

UTICAJ KONSOLIDACIJE SA METOTREKSATOM U TERAPIJI AKUTNE LIMFOBLASTNE LEUKEMIJE NA ISHOD LIJEČENJA

Influence of Methotrexate Consolidation Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia on the Result of Treatment

*Jelica SAMARDŽIĆ-PREDOJEVIĆ, Snežana PETROVIĆ-TEPIĆ,
Elvira SIMIĆ, Vesna MILJKOVIĆ, Stojislav KONJEVIĆ, Gordana GUZIJAN*

Klinika za dječije bolesti, Klinički centar,
Banjaluka, Bosna i Hercegovina

*Originalan članak
Sažetak*

U radu su prikazani rezultati liječenja 24 djeteta oboljela od akutne limfoblastne leukemije koja su liječena na Odjeljenju za hematološkiju Klinike za dječije bolesti Kliničkog centra Banjaluka u periodu od 1. januara 1990. do kraja 2005. Oboljeli su svrstani u dvije grupe, prema terapijskom protokolu kojim su liječeni. U prvoj grupi su se nalazila djeca liječena po protokolu Yu ALL 0187 u periodu od 1. januara 1990. do 31. decembra 1995. dok su se u drugoj grupi nalazila djeca liječena u periodu od početka 1996. do kraja 2002. po protokolu Yu 0195 (uvođenje visokih doza metotreksata). Poređeni su rezultati liječenja praćenjem sljedećih parametara u vrijeme postavljanja dijagnoze: simptomatologija, trajanje simptoma, klinički i laboratorijski nalazi. Također, praćen je postotak preživljavanja u obje grupe. Preživljavanje za period praćenja kod liječenih protokolom Yu ALL 0187 je iznosio 61,5%, dok je u grupi liječenih protokolom Yu ALL 0195 iznosio 84% što je statistički značajno i govori u prilog poboljšanju rezultata liječenja uvođenjem metotreksata kao oblika konsolidacione terapije.

Ključne riječi: Akutna limfoblastna leukemija ▪ Djeca ▪ Hemoterapija ▪ Metotreksat

*Original paper
Summary*

In this article we present the results of treatment for 24 children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) who were treated on the hematooncology ward of the Children's clinic, Clinical Center Banja Luka in the period from January 1st 1990 to the end of 2005. The chil-

dren were divided into two groups, according to the therapy protocol they received. In the first group were children treated with protocol Yu ALL 0187 in the period from January 1st 1990 until December 31st 1995. In the second group were the children treated with protocol Yu 0195 (introduction of high doses of methotrexate). We compared results by the following criteria at the time of establishment of diagnosis: symptomatology, duration of symptoms, clinical and laboratory findings, and also the survival rate of the patients. The survival rate for the period of follow-up of the patients for the first group (protocol Yu ALL 0187) was 61.5%. For the second group (protocol Yu ALL 0195) the survival rate was 84% which is statistically significant, and it speaks in favour of the improvement of therapy by the introduction of methotrexate as consolidation therapy.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia ▪ Childhood ▪ Chemotherapy ▪ Methotrexate

UVOD

Leukemije su sistemske zloćudne bolesti matičnih hematopoetskih ćelija koje karakteriše klonalna proliferacija limfoidnih ili mijeloidnih nezrelih ćelija (blasti). Maligni klon ima značajno poremećen proces diferencijacije i sazrijevanja matičnih ćelija. Nesvrhsihodno stvaranje ogromnog broja leukemijskih ćelija onemogućava obnavljanje normalnih ćelija krvi i rad vitalnih organa i konačno, ako se bolest ne liječi, završava smrtnim ishodom unutar nekoliko nedjelja ili mjeseci.

