مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۹، شماره۱ (پیاپی ۲۵) ، پائیز ۱۳۸۶

(مقاله مروری)

بیولوژی، تشخیص و درمان لوسمی مزمن لنفوسیت B

پرویز کوخائی* (Ph.D)

دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی

چکیده

در دو دهه گذشته پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در زمینه شناسایی پاتوفیزیولوژی بیماری Chronic Lymphosytic Leukemia (CLL) به دست آمد. پیشرفت ابزارهای تشخیصی موجب شناسایی بیماری در تعداد زیادی از بیماران بدون علامت شد. با بررسی‌های دقیق‌تر CLL بر مبنای تمایل به پیشرفت سریع و یا عدم پیشرفت سریع بیماری به دو گروه با پیش آگهی خوب و بد تقسیم شد.

CLL قبلاً به عنوان بیماری غیر قابل درمان افراد مسن در نظر گرفته می‌شد. از آنجائی که اکثر بیماران با بیماری CLL و نه به واسطه آن می‌میرند، درمان‌ها بر علامت درمانی توسط داروهایی مانند کلرآمبوسیل متمرکز بوده است. این داروها درمان قطعی بیماری نمی‌باشند، حتی در صورتی که زودتر از موعد مناسب به بیماران داده شود دوره زندگی بیمار را کوتاه‌تر نیز می‌کند.

در این مقاله سعی شده است ضمن بررسی اپیدمیولوژی و تشخیص بیماری، عوامل موثر در پیش آگهی CLL تشریح شود. همچنین در باره درمان‌های مختلف ازقبیل شیمی درمانی و منوکلونال آنتی‌بادی به اختصار بحث شده است.

واژه‌های کلیدی: لوسمی ، لنفوسیت B، پیش آگهی

اپیدمیولوژی و شیوع

B-CLL شایع‌ترین نوع لوسمی بالغین در دنیای غرب بوده ۴۰٪ لوسمی‌های افراد بالای ۶۵ سال را تشکیل می دهد [۱]. میانگین بروز سالانه آن حدود پنج در صد هزار است و با افزایش سن، شیوع آن بیش‌تر می‌شود. این بیماری در موارد نادری در افراد کمتر از ۴۰ سال دیده می‌شود. بیماری بیش‌تر در اروپا، شمال آمریکا و استرالیا شایع بوده و کمتر در آسیا دیده می‌شود و در هند، چین و ژاپن نادر است [۲،۳،۴]. مردان شانس ابتلا بیشتری نسبت به زنان دارند. نسبت مردان مبتلا به زنان مبتلا ۱/۷ می باشد. اگر چه سن، نژاد و سابقه خانوادگی ابتلا به بدخیمی‌های خونی یک فاکتور خطر برای این بیماری به حساب می آید ولی علت اصلی بیماری ناشناخته است [۳،۵] مطالعه عوامل محیطی و شغلی، دخالت عواملی مانند تشعشعات رادیواکتیو، میدان مغناطیسی، ویروس‌ها و سموم حشره‌کش افزایش ابتلا به بیماری را رد می کند، اگر چه ابتلا به بیماری در کشاورزان بیش‌تر دیده می شود. [۵،۶].

افزایش شانس ابتلا به بیماری CLL در خانواده‌های دارای یک بیمار CLL بیش از هر بدخیمی خونی دیگر است. این موضوع دلالت به نقش احتمالی زمینه ژنتیک و HLA در بروز B-CLL دارد [۷،۸]. در سال ۱۹۲۹ برای اولین بار Dameshek بیماری CLL را در دوقلوهای همسان گزارش نمود که هر دو همزمان به بیماری مبتلا شده بوده‌اند. فرزند

* تلفن: ۳۳۵۴۱۶۲- ۰۲۳۱ نمابر: ۳۳۵۴۱۶۱- ۰۲۳۱ Email: parviz.kokhaei@ki.se

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۱۱/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۲/۱۲

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

پسر یکی از دوقلوها نیز در سنی مشابه والد خود به CLL مبتلا شد [۹]. گسترش یک کلون سلولی B بیان کننده مارکر CD5و CD19 در ۳/۵٪ از افراد مسن با شمارش نرمال لنفوسیت‌های خون محیطی دیده شده است [۱۰]. این لنفوسیتوز با مارکر CD5 را لنفوسیتوز با اهمیت ناشناخته Clonal Lymphocytosis Of Undetermined Significance (CLUS) می‌نامند که در خانواده‌های دارای یک بیماری CLL بیش‌تر دیده می‌شود (حدود ۱۳٪) [۱۱]. بعضی از این افراد دارای اختلالات سیتوژنتیک (حذف 13q14) می‌باشند که در فاز اولیه بیماری دیده می‌شود. این موضوع نشان دهنده ارتباط عوامل ژنتیک با این بیماری است [۲].

مشخصات بالینی

مشخصه CLL وجود لنفوسیت‌های منوکلونال B با شاخص CD23و CD5 با ظاهری طبیعی است. ولی این سلول‌ها در عملکرد، مشابه سلول‌های B نرمال بالغ نیستند. سلول‌های توموری در خون، مغز استخوان، غدد لنفاوی، طحال و کبد تجمع پیدا می‌کنند. سلول‌های B توموری مقادیر کمی از lgM و lgD و CD21 و CD22 و CD79b را در سطح خود بیان می‌کنند [۱۲]. حدود ۹۹٪ سلول‌های توموری در مرحله G0 یا اوایل G1 از سیکل سلولی می‌باشند [۱۳]. نقص در آپپتوز موجب تجمع سلول‌های توموری شده، پیش‌رفت بیماری را به دنبال دارد. یافته‌های جدید علاوه بر نقص آپپتوز بیان‌گر تکثیر سلول‌های توموری نیز می‌باشد [۱۴].

سیر بالینی بیماری B-CLL متنوع است. بعضی از این بیماران وضعیت پایداری دارند (حتی تا پایان عمر) و نیاز به درمان ندارند، در حالی که بعضی دیگر از بیماران سریعاً پیش‌رفت می‌کنند و علی‌رغم درمان، می‌میرند. بنابراین جستجو برای یافتن استراتژی‌های درمانی جدید کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. همچنین معرفی عوامل بالینی تعیین کننده‌ی پیش آگهی بیماری ضروری است. تعدادی از بیماران در موقع تشخیص بیماری بدون علامت هستند. علائم بیماری شامل عرق شبانه، کاهش وزن، خستگی و تب می باشند. حدوداً ۴۰-۳۰٪ بیماران اختلال فیزیکی خاصی در هنگام تشخیص بیماری ندارند. شایع‌ترین اختلالات فیزیکی به ترتیب لنفادنوپاتی و سپس اسپلنومگالی است در صورتی که هپاتومگالی کم‌تر شایع است. لنفادنوپاتی می‌تواند متمرکز یا منتشر باشد [۱۵]، هر چند در روند پیش‌رفت بیماری لنفادنوپاتی منتشر در اکثر بیماران دیده می‌شود. تشخیص CLLمعمولاً بر مبنای شاخص‌های کلاسیک تعیین شده توسط کنگره بین المللی CLL (IWCLL) و انستیتو ملی سرطان (NCI)می‌باشد. لنفوسیتوز با بیش از 5×10^{9} /L همراه با وجود لنفوسیت‌های کوچک با ظاهر طبیعی و مشخصات ایمنوفنوتیپی خاص معرف CLL می‌باشد. مشخصات ایمنوفنوتیپی CLL وجود سلول‌های B با مارکر $CD19^{+}$، $CD5^{+}$، $CD23^{+}$، FMC^{-} و بیان کم CD79b/CD22 و مقدار کم ایمنوگلبولین سطحی می باشد [۲].

