

Doporučené postupy pro diagnostiku, terapii a následnou péči u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

Informace pro pacienty

Adaptovaný doporučený postup
„S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer
chronischen lymphatischen Leukämie“.
AWMF-Registernummer: 018-032OL

Autoři: Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. (garant)
MUDr. Mgr. Ing. Petra Šedová, Ph.D., Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D. (autoři)
Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D., PhDr. Miloslav Klugar, Ph.D., PhDr. Petra Bůřilová,
(metodici)

Verze: 3.0

Datum: 1. 12. 2018

Obsah

Základní informace o krvi a kostní dřeni	3
Co je to lymfatický systém a jaké jsou jeho funkce?	5
Leukemie – onemocnění kostní dřeně	5
Co je to leukemie?	5
Typy leukemie	6
Chronická lymfocytární leukemie	7
Co způsobuje chronickou lymfocytární leukemii?	8
Příznaky chronické lymfocytární leukemie	8
Jak je chronická lymfocytární leukemie diagnostikována	9
Stanovení rozsahu a prognózy chronické lymfocytární leukemie	11
Stanovení rozsahu onemocnění	11
Stanovení prognózy onemocnění	12
Jak je chronická lymfocytární leukemie léčena	14
Základní léčebné postupy	15
Vybrané léčebné postupy podrobněji	18
Sledování (watch and wait strategie)	18
Imunoterapie monoklonálními protilátkami	19
Nové léky	20
Základní terapeutické režimy	20
Podpůrná léčba	21
Léčebná odpověď a sledování pacientů po léčbě	22
Životní styl u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií	23

Informace pro pacienty

Klinické doporučené postupy pro pacienty

Uvedené KDP pro pacienty vychází z publikace *Chronická lymfocytární leukemie*. Informace pro pacienty a jejich blízké, kterou roku 2016 vydala Česká leukemická skupina – pro život.

Základní informace o krvi a kostní dřeni

Krev je tvořena krevními buňkami (červené krvinky, bílé krvinky a krevní destičky) a plazmou.

Plazma

Plazma tvoří tekuté prostředí pro krevní buňky. Je žluté barvy a plní celou řadu důležitých funkcí, jako je boj proti infekcím, tvorba krevní sraženiny při poranění a další.

Červené krvinky (erythrocyty)

Červené krvinky jsou velmi malé buňky, které obsahují hemoglobin, jehož základní funkcí je přenos kyslíku z plic do celého lidského organismu. Poté, co červené krvinky odevzdají kyslík ve tkáních, dojde k navázání odpadního oxidu uhličitého, který je přenášen zpět do plic a tam vydýcháván.

Při poklesu hladiny červeného krevního barviva hemoglobinu, respektive červených krvinek, pod normální mez hovoříme o tzv. *anémii (chudokrevnosti)*.

Bílé krvinky (leukocyty)

Funkcí bílých krvinek je boj proti infekcím. V krvi se nachází několik typů bílých krvinek:

- Neutrofilny (neutrofilní granulocyty)
- Eozinofily (eozinofilní granulocyty)
- Bazofily (bazofilní granulocyty)
- Monocyty

- T-lymfocyty
- B-lymfocyty

~~Pokles bílých krvinek pod normální mez se označuje jako *leukopenie*, vzestup se nazývá *leukocytóza* (typická pro chronickou lymfocytární leukemii). *Neutropenie* označuje stav, kdy v krvi klesne počet neutrofilů pod $1,0 \times 10^9/l$. Neutropenie trvající více než 5 dní je spojena s vysokým rizikem rozvoje bakteriální nebo plísňové (např. kvasinkové) infekce.~~

Krevní destičky (trombocyty)

Velmi malé elementy krve, které vytváří krevní sraženinu při poranění cévní stěny. Zabraňují tak vykrvácení. Nedostatek destiček v krvi se označuje jako *trombocytopenie*. Při poklesu pod hladinu $20 \times 10^9/l$ roste riziko spontánního krvácení do kůže, z dásní, z nosu, do moči, či život ohrožujícího krvácení do mozku apod.

Lékařský termín pro nízký počet určitého typu krevních buněk	
Nízký počet červených krvinek (erythrocyty)	Anémie
Nízký počet destiček (trombocytů)	Trombocytopenie
Nízký počet neutrofilních granulocytů (neutrofilů)	Neutropenie

Kostní dřeň

Jeden z největších orgánů lidského organismu, u dospělého člověka váží jeden a půl až dva kilogramy. Je uložena uvnitř kostí. Její základní funkcí je tvorba všech typů krvinek. Denně zde ze zárodečných neboli kmenových buněk vznikají miliardy a miliardy nových červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček, které nahrazují postupně zanikající staré a poškozené krvinky v krevním oběhu.

Co je to lymfatický systém a jaké jsou jeho funkce?

Lymfatický systém je soustava lymfatických orgánů a lymfatických cév, které prostupují všemi tkáněmi lidského těla a spojují je s lymfatickými orgány. Mezi lymfatické orgány patří brzlík (thymus - v dospělosti mizí), kostní dřev, slezina, lymfatické (mízní) uzliny, krční, nosní a patrové mandle a shluky lymfatické tkáně, která je součástí trávicího a dýchacího ústrojí. Převažujícím typem buněk, ze kterých se lymfatický systém skládá, jsou bílé krvinky zvané **lymfocyty**.

Lymfatickými cévami proudí **míza (lymfa)** – bezbarvá až mléčně zbarvená tekutina, která vzniká v mezibuněčných prostorech tkání z tkáňového moku. Do průběhu mízních cév jsou na určitých místech uloženy mízní uzliny, kterými všechna lymfa protéká a „čistí“ se v nich. **Lymfatické uzliny** se vyskytují ve větších skupinách v určitých oblastech lidského těla. Hlavními místy jejich nakupení jsou oblasti krku, podpaží, třísla, dutina břišní, kde jsou podél velkých cév, mezihrudí a okolí páteře. Lymfatické uzliny nejsou za běžných okolností hmatné. K jejich zvětšení dochází nejčastěji při infekcích nebo nádorových onemocněních. Jedním z onemocnění, které mnohdy způsobuje výrazné zvětšení lymfatických uzlin je i chronická lymfatická leukemie. Tuto nemoc může provázet i zvětšení sleziny a jater.

