

Chronická lymfocytární leukemie

Markéta Hadrabová

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je nízce maligní lymfoproliferativní onemocnění postihující starší populaci. Jde o nejčastější leukemii v západním světě, kde tvoří téměř 30 % všech leukemií. Patogenezi CLL stále přesně neznáme, i když v poslední době byla v této oblasti učiněna řada pokroků. Jsou studovány i nové prognostické faktory, které by pomohly určit rizikové skupiny pacientů vyžadující časné a intenzivní zahájení terapie. Dosud je nicméně léčba indikována podle klinického stadia nemoci. Léčba CLL se v posledních letech intenzivně vyvíjí. I když zlatým standardem terapie je stále chemoimunoterapie, která je schopna navodit až několikaletou kompletní remisi onemocnění, objevují se nové léky, které jsou účinné jak v léčbě první linie, tak u nemocných s relapsem nemoci či s rezistentním onemocněním. Jde například o nové monoklonální protilátky, inhibitory BCR signalizace nebo Bcl2 inhibitory.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, prognostické faktory, chemoimunoterapie, nové léky.

Chronic lymphocytic leukaemia

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a low-malignant lymphoproliferative disease affecting the elderly population. It is the most frequent leukaemia in the Western world where it accounts for nearly 30 % of all leukaemias. The pathogenesis of CLL is still precisely unknown, even though much progress has recently been made in this field. Novel prognostic factors are being studied that could determine risk groups of patients requiring early and intensive therapy initiation. Up to now, however, treatment has been indicated according to the stage of the disease. In recent years, CLL treatment has been evolving rapidly. Although chemoimmunotherapy, which is capable of inducing up to several years of complete disease remission, remains the gold standard of treatment, novel drugs have emerged that are effective both in first-line treatment and in patients with disease relapse or with refractory disease. These include novel monoclonal antibodies, BCR signalling inhibitors, or Bcl-2 inhibitors.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, prognostic factors, chemoimmunotherapy, novel drugs.

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) představuje nejčastější leukemii v dospělosti, incidence v České republice se pohybuje okolo 6 případů na 100 000 obyvatel a rok. Jedná se o onemocnění starších pacientů, s mediánem 70 let věku při stanovení diagnózy. CLL je charakterizována progresivní akumulací periferních monoklonálních zralých malfunkčních CD5+ B-lymfocytů v lymfoidních tkáních, kostní dřeni a periferní krvi, kdy základním patofyziologickým defektem je rezistence patologických buněk k programované smrti, apoptóze.

Stanovení diagnózy CLL

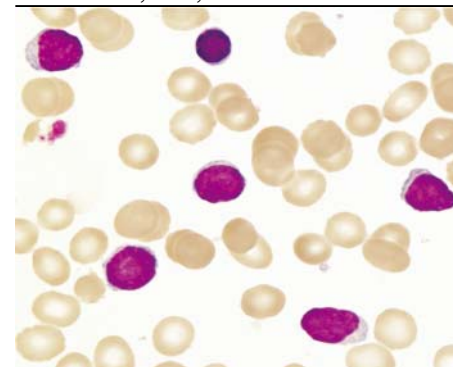
K stanovení diagnózy CLL je dostačující vyšetření krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem a průtoková cytometrie (flowcytometrie) periferní krve, s typickým nálezem více než $5 \times 10^9/l$ klonálních lymfocytů typického fenotypu – CD5+, CD19+ a CD23+, dále je u CLL většinou exprese antigenu CD20 slabě pozitivní, povrchové imunoglobuliny slabě pozitivní, CD79a slabě pozitivní až negativní, FMC7 slabě pozitivní až negativní. Vyšetření kostní dřeni či lymfatické uzliny tedy není k stanovení diagnózy nutné; vhodné je např. v diferenciální diagnostice pancytopenie, při nejednoznačných nálezech či suspekci na agresivnější lymfoproliferaci. Lymfom z malých lymfocytů (*small lympho-*

cytic lymphoma, SLL) má identický imunofenotyp jako CLL. Jediným rozdílem od CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL.

