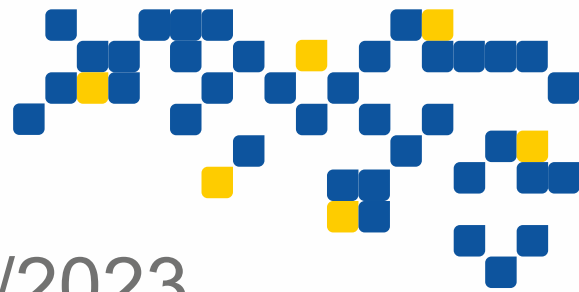


LABORATORNÍ LISTY



č. 01/2023

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

Chronická lymfatická leukémie (CLL) je většinou indolentní maligní lymfoproliferativní onemocnění postihující převážně starší populaci (medián věku při diagnóze je 65 - 70let). Vzniká na podkladě maligní transformace zralého periferního B lymfocyty. Jde o velmi heterogenní skupinu chorob s mimořádně různorodým průběhem, ve které převažují skupiny pacientů i desítky let bez známek progresu onemocnění. Na druhé straně spektra nemocných jsou pacienti, u kterých dochází k časnému selhání dřevné krvetvorby s opakovanými infekty a transformací do agresivní formy B-lymfoproliferace (Rychterův sy. – cca 2 - 10%).

CLL je nejčastějším typem leukémie dospělých a tvoří cca 30 % všech leukémií dospělého věku.

Muži bývají postiženi častěji než ženy v poměru 1,5 – 2 : 1 a roční incidence se pohybuje kolem 5/100 000 nově diagnostikovaných nemocných.

Celkový medián přežití se pohybuje kolem 10 let a starší nemocní obvykle zemřou na jinou příčinu, než na CLL.

Novými terapeutickými postupy se stále zlepšuje prognóza nemocných s CLL a prodlužuje se jejich doba přežití.

Subjektivní obtíže: U většiny nemocných onemocnění probíhá asymptomaticky a je diagnostikováno náhodně v rámci preventivního či předoperačního vyšetření. U části nemocných se onemocnění projevuje opakovanými a recidivujícími infekty (bakteriálními i virovými), nebolestivým zvětšením lymfatických uzlin, tlaky v břiše s hepato-splenomegalie nebo zvětšených uzlin. U části nemocných se objevují tzv. B symptomy, mezi které patří váhový úbytek větší než 10 kg během 6 měsíců, noční poty a neinfekční teploty nad 38°C. U některých nemocných se CLL může manifestovat jako imunitní trombocytopenie (ITP) nebo autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) minimálně nebo nereagující na imunosupresivní léčbu.

Fyzikální vyšetření: V počátečních stádiích onemocnění prokazujeme pouze charakteristické změny v periferním krevním obraze (KO) a charakteristický imunofenotyp při vyšetření průtokovou cytometrií (FACS). V pokročilejších stádiích se objevuje většinou symetrická lymfadenopatie postupně splývající v pakety uzlin. Při ITP se onemocnění manifestuje krvácením, při AIHA anemickým syndromem.

Laboratoř: Pro diagnózu CLL je nezbytné provést minimálně KO a FACS periferní krve.

Krevní obraz: lymfocyty v absolutním počtu nad $5 \times 10^9/l$, v mikroskopickém diferenciálu jsou převážně zralé lymfocyty s úzkým lemem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem. Příměs atypických lymfocytů je do 55 %. Současně bývají v nátěru i jaderné (Gumprechtovy) stíny.

Průtoková cytometrie periferní krve: Buňky klasické CLL mají typický imunofenotyp (CD5+, CD19+, CD23+, CD79b-, FMC7-, slg-).

Z dalších vyšetření při diagnóze CLL bychom měli stanovit biochemické markery (minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, ELFO bílkovin, LDH, B2M, sérové imunoglobuliny), z imunohematologie (přímý antiglobulinový (Coombsův) test k vyloučení AIHA), z cytogenetiky (hybridizaci in situ – delecí 13q, 11q, 17p, trisomie 12). Dále je vhodné stanovit mutační stav genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IGHV) a vyšetření mutací genů TP53, které se v současné době považují za nejdůležitější z hlediska prognózy nemocného a ovlivňují výběr léčby.

Zobrazovací metody: Základní laboratoř bychom měli doplnit o USG břicha, RTG hrudníku a u mladších nemocných o CT hrudníku a břicha.

PET/CT provádíme pouze u nemocných při podezření na Rychterovu transformaci. Trepanobiopsii provádíme pro objasnění příčiny přítomné trombocytopenie či anémie.

Klinické stádium onemocnění můžeme stanovit buď podle Bineta či podle Raie.

