

Jovan Tasić  
Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju,  
KC Niš

# **HRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA: TOK BOLESTI I PROGNOZA**

## **UVOD**

Hronična limfocitna leukemija je maligna bolest koja se u 98% slučajeva karakteriše klonskom proliferacijom morfološki zrelih a funkcionalno inertnih dugoživećih limfocita B i njihovim pretežnim nagomilavanjem u perifernoj krvi, kostnoj srži, limfnim žlezdama i slezini. To je bolest pretežno osoba starije životne dobi, sa prosekom od oko 66 godina, a ređe se pojavljuje u mlađih osoba. Češća je u osoba muškog pola i ima uglavnom hroničan tok. Kliničko ispoljavanje bolesti je posledica progresivnog nagomilavanja leukemijskih ćelija i imunih poremećaja. Bolest se karakteriše heterogenošću u kliničkom ispoljavanju toku i prognozi. Oko jedna trećina bolesnika u vreme postavljanja dijagnoze je bez simptoma i bolest se otkriva slučajnim nalazom povećanog broja limfocita u perifernoj krvi. Preko polovine bolesnika koji su sa niskom leukocitozom ispod  $30 \times 10^9/l$  i slabom infiltracijom kostne srži ostaju klinički asimptomatski i ne zahtevaju lečenje. Ostali bolesnici najčešće pored limfocitoze imaju malo do srednje uvećanje perifernih limfnih žlezdi i/ili slezine i jetre. Uvećanje perifernih limfnih žlezdi je obično generalizovano. Kada se infiltracija limfocitima u žlezdama, kostnoj srži, slezini kao i broj limfocita u perifernoj krvi povećaju, bolesnici obično dobijaju kliničke simptome ispoljavanja

*Tabela 1. Klinička klasifikacija u stadijume (Rat et al., 1975)*

Klinički stadijum	0	1	2	3	4
Limfocitoza*	+	+	+ -	+	+
Limfodenopatija		+	±	+	±
Splenomegalija ili hepatomegalija			+	+	±
Anemija**				+	±
Trombocitopenija* * *					+

\* Limfocitoza od najmanje  $10 \times 10^9/l$  i  $15 \times 10^9/l$  uz najmanje 40% infiltracije kostne srži. \*\* Hemoglobini manji od 11 g/l odnosno HCT < 33/ \*\*\* Broj trombocita <  $100 \times 10^9/l$

bolesti i tada zahtevaju lečenje. Povećana infiltracija kostne srži sa leukemijskim ćelijama uzrokuje anemiju i/ili trombocitopeniju.

U tabeli 1 prikazana je klinička klasifikacija u stadijume po Rai-u i saradnicima.<sup>(1)</sup>

Klasifikacija je jednostavna, praktično pri-menljiva i pruža uspešno prognostičko sagledavanje po pojedinim stadijumima a zasniva se na pretpostavci da svi bolesnici manje ili više prelaze u svojoj evoluciji bolesti kroz određene uznapredovanije stadijume zbog progresivnog nakupljanja B limfocita u organizmu. Veliki značaj ove klasifikacije je u tome što je heterogenu bolest kao što je CLL odredjivanjem kliničkih stadijuma, bolest klasifikovala u homogenije grupe.

zahvaćenim područjima). U stadijumu C svrstani su bolesnici ako imaju anemiju sa hemoglobinom manjim od 10 g/dl za žene ili g/dl za muškarce ili trombocitopenijom ispod  $100 \times 10^9/l$ - Validne su

žlezde veličine prečnika najmanje 1 cm.

Treba napomenuti da svako vratno, pazušno i preponsko područje limfnih žlezdi, bez obzira na jednostranost ili obostranost, kao i uvećanje jetre ili slezine, računaju se kao jedno zahvaćeno područje. Ukupno uvećanih područja može biti od jednog do pet.

Pre jedne decenije je nađeno je da je preživljavanje bolesnika sa stadijumom A je bilo isto kao i kod osoba istih godina i istog pola bez leukemije preko 7 godina, sa stadijumom B je nešto manje od 5 godina, sa stadijumom C manje je od 2 godine.

