

# Przewlekła białaczka limfocytowa

# Przewlekłe białaczki limfocytowe

- Grupa chorób limfoproliferacyjnych wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów linii B lub rzadziej linii T i NK

# Przewlekła białaczka limfocytowa B komórkowa - definicja

- monoklonalna choroba limfoproliferacyjna, która charakteryzuje się gromadzeniem sprawiających wrażenie dojrzałych morfologicznie, ale niesprawnych czynnościowo limfocytów B we krwi obwodowej, szpiku kostnym, węzłach chłonnych i śledzionie
- Limfocyty te charakteryzują się obecnością powierzchniowych antygenów B-komórkowych CD19, CD20, CD23 oraz typowego dla limfocytów T antygeny CD5

# Kryteria rozpoznania

- Stwierdzenie przynajmniej  $5 \times 10^9/l$  monoklonalnych limfocytów B o immunofenotypie CD19+, CD20+, CD23+, CD5+ we krwi obwodowej

# Epidemiologia CLL

- Najczęstszy rodzaj białaczki- w Europie i Ameryce Północnej stanowi 25-30% wszystkich białaczek osób dorosłych
- Współczynnik zachorowalności 4/100 tys. osób rocznie (po 80rż ponad 30/100tys.osób rocznie)
- Mediana wieku rozpoznania zbliżona do 70 lat
- Mężczyźni chorują ok.2-krotnie częściej niż kobiety
- U ok. 10% osób zachorowania na CLL występują rodzinnie

# Patogeneza CLL

- W przewlekłej białaczce limfocytowej opisano liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, co znacznie przyczyniło się do poznania patomechanizmu choroby; etiopatogeneza pozostaje jednak nieznana.

# Patogeneza CLL

- Zmiany cytogenetyczne występują u ponad 80% chorych
  - Delecja części ramienia długiego chr.13 (del13q14-23.1) 55% chorych
  - Delecja części ramienia długiego chr.11 (del11q22.3-23.1) 18% chorych
  - Trisomia 12- u 16% chorych
  - Delecja części ramienia krótkiego chromosomu 17 (del17p13.1) 7% chorych
  - Delecja części długiego ramienia ch.6 (del 6q21-q23) 6% chorych

# Niekorzystne czynniki prognostyczne

- Del 17p
- Del 11q
- Zwiększona ekspresja CD38 ( w  $>30\%$  limfocytów),
- Zwiększona ekspresja ZAP70 (w  $>20\%$  limfocytów)



# Defekty immunologiczne w CLL

- Zmniejszone stężenie immunoglobulin we krwi (hipogammaglobulinemia)
- Dysfunkcje limfocytów T
- Zmniejszenie stężenia składowych dopełniacza
- Upośledzona prezentacja antygenów



Częstsze występowanie infekcji wirusowych i bakteryjnych

# Objawy kliniczne

- Początek bezobjawowy
- Osłabienie, bladość powłok
- Nawracające infekcje
- Skaza krwotoczna
- Gorączka, utrata masy ciała, nocne poty
- Limfadenopatia, hepato- splenomegalia
- Naciekanie płuc, skóry, tkanek miękkich...

# Naturalny przebieg choroby

- Wstępne rozpoznanie zwykle na podstawie przypadkowo wykrytej limfocytozy
- Zmienny przebieg kliniczny:
  - U części chorych łagodny przebieg i długie przeżycie nawet bez leczenia
  - U części przebieg agresywny i pomimo leczenia zgon w ciągu kilku lat
- Immunosupresja- infekcje oportunistyczne i nawracające zakażenia
- Choroby autoimmunologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość)

# Badania dodatkowe

- Morfologia:
  - Zawsze leukocytoza z bezwzględną limfocytozą powyżej 5 G/l
  - W zaawansowanych stadiach choroby: niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (z wyparcia i/lub autoimmunohemolityczna
- Badania biochemiczne:
  - Hipogammaglobulinemia

# Badania dodatkowe cd

- Rozmaz krwi obwodowej: limfocytoza (małe, dojrzałe limfocyty), cienie Gumprechta
- Biopsja aspiracyjna szpiku: nacieczenie dojrzałymi limfocytami (zwykle powyżej 30%)
- Trepanobiopsja: nacieczenie limfocytami
- Immunofenotyp: CD5+/CD19+/CD23+/CD20+, u części chorych CD38+; u 90% obecność immunoglobulin powierzchniowych (kappa, lambda)
- Badania cytogenetyczne - del 11, del 17
- Badanie obrazowe – rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej

# Ocena zaawansowania choroby - klasyfikacja wg Rai

Stopień zaawansowania		Średnie przeżycie (lata)
0	Limfocytoza krwi >5G/l,	>12,5
I	Kryteria stadium 0 + limfadenopatia	8
II	Kryteria stadium 1 + powiększenie wątroby i śledziony	6
III	Kryteria stadium 2 + niedokrwistość (Hb < 11g/dl)	1,5-2
IV	Kryteria stadium 3 + małopłytkowość (< 100 000 /ul)	1,5-2

# Leczenie

- Wyleczenie przewlekłej białaczki limfocytowej chemioterapią nie jest możliwe
- Celem terapii jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości
- Allograftacja komórek macierzystych- do rozważenia u młodszych chorych z obecnością niekorzystnych czynników prognostycznych (del 17)

Chorzy o niskim stopniu zaawansowania  
(st. 0, I, II wg Rai)

Objawy progresywnej  
postaci CLL ?

Tak

LECZENIE

Nie

Aktywna obserwacja  
(zasada „watch and wait“)



# Kryteria progresywnej postaci CLL

1. Postępująca niewydolność szpiku (niedokrwistość, małopłytkowość)
2. Masywne (>6cm poniżej łuku żebrowego) powiększenie śledziony
3. Masywna(>10cm) limfadenopatia
4. Postępująca limfocytoza (wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy <6 miesięcy)
5. Autoimmunologiczna niedokrwistość lub małopłytkowość ze złą odpowiedzią na sterydy
6. Objawy ogólne (przynajmniej jeden):
  - Utrata wagi powyżej 10% w ciągu 6 miesięcy
  - Znaczne osłabienie (stan ogólny  $\leq 2$  wg skali ECOG)
  - Gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$   $\geq 2$  tyg bez dowodu na infekcję
  - Nocne poty  $\geq 1$  miesiąc bez dowodu na infekcję

Chorzy o wysokim stopniu zaawansowania  
(st. III, IV wg Rai)

LECZENIE

Chorzy zakwalifikowani do leczenia

Obecność del 17 ?

Nie

FCR, FR, BR,  
Ibrutinib

Tak

Ibrutinib, HDMP + rituximab,  
Obinutuzumab + chlorambucil,  
Alemtuzumab ± rituximab,  
do rozważenia alloBMT

# Leki wykorzystywane w terapii CLL

- Glikokortykosteroidy
- Leki alkilujące- chlorambucyl, cyklofosfamid
- Analogi nukleozydów purynowych- fludarabina, kladrybina, pentostatyna
- Bendamustyna- analog puryn o właściwościach alkilujących
- Przeciwciała monoklonalne
  - anty CD20: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab
  - anty CD52: Alemtuzumab
- Ibrutinib - inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK)
- Idelalisib – hamuje 3-kinazę fosfatydyloinozytolu p110 $\delta$  (PI3K $\delta$ )

# Terapia skojarzona

- FCR lub FC (fludarabina + cyklofosfamid+/- rituximab)
- LP (chlorambucyl + prednizon)
- RCD (rituximab + cyklofosfamid + dexamethason)
- BR (bendamustyna + rituximab)
- HD-Metylprednizolon + rituximab,
- Obinutuzumab + chlorambucil
- Alemtuzumab± rituximab

# Przeszczepienie allogeniczne

- Jako pierwsza linia leczenia u chorych
  - z progresywną postacią choroby i del 17p
  - z zespołem Richtera
- Jako druga linia leczenia u chorych
  - bez odpowiedzi na leczenie FCR
  - z częściową odpowiedzią na FCR
- Obarczona dużym ryzykiem wczesnej śmierci i późnych powikłań
- Stosowana u chorych do 70 rż (zredukowane kondycjonowanie)

# Powikłania

- Zakażenia
  - Przyczyny: defekty immunologiczne, granulocytopenia, immunosupresyjne działanie leków przeciwnowotworowych
  - Bakteryjne zakażenia dróg oddechowych
  - Infekcje oportunistyczne (zwłaszcza po leczeniu alemtuzumabem)- CMV, Pneumocystis jireveci, Herpes simplex, mykobakterie, grzyby

# Powikłania cd.

- Choroby autoimmunologiczne:
  - Niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA)
  - Małopłytkowość immunologiczna (ITP)
  - Aplazja czysto czerwonokrwinkowa (PRCA)
  - Autoimmunizacyjna granulocytopenia (AIG)
  - Zespół Evansa: AIHA+ITP(+ w 50% AIG)



# Powikłania cd.

- Zespół Richtera – transformacja do postaci histopatologicznie bardziej złośliwej (DLBCL, białaczka prolimfocytowa, chłoniak Hodgkina)
- Nowotwory – rak skóry, płuca, czerniak złośliwy