

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Tomáš Kozák

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je klonální onemocnění B lymfocytů s extrémně variabilním průběhem a prognózou. Biologicky jde tedy o heterogenní onemocnění z nerovnováhy proliferace a apoptózy maligních lymfocytů. Základní staging a indikace k zahájení terapie se řadu let nemění, avšak stanovení prognostických faktorů může být dobrou orientací pro sledování pacienta a léčebnou strategii. Pomocí nových léčebných postupů založených na kombinaci chemoterapie a imunoterapie je možné ve velké míře navodit dlouhotrvající kompletní remisi, ovlivnit celkové přežití a kvalitu života. Tyto úspěchy jsou spojeny s ekonomickou náročností, proto by léčebná strategie u pacientů s CLL měla být řízena zkušenými hematooonkologickými centry.

Klíčová slova: leukemie, mutační stav, chemoterapie, imunoterapie, remise, minimální reziduální choroba.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a clonal disease of B lymphocyte with extremely variable course and prognosis. From biological point of view it is a heterogenous disorder resulting from the imbalance between proliferation activity of the clone and apoptosis. Clinical staging and indication for the therapy initiation is stable for years, however, prognostic factors assessment is useful during the management and follow up of patients with CLL. New therapeutic approaches were developed during past years. A combination of chemotherapy and immunotherapy represents the most used strategy in the treatment of CLL having influence on major variables in CLL, including quality of life. This success is associated with certain economical burden, therefore the intensive treatment should be guided by an experienced haematoooncology center.

Key words: leukemia, mutation state, chemotherapy, immunotherapy, remission, minimal residual disease.

Onkologie, 2008; 2(3): 156–162

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nejčastější leukemie u dospělých na západní polokouli. Ze všech leukemií tvoří zhruba 25 % s roční incidencí 3–4/100 000. Medián výskytu tohoto onemocnění se pohybuje mezi 65 a 70 lety, jen 10–15 % nově diagnostikovaných pacientů s CLL jsou osoby mladší 50 let (1). Muži jsou postiženi zhruba dvakrát častěji než ženy, CLL u mužů má horší prognózu.

V klasifikaci hematologických malignit WHO je považována CLL za malignitu vycházející výhradně z B buněk, zatímco jednotka T-CLL byla zrušena a pro svůj obligátně agresivní průběh byla zahrnuta do skupiny T-prolymfocytárních leukemií (T-PLL).

Chronická lymfocytární leukemie má extrémně variabilní průběh; od naprosto indolentní choroby, která nekrátí život a nevyžaduje terapii, po agresivně se chovající maligní onemocnění s poměrně krátkou dobou přežití i přes intenzivní terapii. Pětileté přežití celé skupiny pacientů s CLL je 73 % (2).

Biologie CLL

Ačkoliv jsou pokročilý věk a výskyt hematologické malignity v rodině známé rizikové faktory pro CLL, její příčina je v zásadě neznámá. Obsáhlé epidemiologické studie hodnotily vliv zevních faktorů, jako je ionizující záření, magnetické pole a infekce různými typy virů. Výsledky byly negativní: CLL je jedinou leukemií, jejíž výskyt se nezvyšuje s expozicí radiaci, kancerogenním chemikáliím a mutagenním lékům. Jedinou výjimkou je lehce zvýšená incidence CLL u pracovníků v zemědělství a zvýšená incidence po expozici bojové látky Agent Orange.

Další epidemiologické studie naopak potvrdily souvislost výskytu CLL (ale i jiných nádorů) s existencí CLL u přímých předků pacienta. Tuto genetickou vazbu je možno prokázat u 5–10 % pacientů s CLL. Dědičné mutace specifických genů, které by vysvětlovaly familiární nahromadění CLL, zatím objeveny nebyly, ale byla popsána rodinná kumulace epigenetických abnormalit (3).

Patofyziologie CLL je objasněna jen částečně. Molekulární biologie a cytogenetika sice vnesly v posledních letech mnoho nového do poznatků geneze tohoto onemocnění, ale na odpovědi na některé zásadní otázky se stále čeká. Typická opakující se genová mutace nebo specifická signální dráha, které by byly patognomonické pro CLL, zatím popsány nebyly.

Původ buněk CLL

Fenotyp buněk CLL, které nesou obligátně antigeny CD5, CD19, CD20, CD23 a slabě též povrchový Ig (slg), odpovídá do značné míry B buňkám marginální zóny (MZ) lymfatického folikulu (4).

Analýzy genů pro Ig odhalily, že existují dvě biologicky odlišné skupiny (typy) buněk CLL a klon u jednoho konkrétního pacienta je tvořen právě jedním typem buněk. První skupinu CLL charakterizují buňky, které mají povrchový imunoglobulin kódován prakticky nemutovaným genem pro imunoglobulin (U-CLL). Tento lymfocyt si zachovává svou přirozenou polyreaktivitu vůči antigenům. Protože je však repertoár imunoglobulinů omezen, je zřejmé, že tyto buňky se s antigenem setkaly, byly jím stimulovány a jsou výsledkem určité selekce. Tyto buňky pravděpodobně prodělaly proces antigenní stimulace

v době maligní transformace a bez dozoru T lymfocytů. Předpokládá se, že místem maligní transformace a alternativní antigenní stimulace těchto lymfocytů je marginální zóna (MZ) lymfatického folikulu uzliny, resp. odpovídajících lymfatických tkání.

Druhý typ CLL je tvořen buňkami, které mají geny pro povrchové imunoglobuliny mutovány (M-CLL). U nich se předpokládá, že prošly „standardní“ antigenní stimulací v terminálním centru sekundárního folikulu s probíhající somatickou mutací v genech pro Ig a jejich povrchové imunoglobuliny jsou již vysoce specifické a nevykazují polyreaktivitu. K maligní transformaci u tohoto typu CLL došlo až po antigenní stimulaci v germinálním centru. Výše uvedené teorie vycházejí z předpokladu, že jsou tyto dvě odlišné skupiny buněk CLL odvozeny po maligní transformaci ze dvou odlišných typů B lymfocytů: z lymfocytu marginální zóny (nemutovaný Ig), nebo z paměťového postgerminálního B lymfocytu (mutovaný Ig).

Nález významné somatické mutace genu pro variabilní část molekuly těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH) je v současné době jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů u CLL. Za nemutovaný gen pro IgVH se považuje ten, který má více než 98 % shodu se sekvencí germinální linie. Ten, u něhož je nalezeno více než 2 % mutací, je považován pro účely klinické a prognostické za mutovaný.

