

Tomislav Vukićević

Klinika za hematologiju i alergologiju

Klinički centar Niš

AKUTNA LIMFOBLASTNA LEUKEMIJA -DIJAGNOSTIKA I LEČENJE

UVOD

Akutna limfoblastna leukemija (ALL) je heterogena bolest i karakteriše se klonalnim bujanjem i nagomilavanjem nezrelih limfoidnih ćelija (limfoblasta) prvenstveno u kostnoj srži i limfoidnim organima. ALL čini 25% svih maligniteta u dece, a kod odraslih obolevaju 2 osobe na 100.000 stanovnika godišnje što čini oko 20% svih akutnih leukemija.

Klasifikacija ALL-a neophodna je da bi se de-finisao optimalni terapijski pristup, odnosno predvi-dela prognoza odgovarajućeg tipa ALL-a i zato klasifikacija ima izuzetnu praktičnu vrednost. Danas se najčešće upotrebljava citomorfološka Francusko-Američko-Britanska (FAB) i imunološka klasifikacija.

Po FAB-u, ALL obuhvata tri podtipa: L1, L2 i L3 oblik. L1 je najčešći oblik ALL kod dece, L2 obuhvata heterogenu grupu i mnogo je češći u odraslih, dok je L3 vrlo redak. Leukemijske ćelije u ovom obliku imaju vakuolizovanu citoplazmu i slične su ćelijama Burkitt-ovog limfoma. Imunološkom klasifikacijom ALL se deli na B- i T-linijsku ALL.⁽¹⁾

DIJAGNOSTIKA

Kliničku sliku ALL karakterišu znaci infiltracije koštane srži (anemija, infekcija zbog granulocitopenije, hemoragijski sindrom zbog trombo-citopenije). Dijagnoza obuhvata morfološko, citohemijsko, imunološko i citogenetsko ispitivanje leukemijskih ćelija. Glavne morfološke karakteristike ćelija ALL-a su: jedro ovalno ili okruglo, odnos jedra i citoplazme (J/C) je veliki, auerovi štapići odsutni, u jedru prisutno manje od 2 jedarca.

Citohemijsko ispitivanje podrazumeva dokazivanje glikogena u citoplazmi leukemijskih ćelija, kao i dokazivanje kisele fosfataze u istim. Glikogen se dokazuje PAS (Periodic-Acid-Schiff) reakcijom koji u ćelijama mijeloidne loze daje difuzno crvenilo, dok u limfoblastima daje crvene granule.

Imunološko ispitivanje podrazumeva imuno-fenotipsku analizu leukemijskih ćelija protočnom citometrijom ili imunohistohemijom. Metoda se zasniva na reakciji monoklonskih antitela sa glikoproteinima, glikolipidima i karbohidratima koji se kao receptori nalaze na membrani, citoplazmi ćelije ili u jedru. I kod ove metode suočavamo se sa iz-vesnim problemima koji uslovljavaju da ova metoda nema stoprocentnu tačnost. Do sada proizvedena monoklonska antitela (proizvedeno više od 400) nisu specifična samo za antigene na leukemijskim ćelijama, već reaguju sa antigenima zdravih ćelija pa čak i nehematopoeznih ćelija. Diferencijalna dijagnoza leukemija koja se postavlja samo na osnovu morfologije i citohemijskih osobina omogućava tačnost dijagnoze u 75% slučajeva, a imunološka dijagnostika omogućuje tačnu dijagnostiku u 98% bolesnika.

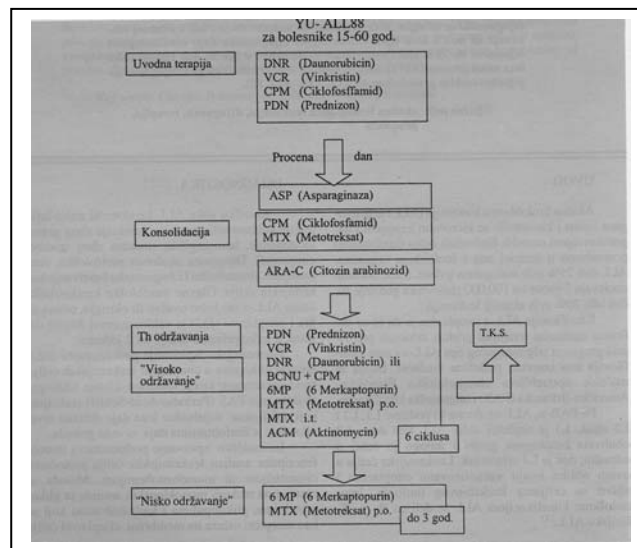
Primenom monoklonskih antitela dobija se kombinacija pozitivnih i negativnih antigena, kao i intenzitet ekspresije antigena, što zajedno čini imuno-fenotip leukemije. Treba napomenuti da visok procent jednog celijskog markera ne ukazuje obavezno na leukemiju. Zbog poremećenog celijskog programiranja, ćelije ALL mogu ekspimirati i mijeloidne markere. Uprkos ovim teškoćama, imunofenotipska dijagnoza je za sada nezamenljiva metoda, mada morfološka dijagnoza i FAB klasifikacija imaju i dalje veoma važno mesto u dijagnostici ALL.

