



Contents lists available at ScienceDirect

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Przewlekła białaczka limfocytowa wysokiego ryzyka



## High-risk chronic lymphocytic leukemia

Tadeusz Robak\*

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 01.03.2015

Słowa kluczowe:

- ABT-199
- delecja 17p
- ibrutinib
- idelalisib
- przewlekła białaczka limfocytowa
- wiek biologiczny

Keywords:

- ABT-199
- 17p deletion
- Ibrutinib
- Idelalisib
- Chronic lymphocytic leukemia
- Biological age

#### ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is predominantly a disease of the elderly, with uniquely heterogeneous course. Advanced age has consistently been associated with a poor prognosis in patients with CLL, predominantly due to the frequent occurrence of comorbid conditions. Older and/or comorbid patients with CLL may not tolerate more aggressive approach and in these patients, chlorambucil, especially combined with anti-CD20 monoclonal antibodies, is recommended as the first-line treatment. In physically fit patients without deletion of 17p or TP53 deletion/mutation FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) is the standard first-line therapy. Patients carrying deletion of 17p or mutations of TP53 have a poor response to chemoimmunotherapy. In these patients alemtuzumab-based regimens are frequently used but until recently only allogeneic stem cell transplantation holds the prospect for longer survival. Recently targeted therapies with B-cell receptor pathway inhibitors, ibrutinib and idelalisib or BCL-2 antagonist venetoclax (ABT-199) are associated with remarkable activity in patients with del(17p).

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

### Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL, CLL; *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki

w Europie i Ameryce Północnej. Białaczka ta występuje najczęściej u ludzi w wieku podeszłym. Średnia wieku chorych wynosi 72 lata, a 81% chorych przekracza 60. rok życia [1, 2]. Ponad 60% chorych nie wymaga leczenia po rozpoznaniu choroby, a część z nich nigdy nie jest leczona

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska.

Adres email: [robaktad@onet.pl](mailto:robaktad@onet.pl).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.010>

0001-5814/© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii.

[3]. Jednakże ok. 30% chorych wymaga wdrożenia leczenia bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania ze względu na objawowy i agresywny przebieg choroby. U pozostałych chorych białaczka wykazuje od początku agresywny przebieg lub wczesną progresję po zastosowanej terapii. Rokowanie pogarsza się również w przypadku wystąpienia zespołu Richtera (ok. 10% chorych), czyli transformacji CLL do rozlanego chłoniaka z dużych komórek B [4]. Wybór optymalnej terapii powinien być uzależniony od wieku chorego, współistniejących chorób i czynników prognostycznych [5-7].

## Czynniki prognostyczne

Ze względu na kliniczną heterogenność chorych na PBL duże znaczenie ma określenie stopnia zaawansowania choroby i identyfikacja czynników rokowniczych [8]. Określenie klinicznego stopnia zaawansowania choroby ma istotne znaczenie w wyborze rodzaju leczenia i czasu jego rozpoczęcia. Od wielu lat stosuje się w tym celu kliniczne klasyfikacje Raia i wsp. oraz Bineta i wsp. [9, 10]. Podstawą ustalenia stopnia zaawansowania choroby jest w nich ocena fizykalna węzłów chłonnych, śledziony i wątroby oraz stopnia niedokrwistości i małopłytkowości. Obie klasyfikacje są przydatne w praktyce klinicznej i pozwalają przewidywać całkowity czas przeżycia oraz ustalić wskazania do rozpoczęcia leczenia. Systemy te nie stanowią jednak czynnika prognostycznego dla progresji u chorych we wczesnym stadium zaawansowania i nie pozwalają przewidzieć odpowiedzi na leczenie. W analizach wielowariantowych uwzględniających nowsze czynniki prognostyczne okresy te nie stanowią niezależnego czynnika rokowniczego. Na czas przeżycia chorych na PBL ma wpływ stopień zaawansowania choroby, masa guza, stan ogólny chorego, odsetek prolimfocytów, zajęcie narządów poza węzłowych, poziom hemoglobiny i ocena odpowiedzi na pierwszą linię leczenia [11].

