

# Chronická lymfocytová leukémia – úvod

Prof. MUDr. Mikuláš Hrubíško, CSc.

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN Bratislava

Katedra hematológie a transfúziológie LF SZU, Bratislava

B-chronická lymfocytová leukémia (CLL) je lymfoproliferatívna neoplázia a patrí do širokej skupiny lymfómov z B-buniek. V našej populácii je to najčastejšie leukemické ochorenie. Poznanie patogenézy ochorenia, možnosti diagnostiky i liečby sa v posledných niekoľkých rokoch natoľko radikálne zmenili, že ani nie desaťročné učebnice sú už zastarané. Preto sme sa spolu s redakciou Onkológie rozhodli pripraviť sériu článkov od popredných slovenských hematológov a onkológov, ktoré sa budú venovať patogenéze CLL, cytofluorometrickej i cytogenetickej diagnostike, diferenciálnej diagnostike vrátane diferenciálnej diagnostiky uzlinového syndrómu a, samozrejme, modernej liečbe. Tá dnes zahŕňa nielen cytostatiká (klasické i moderné), ale i monoklonálne protilátky proti povrchovým antigénom leukemických buniek. Zaujímavé sú úplne nové perspektívne lieky zo skupiny inhibítorov kináz – enzýmov zapojených do bunkového delenia.

**Kľúčové slová:** chronická lymfocytová leukémia, lymfoproliferatívne ochorenia/neoplázie, lymfómy z B-buniek, cytostatiká, monoklonálne protilátky.

## Chronic lymphocytic leukaemia (editorial)

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is in Caucasian population the most frequent subtype of leukaemia. It belongs to the group of chronic lymphoproliferative neoplasms, to B-cell lymphomas. The knowledge of pathogenesis of the disease, diagnostic possibilities and especially new treatment modalities have changed recently so radically, that even newer books, less than 10 years old, are out of date. Therefore we have decided together with the editors to publish a series of articles written by prominent Slovakian hematologists and oncologists dealing with pathogenesis, modern diagnostic methods, differential diagnosis, and of course, newest treatment possibilities of this disease. Treatment of CLL today means not only cytostatic drugs and monoclonal antibodies against surface antigens of the leukaemic cells, but also inhibitors of kinases – enzymes involved in cell division and proliferation.

**Key words:** chronic lymphocytic leukaemia, lymphoproliferative disorders/neoplasms, B-cell lymphomas, cytostatic drugs, monoclonal antibodies.

## Úvod

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je lymfoproliferatívna neoplázia patriaca do skupiny lymfómov, a to medzi nádory zo zreých B-buniek spolu s lymfómom z malých buniek (SLL). Spoločne sa skupina označuje ako CLL/SLL a historicky sa radí medzi tzv. non-Hodgkinove lymfómy (NHL). V súčasnosti sa však už bežne nevytvára pre všetky lymfómy, iné ako Hodgkinov lymfóm, „zberná“ skupina NHL, keďže lymfoproliferatívnych neoplázií, ktoré sa charakteristikou, prognózou i liečbou od Hodgkinovej choroby výrazne líšia, je veľké množstvo. Ide napríklad o vlasatobunkovú (hairy cell) leukémiu, mnohopočetný myelóm a príbuzné choroby, ako aj o samotnú CLL. Kategória „non-Hodgkinove lymfómy“ sa neuvádza ani v najnovšom vydaní „Hematology Curriculum“, čo je smernica EHA (Európska hematologická asociácia), ktorá uvádza okruhy otázok pre postgraduálne vzdelávanie v hematológii (1). Rovnako súhrnné označenie NHL nepoužíva ani najnovšia WHO klasifikácia lymfómov (2, 3, 4, 5). B-bunková CLL (B-CLL) je teda jedným z mnohých druhov lymfómov (tabuľka 1). Pre prehľadnosť uvádzame výber len z časti, kam patrí B-CLL, podrobnejšia tabuľka bola zverejnená už skôr (6).

V záujme zachovania jednotného názvoslovia, keďže v onkológii a v onkohematológii pomenúvame nádory podľa buniek, z ktorých nádory vznikli (*inzulinóm, thymóm, neuroblastóm*), pridriavame sa názvu chronická lymfocytová leukémia namiesto často používaného, ale neologického názvu chronická lymfatická leukémia.

