

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego w Warszawie

Co sugeruje ten wynik morfologii krwi?

- WBC: 28,3 G/l
- LYM 23,7 G/l
- MID 0,7 G/l
- GRAN 3,9 G/l
- RBC 4.63 T/l
- MCV 86 fL
- PLT 232 G/l

Przewlekła białaczka limfocytowa

- Liczba monoklonalnych limfocytów o charakterystycznym fenotypie przekraczająca 5 G/l
- Prawidłowe wartości innych parametrów tj. nie ma niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości.
- Wskazuje to, że PBL u tego chorego jest w stosunkowo wczesnym stadium.

Przewlekła białaczka limfocytowa

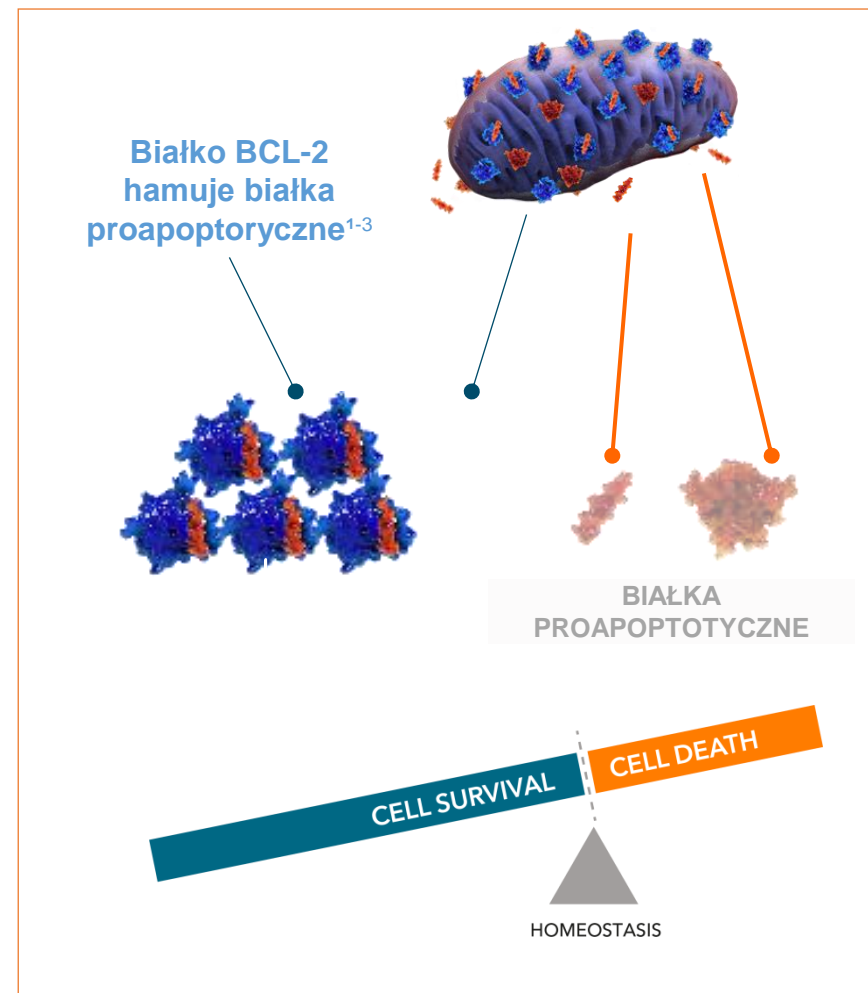
- Choroba nowotworowa o innym mechanizmie niż większość pozostałych.
- Nadmiar komórek nie powstaje przez ich nadprodukcję, ale przez ich zbyt długie życie.
- Choroba polegająca na obciążeniu „społeczeństwa komórek” jakim jest człowiek zbyt dużą liczbą komórkowych emerytów.

Nadprodukcja białka BCL-2 pozwala komórkom nowotworowym na uniknięcie apoptozy

Protoonkogen *BCL-2* koduje białko hamujące apoptozę, czyli programowaną śmierć komórek linii limfocytów B (BCL to skrót od „B cell lymphoma”).

Mutacja aktywująca tego genu tworząca onkogen *BCL-2* powoduje niekontrolowaną nadprodukcję tego białka.

To białko z kolei w niekontrolowany sposób hamuje apoptozę komórek posiadających ten onkogen

