

Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej z towarzyszącymi cytopeniami z autoimmunizacji (anemia i/lub trombocytopenia autoimmunizacyjna)

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Piotr Boguradzki

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG)

Wersja 1.1 z dn. 30.09.2010 r.

Charakter i cel badania

Przewlekła białaczka limfocytowa (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL) stanowi ok. 25% wszystkich nowotworów układu chłonnego, a postać bezbiałaczkowa choroby (chłoniak z małych limfocytów B, *small lymphocytic lymphoma*, SLL) – ok. 7%. Przebieg kliniczny choroby bywa różny: powolny lub bardziej agresywny. Jeśli choroba jest mało zaawansowana a choroba nie ulega progresji, może pozostawać nieleczone przez miesiące lub lata a leczenie rozpoczyna się dopiero, gdy choroba zaczyna postępować. W przypadku choroby bardziej zaawansowanej lub ulegającej progresji z niskiego stadium zaawansowania konieczne jest włączenie leczenia. U części chorych w przebiegu białaczki dochodzi do rozwoju niedokrwistości z autoimmunizacji (u 10-25% chorych) lub trombocytopenii z autoimmunizacji (1-2%), rzadko oba te powikłania występują jednocześnie. Zespoły z autoimmunizacji w przebiegu CLL mogą być pierwszym objawem choroby, rozwinąć się w czasie jej trwania lub wystąpić w okresie schyłkowym. Należy podkreślić, że wystąpienie niedokrwistości z autoimmunizacji lub trombopenii z autoimmunizacji zawsze jest bezwzględnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Niedokrwistość z autoimmunizacji może być procesem bardzo aktywnym i może prowadzić do ciężkiej niedokrwistości, nawet zagrażającej życiu. Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych może być w tej sytuacji nieskuteczne, gdyż przetoczone krwinki także szybko ulegają zniszczeniu. Konieczne jest zastosowanie tzw. leczenia immunosupresyjnego, czyli konieczne jest podanie leków niszczących komórki układu odpornościowego, które są odpowiedzialne za wytwarzanie autoprzeciwciał. Stosowane są glikokortykoidy (prednison, deksametazon), a jeśli są one nieskuteczne podaje się cyklofosfamid, który jest lekiem cytostatycznym, używanym do leczenia nowotworów, w tym przewlekłej białaczki limfocytowej lub inne leki immunosupresyjne np. cyklosporynę A. Kortykosteroidy i cyklofosfamid stosuje się także w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej bez towarzyszącej anemii z autoimmunizacji. W ostatnich latach w leczeniu niedokrwistości z autoimmunizacji stosuje się także rytuksymab. Lek ten jest uznanym lekiem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Są również doniesienia, że lek ten daje również dobre wyniki w leczeniu niedokrwistości z autoimmunizacji. Małopłytkowość z autoimmunizacji może towarzyszyć przewlekłej białaczce limfocytowej na każdym etapie choroby. Występuje u około 2-3 % chorych na CLL. Jeszcze rzadziej występuje jednocześnie

Synopsis protokołu [wersja robocza]

niedokrwistość i trombopenia z autoimmunizacji. Zawsze stan taki jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia CLL.

Postanowiono przeprowadzić badanie obserwacyjne w celu ustalenia, jakie wyniki leczenia uzyska się stosując jednolite postępowanie wg optymalnego programu leczenia, zawierającego rytuksymab, cyklofosfamid i deksametazon u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową z towarzyszącą niedokrwistością i/lub małopłytkowością z autoimmunizacji.

Wszyscy chorzy z tym rozpoznaniem będą leczeni wg tego programu, z uwzględnieniem wieku (u osób starszych mniejsza dawka deksametazonu).

Protokół ten nie ma charakteru eksperymentu medycznego, ponieważ proponowane postępowanie jest uważane przez autorów oraz przez PLRG za optymalne i jest postępowaniem z wyboru.

Schemat postępowania terapeutycznego u chorych z anemią i/lub trombocytopenią z autoimmunizacji w przebiegu CLL:

Deksametazon 20 mg p.o. w dniach 1-4 i 15-18
(u osób w wieku >60 r.ż.: deksametazon 12 mg p.o. w dniach 1-4 i 15-18).