رتبه‌بندی بالینی

اولین سیستم رتبه‌بندی بالینی بیماری CLL توسط Binet و همکاران پیشنهاد شده است [۱۶]. سیستم دیگر رتبه‌بندی بالینی توسط Rai و همکاران ارائه شده است [۱۷]. فاز اولیه بیماری (Binet A و Rai 0)، متوسط (Rai I/II و Binet B) و فاز پیشرفته بیماری(Rai III/ IV و Binet C) نامیده می‌شوند که بر مبنای طبقه‌بندی آن میزان درگیری سیستم لنفاوی، شدت کم خونی و ترمبوسیتوپنی، می‌باشد (جدول ۱). برآورد مدت زمان زندگی بعد از تشخیص بیماری (Survival) به ترتیب بیش از ۱۰ سال و ۷- ۵ سال و ۳-۱سال می‌باشد. این دو سیستم طبقه بندی بیماری CLL محدودیت‌های دارد.

۱- وضعیت مغز استخوان فقط برمبنای میزان هموگلوبین و میزان پلاکت سنجیده می‌شود و جنسیت بیمار لحاظ نمی‌شود.

۲- این دو سیستم در مورد پیش آگهی زمان و میزان پیش‌رفت بیماری برای بیماران در فاز اولیه بیماری اطلاعات چندانی نمی‌دهد. از آنجائی که ۶۰٪ بیماران به هنگام تشخیص در مراحل اولیه بیماری می‌باشند، بعضی از علائم بالینی، هم‌سنگ سیستم Binet در تعیین روند پیش‌رفت بیماری می‌باشند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

جدول ۱. سیستمهای Staging بالینی و اهمیت پیش آگهی آنها در بیماری CLL

Binet classification			Rai classification				Median overall survival
Stage	Definition	% of patients	Risk group	Stage	Definition	% of patients	
A	< 3 lymphoid areas	60	Low	0	Lymphocytosis only	30	> 10 yrs
B	> 3 lymphoid areas	30	Intermediate	I	Lymphadenopathy	25	5-7 yrs
				II	Hepato- or splenomegaly ± lymphadenopathy	25	
C	Hemoglobin < 100 g/L or Platelets < 100 x 10^9/L	10	High	III	Hemoglobin < 100 g/L	10	1-3 yrs
				IV	Platelets < 100 x 10^9/L	10	

از جمله لنفوسیتوز بیش از ۳۰×۱۰^{۹}/L، هموگلوبین کمتر از ۱۲۰g/L ، عدم انتشار بیماری در غدد لنفاوی، وضعیت مغز استخوان و زمان طولانی دو برابر شدن شمارش لنفوسیتی از این جمله‌اند [۱۹، ۱۸]. معهذا ۱۰٪ بیمارانی که علائمی به نفع وضعیت ثابت و پایدار دارند در طول ۵ سال اول بیماری دچار پیش‌رفت بیماری می‌شوند. این موضوع بیان‌گر عدم قطعیت مشخصه‌های جاری در پیش‌بینی روند بالینی پیش‌رفت بیماری است.

عوامل پیش‌آگهی

عوامل پیش آگهی کلاسیک

تعیین Stage بالینی هنوز به عنوان متداول‌ترین عامل پیش‌آگهی مدت زندگی (Survival) در CLL می‌باشد. در بین متغیرهای بالینی، سن، جنس، وضعیت فعالیت بیمار همچنین عوامل آزمایشگاهی که نشان دهنده میزان توده تومور یا پیش‌رفت بیماری است مانند LDH سرم، الگو پراکنش سلول‌های توموری در مغز استخوان، زمان دو برابر شدن توده تومور حائز اهمیت هستند. بعلاوه سایر فاکتورهای مهم سرمی از قبیل CD23 محلول در سرم، β2 میکروگلوبولین، تایمیدین کیناز و فاکتورهای ژنتیکی تومور مثل اختلال ژن P53 ، همچنین وضعیت موتاسیون ژن VH قابل توجه می باشند [۲۰].

سایر عوامل دخیل در پیش آگهی:

وضعیت موتاسیون ژن VH

به طور کلاسیک CLL به عنوان بیماری لنفوسیت B بکر(naive) (لنفوسیت بالغی که هنوز با آنتی‌ژن در غدد لنفاوی برخورد نداشته است) در نظر گرفته می‌شود. (Pre-germinal centers disease). کاوش‌های اخیر نشان داده که ۵۰٪ از بیماران CLL دارای هایپرموتاسیون سوماتیک در ناحیه VH زنجیره‌های سبک و سنگین هستند [۲۱]. این اطلاعات نشان می‌دهد CLL دو نوع متفاوت بدخیمی است که از سلول B منشعب می‌شود. یکی از لنفوسیت‌های B بکر قبل از حضور سلول B در مراکز زایای غدد لنفاوی (Unmutated) و دیگری بعد از حضور سلول B در مرکز زایای غدد لنفاوی که

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

اصطلاحاً Mutated نامیده می‌شود [۲۲]. ولی مطالعات Microarray مبین منشا یکسان هر دو نوع CLL از سلول‌های خاطره است [۲۳]. دو مطالعه مجزا که به طور هم‌زمان در سال ۱۹۹۹ منتشر شد نشان داد که هایپرموتاسیون سوماتیک در ناحیه VH حدوداً در نصف بیماران CLL وجود دارد. موضوع مهم‌تر این که، نبود موتاسیون سوماتیک عامل مهم پیش آگهی بیماری می‌باشد [۲۳،۲۴] . چندین مطالعه دیگر از جمله تیمی از سوئد این یافته‌ها را تائید نمود [۲۵،۲۶]. بنابراین بیماران CLL بر مبنای وجود یا عدم وجود موتاسیون در ناحیه VH ژن ایمنوگلوبولین کلون توموری به دو گروه با پیش آگهی خوب و بد تقسیم می‌شوند.

تفاوت ۲٪ توالی ژن ایمنوگلوبولین به عنوان مرز تعیین وجود موتاسیون پذیرفته شد. این مرز ۲٪ برای حذف تاثیر بالقوه تفاوت‌های آللیک و پلی‌مورفیسم‌های شناسایی نشده در نظر گرفته شده است [۲۸،۲۷]. مطالعات دیگری تفاوت ۳٪ یا ۵٪ توالی ژن ایمنوگلوبولین را به عنوان حد تشخیص بیماران با موتاسیون یا بدون موتاسیون در نظر گرفته اند [۳۰ و ۲۹]. بعضی مشخصات بیماران با موتاسیون ناحیه VH و بدون موتاسیون در جدول شماره ۲ خلاصه شده است [۳۰].