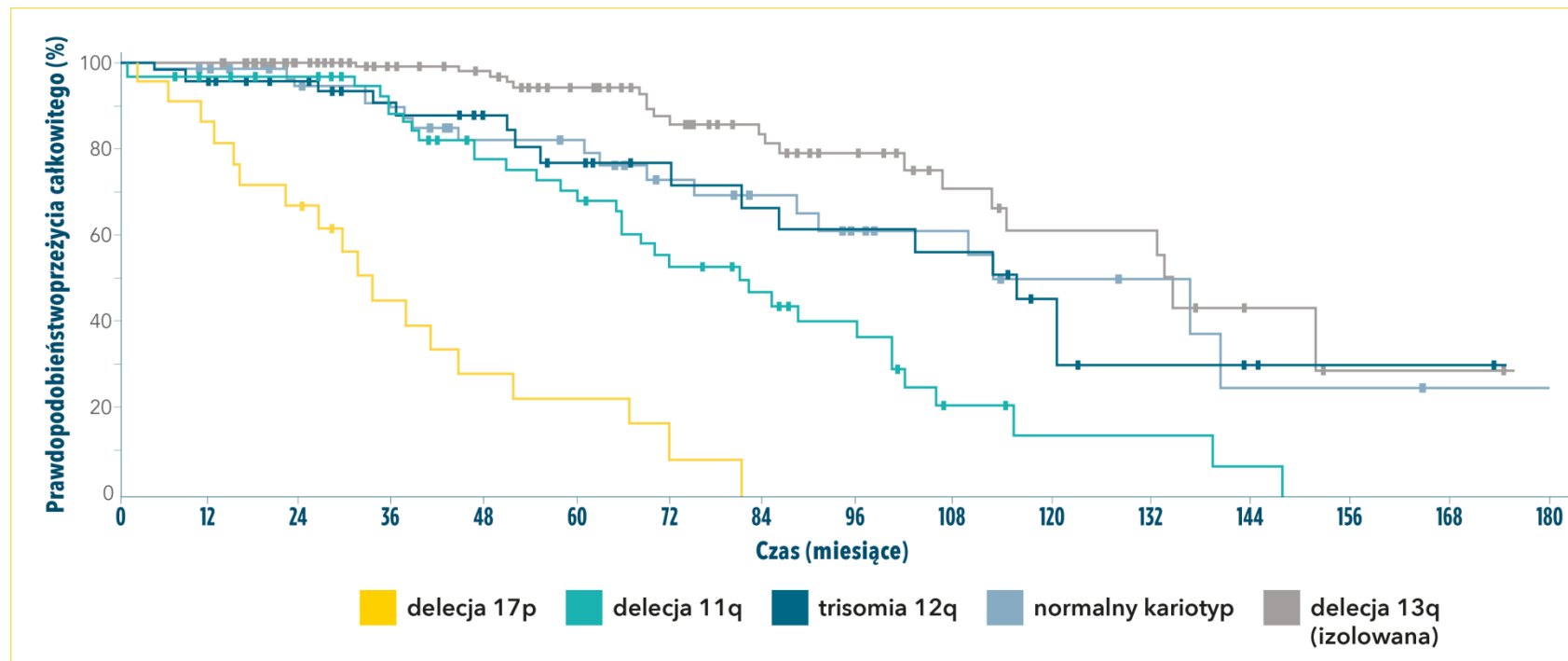


1. Adams JM & Cory S. *Oncogene* 2007; 26:1324–1337;

2. Reed JC. *Blood* 2008; 111:3322–3330;

3. Takaoka A, et al. *Oncogene* 1997; 14:2971–2977;.

Dodatkowe mutacje: delecja 17p/mutacja TP53 jest uznana za najbardziej niekorzystny czynnik rokowniczy u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową



- Delecja 17p/mutacja TP53 występuje u ok. 7- 10 % wcześniej nieleczonych chorych, a w grupie pacjentów z nawrotowo-oporną postacią choroby może wynosić od 30-50%.

- U pacjentów z del 17p ani chemioterapia, ani immunochemioterapia nie będą skuteczne.

Przewlekła białaczka limfocytowa

- Przez długi czas nie daje objawów i często jest wykryta przypadkowo.
- Nie obowiązuje zasada: „wczesne wykrycie – szybkie leczenie – większy skutek”. W tym nowotworze wyjątkowo ona się nie potwierdziła.
- Stąd dopóki nie ma objawów to jej się nie leczy, chory może z nią żyć.
- Ale „staruszkowie” mogą zezłościwieć i wtedy jest problem.

B-CLL

Morfologia:

Małe limfocyty z niewielkim rąbkiem cytoplazmy i ze zbitą chromatyną zbitą w grudy, bez jąderek. Cienie rozpadłych komórek „Cienie Gumprechta”

Immunofenotyp:

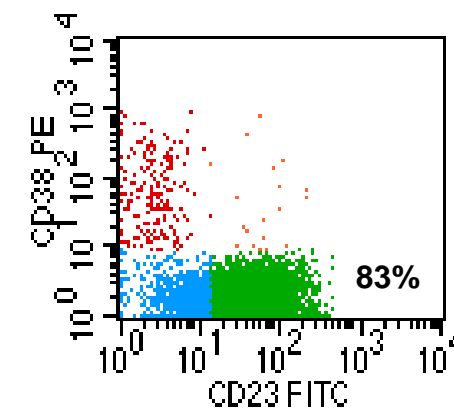
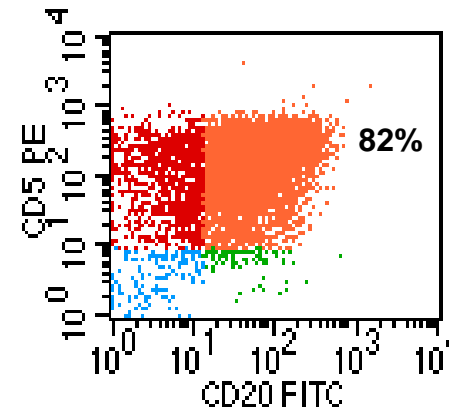
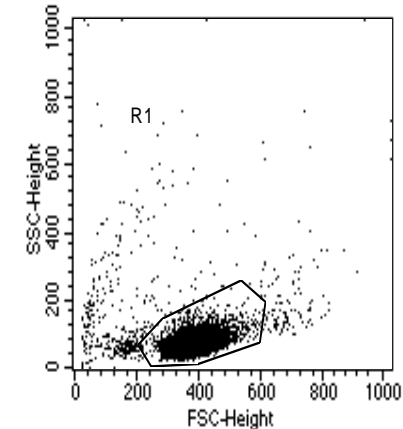
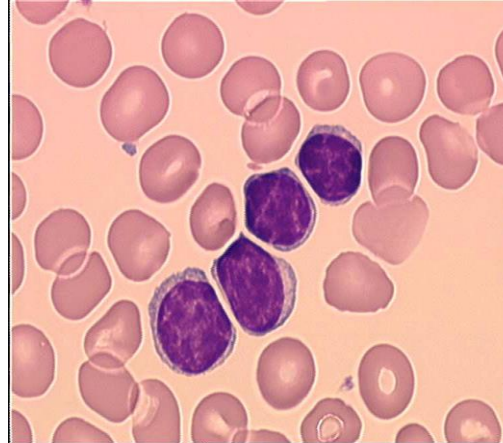
slg(+), CD19/20/24⁺⁺, CD5⁺⁺, CD23⁺, FMC7^{-/+}, CD22^{-/+}, CD10⁻, HLA-DR⁺⁺

Genetyka:

Trisomia 12 (do około 30%), del(13q), 14q+; t(11;14){atypowa B-CLL}: Mutacje wtórne: 17p-, 11q-

Klinika:

