

Białaczka włochatokomórkowa i inne rzadsze postacie białaczek limfoidalnych

Tadeusz Robak

Definicja

Przewlekłe białaczki limfoidalne stanowią różnorodną grupę chorób charakteryzujących się dojrzałym wyglądem komórek białaczkowych i zazwyczaj przewlekłym przebiegiem. Do rzadziej występujących białaczek limfoidalnych zalicza się białaczkę włochatokomórkową (HCL, *hairy cell leukemia*) i jej wariant (HCL-v, *hairy cell leukemia — variant*), białaczkę prolimfocytową (PLL, *prolymphocytic leukemia*) B-komórkową (B-PLL, *B-cell PLL*) i T-komórkową (T-PLL, *T-cell PLL*) oraz białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T (T-LGL, *T-cell large granular lymphocytic leukemia*), przewlekłą chorobę limfoproliferacyjną z komórek NK (CLPD-NK, *chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells*) i agresywną białaczkę z komórek NK (ANKL, *aggressive NK-cell leukemia*).

Białaczka włochatokomórkowa

Definicja

Białaczka włochatokomórkowa jest chorobą nowotworową dojrzałych limfocytów T występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej i w innych narządach, z obecnością komórek limfoidalnych z wypustkami cytoplazmatycznymi.

Epidemiologia

Roczna liczba zachorowań na HCL jest szacowana na 0,3 przypadku na 100 000 osób. Stanowi ona około 2–3% wszystkich białaczek u dorosłych. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 52 lata. Występuje 4-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby jest nieznaną. Prawdopodobne czynniki etiologiczne to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Choroba prawdopodobnie wywodzi się z komórek B, które opuściły ośrodek rozmnażania grudek chłonnych i odpowiadają późnym aktywowanym limfocytom B pamięci immunologicznej. U 90% chorych stwierdza się hipermutację genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH, *immunoglobulin heavy chain*) i tylko u 10% geny te nie są zmutowane. U wszystkich chorych występuje mutacja genu *BRAF* V600E.

Obraz kliniczny

Około 25% chorych nie zgłasza żadnych objawów w chwili rozpoznania. Do najczęstszych objawów podmiotowych należą: osłabienie, nadmierna męczliwość, utrata masy ciała (u ok. 25% chorych), uczucie pełności w jamie brzusznej, ból brzucha (u ok. 25%) — związane z powiększeniem śledziony, zwiększona skłonność do krwawień (u ok. 25%) związana z małopłytkowością i zwiększona skłonność do zakażeń (u ok. 25%) wynikająca z granulocytopenii lub monocytopenii.

Do najczęstszych objawów przedmiotowych należą: powiększenie śledziony (u 80–90%), powiększenie wątroby (u ok. 20%), limfadenopatia (u ok. 10%) i rzadko nacieki białaczkowe w skórze, objawy związane z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, płuc, przewodu pokarmowego, nerek, opłucnej i otrzewnej oraz kości.

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie opiera się na charakterystycznej morfologii, profilu immunologicznym komórek białaczkowych. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: znaczna splenomegalia, pancytopenia i monocytopenia oraz naciekanie szpiku przez komórki włochate (*hairy cells*). Cytologicznie komórki włochate są 2-krotnie większe od dojrzałych limfocytów i zawierają jądro wypełniające większą część powierzchni komórki. Wypustki cytoplazmatyczne charakteryzujące komórki białaczkowe we krwi są mniej wyraźne w preparatach szpiku i śledziony. Komórki te barwią się silnie dodatnio na fosfatazę kwaśną oporną na winian (TRAP, *tartrate resistant acid phosphatase*). Immunofenotyp komórek HCL zawiera ekspresję immunoglobulin, CD20, CD22, CD25, CD11, CD103 i CD123. Nie stwierdza się antygenów CD5, CD23 oraz CD10. Za wysoce specyficzny marker komórek HCL uważa się ekspresję aneksyny A1. Klonalne aberracje cytogenetyczne obecne są u 60–70% chorych, najczęściej (ok. 40% chorych) są to nieprawidłowości chromosomu 5., trisomia, inwersje i delecje obejmujące prążek 5q13 (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Biopsja aspiracyjna szpiku jest często nieskuteczna z powodu włóknienia. W trepanobiopsji szpik jest zwykle o zwiększonej komórkowości, z obecnymi naciekami komórek włochatych typu rozlanego, ogniskowego lub śródmiąższowego. Komórki włochate to komórki jednojądrowe z owalnym, okrągłym lub wciętym jądrem i jasną, zasadochłoną cytoplazmą z długimi wypustkami przypominającymi kosmki włosów; w preparacie barwionym na włókna retikulino-we, których liczba jest zwiększona, komórki te są lepiej widoczne.