Lymfatický systém zajišťuje zpětný transport vody a odpadních látek z tkání zpět do krve a jako součást imunitního systému se podílí na obraně lidského těla proti infekčním i neinfekčním nemocem.

Leukemie – onemocnění kostní dřevě

Co je to leukemie?

Leukemie je obecný název pro skupinu **onemocnění kostní dřevě**, která jsou charakteristická nekontrolovaným množením či sníženým zánikem nádorově změněných krvetvorných buněk. Tyto buňky se postupně vyplavují z kostní dřevě do krve. Ve své podstatě se jedná o **onkologické onemocnění** (rakovinu imunitního či krevního systému). Příčinou této choroby jsou mutace (změny) genů v krvetvorných buňkách. Naprostá většina leukemických buněk vychází ze zárodečných buněk bílýchrvinek. Jen malá skupina onemocnění vzniká ze zárodečných buněk červenýchrvinek či krevních destiček. Leukemické buňky jsou buňky

funkčně neplnohodnotné, neplní funkci zdravých krevních buněk. Jejich obrovské množství navíc postupně utlačuje tvorbu normálních krvinek, jejichž počet je tak v době diagnózy významně snížen.

Typy leukemie

Znalost přesného typu leukemie je rozhodující pro zhodnocení prognózy onemocnění a výběr správného typu léčby:

Při diagnóze nás zajímá, jestli se jedná o leukemii:

- Akutní nebo chronickou
- Myeloidní nebo lymfocytární

Akutní a chronická leukemie

V případě **akutní** leukemie dochází k nekontrolovanému množení nezralých zárodečných buněk kostní dřeně, tzv. blastů. **Blasty** postupně utlačují tvorbu všech krvinek a vyplavují se do krve. Akutní leukemie vzniká často z plného zdraví během několika málo týdnů, postupuje velmi rychle. Bez léčby přežívá většina pacientů pouze několik týdnů či málo měsíců. Některé typy akutních leukemií jsou dobře léčebně ovlivnitelné a pacienti mohou být vyléčení.

Leukemické buňky v případě **chronické** leukemie sice vyžívají a vypadají jako zralé krvinky, jejich základní funkce jsou však poškozeny. Tyto leukemické buňky přežívají déle než zdravé bílé krvinky, hromadí se v kostní dřeni a utlačují normální krvetvorbu. Pacienti dlouho nemají žádné potíže, diagnóza je často náhodná při vyšetření krevního obrazu. Pacienti přežívají bez léčby i několik let. Léčebně se daří často nemoc na dlouhou dobu stabilizovat, oproti akutním leukemiím je však menší šance na úplné vyléčení.

Myeloidní a lymfocytární leukemie

Druhým rozhodujícím faktorem je typ zárodečné buňky, která se změní v leukemickou buňku.

V případě **myeloidní** leukemie je postižena zárodečná buňka tzv. myeloidní řady, ze které se u zdravého člověka vyvíjejí typy bílých krvinek označované jako granulocyty a monocyty

(eventuálně další). Řadíme zde také vzácné případy, kdy je postižena zárodečná buňka pro červené krvinky a krevní destičky.

Lymfocytární leukemie se vyvíjí z odlišného typu bílých krvinek – lymfocytů a jejich zárodečných buněk.

Na základě výše uvedeného rozdělení můžeme zjednodušeně leukemii zařadit do jedné z těchto 4 hlavních typů:

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL)	Akutní myeloidní leukemie (AML)
Chronická lymfocytární leukemie (CLL)	Chronická myeloidní leukemie (CML)

Chronická lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie je **nádorové onemocnění**, které vychází z **bílých krvinek**, kterým říkáme **lymfocyty**. Vzniká z B-lymfocytů. Podkladem onemocnění je nádorová přeměna zralých lymfocytů v buňky nádorové, které se vyznačují dlouhou životaschopností, a také vyšší schopností množení než lymfocyty, u kterých k nádorové přeměně nedošlo. Nádorově přeměněné buňky se vymykají kontrole celého organismu, neplní funkce, ke kterým byly původně určeny, množí se, nepodléhají zániku a poškozují organismus. Postupně tak dochází k **hromadění nádorových buněk** v organismu. Nádorové buňky prostupují orgány lidského těla (nejčastěji lymfatické uzliny, slezinu a játra) a jsou vždy v kostní dřeni, v níž utiskují zdravou krevtvorbu. To má za následek nedostatek zdravých bílých a červených krvinek a krevních destiček.

Chronická lymfocytární leukemie je nádorovým onemocněním, které postihuje převážně pacienty ve vyšším věku (medián věku při diagnóze je 65 let, nemoc nebyla popsána u dětí a osob mladších 25 let). Téměř výhradně nemocí trpí běloši. Jde o **nejčastější typ leukemie** ve vyspělých zemích (v Evropě a ve Spojených státech amerických). Muži jsou tímto onemocněním postiženi dvakrát častěji než ženy. Každoročně je u nás popsáno asi 6 nových případů této leukemie na 100 000 obyvatel.

Co způsobuje chronickou lymfocytární leukemii?

I přes intenzivní vědecké bádání dosud bohužel nevíme, co onemocnění vyvolává a proč se u někoho toto onemocnění rozvine a u jiného nikoliv. Nelze říct, že by byl známý nějaký konkrétní zevní vliv, chemická látka nebo druh stravy, který by nemoc s určitostí vyvolával. Podobně jako jiné leukemie vyskytující se v našich zemích není ani chronická lymfocytární leukemie infekčním onemocněním, a proto nemůže být přenesena z pacienta na zdravého jedince.

