

CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIA, MUDr. Zuzana Nedelková – Žilina, 29. Apríl 2011, Kongresová sála hotela Holiday Inn.

CIEĽ

Cieľom prednášky je poukázať na to, či existujú možnosti odhalenia CLL – chronickej lymfocytovej leukémie v ambulanciách všeobecných lekárov.

DEFINÍCIA

Chronická lymfocytová leukémia (CLL) je klonové ochorenie lymfocytov, podľa WHO klasifikácie ide vždy o malignitu z B lymfocytov a patrí do skupiny lymfoproliferatívnych ochorení

EPIDEMIOLOGIA

- najčastejšia forma leukémie u dospelých v Európe a Severnej Amerike
- tvorí 25-30% leukémií
- Incidencia 3-4 prípady/100 000 obyvateľov
- ochorenie starších ľudí nad 55 rokov, najčastejšie vo veku 65-70 r.
- pomer mužov a žien 2:1
- medián prežívania je cca 10 rokov
- individuálna prognóza je extrémne variabilná

Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics 2006

ETIOLÓGIA

- neobjasnená
- vonkajšie faktory nezohrávajú rozhodujúcu úlohu
- rizikové faktory, ktoré sú známe: vek 65-70 rokov, hematologická malignita v rodine (familiárny výskyt CLL 5-10%)
- častejší výskyt u ľudí postihnutých autoimúnnymi ochoreniami (Sjogrenov sy, dissem. lupus erythematosus)
- Pri CLL sa onkogénne vírusy, rádioaktívne žiarenie chemické látky a iné karcinogény ako etiologické faktory neuvádzajú.

SYMPTOMATOLÓGIA

Ochorenie prebieha spočiatku nenápadne, zdĺhavo -25% pacientov je asymptomatických.

So symptómom, ktoré privádzajú pacienta k lekárovi sú najtypickejšie:

- Únava, znížená fyzická výkonnosť
- Zvýšená TT, nočné potenie
- Náhly úbytok hmotnosti, nechutenstvo
- Dýchavičnosť, tachykardia (anémia)
- Pocit plnosti v bruchu (SMG, HMG)
- Bledosť kože a slizníc (anémia)
- Zvýšená tvorba hematómov, krvácanie do kože a slizníc (trombocytopenia)
- Náchylnosť na infekčné ochorenia (hypogamaglobulinémia, granulocytopenia)

Ďalšie charakteristické príznaky CLL: -80% pacientov má lymphadenopathiu – zv.LU na krku, v axillách, inguinách, vnútrohrudníkové aj abdominálne, jednotlivé, pakety ale i generalizované

-50% splenomegáliu

-hepatomegáliu

DIAGNOSTIKA = Anamnéza + Fyzikálne vyšetrenie + Laboratórne vyšetrenia + USG

Morfologické vyšetrenie periférnej krvi

Kostná dreň – nie je pre stanovenie diagnózy nutné

Histologia LU je indikovaná pri aberantnom fenotype

Imunohematologické vyš. na zistenie autoprotilátok

Cytogenetické vyšetrenie

Anamnéza: najmä pri periodických PP sledovať a porovnávať faktografické parametre (TT, hmotnosť)

Fyzikálne vyšetrenie: farba pokožky a slizníc anemický kolorit - anémia petechie, hematómy v pokročilých štádiách ochorenia pri trombocytopénii, LU –voľne pohyblivé voči spodine i koži, nebolestivé, elastické, rôznych rozmerov, niekedy v paketoch. Typická je generalizovaná lymphadenopathia, postihujúca najmä krčnú, axilárnu a inguinálnu oblasť. LU sú väčšinou 2-3 cm, v pokročilých štádiách nájdeme abdominálnu lymfadenopatiu. Palpačným vyšetrením je nutné zamerať sa ďalej na odhalenie prípadnej splenomegálie ktorej veľkosť často koreluje s pokročilosťou ochorenia (môže byť obrovská) a hepatomegálie(je väčšinou mierna), SMG i HMG v prípade podozrenia verifikujeme USG vyšetrením.