Leukemije su najčešće zloćudne bolesti u djece. Više od 80% leukemija dječije dobi, prema svjetskim statistikama, su akutne limfatične leukemije (ALL), dok ostatak čine akutne nelimfoblastne leukemije (ANLL). Hronične leukemije u djece su veoma rijetke. Ponekad se leukemija javlja već pri rođenju ili ubrzo nakon rođenja i tada se govori o kongenitalnim leukemijama. Na 100.000 djece godišnje se javlja oko 3,5 do 4

nova slučaja ALL. Najveća učestalost je u dobi od druge do šeste godine života, nešto češće u dječaka nego u djevojčica.

Klasifikacija akutnih leukemija se temelji na citomorfološkim karakteristikama leukemijskih ćelija uz koju se rutinski primjenjuje i citohemijska klasifikacija koja dokazom o prisutnosti određenih enzima i metabolita, te načinom bojenja ćelija omogućava daljnju diferencijaciju leukemije. U imunološkoj klasifikaciji određuju se markeri i antigeni na površini leukemijskih ćelija, a u citogenetskoj analizi prisutnost, odnosno odsutnost određenih hromozomskih promjena. Dijagnoza bolesti postavlja se pregledom krvnih ćelija u perifernoj krvi i koštanoj srži.

Savremeno liječenje ALL djece predviđa davanje citostatika prema prihvaćenim protokolima. Protokolom liječenja su predviđene doze i intervali davanja citostatika, trajanje liječenja i dodatne mjere (suportivna terapija, zaštita i liječenje od infekcija i supstituciono davanje derivata krvi).

Novi protokoli liječenja omogućuju da se u djece oboljele od ALL u velikom procentu (97-100%) postigne kompletna remisija (1, 2, 3).

Kao i kod svih zloćudnih bolesti tako i kod ALL, liječenjem se nastoji uništiti što veći broj leukemijskih ćelija. Preostale leukemijske ćelije dalje se sprečavaju u diobi kontinuiranim i u određenim vremenskim periodima, davanjem antileukemijskih lijekova u terapiji održavanja. Protokoli za liječenje ALL sastoje se od: a) faze uvodnog liječenja ili indukcije, kada se pacijent nastoji uvesti u remisiju (što se kontroliše analizom punktata koštane srži 7. i 14. dana liječenja), b) faze konsolidacije postignute remisije, c) faze reindukcije te d) faze održavanja na kraju postignute remisije. Liječenje traje 1,5 do 2,5 godine, zavisno od protokola i faktora rizika.

Godine 1984. formirana je Jugoslovenska kooperativna grupa za dječiju hematologiju i onkologiju (JKG) i definisan prvi jugoslovenski protokol za liječenje djece oboljele od ALL (Protokol Yu 0184) (4). Ovaj protokol kao i sljedeći Yu 0187 bili su modifikacije tadašnjih protokola kooperativne grupe BFM (Berlin, Frankfurt, München). Jugoslovenska kooperativna grupa je 1995. godine usvojila protokol Yu 0195. Za niski rizik upotrebljavao se protokol Yu 0195, Yu 0295 za intermedijarni rizik i Yu 0395 za visoki rizik. Na Odjeljenju za dječiju hematologiju Klinike za dječije bolesti Banja Luka primjenjivali smo protokole JKG. Od 1990. do 2003.

godine primijenili smo protokol Yu ALL 0187 (od 1991. do 1996.) i protokol Yu ALL 0195 (od 1996. do 2003). Početkom 2003. novodijagnosticirane pacijente liječili smo po protokolu ALL IC 03 BFM kooperativne grupe.

Cilj ovog rada je bio uporediti rezultate liječenja i preživljavanja djece oboljele od ALL, a koja su liječena sa 2 različita protokola na odjeljenju za dječiju hematologiju Klinike za dječije bolesti KC Banjaluka.

Osnovna razlika između protokola YU ALL 0187 i YU ALL 0195 je uvođenje faze konsolidacije u protokol YU ALL 195 koja obuhvata 4 bloka 24-satne terapije methotrexatom (2 gr/m² ili 5 gr/m², zavisno od stepena rizika) uz intenzivnu hiperhidraciju i alkalinizaciju, te 42 sata nakon početka primjene terapije methotrexatom primjenu tzv. »Rescue« terapije antagonistom metotreksata folnom kiselinom. Ova faza traje 8 nedjelja. Uloga faze konsolidacije je da »utvrdi« postignutu remisiju i spriječi nastanak rezistencije na citostatike.