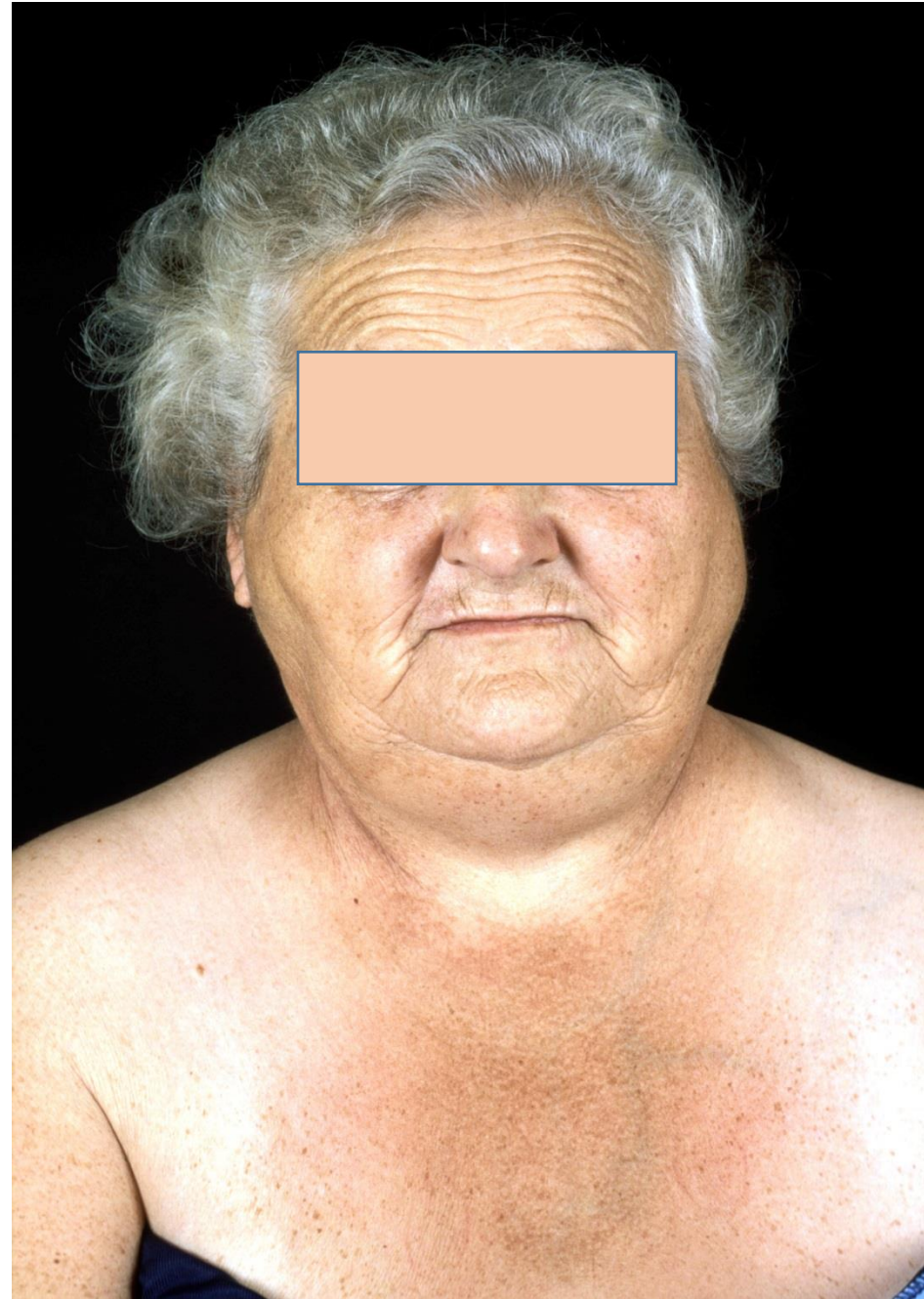
Starsi dorośli; limfadenopatia z zajęciem śledziony i szpiku. Może transformować do chłoniaka o bardziej agresywnym przebiegu (zespół Richtera).



Epidemiologia

- Zachorowalność: około 4-5 przypadków/100.000
- W Polsce rocznie wykrywa się około 1900 przypadków (około 1200 mężczyzn – przeciętny wiek 63 lata i 700 kobiet – przeciętny wiek 66 lat)
 - Z czego:
 - $\frac{1}{4}$ nigdy nie będzie wymagać leczenia
 - $\frac{2}{4}$ będą wymagać leczenia po okresie obserwacji wynoszącym od kilku miesięcy do kilkunastu lat
 - $\frac{1}{4}$ będzie wymagać leczenia w chwili rozpoznania
- Chorobowość wynosi około 17 tysięcy osób

**Przewlekła
białaczka
limfocytowa:
powiększone
węzły chłonne
„chomik”.**



Kryteria rozpoczęcia leczenia PBL (1)

- (1) niewydolność szpiku objawiająca się rozwojem lub pogłębieniem niedokrwistości i/lub małopłytkowości.
- (2) Masywna splenomegalia (tj. > 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub postępująca czy objawowa.
- (3) Masywnie powiększone węzły chłonne (tj. > 10 cm w najdłuższym wymiarze) lub postępująca czy objawowa limfadenopatia.

Kryteria rozpoczęcia leczenia PBL (2)

- (4) Postępująca limfocytoza ze zwiększeniem powyżej 50% w ciągu 2 miesięcy lub okresem podwojenia krótszym (LDT od lymphocyte doubling time) niż 6 miesięcy. LDT można określić dokonując ekstrapolacji zmian bezwzględnej liczby limfocytów określanej w odstępach 2 tygodni w ciągu 2-3 miesięcy metodą regresji linowej. Przy tym pacjenci z wyjściową liczbą limfocytów poniżej $30 \times 10^9/L$ ($30\,000/\mu L$) mogą wymagać dłuższej obserwacji dla określenia. Ponadto, należy wykluczyć oddziaływanie innych czynników niż PBL wpływających na limfocytozę lub limfadenopatię (np. zakażenia).

Kryteria rozpoczęcia leczenia PBL (3)

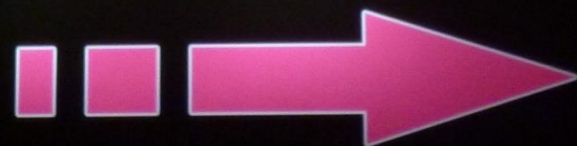
- (5) Niedokrwistość autoimmunizacyjna i/lub małopłytkowość słabo reagujące na kortykosteroidy i inne leczenie standardowe
- (6) Obecny przynajmniej jeden z objawów związanych z chorobą:
 - (a) Niezamierzona utrata masy ciała przekraczająca lub równa 10% w ciągu poprzedzających 6 miesięcy.
 - (b) Znaczące zmęczenie (tj. w skali Zubroda (ECOG) stan wydolności 2 lub gorzej: nie można pracować ani prowadzić normalnej aktywności).
 - (c) Gorączki wyższe niż 38,0°C przez 2 lub więcej tygodni pod nieobecność objawów zakażenia.
 - (d) Nocne poty przez okres dłuższy niż 1 miesiąc bez objawów zakażenia.

