

AKUTNA LIMFOBLASTNA LEUKEMIJA U DJECE

Admira HADŽISELIMOVIĆ

Klinika za dječije bolesti
Univerzitetsko-kliničkog centra
Tuzla, Tuzla,
Bosna i Hercegovina

U radu je definisana akutna limfoblastna leukemija i opisana etiologija akutne leukemije kao najčešće maligne bolesti u djetinjstvu. Prikazana je klasifikacija i klinička slika s najznačajnijim simptomima, kliničkim znacima i laboratorijskim parametrima bolesti. Opisane su dijagnostičke i terapijske procedure bitne za postavljanje dijagnoze, liječenje i praćenje pacijenata.

Ključne riječi: Akutna limfoblastna leukemija ▪ Dijete

Adresa za dopisivanje:
Admira Hadžiselimović
Klinika za dječije bolesti
75000 Tuzla
Bosna i Hercegovina
e-mail: hadziselimovic_admira@
yahoo.com

Primljeno: 28. 8. 2008.

Prihvaćeno: 25. 1. 2009.

Uvod

Akutna limfoblastna leukemija (ALL) je sindrom klonalnih zloćudnih bolesti matičnih ćelija hematopoeze. Ako se ne liječi, završava smrtno za 3-6 mjeseci zbog nedovoljne funkcije normalne hematopoeze te komplikacija kao što su anemija, infekcija ili krvarenje. ALL nastaje zbog poremećaja genoma unutar jedne matične hematopoetske ćelije čijom diobom nastaju nove ćelije koje imaju identične biološke osobine. Klonalna populacija ćelija pokazuje ubrzan rast i na taj način potiskuje populaciju zdravih ćelija. Kad je populacija klonalnih ćelija dovoljno velika, javiće se klinički prepoznatljiva bolest (1). Testovima molekularne biologije moguće je dokazati i pratiti markere, koji karakterišu i potvrđuju klonalno bujanje zloćudnih tumora hematopoeznog sistema (2).

Epidemiologija

Leukemije dječije dobi su najčešće tumorske bolesti i čine 30% svih malignih tumora. Od 100.000 djece u toku godine,

Pedijatrija danas 2009;5(1):13-23

4-5 će oboljeti od leukemije (3). O kretanju incidence ALL u Evropi rađene su brojne studije. Jedna od njih se odnosi na incidencu leukemija i preživljavanje u djece i adolescenata u periodu od 1978. do 1997. godine, a obuhvatala je podatke iz 62 zemlje Evrope i potvrdila veću incidencu ALL na Istoku u odnosu na Sjever, Jug i Zapad Evrope te Island (4). U odnosu na životnu dob najčešće se javljaju od 2. do 5. godine života što se dovodi u vezu sa imunološkim odgovorom organizma na infekciju (5). Ukoliko se dijagnostikuju u prvih šest nedjelja života, tad govorimo o kongenitalnoj leukemiji. Prema statističkim podacima, kad je u pitanju polna distribucija, dječaci oboljevaju češće od djevojčica s odnosom 1,2:1 u korist dječaka (6). Na teritoriji Tuzlanskog kantona odnos broja oboljelih dječaka u odnosu na djevojčice je nešto veći tj. 1,9:1 (7), a u FBiH 2,3:1 (8). Mjesto stanovanja kao i dejstvo faktora spoljašnje sredine mogu uticati na pojavu ove bolesti koja je zastupljenija u gradske djece u razvijenim zemljama, dok je u zemljama u razvoju češća u seoske djece. Nasuprot njima, u razvijenim zemljama visok socijalni status je potvrđen kao faktor rizika za ovu bolest (9). ALL pokazuje sezonske varijacije s većom učestalošću u zimskom i ljetnom periodu (10).

Etiologija i faktori rizika

ALL je multifaktorijalno uzrokovana bolest. Etiološki faktori koji mogu pokrenuti maligni proces su odavno poznati, a odlikuju se raznolikošću. Među njima uz genetske faktore najčešće se spominju jonizirajuće i elektromagnetno zračenje, hemikalije, lijekovi i mikroorganizmi (11).

Poznato je više nasljednih i stečenih bolesti u kojih je ALL učestalija u odnosu na druge bolesti u opštoj populaciji. Među njima su: Down sindrom, Bloom sindrom, Klinefelter sindrom, neurofibromatoza, familijarni sindromom s multiplim kancerima, Fanconije-

va anemija i familijarna monosomija 7 (12). Učestalost ALL u Down sindromu je 20 puta veća u odnosu na opštu populaciju dok je u Bloom sindromu zastupljena s oko 16%.

