

Chronická lymfatická leukemie

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je indolentní maligní lymfoproliferativní onemocnění, jehož podstatou je klonální proliferace a porucha apoptózy zralých B lymfocytů s typickým imunofenotypem. Tyto buňky se následně hromadí v krvi, kostní dřeni, játrech a slezině. Jedná se o nejčastější leukemii v západní dospělé populaci, její incidence v ČR je asi 6/100 000 obyvatel ročně. Typicky se vyskytuje u starší populace, medián věku při diagnóze je 72 let. Incidence narůstá s věkem.

Forma CLL bez průkazu klonálních lymfocytů v periferní krvi a kostní dřeni, pouze s postižením lymfatických uzlin nebo jiných orgánů se nazývá **lymfom z malých lymfocytů (SLL)**. Podle klasifikace WHO se jedná o totéž onemocnění CLL/SLL, léčba je stejná jako u CLL.

Příčiny

Patogeneze CLL nebyla dosud plně objasněna. Pravděpodobně se na ní podílejí změny na chromozomální úrovni (delece 13q, delece 11q, trizomie 12) a množství menších mutací, možná je i genetická predispozice v rámci rodiny.

Projevy

Příznaky bývají nenápadné a nespecifické:

- příznaky anémie (únava, dušnost), leukopenie (infekce) nebo trombocytopenie (zvýšená krvácivost),
- B symptomy - horečky bez průkazu infekce, noční pocení, úbytek hmotnosti,
- zvětšené uzliny,
- hepatosplenomegalie.

Až 70 % pacientů je v době diagnózy asymptomatických.

Diagnostika

Diagnóza CLL je stanovena na základě vyšetření krevního obrazu a průtokové cytometrie periferní krve. Nutná je přítomnost $\geq 5 \times 10^9/l$ **klonálních B lymfocytů**. Morfologicky se jedná o uniformní zralé lymfocyty s kulatým či oválným jádrem a kondenzovaným chromatinem. Tyto buňky jsou fragilní, v nátěru nacházíme i rozpadlá buněčná rezidua, tzv. *Gumprechtovy stíny*. Průtoková cytometrie potvrdí klonalitu a imunofenotyp B lymfocytů. Typické CLL buňky kromě univerzálních B-buněčných antigenů CD19 a CD20 exprimují **CD5 a CD23, slabě CD79b a sIg** (povrchový imunoglobulin) a jsou **negativní na FMC7** (dg. kritéria podle Matutesové). Histologické vyšetření uzlin a kostní dřenež není ke stanovení diagnózy CLL nutné, ale má význam u podezření transformace CLL do agresivnější lymfoidní malignity (**Richterův syndrom**), při atypickém fenotypu buněk a v rámci objasnění etiologie případné anémie a trombocytopenie.

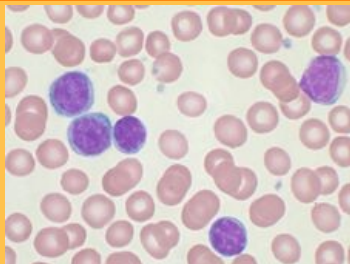
Při diagnóze se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a krevního obrazu klinické stádium dle Raie a Bineta:

Stádía dle Raie

- 0 - Lymfocytóza
- I - Lymfocytóza + lymfadenopatie
- II - Lymfocytóza + spleno/hepatomegalie
- III - Lymfocytóza + anémie (Hb < 110g/l)
- IV - Lymfocytóza + trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$)

Stádía dle Bineta

- A - < 3 postižené skupiny uzlin
- B - ≥ 3 postižené skupiny uzlin
- C - Anémie (Hb < 110g/l) nebo trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$)

Chronická lymfocytární leukemie	
C91.1 (https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C91.1)	
	
Lokalizace	kostní dřeň
Incidence v ČR	6/100 000
Maximum výskytu	72
Terapeutické modality	chemoterapie, imunoterapie, inhibitory B-buněčné signalizace



Lymfadenopatie

Mezi další prognostické faktory patří *lymphocyte doubling time* (LDT), věk, *performance status*, různé cytogenetické aberace, hladina beta2-mikroglobulinu, LD nebo sérové thymidinkinázy.

Richterův syndrom je transformace do jiné agresivnější lymfoproliferace, nejčastěji do difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), vzácněji do jiných. Prognosticky se jedná o velice nepříznivý jev. Podezření vzbuzuje významné zvýšení laktátdehydrogenázy (LD), rychlá progresie lymfadenopatie (zejména asymetrické), rozvoj B symptomů nebo progresie nemoci při probíhající terapii. K určení rozsahu onemocnění může pomoci PET/CT, rozhodující je exstirpace uzliny s histologickým vyšetřením. Léčí se jako agresivní lymfomy podle příslušného histologického typu.