جدول۲. مشخصات مولکولی، فنوتیپی، بالینی بیماران با موتاسیون ژن VH و بیماران بدون موتاسیون ژن VH

خصوصیت	بیماران CLL با موتاسیون	بیماران CLL بدون موتاسیون
موتاسیون ژن VH	بیشتر از ۲٪	کمتر از ۲٪
جنس	M=F	M>F
سن در هنگام بروز بیماری	مشابه نوع بدون موتاسیون	مشابه نوع با موتاسیون
پیش آگهی	خوب	بد
نیار به درمان	غیر معمول	معمولاً نیاز دارند
زمان مورد نیاز برای دو برابر شدن جمعیت سلولی	بیش از ۱۲ ماه	کمتر از ۱۲ ماه
مارکر فعالیت	CD71+ / CD62L+	CD38+ / CD69+
بیان CD38	کم	زیاد
بیان ZAP-70	کم	زیاد
طول تلومر	متنوع	یک دست و کوتاه
فعالیت تلومراز	کم	زیاد
سیگنالینگ BCR	منفی	مثبت
فراوانی حذف 13q14	٪۵۰	٪۲۶
فراوانی حذف 11q23	٪۴	٪۲۷
فراوانی حذف 17q13 یا 11q23	٪۷	٪۳۵
فراوانی تریزومی ۱۲	٪۱۵	٪۱۹
ژن VH متداول	VH3-21	VH31-69

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

در جدول۲ اطلاعات جامع‌تری نیز از انتخاب ژن‌های VH خاص توسط کلون‌های مختلف CLL ارائه شده است. این اطلاعات نشان می‌دهد که سلول‌های توموری تمایل به انتخاب ژن‌های VH خاصی را نسبت به سایر ژن‌ها دارند. ژن‌هایی نظیر VH3-21، VH3-07، VH1-69،VH4-34 بیشتر توسط کلون توموری انتخاب می‌شوند. حدود ۲۵٪ بیماران بدون موتاسیون CLL دارای VH1-69 می‌باشند در حالی که ژن VH3-21 بیش‌تر در بیماران دارای موتاسیون دیده می‌شود. این در حالی است که VH3-21 عموماً با پیش آگهی بد بیماری همراه است [۲۶]. در مواردی VH1-69 با مشخصات بازآرائی غیر متعارفی دیده می شود از جمله اینکه در این خانواده، VH ژن های خاصی از مجموعه ژن‌های D و J دیده می‌شود و طول CD3 طویل‌تر از معمول است. این خصیصه VH1-69 را از VH1-69 های معمولی متمایز می‌کند [۳۳] این یافته‌ها موجب ارائه این تئوری شد که ممکن است یک اپی توپ آنتی ژنیک در ایجاد CLL دخالت داشته باشد و انتخاب اجزاء D و J خاص برای ایجاد افینیتی بیش‌تر برای آن اپی توپ مخصوص می‌باشد[۲۶]. یافته‌های جدید در بیماران دارای VH3-21 Ig [۲۵،۲۶،۳۴] این تئوری را تائید می‌کند [۳۵]. اما نوع و منشاء چنین آنتی‌ژن و آنتی‌ژن CLL، فعلاً نامعلوم است. این آنتی‌ژن می‌تواند یک اتوآنتی‌ژن باشد [۲۶].

Zeta - associated protein-70 (ZAP-70)

از آنجائی که تعیین سکانس ژن IgVH به لحاظ تکنیکی مشکل بوده و زمان بر می‌باشد، جستجوی یک مارکر جایگزین ضروری به نظر می‌رسد. ZAP-70 یک پروتئین همراه با زنجیر ζ گیرنده لنفوسیت T می‌باشد که موجب انتقال پیام از TCR به سلول T می‌شود. این پروتئین منحصراً در لنفوسیت T و NK بیان می‌شود. سلول‌های نرمال B مولکول ZAP-70 را بیان نمی‌کنند. میزان زیاد mRNA، ZAP-70 در سلول‌های توموری CLL مشاهده شده است [۳۶]. همچنین بروز پروتئین ZAP-70 در تست وسترن‌بلات [۳۷] و فلوسایتومتری [۳۸] گزارش شده است. بروز ZAP-70، بیش‌تر در بیماران CLL فاقد موتاسیون دیده می‌شود [۴۱-۳۹]. این موضوع با پیش آگهی بد همراه است، اما اطلاعات جدید بیان‌گر نتایج متناقض در ۲۳٪ بیماران می‌باشد. در حال حاضر گروهی متشکل از تیم‌های تحقیقاتی اروپایی یک روش استاندارد فلوسایتومتری برای اندازه گیری ZAP-70 را جستجو می‌کنند، لذا برای استفاده از این مارکر در کلینیک باید منتظر نتایج کار این گروه بود [۴۱].

CD38:

CD38 انسانی یک گلیکوپروتئین غشایی است. دومین ناحیه‌ی خارج سلولی CD38 به عنوان اکتوآنزیم عمل می‌کند و cADP-Ribos را سنتز می‌کند. CD38 یک عامل کلیدی در تنظیم میزان Ca^{2+} درون سیتوپلاسمی است. واکنش CD38 با آنتی‌بادی منوکلونال موجب تحریک و تمایز در سلول‌های T، B و NK می‌شود [۲۳]. حضور CD38 در سطح سلول‌های B در بیماران CLL بیان‌گر پیش آگهی بد بیماری است. لذا می‌توان CD38 را به عنوان یک شاخص جایگزین بررسی موتاسیون ژن VH به کاربرد [۴۲]. افزایش بیش از ۳۰٪ مولکول CD38 به عنوان میزان حد ممیزه پیش آگهی بد مطرح شده است و این موضوع استفاده از CD38 را در بیماران مختلف دچار مشکل می‌کند و به همین دلیل کاربرد آن بیشتر در حد تحقیقات است و در کلینیک به کار نمی رود.

اختلالات کرموزومی

چون بخش کوچکی از سلول‌های توموری در فاز S تقسیم سلولی می‌باشند استفاده از تکنیک سینوژنتیک در CLL دشوار است. حدود ۲۰٪ بیماران کاریوتایپ نرمال دارند [۴۳]. روش‌های متداول موجود در ۵۰-۴۰٪ بیماران اختلالات کرموزومی را نشان می‌دهند [۴۴].

با استفاده از تکنیک Fluorescence In situ Hybridization (FISH) اختلالات کرموزومی در ۸۰٪ بیماران مشاهده شده است. در یک مطالعه بر روی ۳۰۰ بیمار [۴۵] اختلالات کروموزومی مطالعه شده به ترتیب شیوع عبارتند از: حذف 13q (در ۵۵٪ بیماران) و حذف 11q (در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

۱۸٪ بیماران) و تریزومی ۱۲(در ۱۶٪ بیماران). همچنین حذف 17P فقط در ۷٪ بیماران دیده شد که در این اختلال با پیش آگهی بد و حذف (q6) (۶٪) همراه است. بیماری با حذف 17p و 11q شدیدتر از گروه‌های دیگر می‌باشد و بیماران با حذف 17p کوتاه‌ترین زمان انتظار قبل از درمان را دارند (۹ ماه) و بیش‌ترین زمان انتظار قبل از درمان در بیماران با حذف 13q دیده می‌شود (۹۲ ماه) . میانگین دوره زندگی در گروه‌های با حذف 17p، 11q، تریزومی 12q، کاریوتایپ نرمال و حذف 13q به عنوان تنها اختلال به ترتیب ۱۳۳، ۱۱۱، ۱۱۴، ۷۹، ۳۲ ماه است [۲۴].