ANGEL'S

Klasyfikacja
„go-go”



GO-GO
CLUB



21:06 18/MAY/2018

Klasyfikacja „go-go”

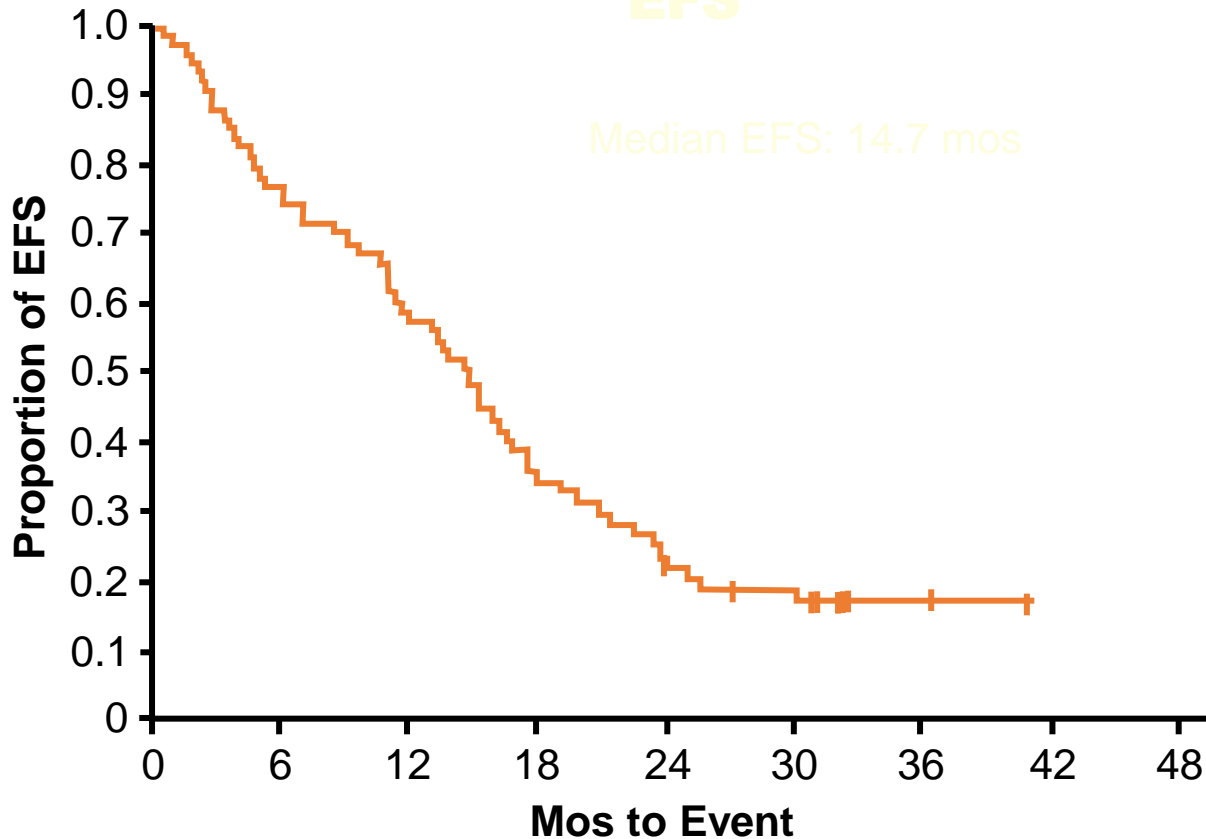
- **Go-go**: pacjenci mogą jeszcze spokojnie pójść do klubu „go-go”.
 - Mogą być leczeni intensywnie.
- **Slow go**: pacjenci mogą pójść ale najwyżej popatrzeć z daleka.
 - Muszą być leczeni mniej intensywnie (powyżej 75 r.ż. i młodszy z obciążeniami)
- **No go**: lepiej, aby tam nie szli: wrażenia zbyt silne.
 - Mogą jedynie otrzymywać leczenie objawowe i ewentualnie leczenie o niewielkich skutkach ubocznych.

Standardowe leczenie I linii

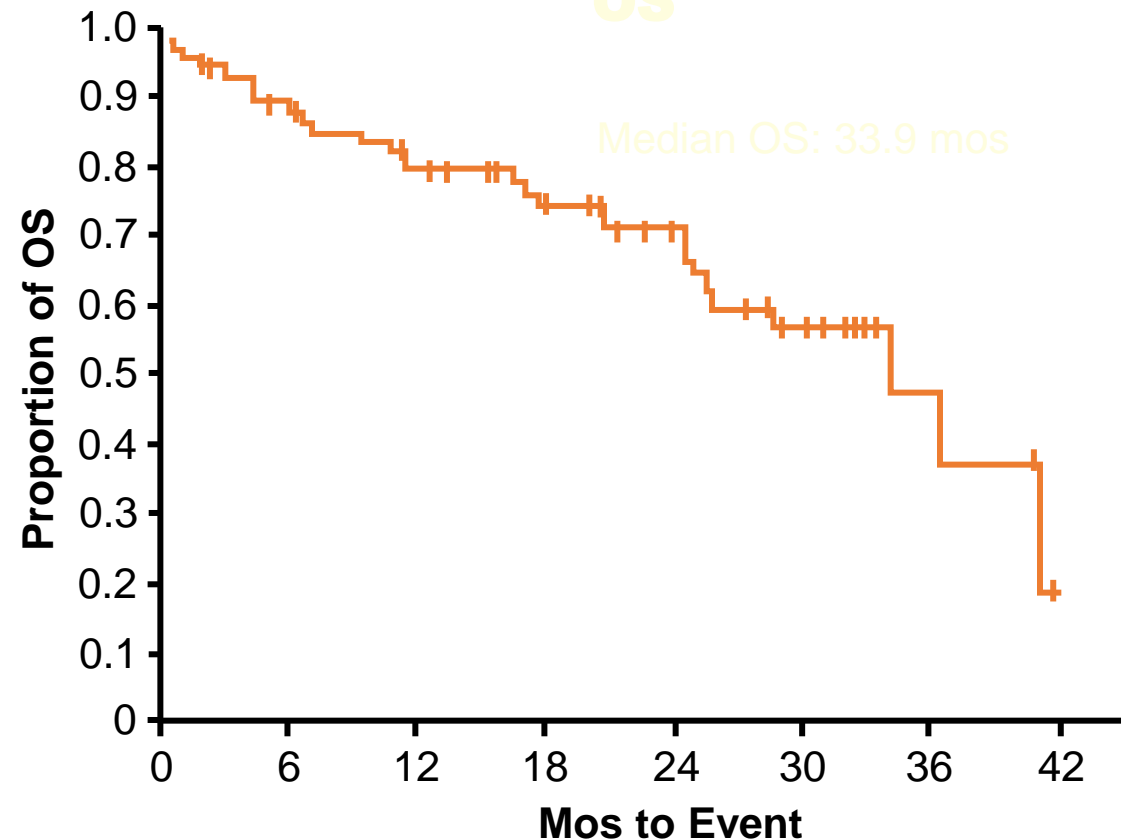
- **FCR** (fludarabina/kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab): chorzy „go-go”.
- **BR** (bendamustyna + rytuksymab): chorzy „slow go”.
- **ChIR** (chlorambucyl + rytuksymab): chorzy „no go”.