BOLESNICI I METODE

Svim bolesnicima dijagnoza ALL je postavljena na Odjeljenju za dječiju hematologiju Kliničkog centra Banja Luka, gdje su i liječeni. Uporedili smo rezultate liječenja između prve grupe pacijenata koji su liječeni po protokolu Yu ALL 0187 i druge koja je liječena po protokolu YU ALL 0195. Pacijenti koji

su liječeni od 1996. liječeni su novijim i dopunjenim protokolom Yu 0195. Novina u ovom protokolu je uvođenje trojne intratekalne terapije (Metotreksat, Citosin arabinozid i Hidroksikortizon), te smo uveli i blok konsolidacije sa visokim dozama metotreksata (od 2 ili 5 g/m²) zavisno od stepena rizika bolesti (5,6).

Dodatne dijagnostičke pretrage (samo za neke pacijente 2. grupe), koje nisu mogle da se obave na Odjeljenju, izvršene su u Hematološkoj laboratoriji Univerzitetske dječje klinike i Instituta za majku i dete Srbije u Beogradu (citogenetika i imunološka testiranja). Na osnovu kliničkih i laboratorijskih nalaza bolesnici su podijeljeni i u tri grupe: grupu niskog, umjerenog i visokog rizika što je od velike važnosti jer od toga zavisi najefikasniji terapijski režim. Prilikom procjene stepena rizika, koji se s vremenom usavršavao i postajao sve zahtjevniji, koristili smo sljedeće parametre:

- **grupa standardnog rizika**, broj leukocita niži od 20.000; da su bolesnici stariji od 1 i mlađi od 6 godina; imunofenotip non-T; dobar odgovor na terapiju predfaze; koštana srž M1 42. dan terapije (manje od 5% ALL blasta i manje od 4% blasta+limfocita); u vrijeme postavljanja dijagnoze nema CNS i/ili testikularnu leukemijsku infiltraciju,
- **grupa intermedijarnog rizika**, svi bolesnici koji nisu u grupi niskog i grupi visokog rizika,
- **grupa visokog rizika**, rezistencija na terapiju predfaze; nakon 42. dana

terapije koštana srž nije M1; utvrđena translokacija t(9, 22); mlađi od 1 godine ili imaju CD 10 negativan (pozitivno monoklonalno antitijelo CD 10).

Prilikom ispitivanja zastupljenosti pojedinih laboratorijskih nalaza u vrijeme postavljanja dijagnoze koristili smo sljedeće kriterije:

- trombocitopenija - trombociti manji od 100.000.
- anemija - uzeta je u obzir samo »značajna« anemija - Hb manji od 90 g/l
- leukocitoza - leukociti veći od 8.000
- leukopenija - leukociti manji od 4.000
- limfocitoza - veća od 70% u predškolskoj dobi, u školskoj veća od 40%
- hepatomegalija i splenomegalija je konstatovana na osnovu palpatornog nalaza koji je morao biti potvrđen UZ nalazom pri čemu su se koristili usvojeni parametri.

Neke od dobijenih podataka (npr. anamnestičke) nismo podvrgavali testiranju značajnosti razlike jer se radi o prije svega subjektivnim podacima a cilj ovoga rada je prije svega evaluacija rezultata liječenja različitim protokolima. Svi bolesnici nakon završene terapije a koja je trajala 2 i/ili 3 godine (zavisno od protokola, pola i stepena rizika) su i dalje redovno praćeni i u slučaju relapsa provedena je terapija za relaps. Bolesnici iz grupe 1 su obrađeni retrospektivno, a liječenje i praćenje bolesnika 2. grupe je bilo prospektivno u skladu sa navedenim ciljem rada.