اختلال دیگر در ژن P53 که یک ژن سرکوبگر تومور بوده و بر روی کرموزوم $17p_{13}$ قرار دارد دیده می‌شود. این ژن در ۱۰٪ بیماران CLL دچار موتاسیون می‌شود. این پدیده با ترانس فرمیشن ریشتر (Richter's transformation) که موجب مقاومت به شیمی درمانی می‌شود همراه است [۲۴، ۴۶]. این موتاسیون ظاهراً مقاومت به درمان آنتی‌بادی منوکلونال ایجاد نمی‌کند [۴۳].

تلومرها

تلومرها توالی تکراری TTAGGG (6-12Kbp) در انتهای کرموزوم‌های یوکاریوتی هستند که موجب محافظت انتهای کرموزوم‌ها از صدمه دیدن وممانعت از اتصال انتهای کرموزوم‌ها به هم‌دیگر می‌شود. تلومر کوتاه موجب ناپایداری ژنتیکی شده و احتمال سرطان را افزایش می‌دهد. فعالیت آنزیم تلومراز موجب افزایش طول تلومر شده و در اکثر بدخیمی‌ها از جمله CLL حائز اهمیت است [۴۷]. انتهای پایانی تلومر یک زنجیره از DNA تک رشته‌ای تشکیل می‌شود که در انتهای '3 آن ممکن است این رشته به شکل حلقه درآمده که آن را لوپ یا حلقه T می‌نامند [۴۸]. علاوه بر این توالی تکرار شونده در انتهای کرموزوم تعداد متنوعی از پروتئین‌های مختلف در انتهای تلومرهای پستانداران به عنوان تنظیم کننده‌ی عملکرد تلومر تجمع پیدا می‌کنند [۹]. از جمله این پروتئین‌ها Telomeric Repeat Binding Factor I TRAF I و TRAF II به ناحیه دو رشته ای تلومر متصل شده و نقش مهمی در تنظیم تلومر دارد [۴۹].

رابطه طول تلومر و فعالیت آنزیم تلومراز در سلول‌های توموری CLL و اهمیت این موضوع در پیش آگهی بیماری به خصوص در ارتباط با وضعیت موتاسیون ژن VH مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعات مبین فعالیت بیش‌تر تلومراز در بیماران بدون موتاسیون نسبت به بیماران دارای موتاسیون و افراد نرمال می‌باشد [۵۰]. این مطلب توسط مطالعه دیگری که رابطه وجود موتاسیون در ژن VH و طول تلومر را بررسی کرده است تائید شد [۵۱]. Bechter و همکاران نشان دادند که طول کوتاه تلومر و فعالیت زیاد تلومراز با دوره کوتاه زندگی در این بیماران ارتباط مستقیم دارد [۵۲]. این در حالی است که مطالعه Verstovek و همکاران موضوع عکس آن را نشان می‌دهد و بر عدم امکان تکیه بر استفاده از آنزیم تلومراز به عنوان یک عامل پیش آگهی دلالت دارد [۹۴]. مطالعه دیگری نشان می‌دهد بیماران CLL را به لحاظ پیش آگهی بر مبنای طول تلومر می‌توان به دو گروه تقسیم نمود [۵۴]. Tckirkov و همکاران نشان دادند که میزان بروز mRNA آنزیم نسخه بردار معکوس در ساختمان تلومر انسانی Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی این بیماران به طور معنی‌داری با طول زمان زندگی این بیماران مرتبط است. بروز ژن hTERT یک عامل پیش آگهی به تنها و در ارتباط به وضعیت موتاسیون ژن VH می‌باشد [۴۷، ۵۵،۵۶].

اختلالات ایمنولوژیک ناشی از بیماری CLL

۱. هیپوگاما گلوبولینمی

شایع‌ترین اختلال ایمنولوژیک در بیماران CLL هیپوگاما گلوبولینمی است (۸٪ بیماران در زمان تشخیص این اختلال را نشان می‌دهند). همچنین اتوآنتی‌بادی علیه پروتئین‌های هیستونی و DNA، سیتواسکلتون و گلبول‌های قرمز دیده می‌شود [۱۵]. هیپوگاما گلوبولینمی عامل افزایش احتمال

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

عفونت‌های باکتریایی و ویروسی شده که عامل ۶۰٪ مرگ و میر در این بیماران است [۵۶]. شیوع هیپوگاما گلوبولینمی در ۵ سال اول بیماری افزایش یافته و به ۴۰٪ می‌رسد و در ۱۰ سال اول بیماری به ۶۵٪ می رسد [۱۵]. استفاده از دوز بالای IVIg برای کاهش خطر عفونت‌های باکتریایی در این بیماران دارای اهمیت است [۵۷].

۲. خود ایمنی

بیماری در فاز پیش‌رفت خود عموماً اختلالات خود ایمنی را به همراه دارد از جمله این اختلالات کم خونی همولیتیک خود ایمن(AIHA) و ترمبوسیتوپنی می‌باشد [۵۸]. این موارد در ۲۰-۱۰٪ بیماران دیده می‌شود [۶۰، ۵۹]. اگرچه مکانیسم دقیق این اختلالات معلوم نیست ولی احتمالاً به هم خوردن تعادل زیرگروه‌های جمعیتی سلول‌های T در اثر درمان ممکن است در ایجاد این شرایط دخیل باشد [۶۳-۲۲]. گزینه‌های درمانی اختلال اتوایمیون ترمبوسیتوپنی و AIHA عبارتند از کورتیکواستروئیدها و اسپلنوکتومی، رتوکسی‌مب (آنتی‌بادی منوکلونال ضد CD20) و در موارد مقاوم به درمان‌های مذکور المتوزومب (anti CD52)می‌باشد [۶۴].

ترانس فرمیشن ریشتر

۱۵٪ بیماران CLL وارد مرحله ترانس فرمیشن شده بیماری سریعاً پیش‌رفت کرده که اصطلاحاً لوسمی پرولیمفوسیتیک Pro lymphocytic Leukemia (PLL) نام دارد.

در این مرحله پرولنفوسیت‌های خون محیطی افزایش می‌یابد (بیش از ۵۵٪) که ریشتر سندرم Richter Syndrome (RS) نامیده می‌شود که نوعی لنفوم می‌باشد. سندرم ریشتر در ۱۰٪ - ۵٪ موارد CLL [۱۵، ۶۵، ۶۶] پیش می‌آید. پیش آگهی این حالت بد بوده به درمان مقاوم است. میانگین زندگی این بیماران ۸-۵ ماه است [۶۷]. در حال حاضر آزمایشی جهت تشخیص بیمارانی که به این فاز وارد خواهند شد موجود نیست [۱۵]. کاهش طولانی مدت سلول‌های T در اثر درمان با anti CD52 ظاهراً خطر ابتلا به این فاز از بیماری را افزایش نمی‌دهد [۶۶]. احتمالاً RS ناشی از بازفعالی ویروس EBVمی‌باشد که معمولاً در بیمارانی که ضعف سیستم ایمنی دارند دیده می‌شود.