Po uzyskaniu remisji (CR lub PR) cytopenii z autoimmunizacji - deksametazon tylko w dniach 1-4 cyklu.

Cyklofosfamid 750mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu

Rytuksymab 375mg/m² i.v. w dniu 1 cyklu.

Cykle powtarzać co 28 dni (6 cykli leczenia).

Parametry oceny skuteczności leczenia:

1. Częstość odpowiedzi (ustąpienie hemolizy, normalizacja Hb i Ht, (odczyn Coombsa +/-) i/lub normalizacja liczby płytek krwi
2. Czas do uzyskania odpowiedzi, czas trwania remisji
3. Częstość zdarzeń niepożądanych: zakażenia (rodzaj), cukrzyca, reakcje alergiczne (inne).

Planowana liczba badanych: 40 osób

Czas badania: 18 miesięcy

Synopsis protokołu [wersja robocza]

Kryteria włączenia do protokołu:

1. Potwierdzone rozpoznanie przewlekłej białaczki limfocytowej
2. Potwierdzona niedokrwistość z autoimmunizacji lub potwierdzona trombocytopenia z autoimmunizacji
3. Cytopenia z autoimmunizacji dotychczas nieleczone
4. Cytopenia z autoimmunizacji oporna na kortykosteroidy

Kryteria wykluczające z protokołu:

1. Aktywne zakażenie - bakteryjne, wirusowe, grzybicze
2. Pozytywna serologia w kierunku HBV: HBsAg+. Jeżeli HBcAb+ przy HBsAg(-) niezależnie od stanu HBsAb, należy wykonać test DNA w kierunku HBV (jeżeli dodatni – wykluczyć).
3. Jeżeli HCAb+, należy wykonać test RNA w kierunku HCV (jeżeli dodatni – wykluczyć).
4. HIV+

Dodatkowe dokumenty

Konieczne uzyskanie świadomej zgody chorego na leczenie wg tego protokołu

Konieczna informacja o leczeniu dla chorego

Konieczna zgoda Komisji Bioetycznej

Ubezpieczenie chorego wg przepisów obowiązujących na terenie RP

Badania dodatkowe przed zastosowaniem leczenia - AINH:

Morfologia krwi+rozmaz + retikulocytoza

Bilirubina+frakcje

LDH

Haptoglobina (nieobligatoryjne)

Odczyn antyglobulinowy Coombsa

Oznaczenie klasy autoprzeciwciał (nieobligatoryjne)

Proteinogram

Transaminazy

Stężenie mocznika

Stężenie kreatyniny

Cukier

Badania dodatkowe przed zastosowaniem leczenia - trombocytopenia z autoimmunizacji:

Morfologia krwi z rozmazem + retikulocytoza

Przeciwciała przeciwplatekcyjne (nieobligatoryjne)

Proteinogram

Transaminazy

Stężenie bilirubiny

Synopsis protokołu [wersja robocza]

Stężenie mocznika
Stężenie kreatyniny
Cukier

Badania kontrolne w czasie leczenia;

Morfologia krwi+retikulocytoza co tydzień do czasu ustąpienia hemolizy lub trombopenii (kryteria CR i PR poniżej)

Bilirubina+frakcje - co 4 tygodnie(AINH)

LDH – co 4 tygodnie

Odczyn antyglobulinowy Combsa - co 4 tygodnie (AINH)

Kontrola glikemii - co 2 tygodnie

Stężenie kreatyniny co 4 tygodnie

Transaminazy co 4 tygodnie

BADANIA te należy powtarzać do uzyskania CR (dotyczy cytopenii z autoimmunizacji)

Kryteria odpowiedzi na leczenie:

AINH:

CR: Hb \geq 12g/dl, odczyn Coombsa+/-

PR Hb $>$ 9-10,99g/dl

ITP:

CR: płytki krwi $>$ 100 000 w mm³

PR: płytki krwi 50 000-99 000 w mm³