BR in Relapsed/Refractory CLL: Outcomes Are Suboptimal

EFS



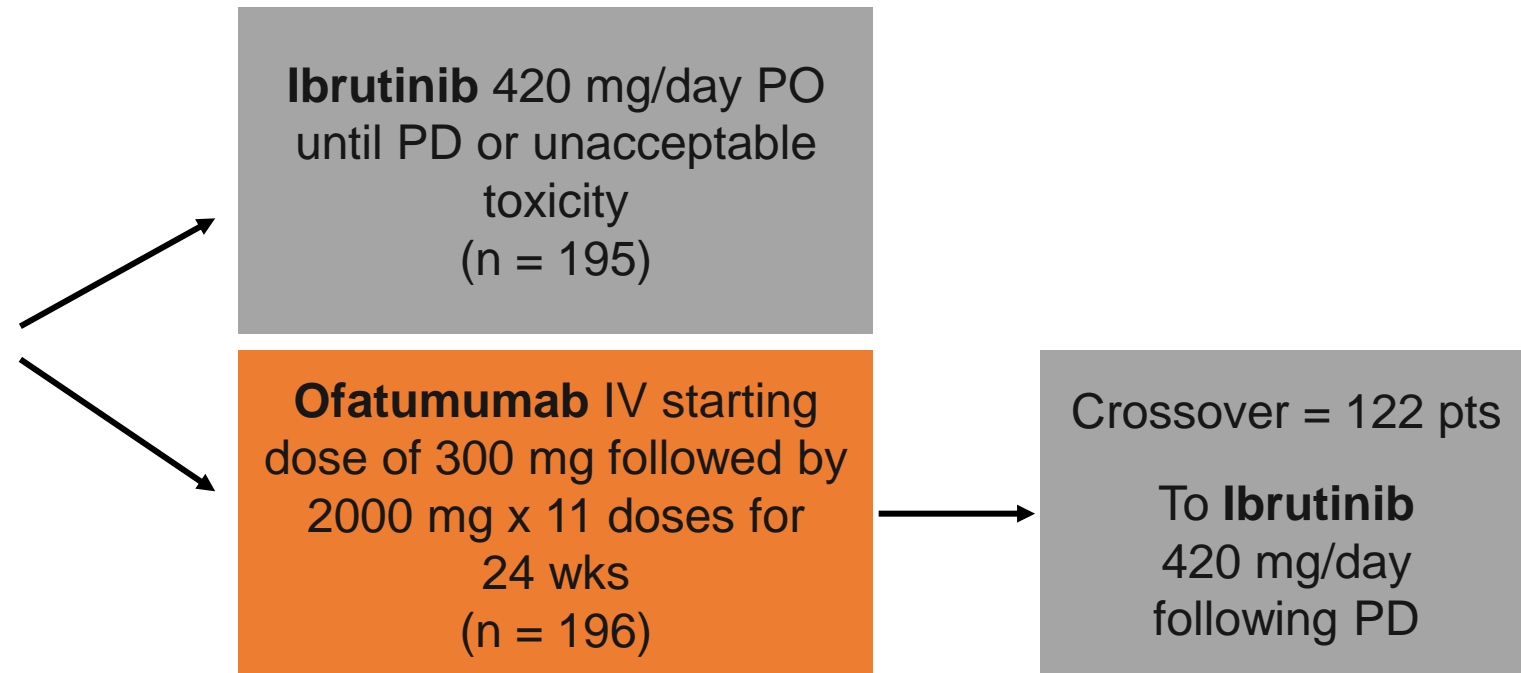
OS



Median follow-up: 24.0 mos
Median PFS: 15.2 mos

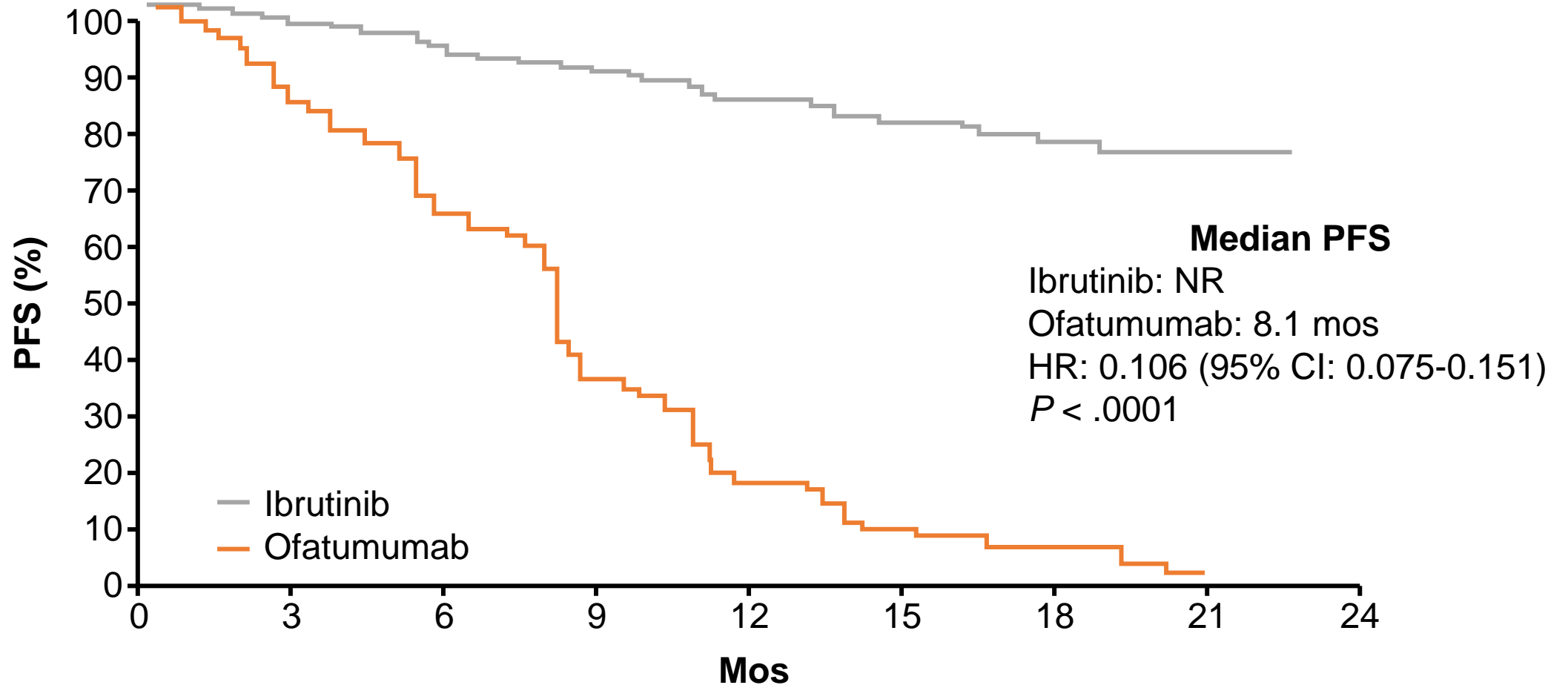


RESONATE: Phase III Ibrutinib vs Ofatumumab in Previously Treated CLL/SLL