Różnicowanie

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów B z dominującą splenomegalią, zajęciem szpiku kostnego i komórkami chłoniakowymi we krwi obwodowej. Należą do nich przede wszystkim: HCL-v, śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny (*splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable*), chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony (*splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma*), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniak z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*). W diagnostyce różnicowej decydujące są cechy immunofenotypowe, w tym przede wszystkim obecność na komórkach HCL aneksyny A1, która nie występuje w innych nowotworach (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A).

Wariant białaczki włośchatokomórkowej jest jednostką chorobową o obrazie klinicznym i morfologicznym pośrednim pomiędzy HCL i PLL. Dotyczy około 10–20% chorych na HCL, ma bardziej agresywny przebieg kliniczny i jest bardziej oporny na leczenie. Charakteryzuje się splenomegalią, wysoką leukocytozą bez monocytopenii i łatwym do aspiracji bogatokomórkowym szpikiem. Morfologicznie komórki białaczkowe cechuje obecność kosmków, intensywnie zasadochłonna cytoplazma i centralnie położone okrągłe jądro z wyraźnym jądrem. W porównaniu z HCL komórki białaczkowe w HCL-v są mniejsze, mają wyższy stosunek wielkości jądra do cytoplazmy i nie mają widocznych blaszek rybosomów. Reakcja TRAP jest zwykle ujemna. Immunofenotyp komórek białaczkowych jest podobny do występującego w HCL, z wyjątkiem braku ekspresji antygenu CD25 i aneksyny A1.

Leczenie

Białaczka włośchatokomórkowa ma czasem bezobjawowy przebieg, a chorzy w tym okresie nie wymagają leczenia. Kryteriami przemawiającymi za jego rozpoczęciem są: stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl lub potrzeba przetaczania koncentratu krwinek czerwonych, liczba płytek poniżej 100 000/ μ l, liczba neutrofilii poniżej 1000/ μ l, wysoka leukocytoza ze znacznym odsetkiem komórek białaczkowych we krwi obwodowej, powtarzające się i zagrażające życiu zakażenia, znaczne powiększenie śledziony wywołujące objawy uciskowe lub znaczna limfadenopatia.

W progresywnej, objawowej HCL aktywność terapeutyczną wykazują interferon α (IFN α) i analogi puryn, kladrybina (2-CdA) i pentostatyna. Interferon jest obecnie rzadziej stosowany niż analogi puryn ze względu na mniejszy odsetek całkowitych remisji (CR), objawy niepożądane i konieczność przewlekłego leczenia. Kladrybina i pentostatyna mają podobną aktywność terapeutyczną, jednak leków tych nigdy nie porównywano w randomizowanych badaniach klinicznych. Obecnie 2-CdA stosuje się najczęściej w dawce 0,12 mg/kg/dobę w 2-godzinym wlewie kroplowym przez 5–7 dni. Podawanie 2-CdA w tej samej dawce dobowej raz w tygodniu przez 6 tygodni jest równie skuteczne. Jeśli czas trwania odpowiedzi po monoterapii analogiem puryn był dłuższy niż 2 lata, to ponowne zastosowanie tego samego leku jest uzasadnione. Można również rozważyć immunochemioterapię rytuksymabem w połączeniu z 2-CdA. W innych przypadkach należy rozważyć splenektomię. U chorych opornych na standardową terapię duże zainteresowanie budzi zastosowanie immunotoksyn składających się z egzotoksyny połączonej z fragmentem przeciwciała monoklonalnego rozpoznającego antygeny CD22, CD25 na komórce B. Obecnie duże nadzieje wiąże się z immunotoksyną

CAT-8015 (HA22, *moxetumomab pasudotox*) reagującą z CD22. Istnieją doniesienia o skuteczności wemurafenibu — inhibitora enzymu kodowanego przez mutant genu *BRAFV600E*.