Somatické mutace IgVH jsou nalezeny u zhruba 50 % pacientů s CLL (M-CLL). Tito pacienti mají lepší prognózu, jejich onemocnění progreduje obvykle pomalu, častěji je tento tzv. „mutovaný stav“ spojen s dalšími znaky příznivé prognózy. U pacientů s ne-

mutovaným IgVH dochází k progresi onemocnění rychle, častěji je onemocnění spojeno s prognosticky nepříznivými cytogenetickými aberacemi (5). Výjimkou v jinak dobré prognóze pacientů s mutovanými IgVH jsou mutace, které zahrnují gen V3–21. Zde je prognóza obvykle stejná jako u pacientů s nemutovanými IgVH (U-CLL).

Kinetika nádorové populace u CLL, proliferace a apoptóza

Chronická lymfocytární leukemie je klonální onemocnění charakterizované přítomností nádorové populace lymfocytů CD19⁺/CD5⁺ v krvi a kostní dřeni. Po mnoho let panoval názor, že jde o typickou chorobu z akumulace nádorových buněk v G0 nebo časně G1 fázi buněčného cyklu díky předpokládanému defektu apoptózy u imunologicky nekompetentních B lymfocytů. Z výsledků kinetických studií publikovaných v posledním roce vyplývá, že klony buněk CLL mohou mít v některých případech normální proliferací obrát nebo v rámci subklonů i rychlejší než odpovídající normální lymfocyty. Jiné publikace však toto zpochybňují, proto zůstává vystupňovaná proliferací aktivita a poměr proliferace versus apoptotická porucha u CLL nadále kontroverzním tématem. Jisté lze však říci, že vzhledem k proliferací aktivitě jde nepochybně o heterogenní onemocnění s individuálně rozdílným stupněm proliferace a akumulace nádorových elementů. CLL je sice tzv. tekutý nádor, ale distribuce buněk s rozdílnými proliferací vlastnostmi není homogenní. Buňky s větší proliferací aktivitou jsou umístěny spíše v kostní dřeni nebo lymfatické uzlině, kde tvoří proliferací centra, naopak v krvi zastihneme buňky mimo cyklus. Buňky, které nesou antigen CD38 proliferují rychleji a tyto elementy ve zmíněných proliferací centrech převažují (6, 7).

Role mikroprostředí u CLL

Již delší dobu je známo, že pokud jsou buňky CLL kultivovány *in vitro* bez cytokinů a mitogenů, velmi brzy nastupují apoptózu za progresivního úbytku antiapoptotického proteinu bcl-2. Pokud se však do kultury přidá interleukin-4 (IL-4) nebo interferon- γ (IFN- γ), dochází k inhibici nástupu apoptózy za současného zvýšení exprese proteinu bcl-2 (8). Tyto poznatky vedly k bližšímu studiu podmínek, za nichž buňky CLL přecházejí *in vivo* a interakcím, které mají s elementy mikroprostředí, zejména s dalšími B buňkami, T a NK buňkami a buňkami dendritickými. Tyto interakce jsou zprostředkovány buďto přímo (cell to cell), nebo prostřednictvím cytokinů. V tuto chvíli se považuje vliv mikroprostředí za zásadní v udržování buněk CLL v neschopnosti nastoupit apoptózu a pravděpodobně také v udržování chemorezistentního poolu. Určitá místa v kostní dřeni, lymfatických uzlinách a možná i v jiných tkáních slouží pro lymfocyty CLL jako výklen-

ky (niches), kam se tyto buňky pravidelně vrací a kde čerpají další impulzy důležité pro přežití. Recirkulace buněk CLL těmito orgány a místy tedy není jen pasivním mechanickým procesem, ale podmínkou pro jejich přežití. Interakcí, které ve svých niches buňky CLL absolvují, byla popsána celá řada a jsou v současnosti předmětem usilovného výzkumu (9).

Role onkogenů u CLL a specifické cytogenetické aberace

Jak již bylo řečeno, zatím nebyla u CLL objevena specifická získaná nebo vrozená genetická aberace, která by byla pro CLL patognomonická. V posledních letech byly předmětem suspekce a výzkumu především dva onkogeny: *TCL-1* a zejména *CLLU1*.

Gen *CLLU1* (CLL Upregulated gene1) je umístěn na 12. chromozomu v oblasti 12q22, kde je obklopen geny aktivními v buňkách germinálních center lymfatického folikulu. Vysoká exprese *CLLU1* se objevuje specificky jen v buňkách CLL a mezi jinými kóduje peptid podobný IL-4, vše nezávisle na přítomnosti aberace 12. chromozomu. *CLLU1* je stále ještě považován za kandidáta na roli specifického onkogeny pro CLL (10). Na základě rodinných studií (familiární výskyt CLL) byly objeveny u familiární i sporadické CLL stejné mechanismy snížené exprese DAPK-1 (Death Associated Protein Kinase-1), které vedou k blokadě nástupu apoptózy. Jde o epigenetický děj (vazba proteinu HOXB-1), bez poškození struktury DNA (3).

Detekce cytogenetických změn klasickou metodou analýzy karyotypu je obtížná, lymfocyty CLL mají *in vitro* špatnou mitogenní odpověď. Standardně se proto dnes provádí fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH), pomocí které lze odhalit v interfázickém chromatinu specifické aberace až u 80% CLL. Nejčastější chromozomální aberace u CLL jsou tyto: dalece 13q14 (až 36–55%), delece 11q (20%), trizomie 12. chromozomu (16%). Méně častá je delece 17p zahrnující gen p53 (6%). Dvě poslední jmenované aberace se objevují často jako sekundární změny, tedy jako dalšího poškození primárně fragilního genomu.

U delece 13q14 je oblast zlomu (MDR) blízka genu pro retinoblastom (Rb) a byla zatím s negativním výsledkem zkoumána na přítomnost tumor suprimujícího genu. Pacienti s CLL s touto jedinou aberací mají lepší prognózu než pacienti s normálním karyotypem. Trizomie 12 je spojena s atypickou morfologií CLL a pacienti mají prognózu srovnatelnou s těmi

s normálním karyotypem, některé studie však uvádějí prognózu horší, a to dost výrazně. Delece 11q22-3 jsou spojeny s výraznou lymfadenopatií, špatnou odpovědí na léčbu a horší prognózou. Delece 17p zahrnují gen pro p53, jsou spojeny s chemorezistencí, rychlou progresí a špatnou prognózou.

Z experimentů v posledních letech je zřejmé, že je u CLL možno daleko častěji detekovat samotné mutace p53 než hrubou abnormitu 17. chromozomu 17p-. Mnoho pracovišť studuje korelaci mezi jednotlivými typy mutací p53, jeho funkcí (dysfunkcí) a biologickými vlastnostmi dané CLL (11).

Po mutačním stavu je typ cytogenetické abnormality (FISH) dalším velmi důležitým nezávislým prognostickým faktorem u CLL, jak je uvedeno v tabulce 1 (12).

