

# Przewlekła białaczka limfocytowa

Krzysztof Warzocha

## Definicja

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

## Epidemiologia

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

## Etiopatogeneza

Wśród krewnych chorych na CLL stwierdza się około 7-krotny wzrost zachorowań na CLL i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaki limfoplazmocytowe i białaczkę włochatokomórkową. Poza predyspozycjami genetycznymi inne mechanizmy prowadzące do rozwoju choroby pozostają wciąż nieznanne. Charakterystyczne są liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne, a heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich (IgVH, *immunoglobulin heavy chain variable region*) i drugorzędowe zmia-

**Tabela 8. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej zależnie od stanu hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH)**

Charakterystyka	Niezmutowany fragment IgVH	Zmutowany fragment IgVH
Hipermutacje IgVH	> 98% konfiguracji zarodkowej	< 98% konfiguracji zarodkowej
Płeć	Częściej mężczyźni	Bez różnic
Potrzeba leczenia	Zwykle tak i wcześniej	Często nie, a jeśli tak, to późno
Podwojenie limfocytozy	Często < 12 miesięcy	Zwykle > 12 miesięcy
Ekspresja CD38	Zwykle > 30%	Zwykle < 30%
Ekspresja ZAP-70	Zwykle > 20%	Zwykle < 20%
Aktywność telomerazy	Wysoka	Niska
Częstość del 13q	26%	50%
Częstość del 11q	27%	4%
Częstość del 11q lub 17p	35%	7%
Częstość trisomii 12	19%	15%

ny genetyczne pozwalają wydzielić dwa podtypy choroby istotnie różniące się przebiegiem klinicznym (tab. 8):

- CLL z hipermutacją genów *IgVH* (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej < 98%), która występuje u ponad połowy chorych, ma zwykle łagodny przebieg kliniczny i przez wiele lat nie wymaga leczenia;
- CLL bez hipermutacji genów *IgVH* (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej > 98%), która zwykle już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem klinicznym. Dodatkowo częściej u tych chorych występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne.

Badania profilu ekspresji genów (GEP, *gene expression profile*), podobnie jak cechy morfologiczne i fenotypowe, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy oboma podtypami CLL. Profil ten jest najbliższy pregerminalnym limfocytom lub komórkom pamięci i różni się istotnie od limfocytów B ośrodków rozmnażania (patrz rozdziały *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*, *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*; ryc. 2).

Hipermutacja genów *IgVH* w komórkach białaczkowych może świadczyć o wcześniejszym kontakcie ich komórki prekursorowej z antygenem i następczą selekcją antygenowo swoistych limfocytów z identyczną konfiguracją receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). Dowodem na to jest częstsze, niż wynikałoby to z chaotycznej proliferacji limfocytów B, występowanie określonych sekwencji BCR w klonach komórek białaczkowych. I tak, repertuar genów odcinka zmiennego *IgVH* w komórkach CLL wykazuje pewną nadreprezentatywność w zakresie regionów *IgVH* 1-69, *IgVH* 4-34, *IgVH* 3-7, a zwłaszcza *IgVH* 3-21. Istnieją przesłanki, że antygenem powodującym tę selektywność może być czynnik egzogenny występujący w określonym środowisku, czego dowodem może być zróżnicowanie geograficzne występowania CLL. Alternatywnie może to świadczyć o wywodzeniu się limfocytów białaczkowych z klonu limfocytów autoreaktywnych, czego potwierdzeniem może być częste występowanie epizodów powikłań autoimmunologicznych w przebiegu CLL pod postacią niedokrwistości

(AIHA, *autoimmune hemolytic anemia*), małopłytkowości (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*), AIHA z ITP (zespół Evansa) i rzadziej neutropenii (AIN, *autoimmune neutropenia*) lub czystoczerwonokrwinkowej aplazji szpiku (PRCA, *pure red cell aplasia*).