Imunofenotipizacija pored dijagnoze omogućuje i određivanje minimalne rezidualne bolesti (MRB). Imunofenotipizacijom ALL se deli na B i T linijsku ALL, sa karakterističnim fenotipskim podtipovima. B-ALL obuhvata sledeće podtipove: pre-preB ALL, common B-ALL, pre-B ALL i B-cell ALL. Većina T-ALL ima tipični fenotip (rani korti-kalni, kasni kortikalni, medularni i pre-T ćelijski fenotip).

Citogenetska ispitivanja nemaju veliki dijagnostički, ali imaju veoma veliki prognostički značaj, te će o njima biti više reci u odeljku o prognostičkim faktorima u ALL.⁽²⁾

PROGNOSTIČKI FAKTORI U ALL

Obzirom na heterogenost ALL opravdan je interes za definisanjem prognostičkih faktora koji omogućavaju svrstavanje bolesnika u grupe tzv. visokog i niskog rizika na osnovu čega se sprovodi terapija različitog intenziteta, posebno u postindukcijskoj fazi lečenja.



Najčešće pominjani faktori prognoze u ALL su: starost, pol, rasa, tumorska masa, broj trombocita, vrednost hemoglobina, biološke karakteristike limfoblasta, vreme potrebno da se postigne kompletna remisija i leukemija CNS-a. Od manjeg značaja su: nivo serumske laktata-dehidrogenaze (LDH), nivo beta glukuronidaze u limfo-blastima, broj glikokortikoidnih receptora, ekspresija CD8 antigena, interleukin 2 - receptora itd.

Starost - Posebno lošu prognozu imaju deca ispod jedne godine starosti, kao i deca preko 10 godina. U odraslih, sa povećanjem starosti smanjuje se broj postignutih kompletnih remisija (KR) i rapidno opada vreme bez znakova bolesti (Leukemia Free Survival - LFS). Najčešće su u ovim populacijama prisutni i drugi faktori loše prognoze kao što su: visok broj leukocita T- imunofenotip, L2- morfološki tip, značajne citogenetske abnormalnosti, itd.

Pol - Zapažena je tendencija većeg broja relapsa kod dečaka. Statistička značajnost u odraslih u odnosu na pol je dokazana samo u nekoliko većih studija.

Rasa - Učestalost ALL je manja u bolesnika crne nego bele rase, ali bolesnici crne rase imaju znatno lošiju prognozu.

Tumorska masa - Opšte je prihvaćeno mišljenje da samo ekstremno uvećane limfne žlezde, slez-ina i jetra predstavljaju loš prognostički faktor u ALL. Prisutnost tumora medijastinuma je uvek loš prognostički faktor. Broj leukocita je pored starosti, drugi po značaju prognostički faktor u ALL.

Biološke odlike limfoblasta - ALL-L3 morfološki podtip po FAB klasifikaciji ima najlošiju prognozu, dok LI ima znatno bolju prognozu od L2 podtipa. U okviru T-ALL, jedino loš prognostički značaj ima pre-T imunofenotip. Izuzetno loši rezultati se saopštavaju za B-cell ALL odraslih sa KR - u 33% i LFS od devet meseci. Ostali fenotipovi odraslih imaju nešto bolju prognozu.

Ukoliko se kompletna remisija postigne do 4. nedelje, LFS postaje znatno duži, a ako je za postizanje kompletne remisije potrebno duže od 4 nedelje, to je znak koji ukazuje na veći broj relapsa. Leukemija CNS je uvek loš prognostički znak i najčešće je udružen sa ostalim faktorima loše prognoze kao što su: veliki broj leukocita, T-immuno-fenotip, pre-B i B- fenotip, L-3 po FAB klasifikaciji, teška trombocitopenija itd.

Kod ekstramedularne lokalizacije bolesti još uvek ne postoje znaci anemije te visoke vrednosti hemoglobina znak su velike agresivnosti ALL. U pojedinim studijama je pokazano da bolesnici sa brojem trombocita ispod 30.000 imaju kraći LFS.