CD38 a ZAP-70

V posledních 10 letech byl antigen CD38 vyšetřován se na povrchu lymfocytů CLL předmětem extenzivního výzkumu, zdálo se totiž, že jeho zvýšená exprese je spojena s přítomností nemutovaného genu IgVH a byly snahy jednoduchou detekcí CD38 pomocí průtokové cytometrie (FACS) nahradit stanovení mutačního stavu. Posléze však bylo zjištěno, že korelace CD38+ s nemutačním stavem IgVH není těsná a navíc že míra exprese CD38 v průběhu trvání onemocnění kolísá. Přestože antigen CD38 nenahradil mutační stav IgVH, je stále považován za nezávislý prognostický faktor.

ZAP-70 (Zeta chain-associated protein of 70 kd) je běžně exprimován v T lymfocyty a není za normálních okolností přítomen u B lymfocytů. Široká analýza genů u CLL pomocí mikročipů (microarrays) u pacientů se známým mutačním stavem objevila ZAP-70 jako prakticky jediný gen s rozdílnou expresí: u mutovaných CLL byla exprese uniformně nízká, u nemutovaných vysoká. Jeho průkaz je možný molekulárními metodami, jako je Western blot nebo PCR, ale nejatraktivnější je průtoková cytometrie, která by mohla nahradit stanovení mutačního stavu IgVH a ZAP-70 by mohl být jednoduše použit jako prognostický znak. Problémem stanovení ZAP-70 pomocí průtokové cytometrie je zatím nízký stupeň standardizace, vývoj v tomto směru však pokračuje.

Klinický obraz CLL

Přibližně polovina pacientů s CLL je v době diagnózy bez symptomů, jejich onemocnění je odhale-

Tabulka 1. Chromozomální aberace u CLL (metoda FISH) a celkové přežití

Karyotyp	% pacientů	medián přežití (měsíce)
delece 17p	6	32
delece 11q	20	79
12 + (trizomie 12)	16	114
normální karyotyp	18	111
delece 13q (jediná aberace)	36	113

no více méně náhodně při vyšetření z jiných důvodů, nejčastěji ve formě izolované lymfocytózy. Celkové příznaky se v době diagnózy objevují u 15 % pacientů. Nejčastěji to bývají noční pocení, nechtěný úbytek na váze a zejména významná únava. Subfebrilie nebo febrilie bývají přítomny také, ale na rozdíl od jiných B lymfoproliferací nebývají časté. Abnormální fyzikální nálezy má 30–40 % pacientů v době diagnózy CLL. Nejčastějšími nálezy jsou lymfadenopatie, často generalizovaná, následovaná splenomegalií a hepatomegalií. K extranodálním lokalizacím CLL patří postižení tonzil nebo kůže, byly popsány také čistě splenické formy CLL. Zcela raritní je postižení ostatních extranodálních tkání a orgánů, jako je gastrointestinální trakt, plíce, pleura, CNS, ledviny a ložiskové postižení kostí. V těchto případech je vždy nutné odlišit možnou infekci v dané oblasti.

Zhruba dvě třetiny pacientů má v době diagnózy počet lymfocytů menší než $30 \times 10^9/l$, ale počty lymfocytů vysoce nad $100 \times 10^9/l$ nejsou vzácností. Důležité je, že ani extrémní počet lymfocytů, jako například $300\text{--}600 \times 10^9/l$, nebývá u CLL spojen s hyperviskózním syndromem. Leukemické lymfocyty jsou v nátěru obvodové krve obvykle malého rozměru, jaderný chromatin je denzní, s úzkým lemem cytoplazmy, dobře patrné jsou jaderné i cytoplasmatické membrány. Jen místy jsou lymfocyty větších rozměrů. Prolymfocyty jsou přítomny, ale obvykle do 10 %. Zhruba v 15 % případů CLL vykazuje morfolgie určité atypie, zejména přítomnost vyššího počtu prolymfocytů. Typicky jsou přítomná holá jádra nádorových lymfocytů, která se historicky označují za tzv. Gumprechtovy stíny (v anglosaské literatuře smudge cells). Existují práce z poslední doby, které Gumprechtovy stíny kvantifikují a jejich počet vztahují k mutačnímu stavu a prognóze pacientů s CLL.

V době diagnózy může být absolutní počet neutrofilů normální, anémie s hemoglobinem pod 110 g/l postihuje 10–15 % nově diagnostikovaných pacientů, trombocytopenie (PLT $<100 \times 10^9/l$) bývá nalezena u 10 % pacientů. Anémie a trombocytopenie vznikají z mnoha příčin, kromě mechanického útlaku kostní dřeně jde významnou měrou o myelosupresivní působení cytokinů produkovaných buň-

kami CLL, v některých případech je mechanismus autoimunitní (sekundární AIHA, ITP, nebo PRCA – čistá aplázie červené řady).

Diagnóza CLL je v současnosti založena na původní definici National Cancer Institute z roku 1996 a s malými modifikacemi, které jsou vyznačeny v tabulce 2 (13). Hranice pro diagnózu CLL byla původně $5 \times 10^9/l$, podle definice IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) je pro diagnózu CLL možný počet lymfocytů menší než $5 \times 10^9/l$ za předpokladu, že tyto lymfocyty mají trvalou a charakteristickou morfolologii a genotyp (monoklonální B lymfocytóza – MBL). Vyšetření kostní dřeně není pro diagnózu CLL nezbytné, ale její histologické a cytologické vyšetření je užitečné k posouzení typu infiltrace a v mnoha případech také k objasnění etiologie příslušné cytopenie. Morfologické vyšetření obvodové krve a imunofenotypové vyšetření průtokovou cytometrií (FACS) jsou postačující pro diagnózu CLL. Typický genotyp pro B-CLL je CD5+, CD19+, CD23+, FMC7- se slabou nebo negativní expresí CD22, CD79b a povrchového imunoglobulinu. Protože se však vyskytují v tomto fenotypu určité variace, byl ke stanovení CLL určen skórovací systém (14).

Pokud užijeme v průtokové cytometrii vysoce citlivé metody, lze při vyšetření jinak zdravých jedinců MBL detekovat v populaci starší 65 let až v 3,5 %. Vyšší počet těchto lymfocytóz lze nalézt u přímých příbuzných pacientů s CLL.

Kostní dřeň je u CLL vždy postižena nádorovou infiltrací, podle klasického kritéria musí být počet lymfocytů vyšší než 30 %. Ne vždy stupeň infiltrace kostní dřeně koresponduje se stadiem onemocnění, ale často to tak bývá. Rozlišujeme infiltraci modulární, intersticiální, smíšenou a difúzní (35 %). Difúzní infiltrace kostní dřeně je spojena s horší prognózou.

Vyšetření kostní dřeně není pro stanovení diagnózy nezbytné, je však užitečné např. ke stanovení celularity kostní dřeně před náročnou terapií další linie nebo z důvodu zjišťování příčin anémie (PRCA apod.)