Dotychczas nie ma ustalonych standardów leczenia chorych na HCL-v. Usunięcie śledziony umożliwia uzyskanie poprawy u około połowy chorych, zwłaszcza w zakresie zmniejszenia cytopenii. Napromienienie śledziony może być również skuteczne, zwłaszcza u starszych chorych, u których ryzyko wykonania splenektomii jest zbyt duże. Większość chorych na HCL-v nie reaguje na IFN α . Analogi puryn są mniej skuteczne niż w przypadku klasycznej HCL. Leki te mogą indukować całkowitą lub częściową remisję u około 50% chorych. Obecnie skojarzenie rytuksymabu z analogami puryn, kladrybiną lub pentostatyną jest najwłaściwszym leczeniem pierwszej linii. U niektórych chorych opcją terapeutyczną może być autologiczne lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*).

Rokowanie

Kladrybina wywołuje CR u ponad 75% chorych, a odsetek 4-letnich przeżyć wolnych od choroby wynosi 96%. Interferon daje 80% odpowiedzi hematologicznych, ale w większości przypadków przejściowych i częściowych remisji. Pięć lat przeżywa 60% chorych stale przyjmujących lek w dawce podtrzymującej. Splenektomia powoduje normalizację parametrów krwi obwodowej utrzymującą się średnio przez 20 miesięcy, 5 lat po tym zabiegu przeżywa 60–70% chorych. Rokowanie w przypadku HCL-v jest znacznie gorsze. Najczęstsze przyczyny zgonu są takie jak w przebiegu CLL (patrz rozdział *Przewlekła białaczka limfocytowa*).

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa

Definicja

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów B we krwi obwodowej, szpiku i śledzionie. Odsetek prolimfocytów we krwi musi być większy niż 55%.

Epidemiologia

Ten rodzaj białaczki stanowi około 1% wszystkich białaczek limfocytowych i 80% wszystkich białaczek prolimfocytowych. Zapadalność wynosi około 0,3 na 100 000 osób rocznie. Występuje najczęściej u osób po 60. roku życia. Średni wiek podczas rozpoznania to 70 lat.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby jest nieznana. Często występuje mutacja *TP53*, delecja 13q14 i 11q23. W przeciwieństwie do CLL, w B-PLL stwierdza się utratę genu *RB1*, co może mieć znaczenie patogenetyczne.

Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem jest narastająca splenomegalia bez wyraźnej limfadenopatii. Często występują objawy ogólne, niedokrwistość i małopłytkowość. Leukocytoza zazwyczaj

przekracza $100 \times 10^9/l$, a większość komórek ($> 55\%$) stanowią prolimfocyty — gdy jest ich mniej, ale powyżej 10% , to rozpoznaje się CLL w okresie transformacji prolimfocytowej. Częściej niż w CLL stwierdza się obecność gammadopii monoklonalnej.

Kryteria rozpoznania

Fenotypowo komórki w B-PLL wykazują ekspresję antygenów typowych dla limfocytów B (CD19, CD20, CD22), a ponadto CD37 i CD79b oraz FMC7. Ekspresję antygenów CD5 i CD23 stwierdza się u 20–25% chorych. Komórki białaczkowe wykazują silną ekspresję powierzchniowych immunoglobulin IgM, a czasem również IgD. Ekspresja Ig na powierzchni prolimfocytów jest większa niż na komórkach białaczkowych CLL. Większa jest również ekspresja FMC7 i CD11c. Aberracje chromosomalne najczęściej dotyczą chromosomów 14., 6. i 1. Często stwierdza się również mutację *TP53* (50–70%) oraz delecję 13q14 i 11q23. W przeciwieństwie do CLL, mutacja *IgHV* i ekspresja ZAP-70 nie mają znaczenia prognostycznego (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Różnicowanie

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów z dominującą splenomegalią, zajęciem szpiku kostnego i komórkami chłoniakowymi we krwi obwodowej. Należą do nich przede wszystkim: CLL (zwłaszcza w okresie transformacji prolimfocytowej), HCL, HCL-v, SMZL, śledzionowy chłoniak/białaczka z komórek B, nieklasyfikowalny, chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony, od których B-PLL odróżniają cechy morfologiczne i immunofenotypowe. W diagnostyce różnicowej z T-PLL decydujące są cechy immunofenotypowe komórek białaczkowych (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Leczenie