درمان B-CLL

امید به حیات در بیماران CLL بدون پیش آگهی بد تقریباً معادل افراد نرمال هم سن خود می‌باشد، در حالی که در بیماران با پیش‌رفت سریع امید به حیات بیش‌تر از ۲ سال نیست. این شواهد بیان‌گر این است که بیماران CLL در مراحل اولیه بیماری نیاز به درمان نخواهند داشت تا هنگامی که بیماری وارد فاز پیش‌رفت شود. موارد استثناء برای این قاعده، بیماران با اختلال سیتوژنیک یا موتاسیون می‌باشد. این اختلال دلالت بر پیش آگهی بد بیماری دارد.تحقیقات در زمینه زمان تصمیم گیری برای شروع درمان در مراحل اولیه یا مراحل بعدی در حال انجام است [۶۸].

تصمیم‌گیری برای شروع درمان در صورت وجود یکی از شرایط زیر اتخاذ می شود. a) علائم ناشی از بیماری، b) کم خونی پیش رونده یا ترمبوسیستنی، c) آنمی یا ترمبوسیتوپنی اتوایمن، d) لنفوآدنوپایی، e) اسپلنومگالی، f) زمان کوتاه دو برابر شده تعداد لنفوسیت‌های خون محیطی، g) افزایش ابتلاء به عفونت‌های باکتریایی [۷۰ و۶۹].

برای سالیان متمادی عوامل الکیله کننده مانند کلرآمبوسیل خوراکی به تنهایی یا همراه با کورتیکواستریئدها برای درمان CLL استفاده شده است، این درمان در ۷۰-۴۰٪ بیمارانی که قبلاً درمان نشده بودند پاسخ خوبی داده است (Objective response). بهبودی کامل مطابق تعریف NCI به ندرت دیده می‌شود. شیمی درمانی‌های سنگین‌تر آثار درمانی بهتر را موجب شده است ولی طول عمر را افزایش نداده است [۷۱-۷۳].

آنالوگ‌های پورین گزینه‌های جدید درمان هستند. فلودارابین به طور گسترده مورد بررسی واقع شده OR در افرادی که به کلروآمبوسیل جواب نداده یا بعد از درمان با کلروآمبوسیل دچار عود شده‌اند ۷۰-۳۰٪ بوده است. در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

بیماران CLL درمان شده OR بـرای ایـن دارو بـیش از ۸۰٪ بوده و CR حدود ۳۰- ۲۵٪گزارش شده است [۷۴].

تحقیقات نشان داده که فلودارابین همراه با سیکلوفـسفامید موثرتر از فلودارابین به تنهایی است. در این تحقیق OR بـیش از ۹۰٪ و CR ۲۵٪ تا ۳۰٪ بوده است. زمان مـورد نیـاز بـه درمان مجدد نیز در صورت استفاده از سیکلوفسفامید بیش‌تـر بوده اسـت [۷۵و۷۶]. بـه همـین دلیـل ترکیـب فلـودارابین و سیکلوفسفامید به عنوان اولین درمان استاندارد در CLL مطرح است.

Rituximab (anti CD20) و Alemtuzumab (antiCD52) دو آنتی‌بادی منوکلونال هـستند کـه در چنـدین سال گذشته برای درمان بدخیمی‌های لنفوسیتی اسـتفاده شـده است، در یک کار آزمایی بـالینی فـاز II آنتـی‌بـادی ترکیبـی (کایمریک antiCD20 (Chimeric همـراه بـا فلـودارابین بـه بیماران CLL داده شد. این رژیم درمانی نتایج بهتری نسبت به فلـودارابین تنهـا نـشان داد [۷۷] . بررسـی جدیـد از مرکـز تحقیقاتی M.D اندرسون گویای CR بهتر در صـورت اضـافه شدن سیکلوفسفامید به عنوان اولـین گزینـه درمـانی در CLL هست علاوه بر این در موارد عود استفاده از این دارو نیز نتایج بهتری را موجب شده است [۷۹ و۷۸]. تحقیقات بیش‌تر بـرای نتیجه‌گیری قطعی در این خصوص ضروری به نظر می‌رسد.

CD52 به مقدار زیاد در سطح بیش از ۹۵٪ لنفوسیت‌های B و T مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بـروز پیـدا مـی‌کنـد. ایـن شاخص در سطح گرانولوسیت‌ها، اریتروسیت‌ها، پلاکـت‌هـا و سـلول‌هـای بنیـادی مغـز اسـتخوان دیـده نمـی‌شـود [۸۰]. آلمتوزومب (anti CD52) یک آنتی‌بادی انسانی است که علیه شاخص CD52 می‌باشد [۸۱]. مکانیسم‌های تخریـب سـلولی که antiCD52 به واسطه آن عمـل مـی‌کنـد عبارتنـد از فعـال سازی کمپلمان، سیتوتوکسیته با واسطه آنتـی بـادی (ADCC) [۸۲ و۸۳]. با استفاده تنهـا از anti CD52 در درمـان، میـزان OR ۳۰ – ۴۰٪ در بیمـاران پیـشرفته دیـده شـد [۸۴، ۸۵]. پاسخ به ایـن درمـان در بخش‌هـای مختلـف بدن یک‌سـان نیست. خون ومغز اسـتخوان در ۳۰٪ بیمـاران بـه خـوبی از سلول‌های سرطانی پاکسازی شـده ولـی لنفادنویـابی فقـط در معدودی از بیماران از بین مـی‌رود. نتـایج امیـدوار کننـده تـر درمان با این دارو زمانی اسـت کـه بـه عنـوان اولـین گزینـه درمانی در بیماران CLL بکار گرفته شود. در این بیماران OR حدود ۸۰٪ گزارش شده است [۸۶]. وقتـی ایـن آنتـی بـادی همراه با فلودارابین در یک کارآزمایی بـالینی فـاز II بـه کـار رفت نتایج قابل قبولی بدست آمـد [۸۷]. مطالعـه دیگـری در حال انجام است که نقش anti CD52 را به عنوان یک درمـان مکمل بعد از شیمی درمانی بررسی می‌کند.

نقش سلول های T در CLL

وجود اختلال در عملکـرد سیـستم ایمنـی بیمـاران CLL [۸۸] به همراه افزایش میزان لنفوسیت‌هـای T (برابـر ۴-۲/۵) [۸۹] مبین دخالت سول‌هـای T در پـاتولوژی بیمـاری CLL مـی‌باشـد. میـزان تولیـد درون سـلولی IFN-γ، IL-4 در سلول‌های T، $CD4^+$، $CD8^+$ به نحو معنی‌داری نسبت به افراد نرمال بالاتر می‌باشد. شمارش تعداد سلول‌های CD4 T تولیـد کننده IL-4 بیانگر افزایش مطلق آنها نـسبت بـه افـراد نرمـال می‌باشد [۹۰]. به نظر می‌رسد عملکرد نـاقص سـلول‌هـای T منجر به ایجاد یک محیط ظریـف شـیمیایی بـرای حمایـت و نگهداری از سلول‌های توموری مـی‌گـردد [۸۹]. سـلول‌هـای توموری جدا شده از غدد لنفاوی (نه خون محیطـی) بـه طـور پیوسته mRNA کیموکاین‌های جذب کننـده سـلول‌هـای T از جمله CLL17 و CLL22 را بیان می‌کنند [۹۱].

