

ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Έκδοση του
ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Οκτώβριος 2016



Πρόλογος

Το Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας με ιδιαίτερη χαρά ανέλαβε την επιμέλεια και έκδοση του παρόντος φυλλαδίου.

Με τον τρόπο αυτό θεωρούμε ότι συμβάλουμε στην εκπλήρωση των σκοπών του Ιδρύματος, μεταξύ των οποίων είναι και η μέριμνα των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα.

Θεσσαλονίκη, Οκτώβριος 2016

Ο Πρόεδρος του Ιδρύματος της Ε.Α.Ε.



Ιωάννης Φ. Κλωνιζάκης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Αιματολογίας

Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Επιμέλεια:

Άννα Βαρδή

Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική – Μ.Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου»

Τι είναι η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία?

Γενικές Πληροφορίες

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι ένα είδος καρκίνου του αιμοποιητικού συστήματος. Σε αυτή την πάθηση παράγεται αυξημένος αριθμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος, των λεμφοκυττάρων. Φυσιολογικά, τα λεμφοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα και μεταναστεύουν στους λεμφαδένες όλου του σώματος. Κύριος ρόλος τους είναι η καταπολέμηση των λοιμώξεων. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες λεμφοκυττάρων με ειδικές λειτουργίες, από τις οποίες οι πιο σημαντικές είναι τα Β και τα Τ λεμφοκύτταρα. Στη ΧΛΛ πάσχουν τα Β λεμφοκύτταρα, που είναι τα λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν αντισώματα (ειδικές πρωτεΐνες που χρησιμεύουν στην άμυνα του οργανισμού). Σε αυτή την πάθηση λοιπόν τα Β λεμφοκύτταρα αφενός πολλαπλασιάζονται περισσότερο από το φυσιολογικό, αφετέρου επιβιώνουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται πρακτικά σε όλους τους λεμφικούς ιστούς [μυελός των οστών, αίμα, λεμφαδένες, σπλήνας, ήπαρ (συκώτι)].

Ωστόσο, η ΧΛΛ δεν είναι ίδια με τις οξείες λευχαιμίες, όπου ο πολλαπλασιασμός των προβληματικών κυττάρων γίνεται με πολύ ταχείς ρυθμούς. Στις οξείες λευχαιμίες δημιουργούνται άμεσα συμπτώματα, επειδή καταστέλλεται η παραγωγή όλων των υπολοίπων φυσιολογικών κυττάρων του αίματος. Αντίθετα, στη ΧΛΛ η προοδευτική συσσώρευση των λεμφοκυττάρων συμβαίνει συνήθως αργά, και ο ασθενής μπορεί

για μεγάλο διάστημα (χρόνια) να μην έχει κανένα απολύτως σύμπτωμα. Ακόμη και όταν οι εντοπίσεις των λεμφοκυτταρικών αθροίσεων αφορούν πολλούς λεμφαδένες και όργανα, αυτό δεν ισοδυναμεί με «μεταστάσεις», όπως αυτή η έννοια χρησιμοποιείται στους καρκίνους των συμπαγών οργάνων (καρκίνοι πνεύμονα, ήπατος, εντέρου κ.λ.π.), γιατί ούτως ή άλλως οι καρκίνοι του αιμοποιητικού συστήματος αφορούν κατά κανόνα όλο το σώμα, μιας και το αίμα κυκλοφορεί παντού. Ο καθορισμός του σταδίου της νόσου για τη ΧΛΛ γίνεται με βάση ένα ειδικό σύστημα αξιολόγησης, και η απόφαση για την έναρξη

θεραπείας επηρεάζεται κατά βάση από την ύπαρξη συμπτωμάτων, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα στη συνέχεια.

Άρα, η ΧΛΛ ονομάζεται:

- «Λευχαιμία», επειδή κάποιο είδος κυττάρων του αίματος πολλαπλασιάζεται και αυξάνει σε αριθμό
- «Λεμφοκυτταρική», επειδή το είδος των κυττάρων που αυξάνει σε αριθμό είναι τα λεμφοκύτταρα, και
- «Χρόνια», επειδή κατά κανόνα εξελίσσεται αργά και μπορεί να περάσουν χρόνια μέχρι να εμφανιστούν συμπτώματα



Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΛΛ;

Ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη κάποιας κακοήθειας θεωρούμε κάτι που αυξάνει την πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει τη συγκεκριμένη κακοήθεια. Για παράδειγμα, το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, το να έχει κανείς κάποιον (ή και πολλούς) παράγοντες κινδύνου για μια πάθηση, δε σημαίνει ότι θα εμφανίσει οπωσδήποτε την πάθηση. Αντίστροφα, μπορεί η πάθηση να εμφανιστεί σε κάποιον που δεν είχε κανέναν από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου.