W B-PLL nie ma ustalonych algorytmów postępowania leczniczego. Chemioterapia według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) prowadzi do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji u około 30% chorych. Większą skuteczność uzyskano za pomocą analogów puryn i przeciwciał monoklonalnych. U chorych leczonych fludarabiną lub kładrybiną odsetek odpowiedzi wynosi około 50%. Skojarzone leczenie fludarabiną lub kładrybiną z cyklofosfamidem indukowało odpowiedź w podobnym odsetku, a mediana jej trwania wynosi około 32 miesiące. Alemtuzumab może być stosowany u chorych opornych na analogi puryn. U chorych ze znaczną splenomegalią opcją terapeutyczną jest usunięcie śledziony. Podejmuje się również próby napromieniania śledziony. Splenektomia może poprawić stan kliniczny chorych, lecz nie opóźnia progresji choroby. U młodszych chorych należy rozważyć HSCT.

Rokowanie

Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa charakteryzuje się znacznie gorszym rokowaniem niż CLL, a średni czas przeżycia chorych wynosi tylko 3 lata.

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa

Definicja

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa jest nowotworem charakteryzującym się zwiększoną liczbą prolimfocytów T we krwi obwodowej, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i w skórze. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyodrębnia 3 warianty: typowy, z małych komórek i z komórek mózgowopodobnych (*cerebriform*).

Epidemiologia

Ten rodzaj białaczki stanowi 20% wszystkich PLL, występuje częściej u chorych z zespołem ataksja–teleangiektazja.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby jest nieznaną. Badania wskazują na rolę specyficznych onkogenów, takich jak: *TCL1*, *MTCP-1* i *ATM*, w patogenezie tej choroby. Stwierdzono między innymi zwiększoną ekspresję *TCL1* (14q32.1) i *p13* MTCP1 (Xq28) w komórkach białaczkowych chorych na T-PLL. Ekspresję onkoproteiny TCL-1 wykazano u 70% chorych na T-PLL. Jej ekspresja była związana z indukowaną Akl proliferacją komórek białaczkowych. U chorych z inv(14) stwierdza się zwiększoną ekspresję genów związanych z kontrolą cyklu komórkowego i zmniejszoną ekspresję genów proapoptotycznych.

Obraz kliniczny

Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa przebiega z proliferacją prolimfocytów linii T we krwi, szpiku, węzłach chłonnych, wątrobie, śledzionie i skórze o agresywnym przebiegu klinicznym. Występują szybko narastające objawy ogólne, splenomegalia i limfadenopatia oraz plamiste lub grudkowe zmiany skórne. Leukocytozę powyżej $100 \times 10^9/l$ stwierdza się u ponad połowy chorych.

Kryteria rozpoznania

Immunofenotyp komórek białaczkowych charakteryzuje się ekspresją CD2, CD3, CD5 i CD7. Antygen CD3 zawsze jest obecny w cytoplazmie, lecz może nie występować na powierzchni komórek. Prolimfocyty w T-PLL nie mają antygenów TdT i CD1a. U 60% chorych prolimfocyty mają fenotyp CD4+/CD8-, u 25% CD4+/CD8+, a u pozostałych chorych CD4-/CD8+. Większość komórek ma ekspresję CD4 i brak CD8. Stwierdza się również silną ekspresję CD52. Anomalie cytogenetyczne najczęściej dotyczą chromosomów 14., 8., 11. i chromosomu X. Inwersja (14) (q11;q32) występuje u około 70% chorych (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Różnicowanie

Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne nowotwory układu chłonnego z małych limfocytów z dominującą splenomegalią, zajęciem szpiku kostnego i komórkami chłoniakowymi we krwi obwodowej. W diagnostyce różnicowej z T-PLL decydujące są cechy immunofenotypowe komórek białaczkowych. Ponadto białaczkowe prolimfocyty T są zwykle mniejsze niż B-PLL

i mają charakterystyczną zasadochłoną cytoplazmę (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Leczenie

