

Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične limfatične levkemije

Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia

Samo Zver

Klin. oddelek za hematologijo
UKC Ljubljana
Zaloška 7
1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Doc. dr. Samo Zver, dr. med., specialist internist/hematolog
Klin. oddelek za hematologijo
UKC Ljubljana
Zaloška 7
1525 Ljubljana
Tel.: ++386-1-522 5366
E-posta: samo.zver@kclj.si

KLjučne besede:

kronična limfatična levkemija, diagnostika, zdravljenje

Key words:

chronic lymphocytic leukemia, diagnosis, treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 465-74

Prispelo: 17. mar. 2010,
Sprejeto: 28. maj 2010

Smernice so bile obravnavane in sprejete na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) dne 11. marca 2010.

Uvod

Kronična limfatična levkemija (KLL) okvirno predstavlja 11 % vseh rakavih krvnih bolezni. Zbolijo predvsem starejši ljudje, 10–15 % bolnikov pa je ob postavitvi diagnoze mlajših od 50 let.¹ Gledano v celoti je življenjska doba bolnikov s KLL značilno krajša kot pri zdravi populaciji, res pa je, da diagnozo bolezni danes pogosto postavimo že v začetnem obdobju, ko zdravljenje pogosto še ni potrebno. Pri sorodnikih bolnikov s KLL je možnost, da bodo zboleli za KLL, večja. Navajajo tudi do sedemkrat večjo incidenco bolezni.² Sicer je KLL zelo heterogena bolezen, preživetje bolnikov po diagnozi pa je lahko od nekaj mesecev do več desetletij. V osnovi je KLL neozdravljiva bolezen.

KLL po razvrstitvi svetovne zdravstvene organizacije (SZO) nastane z rakavo klonsko rastjo v celično vrsto B usmerjene limfatične celice.³ Če gre za klonsko razrast limfocitne vrste, usmerjeno v celično vrsto T, ne gre za KLL, pač pa za T-celično prolimfocitno levkemijo.⁴

Za potrditev diagnoze KLL je potrebno izključiti nekatere limfoproliferativne bolezni, ki imajo lahko značilnosti KLL. Mednje najpogosteje sodijo levkemija dlakastih celic, levkemična oblika limfoma plaščnih celic, limfom obrobni celic vranice, folikularni limfom in še nekateri. Zato je ključen pregled krvne slike, ki obsega tudi pregled razmaza periferne krvi pod mikroskopom in določitev celičnih imunoloških označevalcev na površini limfomskih celic.

Klinična slika KLL

Zelo veliko bolnikov ob postavitvi diagnoze nima kliničnih težav. Med bolezenskimi simptomi so najpogostejši utrujenost, upad telesnih sposobnosti, nepojasnjena povečana telesna temperatura, nočno potenje, nepojasnjeno hujšanje in zmanjšanje teka (t.i. simptomi B). Redkejša so bakterijske in virusne okužbe, klinična slika hemolitične anemije in imunske trombocitopenije.

S kliničnim pregledom opazimo na koži bledico in/ali rumenico (v primeru pridružene hemolitične anemije), včasih tudi podkožne krvavitve. Na dostopnih mestih lahko zatipamo povečane bezgavke, jetra in vranico.

Diagnostika KLL

Periferna kri

Za diagnozo KLL mora biti v periferni krvi več kot $5 \times 10^9/L$ limfocitov B, in to vsaj tri zaporedne mesece. Klonskost limfocitov B v periferni krvi moramo potrditi s pretočno citometrijo. V razmazu periferne krvi pod mikroskopom vidimo male zrele limfocite z ozkim robom citoplazme in z gostim jedrom, v katerem ni nukleolov (Slika 1). Jedro dela Gumprechtove sence.

Če je v periferni krvi manj kot $5 \times 10^9/L$ limfocitov B, bolnik pa nima povečanih organov (vranica in jetra) in bezgavk ali katero od citopenij, potem gre za monoklonsko B-celično limfocitozo (MBCL).⁵ Verjetnost, da bo napredovala v pravo KLL, je 1–2 % na leto. Fenotip celic pri MBCL je namreč pov-

sem enak kot pri KLL, prav tako pa je v tem obdobju že moč ugotoviti za KLL značilne citogenetične nepravilnosti.

Od KLL je potrebno jasno ločiti tudi mali limfocitni limfom (MLL). Gre za »nelevkemično obliko« KLL z enako tkivno morfolologijo in imunofenotipom limfocitov, kot ga vidimo pri KLL. Za MLL je značilna limfadenopatija, odsotnost citopenij zaradi limfomskih infiltratov v kostnem mozgu, in manj kot $5 \times 10^9/L$ limfocitov B v periferni krvi.³ Če je le mogoče, je prav, da diagnozo MLL potrdimo s histološkim pregledom prizadete bezgavke.

Imunofenotip (celični imunološki označevalci)

Klon limfocitov pri KLL ima na svoji celični površini praviloma T-celični antigen CD5 in B-celične površinske antigene CD19, CD20 in CD23. Delež površinskih imunoglobulinov CD20 in CD79b je značilno manjši kot pri normalnih zrelih limfocitih B. Vsak levkemični klon ima izraženo lahko verigo imunoglobulinov, bodisi kappa ali lambda. Delež izraženosti celičnih površinskih označevalcev pa se med seboj lahko razlikuje. Ker pa so za KLL specifični, z njimi ločimo KLL od drugih klonskih limfoproliferativnih boleznih.