## Objawy kliniczne

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny i często bezobjawowy. Około 30% chorych w chwili rozpoznania nie ma żadnych objawów choroby i zgłasza się do lekarza wyłącznie z powodu limfocytozy wykrytej w morfologii krwi obwodowej zleconej jako rutynowe badanie kontrolne. W rozmazie krwi stwierdza się charakterystyczne komórki białaczkowe, małe, dojrzałe limfocyty z wyraźną granicą cytoplazmy i gęstym jądrem i liczne fragmenty rozpadłych niedojrzałych limfocytów (cienie Gumprechta).

U pozostałych chorych na CLL objawy — zależnie od zaawansowania choroby — mogą być różne i niespecyficzne, w tym przede wszystkim występuje niebolesna uogólniona limfadenopatia (szyjna, nadobojczykowa, pachowa, pachwinowa) i zmęczenie. U innych chorych podstawowym problemem klinicznym mogą być powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne (AIHA, ITP, zespół Evansa, AIN, PRCA), hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm. Cytopenie we krwi obwodowej częściej jednak związane są z wyparciem prawidłowego utkania szpikowego przez komórki białaczkowe, co wymaga potwierdzenia w badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego. Zajęcie innych narządów (nerki, płuca, przewód pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy) rzadko jest objawowe i jest głównie obserwowane w materiale sekcyjnym.

Objawy ogólne choroby, takie jak stany gorączkowe, chudnięcie i potliwość, występują stosunkowo rzadko (ok. 10% chorych) i często towarzyszą progresji klinicznej i histopatologicznej CLL w inną postać nowotworu układu chłonnego (transformacja Richtera), w tym przede wszystkim o typie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) (80%) i rzadziej B-komórkowej białaczki prolimfocytowej (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) lub chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*). Transformacja chłoniakowa pojawia się u 5–15% chorych na CLL przed i po leczeniu, a jej wystąpieniu towarzyszą często inne objawy kliniczne i laboratoryjne, takie jak szybko narastająca miejscowa limfadenopatia lub obecność guza pozawęzłowego o typie „bulky” i zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Każdy przypadek transformacji CLL wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym.

## Kryteria rozpoznania

- Aby potwierdzić rozpoznanie CLL, należy w badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzić:
  - monoklonalną limfocytozę B-komórkową trwającą co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub
  - bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecność w niej cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe.

Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona immunofenotypowaniem za pomocą cytometrii przepływowej poprzez wykazanie obecności na powierzchni komórek białaczkowych antygenów CD19, CD20, CD5, CD23 i łańcuchów lekkich lambda lub kappa. Badanie szpiku nie jest konieczne do rozpoznania, ale może być niezbędne do wyjaśnienia przyczyn

cytopenii we krwi obwodowej oraz oceny skuteczności leczenia, w tym przede wszystkim spełnienia kryteriów całkowitej remisji. Biopsja węzłów chłonnych wskazana jest jedynie w przypadkach zaistnienia wątpliwości diagnostycznych lub podejrzenia transformacji chłoniakowej.

## Różnicowanie

W różnicowaniu CLL należy brać pod uwagę przede wszystkim monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) o wartości poniżej  $5 \times 10^9/l$  i immunofenotypie podobnym do klasycznej postaci CLL (CD5+, CD23+) lub odmiennym (CD5+, CD23- lub CD5-, CD23-), ale przy nieobecności limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” lub objawów ogólnych choroby. Należy pamiętać o tym, że MBL może transformować do CLL, w odsetku 1–2% rocznie. W różnicowaniu należy także brać pod uwagę przetrwałą poliklonalną limfocytozę B-komórkową (PPBL, *persistent polyclonal B-cell lymphocytosis*), którą charakteryzuje immunofenotyp prawidłowych limfocytów B i obecność poliklonalnych immunoglobulin IgM.