Όσο αφορά τη ΧΛΛ, υπάρχουν λίγοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου:

- Το άρρεν φύλο - οι άντρες έχουν αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν ΧΛΛ σε σχέση με τις γυναίκες
- Η καυκάσια φυλή - οι Αμερικανοί και οι Ευρωπαίοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ΧΛΛ από τους Ασιάτες ή τους Αφρικανούς
- Η ηλικία - η ΧΛΛ είναι πάθηση που εμφανίζεται συνήθως σε προχωρημένη ηλικία (μέση ηλικία εμφάνισης περίπου 70 έτη)
- Το οικογενειακό ιστορικό - οι συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με ΧΛΛ (γονείς, αδέρφια, παιδιά) έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ΧΛΛ

Πώς διαγιγνώσκεται η ΧΛΛ?

Η ΧΛΛ αργεί συνήθως να εκδηλώσει συμπτώματα που γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή. Τις περισσότερες φορές η αφορμή για να διαγνωστεί η πάθηση δίνεται από μια γενική εξέταση αίματος που κάνει κάποιος τυχαία ως check-up, στην οποία προκύπτει αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων (>4000/μL), οπότε και παραπέμπεται σε ειδικό αιματολόγο για διερεύνηση. Λιγότερο συχνά, αφορμή για τη διάγνωση είναι η ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων, κι ακόμη πιο σπάνια γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, ιδρώτες, πυρετός, ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Σε κάθε περίπτωση, όταν ο αιματολόγος δει αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων στη γενική αίματος, θα προχωρήσει ως εξής:

- Θα ζητήσει το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ατόμου, δηλαδή θα ρωτήσει πληροφορίες που έχουν να κάνουν με την υγεία του ίδιου του ατόμου, αλλά και της ευρύτερης οικογένειάς του. Μπορεί να ζητήσει παλιότερες γενικές αίματος (αν υπάρχουν).

- Θα εξετάσει το άτομο κλινικά, που σημαίνει ότι θα ψηλαφήσει τους λεμφαδένες σε τράχηλο, μασχάλες, βουβωνικές περιοχές, θα εξετάσει την κοιλιά και θα ακροαστεί πνεύμονες και καρδιά.
- Θα ζητήσει συγκεκριμένες εξετάσεις αίματος ή/και απεικονιστικές εξετάσεις, π.χ. ακτινογραφία θώρακος.

Η εξέταση που στις περισσότερες περιπτώσεις οριστικοποιεί τη διάγνωση της ΧΛΛ είναι ο ανοσοφαινότυπος των λεμφοκυττάρων με μια τεχνική που ονομάζεται κυτταρομετρία ροής. Πρόκειται για μια ειδική εξέταση αίματος με την οποία μελετώνται συγκεκριμένες πρωτεΐνες στην επιφάνεια των κυττάρων, και με αυτό τον τρόπο διαπιστώνεται η ταυτότητά τους. Στην προκειμένη περίπτωση η εξέταση αποκαλύπτει ότι στο αίμα κυκλοφορούν αυξημένα Β λεμφοκυττάρια με χαρακτηριστικά της ΧΛΛ. Τυπικά, για τη διάγνωση της ΧΛΛ απαιτείται η ανίχνευση >5000 τέτοιων κυττάρων/μL. Μερικές φορές μπορεί να υπάρχουν λιγότερα τέτοια κύτταρα, αλλά να συνυπάρχουν διογκωμένοι λεμφαδένες ή/και σπλήνας.



Σε αυτές τις περιπτώσεις εφόσον είναι εφικτό γίνεται βιοψία λεμφαδένων, η οποία κατά κανόνα θέτει τη διάγνωση του λεμφώματος από μικρά λεμφοκύτταρα. Πρόκειται για μια πάθηση ανάλογη της ΧΛΛ, απλά η νόσος εντοπίζεται κατά κύριο λόγο στους λεμφαδένες. Σε περίπτωση που υπάρχουν λιγότερα από 5000 κύτταρα ΧΛΛ/μL στο αίμα και δε συνυπάρχουν διογκωμένοι λεμφαδένες ή σπλήνας, μιλάμε για μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, μια προκαρκινική κατάσταση η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ΧΛΛ με την πάροδο του χρόνου.