Ostale preiskave, ki jih opravimo v sklopu diagnostike novoodkrite KLL

Omenjenih preiskav ne potrebujemo samo za postavitev diagnoze KLL, pač pa z njimi poskusimo napovedati klinični potek KLL za posameznega bolnika. Z nekaterimi preiskavami lahko poskusimo tudi določiti

»tumorsko breme« te rakave krvne bolezni. Preiskave je smiselno opraviti pri bolnikih, ki so v sorazmerno dobrem telesnem stanju in so zato kandidati za več različnih načinov zdravljenja KLL, če je to potrebno.

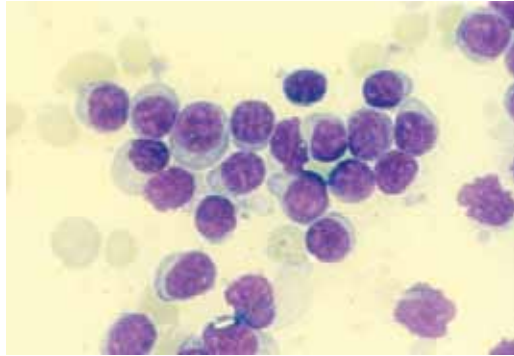
Molekularna genetika. Določimo kariotip (klasično citogenetiko) in pa interfazno FISH (fluorescenčna in situ hibridizacija). Iščemo natančno določene kromosomske nepravilnosti. Z uporabo obeh tehnik pri več kot 80 % bolnikov s KLL ugotovimo kromosomske nepravilnosti.⁶ Najpogosteje gre za delecije določenih kromosomov, in sicer gre v več kot 50 % za delecijo dolgega kraka kromosoma 13 (del(13q14.1)). Če jo ugotovimo kot osamljeno kromosomsko nepravilnost, pomeni ugodnejši potek bolezni, kot če bi imel bolnik normalen kariotip. Pri okvirno 20 % bolnikov ugotovimo delecijo kromosoma 11q (ATM gen) in trisomijo kromosoma 12. Delecija kromosoma 11q pomeni neugoden in hitrejši potek krvne bolezni, zato je preživetje bolnikov krajše. Pogostejša je pri mlajših bolnikih in moških, klinična posebnost delecije kromosoma 11q pa so izrazito povečane bezgavke. Trisomija 12 dolgoročno pomeni enako preživetje kot pri bolnikih s KLL brez ugotovljenih citogenetskih nepravilnosti. Daleč najbolj neugodna citogenetska nepravilnost pa je delecija kratkega kraka kromosoma 17 (del 17p). Preživetje teh bolnikov je najkrajše in verjetnost, da bodo preživeli prva tri leta po postavitvi diagnoze, je le nekaj večja od 50 %. Napoved izida je neugodna tudi, če pri bolniku odkrijemo več kot samo eno osamljeno citogenetsko nepravilnost.

Opredelitev citogenetskih nepravilnosti KLL ima velik pomen pri izbiri začetnega

Tabela 1: Modificirana razvrstitev po Raiju.

Stopnja ogroženosti	Stadij		Mediano preživetje
Majhna	0	limfocitoza	>13 let
Srednja	I	limfocitoza in limfadenopatija	8 let
	II	limfocitoza, splenomegalija ali hepatomegalija	5 let
Velika	III	limfocitoza, anemija (Hb < 110 g/L)	2 leti
	IV	limfocitoza, trombocitopenija (<100 × 10 ⁹ /L)	1 leto

Slika 1: Kronična limfatična levkemija.



zdravljenja KLL kot tudi pri načrtovanju zdravljenja v celoti. Tako npr. mlade bolnike z delecijama kromosomov 17p ali 11q zdravi- mo odločneje kot druge.⁷

Poleg napovedne vrednosti pri klinič- nem poteku KLL ima citogenetika tudi dia- gnostični pomen. Nekatere citogenetske ne- pravilnosti so namreč značilne za natančno določene limfoproliferativne bolezni. Tako je npr. delecija t (11;14) značilna za limfom plaščnih celic, delecija t (14;18) pa za foliku- larni limfom. Tako lahko v nekaterih mejnih primerih KLL ločimo od drugih limfopro- liferativnih bolezni. Vse omenjene mole- kularnogenetske preiskave rutinsko opravi- mo tudi pri slovenskih bolnikih. Preiskave opravljamo v laboratoriju za citogenetiko in molekularno genetiko kliničnega oddelka za hematologijo (KOH) v Ljubljani. Opravimo jih pri vseh bolnikih s KLL, pri katerih nji- hovo telesno stanje dopušča več vrst zdra- vljenja.