Stadijum A:

Limfocitoza u krvi  $< 15 \times 10^9/l$  a najmanje  $4 \times 10^9/l^*$  uz najmanje 40% infiltraciju kostne srži. Odsutnost anemije i trombocitopenije, i zahvaćenost manje od 3 područja tumorskom limfnom masom.

Stadijum B:

Kao gore, samo što postoji zahvaćenost tri ili više područja limfnih žlezdi, uključujući jetru i sle-zinu. Odsutni su anemija i trombocitopenija.

Stadijum C:

Kao gore, uz anemiju (hemoglobin manji od 110 g/l za muškarce i 100 g/l za žene) ili trombocitopeniju manju od  $100 \times 10^9/l$ , bez obzira na broj zahvaćenih limfnih područja.

*\* $4 \times 10^9/l$  ako leukocitoza perzistira najmanje 3 meseca*

Tabela 2. Klinička klasifikacija u stadijume (Brinet et al., 1981)

U tabeli 2 prikazana je klinička klasifikacija na stadijume.<sup>(2)</sup>

Brinet je sa saradnicima kondenzovao Rai-ove stadijume u 3 stadijuma (A, B i C) tako stoje pojednostavio prethodnu Rai-ovu klasifikaciju. On nije uzeo u obzir O stadijum koji izgleda ima posebno mesto u biologiji CLL. Ovaj sistem se zasniva na broju zahvaćenih područja tumorskom masom (uvećanje žlezdi vrata, pazuha, ingvinuma, jetre i slezine). Stadijum A podrazumeva manje od 3 zahvaćena područja, stadijum B više od tri (ali ne uzima u obzir kvantitativnu veličinu tih žlezdi ne uzimajući u obzir da li je ta zahvaćenost obostrana ili ne, kao ni broj i veličinu žlezdi, jetre i slezine u

Zbog svoje jednostavnosti i lake prime-njivosti obe ove klasifikacije se i danas široko koriste u rutinskoj praksi.

Rai sa saradnicima<sup>(3)</sup> je modifikovao i ho-mogenizovao svoju originalnu kliničku klasifikaciju u tri kliničke različite grupe od prognostičkog značaja i to grupu niskog, srednjeg i visokog rizika.

1) U grupu niskog rizika Rai je svrstao originalni stadijum O sa preživljavanjem od 150 meseci. Bolesnici u ovom stadijumu su praktično bez simptoma bolesti i oko 40% slučajeva ostaće u njemu sledećih 10-15 godina (prosečno oko 12,5 godina). Objavljene su čak i spontane remisije.

Oko jedna petina ovih bolesnika preći će u uznapredovanije stadijume i docnije zahtevati lečenje. Trogodišnje preživljavanje ovih bolesnika je 90%<sup>(4)</sup> s tim što su bolesnici koji su progredirali u grupu intermedijalnog rizika u 72%, a u grupu visokog rizika 50% sa srednjim preživljavanjem oko 2 godine. Prihvaćen je stav da ove bolesnike treba samo pratiti a ne lečiti u 0 stadijumu. Na progresiju u viši stepen rizika kod ovih bolesnika ukazuje visok broj limfocita, udvostručenje ukupne tumorske mase < 12 meseci (UTM <12 meseci), nizak hemoglobin, difuzni tip infiltracije kostne srži,<sup>(10)</sup> cito-morfološki tip CLL/PL<sup>(15)</sup>.

2) Druga grupa je grupa srednjeg rizika i obuhvata zajedno sa prvom grupom negde 70-80% bolesnika. Međutim, medijana preživljavanja je 5-6 godina. To su bolesnici koji su iz I stadijuma praćeni do progresije bolesti pa lećeni ili se nalaze pri prvom dijagnostikovanju u II stadijumu i lećeni,

3) Treća grupa visokog rizika su sa uznapre-dovalim III i IV stadijumom ili agresivnom bolešću sa prosečnim preživljavanjem od 20 meseci.

## PROGNOSTIČKI FAKTORI

Opšte su prihvaćeni u svetu sledeći prognostički faktori: klinički stadijumi, stepen i oblik infiltracije kostne srži, broj leukocita odnosno ukupna tumorska masa, procenat atipičnih ćelija u perifernoj krvi i udvostručenje broja limfocita u perifernoj krvi ili udvostručenja ukupne tumorske mase.