تحریک سلول‌های توموری از طریق CD40 موجب بیـان کیموکـاین‌هـای CLL22 در سـطح RNA مـی‌شـود کـه ایـن کیموکاین موجب جذب سلول‌های T می‌شـود. ایـن مـشاهده بیان‌گر این موضوع است که سیگنال‌های فیزیولوژیک موجـود در محیط اطـراف سـلول‌هـای تومـوری (از جملـه CD4 T) موجب افزایش بقـای سـلول‌هـای تومـوری مـی‌شـود [۳۰] . تعدادی از ساینوکاین‌ها از جملـه IL-4، IFN-γ، IL-8، IL-13، TNF-a اثر تحریک کننده داشته و موجب افزایش بقـای سلول‌های توموری در آزمایـشگاه مـی‌شـود [۹۳،۹۴]. IL-4

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

می‌تواند موجب رشد سلول‌های توموری در in vivo شود [۹۴]. بخش‌هایی از سلول‌های توموری که تکثیر می‌یابند و تامین کننده سلول‌های توموری در حال گسترش در خون محیطی می‌باشند، در مجاورت سلول‌های T در غدد لنفاوی و مغز استخوان قرار دارند که اصطلاحاً فولیکول‌های کاذب نام دارند (Pseudo-Follicles) [۱۴]. فولیکول‌های کاذب حاوی سلول‌های B توموری می‌باشند که Bcl-2 را همراه با Ki-67 بیان می‌کنند. این سلول‌ها با سلول‌های T با مارکر $CD4^+$ و CD154+ (CD40L) و همچنین تعدادی سلول فولیکولار دندرتیک احاطه شده‌اند. این سلول‌های احاطه کننده ممکن است در رشد و تکثیر سلول‌های توموری دخالت داشته باشند [۹۵ ، ۹۶].

MicroRNA

میکرو RNA (Micro RNA) یک گروه از RNA های کوچک (19-24 nt) غیر کد شونده به پروتئین هستند. این نوع از RNAها در ارگانیسم‌های متنوعی شناسایی شده اند. مولکول اولیه سازنده Micro RNA (Pre mi RNA) حدود چندین کیلو باز بوده که در هسته سنتز می‌شوند. بعد از پردازش اولیه در هسته به RNA هایی با طول 70-100 nt تبدیل گردیده که Pre mic RNA نام دارد. این مولکول به سیتوپلاسم منتقل شده توسط مکانیسمی به نام Dicer به قطعات کوچک تر تبدیل می‌شوند. این قطعات ریز Micro RNA می‌توانند به انتهای '3 مولکول‌های mRNA در سیتوپلاسم متصل و از ترجمه آن‌ها به پروتئین جلوگیری یا موجب تجزیه mRNA شود. تا کنون بیش از ۱۰۰۰ نوع Micro RNA مختلف در پستانداران شناسایی شده است. دو نوع miR-15a miR- 16-1 در سول‌های $CD5^+$ B در سطح بالایی بیان می‌شود در حالی که به علت حذف 13q14.3 میزان این Micro RNA در سلول‌های CLL بسیار پائین است.

یافته‌های اخیر بیانگر ارتباط بیش‌تر بیماری CLL با زمینه ژنتیکی بیمار را نشان می‌دهد. در این بیماری تغییرات عمده ای در Micro RNA اتفاق می‌افتد. بیماران با پیش آگهی خوب دچار کاهش بروز ژن miR-15a، miR16-1 می‌شوند که ژن کد کننده آن‌ها بر روی کرموزوم 13q14.3 قرار دارد. این دو Micro RNA موجب کاهش بیان ژن Bcl-2 در مرحله بعد از نسخه برداری می‌شوند. از طرف دیگر بیماران CLL که دارای ژن IgVH بدون موتاسیون یا مقادیر زیاد ZAP-70 می‌باشند، مقادیر زیاد TCLI را بیان می‌کنند که این مسئله خود ناشی از بیان مقادیر کم miR-29 و miR-181 می باشد. استفاده از این RNA های کوچک در درمان CLL در آینده محتمل به نظر می رسد [۹۷].

تشکر وقدردانی

از زحمات دوست و همکار ارجمندم آقای ییژن صدیقی مقدم در ویرایش متن مقاله سپاسگزارم، همچنین قدردان زحمات سرکار خانم مریم نجاریان بابت تایپ مقاله هستم.

منابع

[1] Kokhaei P, Rezvany M.R, Virving L, Choudhury A, Rabbani H, Osterborg A, and et al. Dendritic cells loaded with apoptotic tumour cells induce a stronger T-cell response than dendritic cell-tumour hybrids in B-CLL. Leukemia 2003 May; 17 (5): 894-899.

[2] Herishanu Y, and Polliack A. Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options. Transfus Apher Sci. 2005 Feb; 32 (1):85-97.

[3] Adami J, Gridley G, Nyren O, Dosemeci M, Linet M, Glimelius B, and et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. Int J Cancer. 1999 Mar 1; 80(5):641-645.

[4] Diehl LF, Karnell LH, and Menck HR. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. The National Cancer Data Base report on age, gender, treatment, and outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer 1999 Dec 15; 86(12):2684-2692.

[5] Goldin LR, Pfeiffer RM, Li X, and Hemminki K. Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database. Blood. 2004 Sep 15; 104(6):1850-1854.

[6] Flodin U, Fredriksson M, Persson B, and Axelson O. Chronic lymphatic leukaemia and engine exhausts, fresh wood, and DDT: a case-referent study. Br J Ind Med. 1988 Jan; 45(1):33-38.

[7] Sakai A, Marti GE, Caporaso N, Pittaluga S, Touchman JW, Fend F, and et al. Analysis of expressed immunoglobulin heavy chain genes in familial B-CLL. Blood. 2000 Feb 15;95(4):1413-1419.

[8] Marti GE, Carter P, Abbasi F, Washington GC, Jain N, Zenger VE, and et al. B-cell monoclonal lymphocytosis and B-cell abnormalities in the setting of familial B-cell chronic lymphocytic leukemia. Cytometry B Clin Cytom. 2003 Mar; 52(1):1-12.

[9] Dameshek W H, and Arbor B, Chronic lymphatic leukemia in twin brothers aged fifty-six: JAMA; 1929.

[10] Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, Kennedy B, Fenton JA, Evans PA, and et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of "indolent" chronic lymphocytic leukemia are

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

[31] Hillmen P, and Witzig TE. Therapeutic strategies in lymphoid malignancies: an immunotherapeutic approach. Oxford: Clinical; 2005.

[32] Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Eriksson I, Soderberg O, Karlsson K, and et al. Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope. Blood. 2003 Jun 15; 101(12):4952-4957.

[33] Fais F, Ghiotto F, Hashimoto S, Sellars B, Valetto A, Allen SL, and et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. J Clin Invest. 1998 Oct 15; 102(8):1515-1525.

[34] Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Stella S, Guida G, and et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of IGHV gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the IGHV3-21 gene. Blood. 2005 Feb 15; 105(4):1678-1685.

[35] Falt S, Merup M, Tobin G, Thunberg U, Gahrton G, Rosenquist R, and et al. Distinctive gene expression pattern in VH3-21 utilizing B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2005 Jul 15; 106(2):681-689.

[36] Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, Simon R, Davis RE, Yu X, and et al. Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia. J Exp Med. 2001 Dec 3; 194(11):1639-1647.

[37] Sup SJ, Domiati-Saad R, Kelley TW, Steinle R, Zhao X, and Hsi ED. ZAP-70 expression in B-cell hematologic malignancy is not limited to CLL/SLL. Am J Clin Pathol. 2004 Oct; 122(4):582-587.