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit monoklonální lymfocytózu z B-lymfocytů (MBL), která je definována přítomností CLL typických klonálních B-lymfocytů pod $5 \times 10^9/l$ a zároveň nepřítomností cytopenie, lymfadenopatie či splenomegalie. Dále je nutné odlišit lymfom z pláštových buněk (MCL), B-prolymfocytární leukemii, eventuálně lymfomy z marginální zóny či lymfoplazmocytární lymfom. Odlišení folikulárního lymfomu či vlasatobuněčné leukemie

je jednodušší, neboť tyto malignity mají výrazněji odlišný genotyp než CLL.

Obrázek 1. Nález v periferní krvi u pacienta s chronickou lymfocytární leukemií



Tabulka 1. Dělení pacientů s chronickou lymfocytární leukemií podle Raie a Bineta a celkové přežití (OS) jednotlivých skupin nemocných

Klasifikace podle Raie	Klinické projevy	Medián OS (měsíce)	
Nízké riziko (LR)	lymfocytóza	> 150	
Střední riziko (IR)	lymfocytóza, lymfadenopatie, hepato/splenomegalie	100	
Vysoké riziko (HR)	Hb < 110 g/l či PLT < $100 \times 10^9/l$	19	
Klasifikace podle Bineta	Krevní obraz	Lymfadenopatie	Medián OS (měsíce)
A	Hb > 100g/l a PLT > $100 \times 10^9/l$	0–2 postižené oblasti	nedosažen
B	Hb > 100g/l a PLT > $100 \times 10^9/l$	3 a více	84
C	Hb < 100g/l a/nebo PLT < $100 \times 10^9/l$	libovolný počet	24

Hb – hladina hemoglobinu; PLT – trombocyty v periferní krvi

Obrázek 2. Lymfadenopatie u pacienta s chronickou lymfocytární leukémií

Již na základě fyzikálního vyšetření a krevního obrazu lze stanovit klinické stadium, kdy u CLL používáme skórovací systémy dle Raie či Bineta, které slouží k rozhodnutí o léčebné strategii a také k bazálnímu odhadu prognózy pacienta.

Vyšetření prognostických markerů

CLL je onemocnění s velmi heterogenním průběhem, k upřesnění individuální prognózy jednotlivých pacientů, eventuálně k predikci refrakterity na některé typy terapie nám slouží řada prognostických faktorů. Jejich vyšetření je i proto významné zvláště u mladších nemocných, u nichž je zvažována intenzivnější terapie, případně alogenní transplantace či zařazení do některých klinických studií.

- **Vyšetření genetických aberací fluorescenční in situ hybridizací (FISH) z periferní krve** – cytogenetické léze detekovány u 80 % nemocných.
- **Stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu** – nemutovaný IgVH (bez somatických hypermutací) prognosticky zásadně horší.
- **Mutace postihující geny pro p53 či ATM – samostatně či s del17p/11q** – prognosticky velmi nepříznivé, mohou se vyvinout i v průběhu terapie.
- **Mutace postihující NOTCH1, BIRC3 a SF3B1** – nové prognostické znaky, mutace spojené s nepříznivou prognózou, vysokou pravděpodobností progresu do Richterova syndromu, rezistencí na konvenční terapii, mohou se vyvinout i v průběhu terapie.
- **Expresí znaku CD38 a kinázy ZAP-70 (zeta asociovaný protein)**, elevace je asociována s horší prognózou.

Indikace k léčbě CLL

Léčba je indikována jen u pacientů s CLL, kteří mají:

- **pokročilé onemocnění (Rai III a IV, Binet C)**
- **aktivní CLL u nemocných se středně pokročilou CLL (Rai II, Binet B)** – progresivní selhávání kostní dřeně (zhoršení anémie a/či trombocytopenie), masivní lymfadenopatie, symptomatická splenomegalie, paraneoplastické příznaky zhoršující kvalitu života pacienta.