Víme ale, že u chronické lymfocytární leukemie hrají při vzniku nemoci roli změny v krvetvorných buňkách i v mikroprostředí, v němž se tyto buňky nachází. V buňkách dochází k **mutacím deoxyribonukleové kyseliny (DNA)**. Tyto mutace se v průběhu času kumulují, až dojde k rozvoji nemoci. Nelze vyloučit, že k rozvoji nemoci přispívají i antigeny (struktury v prostředí okolo nás, s nimiž se běžně setkáváme a proti nimž jsou zacíleny buňky imunitního systému), které vedou k přemrštěné reakci B-lymfocytů, což je jedna ze složek imunity a z níž chronická lymfocytární leukemie vzniká.

Rodinný výskyt chronické lymfocytární leukemie je vzácný, ale bylo prokázáno, že **příbuzní** pacienta mají až třikrát vyšší pravděpodobnost onemocnění touto chorobou či jiným nádorovým onemocněním lymfatického systému, než lidé, u jejichž příbuzných se toto onemocnění nevyskytlo.

Příznaky chronické lymfocytární leukemie

Chronická lymfocytární leukemie je onemocněním, které se většinou rozvíjí a postupuje velmi pomalu, a proto je často jeho záchyt v časných stádiích náhodný – například při preventivním vyšetření **krevního obrazu**. Typické pro nemoc je dlouhé roky a někdy až desetiletí trvající **bezpříznakové období**, kdy jsou jedinými známkami onemocnění abnormality v krevním obraze.

Jedním z prvních příznaků, které pacient s postupem nemoci pozoruje, je nebolestivé **zvětšení** některé **lymfatické uzliny** či uzlin na krku, v tříselech nebo v podpaždí.

Přvotní obtíže nemocného s chronickou lymfocytární leukemií mohou být i jiné. To závisí na postižení dalších orgánů a orgánových systémů. Mohou se například objevit bolesti břicha,

zvětšení jeho objemu, pocit plnosti a tlaku v břiše při zvětšení sleziny nebo zažívací obtíže při postižení trávicího ústrojí. Méně často obtíže vyplývají z postižení ledvin, prostaty, kůže a dalších orgánů, které toto onemocnění může také vzácně postihnout.

Známkou **pokročilosti** onemocnění bývají celkové projevy chronické lymfocytární leukemie, pro něž také někdy nemocní přicházejí k lékaři. K celkovým projevům nemoci patří:

- horečka nad 38 °C
- noční pocení – často s nutností výměny nočního prádla
- větší úbytek hmotnosti (více jak 10 % hmotnosti za půl roku)
- celková slabost, únavnost, dušnost, bledost, bušení srdce, hučení v uších nebo bolesti na hrudi (projevy nedostatku červeného krevního barviva při nedostatečné tvorbě červených krvinek)

V důsledku **nedostatku krevních destiček** a z toho plynoucí poruchy krevního srážení se u pacientů mohou vyskytnout obtížně stavitelná krvácení z ran, nosu nebo krvácivé projevy na kůži a na sliznicích (snadná tvorba krevních podlitin bez působení většího mechanického násilí, tečkovitá krvácení).

Projevem **poruchy funkce imunitního systému** jsou často dlouhodobě přetrvávající a stále se opakující infekční onemocnění, která pacienta sužují i přes dobře vedenou protiinfekční léčbu. Dalším projevem poruchy imunitního systému jsou abnormální imunitní reakce, které jsou namířené proti vlastnímu tělu. Jde například o tvorbu protilátek proti složkám krve nebo i proti jiným orgánům.

Jak je chronická lymfocytární leukemie diagnostikována

Pro stanovení diagnózy chronické lymfocytární leukemie je nutné provést řadu vyšetření. Základním vyšetřením je **laboratorní vyšetření vzorku krve**. V krevním obraze pacientů je nalezen zvýšený počet bílých krvinek – lymfocytů. Počet lymfocytů charakteristického fenotypu přesahující hodnotu $5 \times 10^9/l$ krve je hlavním kritériem diagnózy nemoci.

Dalším vyšetřením je vyšetření krve na speciálním přístroji – průtokovém cytometru, který je schopen detekovat typické znaky nádorových buněk chronické lymfocytární leukemie, které se nachází na jejich povrchu.

Nezbytnými vyšetřeními se v současnosti stávají cytogenetické a molekulárně genetické **vyšetření nádorových buněk**, která zpřesňují prognózu nemocných. Cytogenetickým vyšetřením zjišťujeme, jak vypadají chromozomy v buňkách chronické lymfocytární leukemie, molekulárně genetickým vyšetřením hledáme abnormality genů v nádorových buňkách.

Vyšetření kostní dřeně není nezbytnou součástí diagnostiky chronické lymfocytární leukemie. Pokud je v některých případech nutné, kostní dřeň (dřeňová krev) se odebírá z hrudní kosti (sternální punkce) nebo z kyčelní kosti (trepanobiopsie kosti kyčelní). Trepanobiopsií je odebírán nejen vzorek dřeňové krve, ale rovněž malý váleček kostní dřeně široký asi 2 mm a dlouhý 1-2 cm. Oba zákroky jsou prováděny speciálními jehlami ambulantně v místním znecitlivění. Podrobné informace o těchto vyšetřeních vždy podá ošetřující lékař.

Kromě vyšetření krve a kostní dřeně mohou být provedena vyšetření zobrazovacími metodami: ultrazvukem nebo počítačovou tomografií (CT).

Ultrazvukové vyšetření dutiny břišní je vyšetřením, které umožní pomocí speciální sondy, pracující na principu odrazu ultrazvukových vln jednotlivými tkáněmi lidského těla, posoudit orientačně stav jater, sleziny, uzlinových oblastí a dalších orgánů, které mohou být při onemocnění chronickou lymfocytární leukemií postiženy.

CT vyšetření hrudníku, břicha a pánve, je podrobným vyšetřením využívajícím podobně jako klasické RTG vyšetření rentgenového záření. Obrazy získané tímto vyšetřením jsou zpracovány počítačem, který umožňuje prostorové zobrazení vnitřních orgánů a dokonalejší posouzení jejich stavu a možného postižení.