[38] Durig J, Nuckel H, Cremer M, Fuhrer A, Halfmeyer K, Fandrey J, and et al. ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2003 Dec; 17(12):2426-2434.

[39] Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, and et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2003 May 1; 348(18):1764-1775.

[40] Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, and et al. ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. Lancet. 2004 Jan 10; 363(9403):105-111.

[41] Rassenti LZ, Huynh L, Toy TL, Chen L, Keating MJ, Gribben JG, and et al. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2004 Aug 26; 351(9):893-901.

[42] Ibrahim S, Keating M, Do KA, O'Brien S, Huh YO, Jilani I, and et al. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001 Jul 1; 98(1):181-186.

[43] Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, and Dohner H. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. Leukemia. 2002 Jun; 16(6):993-1007.

[44] Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, Ross FM, Stockdill G, Mackie MJ, and et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. N Engl J Med. 1990 Sep 13; 323(11):720-724.

[45] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, and et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000 Dec 28; 343(26):1910-1916.

[46] Byrd JC, Stilgenbauer S, and Flinn IW. Chronic lymphocytic leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004:163-183.

[47] Tchirkov A, Chaleteix C, Magnac C, Vasconcelos Y, Davi F, Michel A, and et al. hTERT expression and prognosis in B-chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol. 2004 Oct; 15(10):1476-1480.

[48] Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. J Clin Oncol. 2003 May 15; 21(10):2034-2043.

[49] Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, and de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. Nat Genet. 1997 Oct; 17(2):231-235.

[50] Damle RN, Batliwalla FM, Ghiotto F, Valetto A, Albesiano E, Sison C, and et al. Telomere length and telomerase activity delineate distinctive replicative features of the B-CLL present in 3.5% of adults with normal blood counts. Blood. 2002 Jul 15; 100(2):635-639.

[11] Rawstron AC, Yuille MR, Fuller J, Cullen M, Kennedy B, Richards SJ, and et al. Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. Blood. 2002 Oct 1; 100(7):2289-2290.

[12] Kokhaei P, Choudhury A, Mahdian R, Lundin J, Moshfegh A, Osterborg A, and et al. Apoptotic tumor cells are superior to tumor cell lysate, and tumor cell RNA in induction of autologous T cell response in B-CLL. Leukemia. 2004 Nov; 18(11):1810-1815.

[13] Alfarano A, Indraccolo S, Circosta P, Minuzzo S, Vallario A, Zamarchi R, and et al. An alternatively spliced form of CD79b gene may account for altered B-cell receptor expression in B-chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999 Apr 1; 93(7):2327-2335.

[14] Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, and et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. J Clin Invest. 2005 Mar; 115(3):755-764.

[15] Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, and Angelopoulou MK. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. Hematol Oncol. 2002 Sep; 20(3):103-146.

[16] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, and et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981 Jul 1; 48(1):198-206.

[17] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, and Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975 Aug; 46(2):219-234.

[18] Montserrat E, and Rozman C, Chronic lymphocytic leukaemia: prognostic factors and natural history. Baillieres Clin Haematol. 1993 Dec;6(4):849-866.

[19] Zwiebel JA, and Cheson BD, Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. Semin Oncol. 1998 Feb; 25(1):42-59.

[20] Montillo M, Hamblin T, Hallek M, Montserrat E, and Morra E. Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. Haematologica. 2005 Mar; 90(3):391-399.

[21] Schroeder HW, Jr., and Dighiero G. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia: analysis of the antibody repertoire. Immunol Today. 1994 Jun; 15(6):288-294.

[22] Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, Mattioli M, Cattoretti G, Husson H, and et al. Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. J Exp Med. 2001 Dec 3; 194(11):1625-1638.

[23] Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, and et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999 Sep 15; 94(6):1840-1847.

[24] Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, and Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999 Sep 15; 94(6):1848-1854.

[25] Tobin G, Thunberg U, Johnson A, Thorn I, Soderberg O, Hultdin M, and et al. Somatically mutated Ig V(H) 3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002 Mar 15; 99(6):2262-2264.

[26] Tobin G, and Rosenquist R. Prognostic Usage of VH Gene Mutation Status and Its Surrogate Markers and the Role of Antigen Selection in Chronic Lymphocytic Leukemia. Med Oncol. 2005; 22(3):217-228.

[27] Oscier DG, Thompsett A, Zhu D, and Stevenson FK. Differential rates of somatic hypermutation in V(H) genes among subsets of chronic lymphocytic leukemia defined by chromosomal abnormalities. Blood. 1997 Jun 1; 89(11):4153-4160.

[28] Kokhaei P, Palma M, Mellstedt H, Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol. 2005; 16 Suppl 2:ii113-123.

[29] Krober A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Bruckle E, Lichter P, and et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002 Aug 15; 100(4):1410-1416.

[30] Lin K, Sherrington PD, Dennis M, Matrai Z, Cawley JC, and Pettitt AR. Relationship between p53 dysfunction, CD38 expression, and IgV(H) mutation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002 Aug 15; 100(4):1404-1409.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

[70] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, and et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996 Jun 15; 87(12):4990-4997.

[71] Leukemia FCGoCL. Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. Leuk Lymphoma. 1994 May; 13(5-6):449-456.

[72] Hansen MM, Andersen E, Christensen BE, Christiansen I, Geisler C, Kristensen D, and et al. CHOP versus prednisolone + chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia (CLL): preliminary results of a randomized multicenter study. Nouv Rev Fr Hematol. 1988;30(5-6):433-436.

[73] Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson B, and et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. Ann Oncol. 1994; 5 Suppl 2:67-71.

[74] Kalil N, and Cheson BD. Management of chronic lymphocytic leukaemia. Drugs Aging. 2000 Jan; 16(1):9-27.

[75] Daniel Catovsky SR, Peter Hillmen Early Results from LRF CLL4: A UK Multicenter Randomized Trial. Session Type: Oral Session. ASH meeting abstract. 2005.

[76] Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, and et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006 vol 107, No 3 885-891.

[77] Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, and et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood. 2005 Jan 1; 105(1):49-53.

[78] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, and et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2005 Jun 20;23(18):4079-4088.

[79] Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, and et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. J. Clin. Oncol. 2005 Jun 20; 23(18):4070-4078.

[80] Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Dyer MJ, and et al. Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H. Leuk Res. 1998 Feb; 22(2):185-191.

[81] Waldmann H, and Hale G. CAMPATH: from concept to clinic. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005 Sep 29; 360(1461):1707-1711.

[82] Nuckel H, Frey UH, Roth A, Duhrsen U, and Siffert W. Alemtuzumab induces enhanced apoptosis in vitro in B-cells from patients with chronic lymphocytic leukemia by antibody-dependent cellular cytotoxicity. Eur J Pharmacol. 2005 May 9; 514(2-3):217-224.

[83] Golay J, Manganini M, Rambaldi A, and Introna M. Effect of alemtuzumab on neoplastic B cells. Haematologica. 2004 Dec; 89(12):1476-1483.

[84] Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, and et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 1997 Apr; 15(4):1567-1574.

[85] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, and et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood. 2002 May 15; 99(10):3554-3561.

[86] Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, and et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). Blood. 2002 Aug 1; 100(3):768-773.