## Epidemiológia

CLL je najčastejšia leukémia bielej rasy, tvorí až 25 % všetkých leukémií (7). Incidencia sa uvádza podľa rôznych zdrojov s veľkým rozptýlením (2 – 4,5/100 000 obyvateľov/rok), obvykle 3 – 4/100 000 obyvateľov (8). Vo vekovej kategórii > 70 rokov je však incidencia výrazne vyššia – až 50/100 000 obyvateľov na rok. Incidencia ochorenia v posledných rokoch stúpa a 20 – 30 % novodiagnostikovaných pacientov je v súčasnosti mladších ako 55 rokov. Je to však dané nielen zvyšovaním incidence, ale aj lepším záchytným. Pri stúpajúcom počte preventívnych vyšetrení ako aj kompletného vyšetrenia krvného obrazu je možné, že toto spočiatku asymptomatické ochorenie sa dnes zisťuje častejšie a skôr ako v minulosti. To vysvetľuje aj rozdielne údaje o incidencii. Medián výskytu CLL sa pohybuje medzi 35 a 70 rokmi, muži sú postihnutí častejšie

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(1): 29–33

**Tabuľka 1.** WHO klasifikácia nádorov krvotvorných a lymfatických orgánov

| Zrelé B-bunkové nádory  |
|---|
| Chronická lymfocytová leukémia/malobunkový lymfóm (SLL)           |
| B-prolymfocytová leukémia   |
| Splenický B-bunkový lymfóm marginálnej zóny                       |
| Vlasatobunková leukémia/Hairy cell leukemia (HCL)                 |
| Lymfoplazmocytový lymfóm  |
| Waldenströмова makroglobulinémia                                  |
| Choroba ťažkých reťazcov  |
| Mnohopočetný myelóm (myelóm z plazmatických buniek)               |
| Solitárny plazmocytóm   |
| Lymfóm z „mucosa-associated lymphoid tissue“ (MALT-óm)            |
| Nodálny lymfóm marginálnej zóny                                   |
| Folikulový lymfóm   |
| Lymfóm z plášťových buniek/Mantle cell lymphoma                   |
| Difúzný veľkobunkový lymfóm/Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) |
| ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm                               |
| Plazmoblastový lymfóm   |
| Burkittov lymfóm  |
| Zrelé T-bunkové nádory a nádory pôvodom z NK-buniek               |
| Hodgkinov lymfóm  |
| Nádory z histiocytov a z dendritických buniek                     |
| Lymfoproliferatívne ochorenia po transplantáciách                 |

ako ženy (pomer 1,9 : 1) a ochorenie má u nich horšiu prognózu (7).

Vplyv faktorov životného prostredia na vznik CLL, na rozdiel od akútnych leukémií, sa nepodarilo dokázať. Uvádza sa určité zvýšenie pravdepodobnosti vzniku CLL pri rodinnom výskyte (9).

### Patogenéza

B-CLL je ochorenie väčšinou so zdlhavým priebehom, ale neplatí to pre všetkých chorých. Už v minulosti, v časoch paliatívnej terapie, sa ojedinele vyskytovali chorí, ktorí s touto diagnózou prežili 10 – 20 rokov. Nebolo to vďaka liečbe, ale spôsoboval to biologický charakter ochorenia. U niekoho prebiehalo ochorenie pomaly, doslova benigne. Práve vďaka týmto pacientom vznikla zásada prístupu k chorým s CLL: „Wait and watch“. V čase, keď existovala len paliatívna terapia alkylačnou látkou – a teda mutagénom – chlorambucilom, naozaj nemalo zmysel liečiť chorých, ktorí sa v podstate mali dobre. Ich jediným problémom bola leukocytóza. To je však laboratórna hodnota, nie klinický príznak. Na druhej strane existovali chorí, ktorých leukocytóza i klinické príznaky rýchlo progredovali, obdobie čakania na liečbu bolo u nich krátke a s chemoterapiou sa muselo začať skoro. Bola to však paliatívna liečba, ktorá ak (vzácné) viedla k remisiám ochorenia, tak práve len u chorých s benigným priebehom. U progredujúcich pacientov dokázala táto liečba len znížiť leukocytózu, avšak imunodeficit, ktorý je pre CLL typický, iba zhoršovala. Pridružovala sa anémia, trombocytopénia a ochorenie nezadržateľne spelo k nepriaznivému koncu. V súčasnosti tieto rozdiely chápeme, keďže sa nám CLL nielen klinicky, ale práve aj vďaka modernej diagnostike, rozpadla minimálne na dve chorobné jednotky (10).

Fenotypové vyšetrenie buniek CLL ich zaraďuje k B-lymfocytom marginálnej zóny (MZ) lymfatického folikulu. Agresívnejší variant tvorí B-CLL z naivných B-lymfocytov MZ a benignejší je charakterizovaný pôvodom z pamäťových post-germinálnych B-lymfocytov. Naivné B-lymfocyty majú prevažne nemutovaný gén pre imunoglobulín (Ig). Tento typ lymfocytu si zachováva svoju prirodzenú polyreaktivitu proti antigénom. Predpokladá sa, že procesom antigénnej stimulácie prešli tieto bunky v čase malígnej transformácie a nezávisle od T-lymfocytov. Na druhej strane pamäťové bunky prešli počas svojho vývoja bežnou antigénnou stimuláciou a stihli nahromadiť vyššie percento genetických mutácií v génoch pre povrchový imunoglobulín. Ich povrchové Ig sú vysoko špecifické a nevykazujú polyreaktivitu. K malígnej transformácii týchto buniek došlo v germinálnom centre