Histologické vyšetření lymfatické uzliny se ke stanovení CLL obvykle neprovádí, je naopak indikováno ve chvíli, kdy je podezření na jednu z kompli-

kací CLL a tou je transformace do lymfoproliferace vyššího stupně malignity, obvykle imunoblastické varianty difúzního velkobuněčného B lymfomu (DLBCL). Pro histologický obraz uzliny u CLL je typická přítomnost tzv. paraimunoblastů, které mohou vytvářet až pseudofolikuly. Obraz CLL a lymfomu z malých buněk (SLL) je v uzlině totožný, jejich rozlišení umožní až vyšetření krve a kostní dřeně.

Histologický obraz CLL ve slezině je typicky charakteristický infiltrací bílé pulpy. Pokud je více postižena pulpa červená, je tento stav často provázen známkami hypersplenizmu. Při postižení jater je infiltrace přítomna v portálních polích, ale ne v sinusech. Méně často tvoří CLL v játrech solidní ložiska patrná na zobrazovacích vyšetřeních. Histologické vyšetření sleziny a jater se u CLL rutinně neprovádí, je indikováno pouze v případech specifického problému.

Diferenciální diagnóza CLL

Nález lymfocytózy a/nebo lymfadenopatie a splenomegalie bez bližšího určení může být spojen s benigními, většinou infekčními chorobami, ale také mohou být projevem jiného maligního lymfoproliferačního onemocnění. Při plánování diagnostické strategie je třeba jako vždy začít od anamnézy a fyzikálního nálezu. Odlišení CLL od některých leukemizovaných ne Hodgkinských lymfomů (tzv. spill over lymphomas) přinese zejména imunofenotypizační vyšetření lymfocytů obvodové krve. Tabulka 3 uvádí v přehledu nejčastější diferenciální diagnózu CLL.

Staging a klinická stadia CLL, další prognostické faktory, indikace pro zahájení terapie

Klinické stadium je zatím stále jeden z nejdůležitějších faktorů prognózy pacientů s CLL. Zhruba 30 let používáme dva stážovací systémy, podle Rai a podle Bineta (tabulky 4 a 5). Oba systémy rozdělují CLL na tři hlavní prognostické skupiny a jsou základem každého rozhodování o léčebné strategii. Je důležité mít také na paměti, že jak systém podle Rai, tak staging podle Bineta jsou založeny na fyzikálním vyšetření a standardních laboratorních testech. Role dnes již všeobecně dostupných zobrazovacích vyšetření, jako

Tabulka 2. Diagnostická kritéria CLL

Kritéria	NCI-WG 1996	IWCLL 2005
Lymfocyty v obvodové krvi ($\times 10^9/l$)	> 5	nespecifikováno
Morfologie lymfocytů	nespecifikováno	malé zralé lymfocyty bez viditelných nukleonů, Gumprechtovy stíny
Imunofenotyp lymfocytů	≥ 1 B znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 při nepřítomnosti dalších T znaků. Monoklonální typ exprese řetězce κ nebo λ . Slabá exprese povrchového Ig.	≥ 1 B znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 při nepřítomnosti dalších T znaků. Monoklonální typ exprese řetězce κ nebo λ . Slabá exprese povrchového Ig.
Atypické buňky (prolymfocyty)	$< 55\%$ nebo $< 15 \times 10^9/l$	$< 55\%$ nebo $< 15 \times 10^9/l$
Trvání lymfocytózy	nevyžaduje se	chronické
Lymfocytóza v kostní dřeni	$\geq 30\%$	vyšetření kostní dřeně není nutné

Tabulka 3. Diferenciální diagnóza CLL

1. Benigní příčiny
B buňky
st. p. splenektomie
perzistentní polyklonální B-lymfocytóza (např. u kuřáků)
vzácně: hyperreaktivní malarická splenomegalie
T buňky
bakteriální infekce (např. TBC, syfilis)
virová infekce (infekční mononukleóza, CMV)
sérová nemoc
thyreotoxikóza
Addisonova choroba
st. p. splenektomie
2. maligní onemocnění
B buňky
leukemická fáze ne Hodgkinského lymfomu (tzv. spill over lymphoma)
• lymfom z plášťových buněk (MCL)
• folikulární lymfom (FL)
• splenický lymfom s vilózními lymfocyty (SLVL)
• další lymfomy z marginální zóny (MZL)
• difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL) – vzácně vlasatobuněčná leukemie (HCL)
Waldenströмова makroglobulinemie – imunocytom (WM-IC)
T buňky
T-prolymfocytární leukemie (T-PLL)
T-leukemie/lymfom dospělých (ATCLL)
Sézary syndrom
leukemie z velkých granulárních lymfocytů (LGL)
leukemizovaný periferní T lymfom (PTCL)

je ultrasonografie (USG), počítačová tomografie (CT) nebo nukleární magnetická rezonance (NMR), nebyla u CLL zatím systematicky zhodnocena.

Kromě klinického stadia existuje celá řada klinických a biologických znaků, které mají dle mnoha studií vztah k prognóze pacientů s CLL, jen některé jsou však nezávislé na klinickém stadiu. Nejvíce používané rizikové faktory spojené s agresivním průběhem onemocnění a krátkým přežitím jsou odvozené od charakteru a chování vlastního maligního klonu. Přehled nejdůležitějších prognostických faktorů u CLL je uveden v tabulce 6. Tučně jsou vyznačeny ty faktory, které jsou univerzálně používány v praxi a opakovaně prokázány na velkých souborech pacientů. V tabulce 7 je uveden přehled nezbytných vyšetření pro staging a stanovení rizika nově zjištěné CLL.

V pozdějším průběhu onemocnění je důležitým prognostickým faktorem, jako u každého maligního onemocnění, odpověď na terapii a délka navožené remise.

Chronická lymfocytární leukemie je onemocněním nevyléčitelné, ale s extrémně variabilním přirozeným průběhem. Jedinou šanci na vyléčení je zatím alogenní transplantace kostní dřeně. Vhodných pacientů k tomuto rizikovému výkonu je jen velmi málo, viz níže.