REZULTATI

Prikazani su rezultati šesnaestogodišnjeg liječenja i praćenja djece oboljele od ALL na odjeljenju hematonekologije Klinike za dječije bolesti Banja Luka. Usporedili smo rezultate liječenja po protokolu Yu 0187 (grupa 1) i kasnije primijenjenom Yu 0195 protokolu (grupa 2). Tumačenje rezultata liječenja ALL veoma složeno i praćeno veoma složenom metodologijom, koju mogu provesti samo veliki svjetski centri, gdje

broj novodijagnostikovanih pacijenata godišnje iznosi preko 100. Jasno je da naše odjeljenje ne zadovoljava ovaj kriterijum, te smo se mi služili pojednostavljenim prikazom, strogo vodeći računa da tačno i temeljito prikažemo postignute rezultate.

Osnovne karakteristike pacijenata

U Tabeli 1 prikazan je broj i distribucija novodijagnostikovanih pacijenata u

Tabela 1 Broj i distribucija prema opštinama novodijagnostikovanih pacijenata u periodu 1990. do 2003. godine

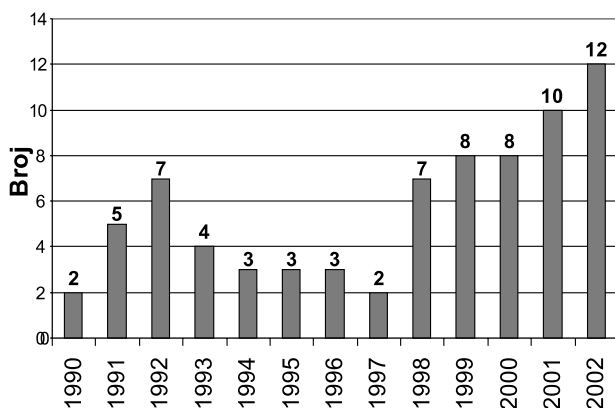
Table 1 Number and regional distribution of newly diagnosed patients in period 1990-2003

Opština	Ispitanici					
	Grupa 1		Grupa 2		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Banjaluka	10	41.6	18	36.0	28	37.8
Doboj	2	8.3	6	12.0	8	11.0
Mrkonjić Grad	3	13.0	3	6.0	6	8.1
Prnjavor	2	8.3	3	6.0	5	6.7
Prijedor	2	8.3	6	12.0	8	11.0
Novi Grad	1	4.1	5	10.0	6	8.1
Kneževo	1	4.1	2	4.0	3	4.1
Gradiška	1	4.1	3	6.0	4	5.4
Kozarska Dubica	1	4.1	-	-	1	1.3
Brod	-	-	1	2.0	1	1.3
Kotor Varoš	-	-	1	2.0	1	1.3
Teslić	-	-	1	2.0	1	1.3
Srbac	-	-	1	2.0	1	1.3
Glamoč	1	4.1	-	-	1	1.3
Ukupno	24	100.0	50	100.0	74	100.0

periodu od 1990. do 2003. godine prema opštinama. Uočljivo je da je u obje grupe najveći broj pacijenata bio iz Banjaluke.

U ovom periodu od 1990. do 2003. godine ukupno je liječeno 74 djece

oboljele od ALL. Broj otkrivenih pacijenata je varirao prema godinama, a pik incidencije ALL na području Republike Srpske, koji gravitira našoj Klinici je bio 2002. (Slika 1).

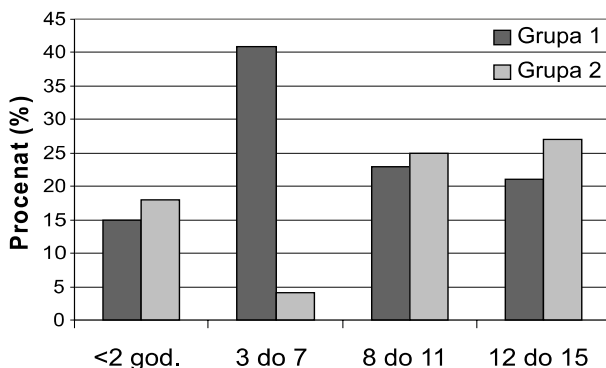


Slika 1 Učestalost ALL u periodu od 1990. do 2003. godine

Figure 1 Frequency of ALL in period 1990 - 2003

Dob pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze prikazana je na Slici 2. Uočljivo je da najveći postotak pacijenata pripada starosnoj dobi od 3 do 7 godina (41%), dok 64% pacijenata