a až po antigénnej stimulácii (7). Percento mutácií vo variabilnej oblasti génu pre ťažké reťazce imunoglobulínov (IgV<sub>H</sub>) je preto v súčasnosti jedným z dôležitých vyšetrení, ktoré pomáha zaradiť CLL do skupín podľa rizikovosti (11). Ďalším rozdielom „zlej“ a „dobrej“ CLL je expresia  $\zeta$ -asociovaného proteínu (zeta asociovaný proteín, ZAP-70). Tento cytoplazmatický proteín s tyrozínkinázovou aktivitou je fyziologickým cytoplazmatickým proteínom NK-buniek a T-lymfocytov. V normálnych B-lymfocytoch a ani vo väčšine mutovaných prípadov B-CLL sa nenachádza. Oproti tomu väčšina nemutovaných B-CLL ZAP-70 exprimuje. Spojitosť expresie ZAP-70 s nemutovaným stavom IgV<sub>H</sub> bola dokázaná v 90 % prípadov (12).

### Klinická charakteristika

Ako sa už spomenulo, B-CLL býva často zachytená náhodne alebo pri kontrole krvného obrazu z preventívnych dôvodov. Z toho vyplýva, že spočiatku sa ochorenie klinicky ani nemusí prejavovať alebo príznaky nebývajú špecifické. Zväčšenie lymfatických uzlín a častejšie infekcie nie sú ničím mimoriadnym, vzájomne súvisia a chorý si ich buď ani neuvedomuje, alebo ich pokladá za prejav zníženej odolnosti, pri ktorej často trpí infekciami a z toho má aj zväčšené uzliny. Sú to však väčšinou uvedené príznaky, ktoré napokon pacienta predsa len privedú k lekárovi. Záleží potom na praktickej skúsenosti lekára prvého kontaktu, či na základe uzlinového syndrómu dá vyšetriť aj krvný obraz. Opakované infekcie, a to aj napriek antibiotickej liečbe, by však mali každého trpezivo uvažujúceho lekára viesť k vyšetreniu krvného obrazu. Bohužiaľ, v praxi sa stretávame aj s tým, že chorý sa ocitne najprv na imunológii na doriešenie „poruchy imunity nejasnej etiológie“. Po vyšetrení imunofenotypu potom už, samozrejme, imunológ pošle pacienta k hematológovi.

Niekedy privedú chorého k lekárovi až tzv. „B-príznaky“ (asi 15 % pacientov). Hovoríme tak sprievodným paraneoplastickým javom, ako sú úbytok hmotnosti, nočné potenie, celková slabosť (pri normálnej hodnote hemoglobínu) a u menšej časti chorých i subfebrilie. Keďže ide opäť o pomerne nešpecifické príznaky, nie vždy sa chorý dočká podrobného vyšetrenia na prvý raz. Dnes už, našťastie, menej vidíme prípady, keď sa chorý prezentuje generalizovanou lymfadenopatiou a/alebo hepatosplenomegáliou. Anémiu a trombocytopéniu vyšších štádií tak už dnes väčšinou nezachytávame „de novo“, ale zisťujeme prechod do vyšších štádií u chorých so známym, dávnejšie diagnostikovaným ochorením.

Pri vyšetrení krvného obrazu zisťujeme leukocytózu, spôsobenú lymfocytózou. Najmä pri náhod-

ne zachytených prípadoch nemusia byť hodnoty vysoké (15 – 30x10<sup>9</sup>/l). Niekedy sa môže hodnota leukocytov pohybovať na hornej hranici normy a na patológiu upozorní až diferenciálny rozpočet leukocytov, v ktorom nachádzame relatívnu i absolútnu lymfocytózu > 5x10<sup>9</sup>/l. Vďaka tomu, že niektorí pacienti sa dostanú skôr k imunológovi ako k hematológovi, v poslednom čase sa objavila nová kategória B-CLL. Ide o pacientov, ktorých typický imunofenotyp CD5+/CD19+/CD23+ priam podsúva diagnózu CLL, hematológ však zistí normálny krvný obraz, nepatrnú relatívnu lymfocytózu, ale absolútny počet lymfocytov je v norme (< 4x10<sup>9</sup>/l). Čo sú to za pacienti? Sú vôbec chorí? Klasickú definíciu B-CLL (lymfocytóza > 5x10<sup>9</sup>/l) nespĺňajú. Títo pacienti sa dnes zaraďujú do kategórie monoklonálnej lymfocytózy (nejasného významu), dokonca i skratka MLUS sa už v literatúre objavila (13). Ide o analógiu s MGUS (monoklonálna gamapatia nejasného významu) (14). V žiadnom prípade nesmieme týchto chorých psychicky traumatizovať stanovením onkologickej diagnózy. Nemajú lymfocytózu a ani uzlinový syndróm (nespĺňajú teda ani definíciu SCL) a dnes vôbec nevieme odpovedať na otázku, či zachytený klónus aj niekedy spôsobí prechod do CLL. Preto je namieste neevidovať ich ako onkologických chorých, avšak pravidelné sledovanie v 6- až 12-mesačných intervaloch je potrebné.