Poremećaji imunološkog sistema, nasljedni ili stečeni, praćeni su povećanom incidencijom ALL. To se objašnjava smanjenim imunološkim nadzorom i nedovoljnim uklanjanjem ćelija u kojih je došlo do hromozomskih promjena. Djeca s bolestima ovog sistema, kao što su Wiscott–Aldrich sindrom, kongenitalna hipogamaglobulinemija i ataxia-teleangiectasia češće oboljevaju od leukemije.

Leukemije se češće pojavljuju u blizanaca. Ako u prvih pet godina života prvi bliznac oboli od leukemije, rizik za drugog je 20 puta veći u odnosu na opštu populaciju. Među braćom i sestrama oboljelog od leukemije, učestalost leukemije je četiri puta veća nego u opštoj populaciji.

Od hemijskih spojeva, kao uzročnici leukemija spominju se benzol, toluol, azbest, živini spojevi, a od lijekova citostatici.

Među poznatim mikroorganizmima koji mogu pokrenuti onkogenezu su Epstein Barr virus, humani T limfotropni virusi I i II, a od bakterija *Haemophilus influenzae* i *Helicobacter pylori*. Smanjena izloženost infekcijama u prvoj godini života povećava rizik za razvoj ALL (13).

Klasifikacija

Današnja klasifikacija ALL zasniva se na citomorfološkim, citohemijskim, citogenetskim i imunofenotipskim osobinama limfoblasta.

Citomorfološku klasifikaciju ALL predložili su francuski, američki i britanski hematolozi 1976. godine poznatu pod imenom FAB klasifikacija (14). Morfološka oznaka akutnih leukemija je prisustvo blasta. FAB klasifikacija ALL se zasniva na citomorfološkim osobinama limfoblasta i dijeli se u tri grupe. L-1: male ćelije, pravilna jedra s gušćim hromatinom,

jedva vidljiva 1-2 jedarca i oskudne citoplazme, L-2: veće ćelije, iregularna jedra, s djelimično zgrudvanim hromatinom, prominentnog jedarca i umjerenom količinom citoplazme i L-3: velike ćelije, regularna jedra s homogenim hromatinom, jedarca veća i jače prominiraju, s umjerenom količinom citoplazme koja je intenzivno bazofilna, a u njoj se nalazi više vakuola. Najčešći je tip L1, zastupljen s 80-85%, prognostički je značajno povoljniji u odnosu na L2 zastupljen s 15%. Tip L3 je rijedak, ali je prognostički najnepovoljniji.

Citohemijska klasifikacija pomaže da se sa sigurnošću utvrdi porijeklo blasta. Izvođenjem citohemijskih analiza utvrđuje se prisutnost enzima koji su karakteristični za pojedine oblike malignih ćelija. PAS (Schiffov reagens, engl. Periodic Acid Schiff) je pozitivan kod limfoblasta, mijeloperoksidaza (POX) kod mijeloblasta, a nespecifična esteraza kod monoblasta.

Citogenetskom klasifikacijom ALL utvrđuje se postojanje hromozomskih aberacija u blastima koštane srži ili periferne krvi bolesnika. Postoji više specifičnih hromozomskih aberacija za pojedine morfološke oblike limfoblasta što je prikazano u Tabeli 1.

Primarni uzrok ALL izaziva najvjerovatnije aneuploidiju ili strukturne promjene u ćeliji koja postaje leukemijski blast. Gotovo polovina bolesnika ima abnormalnosti broja i građe hromozoma ili obje te abnormalnosti postoje istovremeno. Numeričke promjene obuhvataju višak (hiperdiploidija) ili manjak (hipodiploidija) hromosoma s podgrupama. Broj hromosoma kod hiperdiploidije može biti i 60, a one imaju bolju prognozu u odnosu na hipodiploidiju. Strukturne promjene uključuju translokaciju hromosoma kao najčešću, te deleciju i inverziju. Metode klasične citogenetike imaju manju preciznost u odnosu na metode molekularne genetike. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) kao molekularna metoda najčešće se koristi u dijagnostici leukemija. Ona omogućava detekciju submikroskopskih aberacija veličine do 200 kb. I polimeraza lančana reakcija (PCR) omogućava detekciju promjena u malignim ćelijama na genskom nivou tj. potvrđuje postojanje specifičnih genskih preuređenja.