[87] Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, and et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. J. Clin. Oncol. 2005 Oct 1; 23(28):7024-7031.

subgroups defined by immunoglobulin V gene mutations. Blood. 2004 Jan 15; 103(2):375-382.

[51] Hultdin M, Rosenquist R, Thunberg U, Tobin G, Norrback KF, Johnson A, and et al. Association between telomere length and V(H) gene mutation status in chronic lymphocytic leukaemia: clinical and biological implications. Br. J. Cancer. 2003 Feb 24; 88(4):593-598.

[52] Bechter OE, Eisterer W, Pall G, Hilbe W, Kuhr T, and Thaler J. Telomere length and telomerase activity predict survival in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. Cancer Res. 1998 Nov 1; 58(21):4918-4922.

[53] Verstovsek S, Giles FJ, O'Brien S, Faderl S, Kantarjian HM, Keating MJ, and et al. Telomerase activity is not a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2004 Jul; 28(7):707-711.

[54] Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, Tobin G, Aleskog A, Thunberg U, and et al. Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. Blood. 2005 Jun 15; 105(12):4807-4812.

[55] Kokhaei p, Marzia P, Lotta H, Österborg A, Ha°kan M, and Aniruddha C. Telomerase (hTERT 611–626) serves as a tumor antigen in B-cell chronic lymphocytic leukemia and generates spontaneously antileukemic, cytotoxic T cells. Experimental Hematology 2007; 35: 297–304.

[56] Molica S. Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment. Leuk Lymphoma. 1994 Apr; 13(3-4):203-214.

[57] Rozman C, Montserrat E, and Vinolas N. Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance. Cancer. 1988 Jan 15; 61(2):279-283.

[58] Kokhaei p, Abdalla AO, Lotta H, Eva Mikaelsson, Manfred K, Anton H, and et al. Expression of Erythropoietin Receptor and In vitro Functional Effects of Epoetins in B-Cell Malignancies. Clin Cancer Res 2007; 13(12):3536-3544.

[59] Engelfriet CP, Overbeeke MA, and von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. Semin Hematol. 1992 Jan; 29(1):3-12.

[60] Hamblin TJ, Oscier DG, and Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. J Clin Pathol. 1986 Jul; 39(7):713-716.

[61] Rodon P, Breton P, Courouble G. Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath-1H. Eur J Haematol. 2003 May; 70(5):319-321.

[62] Efremov DG, Ivanovski M, Siljanovski N, Pozzato G, Cevreska L, Fais F, and et al. Restricted immunoglobulin VH region repertoire in chronic lymphocytic leukemia patients with autoimmune hemolytic anemia. Blood. 1996 May 1; 87(9):3869-3876.

[63] Pritsch O, Maloum K, Dighiero G. Basic biology of autoimmune phenomena in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 1998 Feb; 25(1):34-41.

[64] Lundin J, F. Celsing, C. Karlsson, and Osterborg A. Treatment of Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia in B-CLL with Alemtuzumab (Humanized CD52 MAb). ASH abstract Poster Session 218-III. 2005.

[65] M. Richter. Generalised reticular sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia Am J Pathol. 1928;4 285–291.

[66] C. Karlsson SN, Lundin J, Kimby E, Mellstedt H, Sander B, Porwit-MacDonald A, and Osterborg A. Alemtuzumab as first-line therapy in b-cell chronic lymphocytic leukemia (B-cll): long-term follow-up of clinical effects, infectious complications, and risk of Richter transformation (RT)EHA abstract. EHA abstract. 2004.

[67] Tsimberidou AM, and Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. Cancer. 2005 Jan 15;103(2):216-28.

[68] Palma. M, Kokhaei. P, J. Lundin A, Choudhury H, & M, sterborg AO. The biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Annals of Oncology 17 (Supplement 10). 2006;17(10): x144–x54.

[69] Cheson BD, Bennett JM, Rai KR, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, and et al. Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the National Cancer Institute-sponsored working group. Am J Hematol. 1988 Nov; 29(3):152-163.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

[88] Aniruddha C, Mosolits. S, Kokhaei. P, Hansson. L, Palma. M, and Mellstedt aHk. Clinical Results of Vaccine Therapyfor Cancer: Learning from Historyfor Improving the Future. Advances in CANCER RESEARCH. 2006:147-202.

[89] Mellstedt H, and Choudhury A. T and B cells in B-chronic lymphocytic leukaemia: Faust, Mephistopheles and the pact with the Devil. Cancer Immunol Immunother. 2005 May 19.

[90] Kiaii S, Choudhury A, Mozaffari F, Kimby E, Osterborg A, and Mellstedt H. Signaling Molecules and Cytokine Production in T Cells of Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL): Comparison of Indolent and Progressive Disease. Med Oncol. 2005; 22(3):291-302.

[91] Ghia P, Strola G, Granziero L, Geuna M, Guida G, Sallusto F, and et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells are endowed with the capacity to attract CD4+, CD40L+ T cells by producing CCL22. Eur J Immunol. 2002 May; 32(5):1403-1413.

[92] Dancescu M, Rubio-Trujillo M, Biron G, Bron D, Delespesse G, and Sarfati M. Interleukin 4 protects chronic lymphocytic leukemic B cells from death by apoptosis and upregulates Bcl-2 expression. J Exp Med. 1992 Nov 1;176(5):1319-1326.

[93] Tangye SG, and Raison RL. Human cytokines suppress apoptosis of leukaemic CD5+ B cells and preserve expression of bcl-2. Immunol Cell Biol. 1997 Apr; 75(2):127-135.

[94] Lundin J, Kimby E, Bergmann L, Karakas T, Mellstedt H, and Osterborg A. Interleukin 4 therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: a phase I/II study. Br. J. Haematol. 2001 Jan; 112(1):155-160.

[95] Caligaris-Cappio F. Role of the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia. Br. J. Haematol. 2003 Nov; 123(3):380-388.

[96] Granziero L, Ghia P, Circosta P, Gottardi D, Strola G, Geuna M, and et al. Survivin is expressed on CD40 stimulation and interfaces proliferation and apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2001 May 1; 97(9):2777-2783.

[97] George A. Calin, Yuri Pekarsky, and Croce CM. The role of microRNA and other non-coding RNA in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia Best Practice & Research Clinical Haematology 2007;20(3).

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]

(Review article)

B-cell chronic lymphocyte leukemia (B-CLL)

P. Kokhaee *(Ph.D)

Department of Microbiology and immunology, Faculty f Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

The past two decades have seen a major progress in the filed of pathphysiology and treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). New findings suggested that CLL comprises two separate types of tumor with different prognosis outcome. CLL formerly was considered an incurable ‘‘oldman’s disease’’ caused by slowly accumulating, incompetent lymphocytes. Because elderly patients were expected to die with CLL rather than from it, the mainstay of therapy was to palliate symptoms with oral, alkylating drugs, such as chlorambucil.

However, treatment with such drugs not only could not cure the disease, but also could shorten survival if given to patients with early-stage disease.

This article summarizes some of the recent advances that have shaped a new way of thinking about this disease including epidemiology, diagnosis and prognostic factors. Treatment strategies, chemotherapy, monoclonal antibodies have been briefly discussed.

* Fax: +98 231 3354161; Tel: +98 231 3354162
parviz.kokhaei@ki.se

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-05-04]