Na druhej strane, nie sú vzácné ani prípady, keď sa ochorenie zachytí s leukocytózou 100 000x10<sup>9</sup>/l i vyššou. Na rozdiel od akútnych leukémií, kde pri takejto leukocytóze chýbajú v krvi funkčné bunky a chorý má problémy z agranulocytózy, anémie a trombocytopénie, alebo na rozdiel od CML, kde väčšie a metabolicky aktívne bunky myelocytového radu vedú k prejavom hyperviskózneho syndrómu ako aj k vedľajším príznakom, spôsobeným tzv. „cytokínovou búrkou“, v prípade CLL nemusí mať pacient žiadne ťažkosti. Je to dané tým, že bunky CLL sú zrelé, drobné, s úzkym lemom cytoplazmy, nie veľmi metabolicky aktívne a neutláčajú ostatné zložky krvotvorby. Takže ani pri extrémnej lymfocytóze i pri nízkom relatívnom zastúpení granulocytov pacient vôbec nemusí byť v granulocytopénii. Ani anémia a/alebo trombocytopénia nemusia byť, ak sa ochorenie zachytí v počiatočnom štádiu, nijak výrazné. Hodnota hemoglobínu < 110 g/l býva prítomná pri diagnóze len u 10 – 15 % chorých, trombocytopénia < 100x10<sup>9</sup>/l u menej ako 10 % chorých (7).

Anémia pri CLL sa dá rozdeliť do dvoch skupín. Jednou je anémia súvisiaca s progresiou ochorenia a prechodom do vyššieho štádia. V tomto prípade je anémia daná útlakom zdravej krvotvorby infiltráciou leukemickými bunkami. Tento typ anémie musíme odlišovať od hemo-

**Tabuľka 2.** Štádiá B-CLL

| Klasifikácia podľa Raia                                  | Medián prežitia (roky) |
|--|------------------------|
| 0 – len lymfocytóza v periférnej krvi a v kostnej dreni  | 10                     |
| I – lymfocytóza + postihnutie uzlín                      | 7                      |
| II – lymfocytóza + splenomegália a (alebo) hepatomegália | 7                      |
| III – lymfocytóza + anémia < 110 g/l Hb                  | 1,5 – 4                |
| IV – lymfocytóza + trombocytopenia < 100 g/l Tr          | 1,5 – 4                |

  

| Klasifikácia podľa Bineta   | Medián prežitia (roky) |
|---|------------------------|
| A – lymfocytóza + postihnutie ≤ 2 oblastí uzlín* (Hb, Tr ≥ 100)                                 | 12                     |
| B – lymfocytóza + postihnutie ≥ 3 oblastí uzlín* (Hb, Tr ≥ 100)                                 | 5 – 7                  |
| C – lymfocytóza + anémia** (Hb < 100 g/l) a/alebo trombocytopenia (Tr < 100x10 <sup>9</sup> /l) | 2 – 4                  |

\* Za jednotlivé oblasti sa pokladajú: hlava a krk, axily, inguiny, slezina, pečeň  
 \*\* Do úvahy sa berie anémia z útlaku krvotvorby, nie imúnne podmienená anémia

lytickej anémie spôsobenej autoprotilátkami. Priamy Coombsov test býva pri CLL pozitívny podľa rôznych zdrojov až v 1/3 prípadov. V tretine prípadov je prítomná aj manifestná autoimunitná hemolytická anémia (AIHA) (7). Podobne sa môže pri CLL vyskytovať nielen trombocytopenia z útlaku krvotvorby, ale aj pre prítomnosť autoprotilátok. Frekvencia autoimunitných prejavov sa zvyčajne zvyšuje s progresiou ochorenia.

### Klasifikácia

Podľa pokročilosti leukocytózy, lymfadenopatie, organomegálie a ďalších zmien v krvnom obraze určujeme štádiá ochorenia. Najznámejšie a stále používané sú rozdelenia podľa Bineta a Raia (tabuľka 2) (15, 16). Nevýhoda klasifikácie podľa Raia je podceňovanie uzlinového syndrómu. Pri hocjakom rozsahu lymfadenopatie, ak pacient nemá organomegáliu, je stále v štádiu I. V USA sa v súčasnosti používa modernizovaná klasifikácia (17), ktorá vychádza z oboch predchádzajúcich. Rozlišuje sa v nej:

- nízke riziko: štádium 0 (Rai)/A Binet
- stredné riziko: štádiá I a II Rai/B Binet
- vysoké riziko: štádiá III a IV Rai/C Binet

I keď na základe moderných vyšetrovacích metód stanovujeme prognózu podľa mnohých ďalších ukazovateľov, zatriedenie do štádií má stále svoj význam. Určuje nám, kedy stačí chorého sledovať a kedy je už potrebná liečba. Samozrejme, že prognóza sa plynulo zhoršuje v smere k pokročilejším štádiám.