Mutacijski status IgV_H (mutacijski status gena variabilnega področja za težko verigo imunoglobulinov), izraznost označevalcev ZAP-70 in CD38. Levkemične celice imajo lahko mutirani gen za IgV_H. Če je gen pri bolnikih s KLL mutiran, je klinični potek bolezni ugodnejši, kot če je nemutiran, in zato preživetje daljše. Preiskavo opravljamo tudi v specializiranem laboratoriju KOH v

Ljubljani, zaenkrat zgolj v sklopu kliničnih raziskav pri bolnikih s KLL. Prisotnost ce- ličnih imunoloških označevalcev ZAP-70 in CD38 na površini levkemičnih celic je do neke mere povezano z nemutiranim statu- som IgV_H.⁸ Označevalca ZAP-70 in CD38 tudi določamo v Sloveniji, vendar zaenkrat zgolj v sklopu kliničnega raziskovalnega dela.

Serumski označevalci. Nekatere klinič- ne raziskave so pokazale, da imajo lahko serumski označevalci CD23, timidinska ki- naza (TK) in β_2 -mikroglobulin napovedno vrednost pri napovedi preživetja bolnikov z KLL.⁹ Tudi v Sloveniji omenjene označeval- ce določamo v sklopu prospektivnih klinič- nih raziskav zdravljenja KLL.

Preiskave kostnega mozga. V splošnem punkcija in biopsija kostnega mozga (PKM in BKM) za samo diagnozo KLL nista po- trebni. Zato pa lahko ocenimo bolezensko breme (razpršena ali enakomerna infiltraci- ja kostnega mozga) in opredelimo dejavni- ke, ki lahko povzročajo citopenije pri KLL (pridružena imunska trombocitopenija in/ ali hemolitična anemija).

Opredelitev razširjenosti bolezni

V osnovi se poslužujemo ocene razšir- jenosti bolezni po Raiju in Binetu (Tabeli 1 in 2).^{10,11} Opozoriti velja, da je izvorna raz- vrstitev po Raiju modificirana, tako da zdaj namesto prejšnjih 5 napovednih skupin ob- sega le 3.¹² Tako zdaj obe razvrstitvi vklju- čujeta tri glavne podskupine s pričakovanim kliničnim potekom bolezni. Obe razvrstitvi sta enostavni in temeljita na kliničnem pre- gledu in enostavnih laboratorijskih kazalcih.

Posamezno prizadeto področje v razvr- stitvi po Binetu je: področje glave in vratu, vključno z Waldayerjevim področjem (se šteje kot eno področje, tudi če so povečane bezgavke na več mestih); pazduhi (prizade- tost obeh pazduh se šteje kot eno področje); ingvinalno področje (prizadetost obeh di- melj se šteje kot eno področje); tipljivo po- večana vranica; tipljivo povečana jetra.

Tabela 2: Razvrstitev po Binetu.

Stadij	Klinične značilnosti	Mediano preživetje
A	odsotni anemija in trombocitopenija < 3 področja s povečanimi bezgavkami	12 let
B	odsotni anemija in trombocitopenija > 3 področja s povečanimi bezgavkami	5 let
C	anemija (Hb < 100 g/L) in/ali trombocitopenija (< 100x10 ⁹ /L)	2 leti

Indikacije za zdravljenje KLL

KLL je zelo heterogena skupina bolezni. Zato je zdravljenje odvisno od razširjenosti bolezni (Tabela 3).¹³ Izjemo predstavljajo klinične raziskave, ki obravnavajo zdravljenje KLL. V splošnem velja, da novoodkrite bolnike s KLL, ki ne povzročajo simptomov in ni aktivna, ne zdravimo (Rai 0, Binet A). To je potrdilo več kliničnih raziskav in tudi njihova metaanaliza.^{13,14} Zadostuje že redno spremljanje bolnika v hematološki ambulanti in pri izbranem družinskem zdravniku. Kako je z zdravljenjem novoodkritih bolnikov z novejšimi zdravili, predvsem v kombinacijah z monoklonskimi protitelesi, je predmet kliničnih raziskav v prihodnosti.

Zdravljenje KLL praviloma koristi bolnikom s srednjim tveganjem (Rai I in II) in z velikim tveganjem (Rai III in IV) oz. tistim, ki so po Binetu razvrščeni v stadij B in C. To sicer ni vedno pravilo; tako se pri nekaterih bolnikih s srednjim tveganjem po Raiju oz. z Binetovim stadijem B še vedno lahko odločimo zgolj za sledenje bolezni brez aktivnega zdravljenja. Zato je potrebno aktivno bolezen ob začetku zdravljenja jasno opredeliti. Za začetek zdravljenja mora bolnik izpolnjevati vsaj eno od naslednjih meril:

- napredujoča odpoved kostnega mozga, ki se kaže kot nastanek/poslabšanje anemije in/ali trombocitopenije;
- močno tipljivo povečana vranica, ki sega več kot 6 cm pod levi rebrni lok (LRL), ali vranica, ki se hitro veča in/ali povzroča klinične simptome;
- močno povečane bezgavke (premera več kot 10 cm) ali paketi bezgavk, ki se hitro večajo in/ali povzročijo klinične simptome;

- napredujoča limfocitoza s porastom, večjim od 50 % v obdobju dveh mesecev ali podvojitveni čas limfocitov (PČL), krajši od šestih mesecev;
- autoimunska anemija in/ali trombocitopenija, ki se slabo odzivata na zdravljenje s kortikosteroidi;
- prisoten mora biti vsaj eden od naštetih splošnih bolezenskih simptomov: nehotena izguba telesne teže, večja od 10 % v obdobju šestih mesecev; izrazita utrujenost, ki onemogoča opravljanje vsakodnevnih dejavnosti; telesna temperatura, večja od 38 °C, več kot dva zaporedna tedna brez dokazane sočasne okužbe; nočno potenje, ki traja vsaj en mesec brez dokazane sočasne okužbe.