U pacientů s chronickou lymfocytární leukemií je vhodné sledovat i hladiny protilátek v krvi. Nemocným, kteří mají jejich nedostatek a mívají opakované infekční komplikace, je vhodné tyto protilátky dodávat formou infuzí.

Výše uvedená vyšetření patří mezi standardně prováděná vyšetření při podezření na onemocnění chronickou lymfocytární leukémií. Před zahájením vlastní léčby mohou být provedena na doporučení ošetřujícího lékaře podle celkového klinického stavu nemocného ještě vyšetření další (vyšetření srdce, funkce plic, funkce ledvin, cukrovky atd.).

Všechna uvedená vyšetření se mohou opakovat i během sledování onemocnění, neboť je známo, že charakter nemoci a buněk nemoci se v průběhu času mění. Buňky choroby mohou některé abnormality získávat.

Stanovení rozsahu a prognózy chronické lymfocytární leukémie

Stanovení rozsahu onemocnění

Jak už bylo v tomto textu dříve uvedeno, chronická lymfocytární leukémie je onemocnění, které se většinou rozvíjí a postupuje pomalu. Před rozhodnutím o zahájení léčby a správným výběrem léčebných možností je nezbytné znát rozsah a pokročilost onemocnění. K **určení stadia** (stupně pokročilosti onemocnění) jsou užívána různá klasifikační schémata.

Nejčastěji užívaným je schéma nazvané podle jejího autora – **Kanti Raie**. Rozlišuje pět klinických stádií chronické lymfocytární leukémie:

- Stádium 0 – charakterizované pouze zvýšeným počtem lymfocytů v krvi a kostní dřeni
- Stádium I – mimo zvýšeného počtu lymfocytů je přítomno i nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin
- Stádium II – k výše uvedeným nálezům se přidružuje i zvětšení sleziny a/nebo jater v důsledku jejich postižení nádorovým procesem
- Stádium III – dochází k poklesu červeného krevního barviva (anémie; hemoglobin pod 110 g/l)
- Stádium IV – dochází k poklesu krevních destiček (trombocytů; krevní destičky pod $100 \times 10^9/l$)

K římským číslicím přidáváme při určení stádia i písmeno A nebo B. A v případě, že nejsou přítomny celkové projevy onemocnění (zvýšená teplota, váhový úbytek, noční pocení) a písmeno B v případě, že tyto příznaky přítomny jsou.

Této klasifikaci se podobá systém podle Bineta, jenž je někdy užíván jako alternativa systému Raiova:

Stádium	Nález v krvi	Postižení uzlin
A	hemoglobin ≥ 100 g/l a trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$	0-2 postižené oblasti
B	hemoglobin ≥ 100 g/l a trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$	3 a více oblastí
C	hemoglobin < 10 g/l a/nebo trombocyty $< 100 \times 10^9/l$	libovolný počet

Určení rozsahu nemoci je velmi důležitý parametr, podle kterého se řídí zahájení terapie. Léčíme totiž většinou pouze nemocné stádia III nebo IV podle Raie, nebo stádia C podle Bineta, případně nemocné s B symptomy (se zvýšenou teplotou, váhovým úbytkem nebo nočním pocením).

Stanovení prognózy onemocnění

Ke stanovení prognózy nemoci používáme v současnosti především **cytogenetické nálezy** (změny chromozomů) a nálezy **molekulárně genetické** (změny genů) v nádorových buňkách. Podle těchto změn můžeme odhadnout, zda bude nemoc vyžadovat léčbu, jak rychle se bude po léčbě vracet a rovněž nám tyto parametry pomáhají v nalezení optimální léčebné strategie.

Chromozomální změny jako prognostické faktory

Až u 80 % pacientů s chronickou lymfocytární leukémií lze najít v nádorových buňkách chromozomální abnormality. Nejčastějšími chromozomálními abnormalitami jsou:

Delece (chybění) dlouhého raménka chromozomu 13 (del 13q). Del 13q bez další chromozomální abnormality je spojena s dobrou prognózou nemoci.

Trizomie chromozomu 12 (jeden nadpočetný chromozom 12). Trizomie 12 je spojena se střední prognózou. Pokud je spojena s jinou chromozomální změnou, tak má vyšší riziko nutnosti terapie, než když je tato změna samostatná.

Delece (chybění) dlouhého raménka chromozomu 11 (del 11q). Tato změna je spojena s horší prognózou a nutností léčby nemoci.

Delece (chybění) krátkého raménka chromozomu 17 (del 17p). Na krátkém raménku chromozomu 17 se nachází tumor supresorový (nádorové buněčné potlačující) gen *TP53*. Lidé s chronickou lymfocytární leukémií a del 17p mají onemocnění s vysokým rizikem nutnosti léčby a se špatnou léčebnou odpovědí na většinu chemoterapeutik a některých monoklonálních protilátek. Tito pacienti musí být léčeni odlišným způsobem než zbylí pacienti s chronickou lymfocytární leukémií.

Molekulární změny jako prognostické faktory

Z těchto faktorů jsou nejdůležitější mutační stav genu pro těžký řetězec imunoglobulinů (IgVH) a mutace genu *TP53*.

Pacienti s mutovaným IgVH mají prognózu lepší než nemocní s nemutovaným IgVH. IgVH gen slouží k tvorbě protilátek a mutuje fyziologicky v B-lymfocytech, aby tyto lymfocyty tvořily protilátky proti konkrétnímu antigenu. Pokud chronická lymfocytární leukémie vznikla z B-lymfocytu, který má mutovaný IgVH gen, znamená to, že jde o nemoc vzniklou ze zralejšího B-lymfocytu.

Význam mutací genu *TP53* je shodný s významem delece krátkého raménka chromozomu 17 (del 17p). Viz výše.