Rozpoznanie różnicowe obejmuje także inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów z dominującym w obrazie klinicznym zajęciem szpiku kostnego i krwi obwodowej. Chłoniak z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) charakteryzuje limfocytoza krwi obwodowej poniżej  $5 \times 10^9/l$  o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego. Prolimfocytowa białaczka B-komórkowa ma podobny przebieg kliniczny do CLL, choć zdecydowanie częściej występuje splenomegalia przy braku limfadenopatii, ale odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej stanowi ponad 55% wartości limfocytozy, a komórki białaczkowe są często CD5- i silnie CD20+. Chłoniaka węzłowego strefy brzeżnej (NMZL, *nodal marginal zone lymphoma*) i chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) odróżnia od CLL odmienny immunofenotyp nowotworowych limfocytów, zwłaszcza w zakresie antygenów CD5, CD23 i cykliny D1 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

## Ocena stopnia zaawansowania

Najistotniejszym parametrem decydującym o rozpoczęciu leczenia jest stopień zaawansowania klinicznego CLL oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet, lub zaproponowanej ostatnio zmodyfikowanej klasyfikacji Rai (tab. 9). Wyróżniają one wczesny okres choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), pośredni (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i zaawansowany (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). W celu przeprowadzenia klinicznej oceny stopnia zaawansowania choroby u każdego chorego na CLL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Wykonując je, należy zwrócić szczególną uwagę na:

- badanie podmiotowe, w tym: wiek, przeszłość chorobową pacjenta, wcześniejszą ekspozycją na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie, występowanie objawów ogólnych choroby (gorączka  $> 38^{\circ}\text{C}$  i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie bez uchwytnej przyczyny);
- badanie przedmiotowe, w tym: ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*)

**Tabela 9. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej według klasyfikacji Rai i Binet**

Klasyfikacja Rai	
Parametr	Stopień zaawansowania
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l	0
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i spleno-, i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Binet	
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej**	A
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 g/l*	C
Zmodyfikowana klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l	Niskie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i limfadenopatia, i/lub hepatosplenomegalia	Pośrednie ryzyko
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 g/l i hemoglobina < 11 g/dl, i/lub małopłytkowość (< 100 g/l)*	Wysokie ryzyko

\*Z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, niezwiązanych z przewlekłą białaczką limfocytową; \*\*jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

lub *Eastern Cooperative Study Group* (ECOG) oraz węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;

- badania obrazowe umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym, w tym: tomografię komputerową (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy pozwalającą na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych oraz zmian w płucach i narządach miękkich;
- badania bioptyczne w celu oceny stopnia zaawansowania choroby, w tym: mielogram i ewentualnie trepanobiopsję, biopsję węzłów chłonnych i/lub innych zajętych narządów w przypadku wątpliwości diagnostycznych lub podejrzenia transformacji chłoniakowej;
- inne badania, w tym: morfologię krwi obwodowej wraz ze wzorem odsetkowym krwinek białych i oceną rozmazu, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny i aktywność LDH, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, wirusologiczną ocenę zakażeń HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*) i w uzasadnionych przypadkach HIV (*human immunodeficiency virus*), EBV (*Epstein-Barr virus*) i CMV (*Cytomegalovirus*);
- badanie echokardiograficzne serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku.

## Czynniki rokownicze

Poza precyzyjną oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby, niedoskonałością klasyfikacji Rai i Binet w odniesieniu do rokowania przebiegu klinicznego jest fakt, że około 50% chorych spełnia w chwili rozpoznania kryteria choroby wczesnej i nie ma możliwości przewidzenia, u których nastąpi szybka progresja CLL, a u których przebieg choroby będzie stabilny, niewymagający leczenia cytostaticznego przez wiele lat. Nie zmieniły tej sytuacji inne parametry kliniczno-laboratoryjne, które mogą być pomocne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu terapii, ale nadal nie można na ich podstawie odróżnić chorych o powolnym i agresywnym przebiegu choroby i są one zwykle konsekwencją wcześniejszego lub późniejszego rozpoznania CLL. Parametrami tymi są wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej ( $<$  lub  $>$  30 g/l), czas podwojenia limfocytozy ( $<$  lub  $>$  6 miesięcy), charakter infiltracji szpiku kostnego przez komórki białaczkowe (rozlany lub guzkowy), stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny i rozpuszczalnego antygenu CD23 oraz aktywność kinazy tymidynowej i LDH.