**Klinički stadijumi** po Rai-u<sup>(1> 2i 3></sup> se koriste klasično veoma često kao prognostički faktori, dok je zbir ukupne tumorske mase (UTM) koji su predložili Jakšić i Vitale (5) korišćeni ređe. Visoka rizična grupa modifikovane Rai-ove klasifikacije<sup>(3)</sup> i stadijum C po Binetu uključuju bolesnike od CLL sa anemijom i/ili trombocitopenijom. Binet-ova klasifikacija deli sve ne-C stadijume na stadijum A ako ima manje od 3 i stadijum B ako postoji više od 3 ili više uvećanih masa u 5 limfnih mesta koji uključuju tri grupe limfnih žlezda jetru i slezinu. Srednje preživljavanje niske rizične grupe je 12 godina, srednje rizične grupe 8, a visoko rizične grupe oko 3 godine.

**Vrednost ukupne tumorske mase (UTM)** se takođe ubraja u jake prognostičke faktore, jer ona uključuje i informaciju kao što su raspored UTM, hi-poalbuminemija, infiltracija limfnih žlezdi, brzinu sedimentacije, vrednosti (32 mikroglobulina itd. Određivanje vrednosti UTM u CLL<sup>(5)</sup> se zasniva na činjenici daje tumorska masa u B-CLL sadržana uglavnom u 3 osnovna glavna odeljka i to u perifernoj krvi i kostnoj srži (TM<sub>1</sub>) limfnim žlezdama (TM<sub>2</sub>) i slezini (TM<sub>3</sub>). Za svaki odeljak tumorske mase odabran je jedinstven pokazatelj predstavljanja veličine te mase. Za pokazatelj TM<sub>1</sub>, izabran je kvadratni koren iz apsolutnog broja limfocita periferne krvi  $\times 10^9/l$ , za TM<sub>2</sub> prečnik najveće uvećane opipljive periferne limfne žlezde izražene u centimetrima, a za TM<sub>3</sub> veličina opipljive slezine ispod levog rebarnog luka izražene u centimetrima. Zbir ovih vrednosti čini ukupnu tumorsku masu (UTM).

$$UTM = TM_1 + TM_2 + TM_3$$

Prognostički učinak klasifikacije UTM je statistički i biološki značajan i nađeno je daje četvoros-truko povećanje UTM od dijagnostičkog praga za bolest čija je vrednost 9.<sup>(2>3)</sup> Vrednost od 9 i iznad 9 je velika tumorska masa, a vrednost manja od 9 je mala tumorska masa. Veličina UTM je korisna i da se definiše rana, stabilna faza bolesti od uznapredovale bolesti. Rana stabilna faza bolesti definisana je UTM < 9, odsustvom i anemije i trombocitopenije i udvostručenjem UTM za vreme veće od 12 meseci. Treba napomenuti daje prognostička važnost UTM veća nego samo vrednost broja limfocita ili limfnih žlezdi i slezine. Oboleli sa velikom tumorskom masom (preko 9) pri postavljanju dijagnoze imaju značajno kraće preživljavanje, tako da očekivana medijana preživljavanja je oko 39 odnosno 30 meseci u odnosu na one sa malom tumorskom masom čija je očekivana medijana preživljavanja 101 odnosno 129 meseci.<sup><5>6)</sup> Nađena je visoka statistička značajnost UTM kao nezavisnog parametra  $p = 0,0005$ , isto kao i značajnost Rai-ove kliničke klasifikacije (0 odnosno 1 + 2, odnosno 3 + 4)  $p = 0,0005$  ili Binet-ove klasifikacije (A odnosno B odnosno C)  $p = 0,0005$ . Ove tri klasifikacije imaju jedinstvene kliničke parametre i nema poteškoća za njihovu primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Zajedničko je za sve ove tri klasifikacije kakva je prognoza pojedine podgrupe određene klasifikacije. Međutim sve prethodne metodologije nisu razrešili pitanje da li se radi o stadijumima bolesti ili o tipovima bolesti. Za sada je otvoreno pitanje da li svi tipovi bolesti prolaze kroz iste stadijume ili ne, i da li svi tipovi bolesti prelaze jednakom brzinom kroz postulirane stadijume. Zbog toga je potrebno primeniti metod longitudinalnih praćenja pojedinih bolesnika da bi se procenio prirodni tok bolesti, jer sama prognostička analiza nije dovoljna.