Další faktory ovlivňující prognózu nemoci

Velmi důležitým parametrem, podle něhož posuzujeme prognózu nemoci, je **léčebná odpověď**. Má-li pacient dobrou léčebnou odpověď, která trvá dlouho dobu (většinou je za hranici dlouhé léčebné odpovědi považováno období 2 let po ukončení terapie), pak je prognóza jeho choroby lepší než u pacienta s krátkou léčebnou odpovědí nebo u nemocného zcela bez léčebné odpovědi.

Jak je chronická lymfocytární leukemie léčena

Chronická lymfocytární leukemie je nádorové onemocnění, které je v současné době **dobře léčitelné**, avšak které při současném vědeckém pokroku zatím většinou neumíme úplně vyléčit. Dobře zvolenou a vedenou léčbou lze ale toto onemocnění dostat pod kontrolu na dlouhé roky až desetiletí a zajistit tak pacientům kvalitní a po všech stránkách plnohodnotný život.

Jak už bylo dříve v tomto textu uvedeno, chronická lymfocytární leukemie je většinou pomalu se rozvíjející onemocnění, které má dlouhé bezpříznakové období. Proto není nezbytně nutné zahájit léčbu v počátečních stádiích nemoci. Zahájení léčby v těchto méně pokročilých stádiích nepřináší pro pacienty lepší léčebný efekt ani prodloužení života, v některých případech by takové neuvážené zahájení léčby mohlo mít naopak efekt opačný. Léčbu indikujeme především nemocným v pokročilých stádiích nemoci (Rai III a IV nebo Binet C). Zde je nutné uvést, že vysoká hladina bílých krvinek není sama o sobě důvodem k zahájení terapie.

Léčbu je nutné zahájit asi u 50 % pacientů s chronickou lymfocytární leukemií. Zbývá polovina terapii nikdy nepotřebuje.

Cílem léčby je zpomalit růst nádorových buněk, dosáhnout dlouhého období remise nemoci (nejsou žádné známky onemocnění podle základních laboratorních a klinických vyšetření), prodloužit přežití a umožnit pacientům vykonávat jejich běžné aktivity.

Základem léčby je **chemoterapie**, i když v současnosti se do léčby chronické lymfocytární leukemie dostávají i jiné léky, které nemají charakter cytostatik. Jsou to například protilátky proti nádorovým buňkám (monoklonální protilátky). Radioterapie je používána jen ojediněle.

Transplatace kostní dřeně od dárce (příbuzného nebo nepříbuzného) není standardní metodou léčby většiny pacientů, ale u nemocných s nemocí nepříznivé prognózy by měla být vždy zvažována jako jedna z terapeutických možností.

Ošetřující ambulantní lékař by měl sledovat průběh onemocnění a na základě výsledků provedených vyšetření doporučit zahájení, nebo naopak nezahájení léčby.

Léčba chronické lymfocytární leukemie je zpravidla zahájena, když nemoc výrazně a rychle postupuje, jsou-li přítomny celkové příznaky (tzv. B příznaky), je-li přítomno velké zvětšení jater, sleziny a uzlin, které pak činí mechanické obtíže v dutině břišní a mezihrudí, dochází-li k poklesu červených krvinek (erytrocytů) či krevních destiček (trombocytů) nebo k opravdu extrémnímu vzestupu počtu bílých krvinek (lymfocytů) v krevním obraze.

Základní léčebné postupy

Chemoterapie je jednou ze **základních** možností léčby tohoto nádorového onemocnění. Jejím principem je podávání syntetických látek, kterým říkáme **cytostatika**, tedy léků, které zastavují buněčný růst. Tyto léky jsou podávány ve formě tablet, nitrožilních injekcí a infuzí. Látky takto podané se dostávají krevním oběhem do všech tkání lidského těla a ničí zde nádorové buňky. Cytostatika používaná při chemoterapii nejsou bohužel specifická pouze pro nádorové buňky, ale poškozují (přechodně) i zdravé buňky tkání. Z tohoto poškození zdravé tkáně plynou i nežádoucí účinky chemoterapie. Principem chemoterapie je tedy zničení populace nádorových buněk v těle pacienta spolu s co nejmenším poškozením zdravých tkání.

Nežádoucí účinky chemoterapie se liší v závislosti na typu a dávce užitého cytostatika. Pro zvýšení účinku cytostatik a zároveň snížení intenzity nežádoucích projevů léčby se ve většině případů používá kombinace více cytostatik. Jedná se tedy o kombinovanou cytostatickou léčbu.

Chemoterapie bývá podávána ve většině případů v určitých časových intervalech, kterým říkáme cykly (období mezi dvěma podáními chemoterapie). Toto období umožňuje vyloučení cytostatik z pacientova těla a regeneraci organismu tak, aby byl schopen podstoupit další léčbu. Podle typu a dávky užitých cytostatik v kombinované léčbě je chemoterapie podávána ambulantně (méně agresivní cytostatické léčebné režimy) nebo za hospitalizace.

K nejčastějším nežádoucím účinkům chemoterapie patří:

- **nevolnost**, zvracení, průjemy, nadýmání a další zažívací obtíže – současná medicína však nabízí širokou škálu léků, které těmto nežádoucím účinkům zabrání nebo je minimalizují,
- **vypadávání vlasů** a ochlupení – jedná se pouze o přechodný stav, jehož intenzita závisí na typu použitých cytostatik, po vysazení chemoterapie se růst vlasů a chlupů upraví,
- **poškození sliznic** (mukozitida) – buňky trávicího ústrojí od dutiny ústní až po konečník jsou podobně jako buňky nádorové velmi vnímavě k podání cytostatik, která je poškodí, což se může projevit obtížemi při polykání, afty, bolestí v ústech, průjemem, bolestmi při odchodu stolice,
- **infekční komplikace** – častým a nejvíce rizikovým nežádoucím účinkem léčby cytostatiky, který je způsoben přechodným nedostatkem bílých krvinek (leukocytů) a poruchou jejich funkce v období několika dnů až týdnů po podání chemoterapie,
- **poškození krevetvorby** – jeho projevem je nedostatek funkčních krvinek v krvi; jedná se zvláště o nedostatek červených krvinek (erytrocytů), který způsobuje tzv. anemický syndrom (únava, slabost, bušení na hrudi, bledost, dušnost, hučení v uších aj.) a dále nedostatkem krevních destiček (trombocytů) a s tím spojené zvýšené riziko krvácení. Při poklesu červených krvinek a krevních destiček pod kritickou mez může být přistoupeno k podání krevních transfuzí.

