobení času lymfocytů pod 6 měsíců předán