### Laboratórne vyšetrenia

Na poli laboratórnej diagnostiky došlo v poslednom čase k výraznému rozvoju, ktorý si zaslúži podrobné spracovanie. Zmienim sa o laboratórnych vyšetreniach len stručne, pretože podrobnosti budú nasledovať v ďalších článkoch.

### Morfologické vyšetrenie

Po vyšetrení krvného obrazu a strojového diferenciálneho rozpočtu leukocytov (dif-Le) musí pri podozrení na B-CLL nasledovať rad ďalších špeciálnych vyšetrení. Dôležité je hneď na začiatku vyšetrenie mikroskopického dif-Le. Už morfológia lymfocytov veľa napovie o charaktere ochorenia. Typická forma B-CLL sa nachádza asi v 85 % prípadov. Charakteristický je nález Gumprechtových tieňov, ktoré vznikajú pri farbení poškodením membrány leukemických buniek. Cytologické vyšetrenie kostnej drene nie je bezpodmienečne nutné pre stanovenie diagnózy, všetky potrebné charakteristiky chorých buniek sa dajú získať aj z periférnej krvi, keďže tá, vzhľadom na leukocytózu, zväčša obsahuje dostatočný počet leukemických buniek na charakterizáciu. Na druhej strane je vhodné vyšetrenie kostnej drene pred začatím liečby, aby sme mohli porovnať ohas v kostnej dreni po liečbe. Trepanobiopsické vyšetrenie taktiež nie je bezpodmienečne nutné, môže však prispieť ku komplexnejšiemu obrazu ochorenia.

### Imunofenotypizácia

Imunofenotypizácia metódou prietokovej cytofluorometrie je vyšetrenie, ktoré jednoznačne rozptyľuje prípadné diferenciálne diagnostické rozpaky. Typická je prítomnosť znakov CD5, CD19, CD23 a CD79a (18), ale zníženého množstva antigénu CD79b, ktorý je inak bežne prítomný na zreých aktivovaných B-lymfocytoch (19). Variabilné je zastúpenie antigénu CD20 (2 000 – 70 000 molekúl na povrchu jednej bunky) (18). Koexpresia znakov CD5/CD19/CD23 je pre B-CLL zjavne charakteristická. Expresia antigénu CD20 je dôležitá z hľadiska liečby príslušnou monoklonálnou protilátkou anti-CD20 (rituximab). Ďalším dôležitým antigénom je CD38. Nejde o typický antigén pre lymfocyty, a preto jeho význam nespočíva v diagnóze CLL. Pri CLL býva zvýšený u chorých

**Tabuľka 3.** Zastúpenie chromozómových aberácií pri B-CLL (22)

| Karyotyp          | % chorých | Medián prežívania (roky) |
|-------------------|-----------|--------------------------|
| Delécia 13q14     | 36        | > 15                     |
| Trizómia 12       | 15        | ~ 11                     |
| Delécia 6q        | 7         | ~ 11                     |
| Normálny karyotyp | 17        | 9 – 10                   |
| Delécia 11q23     | 17        | 6,6                      |
| Delécia 17p13     | 8         | 3,6                      |

s vysokou proliferačnou aktivitou. Jeho význam je v stanovení prognózy ochorenia. Vysoká expresia CD38 > 30 % koreluje s ďalším nepriaznivým prognostickým faktorom – pozitivitou ZAP-70 (20). Z uvedeného jednoznačne vyplýva, že bez vyšetrenia imunofenotypu nie je možná presná diagnóza CLL. Preto by mali byť všetci pacienti s podozrením na CLL poslaní k hematológovi, ktorý uvedené vyšetrenia zaistí.

### Cytogenetické a molekulové vyšetrenie

B-CLL patrila dlhé roky k ochoreniam, pri ktorých nebola známa žiadna chromozómová odchýlka v zmysle výraznej translokácie, mono- alebo trizómie, či delécie, ktorá by sa dala zistiť klasickým vyšetrením karyotypu. Avšak so zlepšujúcou sa diagnostikou pomocou FISH (fluorescence in-situ hybridisation) a vďaka molekulovým metódam sa čoraz častejšie zisťujú chromozómové aberácie a dnes už je viac prípadov B-CLL s odchýlkou od štandardného karyotypu ako bez nej. Chromozómové aberácie spolu s ostatnými vyšetreniami pomáhajú zaradiť ochorenie do rôznych rizikových skupín. Komplexná cytogenetika vrátane FISH a molekulového vyšetrenia je dnes už bezpodmienečnou súčasťou diagnostického panelu B-CLL. Ak sa u chorého v minulosti molekulové vyšetrenie neurobilo, stanovenie má zmysel aj kedykoľvek v priebehu ochorenia. Taktiež pri zmene stavu ochorenia (relaps, progresia) je potrebné cytogenetické vyšetrenie zopakovať, keďže s vývojom ochorenia sa môžu objavovať aj aberácie pôvodne u pacienta neprítomné. Najčastejšie chromozómové aberácie v poradí od najpriaznivejších po tie s najhoršou prognózou sú: delécia 13q14; trizómia 12; delécia 6q; delécia 11q23 a napokon delécia 17p13 postihujúca tumor supresorový gén p53 s najhoršou prognózou. Prognóza chorých s normálnym karyotypom sa pohybuje približne na úrovni trizómie 12 (21). Pacienti s komplexnými aberáciami majú horšiu prognózu. Výskyt genetických aberácií a medián prežívania je v tabuľke 3.