Hipogamaglobulinemija ali monoklonska gamapatija, vezana na KLL, ne vpliva na odločitev o zdravljenju. Enako tudi absolutna limfocitoza v krvni sliki ni merilo za začetek zdravljenja. Limfociti pri KLL za razliko od levkemičnih blastnih celic pri akutnih levkemijah le redko tvorijo levkocitne agregate s posledičnimi kliničnimi težavami v smislu sindroma hiperviskoznosti.

Zdravljenje KLL z zdravili

Na voljo so številna zdravila/citostatiki, ki jih lahko včasih uporabljamo samostojno, najpogosteje pa se odločimo za kombinacijo več posameznih zdravil. Najpogostejše sheme zdravljenja so navedene v Tabeli 4.

Monoterapija

Prvo učinkovito zdravilo in nato še desetletja zdravilo »zlatega standarda« za KLL je bil *klorambucil (Leukeran®)*. Zdravilo je

Tabela 3: Priporočila za začetek zdravljenja bolnikov s kronično limfocitno levkemijo.

Stadij/aktivnost krvne bolezni	Priporočljivo zdravljenje v redni klinični praksi
stadij Rai 0	ne
stadij Binet A	ne
stadij Binet B ali stadij Rai I ali II	mogoče, ob upoštevanju kliničnih okoliščin
stadij Binet C ali stadij Rai III ali IV	da
zdravljenje aktivne/napredujoče bolezni	da
zdravljenje neaktivne/nenapredujoče bolezni	ne

učinkovito pri polovici bolnikov, popolno remisijo (PR) bolezní pa dosežemo v manj kot 5 %.¹³ Pri avtoimunskih citopenijah lahko klorambucil kombiniramo s kortikosteroidi (*metilprednizolon*, *Medrol*[®]). Zdravilo še danes pogosto uporabljamo pri starejših bolnikih s številnimi pridruženimi kroničnimi boleznimi. Njegove prednosti so redki neželeni učinki zdravila, nizka cena ter oralni in ambulantni način jemanja zdravila, ki ni vezan na bolnišnico. Vseeno je potrebno biti pozoren na pojav citopenij. Ker gre za alkilirajoči citostatik, so lahko pogostejše tudi sekundarne rakave bolezní. Opozoriti velja zlasti na akutno levkemijo in mielodisplastični sindrom.

Učinkovita skupina zdravil, ki jih lahko v monoterapiji ali pa v kombinacijah z drugimi skupinami zdravil uporabljamo za zdravljenje KLL, so nukleozidni analogi. Najpogosteje se odločimo za *fludarabin* (*Fludara*[®]), ki je na voljo v intravenski ali oralni obliki. Nukleozidna analoga, ki ju uporabljamo redkeje, sta *cladribin* (*Lytac*[®]) in *pentostatin* (*Nipent*[®]). Fludarabin je kot monoterapija učinkovit pri okvirno 80 % bolnikov, ki so

zdravljeni prvič, PR bolezní pa dosežemo pri manj kot 10 %.¹⁵ Če fludarabin kombiniramo z alkilirajočim citostatikom *ciklofosfamidom* (*Endoxan*[®]; kombinirana shema zdravljenja FC), dosežemo odgovor na zdravljenje pri več kot 85 % bolnikov, PR pa pri več kot 20 % zdravljenih.^{16,17} Kljub temu, da je odzivnost na zdravljenje s fludarabinom v primerjavi s klorambucilom izrazito večja, pa s fludarabinom kot edinim zdravilom oz. v kombinaciji s ciklofosfamidom ne podaljšamo preživetja bolnikov s KLL.¹⁸ Enako velja za fludarabin, če zdravljenje primerjamo z nekaterimi klasičnimi, standardnimi shemami kombinirane kemoterapije, kot sta shemi CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizolon) in CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, prednizolon).¹⁶ Z alkilirajočim citostatikom bendamustinom v Sloveniji nimamo izkušenj.

V današnjem času je zdravljenje KLL v obliki monoterapije praviloma primerno samo za starejše bolnike, ki imajo pridružene kronične bolezní.

Tabela 4: Nekatere najpogosteje uporabljane sheme za zdravljenje pri kronični limfocitni levkemiji.