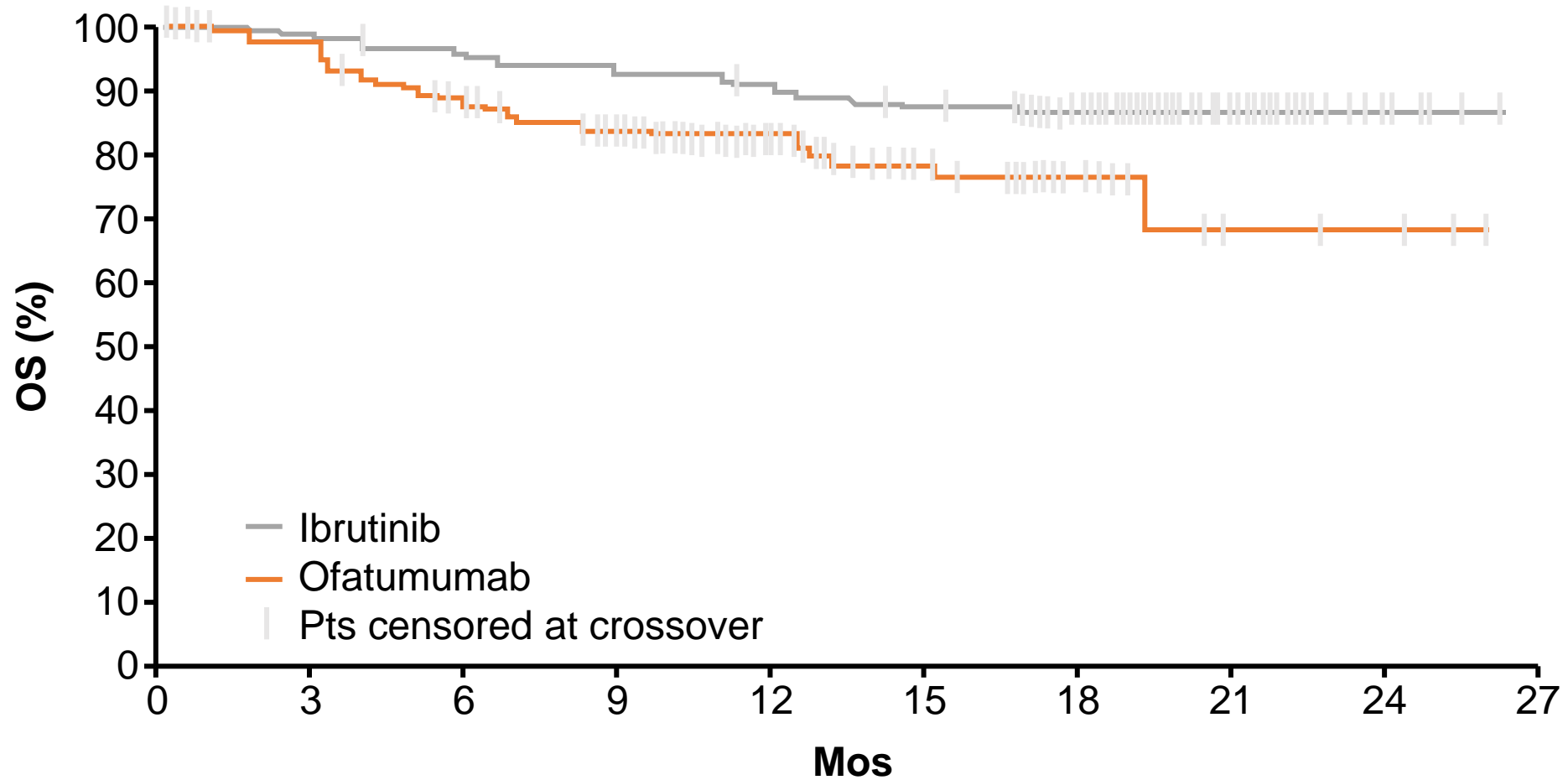


- Primary goal: updated efficacy results, with median treatment duration of 16 mos, relative to genetic features and prior treatment exposure, and updated AE data