**Vreme udvostručenja ukupne tumorske mase ili broja limfocita periferne krvi**<sup>(6></sup> unutar 12 meseci je nezavisan nepovoljan prognostički fak-tor.<sup>(78)</sup> Bolesnici sa udvostručenjem UTM < 12 meseci imaju više progresivnu bolest sa lošijom prognozom, slabijim odgovorom na lečenje, kraće vreme trajanja postignutih odgovora na lečenje i znatnije kraće preživljavanje od oko 30 meseci<sup>(69)</sup> dok bolesnici sa UTM > 12 meseci imaju više stabilnu bolest, manje zahtevaju lečenje i preživljavaju znatno duže, 129 meseci<sup>(fi)</sup> i do 12 godina. Preživljavanje bolesnika sa udvostručenjem UTM za vreme manje od 12 meseci statistički je značajno krađe u odnosu na bolesnike koji imaju udvostručenje UTM preko 12 meseci, (P=0,0001).<sup>(9)</sup>

Oblik i procenat zahvatanja kostne srži. Infiltracija kostne srži može biti difuzna i nedifuzna (nodularna, intersticijalna, ili mešana nodularna i in-tersticijalna). Biopsijom kostne srži je nađeno da oko 40% slučajeva CLL imaju nedifuznu infiltraciju kostne srži. U retrospektivnoj analizi<sup>(10,11)</sup> je našao da difuzna infiltracija kostne srži je lošiji prognostički faktor od hepatomegalije, nivoa hemoglobina, limfadenopatije, životne dobi bolesnika i trombocitopenije. Ovaj nalaz je podržan i od drugih, koji su našli da

difuzna infiltracija ima lošiju prognozu u odnosu na nodularnu ili intersticijalnu.<sup>(1U2)</sup> Iako su osobine kostne srži uvršćene u prognostičke faktore i dalje se pojavljuju rezultati u literaturi u kojima se dokazuje da biopsija kostne srži nije nezavisan prognostički faktor<sup>(13)</sup> a da značaj biopsije kostne srži mora da se izveštava u okviru multivarijabilnih analiza uključujući tu i klinički stadijum, kao i da ima dokaza da nalaz infiltracije pri biopsiji kostne srži nije dinamičan parametar, već indeks tumorskog rasta i da ne daje nikakvu bolju prognostičku informaciju od one koju daje klinički stadijum.<sup><14)</sup>

Citomorfološki tip - procenat atipičnih ćelija u perifernoj krvi. Od tri citomorfološka tipa prema FAB klasifikacionom sistemu najbolju prognozu ima tipična CLL (tip I) dok tip CLL/PL ima najgoru, a atipična (tip MIX) može imati dobru prognozu. Nađeno je da procenat prolimfocita pozitivno koreliše sa karakteristikama koje izražavaju tumorsku masu kao što su broj leukocita, apsolutni broj limfocita LDH, broj uvećanih limfnih žlezdi, veličina slezine, i visok broj limfocita u punktatu kostne srži imaju nezavistan prognostički faktor sa lošom prognozom/<sup>15,95</sup>

Ostali prognostički faktori. Sem napred nabrojanih, bezbroj kliničkih i laboratorijskih karakteristika bolesti je istraživano da se unaprede Rai-ova i Binet-ova klasifikacija rizičnih grupa unutar kliničkih stadijuma po pitanju poboljšanja predviđanja prognoze bolesti. Bezbroj laboratorijskih karakteristika kao što je Hb>12, limfocitoza do 30x10<sup>9</sup>/l, TR>150x10<sup>9</sup>/l i zahvaćenost nedifuzne kostne srži ispod 80% bez prisustva simptoma klinički vezanih za bolest su upotrebijene da se odrede slučajevi koji imaju indolentni (Smouldering leukemiju) tok i koji ne izgleda da će progredirati.<sup>(7)</sup>