W ostatnich latach wprowadzono nowsze czynniki przydatne do wyodrębnienia gorzej rokujących chorych w stopniu zaawansowania A wg Bineta i 0/I wg Raia. Są to m.in. liczba limfocytów we krwi oraz ekspresja CD38 i ZAP-70 (70-kDa zeta associated protein) w białaczkowych limfocytach [8]. W praktyce klinicznej wykorzystuje się również inne parametry aktywności białaczki i masy guza nowotworowego, w tym liczbę limfocytów i czas zdwojenia limfocytozy, surowiczą aktywność LDH oraz rodzaj naciekania szpiku kostnego. W oparciu o klasyfikacje kliniczne chorych na PBL można zakwalifikować do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka agresywnego przebiegu białaczki. Krótki czas podwojenia limfocytozy (LDT; *lymphocyte doubling time*) ma niezależną wartość prognostyczną i koreluje z wysokim wskaźnikiem proliferacji i z większą agresywnością choroby. Udowodniono, że wskaźnik ten jest ściśle związany z zaawansowaniem choroby i stopniem nacieczenia szpiku [12]. Czas podwojenia limfocytozy krótszy niż 6 miesięcy wskazuje na aktywną chorobę i jest jednym z kryteriów, które należy uwzględnić, podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia [6]. Znaczenie rokownicze ma również poziom  $\beta_2$ -mikroglobuliny, aktywność kinazy tymidynowej (TK) w surowicy, LDH i poziom

angiopoetyny 2 [11, 13]. Zastosowanie cytometrii przepływowej i nowych metod badań genetycznych, takich jak FISH, PCR czy techniki mikromacierzy, spowodowało znaczący postęp w poznaniu biologii i heterogenności klinicznej PBL. Stworzyło również nowe możliwości prognozowania jej przebiegu i wyboru optymalnej terapii.

Metoda cytometrii przepływowej pozwala na oznaczenie antygenów komórkowych o znaczeniu prognostycznym, w tym zwłaszcza CD38 i ZAP-70 [14]. Ekspresja tych antygenów koreluje z obecnością niezmutowanego genu mutacji części zmiennej łańcucha ciężkiego immunoglobulin ( $IgV_H$ ) i dlatego zostały one uznane przez wielu autorów za niezależne niekorzystne czynniki prognostyczne dla czasu przeżycia, jak i czasu do wystąpienia progresji. Ponadto, ich ocena może być przydatna w podjęciu decyzji o rozpoczęciu leczenia. Wysoka ekspresja CD38 koreluje z intensywną proliferacją limfocytów oraz dużym ryzykiem progresji choroby. Jako wartość odcięcia związaną z niekorzystnym rokowaniem przyjmuje się ekspresję CD38 na >30% komórek białaczkowych. Jednak niektórzy badacze zalecają poziom 7% jako wartość graniczną [15]. Ocena ekspresji pozostaje zazwyczaj stabilna w czasie, nawet po podaniu chemioterapii. Ponadto rosnąca ekspresja CD38 może poprzedzać progresję choroby. Ekspresja ZAP-70 poniżej 20% wiąże się z dłuższym czasem przeżycia [16]. Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie ma wystandaryzowanych metod oznaczania ekspresji ZAP-70 u chorych na PBL, co utrudnia szersze wykorzystanie tego czynnika w praktyce klinicznej. Analiza mutacji części zmiennej genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin ( $IgV_H$ ) również dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Stwierdzenie mutacji genu  $IgV_H$  wskazuje na dłuższy czas do rozpoczęcia leczenia oraz lepsze rokowanie [17]. Brak mutacji genu  $IgV_H$  koreluje z wysoką ekspresją CD38 i ZAP-70 oraz niekorzystną cytogenetyką [14]. Analiza czasu przeżycia chorych bez ekspresji ZAP-70 i CD38 z obecnością mutacji genu  $IgV_H$  wykazała średnie przeżycie ponad 13 lat, natomiast chorzy ZAP-70 pozytywni/CD38 pozytywni bez mutacji genu  $IgV_H$  mieli czas przeżycia poniżej 5,5 roku [14].

Ocena zaburzeń chromosomalnych z zastosowaniem techniki interfazowego FISH pozwoliło wykrywać wybrane aberracje u większości chorych na PBL. U około 55% chorych na PBL podczas rozpoznania choroby występuje del13q. Jej obecność wiąże się bardzo dobrym rokowaniem, gdy jest jedyną mutacją, lepszym niż u chorych z prawidłowym kariotypem. U około 18% chorych stwierdza się del11q, u 16% trisomię +12 i u 3-8% chorych delecję 17p [18]. Odsetek chorych z delecją 17p wśród pacjentów opornych na chemioterapię wzrasta do 30% [19, 20]. Delecja 17p obejmuje całe ramię p chromosomu 17 albo jest ograniczona do regionu 17p13.1, w którym znajduje się gen TP53. Delecja 17p i mutacja genu TP53 są najbardziej niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [21]. Gen TP53 hamuje cykl komórkowy i uniemożliwia naprawę uszkodzonego DNA lub indukcję apoptozy. Stwierdzono ponadto, że 40% pacjentów opornych na chemioterapię ma mutację tego genu. Chorzy z delecją 17p często mają inne cechy gorszego rokowania, jak niezmutowany gen dla  $IgV_H$ , wysoką ekspresję CD38 oraz ZAP-70 [22]. Częstość delecji 17p wzrasta u chorych w okresie progresji, a u chorych z zespołem

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328106>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328106>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)