

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie je monoklonální onemocnění vycházející ze zralých B-lymfocytů. Se svou incidencí 6 nových případů na 100 000 obyvatel za rok patří v České republice mezi nejčastější hematologické malignity dospělých (1). Typicky je diagnostikována u starších pacientů nad 70 let věku. Mezi klasické projevy patří lymfadenopatie, splenomegalie a celkové příznaky jako hubnutí, noční poty, či febrilie. V pokročilejších fázích nemoci se mohou přidat příznaky spojené s infiltrací kostní dřeně a anemizací či trombocytopenií. U velké části pacientů je nemoc zpočátku asymptomatická a bývá diagnostikována náhodně vyšetřením krevního obrazu z jiného důvodu. Průběh onemocnění bývá pomalý, ale existují i agresivní formy nemoci, které se typicky vyznačují kumulací genetických mutací, včetně aberace TP53, a často vyžadují okamžité zahájení terapie. Prognóza je všeobecně příznivá, a to především v posledních letech, kdy se užívání cílených molekul v léčbě CLL, a to jak v první linii, tak u relapsů, stalo všeobecným trendem. Mezi tyto molekuly patří především inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTKi), inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy idelalisib a inhibitor BCL-2 venetoklax. Nevýhodou těchto preparátů v monoterapii je především potřeba kontinuální terapie, která s sebou nese riziko vzniku lékové rezistence či kumulace nežádoucích účinků. Z toho důvodu se nyní pozornost soustředí na využití kombinace cílených léků v rámci časově omezené terapie. Tato kazuistika dokumentuje případ pacienta s 1. relapsem CLL, s vysoce rizikovou mutací genu TP53, u kterého byla v rámci časově omezené léčby úspěšně použita kombinace rituximabu s venetoklaxem.

Kazuistika

V prosinci 2015 byl do našeho centra odeslán 72letý pacient s nově vzniklou krční lymfadenopatií (dle USG 6/2015, které bylo provedené po prodělané tonzilitidě, bilaterálně zvětšené lymfatické uzliny o velikosti 6–11 mm) a leukocytózou $26,7 \times 10^9/l$ s 82,7 % lymfocytů v krevním diferenciálu, ostatní parametry krevního obrazu, renální a jaterní testy v normě. Pacient byl v době prvního vyšetření u nás celkově v dobrém stavu, z komorbidit byl léčen zejména pro

diabetes mellitus 2. typu na intenzifikovaném inzulinovém režimu, dále pro thyreotoxikózu a hypercholesterolemii. Fyzikální vyšetření bylo bez přítomnosti hmatné lymfadenopatie, ze subjektivních potíží pacient udával pouze noční pocení při hyperfunkci štítné žlázy, bez dalších celkových příznaků. Bylo doplněno USG břicha s nálezem mírné splenomegalie (135×65 mm), bez přítomnosti abdominální lymfadenopatie. Vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií pak v populaci leukocytů prokázalo 80,5 % monoklonálních B-lymfocytů, fenotypem odpovídající CD38 negativní chronické lymfocytární leukemii (pozn. negativita znaku CD38 patří k příznivým prognostickým faktorům; pacienti s CD38 negativní CLL mají statisticky delší dobu do zahájení léčby i celkové přežití a liší se v řadě dalších klinických a laboratorních parametrů) (2). Z dalších prognostických faktorů byl prokázán nemutovaný stav IgHV a cytogeneticky normální nález pouze s minoritní delecí genu TP53 ve 2 % interfází jader (nález pod cut-off). Vzhledem k nízkému klinickému stadiu Rai II/Binet A a absenci klinických potíží nebyla v době diagnózy indikace k zahájení terapie a pacient byl dále observován. V květnu 2019 došlo k 1. progresi do klinického stadia Rai IV/Binet C, s anémií (Hb 108 g/l) a trombocytopenií

($87 \times 10^9/l$), s generalizovanou lymfadenopatií především v retroperitoneu a na mesenteriu, kde byly přítomny splývající masy o velikosti 60×42 mm (Obr. 1). Pacient byl indikován k terapii šesti cykly kombinace bendamustin-rituximab. Léčba probíhala od srpna 2019 do ledna 2020, od 3. cyklu s redukcí bendamustinu na 70 mg/m^2 pro opakované neutropenie grade 3–4. Klinicky došlo k ústupu krční lymfadenopatie a lymfocytózy. Dle restagingového CT vyšetření po ukončení léčby ovšem přetrvávala generalizovaná lymfadenopatie, dokonce s mírnou progresí v abdominální oblasti (Obr. 2). Stav byl tedy hodnocen jako stabilní choroba. Dále byla v květnu 2020 nově prokázána mutace genu TP53. Vzhledem k chemorefrakternosti onemocnění a vysoce rizikové aberaci TP53 byla dále zvažována léčba BTK inhibitory, případně léčba kombinací R-Ven. Pacient byl v té době stále ve velmi dobrém celkovém stavu, ECOG 0, a vzhledem k aktivnímu životnímu stylu preferoval časově limitovanou terapii. Proto byla v červnu 2020 zahájena 2. linie léčby kombinací R-Ven. Terapie byla opět komplikována neutropenií grade 4, kvůli které byla léčba přibližně měsíc po zahájení na 21 dní pozastavena. Další komplikací byla bilaterální pneumonie v terénu neutropenie, bez záchytu původce, která si vyžádala dvouměsíční přerušení léčby

Obr. 1. CT trupu při první progresi CLL 5/2019

