

B-cel-chronische lymfatische leukemie: frequent en onbekend

Editorial commentaar bij het artikel ‘B-cel-chronische lymfatische leukemie: risicostratificatie en behandeling’ in deze uitgave van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie.

(*Ned Tijdschr Hematol 2005;2:124*)

B-cel-chronische lymfatische leukemie (B-CLL) is de meest voorkomende leukemie in de westerse wereld en heeft een indolent beloop. Dit is vaak de eerste zin van een artikel over B-CLL. De eerste bewering is nog niet zo'n groot probleem, maar bij het indolente beloop worden de laatste jaren vraagtekens gezet. M.H.J. van Oers geeft hiervan een goed overzicht in zijn artikel in deze editie van het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie. De nieuwe inzichten maken duidelijk dat ons beeld over B-CLL bijstelling behoeft.

Ten eerste zorgt aanpassing van de definitie van B-CLL voor nieuwe inzichten. B-CLL werd voorheen gedefinieerd op grond van de morfologie, het aantal lymfocyten in perifere bloed (>10 of $15 \times 10^9/l$) en het percentage geïnfiltrerde lymfocyten in het beenmerg ($>40\%$). Deze getalsmatige criteria zijn echter in de ‘World Health Organization’-classificatie niet meer terug te vinden. In deze classificatie wordt de diagnose gebaseerd op de morfologie en het immuunfenotype. Hierdoor wordt enerzijds het verschil opgeheven tussen B-CLL en het kleincellig lymfocytair lymfoom en anderzijds de herkenning mogelijk gemaakt van een monoklonale B-cellymfocytose bij ongeveer 3% van verder gezonde personen met een normaal absoluut lymfocytenaantal.

Ten tweede zorgt de ontdekking van cytogenetische afwijkingen met behulp van de cytogenetische techniek fluorescente in-situhybridisatie (FISH) bij 80% van de B-CLL-patiënten voor nieuwe inzichten. Er is een beperkt aantal afwijkingen die kenmerkend zijn voor B-CLL en meestal niet bij andere lymfatische proliferaties voorkomen. Deze afwijkingen hebben een sterke prognostische betekenis. Bijvoorbeeld, een patiënt met als enige afwijking een deletie in de lange arm van chromosoom 13 heeft een levensverwachting van 15 jaar en een patiënt met een deletie van de

korte arm van chromosoom 17 heeft een mediane overleving van 2,5 jaar. Echter, hoe belangrijk deze afwijkingen ook zijn voor het beloop, het lijken secundaire afwijkingen. Een chromosomale afwijking of mutatie, die verantwoordelijk wordt gehouden voor de maligne ontsparing, zoals geïdentificeerd bij een aantal maligne lymfomen, acute leukemieën en bij chronische myeloïde leukemie, is bij B-CLL nog niet gevonden.

Dit roept de vraag op wat voor B-lymfocyt de CLL-cel eigenlijk is. Morfologisch lijkt het een inerte, zich nauwelijks delende cel. Immunologisch is het een geactiveerde B-geheugencel. Moleculair-biologisch lijken er twee typen CLL-cellen te zijn: de helft van de patiënten heeft ongemuteerde immuunglobuline ‘heavy chain variable region’ (*IGHV*)-genen, de andere hypergemuteerde *IGHV*-genen. De prognose van deze twee typen loopt sterk uiteen. Hierdoor is de vraag gesteld of er dan toch twee verschillende soorten B-CLL zijn of dat tijdens de ontwikkeling van B-CLL een verschil in antigeenstimulatie, al of niet met behulp van T-cellen, de mutatiestatus van de *IGHV*-genen en het beloop van de ziekte bepaalt.

Tot slot hebben deze nieuwe inzichten ook praktische consequenties. Is een ‘wait and see’-beleid bij asymptomatische patiënten te verdedigen als duidelijk is dat deze patiënten tot de groep met een slechte prognose behoren? Moet de behandeling gericht blijven op symptoombestrijding of moet er gestreefd worden naar een moleculaire complete remissie en curatie? De nieuwe ontwikkelingen in de behandelmethoden voor B-CLL maken deze opties mogelijk.

Hoe dan ook, deze meest voorkomende leukemie in de westerse wereld heeft geen indolent beloop meer. Het is over met de indolentie van onze kennis: er worden vragen gesteld, en vragen zijn het begin van oplossingen.

*Dr. M.B. van 't Veer, internist-hematoloog
Namens de hoofdredactie*