

Kronisk lymfatisk leukæmi: primær behandling på grundlag af biologisk risikostratificering

Dansk Hæmatologisk Selskab

Overlæge Christian Hartmann Geisler

Sygdomsforløbet af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) varierer stærkt, hidtil uden kendte biologiske prognostiske forklaringer. Op mod halvdelen af patienterne med CLL-debut i et tidligt stadium vil alligevel dø af deres sygdom inden for en kort årrække. Samtidig med at behandlingsmulighederne i de seneste år er forbedret væsentligt, er der imidlertid nu påvist flere biologiske markører for aggressiv CLL, hvoraf de væsentligste er immunglobulin (Ig)-gen-somatisk mutationsstatus og cytogenetiske aberrationer.

CLL er en moden B-celle-sygdom. Somatisk Ig-gen-hypermutation i CLL-cellerne, som udtryk for undergået antigenpræsentation, kan påvises hos ca. halvdelen af CLL-patienterne, mens har resten umuterede Ig-gener.

Med fluorescerende in situ-hybridisering (FISH) kan man påvise kromosomaberrationer hos flertallet af CLL-patienterne. Især er deletion af 17p13 (17p-), eller af 11q23 (11q-) forbundet med dårlig prognose. Mutationsstatus og FISH muliggør tilsammen biologisk risikostratificering ved CLL (Figur 1). Medianoverlevelsen for umuterede patienter samt for patienter med 17p- og 11q- uanset mutationsstatus er <96 måneder,

mens den for muterede patienter uden 17p- eller 11q- er >192 måneder. Dette gælder også for patienter, der er i tidligt stadium på diagnosetidspunktet.

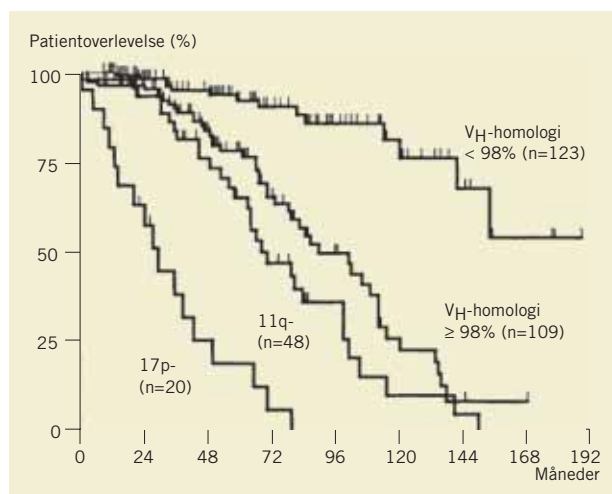
Genekspressionsprofilen ved muteret og umuteret CLL afviger kun for relativt få geners vedkommende, bl.a. ZAP-70. ZAP-70 (Zeta-associeret protein-70)-ekspression er forbundet med dårlig prognose, uafhængigt af mutationsstatus, men metoden er endnu ikke klar til rutineanvendelse. Hvad er så den primære behandling af patienter med højrisiko-CLL? Standardcytostatisk behandling er kombinationen af fludarabin og cyclofosfamid (FC), som medfører ca. 20% komplet respons (CR)-rate og op mod 90% total responsrate af median ca. tre års varighed. Chlorambucilenkeltstof bør henvises til cytoreducerende behandling af svækkede patienter.

De monoklonale antistoffer rituximab og alemtuzumab er lovende ved CLL. Resultaterne af ukontrollerede studier tyder på, at FC + rituximab øger CR-raten til ca. 70% og responsraten til 95%. F + rituximab forlænger totaloverlevelsen i forhold til F alene (historisk kontrolgruppe). Alemtuzumab-enkeltstof medfører 19% CR og 87% total respons.

Alemtuzumab i forlængelse af F- eller FC-behandling mere end fordobler CR-raten og forlænger responsvarigheden signifikant. Molekylær remission, som er sjælden efter FC alene, opnås med tillæg af monoklonalt antistof i 50% eller flere af tilfældene if. endnu ukontrollerede studier. Randomiserede studier af værdien FC ± rituximab eller ± alemtuzumab er under opstart.

Allogen stamcelletransplantation kan være kurativ ved CLL. Reduceret intensitet-konditionering (såkaldt minitransplantation) har medført betydeligt reduceret mortalitet. Denne behandling bør dog ikke tilbydes som primær behandling, men kan overvejes hos patienter med tilbagefald af højrisiko-CLL, mens de endnu har en god almentilstand.

Sammenfattende kan det nu anbefales at lade biologisk risikostratificering indgå i patientinformation og behandlingsovervejelser fra diagnosetidspunktet.



Figur 1. Biologisk risikostratificering med mutationsstatus og fluorescerende in situ-hybridisering (FISH). V_H : Immunglobulin V_H -gen. V_H -homologi < 98%: muterede, V_H -homologi \geq 98%: umuterede. 17p-: Deletion af den korte arm af kromosom 17. 11q-: deletion af den lange arm af kromosom 11. (Fra Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, Lichter P, Döhner H, Stilgenbauer S. V_H mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002;100:1410-6, Figur 6C. Copyright American Society of Hematology, anvendt med tilladelse).

Korrespondance: Christian Hartmann Geisler, Hæmatologisk Klinik, Finsencentret, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Ø.
E-mail: christian.geisler@rh.hosp.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet
Litteraturliste kan rekvireres hos forfatteren