

# 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 slg** (povrchový imunoglobulin) a jsou **negativní na FMC7** (dg. kritéria podle Matutesové). Histologické vyšetření uzlin a kostní dřene 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:

### Stádia dle Raie

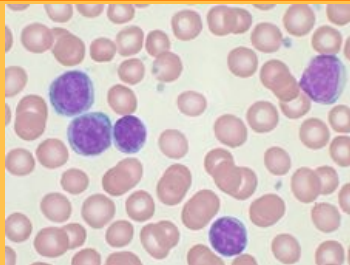
- 0 - Lymfocytóza
- I - Lymfocytóza + lymfadenopatie
- II - Lymfocytóza + spleno/hepatomegalie
- III - Lymfocytóza + anémie (Hb < 110g/l)
- IV - Lymfocytóza + trombocytopenie (<100x10<sup>9</sup>/l)

### Stádia dle Bineta

- A - < 3 postižené skupiny uzlin
- B -  $\geq 3$  postižené skupiny uzlin
- C - Anémie (Hb < 110g/l) nebo trombocytopenie (<100x10<sup>9</sup>/l)

### Chronická lymfocytární leukemie

C91.1



<b>Lokalizace</b>	kostní dřeň
<b>Incidence v ČR</b>	6/100 000
<b>Maximum výskytu</b>	72
<b>Terapeutické modality</b>	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 progresse lymfadenopatie (zejména asymetrické), rozvoj B symptomů nebo progresse 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 dřene 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, cyklofosamid, 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, cyklofosamid, 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.

**Podpurná léčba** má za cíl především předcházet infekčním komplikacím, případně je léčit. Podle intenzity léčebného režimu a potřeb konkrétního pacienta se podávají antibiotika, antivirotika, antimykotika, substituce 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.
- [Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment](#)
- [Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment](#)