Tabulka 4. Staging CLL dle Rai

Riziko	Stadium	Klinický nález	Medián přežití (roky)
nízké	0	lymfocytóza v krvi a kostní dřeni	10
střední	I	lymfocytóza a lymfadenopatie	7
	II	lymfocytóza a splenomegalie a/nebo hepatomegalie (± lymfadenopatie)	7
vysoké	III	lymfocytóza a anémie* (HGB < 110 g/l), (± lymfadenopatie)	1,5–4
	IV	lymfocytóza a trombocytopenie* (PLT < 100×10 ⁹ /l), (± lymfadenopatie)	1,5–4

* nejde o imunitně podmíněnou anémii, resp. trombocytopenii

Tabulka 5. Staging CLL dle Bineta

Riziko	Stadium	Klinický nález	Medián přežití (roky)
nízké	A	lymfocytóza a postižení méně než 3 oblastí*	12
střední	B	lymfocytóza a postižení 3 a více oblastí	5–7
vysoké	C	lymfocytóza a anémie* (HGB < 100 g/l) a/nebo trombocytopenie* (PLT < 100×10 ⁹ /l)	2–4

* Oblasti: krční uzliny, axilární uzliny, inguinální uzliny, játra, slezina

* nejde o imunitně podmíněnou anémii, resp. trombocytopenii

Tabulka 6. Rizikové faktory u CLL

	Riziko	
Prognostický faktor	Nízké	Vysoké
Pohlaví	žena	muž
Klinické stadium	Binet A/Rai 0	Binet C/Rai III, IV
Morfologie lymfocytů	typická	atypická
Infiltrace kostní dřeně	nodulární nebo intersticiální	difuzní
Chromozomální aberace	normální karyotyp nebo izolovaná 13q-	17p-, 11q-
Expresce CD38	<20–30 %	>20–30 %
Expresce ZAP-70	<20–30 %	>20–30 %
Mutační stav IgV _H	mutovaný	nemutovaný
Zdvojovací čas lymfocytů	> 12 měsíců	≤12 měsíců
Hladina sérového β ₂ -mikroglobulinu	nízká nebo normální	vyšší
Hladina sérové thymidinkinázy	nízká nebo normální	vyšší
Hladina laktátdehydrogenázy	nízká nebo normální	vyšší
Hladina sérového solubilního CD23	nízká nebo normální	vyšší
Hladina sérového VEGF	nízká nebo normální	vyšší
P53	normální	ztráta, mutace, dysfunkce

U každého pacienta je nutno dobře zvážit načasování začátku terapie. Jak již bylo uvedeno, je řada pacientů, u nichž není nutno zahajovat terapii bezprostředně, opakovaně bylo prokázáno, že časné zahájení terapie nepřináší prospěch. Někteří z těchto pacientů nebudou potřebovat léčbu vůbec, jejich onemocnění bude indolentní a nebude mít vliv na délku života. Naopak u jiných pacientů je třeba zahájit léčbu neprodleně, neboť je onemocnění velmi agresivní a je provázeno celou řadou komplikací.

U plánování léčby je tedy třeba odpovědět na dvě základní otázky: kdy léčbu zahájit a jakou terapii použít. Léčbu zahajujeme vždy u stadia Rai III a IV nebo Binet C. U méně pokročilé CLL používáme, i přes existenci moderních prognostických faktorů, klasická kritéria NCI z roku 1996 (alespoň 1 kritérium musí být splněno). Jsou uvedena v tabulce 8. U pacientů, kteří ještě nesplňují podmínky pro zahájení terapie, je možno zahájit léčbu v rámci prospektivních klinických studií, které nyní prověřují efekt časné zahájení léčby u pacientů s nízkým klinickým

stadiem (např. Rai 0, I nebo Binet A) a přítomnými dalšími rizikovými faktory (15).

Při volbě způsobu léčby se můžeme již opřít o některé poznatky z cytogenetiky a molekulární genetiky a výběr jednotlivých látek přizpůsobit očekávané rezistenci a senzitivitě.

Nové účinné terapeutické postupy dovolují u pacientů s CLL navodit to, co dříve bylo nemyslitelné: kompletní remisi. Hodnocení odpovědi na terapii je samozřejmou součástí léčby CLL. Hematologická odpověď, tedy kompletní a parciální remise, stabilní choroba a progresse jsou již přes 10 let dobře definovány. Kompletní remise (CR) vyžaduje nepřítomnost známek onemocnění při fyzikálním vyšetření, počet lymfocytů v obvodové krvi < 4×10⁹/l, v kostní dřeni lymfocyty pod 30 % a nepřítomnost ani nodulárních infiltrátů, úpravu počtu neutrofilů, destiček a hladiny hemoglobinu. V posledních letech je předmětem zájmu u CLL tzv. minimální reziduální nemoc (MRN) a od ní odvozená molekulární remise. Pomocí citlivého typu průtokové cytometrie a zejména pomocí molekulár-

Tabulka 7. Hodnocení pacientů s CLL před léčbou

Diagnostické vyšetření	Všeobecná praxe	Prospektivní sledování s výzkumným účelem (klinické studie apod.)
Vyšetření pro stanovení diagnózy		
Úplný krevní obraz a diferenciál	vždy	vždy
Imunofenotypizace lymfocytů	vždy	vždy
Hodnocení před léčbou		
Anamnéza, fyzikální vyšetření, výkonnostní stav	vždy	vždy
Úplný krevní obraz a diferenciál	vždy	vždy
Aspirát a biopsie kostní dřeně	vhodné	vhodné
Biochemie séra, sérové imunoglobuliny, přímý antiglobulinový test	vždy	vždy
Rtg hrudníku	vždy	vždy
Stav infekčních onemocnění	vždy	vždy
Doplňující vyšetření před léčbou		
Cytogenetika (FISH) na del(13q), del(11q), del(17p), add(12), del(6q) v lymfocytech periferní krve	vhodná u agresivního typu léčby s cílem navodit CR	vždy
Mutační stav IgVH	vhodná u agresivního typu léčby s cílem navodit CR	vždy
ZAP-70 a CD 38	vhodná u agresivního typu léčby s cílem navodit CR	vždy
CT hrudníku, břicha a pánve	vhodná u agresivního typu léčby s cílem navodit CR	vhodná; vždy pokud je cílem CR
MRI, PET sken	ne	ne
Ultrazvuk dutiny břišní	vhodný	ne

Všeobecná praxe je definována jako použití schválených možností léčby CLL u pacientů, kteří nejsou zařazeni do klinické studie.

Zkratky: ne = není obecně indikováno, MRI zobrazení magnetickou rezonancí, PET = pozitronová emisní tomografie; FISH = fluorescenční hybridizace in situ

ních metod (pro danou alelu IgVH specifická PCR) je možno detekovat reziduální buňku s citlivostí až 10^{-5} . Pacienti v CR, u nichž nebyla po léčbě MRN nalezena, mají delší trvání remise a delší celkové přežití. Určitým problémem při hodnocení různých klinických studií je, že MRN je v nich často měřena metodami s odlišnou citlivostí a zatím je lze srovnávat jen s opatrností (16).

Terapie CLL

U pacientů, u nichž je indikována léčba, je při jejím výběru potřeba přihlídnout k cíli, jaký od terapie očekáváme, a ke spektru cytostatik, monoklonálních protilátek a dalších postupů, které máme k dispozici. Za posledních 15 let se CLL změnila z původně vcelku léčebně nezajímavého nevyléčitelného onemocnění na chorobu, u níž je možné terapií navodit dlouhotrvající kompletní remisi i na molekulární úrovni a u níž je možné udržet po velmi dlouhou dobu normální kvalitu života.