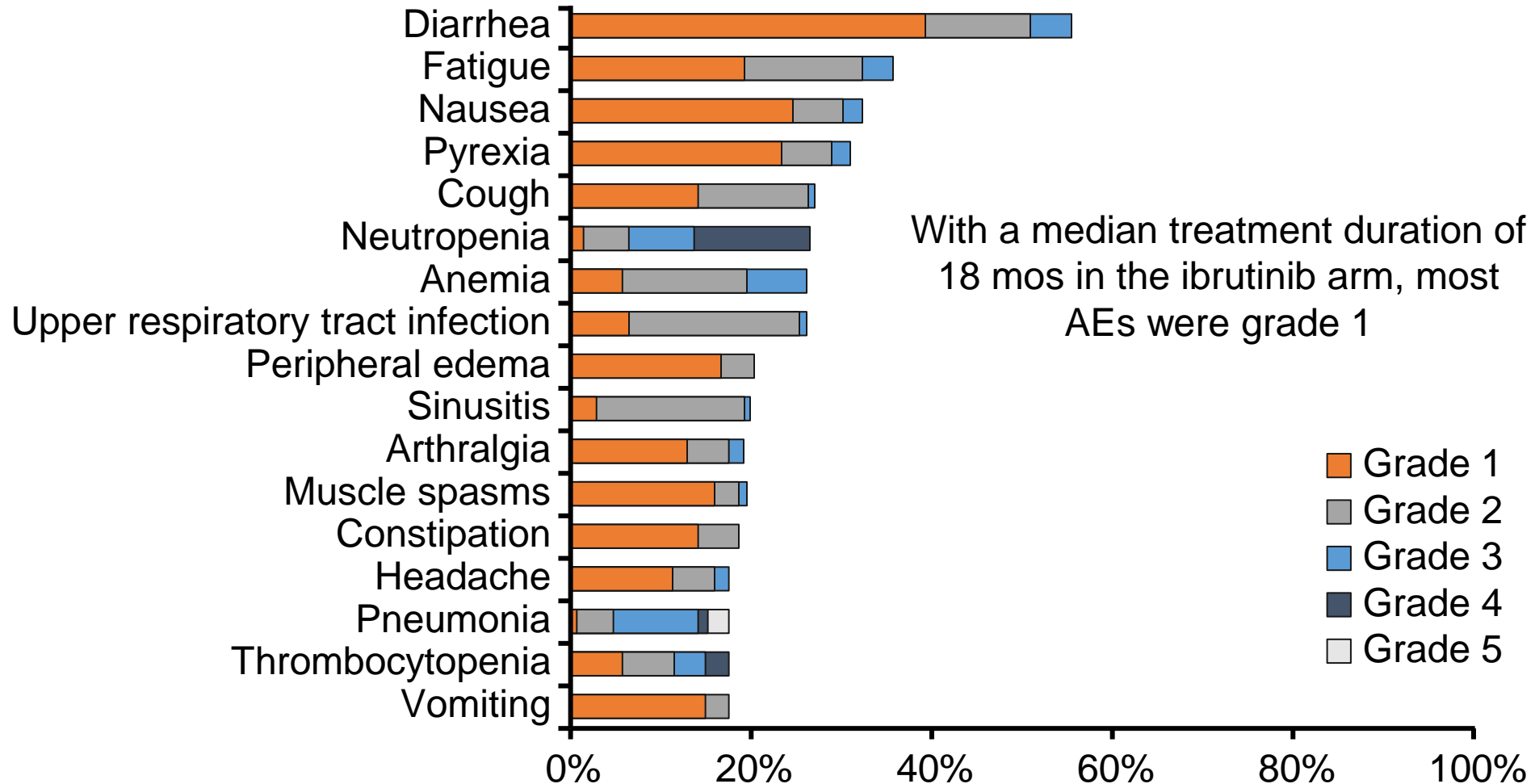
RESONATE: PFS



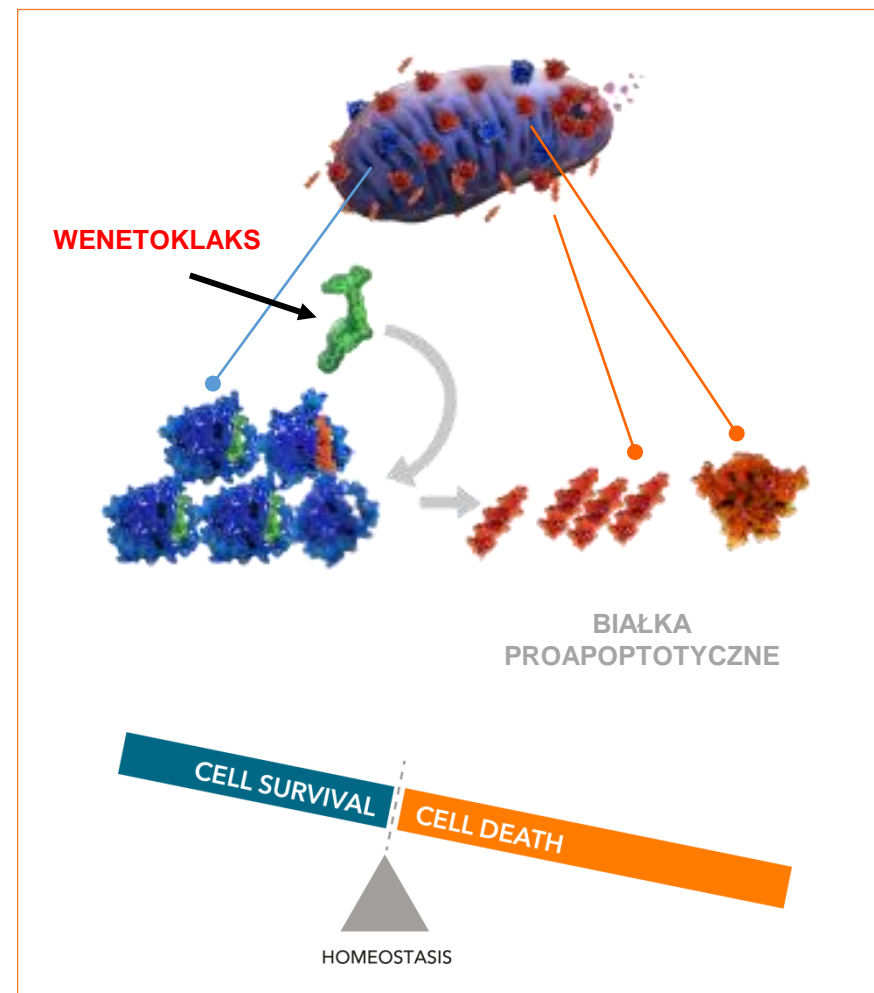
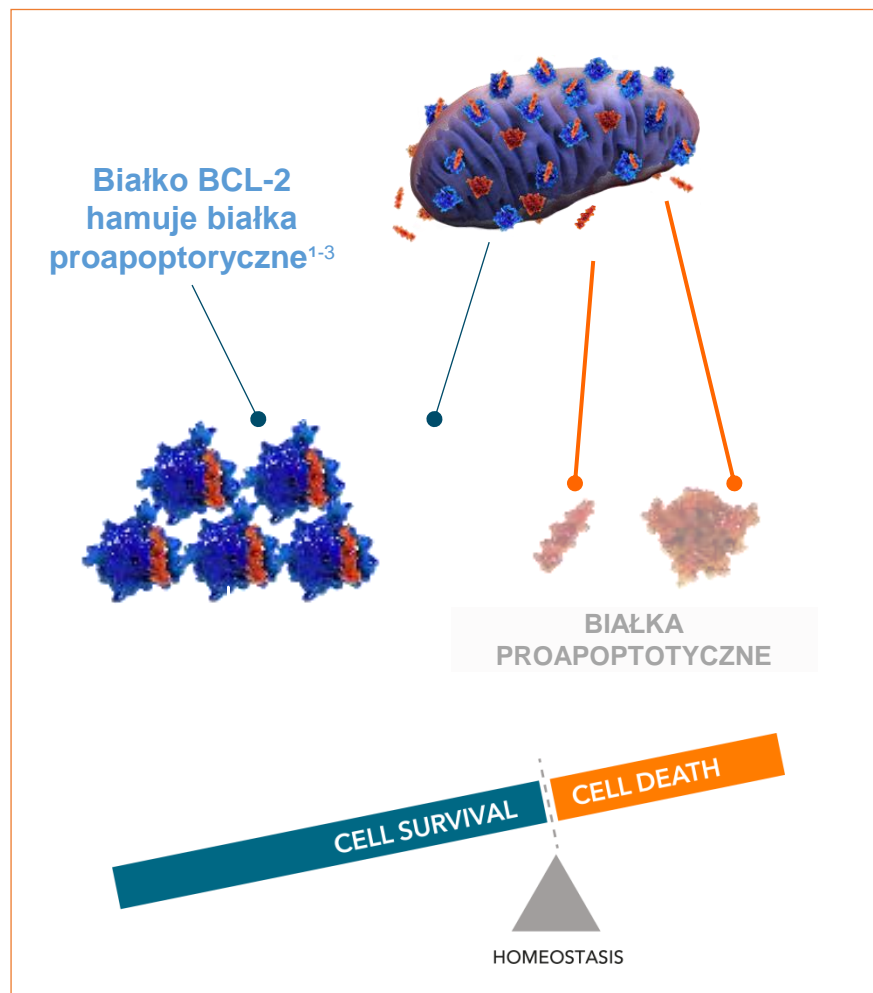
RESONATE: OS