Laboratórne výsledky: v rámci PP vyšetrujeme FW, KO+dif., glykemiú , kreat, c.cholesterol(nad 40r). Zvýšená FW, lymfocytoza , ktorá je 2/3 pacientov iníciaľne nižšia ako 30.10/9/l , stretávame sa aj s extrémnou lymfocytózou 600.10/9/l, anémia, prípadne trombocytopénia sú alarmujúce príznaky, ktoré by nás mali viesť k tomu, aby sme pokračovali v ďalších vyšetreniach a následne pacienta odoslali na hematologické vyšetrenie.

Anémia je častou komplikáciou pacientov s CLL, ktorá môže mať niekoľko príčin:

- je spôsobená infiltráciou kostnej drene
- na autoimúnnom podklade môže vzniknúť čistá aplázia kostnej drene
- raritná je anémia spôsobená infekciou parvovírusom B19
- CLL je najčastejšou príčinou sekundárnych hemolytických anémií

Trombocytopénia sa vyskytuje ako :

- prejav zlyhania kostnej drene
- autoimúnná trombocytopénia

V dôsledku kombinovaného imunodeficitu hypogamaglobulinémii , inhibícií B-lymfocytov, defektu bunkovej imunity, defektu NK-buniek (natural killer) a LAK buniek (lymphokine activated killer), defektu monocytov, dysfunkcii neutrofilov sú pac. s CLL náchylní na infekcie. Častý výskyt herpes simplex resp. zoster infekcií (20-30% pac.) musia takisto nútiť k zamysleniu.

DIAGNÓZA -štandardné postupy pre diagnostiku, staging a zhodnotenie liečebnej odpovede boli v r. 1988 a 1996 publikované pracovnou skupinou pre CLL NCI-SWG (National Cancer Institute-Sponsored Working Group on Chronic Lymphocytic Leukemia)
Revidované guidelines boli publikované r. 2008 IWCLL – International workshop on chronic lymphocytic leukemia v Blood.

DIAGNOSTICKÉ KRITÉRIÁ IWCLL 2008

- Lymfocytóza v periférnej krvi viac ako 5.10/9/l
- Morfológia lymfocytocytov - malé, zrelé s úzkym lemom cytoplazmy, s denzným jadrom bez jadriek
- Atypické bb (prolymfocyty) menej ako 55%

-Trvanie lymfocytózy viac ako 3 mesiace

-Imunofenotyp viac ako 1 B znak (CD 19, CD 20, CD 23) a pozitivita CD 5 pri negativite ostatných T znakov monoklonálna expresia kapa a lambda reťazca slabá expresia povrchového Ig

-Kostná dreň viac ako 30% lymfocytóza

K stanoveniu diagnózy je postačujúce morfológické vyšetrenie periférnej krvi a potvrdený charakteristický imunofenotyp pomocou prietokovej cytometrie (CD19+, CD23+,CD5+,CD20 slabá+, CD 22+ slabá, CD29a+, CD43+,CD11c+ slabá, chýbanie CD79b, CD10, cyclínD1 a FMC7) spolu s redukovanou hladinou monotypového povrchového Ig.

STAGING (KLINICKÉ ŠTÁDIUM)

K najdôležitejším prognostickým markerom patrí práve klinické štádium. Od 70 r. minulého storočia sa používajú dve celosvetovo akceptované metódy staigingu:

- 1) Systém podľa Raia
- 2) Systém podľa Bineta

Pacientov delia do 3 rizikových skupín (Stevenson FK,Clagaris-Cappio F. Chronic lymfocytic leukemia, Blood 2004)