Przebieg kliniczny jest agresywny, średnie przeżycie wynosi poniżej 12 miesięcy. Leczenie jest mało skuteczne. U niektórych chorych występuje poprawa po zastosowaniu analogów puryn (fludarabiny, kladrybiny, pentostatyny) i schematów wielolekowych, w tym COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon). Obecnie zaleca się, aby u chorych na T-PLL stosować w pierwszej linii alemtuzumab. U chorych odpowiadających na leczenie, kwalifikujących się do transplantacji i posiadających zgodnego dawcę powinno się podjąć próbę allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC-allo-HSCT, *reduced-intensity conditioning allo-HSCT*). Chorzy, u których HSCT nie jest możliwe, mogą być w przypadku progresji ponownie leczeni alemtuzumabem.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na T-PLL jest złe, gdyż jest to białaczka przebiegająca agresywnie, często oporna na leczenie. Jednak stosowanie nowych leków, w tym alemtuzumabu, wydłużyło czas przeżycia do ponad 2 lat, a 5 lat przeżywa 20% chorych.

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów

Definicja

Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów jest nowotworem wywodzącym się z terminalnie zróżnicowanej komórki T.

Epidemiologia

Występuje głównie u ludzi dorosłych. Mediana wieku zachorowania wynosi 55 lat. Rozpoznaje się ją częściej w krajach Dalekiego Wschodu niż w krajach zachodnich. Stanowi mniej niż 5% wszystkich przewlekłych białaczek limfoidalnych.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby jest nieznaną. Dysfunkcja immunologiczna ma istotne znaczenie w jej patogenezie. Przypuszcza się, że znaczenie patogenetyczne ma przewlekła aktywacja limfocytów T przez antygeny wirusowe, guzy lite i choroby tkanki łącznej. Często współistnieje z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, zwłaszcza z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Obraz kliniczny

Przebieg T-LGL jest zazwyczaj przewlekły. U co trzeciego pacjenta w czasie rozpoznania nie występują objawy, rozpoznanie ustala się wtedy na podstawie rutynowego badania morfologicznego krwi wykonanego z innych powodów. Rozpoznanie LGL jest łatwiejsze, jeśli stwierdza się typowy obraz kliniczny i laboratoryjny albo współistniejące reumatoidalne zapalenie stawów (ok. 20%), aplazję czystoczerwonokrwinkową (ok. 5%) i, rzadziej, inne nowotwo-

ry. U tych chorych często występują nawrotowe infekcje, zmęczenie, owrzodzenia jamy ustnej współistniejące z neutropenią i/lub objawową niedokrwistością. Splenomegalia występuje u ponad połowy chorych, a limfadenopatię stwierdza się rzadko. Neutropenia występuje okresowo u około 85% chorych, u ponad 50% może wynosić poniżej $0,5 \times 10^9/l$. Niedokrwistość i małopłytkowość stwierdza się rzadziej, odpowiednio u 50% i 20% chorych. U części chorych występują: hipergammaglobulinemia poliklonalna, czynnik reumatoidalny, przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe i krążące kompleksy immunologiczne.

Kryteria rozpoznania

Obecnie uważa się, że rozpoznanie T-LGL jest możliwe nawet wówczas, gdy liczba komórek białaczkowych charakteryzujących się obfitą cytoplazmą zawierającą azurofilne ziarnistości oraz okrągłe lub nerkowate jądro nie przekracza $0,4 \times 10^9/l$. Rozpoznanie jest uzasadnione wówczas, gdy komórki białaczkowe są obecne we krwi nieprzerwanie przez ponad 6 miesięcy, bez innej uchwytnej przyczyny. U około 80% chorych liczba komórek T-LGL wynosi $2-10 \times 10^9/l$. Typowy immunofenotyp komórek białaczkowych charakteryzuje się obecnością CD3+, CD8+, CD16+ i CD57+ oraz CD56- i CD28. Czynnik reumatoidalny występuje u około 60%, a przeciwciała przeciwdrobnoustrojowe u około 40% chorych na T-LGL (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Różnicowanie

Głównym diagnostycznym dylematem w T-LGL jest różnicowanie z reaktywną proliferacją dużych ziarnistych limfocytów, obserwowaną w chorobach autoimmunizacyjnych i infekcjach wirusowych. Badaniem rozstrzygającym może być molekularna ocena klonalności receptora T-komórkowego w komórkach białaczkowych.