Indikací k léčbě CLL tedy není:

- přítomnost nepříznivých prognostických markerů,
- výrazná leukocytóza (projevy leukostázy extrémně vzácné),
- autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie (ty je možné léčit samostatně bez terapie vlastní CLL),
- hypogamaglobulinemie a monoklonální/oligoklonální paraproteinémie.

Tato kritéria platí stejně pro indikace k léčbě první linie jako i dalších linií.

Léčba CLL

Léčba pacientů s CLL by měla být **individuální** s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, komorbiditám a samozřejmě přáním pacienta. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému

vhodnému nemocnému s CLL **nabíduta účast v některé z klinických studií** probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry intenzivní hematologické péče (CIHP). Do CIHP by měl být odeslán každý nemocný schopný intenzivní terapie či mladší pacienti s negativními prognostickými faktory, u kterých by byla zvažována alogenní transplantace.

Léčba 1. linie

U pacientů v dobrém klinickém stavu, bez poruchy renálních funkcí tzv. „GO-GO“ je zlatým standardem terapie režim **FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab)**, dle tolerance v celkové dávce 6 cyklů.

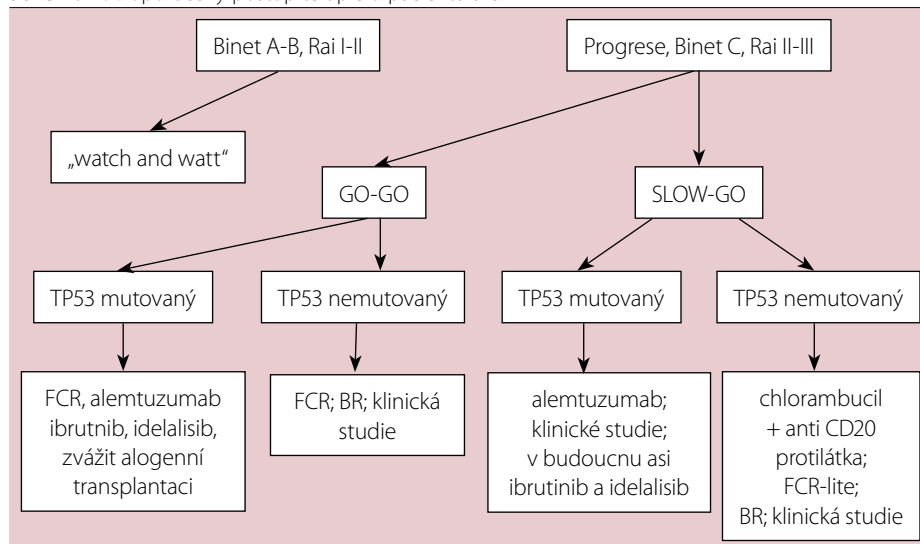
U pacientů s defektem p53 (mutace TP53, del17p) lze už v první linii podat **alemtuzumab** (anti-CD52 protilátku).

V klinických studiích se dále zkouší řada nových léků i pro první linii terapie. Zejména **ibrutinib** (blokátor Brutonovy tyrozin kinázy; Btk) či **idelalisib** (blokátor PI3 kinázy) se jeví jako velmi účinné léčebné možnosti u pacientů s defektem p53, i když procento dosahovaných kompletních remisí není u těchto léků vysoké (vysoká je nicméně celková léčebná odpověď). Tyto léky ale zatím nemají v České republice stanovenou úhradu.

U pacientů vyžadujících terapii, kteří nejsou schopni léčby purinovými analogy, tedy u starších a komorbidních pacientů, tzv. „SLOW-GO“, lze rovněž použít imunochemoterapii.