W ostatnich latach ustalono szereg czynników rokowniczych, które stały się podstawą opracowania nowych strategii terapeutycznych. Należą do nich markery immunofenotypowe (ZAP-70 i CD38) oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej genów *IgVH* i aberracje cytogenetyczne w komórkach białaczkowych. Najczęstszą z nich jest delecja 13q14, występująca u 26–50% chorych, głównie ze zmutowaną konfiguracją *IgVH*. Rzadziej występują delecja 11q (4–27%) i trisomia chromosomu 12. (15–20%), które dotyczą zwłaszcza chorych z niezmutowaną i agresywnie przebiegającą postacią CLL. Najrzadziej i zwykle u chorych z postacią niezmutowaną choroby występuje delecja 17p, w przebiegu której dochodzi do mono- lub biallelicznej utraty *TP53* i oporności na chemioterapię (tab. 8).

Stwierdzenie nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na CLL jest nie tylko ważną wskazówką rokowniczą i służącą monitorowaniu choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), ale w przypadku delecji (5–10% *de novo* i ok. 30% chorych z oporną postacią choroby) lub mutacji (5% *de novo* i ok. 10% z oporną postacią choroby) genu *TP53* może także stanowić ważny parametr służący do wyboru optymalnej metody leczenia. W takich przypadkach chemioterapia za pomocą analogów purynowych, leków alkilujących i bendamustyny (bez lub w połączeniu z rytuksymabem) bywa zwykle nieskuteczna, w przeciwieństwie do alemtuzumabu, który działa na komórki docelowe z pominięciem szlaku zależnego od białka p53.

Ocena wymienionych nieprawidłowości genetycznych, zwłaszcza w zakresie del17p (*TP53*), powinna być przeprowadzona za pomocą cytogenetycznej metody prążkowej lub analizy FISH (*fluorescent in situ hybridization*) i powinna obejmować wszystkich chorych rozpoczynających leczenie. Pozostałe biomarkery rokownicze, w tym del13q14, del11q, trisomia chromosomu 12., stan hipermutacji *IgVH*, stereotypowe sekwencje *IgVH* 3-21 oraz ekspresja ZAP-70 i CD38, nie mają większego znaczenia praktycznego i tym samym ich ocena nie jest obligatoryjna. Podobnie nie są obecnie dostępne wystandaryzowane testy i metody oceny stanu mutacji genu *TP53*, dlatego parametr ten, choć wydaje się bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia, nie jest rutynowo oceniany.

## Leczenie

U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*), wydłużenie czasu jej trwania (PFS, *progression-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*). U młodszych chorych z CLL wysokiego ryzyka cytogenetycznego

**Tabela 10. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)***

Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się pojawieniem lub nasileniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości
Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca, lub objawowa splenomegalia
Masywna (największy wymiar > 10 cm) lub postępująca, lub objawowa limfadenopatia
Postępująca limfocytoza definiowana jako wzrost powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub czas podwojenia limfocytozy < 6 miesięcy, który występując jako wyłączna nieprawidłowość przy wyjściowej wartości limfocytozy < $30 \times 10^9/l$ , nie powinien być traktowany jako kryterium rozpoczęcia leczenia
Autoimmunologiczna niedokrwistość i/lub małopłytkowość odporne na kortykosteroidoterapię i inne standardowe leczenie
Objawy ogólne (przynajmniej jeden z poniższych): — gorączka (> 38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie bez obecności infekcji — poty nocne utrzymujące się przez $\geq 1$ miesiąc bez obecności infekcji — chudnięcie, tj. utrata co $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy — upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i>

(del17p), zwłaszcza po wykazaniu oporności na fludarabinę, istnieją wskazania do przeprowadzenia allo-HSCT, jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia. Jednocześnie u chorych w starszym wieku i/lub w gorszym stanie ogólnym, i/lub z chorobami towarzyszącymi celem leczenia może być tylko poprawa jakości życia poprzez łagodnie prowadzone leczenie cytotredukcyjne i/lub tylko objawowe. Dlatego w każdym przypadku nowo rozpoznanej CLL należy przed rozpoczęciem leczenia nie tylko precyzyjnie określić stan zaawansowania klinicznego i czynniki rokownicze, ale także cele terapeutyczne, które chce się osiągnąć u danego pacjenta, aby postępowanie to było w sposób optymalny zindywidualizowane.