Imunofenotipska klasifikacija daje potvrdu morfološke dijagnoze što pomaže u odabiru ispravnog liječenja (15). Imunofenotipizacija se temelji na primjeni monoklonskih

Tabela 1 Specifične hromozomske aberacije za odgovarajući tip leukemije*

Table 1 Specific chromosomal aberrations for type of leukemia*

Tip leukemije/Type of leukemia	Hromozomska aberacija/Chromosomal aberration
ALL (L1,L2)	t(4;11)(q21;q22)
	del(6q)
	del(9q)
	t(12;21)(q12;q23)
	50-60 (hiperdiploidija)/hyperdiploidy
	23-34 (hiperhaploidija)/hyperhaploidy
	t(9;22)(q34;q11)
	t(11;14)(p13;q11)
	t(8;14)(q24;q11)
	t(8;14)(q24;q32)
inv(14)(q11;q32)	
ALL- L3	t(2;8)(p12;q24)
	t(8;22)(q24;q11)

*Iz/From: Lakić N, Guč-Ščekić M, Krstić A. Dijagnostika leukemija primjenom citogenetičkih i molekularnih metoda. Problemi u pedijatriji. 2006;27:257-65.

antitijela koja otkrivaju leukocitne diferencijacijske antigene na ćelijskoj membrani, u citoplazmi i u jedru. Prema imunofenotipskim karakteristikama akutne leukemije se dijele na: ALL, akutne mijeloblastne (AML), akutne nediferencirane (ANL) i mješovite ili bifenotipske leukemije (BAL). Prema istim karakteristikama ALL se dodatno dijele, na osnovu stepena diferencijacije i maturacije leukemijskih ćelija, u sljedeće grupe: akutne leukemije B loze, koje se dijele u četiri podgrupe: pro-B (nula) ALL, common (engleski. CALLA - common acute lymphocytic leukemia antigen - opšti antigen ALL) ALL, pre-B ALL i zrele B-ALL, te akutne leukemije T loze koje su razvrstane prema stepenu diferencijacije timocita u 4 podgrupe: pro-T ALL (T-I), pre-T ALL (T-II), kortikalni (T-III) i zreli (medularni) (T-IV) ALL. Većina bolesnika boluje od »common« ALL 50-65%, pro-B ALL 15-40%, pre-B 30%, a u manjem procentu od pre-T ALL. Približno 20% bolesnika boluje od T-ALL. Najrjeđi oblik akutne limfoblastne leukemije je B-ALL zastupljen s 2-5%.

Klinički simptomi i znaci

ALL može početi postepeno ili naglo. Simptomi bolesti se pojavljuju kada je došlo do gotovo kompletne zamjene normalnih ćelija koštane srži limfoblastima. To može trajati nedjeljama ili mjesecima dok se bolest klinički ne manifestuje. Među prvim simptomima primjećuje se bljedilo, zamor, povišena temperatura, različiti oblici krvarenja, bolovi u kostima, gubitak apetita, mršavljenje i infekcija.

Bljedilo kože i sluznica, zamor, tahikardija i funkcionalni šumovi na srcu posljedica su anemije. Povišena temperatura, izolovano ili udružena sa infekcijom, susreće se u 15-20% slučajeva kao početni znak bolesti.

Znaci hemoragijske dijateze susreću se u oko 10% bolesnika. Najčešći su petehije, gingivalno krvarenje i epistaksa. Drugi oblici

krvarenja javljaju se rjeđe osim u uznapredovaloj bolesti. Prateća trombocitopenija uz deficit faktora koagulacije, uzrok je ovih krvarenja koja mogu ozbiljno pogoršati zdravstveno stanje i ugroziti život bolesnika što se posebno odnosi na intrakranijalno krvarenje.

Infekcija može biti lokalizovana ili generalizovana. Lokalizovana infekcija najčešće počinje na koži i sluznicama respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sistema. Hematogenom diseminacijom iz navedenih žarišta dolazi do generalizacije infekcije. Razvijaju se vrlo brzo teški klinički oblici septicemije, koji su posljedica visoke toksičnosti mikroorganizama s jedne strane, i leukopenije uz deficit imuniteta, s druge strane.

Bolovi u kostima, uzrokovani infiltracijom malignih ćelija, također su simptomi ALL. Susreću se u više od 50% oboljelih i mogu se diferencijalno dijagnostički zabunom dovesti u vezu s reumatskim bolestima kao što su reumatska groznica, osteomijelitis i različiti oblici artritisa. Bol može biti toliko intenzivan da postane dominirajući simptom. Uzrokovan je osteolizom kosti koja može dovesti do spontanih fraktura. Bolnost zglobova je posljedica leukemijske infiltracije sinovije.

Gubitak tjelesne mase postoji u oko 50% bolesnika i evidentan je u početku bolesti, a u neposrednoj je vezi sa gubitkom apetita. Prisustvo leukemijskih infiltrata u probavnim organima, kompresija uvećanim abdominalnim limfnim čvorovima, infekcija, ulceracije i krvarenje, dovode do pojave simptoma gastrointestinalnog sistema. Hipertrofija gingiva podložnih krvarenju uz prateći mukozitis različitog intenziteta otežava peroralno unošenje hrane. Infiltracija ezofagusa remeti gutanje, dok infiltracija želuca i crijeva otežava probavu i apsorpciju hrane. Perianalne fisure i apscesi otežavaju defekaciju.