Ποια είναι τα στάδια της ΧΛΛ;

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται αμέσως μετά τη διάγνωση και σκοπό έχει να καθορίσει πόσο προχωρημένη είναι η νόσος για προγνωστικούς λόγους. Ειδικά για τη ΧΛΛ, υπάρχουν δύο συστήματα σταδιοποίησης, εξίσου καθιερωμένα και ευρέως χρησιμοποιούμενα, το **σύστημα κατά Binet** και το **σύστημα κατά Rai**. Και τα δύο αξιολογούν αποκλειστικά ευρήματα από τη γενική αίματος και την κλινική εξέταση, δηλαδή την παρουσία ή όχι αναιμίας (χαμηλού αιματοκρίτη), θρομβοπενίας (χαμηλών αιμοπεταλίων), διογκωμένων λεμφαδένων, ήπατος ή/και σπλήνα.

Σύστημα σταδιοποίησης κατά Binet

Στάδιο	Κλινικά Χαρακτηριστικά
A	Αιμοσφαιρίνη στη γενική αίματος $\geq 10\text{g/dl}$ Αιμοπετάλια στη γενική αίματος ≥ 100.000 < 3 διογκωμένες περιοχές*
B	Αιμοσφαιρίνη στη γενική αίματος $\geq 10\text{g/dl}$ Αιμοπετάλια στη γενική αίματος ≥ 100.000 ≥ 3 διογκωμένες περιοχές*
C	Αιμοσφαιρίνη στη γενική αίματος < 10g/dl ή Αιμοπετάλια στη γενική αίματος < 100.000

*Οι διογκωμένες περιοχές μπορεί να σημαίνουν διογκωμένους λεμφαδένες στο λαιμό, στις μασχάλες, στις βουβωνικές περιοχές, ή διογκωμένο ήπαρ ή διογκωμένο σπλήνα κατά την κλινική εξέταση με ψηλάφηση (και όχι όπως προκύπτει από απεικονιστικές εξετάσεις, π.χ. υπέρηχο, ακτινογραφίες ή αξονικές και μαγνητικές τομογραφίες)

Σύστημα σταδιοποίησης κατά Rai

Στάδιο	Κλινικά Χαρακτηριστικά
0	Μόνο αυξημένα λεμφοκύτταρα στη γενική αίματος
I	Αυξημένα λεμφοκύτταρα στη γενική αίματος και διογκωμένοι λεμφαδένες
II	Αυξημένα λεμφοκύτταρα στη γενική αίματος και διογκωμένο ήπαρ ή σπλήνα
III	Αιμοσφαιρίνη στη γενική αίματος < 11g/dl
IV	Αιμοπετάλια στη γενική αίματος < 100.000

Το στάδιο της ΧΛΛ είναι ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου, δηλαδή το πόσο γρήγορα θα εξελιχθεί και πόσο σύντομα θα χρειαστεί θεραπεία. Όσο πιο πρώιμο είναι το στάδιο (π.χ. Α κατά Binet ή 0 κατά Rai), τόσο καλύτερη η πρόγνωση.



Μπορεί κανείς να προλάβει την εμφάνιση της ΧΛΛ;

Ακόμη κι αν κανείς γνωρίζει ότι έχει αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξει ΧΛΛ, π.χ. αν είναι συγγενής 1ου βαθμού με κάποιον που πάσχει από ΧΛΛ, δε μπορεί να κάνει κάτι για να προλάβει ή να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου. Συχνά οι ενδιαφερόμενοι ρωτούν για τη διατροφή, όμως δεν υπάρχουν τροφές που να λειτουργούν προληπτικά για τη νόσο, τουλάχιστον απ' ό,τι γνωρίζουμε μέχρι τώρα.