pripada manje rizičnim dobnim grupama od 3 do 7 i od 8 do 11 godina. U dobi do dvije godine bilo je 15% pacijenata, a ukupno 41% pacijenata je starije od sedam godina.



Slika 2 Dob pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze

Figure 2 Age of the patients at time of diagnosis

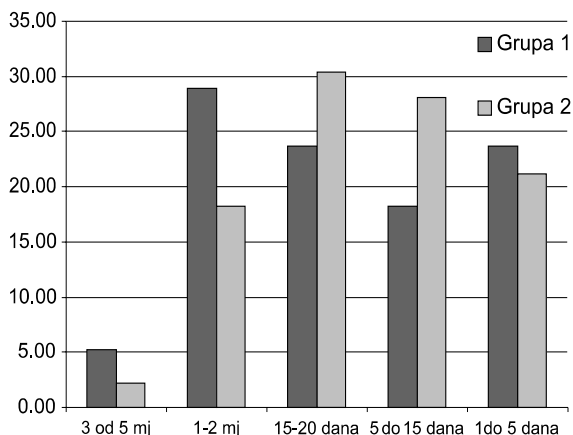
Analizom porođajne mase oboljelih utvrđeno je da je u prvoj grupi 24% i u drugoj grupi 19% oboljelih imalo veću porođajnu masu od 4.000 grama (Tabela 2).

Tabela 2 Podjela oboljelih prema porođajnoj masi

Table 2 Classification of patients by birth weight

Porođajna masa (gram)	Grupa 1		Grupa 2	
	n	%	n	%
2.000 - 2.499	1	4.2	4	8.0
2.500 - 3.499	17	70.8	36	72.0
4.000 - 5.000	6	25.0	10	20.0
Ukupno	24	100.0	50	100.0

Na Slici 3 prikazani su podaci u vezi sa trajanjem simptoma (anamnestički podaci) prije postavljanja dijagnoze bolesti. U prvoj grupi najveći broj oboljelih



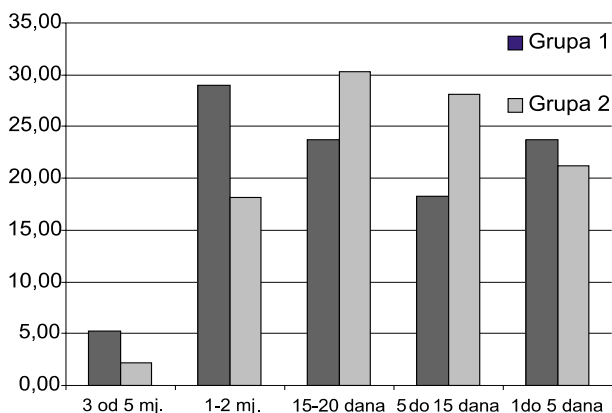
Slika 3. Trajanje opštih simptoma bolesti prije postavljanja dijagnoze

Figure 3 Duration of general symptoms prior to diagnosis

imao je simptome jedan do dva mjeseca prije postavljanja dijagnoze ALL (29%). U drugoj grupi simptomatologija je bila kraća, 15 do 20 dana u 30% oboljelih.