O pacientů mladších 65 let a odpovídajícího biologického věku je cílem léčby navození kompletní remise, pokud možno až na molekulární úrovni (molekulární remise). Kompletní remise zajišťuje pacientovi dobrou kvalitu života včetně možnosti pracovat. U pacientů starších kalendářně nebo biologicky je cílem terapie udržet zejména dosavadní kvalitu života, tedy léčba je vedena s paliativním úmyslem. Součástí každé léčby CLL je terapie podpůrná, zaměřená zejména na korekci imunodeficitu a korekci cytopenií.

Alkylační látky

Jedno z nejstarších cytostatik vůbec a jistě nejdéle užívané v terapii CLL je chlorambucil. Tento

Tabulka 8. Kritéria pro zahájení léčby u CLL nízkého a středního rizika (Rai, Binet)

celkové příznaky*
– váhový úbytek $\geq 10\%$ za 6 měsíců
– extrémní únava
– noční poty
– teploty $>38^\circ\text{C}$ po ≥ 2 týdny
progresivní selhání kostní dřeně s rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie
autoimunitní cytopenie
masivní ($>6\text{ cm}$ pod žeberní oblouk) nebo progresivní splenomegalie
masivní ($>10\text{ cm}$) nebo progresivní lymfadenopatie
progresivní lymfocytóza
– $>50\%$ vzestup za 2 měsíce
– zdvojnásobení času lymfocytů <6 měsíců

* za nepřítomnosti infekce

přípravek v různých méně či více intenzivních dávkovacích schématech sám nebo s kortikosteroidy navodí kompletní hematologickou remisi v 0–5% a celková odpověď se pohybuje mezi 75 a 80%. Nejvíce používané dávkování je 10 mg/m² po 7 dní jednou měsíčně, jiné jednoduché dávkování je např. 40 mg/m² v jeden den jednou měsíčně. Monoterapie cyklofosfamidem má stejné výsledky jako chlorambucil. Ani klasická kombinace CHOP (cyklofosfamid, adriamycin, vincristin a prednison) nepřinesla u CLL benefit v základních ukazatelích. Ve fázi klinických studií je dnes také kombinace chlorambucilu s monoklonální protilátkou rituximab (viz níže).

Purinová analoga v monoterapii a kombinaci s alkylačními látkami

Fludarabin (fludarabin monofosfát) (F)

Fludarabin v monoterapii navodí vysoký počet odpovědí (63–89%) v závislosti na populaci pa-

cientů a dokáže navodit také nezanedbatelný počet kompletních remisí (11–40%). Standardní dávkou je obvykle 6 cyklů F 25 mg/m² i. v. po 5 dnů á 28 dnů, s možnými redukcemi dle míry navozené cytopenie. Alternativou je dnes také p. o. fludarabin v dávce 40 mg/m² po 5 dnů á 28 dnů. Protože ve většině randomizovaných studií, v nichž byl srovnáván F s alkylačními látkami, bylo možno po selhání alkylační látky léčit pacienta fludarabinem, který má i ve 2. linii dobrý efekt, nebyly schopny tyto studie prokázat rozdíl v celkovém přežití mezi F a alkylačními látkami. Jedním z vedlejších efektů F může být autoimunitní hemolytická anémie (AIHA), resp. její zhoršení. Na většině pracovišť je považována aktivní AIHA za kontraindikaci podání F.

Řada studií ověřovala efekt F v kombinaci s alkylačními látkami. Kombinace s chlorambucilem byla zatížena nadměrnou toxicitou, zejména AIHA a myelodysplastickým syndromem (MDS). Naopak kombinace F s cyklofosfamidem (C) vede k významně

vyššímu počtu odpovědí a kompletních remisí než monoterapie F. Kombinace FC má typicky synergický efekt, kdy F zabraňuje opravě DNA poškozené C. Celková odpověď v rameni FC byla 94% oproti 83% v rameni F a počet kompletních remisí při léčbě FC byl 24% oproti 7% u F v monoterapii (17). Dnes je kombinace FC považována za základ standardní terapie 1. linie u pacientů s CLL léčených s kurativním úmyslem, rituximab (viz níže) výsledky ještě zlepšuje.

Vysoký počet odpovědí (88%) a vysoký počet navozené kompletní hematologické remise (48%) má také kombinace F, C a mitoxantron. Zdali bude tato kombinace účinnější než kombinace FC, bude nutno prokázat v randomizované studii.

Kladribin (2-chlordeoxyadenosin)

Kladribin (K) je purinový analog, který má v monoterapii srovnatelný efekt s fludarabinem. Obvyklá dávka kladribinu u CLL je 0,12 mg/kg/den po 5 dnů a 28 dnů. V kombinační terapii nebyl pozorován dramatický rozdíl mezi K v monoterapii a K v kombinaci s cyklofosfamidem (KC). Až kombinace KC s mitoxantronem vede k významně vyššímu počtu léčebných odpovědí a kompletních remisí.

Pentostatin (deoxycoformycin)

Pentostatin v monoterapii u nepředléčených pacientů nevede k lepším výsledkům než chlorambucil. Naopak v kombinaci s cyklofosfamidem se jeho efekt blíží terapii FC.

Monoklonální protilátky v monoterapii a v kombinaci s chemoterapií (chemoimunoterapie)

Rituximab

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka anti-CD20. Několik mechanismů se podílí na jejím účinku, nejvíce na protilátkách závislá cytotoxicita (ADCC). Místo rituximabu je dnes zcela zásadní v léčbě agresivních a indolentních lymfomů z B buněk, u nichž je obvykle antigen CD20 exprimován ve velkém množství. Buňky CLL mají na svém povrchu menší hustotu CD20, navíc je z nich CD20 často uvolňován a vyvazuje protilátku v plazmě. Standardní jedna dávka rituximabu používaná u ne Hodgkinských lymfomů je 375 mg/m², dávky se opakují dle různých schémat. U CLL je nutno k dobrému efektu použít v monoterapii vyšší (500 mg/m² a více), tolerance je velmi dobrá. Dramatický efekt byl však zaznamenán až při kombinaci s fludarabinem nebo fludarabinem a cyklofosfamidem. Při podání následně jmenovaného režimu (FCR) došlo k navození kompletní hematologické remise u nepředléčených pacientů v 70%, to je dosud nejvyšší počet CR dosažený u CLL. Navíc, více než 40% pacientů v CR

dosáhlo remise molekulární a přežití bez selhání léčby ve 4 letech je 69%. Dávkování kombinace FCR je následující: rituximab 375 mg/m² (1. cyklus, v dalších cyklech 500 mg/m²) 1 den, F: 25 mg/m² i. v. po 3 dny, cyklofosfamid 250 mg/m² po 3 dny, celkem 6 cyklů (18). Na nadcházejícím sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH) je očekáváno zveřejnění prvních výsledků randomizované klinické studie CLL-8, která porovnávala efekt kombinace FC a FCR. Předpokládá se, že kombinace FCR se stane zlatým standardem v léčbě 1. linie B-CLL.