RESONATE: Most Common AEs With Ibrutinib



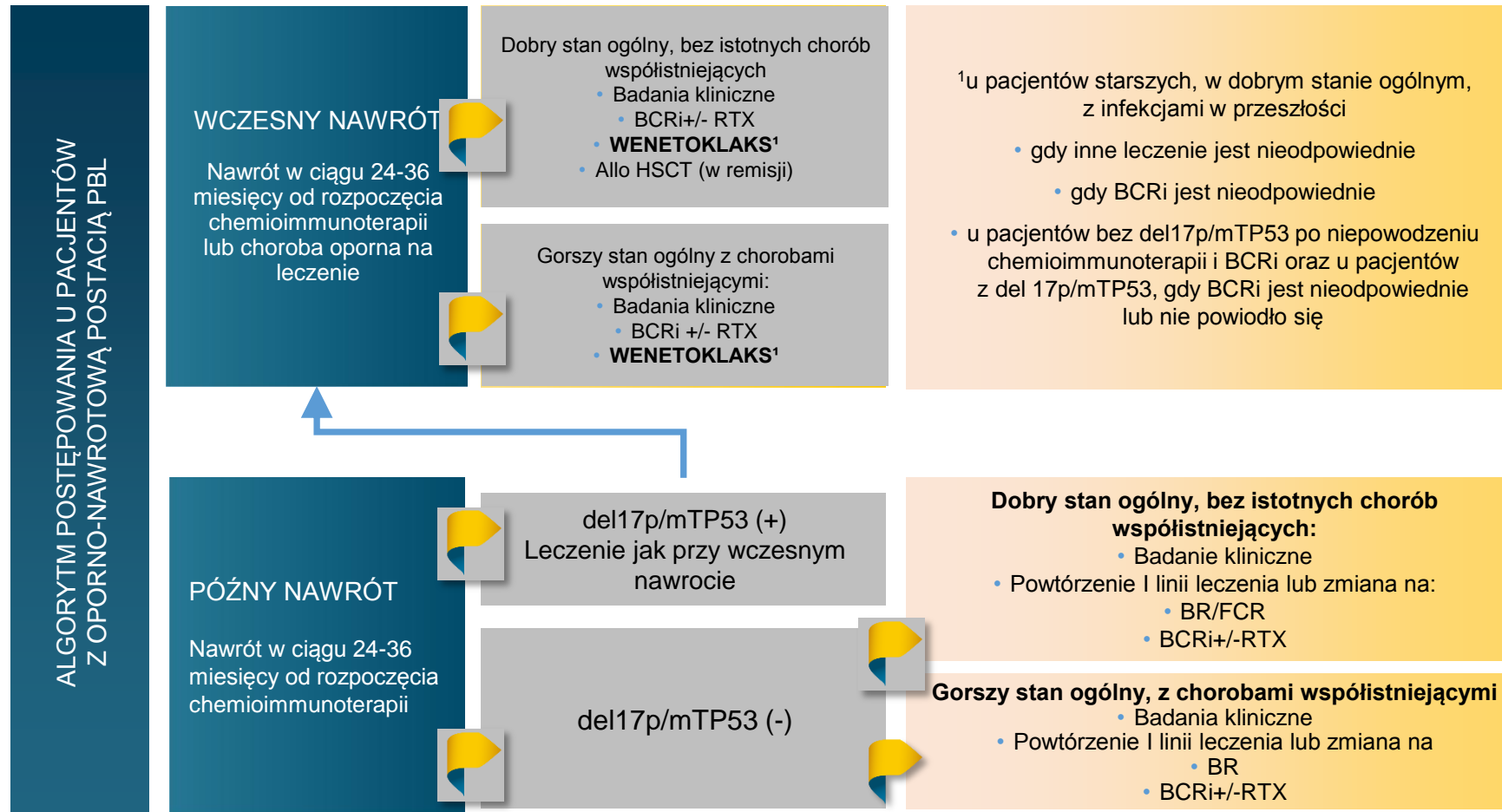
Wenetoklaks hamuje białko BCL-2 i tym samym „pozwała” komórkom nowotworowym umrzeć



1. Adams JM & Cory S. *Oncogene* 2007; 26:1324–1337;
2. Reed JC. *Blood* 2008; 111:3322–3330;
3. Takaoka A, et al. *Oncogene* 1997; 14:2971–2977;.

ESMO (Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)

– rekomenduje wenetoklaks dla chorych z oporno-nawrotową postacią PBL



ESMO rekomenduje stosowanie wenetoklaksu zgodnie z rejestracją EMA