Kemoterapija/ Kemoimunoterapija	Odmerek zdravil	Okvirni interval med zaporednimi krogi in trajanje zdravljenja
klorambucil (+ metilprednizolon)	10 mg/m ² per os na dan 1–5 (32 mg/m ² per os na dan 1–5)	4-tedenski 4–8 krogov
fludarabin oral	40 mg/m ² per os na dan 1–5	4-tedenski 4–8 krogov
fludarabin	25 mg/m ² iv. na dan 1–5	4-tedenski 4–8 krogov
fludarabin oral ciklofosfamid oral	40 mg/m ² per os na dan 1–5 150 mg/m ² per os na dan 1–5	4-tedenski 4–8 krogov
fludarabin ciklofosfamid	25 mg/m ² iv. na dan 1–3 250 mg/m ² iv. na dan 1–3	4-tedenski 4–8 krogov
fludarabin ciklofosfamid rituksimab	25 mg/m ² iv. na dan 1–3 250 mg/m ² iv. na dan 1–3 375–500 mg/m ² iv. na dan 1	4-tedenski 4–8 krogov
ciklofosfamid epirubicin vinkristin metilprednizolon (+ rituksimab)	750 mg/m ² iv. na dan 1 50 mg/m ² iv. na dan 1 največ 2 mg iv. na dan 1 80 mg per os na dan 1–3 375 mg/m ² iv. na dan 1	4-tedenski 4–8 krogov
metilprednizolon	1000–1500 mg iv. na dan 1–3	3-tedenski 3–4 krogi
alemtuzumab	30 mg sc. trikrat tedensko	12–16 zaporednih tednov

Kombinirano citostatično zdravljenje

Razlog za kombinacijo zdravil je različno učinkovanje nukleozidnih analogov in alkilirajočih citostatikov, poleg tega pa je ugodno tudi to, da se neželeni stranski učinki obeh skupin zdravil delno razlikujejo. S kombinacijo lahko dosežemo sinergistični učinek zdravljenja.

Fludarabin so tako poskusili kombinirati z več različnimi zdravili, kot so klorambucil, prednizolon in citozin arabinozid,¹⁶ največ podatkov pa je za kombinacijo fludarabina in ciklofosfamida (FC).^{16,18} Če FC primerjamo s fludarabinom kot monoterapijo, ugotovimo, da se značilno poveča celokupna odzivnost na zdravljenje, delež PR in tudi podaljšamo obdobje do ponovitve bolezni. Ugodno je tudi, da dodatek ciklofosfamida sočasno ne pomeni tudi večje incidence hudih okužb zaradi pojava kritične nevtropenije. Rezultati klinične raziskave CCL4 pri bolnikih s KLL nakazujejo, da FC kot zdravljenje prve izbire (glede na fludarabin kot monoterapijo) podaljša tudi preživetje bolnikov, če ni delecije 17p ali mutacija p53.¹⁹ Dodatek mitoksantrona (Novantron®) k shemi FC poveča učinkovitost, vendar na račun večje pojavnosti neželenih učinkov zdravljenja.²⁰

V specifičnih kliničnih pogojih lahko uporabljamo tudi nekatere standardne sheme kombinirane kemoterapije. Najpogostejše zdravimo s shemami CHOP, CAP in COP (ciklofosfamid, vinkristin, prednizolon).¹³

Monoklonalna protitelesa

V sklopu uveljavljenih kliničnih indikacij uporabljamo dve vrsti monoklonskih protiteles, to sta rituximab (Mabthera®), protitelo proti antigenu CD20, in alemtuzumab (Campath®), protitelo proti antigenu CD52. Rituximab vedno uporabljamo v sklopu kombiniranega citostatskega zdravljenja. Edina upravičena indikacija za zdravljenje z rituximabom kot edinim zdravilom bi morda lahko bili starejši bolniki s KLL in pridruženimi avtoimunskimi citopenijami, ki bi zaradi neželenih stranskih učinkov težko prenašali dodatek citostatikov.

Alemtuzumab je učinkovit pri 33–53 % bolnikov z napredovalo ali na zdravljenje od-

porno obliko KLL.^{21,22} Učinek traja 8,7–15,4 meseca. Zdravilo je kot monoterapija učinkovito tudi pri 50 % bolnikov z neugodnimi citogenetskimi značilnostmi, kot so delecije 11q, delecije 17p oz. mutacija p53, učinek pa traja od nekaj mesecev do 1,5 leta.²³ Pri bolnikih, pri katerih smo ob ugotovitvi bolezni našli omenjene citogenetične nepravilnosti, je zato alemtuzumab zdravilo prve izbire. V primerjavi s klorambucilom poveča alemtuzumab celokupno odzivnost na zdravljenje, delež PR, podaljša obdobje brez ponovitve bolezni in podaljša preživetje bolnikov.²⁴ Problem pred začetkom zdravljenja je včasih oblika KLL z velikimi paketi bezgavk. Zato je zaželeno, da so bezgavke manjše od 2 cm. Če so večje od 5 cm, je verjetnost, da bo zdravljenje z alemtuzumabom neučinkovito, velika. V tem primeru zdravimo z velikimi odmerki metilprednizolona (Medrol®) 1000–1500 mg/dan tri zaporedne dni. Bolnik pred zdravljenjem z alemtuzumabom tako prejme tri do štiri kroge zdravljenja z metilprednizolonom v tritedenskih presledkih. Če se bezgavke zmanjšajo, nadaljujemo z alemtuzumabom. Ob zdravljenju je glavna težava huda zavora T-celične imunosti. Bolniki zato preventivno prejemajo valaciclovir in trimetoprim/sulfometoksazol (TMP/SMX). Eden od mogočih pričakovanih zapletov zdravljenja je tudi ponovno aktiviranje CMV (citomegalovirus).