Opšta slabost i malaksalost su bili najčešći vodeći simptomi (26%) u obje

grupe oboljelih. Nejasna febrilnost kao vodeći simptom bila je zastupljena u 16% bolesnika, a hemoraški sindrom i gubitak apetita kod 17%, odnosno 16% oboljele djece (prva i druga grupa). Bolovi u kostima kao razlog da se jave ljekaru

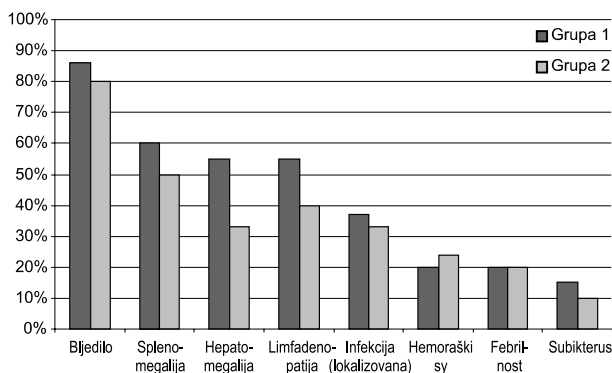


Slika 4 Vodeći simptomi bolesti na prijemu
Figure 4 Leading symptoms on hospital admission

bili su prisutni u 12%, a recidivirajuće infekcije u 10%.

Najčešći klinički nalaz kod djece prilikom postavljanja dijagnoze ALL bilo je bljedilo u obje grupe (86% i 80%), a zatim splenomegalija (60% i 50%) te hepatomegalija i limfadenopatija što je prikazano na Slici 5. U 20%, odnosno 24% pacijenta, bio je razvijen hemoraški

sindrom. Ovo je značajan podatak s obzirom da pacijenti sa razvijenim hemoraškim sindromom čine grupu vitalno ugroženih pacijenata. Različita zastupljenost pojedinih nalaza između prve i druge grupe može se tumačiti i različitim podtipovima ALL (common, T cell, B cell, 0 cell) koje u tom periodu 1990. – 1999. nismo mogli tumačiti,

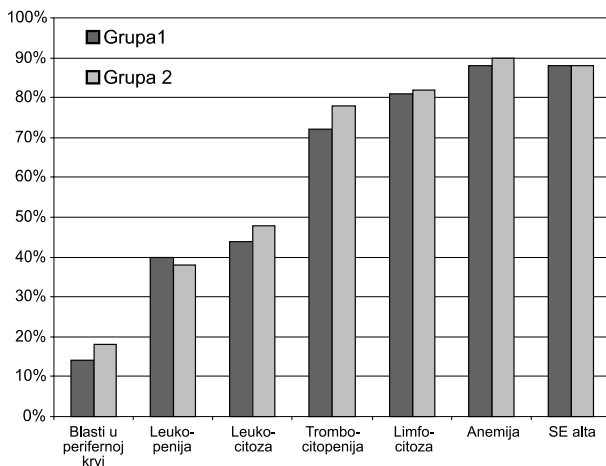


Slika 5 Klinički nalazi prilikom postavljanja dijagnoze
Figure 5 Clinical findings at time of diagnosis

jer kod tih pacijenata nije rađena imunofenotipizacija leukemija.

Najčešće prisutan patološki izmijenjen laboratorijski nalaz kod postavljanja dija-

gnoze ALL bila je povišena sedimentacija eritrocita i anemija (oba nalaza u 88% slučajeva). Limfocitoza je bila prisutna u 81% odnosno 82% a trombocitopenija u

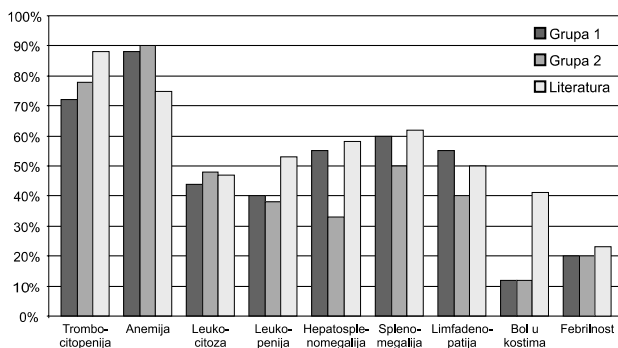


Slika 6 Laboratorijski nalazi pri postavljanju dijagnoze ALL

Figure 6 Laboratory findings at time of diagnosis

74% slučajeva (Slika 6). Interesantno je da su leukocitoza i leukopenija bile prisutne u gotovo sličnom omjeru - leukocitoza u 44%, a leukopenija u 39% slučajeva. Takođe je

važno napomenuti da 12% oboljelih u prvoj grupi i 14% u drugoj grupi imalo normalan broj leukocita u vrijeme postavljanja dijagnoze ALL.