Αξίζει να σημειωθεί πως η μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, η κατάσταση εκείνη που όπως αναφέρθηκε παραπάνω θεωρείται ότι προηγείται χρονικά της ΧΛΛ, ανιχνεύεται σε μεγάλο ποσοστό του γενικού πληθυσμού. Με ευαίσθητες μεθόδους ανίχνευσης έχει βρεθεί ότι ένας στους 10 από εμάς μπορεί να έχει μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση, και αυτό το ποσοστό αυξάνεται ακόμη περισσότερο όσο μεγαλώνει η ηλικία. Πρόκειται λοιπόν για κάτι πολύ συχνό, ωστόσο για κάθε χρόνο που περνάει μόλις 1-2% των ατόμων που έχουν μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση θα εκδηλώσει ΧΛΛ που απαιτεί θεραπεία. Συνεπώς, το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων με μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρωση δε θα χρειαστεί να ασχοληθεί στο διάστημα της ζωής του με τη ΧΛΛ. Μοναδικός προγνωστικός παράγοντας για τη μετάπτωση της μονοκλωνικής Β λεμφοκυττάρωσης σε ΧΛΛ που απαιτεί θεραπεία είναι ο αριθμός των παθολογικών Β λεμφοκυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα του ατόμου. Όσο πιο πολλά, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να εκδηλώσει το άτομο ΧΛΛ. Ακόμη και στις περιπτώσεις με αρκετά αυξημένο αριθμό παθολογικών λεμφοκυττάρων δεν υπάρχει κάτι που θα μπορούσε να γίνει προληπτικά προκειμένου να εμποδίσει τυχόν εξέλιξη σε ΧΛΛ.

Για όλους αυτούς τους λόγους, σε καμιά χώρα σήμερα δε συστήνεται έλεγχος του πληθυσμού στα πλαίσια ρουτίνας προκειμένου να διαπιστωθεί προδιάθεση για ΧΛΛ. Εξάλλου, είναι σημαντικό να ξέρουμε πως η έναρξη θεραπείας στη ΧΛΛ γίνεται μόνο όταν εμφανιστούν συμπτώματα από τη νόσο. Κατά συνέπεια, δεν έχει νόημα η διαπίστωση της πάθησης όσο

το δυνατόν νωρίτερα, όπως συμβαίνει με άλλους καρκίνους, π.χ. τον καρκίνο του εντέρου ή του πνεύμονα, γιατί η θεραπεία στην περίπτωση της ΧΛΛ θα ξεκινήσει μόνο όταν η νόσος προχωρήσει αρκετά ώστε να εμφανιστούν προβλήματα. Παρακάτω θα περιγραφεί αναλυτικότερα η προσέγγιση που ακολουθείται για τη θεραπεία της ΧΛΛ.

Πότε η ΧΛΛ χρειάζεται θεραπεία;

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η θεραπεία στη ΧΛΛ δεν αρχίζει αναγκαστικά αμέσως μόλις διαγνωστεί, αλλά μόνο όταν υπάρχουν συμπτώματα εξαιτίας της νόσου. Συγκεκριμένα, η ΧΛΛ χρειάζεται θεραπεία μόνο όταν:

- Το στάδιο της πάθησης είναι III ή IV κατά Rai ή C κατά Binet, με άλλα λόγια όταν έχουμε αναιμία (**χαμηλή αιμοσφαιρίνη**, <10g/dL) ή θρομβοπενία (**χαμηλά αιμοπετάλια**, <100.000). Αν προϋπήρχε αναιμία ή θρομβοπενία για άλλους λόγους, τότε αξιολογείται τυχόν επιδείνωσή τους.

- **Μεγάλη αύξηση του μεγέθους του σπλήνα** (>6 εκ. κατά την ψηλάφηση από το γιατρό) ή και μικρότερη αύξηση στην περίπτωση που αυτή προκαλεί συμπτώματα (δυσφορία στην κοιλιά, δυσπεψία, βάρος)
- **Μεγάλη διόγκωση λεμφαδένων** (> 10 εκ. κατά την ψηλάφηση από το γιατρό) ή και μικρότερη αύξηση στην περίπτωση που αυτή προκαλεί συμπτώματα (π.χ. από πίεση γειτονικών οργάνων)
- **Γρήγορη αύξηση των λεμφοκυττάρων** στη γενική αίματος (>50% σε 2 μήνες ή



διπλασιασμός τους σε λιγότερο από 6 μήνες, εκτός αν ο αρχικός αριθμός τους είναι <30.000).