W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* przedstawionych w tabeli 10, chory może pozostać w jedynej w obserwacji. Randomizowane badanie grupy francuskiej porównujące skuteczność wczesnego zastosowania chlorambucilu (ChI) bez lub w połączeniu z prednizonem *versus* obserwacja bez leczenia do czasu progresji wykazało bowiem w tym wskazaniu klinicznym jedynie nieznaczne wydłużenie PFS, bez wpływu na OS.

W przypadku pojawienia się wskazań do leczenia jego rodzaj i intensywność powinny być dostosowane do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson Comorbidity Index*) i prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby i statusu *TP53*, występowania cytopenii obwodowych i powikłań autoimmunohemolitycznych, a także przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia. U osób w podeszłym wieku należy przeprowadzić ocenę występowania chorób towarzyszących według klasyfikacji CIRS-G (*CIRS-Geriatrics*) lub CCI. U osób starszych (> 75.–80. rż.) dodatkowo obligatoryjnie należy przeprowadzić ocenę geriatryczną (CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*), w tym funkcjonalną (ADL, *activities of daily living*).

W większości badań klinicznych wykazano, że im lepsza była początkowa odpowiedź na leczenie cytotredukcyjne, mierzona m.in. odsetkiem uzyskanych CR i jakością MRD, tym

korzystniejsze były odległe efekty terapii i rokowanie. Z tego powodu zaleca się, że gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach, celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS, bez względu na wiek. Jako leczenie pierwszej linii zaleca się wówczas immunochemioterapię opierającą się na schemacie FCR (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup>/d. i cyklofosamid 250 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 2.–4. pierwszego cyklu oraz w dniach 1.–3. w cyklach od 2. do 6. oraz rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu pierwszego cyklu, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu w cyklach od 2. do 6.), podawanym co 28 dni, do 6 cykli łącznie. Strategie wykorzystujące leczenie podtrzymujące z wykorzystaniem rytuksymabu lub konsolidujące za pomocą alemtuzumabu w tym wskazaniu klinicznym są przedmiotem badań i nie są obecnie zalecane.

Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego, i/lub choroby towarzyszące nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii FCR w pełnych dawkach, zaleca się podawanie Chl (10 mg/m<sup>2</sup>/d. w dniach 1.–7. co 4 tygodnie, przez 6–12 miesięcy), zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu w schemacie FCR (tzw. schemat FCR-*Lite*) lub FC, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo ograniczenie leczenia do terapii objawowej.

Chorzy wykazujący jedynie stabilizację choroby lub szybką progresję po immunochemioterapii za pomocą FCR są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wymagającej alternatywnego postępowania. Do grupy tej zalicza się także chorych na CLL z obecnością del17p. Są oni kandydatami do leczenia indukującego remisję opierającego się na alemtuzumabie w połączeniu z wysokimi dawkami glikokortykosteroidów (metylprednizolon lub deksametazon) podawanych w pulsach. Chorzy ci wymagają w trakcie i do 2 miesięcy od zakończenia leczenia alemtuzumabem monitorowania reaktywacji wirusa CMV oraz profilaktyki zakażeń *Pneumocystis carinii* i wirusem opryszczki. Ze względu na liczne i ciężkie powikłania infekcyjne zastosowanie takiego leczenia powinno być ograniczone do chorych wysokiego ryzyka, wobec których przyjęto strategię leczenia radykalnego.

W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (< 55. rz.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem takiej terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR, wydłużenie PFS i OS, ale także wyleczenie. Dlatego w przypadku posiadania zgodnego dawcy należy rozważyć zastosowanie konsolidującego leczenia za pomocą allo-HSCT, tym bardziej że odpowiedzi uzyskiwane po alemtuzumabie są zwykle przejściowe i krótkotrwałe. Pomimo pełnej zgodności w zakresie antygenów HLA między dawcą i biorcą, odsetek śmiertelności związanej z transplantacją (TRM, *treatment-related mortality*) po mieloablacyjnym allo-HSCT jest bardzo wysoki i wynosi 20–50%. Procedura allo-HSCT z wykorzystaniem zredukowanej intensywności mieloablacji (RIC, *reduced-intensity conditioning*) minimalizuje to ryzyko do około 20% i to ona jest obecnie preferowana w leczeniu młodszych chorych na CLL wysokiego ryzyka.