Kemoimunoterapija

Kemoimunoterapija je kombinirano zdravljenje s citostatiki in z monoklonskimi protitelesi (navadno z rituksimabom).

FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituximab) je kot zdravljenje prve izbire statistično značilno bolj učinkovit kot FC (92,8 % oz. 85,4 %), z njim dosežemo večji delež PR KLL (44,5 % oz. 22,9 %) in podaljšamo obdobje do naslednjega zdravljenja KLL.²⁵ Pri tem niso zabeležili pogostejših neželenih stranskih učinkov kot pri FC, razen večjega deleža hudih nevtropenij. Vse navedeno velja za vse napovedne podskupine KLL, razen bolnikov z delecijo 17p. Do enakih rezultatov so prišli tudi pri bolnikih, kjer so uporabili FCR kot zdravljenje druge izbire.²⁶ Dodatek rituksimaba h kombinacijam kemoterapije,

Tabela 5: Neugodne bolezenske značilnosti, pri katerih je morda smiselno zdraviti z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (priporočila Evropskega združenja za presaditev kostnega mozga, EBMT).

neodzivnost na zdravljenje ali zgodnja ponovitev bolezni (znotraj 12 mesecev), ki vključuje nukleozidne purinske analoge; non-response or early relapse (within 12 months) after purine analogue containing therapy

ponovitev bolezni (znotraj 24 mesecev) na kombinirano zdravljenje, ki vključuje nukleozidne purinske analoge ali po zdravljenju z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic; relapse (within 24 months) after purine analogue combination therapy or treatment of similar efficacy like autologous stem-cell transplantation

mutacija p53/delecije 17p, ki potrebuje zdravljenje; p53 mutation/del 17p, requiring treatment

ki vključujejo fludarabin, pomeni značilen napredek pri zdravljenju KLL. Zato je prav, da bolnika s KLL začnemo zdraviti s shemo FCR, če ne obstajajo klinični ali »citogenetski« zadržki (del 17p). Modificirano obliko FCR z manjšimi odmerki zdravil so uporabljali tudi pri starejših bolnikih s KLL in pridruženimi kroničnimi boleznimi.²⁷ Pri bolnikih z delecijo 17p so shemi FCR dodali še alemtuzumab (shema zdravljenja CFAR).²⁸ Glavna težava sheme CFAR je bila mielosupresija in zato pogostejše oportunistične okužbe. Res pa je, da je pri več zdravljenih bolnikih prišlo do izkoreninjenja minimalne preostale bolezni (MRD). Pri kliničnih indikacijah lahko rituksimab kombiniramo tudi s shemama kemoterapije CHOP in COP.

S kombinacijo alemtuzumaba in kemoterapije, ki vključuje fludarabin, v Sloveniji kljub nekaterim navedbam v svetovni literaturi nimamo izkušenj.^{28,29} Menimo, da je glavna težava huda imunska pomanjkljivost na ta način zdravljenega bolnika, ki sproži oportunistične okužbe, ki ogrožajo. Enako velja za kombinacijo rituksimaba in alemtuzumaba.

Avtologna in alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)

Avtologna PKMC je način konsolidacijskega zdravljenja bolnikov v prvi ali drugi ponovitvi KLL. Pogoj je seveda zmožnost prenašanja neželenih stranskih učinkov zdravljenja, ki so naravnani na zgornjo mejo bolnikovih sposobnosti. Zdravljenje z avtologno PKMC poteka zaenkrat samo v okviru kliničnih raziskav.³⁰ Dosedaj zbrani podatki kliničnih raziskav niso potrdili večje kori-

stnosti avtologne PKMC v primerjavi s standardnim načinom zdravljenja KLL.

Alogenično PKMC je mogoče uporabiti pri bolnikih z neugodnimi bolezenskimi značilnostmi, kot jih opredeljuje skupina EBMT CLL^{30,31} (Tabela 5). Kljub temu, da ni na voljo primerjalnih kliničnih raziskav, se zdi, da je alogenična PKMC edini način zdravljenja, s katerim je bolezen morda mogoče povsem pozdraviti. To velja tudi za bolnike z neugodnimi napovednimi bolezenskimi kazalci. Glavni zadržek proti široki klinični uporabi alogenične PKMC je velika smrtnost, povezana s samim zdravljenjem.

Izkoreninjenje minimalne rezidualne bolezni

Ocena stanja minimalne rezidualne bolezni (MRB) postaja važen napovedni kazalec za načrtovanje kliničnih raziskav pri KLL. Zaznavna MRB pomeni hitrejšo ponovitev bolezni in krajše preživetje zdravljenih bolnikov.³² Ena od možnosti ukrepanja, ko zaznamo MRB, je konsolidacija z alemtuzumabom, kar pa je še vedno v obdobju kliničnih testiranj.³² Algoritem ukrepanja pri zaznavni MRB pri KLL v smislu uveljavljene klinične prakse še ni izdelan. MRB lahko določamo s 4-barvno pretočno citometrijo ali z oligonukleotidno tehnologijo PCR specifično za alele (zazna eno celico KLL na 10.000 pregledanih levkocitov).³³

Oprelitev odziva na zdravljenje, ponovitve KLL in neodzivne oblike KLL

Za oceno odziva na zdravljenje potrebujemo natančen kliničen pregled, pregled krvne slike in kostnega mozga. Slikovne preiskovalne metode, kot sta ultrazvok trebuha (UZ) in računalniška tomografija (CT), na splošno niso potrebne, razen pri kliničnih raziskavah zdravljenja KLL.