Tabulka 2. Chromozomální aberace u chronické lymfocytární leukémie a jejich vliv na prognózu nemoci

Aberace	Výskyt	Postižený gen	Prognóza
13q14	50–55 %	miRNA	příznivá
trizomie 12	15–20 %	nejasně	nepříznivá
delece 11q22.3	20–25 %	ATM	velmi špatná
delece 17p13.1	10–15 %	TP53	velmi špatná

Schéma 1. Doporučený postup terapie u pacientů s CLL**Tabulka 3.** Léčba pacientů s chronickou lymfocytární leukémií

Odpověď na terapii		Pozdní relaps	Refrakterní nemoc nebo časný relaps
KLINICKÝ STAV		-	„Go Go“ – pacient bez komorbidit
LÉČBA:			„Slow go“ – komorbidní pacient
1. volba	Zopakovat 1. linii	alogenní transplantace	ibrutinib, idelalisib
další volba	Pokud je intolerance jiná terapie, klinická studie	ibrutinib, idelalisib, alemtuzumab, studie s Bcl2 inhibitory, BR, režimy s kortikoidy	Studie s Bcl2 inhibitory; alemtuzumab, BR, režimy s kortikoidy a monoklonálními protilátkami
BR – bendamustin			

Nově lze kombinovat monoklonální protilátky s chlorambucilem. Zejména jde o protilátky **obinutuzumab** nebo **ofatumumab**. Kromě toho je možné použít i režim FCR s redukcí dávek, tzv. **FCR-lite**, či režim **bendamustin s rituximabem** (BR). I do léčby těchto nemocných se v brzké budoucnosti dostanou ibrutinib a idelalisib, určené v léčbě první linie především pro pacienta s defektem p53 (viz výše).

Léčba relabující a refrakterní CLL

Léčba **relabované** nebo **refrakterní** CLL je komplikovaná. **Refrakterní onemocnění** je definováno rezistencí k purinovým analogům, nebo progresí onemocnění do 6 měsíců po dosažení kompletní či partiální remise, či jako relaps onemocnění do 12 měsíců po alogenní transplantaci. Mechanismus rezistence je většinou dán mutacemi či delecemi TP53, změnami v regulaci p53 (gen ATM), změnami v expresi rodiny proteinů asociovaných s Bcl-2 a defekty v dalších signálních drahách, které jsou nyní intenzivně studovány. Prognóza těchto pacientů je obecně špatná, často se navíc jedná o nemocné starší, polymorbidní, imunosuprimované. U pacientů v celkově špatném stavu je indikován paliativně-symptomatický přístup, jehož součástí může být i radioterapie při masivní lymfadenopatii či splenomegalii.

V případě **relapsu** můžeme u pacientů zkusit **zopakovat primární terapii**, trvala-li léčebná odpověď minimálně 12 měsíců (u kombinovaných fludarabinových režimů minimálně 24 měsíců). Lze tedy opět použít například terapii FCR.

Transplantace krvetvorných buněk u CLL

Nové léky výrazně zlepšily prognózu pacientů s relabující či refrakterní CLL, představují však prodloužení života pouze o několik měsíců či maximálně pár let, plus nelze opomenout finanční náročnost. Jedinou kurativní možnost u pacientů s CLL tak představuje alogenní transplantace krvetvorby.

Podle kritérií Evropské společnosti pro transplantaci kostní dřeně (EBMT) z roku 2007 je alogenní transplantace indikována u refrakterních pacientů a rovněž s mutacemi genu TP53. S ohledem na obecně vyšší věk pacientů s CLL jsou upřednostňovány režimy nemyeloablativní či s redukcí intenzity, jež výrazně snižují peritransplantační mortalitu (na průměrných 15–20 % vs. 20–45 % u myeloablativních režimů). Dlouhodobější výsledky jsou poměrně dobré – kompletních remisí je dosaženo u více než 80 % pacientů, celkové přežití (OS) se pohybuje okolo 50–80 % v horizontu 3 let. Relapsy CLL

po alogenní transplantaci mají velmi špatnou prognózu. Určitou nadějí pro tyto nemocné jsou opět nové léky – ibrutinib či idelalisib.

Podpurná léčba

Pacienti s CLL mohou žít s touto diagnózou i více než 10 let, a proto je velmi důležité myslet na kvalitu života pacientů. Zejména v éře imunomodulační terapie je nutné podávat souběžnou antiinfekční profylaxi. V případech těžkých infekcí je na místě podpora intravenózními imunoglobuliny.