Infiltracija malignim ćelijama pojedinih organa dovodi do ispoljavanja prepoznatljivih kliničkih znakova. Prisustvo uvećanih limfnih čvorova, te uvećana slezena, jetra i testisi uka-

ziju na ekstramedularnu proširenost bolesti. Limfadenopatija se susreće u 80% oboljelih, a može biti lokalizovana i generalizovana. Osim u regijama dostupnim fizikalnom pregledu, limfadenopatija može biti hilarna, medijastinalna i abdominalna. Medijastinalna limfadenopatija se susreće u 25% oboljelih i udružena je s lošijom prognozom. Splenomegalija i hepatomegalija se javljaju u 50% oboljelih. Iako može biti jako uvećana, slezena je najčešće bezbolna. Prema patohistološkim nalazima u dvije trećine bolesnika hepatomegalija je izazvana leukemijskim infiltratima, a u jednoj trećini hiperplazijom hepatocita. Može biti praćena funkcionalnim poremećajima, ovisno o stupnju zahvaćenosti jetre. Pojava žutice može biti uslovljena kompresijom žučnih puteva uvećanim limfnim žlijezdama ili leukemijskom infiltracijom.

Plućne promjene mogu biti posljedica leukemijske infiltracije i infekcije. Bakterijske, virusne, gljivične i protozoalne infekcije tokom liječenja mogu biti vrlo ozbiljne. Radi se o oportunističkim infekcijama na čiju pojavu može uticati citostatska i kortikosteroidna terapija koja, uz osnovnu bolest, uzrokuje imunološku kompromitovanost ovih bolesnika. Krvarenje u pluća se rjeđe susreće, a zavisi od težine trombocitopenije kao i od poremećaja koagulacionog statusa. Leukemijski infiltrati u bubrezima susreću se u 20-30% oboljelih. Promjene na genitalnim organima češće su u dječaka. Leukemijski infiltrati u testisima otkrivaju se u svim stadijima ALL, a mogu biti i prvi znak bolesti.

Najčešći patohistološki nalaz u leukemiji centralnog nervnog sistema je infiltracija arahnoidne opne, tuber cinereum, hipofize, epifize i horioidnog pleksusa. Manifestuje se leukemijskim meningitisom. S meninga infiltrati limfoblasta prodiru duboko u mozak, šire se putem ovojnica kranijalnih i spinalnih nerava.

Zbog zastoja likvora izazvanog leukemijskim infiltratima, mogući je hidrocefalus.

Od neuroloških pojava, najčešća je paraliza facijalnog nerva. Posljedica infiltracije leukemijskim ćelijama optičkog nerva može biti gubitak vida. Anksioznost i depresivnost kao promjene u psihičkom stanju djeteta, također, prate ovu tešku bolest (16).

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovu citomorfoloških, imunoloških, citogenetskih i molekularnih pretraga koštane srži i periferne krvi. Prisustvo $\geq 25\%$ limfoblasta u koštanoj srži potvrđuje bolest i to njenu medularnu lokalizaciju.

Dijagnostika bioloških karakteristika ALL je kompleksna. Moguće ju je provesti u za to osposobljenim medicinskim ustanovama. Ona podrazumijeva, osim navedenog, određivanje imunofenotipa i DNA indeksa protočnom citometrijom, određivanje numeričkih i strukturnih kromosomskih aberacija citogenetičkim pretragama, kao i selekciju fuzije gena (BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/MLL1) pretragama molekularne genetike.

Pošto je ALL sistemska maligna bolest, potrebno je dijagnostičkim procedurama potvrditi ili isključiti moguće ekstramedularne lokalizacije. U tu svrhu potrebne su sljedeće pretrage:

- Lumbalna punkcija, pregled očnog dna, EEG, po potrebi CT i/ili MRI mozga
- RTG grudnih organa u dva pravca, po potrebi CT i/ili MRI
- UZ vrata, srca, abdomena, a u dječaka i testisa
- RTG skeleta (lijeve šake i lumbalne kralješnice)

Leukemija centralnog nervnog sistema (CNS) potvrđuje se anamnezom, neurološkim pregledom, lumbalnom punkcijom, oftalmološkim pregledom, elektroencefalogramom, a po potrebi slikovnim radiološkim pretragama (CT, MRI). Lumbalna punkcija je neophodna u postavljanju dijagnoze, stratifikaciji u grupe

rizika, evaluaciji, te u procjeni remisije ili recidiva bolesti. Preciznost u izvođenju ove dijagnostičke i terapijske procedure može biti otežana prisutnom trombocitopenijom, hiperleukocitozom i teškom infekcijom. Idealno bi bilo atraumatski izvoditi lumbalnu punkciju pošto je tada najpogodnije analizirati citološki nalaz likvora. Citološki nalaz likvora može se svrstati u 3 grupe:

CNS status 1:

- U likvoru nema limfoblasta
- Nema kliničkih znakova bolesti CNS-a
- Nema radioloških (CT/MRI) abnormalnosti CNS-a
- Normalan nalaz na očnom dnu

CNS status 2:

- Likvor sadrži ≤ 5 leukocita/ μL uz prisustvo limfoblasta

CNS status 3:

- Likvor sadrži ≥ 5 leukocita/ μL i uz prisustvo limfoblasta
- Prisutni su klinički znaci zahvaćenosti CNS-a i/ili kranijalnih nerava
- Radiološki potvrđene lezije mozga i moždanica
- Patološki nalaz na očnom dnu

Leukemija testisa potvrđuje se kliničkim pregledom testisa, ultrazvukom, biopsijom i patohistološkim nalazom. Biopsija testisa nije rutinski indicirana.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir sljedeće bolesti: aplastična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, non-Hodgkin limfom, infektivna mononukleoza, histiocitoza, osteomijelitis i reumatske bolesti.

Liječenje

Prije trideset godina opisano je prvo izlječenje leukemije u djeteta. Od tada, pa do danas, razvijaju se klinički protokoli kojima

se postižu sve bolji rezultati liječenja. Tome svakako doprinosi razvoj drugih naučnih disciplina s kojima je hematologija usko povezana. Cilj terapije je postići remisiju bolesti. Kriteriji za potpunu remisiju su sljedeći: hemoglobin preko 10 g/l, apsolutni broj neutrofila preko $1500 \times 10^9/l$, broj trombocita preko $100 \times 10^9/l$, koštana srž normalne celularnosti, uz prisustvo $< 5\%$ blasta, uredan nalaz likvora, normalan klinički nalaz i odsustvo simptoma leukemije (17).

Minimalna rezidualna bolest predstavlja prisutnost preostalih prikrivenih leukemijskih ćelija u fazi remisije. Postojanje minimalne rezidualne bolesti utvrđuje se detekcijom leukemijskih ćelija u koštanoj srži. Za tu detekciju koriste se dvije metode: protočna citometrija kao imunološka metoda i reakcija lančane polimeraze kao molekularna metoda. Od minimalne rezidualne bolesti zavisi konačan ishod terapije kao i petogodišnje i ukupno preživljavanje (18).

Rani odgovor na terapiju je vrlo važan u stratifikaciji u grupe rizika od čega bitno zavisi planiranje i uspjeh liječenja. U tu svrhu se koristi odgovor na prednizon kao i status koštane srži. Ukoliko se 8. dan nakon uvođenja prednizona u uvodnoj fazi liječenja nalazi < 1000 limfoblasta / μL periferne krvi, radi se o dobrom odgovoru.

Pacijenti se stratificiraju u grupu standardnog, intermedijarnog ili visokog rizika.

Standardni rizik (SR)

- 8. dan u perifernoj krvi < 1.000 blasta/ μL
- Dob ≥ 1 . godine ≤ 6 . godine
- Inicijalni broj leukocita $< 20.000/\mu\text{L}$
- 15. dan koštana srž M1 ili M2
- 33. dan koštana srž M1
- Svi uslovi moraju biti ispunjeni.

Intermedijarni rizik (IR)

1. 8. dan periferna krv < 1.000 blasta/ μL
Dob < 1 godine ili ≥ 6 godine i/ili broj leukocita $\geq 20.000/\mu\text{L}$

15. dan koštana srž M3
33. dan koštana srž M1

ili

2. Standardni rizik
15. dan koštana srž M3
33. dan koštana srž M1

Visoki rizik (HR)

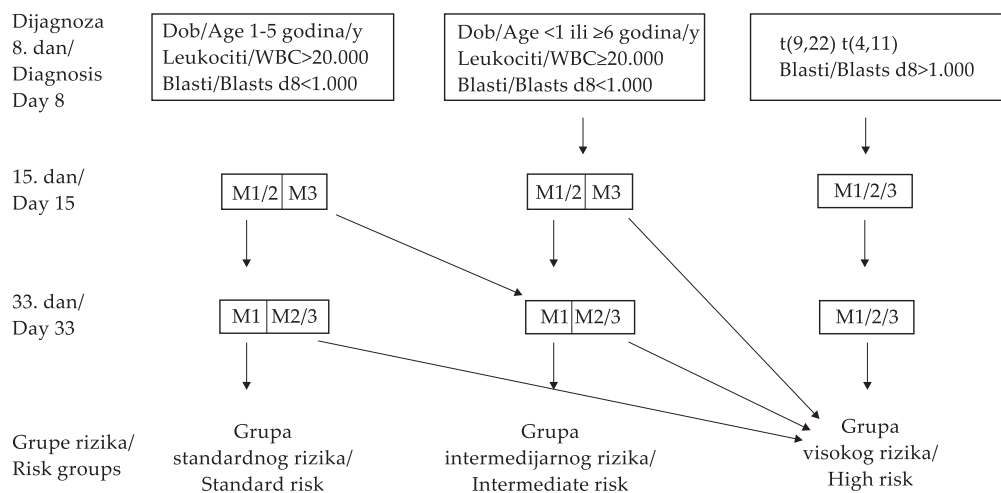
1. Intermedijarni rizik i 15. dan koštana srž M3
2. 8. dan periferna krv ≥ 1.000 blasta/ μL
3. 33. dan koštana srž M2 ili M3
4. Translokacija t(4,11) [MLL/AF4] ili t(9,22) [BCR/ABL]

Treba biti ispunjen barem jedan uslov.