Popolna remisija (PR)

Doseženo PR tri mesece po zaključenem zdravljenju označujejo:

- odsotnost klonske limfocitoze v periferni krvi;

- odsotnost značilne limfadenopatije ob kliničnem pregledu (premer bezgavk mora biti manjši od 1,5 cm);
- s kliničnim pregledom nezaznana hepatomegalija in splenomegalija;
- odsotnost splošnih bolezenskih znakov;
- primerna krvna slika: nevtrofilni granulociti $> 1,5 \times 10^9/L$; trombociti $> 100 \times 10^9/L$; hemoglobin > 110 g/L brez zdravljenja s krvjo.

Vedno vrednotimo celotno krvno sliko, vključno z diferencialno krvno sliko. Če na osnovi kliničnega in/ali hematološkega odziva na zdravljenje obstaja verjetnost, da smo dosegli PR, periferno krvno sliko ocenimo s pretočno citometrijo. Če z njo še vedno zaznamo klonskost, gre za delno remisijo (DR) KLL. Citološki in histološki pregled kostnega mozga opravimo, če obstajajo nepravilnosti v krvni sliki, v prvi vrsti katera od citopenij. Za UZ trebuha se lahko odločimo, če so odstopanja od normalnih vrednosti obstajala že pred začetkom zdravljenja.

Če bolnik po teh merilih izpolnjuje pogoje za PR, hkrati pa ima še vedno katero od citopenij, je zelo verjetno, da ne gre za KLL kot tako, pač pa za posledico učinkovanja enega od zdravil za zdravljenje KLL. PR je v tem primeru smiselneje imenovati PR z nepopolnim delovanjem kostnega mozga.

Delna remisija (DR)

Označuje jo zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi za več kot 50 % ob upoštevanju izhodiščne vrednosti pred zdravljenjem. S kliničnim pregledom ali z ultrazvočnim pregledom trebuha moramo potrditi zmanjšanje velikosti jeter in vranice za vsaj 50 %. Enako velja za povečane bezgavke, bodisi v paketih ali posamično. V krvni sliki morajo biti nevtrofilni granulociti $> 1,5 \times 10^9/L$ oziroma za več kot 50 % večja vrednost ob upoštevanju izhodiščne (brez stimulacije G-CSF za granulocitne kolonije stimulirajočega dejavnika); trombociti $> 100 \times 10^9/L$ oziroma vrednost za več kot 50 % večja upošteva izhodiščno; hemoglobin > 110 g/L brez zdravljenja s krvjo in/ali z eritropoetini oziroma vrednost za več kot 50 % večja upošteva izhodiščno.

Napredujoča bolezen

Potrebna je prisotnost vsaj enega od naštetih meril. Za napredujočo limfadenopatijo zadošča klinični pregled. Lahko gre za pojav novih povečanih bezgavk premera vsaj 1,5 cm, za splenomegalijo, hepatomegalijo ali limfomske infiltrate v drugih organih. Napredujočo bolezen označuje tudi povečanje bezgavk za vsaj 50 % upošteva izhodiščno klinično stanje. Enako velja tudi za povečanje velikosti jeter in vranice ter za povečanje limfocitoze v periferni krvi za vsaj 50 % (in vsaj 5000 limfocitov $B/\mu L$ periferne krvi).

Napredujočo bolezen označuje tudi Richterjev sindrom in pomeni prehod v histološko agresivnejšo obliko limfoproliferativnih boleznih. Če je le mogoče, je potrebno diagnozo potrditi z biopsijo bezgavke. Tudi pojav ene ali več citopenij, ki jih je moč razložiti s KLL, označuje napredujočo bolezen. Seveda se pojav citopenij ne nanaša na obdobje aktivnega zdravljenja KLL, pač pa morajo od zdravljenja miniti vsaj 3 meseci. V kostnem mozgu morajo biti prisotni infiltrati KLL.

Stabilna bolezen

Sem sodijo bolniki, ki po zdravljenju niso dosegli PR ali DR, sočasno pa nimajo kazalcev za napredujočo bolezen. Stabilnost boleznih ne pomeni, da gre za neodzivno obliko boleznih.

Ponovitev KLL

Nanaša se na bolnike, ki so po opisanih merilih dosegli PR ali DR, po obdobju šestih mesecev ali kasneje pa so se pojavili znaki napredujoče boleznih.

Za zdravljenje neodzivna oblika KLL (refraktarna KLL)

Nanaša se na neučinkovito zdravljenje KLL ali na primere, pri katerih pride do napredujoče boleznih prej kot šest mesecev po zaključenem zdravljenju.