Většina chemoterapeutik podávaných pacientům s chronickou lymfocytární leukémií má nežádoucí účinky poměrně malé a může probíhat v naprosté většině případů ambulantně.

K chemoterapeutikům používaným v léčbě chronické lymfocytární leukémie patří fludarabin, bendamustin, chlorambucil, cyklofosfamid, vikristin nebo doxorubicin. Viz níže.

Radioterapie je léčebnou metodou, která využívá **ionizujícího záření** zastavující růst nádorových buněk. V léčbě chronické lymfocytární leukémie je **doplňkovou metodou**. Využívána je zejména při extrémním zvětšení sleziny, která působí mechanické obtíže, nebo

obtíže funkčního rázu (zvýšené odstraňování krevních destiček, které se projeví jejich nedostatkem). Slezina je ozařována v několika sezeních na oddělení radiační onkologie.

Kortikoterapie, podávání léků jako dexamethason, prednison nebo metylprednisolon, se používá v případech tvorby abnormálních protilátek namířených proti vlastnímu tělu nemocného (autoprotilátek), protilátek, které napadají složky krve nebo jiné orgány, nebo v některých specifických případech velmi pokročilých chronických lymfocytárních leukemií.

Imunoterapie je moderní léčebnou metodou využívající schopností vlastního imunitního systému v ničení nádorových buněk. V současné době je v léčebné praxi užíváno několik protilátek namířených proti nádorovým buňkám (např. rituximab, obinutuzumab, ofatumumab nebo alemtuzumab). Protilátky jsou v léčbě chronické lymfocytární leukemie používány samostatně nebo jako součást kombinované chemoterapie, jejíž účinky podporují.

Transplantace krvetvorné tkáně (kostní dřeně) není v současné době standardní léčebnou metodou chronické lymfocytární leukemie u většiny nemocných. Avšak v případech, kdy onemocnění rychle postupuje a již od počátku neodpovídá dostatečně na standardní léčbu, nebo je spojené s cytogenetickými či molekulárními znaky nepříznivé prognózy, je vhodné zařadit pacienta do transplantačního programu, splňuje-li další podmínky transplantace – především mladší věk a malé množství přidružených onemocnění.

Transplantační léčba je prováděna jen na specializovaných pracovištích, která jsou dostatečně technicky vybavena, a která mají s tímto typem léčby dostatek zkušeností.

Principem transplantace krvetvorné tkáně je možnost použití intenzivnější a agresivnější chemoterapie a radioterapie, které mají větší účinek na nádorové onemocnění, které však kromě výše uvedeného efektu také zásadním způsobem poškozují krvetvorbu pacientova organismu a v konečném důsledku vedou až k jejímu úplnému zničení.

Převod krvetvorné tkáně dárce, který je prováděn formou nitrožilní infuze, nám umožňuje ztracenou krvetvorbu obnovit a imunitními mechanizmy eliminovat zbytkové onemocnění.

U chronické lymfocytární leukemie využíváme alogenní transplantace (od příbuzného nebo nepříbuzného dárce). Tímto postupem lze nemoc dokonce vyléčit.

Nové léky a postupy. Do léčby chronické lymfocytární leukemie zasáhla v posledních letech řada převratných objevů. Do praxe byly uvedeny a jsou nadále uváděny léky, které dokážou navodit léčebnou odpověď i u nemocných, kde všechny předešlé postupy selhaly. Tyto léky jsou označovány jako **inhibitory** BCR signalizace (ibrutinib, idelalisib) nebo inhibitory proteinu Bcl-2 (venetoclax). K novým léčebným postupům patří i intenzivně zkoumané T-lymfocyty s chimerickým receptorem proti-B lymfocytům, které lze připravit a lze jimi navodit léčebnou odpověď i u pacientů s pokročilou chronickou lymfocytární leukemií.

Nutno ale poznamenat, že i tyto nové léky nedokážou onemocnění vyléčit a že nejsou prosty nežádoucích účinků, který bývají závažné a někdy srovnatelné i s chemoterapií (infekce, poklesy hodnot zdravých krvinek, průjmy, postižení plic a další).

Vybrané léčebné postupy podrobněji

Sledování (watch and wait strategie)

Lidé s chronickou lymfocytární leukemií, kteří mají **minimální změny v krevním obraze** a nemají žádné symptomy nemoci, jsou jen **sledováni** (většinou přichází na návštěvy na hematologii 1x za 3–6 měsíců). Testování krevního obrazu během kontrol a vyšetření lékařem umožní časně rozpoznání progresu nemoci. Sledovaným pacientům je doporučováno kontaktovat jejich ošetřujícího lékaře i mimo termíny plánovaných kontrol v případě teploty nebo infekce, či při jiném zhoršení zdravotního stavu. Pokud se jedná o progresi nemoci, je následně zahájena léčba. Pro většinu lidí je nepříjemné, je-li jim oznámena diagnóza nádorové nemoci a zároveň se dozvedí, že léčba nebude zahájena. Strategie sledování je ale standardním léčebným postupem pro pacienty **bez symptomů** nemoci a bez laboratorních známek pokročilosti choroby. Bylo provedeno mnoho studií srovnávajících sledování s časným zahájením protinádorové léčby u pacientů s nízkou rizikovou chronickou lymfocytární leukemií. Do současnosti nebyl prokázán žádný prospěch časně léčby. Několik studií potvrdilo, že použití alkylačních látek u pacientů v časném stadiu nemoci nevede k prodloužení přežití. Je zde také riziko vedlejších účinků a komplikací léčby. Pacienti si mohou získat rezistenci na protinádorovou léčbu a v budoucnosti by opakované použití stejné terapie již nevedlo k léčebnému efektu. Je na lékaři, aby nemocnému tato fakta důkladně osvětlil.