Przy braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT inną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotu choroby po czasie dłuższym niż 12 miesięcy od poprzedniego cyklu jest kolejne zastosowanie alemtuzumabu. Jeśli wystąpi oporność lub wcześniejszy nawrót bądź progresja CLL, kolejne możliwości leczenia stają się bardzo ograniczone. Należą do nich glikokortykosteroidy stosowane w dużych dawkach pulsacyjnych i terapie eksperymentalne prowadzone w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Obecnie trwają próby poprawienia wyników immunochemioterapii w CLL z wykorzystaniem innych przeciwciał monoklonalnych. Przesłanką do tych badań jest fakt, że rytuksymab potrzebuje znacznej gęstości antygenu CD20 na powierzchni komórki docelowej do wywołania jej śmierci w mechanizmie zależnym od dopełniacza, a jego ekspresja na komórkach CLL



nie jest duża. Przeciwciałem nowej generacji jest humanizowane przeciwciało anty-CD20 — ofatumumab. Wykazuje on większe powinowactwo do mniejszej pętli zewnątrzkomórkowego fragmentu CD20 znajdującej się bliżej błony komórkowej i wykazuje tym samym większe zdolności wiązania z docelowym antygenem, bardziej efektywną jego agregację, mniej nasiloną dysocjację z powierzchni komórki i zwiększoną zdolność aktywacji dopełniacza w porównaniu z rytuksymabem. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) uzyskany za pomocą ofatumumabu stosowanego w monoterapii u tak zwanych podwójnie opornych chorych (*double refractory*) na fludarabinę i alemtuzumab wynosił ponad 50%, przy medianie PFS wynoszącej 6 miesięcy. Negatywnym predyktorem odpowiedzi na ofatumumab, podobnie do innych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w monoterapii, była obecność dużej masy guza („*bulky disease*”). W takich przypadkach skuteczną metodą leczenia paliatywnego wydaje się radioterapia stosowana w małych dawkach ( $2 \times 2$  Gy) albo w wyższych (30 Gy w 2–3 Gy frakcjach) w przypadku obecności transformacji chłoniakowej i/lub anomalii w zakresie *TP53*. Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych w komórkach białaczkowych, których przykładem jest inhibitor kinazy cyklinozależnej (flavopiridol) lub inhibitory kinaz zależnych od BCR, w tym zwłaszcza kinazy Brutona (ibrutinib).

## Kryteria odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na CLL stosuje się kryteria zaproponowane przez IWCLL (tab. 11). Definiują one nawrót choroby (*relapse*) jako progresję CLL, która wystąpiła po upływie co najmniej 6 miesięcy od uzyskania CR lub PR. Choroba oporna na leczenie (*refractory*) oznacza brak odpowiedzi lub progresję w czasie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia indukującego remisję. Nie określono jednoznacznie przedziału czasowego, jaki musi upłynąć od zakończenia terapii do nawrotu lub progresji CLL w celu wyboru leczenia kolejnej linii. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem 1 roku od zakończenia leczenia pierwszej linii nakazuje zastosowanie leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. Warto również podkreślić, że izolowana wysoka limfocytoza, bez współistniejących cech szybkiego jej narastania i/lub cech leukostazy, nie stanowi wskazania do rozpoczęcia leczenia, tak samo jak ponowne jej wystąpienie bez innych objawów towarzyszących nie przesądza o progresji lub nawrocie CLL. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze określonego schematu leczenia nawrotowej postaci CLL kolejnej linii należy każdorazowo brać pod uwagę status *TP53*.