Tako je nađeno znatno kraće preživljavanje bolesnika sa nenormalnim kariotipom, kao i da ako su multipne abnormalnosti udružene sa trizomijom 12 imaju lošiju prognozu od same trizomije."<sup>7</sup>

Utvrđena je i stroga korelacija između trizomije 12 i morfoloških subtipova CLL/PL i mešanog tipa, kao i da je prisutna visoka proliferativna aktivnost u bolesnika sa trizomijom 12 hromozoma, odnosno da se povećava učestalost trizomije 12 sa progresijom bolesti.<sup>(18)</sup>

Pomoću *Abnormalnosti 13q* u 57% slučajeva može se otkriti agresivnija bolest.<sup><18)</sup>

*Abnormalnost 11q*, iako retka, povezana je sa brзом progresijom bolesti i lošom prognozom. Abnormalnost se otkriva u uznapredovalim Binet-ovim stadijumima. Čak i posle intenzivnog lečenja i transplantacije bolest se i dalje održava na molekularnom nivou. To je slučaj kod pretežno mlađih bolesnika, kod kojih postoji izražena periferna, abdominalna i medijastinalna limfadenopatija, i kod kojih su i remisije bolesti kraće.<sup>(19)</sup> Kod ovih bolesnika prisutna je i izrazita rezistencija na lekove. Zato delecija 11q23 može postati značajni parametar za prognozu CLL.

Takođe u *delecijip53* mutacija tumor supresor gena koji je lokalizovan na kratkom kraku hromozoma 17 na 17p13.1, iako retko nađena, ima prognostički značaj jer bolesnici kod kojih ona postoji imaju ili prelazak bolesti u Richterov sindrom ili CLL/PL prolimfocitnu leukemiju kao i loš odgovor na lečenje.

*Delecija p13* kao i *delecija 11q* navode se da su nezavisni prognostički faktor za loše preživljavanje i da od svih citogenetskih abnormalnosti imaju najlošiju prognozu bolesti.

U ostale prognostičke faktore najčešće se ubrajaju serumske vrednosti rastvorljivog CD23, vrednosti timidinkinaze, (32 mikroglobulina, citogenetske abnormalnosti, stanje mutacije na IgVH genu, ekspresija CD 38 gena, lečenje i ostali faktori koji zavise od svakog bolesnika ponaosob.

Prognostički faktori kao što su odmakla životna dob, pol, ekspresija M paraproteina i FMC7 i nivo P2 mikroglobulina, povećani serumski nivoi CD23, CD25, CD27 strogo korelišu sa smrću i sa kliničkim stadijumom i vremenom udvostručenja UTM < 12 meseci, ali ne korelišu sa histologijom kostne srži.<sup>(16)</sup>

Takođe vrednosti LDH, performans status odnosno Karanovskv indeks, sedimentacija eritrocita, funkcija jetre, srca, bubrega i ostalih unutrašnjih organa, kao i sekundarni malignitet utiču na preživljavanje bolesnika.

U literaturi se u poslednje vreme sve češće pojavljuju zahtevi da se kliničke klasifikacije po Rai-u i Binet-u nadopune ovim novim saznanjima i da se stvori nova klasifikacija u kliničko-biološke stadijume.<sup>(16)</sup> Za sada je solubilni CD23 sigurno dokazani biološki faktor u CLL, jer učestvuje u rastu i diferencijaciji B ćelija od kojih se odvaja sa njihovih površina i oslobađa u serumu u statistički značajnim koncentracijama a takođe se značajno nalazi i u kostnoj srži te se smatra indikatorom progresije bolesti. Danas se može tačno odrediti na osnovu vrednosti koncentracije solubilnog CD23 u serumu indolentni oblik bolesti, oblik bolesti u tranziciji, u rastu tumorske mase i u visoko uznapredovaloj bolesti, te je dat predlog da se solubilni CD23 uvrsti u kliničku klasifikaciju bolesti.<sup>(20)</sup>

Na prognozu utiču i poremećaji koji su vezani za samu bolest kao što je hipoalbuminemija, auto-imuna hemolitička anemija, imuna trombociti-

topenija i prava aplazija eritrocitne loze. Takođe na prognozu utiče i vrsta i način prethodno primenjenog lečenja, dužina tog lečenja, kao i senzitivnost bolesti na primenjeno lečenje kod svakog bolesnika ponaosob.