- Η ΧΛΛ μπορεί μερικές φορές να προκαλέσει με άγνωστο μηχανισμό την παραγωγή αντισωμάτων που καταστρέφουν φυσιολογικά κύτταρα του αίματος, π.χ. α) ερυθρά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα να πέφτει ο αιματοκρίτης (αναιμία) ή β) αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα να μη λειτουργεί καλά η πήξη του αίματος και να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (θρομβοπενία). Σε αυτή την περίπτωση η αναιμία και η θρομβοπενία λέγονται αυτοάνοσες, γιατί οφείλονται σε αντισώματα που παράγει ο ίδιος ο οργανισμός. Όταν η ΧΛΛ προκαλεί **αυτοάνοση αναιμία ή/και θρομβοπενία, που δεν ανταποκρίνονται στις κλασικές θεραπείες**, π.χ. με κορτιζόνη, τότε ο ασθενής θα πρέπει να πάρει θεραπεία για την ίδια τη ΧΛΛ.
- Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω (οι γιατροί τα ονομάζουν B- συμπτώματα):
 - **Μεγάλη απώλεια βάρους** ($\geq 10\%$ του βάρους σώματος τους τελευταίους 6 μήνες) που δεν οφείλεται σε δίαιτα
 - **Μεγάλη κόπωση** που δεν προϋπήρχε (αδυναμία για εργασία, πολλές ώρες στο κρεβάτι ή καθιστός/ή)
 - **Πυρετός $> 38^\circ\text{C}$ για ≥ 2 εβδομάδες** χωρίς να έχει βρεθεί κάποια αιτία (λοίμωξη)
 - **Νυχτερινοί ιδρώτες για διάστημα > 1 μήνα**, χωρίς να συνυπάρχει κάποια λοίμωξη (έντονοι ιδρώτες που μουσκεύουν τα ρούχα ή και το κρεβάτι)

Πάντως, ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να αποτελέσει από μόνος του λόγο για να ξεκινήσει κανείς θεραπεία.

Μετά τη διάγνωση, τι εξετάσεις πρέπει να γίνουν και πότε;

Μέχρι στιγμής έχουν βρεθεί διάφοροι παράγοντες που έχουν προγνωστική αξία στη ΧΛΛ, μπορεί δηλαδή να χρησιμοποιηθούν για να προσπαθήσει κανείς να προβλέψει το πόσο γρήγορα θα εξελιχθεί το νόσημα. Ωστόσο, δεν υπάρχει κανένα ενιαίο σύστημα που να ενσωματώνει όλους αυτούς τους προγνωστικούς παράγοντες, και γι' αυτό το λόγο δεν χρησιμοποιούνται όλοι στην καθημερινή κλινική πράξη. Αυτό που συστήνεται σήμερα είναι οι εξής εξετάσεις:

1. Μυελόγραμμα +/- οστεομυελική βιοψία
2. Κλασικός καρυότυπος και εξέταση με μέθοδο FISH για τις βλάβες del13q, del11q, τρισωμία 12 και del17p
3. Μεταλλάξεις του γονιδίου TP53

Αυτές οι εξετάσεις συστήνονται όχι στη φάση της διάγνωσης, αλλά όταν και εφόσον χρειαστεί θεραπεία για την πάθηση.

Η οστεομυελική βιοψία είναι μια εξέταση με την οποία ο γιατρός παίρνει ένα μικρό

κομμάτι οστού από τη λεκάνη. Δε γίνεται σε συνθήκες χειρουργείου, αλλά με τοπική αναισθησία. Αρχικά λοιπόν χρησιμοποιείται μια λεπτή βελόνα με την οποία χορηγείται η τοπική αναισθησία (ξυλοκαΐνη, όπως κάνουν οι οδοντίατροι όταν βγάζουν κάποιο δόντι), και στη συνέχεια στο ίδιο σημείο εισάγεται μια μεγαλύτερη βελόνα, με την οποία ο γιατρός αποσπά ένα μικρό κύλινδρο οστού (Εικόνα 1). Ταυτόχρονα, μέσω της ίδιας βελόνας, αναρροφάται και μυελός των οστών για να τον δούμε αργότερα στο μικροσκόπιο (μυελόγραμμα). Συνολικά η διαδικασία δεν είναι ιδιαίτερα επώδυνη, και διαρκεί γύρω στα 5 λεπτά. Αν δε γίνει οστεομυελική βιοψία, το μυελόγραμμα και ο καρυότυπος γίνονται και πάλι με αναρρόφηση μυελού με τοπική αναισθησία μέσα από βελόνη, ωστόσο σε αυτή την περίπτωση συνήθως προτιμάται ως θέση το οστό του στέρνου.