**Tabela 11. Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej według *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)***

Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej	$\leq 4,0$ g/l
Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia	Nieobecne
Liczba granulocytów we krwi obwodowej	$> 1,5$ g/l
Liczba płytek we krwi obwodowej	$> 100$ g/l
Hemoglobina	$> 11,0$ g/dl
Limfocyty w szpiku kostnym	$< 30\%$ utkania, nietworzące grudek

## Rokowanie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

## Szczególne sytuacje kliniczne

### Cytopenie autoimmunologiczne

W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym (zwykle AIHA, rzadziej ITP, wyjątkowo AIN lub PRCA), które mogą wystąpić nawet u 10–20% chorych w ciągu całego przebiegu choroby, postępowaniem z wyboru będzie kortykosteroidoterapia. W sytuacji stwierdzenia oporności należy rozważyć rozpoczęcie immuno- bądź immunochemioterapii z wykorzystaniem rytuksymabu. W razie utrzymywania się aktywnej hemolizy (AIHA) lub małopłytkowości (ITP), a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hipersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. W przypadku wystąpienia PRCA lub oporności na leczenie innych cytopenii autoimmunologicznych należy rozważyć zastosowanie cyklosporyny. W razie nieskuteczności wymienionych działań należy podjąć próbę leczenia systemowego ukierunkowanego na zahamowanie aktywności choroby zasadniczej za pomocą immunochemioterapii według schematu R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub RCD (rytuksymab, cyklofosfamid, deksametazon). W każdym przypadku należy wykluczyć współistnienie zakażenia EBV, CMV i parwowirusem B19, które mogą indukować wystąpienie powikłań autoimmunologicznych i wymagają odrębnego leczenia.

### Infekcje

Najczęstszym powikłaniem CLL są infekcje, które stanowią główną przyczynę zgonów chorych (50%). Powikłaniom infekcyjnym sprzyjają defekty immunologiczne, głównie pod postacią bezwzględnej hipogammaglobulinemii (20–70% chorych), neutropenia nasilająca się w miarę postępu choroby i wskutek prowadzonego leczenia oraz immunosupresyjne działanie leków przeciwnowotworowych. Dodatkowymi czynnikami ryzyka ich wystąpienia są podeszły wiek, duży stopień zaawansowania choroby, obecność chorób towarzyszących i większa liczba przebytych linii leczenia. Hipogammaglobulinemia sprzyja przede wszystkim bakteryjnym zakażeniom dróg oddechowych, zwłaszcza powodowanych przez *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Klebsiella pneumoniae*. Dlatego u chorych z hipogammaglobulinemią (< 300 mg%) i nawracającymi infekcjami wskazane jest prowadzenie profilaktyki przeciwbakteryjnej, a w razie jej nieskuteczności podawanie roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, w początkowej dawce 0,4 g/kg w odstępach 3–4-tygodniowych. Dodatkowo alemtuzumab sprzyja infekcjom oportunistycznym powodowanym przez CMV, *Listeria monocytogenes*, *Pneumocystis carinii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Herpes simplex*, mykobakterie i grzyby. W związku z tym chorzy leczeni tym prze-

ciwciałem powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę z wykorzystaniem kotrymoksazolu, acyklowiru oraz itrakonazolu oraz powinni być monitorowani w kierunku reaktywacji CMV. Ponadto chemioterapia, immunoterapia rytuksymabem lub alemtuzumabem oraz allo-HSCT mogą prowadzić do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Dlatego wszyscy pacjenci przystępujący do takiego leczenia powinni być poddani badaniom wirusologicznym w kierunku przebytych zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B i C. Chorzy, u których stwierdza się obecność HBsAg (*hepatitis B surface antigen*) lub HBcAg (*hepatitis B core antigen*), mogą wymagać dodatkowego leczenia przeciwwirusowego.

W związku z występowaniem deficytów w zakresie komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej chorzy na CLL stanowią grupę szczególnie predestynowaną do szczepień ochronnych. Szczepienia przeciwko *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* typu B są wskazane u wszystkich chorych w momencie rozpoznania. Chorzy, którzy odpowiedzieli serokonwersją, a mimo to zachorowali na infekcję spowodowaną tymi patogenami, powinni być poddani powtórnemu szczepieniu w przypadku stwierdzenia obniżenia miana przeciwciał ochronnych. Ponadto rekomenduje się przeprowadzenie u chorych na CLL corocznych szczepień sezonowych przeciwko wirusowi grypy. O ile to możliwe, należy unikać szczepień w okresie krótszym niż 2 tygodnie przed planowaną immunochemioterapią, w trakcie jej trwania i do 6 miesięcy od jej zakończenia. Natomiast bezwzględnie należy unikać szczepionek zawierających patogeny żywe, takie jak *polio*, *Herpes zoster* czy żółta febra.