Alemtuzumab

Alemtuzumab je humanizovaná protilátka anti-CD52. Antigen CD52 je exprimován na buňkách CLL, ale také na zdravých B i T lymfocytech. Mechanismus jeho účinku je opět zejména ADCC. Alemtuzumab byl v monoterapii podáván s dobrým efektem jak u pacientů refrakterních na řadu předchozích terapií, tak u pacientů v 1. linii. Alemtuzumab je jedinou dnes známou látkou, která má efekt u CLL s delecí 17p-, tedy u CLL s nejhorší prognózou, s defektním p53. U nepředléčených pacientů navodí alemtuzumab v monoterapii CR v 19–22%, celková odpověď je 85–87% (19).

Alemtuzumab v monoterapii je podáván buďto i. v., nebo s. c. Intravenózní forma je zatížena větším počtem alergických reakcí, dosahuje však dříve účinných hladin. Standardní dávka pro CLL je 3x týdně 30 mg po 8 až 12 týdnů. Dávka subkutánní je také 30 mg 3x týdně, ale podávání musí být delší: 12 až 18 týdnů. Jedním z nežádoucích účinků alemtuzumabu je reaktivace cytomegalovirové infekce (CMV) zhruba u 11% pacientů. Ganciklovir má ve většině případů rychlý a dobrý efekt.

V současné době existuje již několik důkazů o vysoké účinnosti alemtuzumabu v eradikaci MRN, ovšem použití alemtuzumabu v této indikaci může být spojeno s vysokou toxicitou. U rezistentní a progredující CLL s delecí 17p- a/nebo postižením p53 se osvědčuje pulzní podávání vysokých dávek kortikosteroidů (např. metylprednisolon 1 g/m² D1–5) a probíhající studie ověřují efekt této léčby v kombinaci s alemtuzumabem.

Autologní transplantace krvinek

Autologní transplantace krvinek (ASCT) po vysokodávkované chemo/radioterapii je sice metoda, která je zatížena nízkou morbiditou a mortalitou (1–7%), přesto zatím neexistují jednoznačné důkazy o tom, že je u CLL efektivnější než konvenční léčba s purinovými analogy nebo intenzivní chemoimunoterapie. Z dosavadních výsledků vyplývá, že po ASCT nedochází k navození plateau v přežití bez progresu onemocnění, ale analýzy dokončených

randomizovaných studií ještě pokračují s přibývajícím dobou sledování. Výsledky budou zajímavé zejména u pacientů s prognosticky nepříznivými formami CLL. V současné době je ASCT indikována u CLL individuálně nebo v rámci klinických studií.

Alogenní transplantace krvinek (alogenní HSCT)

Standardní alogenní HSCT je metodou, která díky reakci štetu proti leukemii (GVL) vytváří plateau v přežití bez progresu onemocnění a celkovém přežití u pacientů s CLL, ale je zatížena několika výraznými nevýhodami. Jednak je mortalita spojená s výkonem stále relativně vysoká (16–26%), je omezená dostupnost dárců, také dlouhodobá morbidita spojená s chronickou nemocí štetu proti hostiteli (GVHD) není nevýznamná. Navíc, jak již bylo uvedeno, nemalé procento z přímých příbuzných pacientů s CLL má také monoklonální lymfocytózu. Nicméně existují situace, kdy může být alogenní HSCT jedinou záchranou pro pacienta. Jde zejména o refrakterní CLL s nepříznivou prognózou (del 17p- a nemutovaný stav IgVH, ZAP-70+) u mladého pacienta. Nižší časovou mortalitu má alogenní HSCT s nemyeloablativním přípravným režimem, problémem ale stále zůstává akutní a chronická GVHD (20). Indikace k alogenní HSCT s myeloablativním nebo nemyeloablativním režimem je u CLL individuální a nebo v rámci klinické studie.

Z výše uvedeného vyplývá, že pomocí nových imunochemoterapeutických postupů je možné ve velké míře navodit dlouhotrvající kompletní remise, ovlivnit celkové přežití a kvalitu života. Tyto úspěchy jsou spojeny s ekonomickou náročností, proto by léčebná strategie u pacientů s CLL měla být řízena zkušenými hematologickými centry.

Komplikace CLL a podpůrná léčba

Mezi hlavní komplikace CLL patří přechod do vyššího stupně malignity – tzv. Richterův syndrom, případně prolymfocytární transformace. Dále jsou to komplikace z nerovnováhy imunitního systému, která CLL provází. Jednak mohou být přítomny projevy autoimunity: autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) nebo imunitní trombocytopenická purpura (ITP), případně čistá aplázie červené krevní řady (PRCA), jednak je s postupující progresí CLL spjat buněčný a humorální imunitní deficit. Ten se projevuje zejména rekurentními infekty, jednak sekundárními malignitami. Samostatnou kapitolou je potom neimunitní anémie, která má multifaktoriální patogenезi a která způsobuje pacientům s CLL řadu obtíží.

Richterův syndrom

Nejčastější histologickou formou transformace do vyššího stupně malignity ne Hodgkinského lymfo-

mu je difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL), zejména jeho imunoblastická varianta. Zhruba u 10 % pacientů s CLL dochází k rozvoji Richteraova syndromu. Transformace se obvykle projevuje rychlou progresí lymfadenopatie v jedné nebo více oblastech, případně je takto postižena slezina. V klinice mohou progredovat celkové příznaky (B symptomy), často febrilie, laboratorně může na transformaci poukázat stoupající LDH. Léčba je totožná s léčbou odpovídajícího ne Hodgkinského lymfomu a musí být dostatečně agresivní. Přesto je prognóza těchto pacientů obvykle špatná s mediánem přežití méně než 6 měsíců.

Transformace do prolymfocytární leukemie (B-PLL)

Prolymfocytární B leukemie je definována jako CLL s množstvím prolymfocytů $\geq 55\%$. Jde o velmi vzácné onemocnění, o jehož existenci jako smotatelné choroby se nyní pochybuje. Avšak progres CLL do agresivnějšího stupně s morfologií PLL existuje. Jde o vzácnou komplikaci, spíše u pacientů pokročilého věku spojenou s vysokým počtem lymfocytů a prolymfocytů ($>100 \times 10^9/l$), výraznou hepatosplenomegalií, výpotky a periorbitálními otoky. Léčba je obvykle neúspěšná, určitou naději by mohl být alemtuzumab.

AIHA, ITP a PRCA

Přímý antiglobulinový test (PAT, přímý Coombsův test) se u pacientů s CLL vyskytuje ve 2–35 %. Klinicky manifestní AIHA je přítomna v 3–37 %, častěji u starších pacientů s pokročilým stadiem onemocnění. Samotná AIHA není indikací k zahájení intenzivní cytostatické terapie. U AIHA při CLL jsou indikovány v první řadě kortikoidy, při jejich selhání nebo častých relapsech event. cyklosporin A, intravenózní imunoglobuliny (IVIg – efekt dočasný) nebo ozáření sleziny. V praxi je po selhání kortikoidů vhodné nasadit cytostatickou terapii nejlépe v kombinaci s monoklonální

protilátkou (rituximab nebo alemtuzumab). Fludarabin v monoterapii je u AIHA kontraindikován.