Podporno zdravljenje KLL

Če je pričakovana ali ugotovljena stopnja nevtropenije kritična, lahko po veljavnih priporočilih zdravimo z dejavnikom G-CSF.³⁴ G-CSF lahko uporabimo pri zdravljenju s kemoterapijo kot primarna ali sekundarna preventiva pa tudi ob okužbi bolnika s hudo nevtropenijo. Pri klinično pomembni anemiji lahko cikličnemu zdravljenju s kemoterapijo dodamo enega od eritropoetinov.³⁵

Autoimunska trombocitopenija in hemolitično anemijo kot samostojno nepravilnost znotraj KLL zdravimo s kortikosteroidi in ne s kemoterapijo oz. kemoimunoterapijo. Ti prihajata v poštev šele pri neozdrivnih avtoimunskih citopenijah.

Literatura

- Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71–96.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, Hemminki F. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with CLL: results of Swedish Family Center Database Blood 2004; 104: 1850–4.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Cappio FC, Dighiero G, Doehner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: a report from international workshop on CLL updating the NCI working group 1996 guidelines Blood 2008; 111: 5446–56.
- Melo JV, Catovsky D, Galton dag. The relationship between CLL and prolymphocyte leukemia: IV. analysis of survival and prognostic features. *Br J Haematol* 1986; 63: 377–87.
- Rawstom AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Haematology* 2009; 430–9.
- Doehner H, Stilgenbauer S, Benner A, Speisner MR, Koffler DM. Genomic aberrations and survival in CLL. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–6.
- Stilgenbauer S, Doehner H. Campath 1H induced complete remission in CLL despite p53 mutation and resistance to chemotherapy. *Blood* 2004; 347: 453–3.
- Crespo M, Bosch F, Villamor N, Rassenti LZ. ZAP-70 expression as a surrogate marker for immunoglobulin variable region mutations in CLL. *N Engl J Med* 2003; 348: 1764–75.
- Weirda WG, O'Brian S, Wang X, Magnac C, Porscher R, Davi F, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with CLL. *Blood* 2007; 109: 4679–85.
- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BC. Clinical staging of CLL. *Blood* 1975; 46: 219–34.
- Binet JL, Aaquier A, Dighiero G. A new prognostic classification of CLL derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–204.
- Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic lymphocytis leukemia: recent progress and future directions*. New York, NY: Liss; 1987: 253–64.
- CLL trialists collaborative group. Chemotherapeutic options in CLL: a meta-analysis of the randomised trials. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 861–8.
- Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Mick R. Chlorambucil in indolent CLL. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–14.
- Plunkett W, Gandhi V, Huang P, Pall G, Steurer M. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action and rationale for combination therapies. *Semin Oncol* 1993; 20: 2–12.
- Hallek M, Eichhorst BF. Chemotherapy combination treatment regimens with fludarabine in CLL. *Hematol J* 2004; 5: S20–S30.
- Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, Matutes E, Richards S. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated CLL. *US Inter-group trial E2997. J Clin Oncol* 2007; 25: 793–8.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for CLL. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750–7.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with CLL (the LRF CCL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 230–9.
- Bellosillo B, Villamor N, Colomer D, Pons G, Montserrat E, Gil J. In vitro evaluation of fludarabine in combination with cyclophosphamide and 7or mitoxantrone in B-cell CLL. *Blood* 1999; 94: 2836–43.
- Rai KR, Freter CR, Mercier RJ, Dyer MJ. Aalemtuzumab in previously treated CLL patients who also had received fludarabine. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3891–7.
- Keating MJ, Flinn I, Jain V. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath 1-H) in patients who have failed fludarabine: results of large international study. *Blood* 2002; 99: 3554–61.
- Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Busch R. Alemtuzumab is an effective therapy for CLL with p53 mutations and deletions. *Blood* 2004; 103: 3278–81.
- Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first line therapy for CLL. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5616–23.
- Hallek M, Fingerle –Rowson G, Fink A-M, Foon KA. Immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide improves response rates and progression free survival of previously untreated patients with advanced CLL (abstract). *Blood* 2008; 112: 325.
- Robak T, Moiseev SI, Dmosynska A. Rituximab, fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed and refractory CLL compared with FC alone. Final results from international randomised phase III REACH Trial (abstract). *Blood* 2008; 112: 1ba-1.
- Foon KA, Boiyadsis M, Land SR, Faderl SR, Lee P. Chemotherapy with low dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with CLL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 498–503.
- Wierda WG, O'Brian SM, Faderl SH, Chesom BD. CFAR an active frontline regimen for high risk

- patients with CLL, including those with del 17p (abstract). *Blood* 2008; 112: 2095.
29. Faderl S, Thomas DA, O'Brian S, Byrd T, Castro J, Wen S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. *Blood* 2003; 101: 3413-5.
 30. Gribben JG, Zaahrieh D, Stephans K, Michelet KJ. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for poor risk CLL. *Blood* 2005; 43:89-96.
 31. Draeger P, Corradini P. Indications for allogeneic stem cell transplantation in CLL: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12-17.
 32. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Cafro AM, Montillo M. Eradication of minimal residual disease in B-cell CLL after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2971-9.
 33. Rawston AC, Villamor N, Ritgen M. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia* 2007; 21: 956-64.
 34. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
 35. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 433-8.