## Transformacja histopatologiczna

U 5–15% chorych występuje transformacja CLL w inny nowotwór układu chłonnego, w tym najczęściej o typie DLBCL (80%) i rzadziej B-PLL lub HL. Każdy taki przypadek wymaga potwierdzenia na podstawie badania histopatologicznego podejrzanego o ten proces obszaru węzłowego lub pozawęzłowego. Chłoniaki powstałe w wyniku transformacji charakteryzują się bardziej agresywnym przebiegiem niż postaci *de novo* i znaczną opornością na chemioterapię. Mediana czasu przeżycia wynosi około 8 miesięcy. O ile pozwala na to stan ogólny chorego, należy rozpocząć leczenie typowe dla DLBCL lub HL. Chorzy w młodszym wieku odpowiadający na takie leczenie powinni być poddani konsolidacji za pomocą allo-HSCT. Postępowanie w przypadku SLL nie powinno się różnić od tego, jakie obowiązuje w przypadku CLL. Jedyną różnicą może być rzadki przypadek chłoniaka ograniczony do jednego regionu węzłowego, który może być potencjalnie uleczalny za pomocą radioterapii na zajęte pola (IF-RT, *involved field radiotherapy*).

## Wtórne nowotwory

Zaburzenia funkcji układu immunologicznego w przebiegu CLL są przyczyną wzrostu częstości występowania nowotworów wtórnych. W różnych badaniach notowano 2–7-krotnie większą częstość ich występowania niż w populacji kontrolnej. Do najczęściej obserwowanych należą rak skóry, płuca i czerniak złośliwy. Ich leczenie nie różni się od postępowania w przypadkach wystąpienia tych nowotworów *de novo*, po uwzględnieniu wszystkich obciążeń związanych z podstawową chorobą nowotworową.

## Zalecane piśmiennictwo

Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.

- Buhler, M., Zenz, A, Wegner, T. i wsp. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 980–988.
- Cheson B.D. Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3525–3530.
- Crespo M., Bosch F., Villamor N. i wsp. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1764–1775.
- Dighiero G., Maloum K., Desablens B. i wsp. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1506–1514.
- Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1910–1916.
- Dreger P., Döhner H., Ritgen M. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood* 2010; 116: 2438–2447.
- Eichhorst B.F., Busch R., Stilgenbauer S. i wsp. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382–3391.
- Foon K.A., Boyiadzis M., Land S.R. i wsp. Chemotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 498–503.
- Gribben J.G., Zahrieh D., Stephens K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
- Hallek M., Cheson B.D., Catoversusky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
- Hallek M., Fisher K., Fingerle-Rowson G. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164–1174.
- Hus I., Górńska-Kosicka M., Warzocha K. Optymalizacja pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. *Hematologia* 2011; 3: 233–245.
- Knauf W.U., Lissichkov T., Aldaoud A. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4378–4384.
- Mauerer K., Zahrieh D., Gorgun G. i wsp. Immunoglobulin gene segment usage, location and immunogenicity in mutated and unmutated chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 499–510.
- Oscier D., Dearden C., Erem E. i wsp. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 2012; 159: 541–564.
- Osterborg A., Foà R., Bezars R.F. i wsp. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1980–1988.
- Pettitt A., Jackson R., Carruthers S. i wsp. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53; final results of the National Cancer Research Institute CLL206 trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1647–1655.
- Sorró M.L., Maris M.B., Sandmaier B.M. i wsp. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3819–3829.
- Stilgenbauer S., Bullinger L., Lichter P. i wsp. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16: 993–1007.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Warzocha K. Indywidualne strategie terapeutyczne w przewlekłej białaczce limfocytowej. *Hematologia* 2010; 4: 306–319.
- Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. American Society of Hematology Education Program. *Blood* 2012; 120: 88–96.
- Wołowicz D., Korycka-Wołowicz A. Przewlekła białaczka limfocytowa *slow-go* — kim są chorzy i jak ich leczyć? *Hematologia* 2013; 2: 85–96.