Leczenie

Połowa chorych na T-LGL nie wymaga leczenia. U części pacjentów występuje spontaniczna poprawa. Wskazaniami do leczenia są: neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/l$), niedokrwistość (hemoglobina < 9 g/dl), małopłytkowość ($< 50 \times 10^9/l$), nawracające infekcje, znaczna splenomegalia i objawy ogólne. Decyzja o podjęciu leczenia zależy od klinicznego obrazu choroby i jej progresji. Ze względu na rzadkość występowania T-LGL i brak dużych randomizowanych badań nie ma standardów terapeutycznych w tej chorobie, a obecne strategie pochodzą z obserwacji małych grup pacjentów lub pojedynczych chorych.

Najczęściej stosuje się leki immunosupresyjne, w tym metotreksat (10 mg/m²/tydz.), cyklofosfamid ($50-100$ mg/d.) i cyklosporynę ($5-10$ mg/kg/d.). Odpowiedź uzyskuje się u $50-75\%$ chorych, często nie wcześniej niż po $3-4$ miesiącach leczenia. Po uzyskaniu odpowiedzi niezbędne jest długotrwałe leczenie podtrzymujące. Glikokortykosteroidy mogą zmniejszyć przejściowo nasilenie objawów u części chorych, zwłaszcza ze współistniejącym reumatoidalnym zapaleniem stawów. Jednak najczęściej są one stosowane jako uzupełnienie leczenia immunosupresyjnego. Monoterapia prednizonem w dawce 1 mg/kg/dobę może zmniejszyć cytopenię i usunąć objawy ogólne, lecz trwała remisja jest trudna do uzyskania. Stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu (G-CSF, GM-CSF) może być również skuteczne w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi w przypadku współistnienia infekcji i neutropenii. Chemioterapia według schematu CHOP rzadko powoduje poprawę, jest toksyczna i nie jest zalecana.

U chorych niereagujących na leczenie pierwszej linii można uzyskać poprawę po zastosowaniu analogów puryn (2-CdA, pentostatyna, fludarabina). Zaletą tych leków jest możliwość zaprzestania leczenia po uzyskaniu odpowiedzi. W opornych przypadkach obserwowano odpowiedź na leczenie alemtuzumabem. W przypadku współistnienia autoimmunizacyjnych cytopenii należy rozważyć wykonanie splenektomii.

Rokowanie

Rokowanie u chorych na T-LGL jest zazwyczaj dobre, przebieg często jest bezobjawowy, a mediana przeżycia wynosi około 14 lat.

Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK i agresywna białaczka z komórek NK

Definicja

Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK, wcześniej określana mianem białaczki z dużych ziarnistych limfocytów o typie NK, i ANKL są nowotworami wywodzącymi się z terminalnie zróżnicowanej komórki naturalnej cytotoksyczności (*natural killer*).

Epidemiologia

Przewlekła choroba limfoproliferacyjna z komórek NK i ANKL stanowią około 10% wszystkich proliferacji o typie LGL. Mediana wieku zachorowania na CLPD-NK wynosi 60 lat, a w przypadku ANKL — 40 lat.

Etiopatogeneza

Zachorowania na CLPD-NK i ANKL mogą mieć związek z infekcją wirusową lub chorobą autoimmunizacyjną. Najważniejsze znaczenie patogenetyczne ma latentna infekcja EBV.

Obraz kliniczny

Postać łagodna o typie przewlekłej limfocytozy NK-komórkowej przypomina T-LGL; u tych chorych rzadko występują objawy ogólne, limfadenopatia i hepatosplenomegalia. Cytopenię stwierdza się rzadziej i jest mniej nasiloną niż w T-LGL. Współistnienie nowotworów i chorób autoimmunizacyjnych jest możliwe, co utrudnia różnicowanie z odczynową limfocytozą NK. Większość chorych nie wymaga leczenia, a w przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii zaleca się postępowanie jak w T-LGL. Postać łagodna może transformować w ANKL.

Agresywna białaczka NK-komórkowa częściej występuje *de novo* u chorych w młodszym wieku, często wiąże się z zakażeniem EBV, w obrazie klinicznym dominują objawy ogólne B oraz masywne powiększenie wątroby i śledziony. U większości chorych występuje niedokrwistość i małopłytkowość, neutropenia jest rzadsza niż w T-LGL. Liczba komórek NK we krwi obwodowej z reguły wynosi powyżej 10 000/ μ l. Choroba ma bardzo agresywny przebieg, większość chorych umiera w ciągu 2 miesięcy od rozpoznania.