Nebezpečí představuje i syndrom nádorového rozpadu (TLS), kterému je vhodné předcházet adekvátní hydratací, nasazením alopurinolu, pečlivou monitorací bilance tekutin a kontrolou iontů.

U pacientů s CLL s anémií či trombocytopenií je nutno v diferenciální diagnostice vždy myslet na možnou přítomnost autoprotilátek. V případě, že nejde o autoimunitní anémii nebo trombocytopenii, je indikována substituce transfuzními přípravky podle obecných pravidel. U těžce imunosuprimovaných pacientů je vhodnější ozáření transfuzních přípravků k prevenci transfuzní nemoci štěpu proti hostiteli. Substituce granulocytů stimulačními faktory je indikována v případě febrilní neutropenie.

Transformace CLL (Richterův syndrom)

Prognosticky vysoce nepříznivou situací je transformace CLL do agresivnější lymfoproliferace, jež se nejčastěji projevuje rychlou progresí (často asymetrické) lymfadenopatie a významnými B-symptomy. K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující histologické vyšetření postižené uzliny. Nejčastěji se jedná o transformaci do DLBCL (difúzního velkobuněčného lymfomu). U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba shodná s terapií agresivních lymfomů (chemoterapie využívající rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) a zvažování alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Závěr

V posledních letech došlo díky významnému pokroku na poli molekulární biologie k lepšímu pochopení podstaty CLL, byly detekovány důležité geny a signální dráhy, jež umožnily zavedení celé řady nových léků do terapie CLL. Je nicméně třeba řady dalších studií k zjištění optimálních kombinací nových léků a další výzkum k identifikaci faktorů způsobujících refrakteritu na jednotlivé preparáty. Rovněž je nutné optimalizovat načasování a typy alogenních transplantací. Dalšími dosud nezodpovězenými otázkami jsou volba a případná délka užívání

možné udržovací terapie, otázka klonální evoluce u CLL či otázka role minimální zbytkové nemoci, které v tomto přehledu nebyly zmiňovány. Vše je nutné samozřejmě zvažovat v kontextu rizik a benefitů.

Literatura

1. Hallek M, CHeson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnostic and treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
2. CHung C, Lee R, et al. Ibrutinib, Obinutuzumab, Idelalisib and Beyond: review of Novel and Evolving Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia, *Pharmacotherapy* 2014; 34(12): 1298–1316.
3. Hallek M, GHia P, et al. Management of Chronic Lymphocytic Leukemia, *Haematologica* 2014; 99(6): 966–972.
4. Tam CS, O'Brien S, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 2014; 124(20): 3059–3064.
5. Goede V, Fisher K, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *New J Med* 2014; 370(11): 997–1007.
6. Eichhorst B, Dreyling M, et al. ESMO GUIDELINES WORKING GROUP. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22(Suppl 6): vi50–vi54.
7. Dreger P, Corradini P, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007; 21(1): 12–17.
8. Byrd JC, Furman RR, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med*. 2013; 369(1): 32–42.
9. Foa R, Del Giudice I, et al. Clinical implications of the molecular genetics of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(5): 675–707.
10. Da Roit F, Engelberts PJ, et al. Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. *Haematologica*. 2015; 100(1): 70–85.
11. Bauman T, Delgado J, et al. Chronic lymphocytic leukemia in elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model. *Haematologica* 2014; 99(10): 1599–1604.
12. Doubek M, Panovská A, et al. Co víme o incidence chronické lymfatické leukémie (CLL), a kde a jak jsou nemocní s CLL léčeni? *Transfuzie Hematol. dnes*, 2010; 16: 11–15.
13. Navrkalova V, Sebejova L, et al. ATM mutations uniformly lead to ATM dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: application of functional test using doxorubicin. *Haematologica* 2013; 98(7): 1124–1131.

Článek přijat redakcí: 10. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 9. 3. 2015

MUDr. Markéta Hadravová

*Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
marketa.hadravova@fnbrno.cz*