Za više agresivnije pristupe u lečenju CLL nužni su dodatni prognostički kriterijumi da bi se predvideo preciznije ishod bolesti, naročito kod mladih bolesnika u ranoj fazi bolesti. Uvođenjem novih prognostičkih faktora mogao bi da se odredi rizik opasnosti primenjenih faktora, odnosno bolje podese protokoli u budućnosti.

## LITERATURA

1. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46:219-26.
2. Binet JL, Auquer A, Dighiero G, et al.: A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
3. Rai KR: A critical analysis of staging in chronic lymphocytic leukemia. In Gale RP, Rai KR (eds), *Chronic lymphocytic leukemia. Recent Progress and Future Directions*. New York, Alan R. Liss, 1987, p. 253.
4. Montserrat E, Rozman C: Chronic lymphocytic leukemia: prognostic factors and natural history. *Bailliers Clin Hematol* 1993; 6(4):849-66.
5. Jaksic B, Vitale B: Total tumor mass score (TTM): A new parameter in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Haematol* 1981;49:405-13.
6. Molica S, Alberti A: Prognostic value of "total tumor mass score (TTM): a retrospective analysis of 130 patients with chronic lymphocytic leukemia. *Tumori* 1986;72:559-64
7. Montserrat E, Finolas N, Reverter JC, et al.: Natural history of chronic lymphocytic leukemia: On the progression and prognosis of early clinical stage. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30:359-61.
8. Zwibel JA, Cheson D: Chronic lymphocytic leukemia: Staging and prognostic factors. *Sem Oncol* 1998; 25:42-59.
9. Tasić J: Hronična limfocitna leukemija B: uzna-predovalost bolesti i izbor lečenja. Doktorska disertacija, Univerzitet u Nišu, 2000.
10. Rozman C, et al.: Bone marrow histologic pattern-the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 1984; 64:642-49.
11. Pangalis GA, Roussou PA, Kittas C, et al.: B-chronic lymphocytic leukemia. Prognostic implication of bone marrow histology in 120 patients: Experience from single hematology unit. *Cancer* 1987; 59:767-771.
12. Mauro FR, De-Rossi G, Burgio K, et al.: Prognostic value of bone marrow biopsy in chronic lymphocytic leukemia. A study of 335 untreated cases from a single institution. *Haematology* 1994; 79:331-41.
13. Geisler CH, et al.: The bone marrow infiltration in B-cell chronic lymphocytic leukemia is not an important prognostic factor. Danish CLL study Group. *Eur J Haematol* 1996; 57:292-300
14. Zengin N, Kars A, Sungur A, et al.: The significance of the bone marrow biopsy pattern in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic dilemma. *Am J Hematol* 1999; 68:208-11.
15. Vallepsi T, Montserrat E: Chronic lymphocytic leukemia: prognostic value of lymphocyte morphological subtypes. A multivariate survival analysis in 146 patients. *Br J Haematol* 1991; 77:478-85.
16. Molica S: Is it time for a reassessment of prognostic features in B-cell chronic lymphocytic leukemia? *Hematol Cell Ther* 1999; 41:87-93
17. Juliusson G, Oscier DG, Fitchet M, et al.: Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med* 1990; 323:720-724.
18. Garcia-Marko JA, Priče CM, Catovsky D: Interphase cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 94:52-58.
19. Dohner H, Stilgenbauer S, James MR, et al.: 11 q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis (Abstract). *Hematol Cell Ther*, 1997; 39:S69.
20. Dine G, Culioli B, Brahimi S, et al.: A tumoral indicator of chronic lymphocytic leukemia: soluble serum CD 23 (CD 23). *IJ Hematol* 1996; 64 Suppl I:S64.