## Ďalšie vyšetrenia

Prognózu pomáhajú doplniť aj ďalšie jednoduché vyšetrenia, štandardne bežne dostupné, ako je vyšetrenie laktátdehydrogenázy (LDH),  $\beta_2$ -mikroglobulínu ( $\beta_2M$ ) a tymidínkinázy (TK). Hodnoty LDH nad normu,  $\beta_2M > 3,0 - 3,5$  mg/l sú spojené s nepriaznivou prognózou, lebo odrážajú vyššiu aktivitu ochorenia. Hladina TK odráža intenzitu bunkového delenia, chorí s hodnotami  $> 7,0$  U/l mali aj v štádiu A progresiu do 1 roka, zatiaľ čo chorí s normálnymi hodnotami TK v štádiu A mali medián času do progresie viac ako 4 roky (23).

Iné moderné diagnostické metódy však ešte nie sú všade dostupné a ich štandardizácia sa len upresňuje. Sem patrí vyšetrenie mutačného stavu génov pre variabilnú oblasť ťažkých reťazcov imunoglobulínov (IgV<sub>H</sub>) a vyšetrenie ZAP-70. Prítomnosť mutovaného IgV<sub>H</sub> génu je priaznivým prognostickým faktorom s výnimkou mutácie V<sub>H</sub>3-21, ktorá je, naopak, negatívnym prognostickým faktorom (medián prežívania 72 mesiacov). Rozdiel v mediáne prežívania chorých s nemutovaným génom IgV<sub>H</sub> (64 mesiacov) a mutovaným (137 mesiacov) je viac ako dvojnásobný (18,24). Prítomnosť ZAP-70 je nepriaznivým prognostickým faktorom (medián prežívania 9,3 roku) oproti 24,4 roku u chorých bez tohto znaku (18, 25).

Z uvedených údajov vyplýva, že chronická lymfocytová leukémia je heterogénne ochorenie, ktoré sa rozpadá podľa rôznych markerov do dvoch skupín, s lepšou a horšou prognózou. Jeden marker na jednoznačné zaradenie do skupiny podľa rizikovosti nestačí, lebo nie vždy sú všetky nálezy konkordantné. Preto je dôležité komplexné vyšetrenie, keď o zaradení rozhodne kombinácia prognostických faktorov (26). Ich prehľad je uvedený v tabuľke 4.

## Kedy začať liečiť?

Hoci máme dnes pre CLL moderné lieky, stále platí, že neliečime automaticky každého pacienta po stanovení diagnózy. Všeobecne platí, že liečba nie je potrebná v štádiu A podľa Bineta, respektíve 0-I podľa Raia, ak sú pacienti bez B-príznakov (6). V tejto skupine je namieste stratégia „wait and watch“. Za štandardné kritériá na začatie liečby sa pokladajú prechod do vyššieho štádia, skrátenie zdvojovacieho času lymfocytov na  $< 6$  mesiacov alebo zvýšenie lymfocytózy o 50 % za 2 mesiace a/alebo objavenie sa „B-príznakov“. Približne rovnaké kritériá platia aj na liečbu relapsu.

Klasický liek na B-CLL bola alkylačná látka chlorambucil (CLB). Dodnes sa používa, ale len u pacientov, u ktorých už nemôžeme od moderných liekov očakávať kuratívny efekt a kde by intenzívna liečba ohrozila pacienta so

**Tabuľka 4.** Prognostické ukazovatele pri diagnóze CLL

|                                  | Prognóza |   |
|----------------------------------|----------|---|
|                                  | Horšia   | Lepšia                                  |
| Nemutovaný VH gén                |          | Mutovaný VH gén                         |
| ZAP 70+                          |          | ZAP 70-                                 |
| CD38+ (> 30 % expresia)          |          | CD38-                                   |
| 11q23                            |          | 13q14, trizómia (12)                    |
| 17p13 delécia (p53)              |          | Normálny karyotyp                       |
| Difúzna infiltrácia KD           |          | Intersticiálna a nodálna infiltrácia KD |
| Zvýšené hodnoty $\beta_2$ -M, TK |          | Normálne hodnoty $\beta_2$ -M, TK       |
| Morfológia Ly atypická           |          | Morfológia Ly typická                   |
| Zdvojovací čas Ly < 12 mesiacov  |          | Zdvojovací čas Ly > 12 mesiacov         |