Citogenetske abnormalnosti - Citogenetske abnormalnosti limfoblasta značajan su prognostički faktor u ALL. "High" hiperdiploidija (51-65 hromozoma) znak su dobre prognoze. Loši rezultati se beleže u tetraploidiji (82-94 hromozoma), hipo-diploidiji (manje od 46 hromozoma), pseudo-diploidiji (46 hromozoma uz strukturne abnormalnosti). Pisustvo bilo koje strukturne abnormalnosti znak je loše prognoze u ALL. Najčešće abnormalnosti su: Philadelphia hromozom - t(9:22), trans-lokacija t(4:11), translokacija t(1:19) kao i trans-lokacijat(8:14).⁽³⁾

LEČENJE

Lečenje podrazumeva primenu:

- supstitucione terapije (krv i krvni derivati)
- antibiotske terapije
- polihemioterapije
- transplantaciju matične ćelije hematopoeze
- imunoterapije

Najznačajnije mesto u lečenju zauzima poli-hemioterapija. Većina naših bolesnika je lečena polihemioterapijom po protokolu YU - ALL 88. Lečenje ovim protokolom ima nekoliko faza:

- uvodna terapija
- , - terapija konsolidacije
- transplantacija matične ćelije hematopoeze
- terapija održavanja koja ima takođe dve faze:

a) faza visokog održavanja

b) faza niskog održavanja

U nastavku je dat šematski prikaz lečenja po protokolu YU-ALL 88.

KLINIČKI SLUČAJEVI

Za vremenski period od sedam godina na klinici za hematologiju i kliničku imunologiju i Nišu lečeno je 40 bolesnika sa ALL-om protokolom YU-ALL88. Struktura po polu: 23 muškarca i 17 žena. Prosečna starost 53 godine (27-74). Visokorizičnoj grupi bolesnika -starijih od 60 godina pripadalo je 18 bolesnika. Broj leukocita veći od 100X10⁹ za-beležen je u 5 bolesnika, a kod 14 (35%) broj trombocita bio je manji od 20X10⁹ sa kliničkim znacima hemoragijskog sindroma. U polovine bolesnika broj blasta u kostnoj srži je bio veći od 50%. Orga-nomegalija - uvećana slezina je u skoro polovine obolelih, infiltrati u koži kod 2, dok je takođe kod 2 bolesnika zabeležen tumor medijastinuma.

Tokom indukcijskog lečenja egzitiralo je 6 bolesnika, dok je četvoro obolelih samovoljno napustilo lečenje. Kompletna remisija postignuta je u 50% bolesnika sa medijanom trajanja od 12,8 meseci. U grupi bolesnika mlađih od 60 godina KR za-beležena je u 68,7%. Dugotrajno preživljavanje bez znakova bolesti (duže od 5 godina) postignuto je kod 3 bolesnika i oni su skinuti sa protokola lečenja. I pored činjenice daje više od 40% bolesnika pripadalo grupi sa visokim rizikom, rezultati koje smo postigli YU protokolom su veoma dobri i svrstavaju ovaj protokol u grupu delotvornijih sa napomenom da je za populaciju preko 60 godina prilično toksičan te je neophodno za ovu populaciju

izvršiti redukciju doze u zavisnosti od celokupnog psihofizičkog stanja bolesnika. Oko 8% izlečenih (preživljavanje bez znakova bolesti duže od 5 godina) je veoma dobar rezultat lečenja imajući u vidu lečenje samo hemioterapijom bez primene transplantacije matične ćelije hematopoeze i visok proce-nat bolesnika sa visokim rizikom.⁽⁴⁾

LITERATURA

1. Alvin M. ML: poglavlje "Acute lymphocytic leukemia" u: Williams Hematology, p. 1004-1017, 5th edition, ed. Beutler E., McGraw-Hill, New York, 1995.
2. A. V. Hoffbrand-J.E.Pettit: Atlas of Clinical Haematology, p.81,. CibaGeigy,1981.
3. A. Dobrova: Atlas po hematologija, p. 18-31 , Medicina i Fizkultura, Sofija, 1984.
4. M. Čolović: Primena monoklonskih antitela u dijagnostici leukemija-monografija, str. 5-10, 11-17, uvodna predavanja, XI Jugoslovenski hematološki dani, Novi Sad, 2000.
5. D. Tomin: Prognostički faktori u akutnoj limfo-blastnoj leukemiji - monografija. IX Jugoslovenski hematološki dani Niš, 1996, knjiga abstrakta.