Klinické stádium dle Bineta	
Binet A	< 3 postižené skupiny uzlin
Binet B	> 3 postižené skupiny uzlin
Binet C	Hb <100 g/l a nebo PLT <100x10 ⁹ /l

Klinické stádium dle Raie	
Rai 0	Lymfocytóza > $5 \times 10^9/l$
Rai I	Lymfocytóza + lymfadenopatie
Rai II	Lymfocytóza + spleno. nebo hepatomegalie
Rai III	Lymfocytóza + anémie (hemoglobin <110 g/l)
Rai IV	Lymfocytóza + trombocytopenie (<100x10 ⁹ /l)



Zelené linky: 800 801 810, 800 801 811 - Praha
800 224 499 - České Budějovice
800 226 633 - Jeseník

 www.citylab.cz

Prognóza nemocného se určuje např. pomocí nejčastěji používaného Mezinárodního prognostického indexu (IPI), který obsahuje jednotlivé nezávislé prognostické faktory, ke kterým je připojena bodová hodnota. Součet dosažených bodů u konkrétního nemocného pak odpovídá jeho prognostické skupině.

Parametr	Bodová hodnota
delece 17 p / TP 53 mutace	4
nemutovaný IGVH	2
B2M nad 3,5 mg/l	2
Rai I - IV / Binet B - C	2
věk nad 65 let	1

Riziková skupina	5 leté přežití
0 - 1 nízké riziko	93,2 %
2 - 3 střední riziko	79,3 %
4 - 6 vysoké riziko	63,3 %
7 - 10 velmi vysoké riziko	23,3 %

Současné prognostické indexy jsou postaveny na klasickou chemoimunoterapii. Zavádění nových léčebných modalit (nové monoklonální protilátky, inhibitory drah B-buněčného receptoru, inhibitory Bcl-2, atd.) bude vyžadovat stanovit nové prognostické indexy a jednoznačně zlepšit prognózu nemocných s CLL.

Indikace k léčbě: Indikováni jsou pouze nemocní se zřetelnou progresí choroby v klinickém stádiu Rai III – IV nebo Binet C. K léčbě jsou také indikováni nemocní i v klin. stádiu Rai I či II nebo Binet B při splnění následujících faktorů:

- lymfadenopatie větší než 10 cm nebo progredující lymfadenopatie
- zdvojnásobení počtu lymfocytů za méně než 6 měsíců nebo vzestup počtu lymfocytů o více než 50 % během 2 měsíců
- autoimunitní cytopenie (ITP, AIHA) nereagující na kortikosteroidy
- přítomnost B příznaků (váhový úbytek větší než 10 kg během 6 měsíců, noční poty a neinfekční teploty nad 38°C)

Absolutní počet lymfocytů není sám indikací k zahájení léčby, protože asymptomatictí nemocní mohou být i při 200 - 300 x10⁹/l počtu lymfocytů a syndrom leukostázy se u nemocných s CLL vyskytuje zřídka až při počtech nad 500 x10⁹/l.

Vlastní léčba je v současné době přesunuta do center specializované hematologické péče z důvodu jednak finanční náročnosti léčby a jednak z důvodu zavádění stále nových terapeutických postupů a nových medikamentů a také snahou zařazovat nemocné do probíhajících klinických studií. Léčba je individualizovaná a její agresivita se řídí jednak podle přání nemocného a jednak podle jeho klinického stavu, který se hodnotí podle kritérií CIRS. Pacienti jsou podle této klasifikace rozděleni do 3 skupin na základě klin. stavu a přidružených chorob. Současná chemoimunoterapie je postupně nahrazována novými monoklonálními protilátkami (obinutuzumab) v kombinaci s blokátory Brutonovy tyrosinkinázy (ibrutinib), inhibitory PI3 kinázy-δ (idelalisib) či inhibitory antiapoptotického proteinu Bcl-2 (venetoklav). Nové léky jednoznačně vyžadují u nemocných použití podpůrné a protiinfekční terapie, jako je aplikace imunoglobulinů, Biseptol v rámci profylaxe pneumocystové pneumonie, monitorace CMV reaktivity s včasným nasazením antivirotik, aplikace G-CSF, aplikace ozářených transfuzních přípravků a pravidelné očkování (chřipka – 1x ročně, pneumokok a 5 let konjugovanou vakcínou, COVID-19).

Nemocní s CLL se nesmí očkovat živými vakcínami. Po aplikaci rituximabu by se mělo začít vakcinovat nejdříve za 6 měsíců po ukončení aplikace.

Sekundární malignity: Nemocní s CLL mají 2 - 5 x vyšší riziko vzniku sekundárních malignit zejména v oblasti kůže, karcinomu prostaty, plicního a kolorektálního karcinomu. Z tohoto důvodu je doporučován pravidelný onko - screening (stolice na OK, PSA, gynekol. vyšetření a mammografie).

Použité zkratky v textu:

Bcl-2 - B cell lymphoma gen 2, **CIRS** – Cumulative Illness Rating scale, **CLL** – chronická lymfatická leukémie, **CMV** – cytomegalovirus, **FCR** – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab (anti CD20 monoklonální protilátka), **G-CSF** – granulocytární kolonie se stimulujiaktor, **RCD** – rituximab, cyklofosfamid, dexamethason, **TP53** – tumor supresorový gen p53

Zpracoval: MUDr. Michal Chrz



Zelené linky: 800 801 810, 800 801 811 - Praha
800 224 499 - České Budějovice
800 226 633 - Jeseník

 www.citylab.cz