závažnými komorbiditami. V monoterapii je to len paliatívna liečba a dosiahnutie kompletnej remisie samotným chlorambucilom je extrémne vzácné. Nová éra liečby CLL sa začala po zavedení antimetabolitu fludarabínu do terapie. U časti pacientov sa darilo dosiahnuť kompletnú remisiu a obdobie bez choroby (DFS) sa významne predĺžilo. Nepredĺžilo sa však celkové prežívanie (OS). Pridanie cyklofosfamidu do liečby (kombinácia FluCy) síce ďalej zlepšila počet remisí a predĺžila DFS, avšak stále bez efektu na OS. Až trojkombinácia s monoklonálnou protilátkou anti-CD20 (rituximab) – FCR – predĺžila nielen DFS, ale aj OS (27). Preto je táto trojkombinácia dnes liečbou prvej línie u všetkých pacientov v dobrom klinickom stave bez významnejších komorbidít.

Moderný prístup k liečbe nerozdeľuje pacientov podľa vekových kategórií. Dôležitý nie je kalendárny, ale biologický vek. Nemecká pracovná skupina rozdeľuje chorých podľa rizikovosti ochorenia, celkového zdravotného stavu a prognózy pacienta do troch skupín, v origináli: 1. „go-go“; 2. „slow go“ a 3. „no go“ (28).

## 1. skupina („rozhodne liečiť“)

Do tejto skupiny patria chorí, ktorí sú kompletne sebestační, bez iných ochorení a ich očakávané prežívanie nie je veľmi rozdielne oproti zdravej populácii. Znamená to, že títo chorí majú reálnu šancu prečkať riziká kombinovanej chemoterapie alebo chemoimunoterapie a je u nich šanca na dlhodobý priaznivý liečebný efekt. Ak je u týchto chorých indikovaná liečba, v 1. línii im podávame práve uvedenú trojkombináciu FCR (fludarabín, cyklofosfamid + monoklonálna protilátka rituximab). Rozdielny je len prístup k chorým s deléciou 17p (teda s postihnutím tumorsupresorového génu p53). Klinicky je takéto ochorenie rezistentné na cytostatiká, preto je liekom prvej voľby monoklonálna protilátka anti-CD52 (alemtuzumab). Ak sú pacienti vhodní

na transplantáciu a nájde sa pre nich vhodný darca, je indikovaná alogénna transplantácia. Tá je indikovaná u mladých chorých aj pri iných translokáciách, pokiaľ je ochorenie rezistentné na fludarabín, prípadne došlo u pacienta ku skorému relapsu alebo ide o rezistentný relaps (29).

## 2. skupina („opatrne liečiť“)

V tejto skupine sú chorí so zníženými renálnymi funkciami, s pridruženými ochoreniami, v celkovom stave, ktorý predpokladá skrátené prežívanie. Vhodná liečba je v tomto prípade kombinácia FCR v redukovanej dávke. Ďalšou možnosťou je kombinácia rituximabu s cytostatikom bendamustínom, ktoré v sebe zahŕňa vlastnosti alkylačnej látky i antimetabolitu. Keďže ide o jednu molekulu, je toxicita nižšia ako pri kombinácii FluCy. Ak fyzický stav pacienta nedovolí ani tento šetrnejší prístup, zostáva liečba chlorambucilom, ale taktiež v kombinácii s rituximabom. I pri tejto kombinácii boli pozorované remisie ochorenia.

## 3. skupina („neliečiť“)

Ide o chorých, ktorí nie sú sebestační, majú závažné ďalšie ochorenia, sú polymorbídni. Aj títo pacienti potrebujú, samozrejme, liečbu, nie však intenzívnu chemoterapiu alebo imunoterapiu, ale podpornú a paliatívnu starostlivosť: transfúzie erytrocytov, trombocytov, substitúciu imunoglobulínov, podporu krvotvorby erytropoetínom, G-CSF, antibiotickú liečbu pri infekciách. Leukocytózu riešime len pri rýchlej progresii. Podávame intermitentne CLB alebo redukované dávky fludarabínu v monoterapii. Ide len o paliáciu – zabránenie hyperleukocytózy (29, 30).

## Záver

Dnes sa situácia v poznaní patogenézy CLL, v diagnostike, v presnejšej stratifikácii chorých, ako aj v prístupe k liečbe i liečba samotná vý-



razne zmenili. Vzhľadom na to, že novinek je v poslednom desaťročí neuveriteľné množstvo, predpokladáme, že odborná verejnosť uvíta sériu článkov podrobnejšie sa zaoberajúcich patogenézou CLL, cytofluorometrickou i cytogenetickou diagnostikou, diferenciálnou diagnostikou vrátane diferenciálnej diagnostiky uzlinového syndrómu a, samozrejme, modernou liečbou. Tá dnes zahŕňa nielen cytostatiká (klasické i moderné), ale i monoklonálne protilátky. Zaujímavé sú perspektívne lieky zo skupiny nielen monoklonálnych protilátok proti povrchovým antigénom leukemických buniek, ale úplne nové lieky inhibujúce kinázy – enzýmy zapojené do bunkového delenia. Autormi budú poprední hematológovia a onkológovia z celého Slovenska, ktorí sa liečbou CLL a lymfómom zaoberajú. Prajem vám zaujímavé a podnetné čítanie v budúcich číslach Onkológie.