Léčba

U asymptomatických pacientů (Rai 0, Binet A) se léčba nezahajuje, řídíme se strategií *“watch & wait.”* S pouhou mírnou anémií či trombocytopenií je možné léčbu nezahajovat a pravidelně sledovat.

Při středně pokročilém onemocnění (Rai I/II, Binet B) zahajujeme léčbu jen v případě průkazu aktivity CLL, je-li splněna alespoň jedna z podmínek:

- progresivní selhání kostní dřeně s cytopenií,
- masivní (nad 6 cm) nebo progredující splenomegalie,
- masivní (nad 10 cm) nebo progredující lymfadenopatie,
- progredující lymfocytóza nebo LDT pod 6 měsíců,
- autoimunitní anémie nebo trombocytopenie neodpovídající na kortikosteroidy,
- přítomnost B symptomů.

Pokročilé onemocnění (Rai III/IV, Binet C) je indikací k zahájení léčby téměř vždy.

Léčba u pacientů bez významných komorbidit

První volbou je režim **FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab** (anti-CD20 monoklonální protilátka). Přítomnost delece 17p/mutace genu *TP53* je indikací k léčbě inhibitory B-buněčné signalizace (**ibrutinib, idelalisib**). U relapsu nebo refrakterní CLL se podává **ibrutinib, idelalisib, venetoclax** (bcl-2 inhibitor) nebo kombinace anti-CD20 protilátky (**rituximab, obinutuzumab**) s cytostatikem (**bendamustin, chlorambucil**). V případě, že léčebná odpověď trvala víc než 3 roky, je možné zopakovat léčbu první linie.

Léčba u pacientů s významnými komorbiditami

Můžeme použít režim **FCR** s redukcí dávek, kombinace anti-CD20 protilátky (**rituximab, obinutuzumab**) s cytostatikem (**bendamustin, chlorambucil**), při deleci 17p/mutaci *TP53* **ibrutinib** či **idelalisib**. U relapsu nebo refrakterní CLL se podává opět některý z uvedených režimů, při selhání léčby inhibitory B-buněčné signalizace pak **venetoclax**. Pro stabilizaci autoimunitní hemolytické anémie nebo imunitní trombocytopenie asociované s CLL se nejčastěji volí imunosupresivní režim **RCD – rituximab, cyklofosfamid, dexametazon**. Podává se ale i komorbidním pacientům v rámci léčby CLL mimo imunitní cytopenie.

Transplantace krvetvorných buněk je jediná léčebná metoda CLL s kurativním potenciálem. Je však zatížena nezanedbatelnou peritransplantační mortalitou a rizikem potranplantačního relapsu. Doporučuje se u mladších pacientů s relabující/refrakterní CLL s delecí 17p/mutací *TP53* a s obecně nepříznivým klinickým průběhem.

Podpůrná léčba má za cíl především předcházet infekčním komplikacím, případně je léčit. Podle intenzity léčebného režimu a potřeb konkrétního pacienta se podávají antibiotika, antivirotika, antimykotika, substitute imunoglobulinů, G-CSF, vhodné je očkování (pneumokok a chřipka).

Některé nové léky pro CLL ve stádiu klinického hodnocení

- Inhibitory B-buněčné signalizace: **acalabrutinib, zanubrutinib, duvelisib**,
- **CAR-T lymfocyty** (geneticky modifikované T-lymfocyty pacienta s afinitou proti definovanému antigenu exprimovanému na povrchu maligních buněk, u B-lymfoproliferací většinou CD19 a CD22).

Diferenciální diagnostika

Podobné symptomy mohou mít:

- lymfom z plášťových buněk,
- splenický lymfom marginální zóny,
- prolymfocytární leukemie,
- vlasatobuněčná leukemie.

Prognóza

CLL je velmi heterogenní onemocnění a individuální prognóza se výrazně liší. Pětileté přežití se však pohybuje kolem 80 % a velká část pacientů žije déle než 10 let. I když zavedení inhibitorů B-buněčné signalizace a bcl-2 inhibitorů v posledních letech znamená výrazný pokrok v léčbě tohoto onemocnění, zůstává stále CLL konvenčními

režimy nevyléčitelná. Prodlužuje se však doba do progresu a výrazně se zlepšuje kvalita života pacientů, v klinických hodnoceních se testuje řada nových léků.

Odkazy

Související články

- Leukemie
- Akutní lymfatická leukemie
- Akutní myeloidní leukemie
- Akutní promyelocytární leukemie
- Chronická myeloidní leukemie
- Leukemie z vláskových buněk
- Chronická lymfadenóza dřeně (preparát)

Reference

- BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
- DOUBEK, Michael, MAYER, Jiří (Eds.). *Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. 1. vyd. 2020. ISBN 978-80-270-8240-7. (http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf)
- Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment ([https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30154-X/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30154-X/fulltext))
- Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.25595>)