Ukoliko je u perifernoj krvi bolesnog djeteta 8. dan ≥ 1000 blasta/ μL , ono ima loš prednizonski odgovor i stratificira se u grupu visokog rizika. Petnaesti i 33. dan terapije je važan za procjenu statusa koštane srži. Za procjenu statusa koštane srži koristi se tzv. Skor M. Prema Skoru M, nalaz koštane srži može biti: M0 bez blasta, M1 $< 5\%$ blasta, M2 ≥ 5 $< 25\%$ blasta, M3 $\geq 25\%$ blasta. Stratifikacija u grupe rizika je prikazana na Slici 1.

Savremeno liječenje podrazumijeva primjenu hemoterapije, radioterapije i transplantaciju koštane srži. Ukupno trajanje liječenja je 24 mjeseca (19).

Hemoterapija se provodi u više faza: faza indukcije, faza konsolidacije, faza reindukcije i terapija održavanja, a ovisi o grupi rizika. Za grupu standardnog i intermedijarnog rizika liječenje se započinje indukcijom (Protokol I) u kojoj se apliciraju kortikosteroidi (prednizon) uz sljedeće citostatike: vinkristin, daunorubicin, L-asparaginazu, ciklofosamid, ARA-C (citarabin), 6-merkaptopurin i metotreksat intratekalno. U konsolidaciji (Protokol mM i M) se apliciraju dva citostatika: 6-merkaptopurin, te metotreksat intravenski i intratekalno. U reindukciji (Protokol II) se apliciraju kortikosteroidi (deksametason), uz vinkristin, doksorubicin, L-asparaginazu, ciklofosamid, ARA-C, 6-tiogvanin i metotreksat intratekalno. U terapiji održavanja koriste se 6-merkaptopurin svakodnevno i metotreksat jednom sedmično peroralno. Za grupu visokog rizika liječenje počinje indukcijom (Protokol I). Konsolidacija se provodi u tri bloka.



Slika 1 Grupe rizika definisane prema dobi, broju leukocita, odgovoru 8. dan u perifernoj krvi te 15. i 33. dan u koštanoj srži (Protokol ALL IC –BFM 2002)*

Figure 1 Risk group definition based on age, WBC, response on d8 (PB) and d15/d33(BM)*

*Iz/From: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/all_ic-bfm_2002_-_bp.pdf

U prvom bloku HR-1 koriste se deksametazon, vinkristin, visoke doze ARA-C, visoke doze metotreksata, ciklofosfamid, L-asparaginaza i trostruka intratekalna terapija metotreksatom, ARA-C i prednizonom. Blok HR-2 provodi se deksametazonom, vindezinom, daunorubicinom, visokim dozama metotreksata, ifosfamidom, L-asparaginazom, uz trostruku intratekalnu terapiju. U bloku HR-3 koriste se deksametazon, visoke doze ARA-C, VP-16, L-asparaginaza te trostruka intratekalna terapija. Reindukcija (Protokol III) podrazumijeva primjenu deksametazona, vinkristina, doksorubicina, L-asparaginaze, ciklofosfanida, ARA-C, tiogvanina i intratekalno apliciranog metotreksata. U terapiji održavanja primjenjuju se 6-merkatopurin i metotreksat peroralno.

Suportivno liječenje podrazumijeva dobro poznavanje očekivanih komplikacija same bolesti, komplikacija nakon uvedene terapije, kao i spremnost za njihovo urgentno pravilno rješavanje. Među njima su akutni sindrom lize tumora, hiperurikemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, hiperkalcemija, hipomagnezijemija, oligurija, anurija i prijeteća akutna renalna insuficijencija. Prisustvo medijastinalne mase može biti praćeno kompresivnim sindromima kao što su sindrom gornje šuplje vene, kompresija traheobronhalnog stabla i tamponada srca. Hiperleukocitoza nosi sa sobom rizik od vaskularnog incidenta. Komplikacije hemoterapije (citopenije, hemoragijski sindrom, infektivni sindrom) treba na vrijeme korigovati primjenom krvnih derivata, antibiotika, antimikotika, virostatika i protozoika.