Imunoterapie monoklonálními protilátkami

Monoklonální protilátky jsou jednou ze značně rozšířených možností imunoterapie chronické lymfocytární leukemie. Jde o protilátky připravené uměle. Tyto protilátky se vážou na struktury na povrchu nádorových buněk, **aktivují imunitní systém** nemocného a dokážou s jeho pomocí zničit většinu nádorových lymfocytů.

Mezi monoklonální protilátky používané u chronické lymfocytární leukemie patří protilátky proti znakům CD20 a CD52.

Protilátky proti znaku CD20

K těmto protilátkám patří rituximab (Mabthera), obinutuzumab (Gazyvaro) či ofatumumab (Arzerra). Všechny tyto protilátky jsou používány především v kombinaci s chemoterapií, případně s dalšími léky.

Monoklonální protilátky jsou podávány v infuzích do žíly. Podání této infuze může trvat i několik hodin. Vedlejšími účinky léčby jsou alergické reakce během infuze a několik hodin po jejím ukončení.

Projevy alergické reakce mohou být jen mírné (třesavka, teplota, nevolnost, zarudnutí kůže, únava a bolesti hlavy) nebo závažnější (bolest na hrudníku, dušnost, kašel, rychlá činnost srdce, pomalá činnost srdce, vysoký či nízký krevní tlak, otok obličeje a jazyka, točení hlavy). Z důvodu prevence alergických projevů jsou před každou infuzí monoklonální protilátky podávány léky bránící vzniku těchto obtíží.

Všechny uvedené monoklonální protilátky mohou oslabením imunitního systému umožnit aktivaci infekce virem žloutenky typu B či virové infekce nervového systému.

Protilátka proti znaku CD52

Na antigen CD52 je cílená protilátka alemtuzumab (Campath). Alemtuzumab je vhodný pro léčbu nemocných s návratem (relapsem) onemocnění nebo s delecí krátkého raménka chromozomu 17 či mutací genu *TP53*.

Alemtuzumab je podáván v infuzi do žíly nebo v podkožní injekci několikrát týdně. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou třesavka, teplota, nevolnost a zarudnutí v místě injekce. Při podkožním podání je obvyklým nežádoucím účinkem jen zarudnutí v místě aplikace léku. Dalším vedlejším účinkem může být pokles hodnot zdravých bílých krvinek, což zvyšuje riziko bakteriálních a virových infekcí. Protibakteriální (antibiotika) a protivirové léky se podávají preventivně po celou dobu léčby alemtuzumabem a ještě nějakou dobu po ukončení jeho aplikací.

Nové léky

K novým lékům řadíme především ibrutinib, idelalisib a venetoklax.

Ibrutinib (Imbruvica) je lék, který blokuje aktivitu bílkoviny nazývané Brutonova kináza řídící buněčné dělení a pomáhající nádorové buňce dlouhodobě přežít. Používá se v léčbě rezistentní chronické lymfocytární leukemie především s defekty 17p nebo mutacemi *TP53*. Tento lék je podáván v tabletách. Vedlejší účinky mohou zahrnovat průjem, nevolnost, zácpu, únavu, dušnost, otoky rukou a nohou, zarudnutí kůže, nízký počet krvinek, nebo infekce.

Idelalisib (Zydelig) je jiný druh nového léku, který blokuje bílkovinu, tzv. PI3K kinázu. Jeho indikace je stejná jako u ibrutinibu. Lék je užíván v tabletách dvakrát denně. V úvodu je podáván v kombinaci s rituximabem. Vedlejší účinky zahrnují průjem, teplotu, únavu, kašel, nevolnost, zápal plic, bolesti břicha, nízký počet krvinek, případně poruchu funkce jater, alergické reakce a zánět střeva.

Venetoklax (Venklyxto) je lék cílený na bílkovinu Bcl-2, která nádorovým buňkám napomáhá k delšímu přežití. Tento lék je zatím nasazován především nemocným, u nichž selhala léčba ibrutinibem a idelalisibem. Preparát je podáván formou tablet jedenkrát denně. Vedlejšími účinky léčby jsou rychlý rozpad nádorových buněk, nízký počet krvinek, průjem, nevolnost, plicní infekce a únava.

Základní terapeutické režimy

Jak již bylo uvedeno, léčba chronické lymfocytární leukemie zahrnuje především kombinace výše uvedených léků. Zde jsou základní z nich:

FCR – kombinace fludarabinu, cyklofosfamidu a rituximabu. Základní léčba pro první i další linie u mladších pacientů s chronickou lymfocytární leukémií bez delecce 17p nebo mutace genu TP53.

BR – kombinace bendamustinu a rituximabu především pro první linii starších nemocných nebo nemocných, kterým nelze z jiných důvodů podat terapii FCR.

R-clb – kombinace rituximabu a chlorambucilu v první i dalších liniích u starších nemocných.

Obi-clb – kombinace obinutuzumabu a chlorambucilu v první linii u starších nemocných.

RCD – kombinace rituximabu, cyklofosfamidu a dexamethasonu zejména pro nemocné s opakovanými návraty onemocnění. Tuto terapii lze podávat nemocným s delecí 17p či mutací TP53.

Alemtuzumab – léčba nemocných s nepříznivou prognózou včetně delecce 17p či mutace TP53.

Ibrutinib – léčba nemocných s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace TP53. Viz výše.

R-idelalisib – kombinace rituximabu s idelalisibem pro nemocné s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace TP53. Viz výše.

Venetoklax – lék pro nemocné s velmi nepříznivou prognózou nemoci včetně delecce 17p či mutace TP53. Viz výše.

Podpurná léčba

Podpurná léčba je u nemocných s chronickou lymfocytární leukémií směřována k zamezení problémů souvisejících s nádorovou nemocí a s komplikacemi léčby.

Podpurná léčba řeší především infekční komplikace a projevy nedostatku červených krvinek a krevních destiček.