## Literatúra

- EHA: Clinical Hematology: Lymphoid malignancies and plasma cell disorders. In: *European Hematology Curriculum*. Version 2.0 – 2012: 27-33. Ed.: European Hematology Association, The Hague, 2012: 80.
- World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood First Edition Paper*, pre-published online February 7, 2011; DOI 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Bakshi N, Maghfoor I. The Current Lymphoma Classification: New Concepts and Practical Applications –Triumphs and Woes. *Ann Saudi Med* 2012;32(3):296–305.
- Sangle N. Lymphoma - B cell neoplasms, B cell disorders, WHO classification of B cell lymphoid neoplasms. Pathology outlines, February 2011. Available from: <<http://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomabcellwho.html>>.
- Hrubisko M. Chronická lymfatická leukémia I.: Nové prístupy k diagnostike. *Lekársky Obzor* 2008;56(2):63–68.
- Kozák T. Chronická lymfocytárna leukémia. *Postgraduální medicína* 2007;9(3):282–290.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1052–1057.
- Stilgenbauer S, Richter P, Döhner H. Genetic features of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Review of Clinical and Experimental Hematology* 2000;4:48–72.
- Hamblin T. Chronic lymphocytic leukemia: one disease or two? *Annals of Hematology* 2002; 81:299–303.
- Papajík T, Jarošová M, Plachý R, et al. Chronická B-lymfocytárna leukémia. Část I: Pohľad na pôvod, biológiu a genetické zmeny leukemických buniek. *Transfúze a hematologie dnes* 2006; 12(2):53–61.
- Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, et al. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003;101(12):4944–4951.
- Wang C, Amato D, Babah R, et al. Differentiation of monoclonal B lymphocytosis of undetermined significance (MLUS) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with weak CD5 expression from CD5(-) CLL. *Leuk Res.* 2002; 26(12):1125–1129.
- Nelson R. Monoclonal B-Cell Lymphocytosis Progresses to Leukemia in Some Patients. *Medscape Medical News* August 07, 2008.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198–206.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219–234.
- Binet JL, Catovsky D, Chandra P, et al. Chronic Lymphocytic Leukaemia: Proposals for a Revised Prognostic Staging System. *British Journal of Haematology* 2008;48(3):365–367.
- Papajík T, Jarošová M, Píkalová Z, et al. Chronická B-lymfocytárna leukémia. Část II: Diagnostická kritéria a význam stanovenej individuálnej prognózy nemocného. *Transfúze a hematologie dnes* 2006;12(3):132–139.
- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Mechanisms of disease: Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2005;352:804–815.
- Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, et al. CD38 and ZAP-70 are functionally linked and mark CLL cells with high migratory potential. *Blood* 2007; 110(12):4012–4021.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Banner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2000;343(26):1910–1916.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Döhner K, et al. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis. *Journal of Molecular Medicine* 1999;77(2):266–281.
- Hallek M, Wanders L, Ostwald M, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leukemia Lymphoma* 1996;2:439–447.
- Tobin G, Rosenquist R. Prognostic usage of V<sub>H</sub> gene mutation status and its surrogate markers and the role of antigen selections in chronic lymphocytic leukemia. *Medical Oncology* 2005;22(3):217–228.
- Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, et al. Zap-70 evaluation by flow cytometry is a significant prognostic marker in B-CLL. *Lancet* 2004;363:105–111.
- Mayer J, Schwarz J, Doubek M, et al. Co nám v každodenní praxi skutečně říkají tzv. moderní prognostické faktory u chronické lymfatické leukémie? *Transfúze a hematologie dnes* 2007; 13(3):106–116.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al., on behalf of an international group of investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–1174.
- Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology education: the educational program for the annual congress of the Hematology association* 2007;1:122–128.
- Mikušková E, Plank L, za Lymfómovou skupinu Slovenska. Stratégia liečby malígnych lymfómov: CLL. Vyd. z edukačného programu spoločnosti Roche Slovensko, s.r.o., rozšírené vydanie september 2012:52.
- Hrubisko M. Chronická lymfatická leukémia II.: Liečba (Od chlorambucilu k monoklonovým protilátkam). *Lekársky Obzor* 2008;56(2):69–75.

### Prof. MUDr. Mikuláš Hrubisko, CSc.

Klinika hematológie a transfúziológie  
LF UK, SZU a UN Bratislava  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
[hribisko@pe.unb.sk](mailto:hribisko@pe.unb.sk)