Podizanje imuniteta s ciljem zaštite od infekcije omogućuje se intravenskim imunoglobulinima. Imunoglobulini su efikasni, osim u bakterijskoj infekciji, posebno onoj uzrokovanoj rezistentnim gram-negativnim uzročnicima, i u virusnim infekcijama. Primjena granulocitnog faktora rasta u neutropeniji ima značajno mjesto u liječenju po

život opasnih infekcija. Higijensko-dijetetski režim mora biti dosljedno proveden u svrhu prevencije infekcije, kao i dobrog nutricionog i opšteg kondicionog stanja oboljelog djeteta. Tretman bola kao i psihološka podrška su važni u potpunom tretmanu ove bolesti.

Radioterapija je predviđena za bolesnike koji imaju T ćelijski tip leukemije, leukemiju visokog rizika, leukemiju CNS-a ili u pripremi za transplantaciju koštane srži. U oboljele djece s CNS statusom 1 i 2 provodi se profilaktička, a u oboljelih s CNS statusom 3 terapijska iradijacija. Doze u slučaju profilaktičke iradijacije se kreću od 12 do 18 Gy, a u terapijskim indikacijama od 18 do 24 Gy. Za provođenje radioterapije moraju biti zadovoljeni hematološki parametri. U slučaju vrijednosti apsolutnog broja neutrofila $< 500 \times 10^9/l$ i trombocita $< 50 \times 10^9/l$ radioterapija se privremeno prekida. Kontraindikacije za radioterapiju su sljedeće: djeca mlađa od godinu dana, bolesti CNS-a kao što su leukoencefalopatija, intrakranijalna hemoragija i tromboza, imunodeficijencije (ataxia-teleangiectasia), karcinomi kože i prethodno teške infekcije. Glavobolja, povraćanje, letargija, alopecija i radijacioni dermatitis su najčešći rani neželjeni efekti, a kasni podrazumijevaju endokrinološke poremećaje i rizik od pojave sekundarnih tumora. Indikacije za transplantaciju koštane srži prema protokolu ALL-IC BFM 2002 su predstavljene u Tabeli 2.

Transplantacija koštane srži predstavlja nadu za produženu remisiju i mogućnost potpunog izlječenja za djecu koja su imala recidiv bolesti. Oko 25% transplantiranih uspostavlja drugu remisiju.

Za one koji nemaju HLA podudarnog davaoca koštane srži u porodici, postoji mogućnost alogene transplantacije od nesrodnog davaoca koštane srži, transplantacije matičnih ćelija hematopoeze iz umbilikalne krvi, kao i autologne transplantacije koštane srži u fazi remisije s većim rizikom recidiva bolesti.

Tabela 2 Indikacije za transplantaciju matičnih ćelija hematopoeze (SCT)*

Table 2 Indications for allogenic SCT transplantation*

Indikacije/Indication		Porodično podudaran donor # Alogena transplantacija SCT/Matched family donor # Transplantation allogenic SCT
Loš prednizonski odgovor/Prednisone poor response	T-ALL	+
	pro B-ALL	+
	leukociti > 100.000/μl/ WBC > 100.000/μl	+
	t(9;22) ili/or BCR/ABL	+
	t(4;11) ili/or MLL/ AF4**	+
Dobar prednizonski odgovor/Prednisone good response	t(9;22) ili/or BCR/ABL	+
Visoki rizik/High risk	M3 d15	+

** Samo djeca < 1 godine/Only children < 1 year

*Iz/From: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/all_ic-bfm_2002_-_bp.pdf

Tabela 3 Definicija recidiva prema mjestu*

Table 3 Definition of relapse by site*

Vrsta recidiva/Kind of relapse	Kriteriji za recidiv/Criteria for relapse
Izolirani recidiv u koštanoj srži/ Isolated bone marrow relapse	Limfoblasti ≥ 25% u koštanoj srži/Lymphoblasts ≥ 25% of nucleated BM cells
Izolirani CNS recidiv/Isolated CNS relapse	Ćelije > 5/μl u likvoru uz prisustvo limfoblasta/Cells > 5/μl CSF and unambiguous lymphoblasts identified on cytospin preparation Intracerebralna masa na CT/MRI sa ili bez limfoblasta u likvoru, perifernoj krvi ili koštanoj srži/Intracerebral mass on CT/MRI w/o lymphoblasts in CSF, PB or BM
Izolirani testikularni recidiv/Isolated testicular relapse	Uni/bilateralno bezbolno povećanje testisa (Volumen testisa > 2 standardne devijacije potvrđen Praderovim orhidometrom)/Uni/bilateral painless hard swelling of testicle(s) (Testicle volume > 2 deviation scores by Prader orchidometer)
Izolirani recidiv na drugim mjestima/ Isolated infiltrates at other sites	Za postavljanje dijagnoze potrebna biopsija/Biopsy is necessary to make the Dx
Kombinovani recidiv/Combined relapse	Simultana zahvaćenost ≥ 2 lokalizacije Koštana srž je uključena ako sadrži > 5% limfoblasta/ Simultaneous involvement of ≥ 2 compartments or localizations. BM is considered involved if it contains > 5% lymphoblasts

*Iz/From: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/all_ic-bfm_2002_-_bp.pdf

Ishod terapije može biti izlječenje, recidiv ili smrt. Izlječenim se smatra dijete koje je bez znakova i simptoma bolesti pet godina nakon završene terapije. Najbolji rezultati u liječenju se postižu u grupi standardnog rizika, dok su manje povoljni u grupi intermedijarnog i visokog rizika.