Η εξέταση για κλασικό καρυότυπο και FISH γίνεται με απλή αιμοληψία, και σκοπό έχει να μελετήσει τυχόν βλάβες σε χρωμοσώματα (ο μεν καρυότυπος εξετάζει το σύνολο των χρωμοσωμάτων, η δε εξέταση FISH εξετάζει στοχευμένα τις



χρωμοσωμικές βλάβες del13q, del11q, τρισωμία 12 και del17p). Η βλάβη 13q συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση, ενώ η βλάβη del17p με χειρότερη πρόγνωση. Ειδικά η βλάβη del17p σχετίζεται με ανθεκτικότητα στην κλασική θεραπεία (βλέπε παρακάτω), και μπορεί να επηρεάσει την απόφαση του γιατρού για το τι είδους θεραπεία θα χορηγήσει στον ασθενή. Ανθεκτικότητα στη θεραπεία σημαίνει είτε ότι η πάθηση δεν απαντά, είτε η διάρκεια της απάντησης είναι μικρή.

Η εξέταση των μεταλλάξεων του γονιδίου *TP53* γίνεται επίσης με απλή αιμοληψία, πραγματοποιείται εφόσον η εξέταση για del17p βγει φυσιολογική και έχει την ίδια προγνωστική σημασία. Αν δηλαδή υπάρχουν μεταλλάξεις του γονιδίου *TP53*, μπορούμε να προβλέψουμε ανθεκτικότητα στην κλασική θεραπεία, και αυτό το γεγονός μπορεί να επηρεάσει την απόφαση του γιατρού για το τι είδους θεραπεία θα χορηγήσει.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων μπορεί να αλλάζουν καθώς περνά ο καιρός, γι' αυτό το λόγο πρέπει να επαναλαμβάνονται (ιδίως ο καρυότυπος, η εξέταση FISH και η μελέτη των μεταλλάξεων του γονιδίου *TP53*) κάθε φορά που ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε κάποιο είδος θεραπείας.



Πώς θεραπεύεται η ΧΛΛ;

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα (χημειοθεραπεία)

Τα πιο συχνά χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΛΛ είναι η χλωραμβουκίλη (χάπι), η φλουνταραμπίνη (χάπι ή ενδοφλέβια χορήγηση), η κυκλοφωσφαμίδη (χάπι ή ενδοφλέβια χορήγηση), η πεντοστατίνη (ενδοφλέβια χορήγηση) και η μπενταμουστίνη (ενδοφλέβια χορήγηση). Αυτά τα φάρμακα έχουν την ιδιότητα να καταστρέφουν τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Ο ταχύς πολλαπλασιασμός χαρακτηρίζει κατεξοχήν τα καρκινικά κύτταρα, ωστόσο μπορεί παράλληλα να επηρεάζονται και φυσιολογικά κύτταρα.

Μονοκλωνικά αντισώματα (ανοσοθεραπεία)

Τα μονοκλωνικά φάρμακα είναι ουσίες που έχουν κατασκευαστεί έτσι ώστε να συνδέονται ειδικά με συγκεκριμένα κύτταρα και να προκαλούν την καταστροφή τους. Στην περίπτωση της ΧΛΛ τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στοχεύουν τα Β λεμφοκύτταρα. Πρόκειται για τα εξής τρία: (1) Rituximab (Mabthera®), (2) Ofatumumab (Arzerra®), και (3) Obinutuzumab (Gazyvaro®). Συνήθως, το καθένα από αυτά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Οι συνηθέστερες παρενέργειές τους συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης και αφορούν αντιδράσεις τύπου αλλεργίας. Αν συμβούν, αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση κορτιζόνης και αντιισταμινικών φαρμάκων, και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν άμεσα. Τέτοιου τύπου αντιδράσεις συμβαίνουν συχνότερα και πιο έντονα την πρώτη φορά που ο ασθενής παίρνει

το φάρμακο, και, εφόσον υποχωρήσουν εύκολα, δεν αποτελούν λόγο να μην χορηγηθεί ξανά. Ωστόσο, προκειμένου να αποφευχθούν τέτοιου τύπου αντιδράσεις, τα μονοκλωνικά αντισώματα χορηγούνται με αργό ρυθμό, και αυτό σημαίνει πως ο ασθενής θα χρειαστεί να παραμείνει στα εξωτερικά ιατρεία ξαπλωμένος στο κρεβάτι για 3-5 ώρες, ακόμη κι αν δεν παρουσιάζει κάποια παρενέργεια.

