

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je v podmínkách České republiky i celé západní polokoule nejčastější leukemické onemocnění dospělých (1, 2). Je charakterizovaná hromaděním morfologicky zralých lymfocytů v krvi, kostní dřeni a dalších lymfatických orgánech. Tento proces je způsoben jak delším přežitím leukemických buněk v důsledku poruchy mechanismu programované buněčné smrti (apoptózy), zejména díky zvýšené produkci antiapoptotických proteinů z rodiny BCL-2, tak aktivní proliferací, ke které dochází v mikroprostředí mizních uzlin, kostní dřeni a sleziny v důsledku aktivace řady signálních drah způsobených aktivací B-buněčného receptoru (3, 4). CLL je onemocnění převážně starších osob s mediánem věku při stanovení diagnózy mezi 65 a 72 lety (5, 6). Jedním z klíčových znaků CLL je extrémní různorodost klinického průběhu s celkovým přežitím od < 2 let až po desítky let (7). U většiny nemocných je v současnosti diagnóza CLL stanovena náhodně při nálezů asymptomatické leukocytózy s lymfocytózou při provedení krevního obrazu např. v rámci preventivní prohlídky či předoperačního vyšetření.

Stanovení diagnózy CLL se liší od většiny hematologických malignit, neboť spočívá ve vyšetření obvodové krve průtokovou cytometrií. Ta prokáže klon B-lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem kombinujícím pozitivitu znaků CD5, CD19 a CD23 (8). Ke stanovení diagnózy není tedy zapotřebí odběr vzorku kostní dřeni ani (v případě výskytu lymfadenopatie) odběr mizní uzliny (9).

Významná část nemocných s CLL má indolentní průběh onemocnění: i při dlouhém sledování až 50 % nemocných nevyžaduje léčbu v důsledku stabilního asymptomatického průběhu. Léčba CLL je dle mezinárodně uznávaných kritérií International Workshop on CLL indikována pouze při průkazu klinické aktivity onemocnění: a) anémie nebo trombocytopenie v důsledku selhání kostní dřeni, b) masivní/progresivní lymfadenopatie či splenomegalie, c) systémové příznaky (profúzní noční pocení, významné hubnutí, horečky neinfekčního původu), či d) autoimunitní hemolytická anémie či imunitní trombocytopenie nereagující na kortikoterapii (9). Vzhledem k mimořádně různorodému klinickému průběhu jsou u CLL velmi uží-

tečné prognostické faktory, které umožňují zpřesnit individuální prognózu jak z hlediska přirozeného průběhu onemocnění, tak účinnosti léčby. Nejzávažnějším nepříznivým prognostickým faktorem je přítomnost mutace a/nebo delece genu *TP53*, kdy je prognóza nejzávažnější, zpravidla spojená s rychlou progresí a refrakterností na léčbu, zejména chemoimunoterapii (3, 10). Mezi další nepříznivé faktory patří nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) či delece 11q (11).

Historický kontext: chemoterapie a chemoimunoterapie

Prvním preparátem vykazujícím účinnost u CLL byl chlorambucil (CLB), alkylační cytostatikum používané od 50. let 20. století (12). Je mimořádné, že tento lék (zpravidla v kombinaci s monoklonální anti-CD20 protilátkou) je používán u významně komorbidních nemocných v některých situacích dodnes (10). Až do počátku 21. století následovala dlouhá éra, kdy žádný z nových preparátů či chemoterapeutických režimů nepřinesl zlepšení osudu nemocných s CLL ve smyslu období do progresu (PFS) či celkového přežití (OS) (13, 14). Až s příchodem režimů kombinujících fludarabin a cyklofosfamid (režim FC) se podařilo prodloužit alespoň PFS, a to nejen vůči CLB, ale také fludarabinu v monoterapii (15–17).

Éra chemoimunoterapie (CIT) započala přelomovou randomizovanou studií fáze III CLL8 německé CLL skupiny (DCLLSG), ve které byl přesvědčivě prokázán význam přidání monoklonální anti-CD20 protilátky rituximabu k režimu FC (režim fludarabin + cyklofosfamid + rituximab, FCR) u mladších fit nemocných, což vyústilo ve významně vyšší počet kompletních odpovědí, ale zejména zřetelné prodloužení PFS a poprvé v historii léčby CLL i OS (18, 19). Dlouhodobé sledování nemocných z této studie potvrdilo úvodní výsledky a poukázalo na fakt, že léčba režimem FCR s biologicky příznivou prognózou danou mutovaným genem pro IGHV přinesla mimořádně příznivé dlouhodobé výsledky, kdy 7leté PFS/OS bylo 55 %, resp. 82 % (20). Vzhledem k tomu, že FCR se ukázal být poměrně toxický (zejména z hlediska neutropenie a infekcí), byla následně provedena studie CLL10 porovná-

vající režimy FCR a bednamustin + rituximab (BR), který ve studii fáze II prokázal slibnou účinnost a nižší toxicitu (21). Toto randomizované hodnocení designované jako non-inferiorní studie ukázalo, že FCR je účinnější než BR (více kompletních remisí, delší PFS, nikoliv však OS), avšak za cenu významně vyššího výskytu neutropenií a infekcí. Rozdíl v PFS byl méně zřetelný a statisticky nevýznamný v podskupině nemocných nad 65 let, proto DCLLSG doporučila využívat režim BR u této skupiny starších fit nemocných, přičemž režim FCR si zachoval statut standardu pro léčbu 1. linie u mladších nemocných (22, 23).

Starší nemocní s významnými přidruženými chorobami představují většinu (zhruba 2/3) populace indikované k léčbě 1. linie. Přesto tato velká skupina byla z hlediska klinických studií dlouho přehlížena, a proto v této skupině dlouho CLB představoval standardní léčbu. Až v roce 2014 ukázaly výsledky randomizované studie fáze III CLL11, že obinutuzumab, což je monoklonální anti-CD20 protilátka 2. generace, upravená glykosylací k vyšší buněčné cytotoxicitě závislé na protilátce v kombinaci s chlorambucilem (režim G-CLB) dosáhl v porovnání s monoterapií CLB značného zlepšení osudu nemocných ve všech zásadních parametrech, včetně PFS i OS (24). Obdobně dopadlo v této studii srovnání G-CLB z hlediska PFS i OS vůči kombinaci rituximab + chlorambucil (R-CLB, finální výsledky prezentovány na kongresu Evropské hematologické asociace 2018). Daní za zvýšenou účinnost obinutuzumabu vůči rituximabu je vyšší toxicita představovaná zejména vyšším výskytem infuzních reakcí (nicméně prakticky výhradně pouze při první aplikaci) a vyšší výskyt neutropenií (25). Léčebnou alternativou k režimu G-CLB u této skupiny nemocných by mohl být režim nízkodávkovaný FCR, kde dávky fludarabinu jsou v porovnání s původním režimem FCR výrazně sníženy. Úroveň důkazů je ovšem slabší (malá randomizovaná studie, observační studie) (26, 27).

Současnost a budoucnost: cílené perorální inhibitory

Inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)

Ibrutinib je prvním zástupcem skupiny BTK inhibitorů schváleným pro léčbu CLL.