Recidiv ALL

Recidiv ALL prema vremenu pojavljivanja može biti rani i kasni. Rani recidiv se javlja u djeteta u koga je postignuta remisija u toku terapije, ili u prvoj godini nakon završetka terapije. Prema mjestu pojavljivanja, recidiv može biti medularni i ekstramedularni. Medularni recidiv može biti izolovani i kombinovani. Najčešća mjesta ekstramedularnog re-

cidiva su CNS i testisi. Definicija recidiva prema mjestu, prikazana je u Tabeli 3.

Zaključak

ALL je najčešća maligna bolest u dječijoj dobi. Zahtijeva multidisciplinarni pristup kojim se obezbjeđuje savremena dijagnostika i liječenje, kao i prepoznavanje i rješavanje komplikacija bolesti i terapije. Danas je ALL izlječiva u visokom procentu mada budućnost ovih pacijenata nosi sa sobom neizvjesnost komplikacija kao što su recidiv bolesti, endokrinološke i neurološke sekvele te sekundarni tumori. Prevazilaženje ovog problema nalaže intenzivan dugogodišnji nadzor oboljele djece. Pokazatelj uspjeha biće normalan rast i razvoj i dobar kvalitet života.

Literatura

1. Golub TR, Arceci RJ. Acute leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2002;545-7.
2. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 350(15):1535-48.
3. Lankowsky P Leukemias. In: Willis K (ed). Pediatric haematology and oncology. 2th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;293-345.
4. Coeberg JW, Reedijk AJ, Vries E, Martas C, Jakab Z, Steliarova – Foucher E, Kamps WA. Leukemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42:2019-36.
5. Siobhan MO, Roumiana SB. Infectious etiology of childhood leukemia: plausibility and challenges to prof. *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):146-50.
6. Chessell JM, Harrison G, Richards SM. Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child.* 2001;85:351-2.
7. Hadžiselimović A. Epidemiološko-kliničke karakteristike akutne limfoblastne leukemije u dječijem dobu. Magistarski rad. Medicinski fakultet u Tuzli. 2008.
8. Sakić M. Leukemije kod djece. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet u Sarajevu. 2005.
9. Borugian MJ, Spinelli JJ, Mezei GW, Russell AZ, McBride ML. Childhood leukemia and socioeconomic status in Canada. *Epidemiol.* 2005;16(4):526-31.
10. Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG, Robinson LL. Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States. *Br J Cancer.* 1999;81(3):549-53.
11. Rubnitz JE, Crist WM. Molecular genetics of childhood cancer: Implications for pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatrics.* 1997;100(1):101-8.
12. Pui CH, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukemia-current status and future perspectives. *Lancet Oncol.* 2001;2:597-607.
13. Gilham C, Peto J, Simpson J, Roman E, Eden TO, Greaves MF, Alexander FE. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from UK case-control study. *BMJ.* 2005;330 (7503):1294. Epub 2005 Apr 22.

14. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlation. *Br J Haematol.* 1976;47:353-62.
15. Tomonaga M. New classification of leukemia. *Rinsho Byori.* 2001;115:45-53.
16. Zergollern Lj. Onkologija. U: Zergollern Lj, Reiner-Banovac, Barišić I, Richter D, Voltava-Raić A (urednici). *Pedijatrija 2.* Naprijed Zagreb, 1994;1497-9.
17. Stefanović S. Maligne bolesti krvi. U: Janković P, Ristić A, Gabor M (urednici) *Hematologija.* Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1981;539-59.
18. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphleukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood.* 2008;108(11):111:5477-85.
19. Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update in childhood acute myeloid leukemia: recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(1):31-9.

Summary

ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN

Admira HADŽISELIMOVIĆ

Department of Paediatrics, University Clinical Centre Tuzla,
Tuzla, Bosnia and Herzegovina

This is a review article about acute lymphoblastic leukemia, as well as the etiology of acute leukemia as the most common malignant disease in childhood. The article contains classification, typical clinical symptoms, signs, and laboratory parameters of this disease. The disease is described along with diagnostic evaluation and treatment, as well as follow up of patients.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia ■ Child

Received: August 28, 2008

Accepted: January 25, 2009