Συνδυασμοί

Καθένα από τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που προαναφέρθηκαν. Σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση και χωρίς άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας, οι συνδυασμοί που προτιμώνται είναι: (i) Mabthera® - φλουνταραμπίνη- κυκλοφωσφαμίδη, και (ii) Mabthera® - μπενταμουστίνη. Συχνή παρενέργεια αυτών των συνδυασμών είναι η πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων, δηλαδή των κυττάρων του αίματος που μας προφυλάσσουν από λοιμώξεις, μετά από κάθε κύκλο θεραπείας. Έτσι, αυτές οι θεραπείες συχνά επιπλέκονται με πυρετό, και τότε ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί νοσηλεία στο νοσοκομείο. Για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας προτιμώνται πιο ήπιοι συνδυασμοί, π.χ. κάποιο μονοκλωνικό αντίσωμα μαζί με χλωραμβουκίλη, που σπάνια συνοδεύονται από σημαντικές παρενέργειες.



Αναστολείς σηματοδότησης

Πρόκειται για φάρμακα που πρόσφατα δοκιμάστηκαν σε κλινικές μελέτες και εγκρίθηκαν για χορήγηση σε ασθενείς με ΧΛΛ λόγω της μεγάλης τους αποτελεσματικότητας: (1) η φαρμακευτική ουσία ibrutinib (Imbruvica®), που χορηγείται ως χάπι χωρίς να συνδυάζεται με κάποιο άλλο φάρμακο, και (2) η φαρμακευτική ουσία idelalisib (Zydelig®), που χορηγείται επίσης ως χάπι σε συνδυασμό με Mabthera®. Και τα δύο συγκεκριμένα φάρμακα φαίνεται να έχουν πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες για τους ασθενείς που έχουν del17p ή μεταλλάξεις του γονιδίου TP53, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται πλέον ως πρώτη επιλογή θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Όσο αφορά τις παρενέργειές τους, το ibrutinib έχει συσχετιστεί με αιμορραγικές επιπλοκές, γιατί φαίνεται πως έχει αντιπηκτική δράση όπως αυτή της ασπιρίνης, ενώ το idelalisib έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις και διάρροιες, που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε διακοπή του.

Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων - τι είναι και πότε προτείνεται;

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι ίσως η μοναδική θεραπεία που μπορεί να θεραπεύσει πλήρως τη ΧΛΛ. Πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία ο ασθενής αρχικά λαμβάνει χημειοθεραπεία (που έχει ως στόχο αφενός να σκοτώσει τα νεοπλασματικά κύτταρα, κυρίως όμως να εξαφανίσει το αιμοποιητικό σύστημα του ασθενή, να «αδειάσει» το μυελό των οστών). Έτσι στη συνέχεια χορηγείται μόσχευμα από κάποιον συμβατό δότη, είτε συγγενή είτε εθελοντή, που θα βρει χώρο να «φωλιάσει» και να αναπτυχθεί, δίνοντας γένεση σ' ένα καινούριο αιμοποιητικό σύστημα. Η αλλογενής μεταμόσχευση δεν είναι μια απλή διαδικασία. Συνοδεύεται από πολλούς κινδύνους και επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Γι' αυτό το λόγο δε συστήνεται σε όλους τους ασθενείς, αλλά μόνο σε λίγες επιλεγμένες περιπτώσεις. Αυτή τη στιγμή, η αλλογενής μεταμόσχευση

προτείνεται σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας (<60-65 ετών, χωρίς άλλα σημαντικά προβλήματα υγείας) που πάσχουν από ΧΛΛ κακής πρόγνωσης, αφού πρώτα τους χορηγηθεί κάποιος από τους αναστολείς σηματοδότησης (ibrutinib, idelalisib, βλέπε παραπάνω) και εφόσον διαθέτουν κατάλληλο δότη. Η κακή πρόγνωση σε αυτή την περίπτωση σημαίνει ότι η νόσος αποδείχτηκε ανθεκτική στη θεραπεία [δεν εξαφανίστηκε μετά από θεραπεία με φλουνταραμπίνη ή υποτροπίασε σε σύντομο χρονικό διάστημα (<2 έτη) μετά από συνδυασμό Mab-thera® με φλουνταραμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη] ή/και υπάρχει βλάβη del17p/μεταλλάξεις του γονιδίου TP53.