Systém podľa Raia

Štádium	Kritérium	Medián prežívania rr.	Riziko
0	Lymfocytóza v perif. krvi a v kostnej dreni viac ako 30%	viac ako 10 r.	Nízke
I.	Lymfocytóza+lymfadenopatia (LAP)	8 r.	Stredné
II.	Lymfocytóza + splenomegália alebo hepatomegália+LAP	5 – 7 r.	Stredné
III.	Lymfocytóza+anémia+LAP (Hb menej ako 110 g/l)	2 – 4 r.	Vysoké
IV.	Lymfocytóza+trombocytopénia+LAP (Tr menej ako 100.10/9/l)	menej ako 2	Vysoké

Systém podľa Bineta

Štádium	Kritérium lymfocytóza +:	Medián prežívania rr.	Riziko
A	postih.menej ako 3 oblasti, Hb viac ako 100g/l, Tr viac ako 100.10/9	12	nízke
B	postih. viac ako 3 oblasti ,Hb viac ako 100g/l, Tr viac ako 100.10/9	5-7	stredné
C	Hb menej ako 100 g/l., Tr menej ako 100.10/9	2-4	vysoké

OBLASTI PODĽA BINETA

I.oblasť : hlava, krk tzv. Waldayerov okruh

II. oblasť: axily

III.oblasť: inguiny

IV.oblasť: palpovateľná slezina

V. oblasť: palpovateľná pečeň

LIEČBA

Indikáciou na zahájenie liečby:

Ihneď – ak je št.III. a IV. poda Raia alebo C št. podľa Bineta

Ak je pac. zaradený podľa Raia do št.- I., II alebo podľa Bineta do št. B vyžaduje sa k zahájeniu terapie progresia ochorenia alebo prítomnosť 1 znaku:

- pokles hmotnosti o 10% za 6 mesiacov
- neinfekčná horúčka v trvaní viac ako 2 týždne
- nočné potenie v trvaní viac ako 1 mesiac
- výrazná únava
- progredujúca alebo masívna splenomegália (viac ako 6cm pod LRO)
- progredujúca alebo masívna lymfadenopatia (viac ako 10 cm)
- progredujúca lymfocytóza (viac ako 50%/2mesiace)
- zdvojovací čas lymfocytov (menej ako 6 mesiacov)
- progresívne zlyhávanie kostnej drene
- AIHA a AITP rezistentná na liečbu kortikosteroidmi a ostanú liečbu

Rozhodujúce ukazovatele pre výber liečebnej stratégie:

Vek (presná veková hranica nie je daná)

Výkonostný stav pacienta

Komorbidity

Rizikové faktory

Odpoveď na liečbu

LIEČEBNÉ POSTUPY:

-Alkylačné látky (chlorambucil)

-Kombinované režimy na báze cyklofosfamidu
(cyklofosfamid, adriamycin, vinkristín, prednison)

(cis-platina, adriamycín, prednison)

(cyklofosfamid, vinkristín, prednison)

-Purínové analógy (fludarabín, kladribín, pentostatín)
(fludarabín+cyklofosfamid)

-Monoklonové protilátky (rituximab, alemtuzumab)
(rituximab+fludarabín+cyklofosfamid)
(rituximab+cyklofosfamid+pentostatín)

-Autológna transplantácia kostnej drene (nepredstavuje kuratívnu možnosť)

-Alogénna transplantácia kostnej drene (odporúča sa len mladým pacientom, ktorí sú primárne refraktérni na purínové analógy, alebo rýchlo relabujú alebo sú vysoko rizikoví)

Pacient s CLL patrí do dispenzarizácie hematologickej ambulancie.

Úlohou všeobecných lekárov je neprehládnuť ochorenie (realizovaním PP aj u pac. vyššej vekovej kategórie) **sledovať záznamy z kontrolných vyšetrení pacienta, v medziobdobí sledovať príp. progresiu ochorenia a koordinovať vyšetrenia navzájom.**

Prepis prednášky MUDr. Zuzany Nedelkovej realizoval podľa zvukového záznamu a poznámok MUDr. Peter Lipták.