Jako prevenci infekcí lze podávat infuze imunoglobulinů (protilátek; ale jiných, než jsou monoklonální protilátky využívané k léčbě), antibiotika či protivirové léky (například proti virům oparu, pásového oparu, viru žloutenky typu B nebo tak zvanému cytomegaloviru).

Výrazně snížené hodnoty červených krvinek nebo krevních destiček řešíme především transfuzemi těchto buněk.

V případě, že je pokles červených krvinek nebo krevních destiček způsoben automunitou, pak je takovýto pokles léčen kortikoidy, případně režimem RCD či dalšími léky (eltrombopag nebo romiplostin).

Léčebná odpověď a sledování pacientů po léčbě

Léčba pacientů je zaměřena zejména na potlačení příznaků a stabilizaci onemocnění. Pomocí moderní terapie jsme schopni navodit až několikaletou kompletní remisi (vymizení) onemocnění. Léčebnou odpověď je nutné hodnotit vždy nejdříve za 3 měsíce po posledním cyklu terapie. Stanovujeme ji na základě klinického vyšetření, hodnot krevního obrazu, případně také na základě vyšetření kostní dřeně a vyšetření počítačovou tomografií.

Hodnocení léčebné odpovědi je shrnuto v tabulce:

	Kompletní remise	Parciální (částečná) remise	Progrese
Skupina A (nádorová masa)			
Velikost uzlin	Pod 1,5 cm	Zmenšení o $\geq 50\%$	Zvětšení o $\geq 50\%$
Velikost jater	Nepřítomna	Zmenšení o $\geq 50\%$	Zvětšení o $\geq 50\%$
Počet sleziny	Nepřítomna	Zmenšení o $\geq 50\%$	Zvětšení o $\geq 50\%$
Počet lymfocytů v krvi	$< 4,9 \times 10^9/l$	Pokles o $\geq 50\%$	Vzestup o $\geq 50\%$
Nález v kostní dřeni	Normocelulární $< 30\%$ lymfocytů žádné	Redukce infiltrace o 50% nebo lymfoidní	Nezáleží

	neduly	noduly	
Skupina B (hematopoetický systém, nálezy v krvi)			
Trombocyty	> 100 x 10 ⁹ /l	> 100 x 10 ⁹ /l nebo vzestup o ≥ 50 %	Pokles o ≥ 50 %
Hemoglobin	> 110 g/l	> 110 g/l nebo vzestup o ≥ 50 %	Pokles o > 20 g/l
Neutrofilní granulocyty	> 1,5 x 10 ⁹ /l	> 1,5 x 10 ⁹ /l nebo vzestup o ≥ 50 %	Nezáleží

Životní styl u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Pacienti s chronickou lymfocytární leukemií, kteří nemusí být léčeni, nejsou ve svých životních aktivitách nijak omezováni. Také jejich praktiční a další lékaři k nim mohou přistupovat jako ke svým pacientům bez chronické lymfocytární leukemie. Praktičtí lékaři mají někdy obavu z očkování pacientů s chronickou lymfocytární leukemií proti nejrůznějším infekcím. Obecně platí, že pokud leukemie nevyžaduje léčbu, mohou být nemocní očkovaní. Vhodné je ale použití vakcín, které neobsahují živé mikroorganismy.

Platí, že vlastní průběh nemoci nelze příliš životním stylem ovlivnit ať již příznivě, tak nepříznivě. Samozřejmě ale zdravý životní styl je důležitý z mnoha dalších důvodů. Pokud by byla někdy v budoucnu u konkrétního nemocného nutná terapie, pak ji jistě lépe zvládne nemocný, který žije co nejzdravěji. Zdravý životní styl navíc pomáhá k tomu, že se lidé cítí lépe.

Především během **terapie** a po terapii je vhodné dobře a **zdravě jíst**, více se pohybovat, **cvičit**. Důležité je snížit konzumaci alkoholu, omezit kouření či přestat kouřit. Další změny života, které vedou k menšímu množství stresové zátěže, pomáhají k pocitu zdraví. Budete-li se cítit zdravější, budete rovněž zdravější.

Aktivita onemocnění a léčba mohou snížit chuť k jídlu a mohou vyvolávat pocit nevolnosti. Nemusíte mít potřebu jíst, což vede k poklesu hmotnosti, který zhoršuje mimo jiné obranyschopnost a působí pocit slabosti. Dobré je jíst častěji během dne malé porce jídla, odhadem každé 2-3 hodiny. Je vhodné dodržovat zvýšený příjem ovoce a zeleniny a mít dostatek tekutin.

Pravidelné cvičení, pohyb, chůze rovněž pomáhají odstranit řadu potíží včetně únavy. Extrémní únava je velmi častá v případě nádorových onemocnění i protinádorové léčby. U některých lidí může trvat velmi dlouhou dobu a nezlepší se odpočinkem, ale naopak pravidelným cvičením. Četné studie prokazují, že pacienti zapojení do odborně vedeného cvičebního programu, který je ušit na míru jejich aktuálnímu celkovému stavu, se cítí lépe fyzicky a také psychicky. Pokud jste velmi nemocní a nebudete fyzicky aktivní během léčby, dojde k prudkému poklesu vaší svalové síly. Nejlepší je začít s cvičením postupně a pozvolna a na dalším se radit s příslušným specialistou. Cvičení může zlepšit vaše fyzické a emoční zdraví, zlepšuje výkonnost kardiovaskulárního systému, pomáhá udržet správnou hmotnost, posilujete svaly, redukujete únavu a vede k získání síly, snižuje se riziko úzkosti a depresí, zvyšuje pravděpodobnost pocitu štěstí. Z dlouhodobého hlediska dokonce pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko rozvoje některých nádorových nemocí.

Kompletní klinický doporučený postup pro chronickou lymfatickou leukémií je dostupný na:

<https://kdp.uzis.cz/res/file/kdp-oponentura/kdp-azv-02-hsls-v.3-schvalena.pdf>