Imunitní trombocytopenická purpura se vyskytuje u 2–4 % pacientů s CLL (sekundární ITP). Je indikací k zahájení léčby kortikoidy, při jejich selhání je možno použít monoklonální protilátky (rituximab nebo alemtuzumab), v případě rituximabu je možno použít i kombinaci s chemoterapií. Při jasně dominující symptomatologii ITP jsou indikovány také IVIG a splenektomie, stejně jako u ITP idiopatické.

Čistá aplázie červené krevní řady (PRCA) s nízkým počtem retikulocytů a vymizením erytroidních prekurzorů v kostní dřeni postihuje 1–6 % pacientů s CLL. Léčbou volby jsou opět kortikosteroidy, při neadekvátní odpovědi je možno přidat cyklosporin A, v další linii mají dobrý efekt rituximab nebo alemtuzumab.

Vznik AIHA, ITP ani PRCA nemá negativní vliv na přežití pacientů daného stadia CLL.

Neimunitní anémie u CLL

Anémie je podstatou definice pokročilého stadia CLL. Protože jde o pacienty s mediánem věku mezi 60 a 70 lety, je tolerance anémie snížena a anemický syndrom často vyjádřen. Kromě podávání transfuzí erytrocytů lze zejména u pacientů v intenzivní léčbě anémii účinně korigovat podáváním látek stimulujících erytrocyty (ESA: erythropoetin, darbepoetin). Kromě redukce krevních převodů má r-EPO pozitivní vliv na kvalitu života těchto pacientů a vede k větší compliance k léčbě. Samotný rekombinantní erythropoetin podávaný u pacientů v klinickém stadiu III dle Rai může vést ke snížení klinického stadia a k oddálení potřeby chemoterapie.

Infekce u CLL

Přes 70 % pacientů s CLL je v průběhu choroby postiženo komplikující infekcí a infekce je příčinou smrti u pacientů s CLL v 55 %. Nejčastější jsou bakteriální infekce horních a dolních dýchacích cest.

Vznikají v souvislosti s poklesem humorální imunity. Incidenci těchto infekcí snižuje pravidelné podávání substituční dávky IVIG. Tato nákladná léčba je indikována u často se opakujících těžkých infekcí. Dále mohou infekce vznikat v souvislosti s granulocytopenií a lymfopenií po a při chemo/imuno terapii. Při těžké granulocytopenii je indikováno podávání leukocytárního růstového faktoru (G-CSF).

U pacientů s CLL, zejména tam, kde je po léčbě nízký počet CD4+ lymfocytů, dochází k častějším manifestacím *Herpes zoster*, u pacientů léčených alemtuzumabem navíc k reaktivaci CMV a nežádka k CMV nemoci. V obou případech je indikována specifická protivirotická terapie. U pacientů léčených purinovými analogy a/nebo alemtuzumabem, zejména u těch, kde jsou z různých důvodů současně podávány kortikosteroidy, je nutné myslet na profylaxi *Pneumocystis jiroveci*.

Sekundární malignity u CLL

Sekundární malignita se objevuje u 11 % pacientů s CLL. Jde zejména o maligní melanom, karcinomy plic, laryngu, žaludku, žlučníku, mozkové nádory a Kaposiho sarkom. Rizikovými faktory jsou kouření a nadměrné slunění. Terapie CLL rizikovým faktorem není. Akutní myeloidní leukemie (AML) nebo myelodysplastický syndrom (MDS) se vyskytují u CLL u méně než 1 % pacientů, léčených i neléčených. Jedinou léčbou, která měla vyšší výskyt AML, resp. MDS, byla kombinace fludarabinu s chlorambucilem.

Při zlepšující se prognóze pacientů s CLL a delším přežíváním stoupá u těchto pacientů důležitost pečlivého screeningu na obvyklé malignity a primární prevence (zejména zanechat kouření a omezit opalování).

doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA
Oddělení klinické hematologie FNKV
Šrobárova 50, 100 34, Praha
email: kozak@fnkv.cz

Literatura

1. Rozman C, Monseer E. Chronic lymphocytic leukemia, N Engl J Med 1995; 333: 1052–1057.
2. Jemal A, Clegg LX, Ward E, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with special feature regarding survival. Cancer 2004; 101: 3–27.
3. Plass Ch, Byrd JC, Raval A, et al. Molecular profiling of chronic lymphocytic leukaemia: genetics meets epigenetics to identify predisposing genes. Br J Haematol 2007; 139: 744–752.
4. Zupo S, Dono M, Massara R, et al. Expression of CD5 and CD38 by human CD5+ B cells; requirement for special stimuli. Eur J Immunol 1994; 24: 1426–1433.
5. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1848–1854.
6. Chiorazzi N. Cell proliferation and death: Forgotten features of chronic lymphocytic leukemia. Best Pract Res Clin Hematology 2007; 20: 399–413.
7. Defoiche J, Debacq Ch, Asquith B., et al. Reduction of B cell turnover in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2008; Aug 15 Ahead of print.
8. Panayiotidis P, Geneshguru K, Jabbar SA, Hoffbrand AV. Interleukin-4 inhibits apoptotic cell death and loss of the bcl-2 protein in B-chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. Br J Haematol 1993; 85: 439–445.
9. Pedersen IM, Reed JC. Microenvironmental interactions and survival of CLL B-cells. Leuk Lymphoma 2004; 45: 2365–2372.
10. Buhl AM, Jurlander J, Jorgensen FS, et al. Identification of a gene on chromosome 12q22 uniquely overexpressed in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107: 2904–2911.
11. Lin K, Sherrington PD, Denis M, et al. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgVH mutation in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100: 1404–1409.
12. Dohner H, Stilgenbauer S, Bannier A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N

Engl J Med 2000; 343: 1910–1916.

13. Binet JL, Caligaris-Cappio F, Katovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL). Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107: 859–861.
14. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines Working Group of the UK CLL Forum, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia. Br J Haematol 2004; 125: 294–317.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008 Jun 15; 111(12): 5446–5456.
16. Pekova S, Markova J, Pajer P, et al. Touch-down reverse transcriptase-PCR detection, of IgV(H) rearrangement and Sybr-Green-based real time RT-PCR quantitation of minimal residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. Mol Diagn. 2005; 9(1): 23–34.
17. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. German CLL Group. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006; 107: 885–891.
18. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008 Aug 15; 112(4): 975–980.
19. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2007 Dec 10; 25(35): 5616–5623.
20. Dreger P, Brand R, Hansz J, et al. Chronic Leukemia Working party of the EBMT. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity using intensity-reduced conditioning. Leukemia 2003; 17: 841–848.