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των νέων φαρμάκων που κυκλοφορούν (αναστολείς σηματοδότησης, βλέπε παραπάνω) ή αναμένεται να κυκλοφορήσουν σύντομα (βλέπε παρακάτω) πιθανώς να αλλάξει τις διεθνείς συστάσεις για το πότε θα πρέπει να διενεργείται αλλογενής μεταμόσχευση.



Τι καινούριο υπάρχει για τη θεραπεία της ΧΛΛ;

Υπάρχει πλειάδα νέων φαρμάκων που δοκιμάζονται αυτή τη στιγμή σε κλινικές μελέτες με υποσχόμενα αποτελέσματα. Ένα παράδειγμα φαρμάκου που αναμένεται να εγκριθεί σύντομα για χορήγηση σε ασθενείς με ΧΛΛ είναι η φαρμακευτική ουσία venetoclax. Αυτό το φάρμακο έχει ήδη εγκριθεί στην Αμερική, και φαίνεται πως έχει πολύ καλή αποτελεσματικότητα ακόμη και σε ασθενείς που έχουν βλάβη del17p ή μεταλλάξεις του γονιδίου TP53.

Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες

Οι κλινικές μελέτες είναι έρευνες οι οποίες έχουν σχεδιαστεί προσεκτικά προκειμένου να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα νέων φαρμακευτικών ουσιών που προορίζονται για τη θεραπεία διαφόρων νοσημάτων. Διεξάγονται σε επιλεγμένα κέντρα (νοσοκομεία), τα οποία παρακολουθούν συνήθως μεγάλο αριθμό ασθενών που πάσχουν από το συγκεκριμένο νόσημα. Σε ορισμένες περιπτώσεις αποτελούν μια ευκαιρία για δωρεάν πρόσβαση σε νέες, αποτελεσματικές θεραπείες. Συμβουλευτείτε το γιατρό σας για να μάθετε αν θα μπορούσατε να επωφεληθείτε από μια κλινική μελέτη και αν είστε κατάλληλος για να συμμετάσχετε σε αυτή.

Άλλες πηγές ενημέρωσης για τη ΧΛΛ

Μπορείτε να επισκεφτείτε τους ιστότοπους:

- <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cll-treatment-pdq>
- <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-what-is-cll>
- <http://www.lls.org/leukemia/chronic-lymphocytic-leukemia?src1=20032&src2=>
- <http://www.leukaemia.org.au/blood-cancers/leukaemias/chronic-lymphocytic-leukaemia-cll>
- <http://www.uptodate.com/contents/chronic-lymphocytic-leukemia-cll-in-adults-beyond-the-basics>

Σημείωση

Οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το ενημερωτικό δεν αποτελούν ιατρική συμβουλή και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την εμπειρία και κρίση του/της θεράποντα/θεράπουσας γιατρού. Αντιθέτως, αποσκοπούν στο να βοηθήσουν τους ασθενείς που πάσχουν από ΧΛΑ και το συγγενικό τους περιβάλλον να συζητήσουν με το/τη θεράποντα γιατρό και να αποφασίσουν μαζί για το πώς θα αντιμετωπίσουν την πάθηση. Ο/Η θεράπων/θεράπουσα γιατρός μπορεί να έχει συγκεκριμένους λόγους να προτείνει κάτι διαφορετικό από το γενικό πλάνο θεραπείας που αναφέρεται σε αυτό το φυλλάδιο. Μη διστάσετε να συζητήσετε μαζί του/της για τις θεραπευτικές σας επιλογές.



Σημειώσεις

[illegible]



ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οκτώβριος 2016

Έκδοση Ιδρύματος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας



Τσιμισκή 21 • 546 24 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 268515 • Fax: 2310 268554
E-mail: info@idelhema.gr
www.idelhema.gr