Kryteria rozpoznania

W klasyfikacji WHO uznano, że CLPD-NK charakteryzuje się obecnością komórek NK we krwi w liczbie powyżej $2 \times 10^9/l$ przez okres ponad 6 miesięcy bez uchwytnej przyczyny. Na komórkach stwierdza się antygeny: cCD3+, CD16+, CD56 (słaba ekspresja), TIA1+, gran-
zym B+, CD8+/-, CD2-/+ , CD7-/+ , CD57-/+ . Nie występuje sCD3 EBV.

Fenotyp komórek białaczkowych ANKL wykazuje obecność antygenów CD2 i CD56, przy braku CD3. Najczęściej występującym zaburzeniem cytogenetycznym jest del(6)(q21q25), chociaż nierzadko obserwuje się inne klonalne aberracje (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Różnicowanie

Rozróżnianie CLPD-NK i reaktywnej limfocytozy NK jest trudne. Reaktywna limfocytoza może wystąpić w chorobach wirusowych i autoimmunizacyjnych. Komórki białaczkowe ANKL są atypowymi limfocytami, nieco większymi od dużych ziarnistych limfocytów, z wyraźnym jądrem i ziarnistościami cytoplazmatycznymi, lecz istnieją różnice w immunofenotypie obydwu białaczek.

Leczenie

Leczenie CLPD-NK nie różni się istotnie od postępowania w T-LGL. Większość chorych wymaga jedynie obserwacji. Ponadto stwierdzano spontaniczne remisje. Jednak nasilona cytopenia jest wskazaniem do zastosowania leczenia immunosupresyjnego. W przypadku ANKL chorzy zwykle od początku wymagają leczenia cytostatycznego zgodnie z protokołami dla chłoniaków indolentnych, a w miarę progresji choroby — dla chłoniaków agresywnych (patrz rozdział *Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK*).

Zalecane piśmiennictwo

- Alekshun T.J., Sokol L. Diseases of large granular lymphocytes. *Cancer Control*. 2007; 14: 141–150.
- Dearden C. Large granular lymphocytic leukaemia pathogenesis and management. *Br. J. Haematol*. 2011; 152: 273–283.
- Dietrich S., Glimm H., Andrulelis M. i wsp. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 2038–2040.
- Dungarwalla M., Matutes E., Dearden C.E. Prolymphocytic leukaemia of B- and T-cell subtype: a state-of-the-art paper. *Eur. J. Haematol*. 2008; 80: 469–476.
- Grever M.R., Lozanski G. Modern strategies for hairy cell leukemia. *J. Clin. Oncol*. 2011; 29: 583–590.
- Keating M.J., Cazin B., Coutre S. i wsp. Campath-1H treatment of T-cell prolymphocytic leukemia in patients for whom at least one prior chemotherapy regimen has failed. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 205–213.
- Khot A., Dearden C. T-cell prolymphocytic leukemia. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2009; 9: 365–371.
- Lamy T., Loughran T.P. Jr. How I treat LGL leukemia. *Blood* 2011; 117: 2764–2774.
- Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br. J. Haematol*. 2007; 139: 532–544.
- Prochorec-Sobieszek M. Advances in diagnosis and treatment of large granular lymphocyte syndrome. *Curr. Opin. Hematol*. 2010; 18: 55–62.
- Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.
- Ravandi F., O'Brien S. Chronic lymphoid leukemias other than chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc*. 2005; 80: 1660–1674.
- Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. *Cancer Treat. Rev*. 2006; 32: 365–376.

- Robak T. Emerging drugs for rarer chronic lymphoid leukemias. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2008; 13: 95–118.
- Robak T. Hairy-cell leukemia variant: recent view on diagnosis, biology and treatment. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 37: 3–10.
- Robak T., Jamroziak K., Góra-Tybor J. i wsp. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective randomized, multicenter trial. *Blood* 2007; 109: 3672–3675.
- Robak T., Robak P. Current treatment options in polymorphocytic leukemia. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: 69–80.
- Rose M.G., Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Oncologist* 2004; 9: 247–258.
- Semenzato G., Marino F., Zambello R. State of the art in natural killer cell malignancies. *Int. J. Lab. Hematol.* 2012; 34: 117–128.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.