Slika 7 Poređenje naših rezultata kliničkih i laboratorijskih parametara sa podacima iz literature

Figure 7 Comparison of our clinical and laboratory findings with relevant literature

Na Slici 7 upoređeni su rezultati koje smo dobili kod naših pacijenata sa podacima iz literature (13). Interesantno je primijetiti da su, u pojedinim segmentima naši rezultati kako unutar grupe 1 i 2, tako i u odnosu na literaturu veoma slični. To se odnosi prije svega na zastupljenost anemije, trombocitopenije i leukocitoze. Također unutar prve grupe u odnosu na drugu grupu primjećuje se veliki stepen sličnosti kod prisutnosti leukopenije, febrilnosti ili bola u kostima. Zastupljenost hepatosplenomegalije, sple-

nomegalije i limfadenopatije značajno varira, kako unutar naših grupa, tako i u odnosu na literaturu.

U prvoj grupi izliječeno je 15 (61,5%) od ukupno 24 pacijenta, dok u drugoj grupi 24 (48%) pacijenta za sada možemo smatrati izliječenim jer zadovoljavaju naprijed navedenu vremensku distancu od 5 godina. Bez terapije i znakova bolesti, za sada u grupi je 18 (36%) pacijenata i kako su oni bez terapije više od 3 godine (pacijenti kod kojih je liječenje započelo 2002.) odnosno više od 4

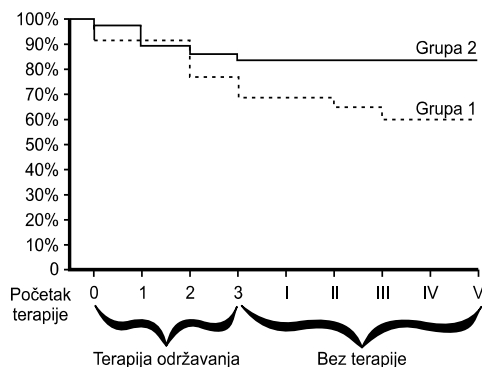
Tabela 3 Ishod liječenja

Table 3 Results of treatment

Ishod liječenja		Prva grupa		Druga grupa	
		n	%	n	%
Živi pacijenti	Izliječeni	15	61.5	24	48.0
	Bez liječenja > 3 godine	-	-	18	36.0
Exitus letalis		9	38.5	8	16.0
Ukupno		24	100.0	50	100.0

godine (pacijenti gdje je liječenje započelo 2001.godine).

U studijama koje se bave analizom ovih rezultata uobičajeno je prikazivati rezultate uz pomoć kriva preživljavanja i kriva tzv. »event free survival« tj. dužine perioda u kojem pacijent nije na terapiji i nema znakova bolesti. Naravno, što je taj period duži i bliži roku od 5 godina to su šanse za potpuno izlječenje takvog pacijenta veće. Na našem uzorku ta kriva izgleda ovako:



Slika 8 Kriva preživljavanja

Figure 8 Survival curve

Rezultati liječenja po protokolu Yu ALL187 ukazuju na izlječenje kod 15 pacijenata od 24 tretirana, što procentualno iznosi 61,5%. Kod pacijenata druge grupe, koja je tretirana protokolom Yu 0195 postotak preživljavanja je 84% (48%+36%). Terapija i dijagnostika se, iz poznatih razloga, u ovom periodu odvijala u veoma teškim uslovima.

Analiza pacijenata prema stepenu rizika prikazana je na Tabeli 4. Od ukupno 74 liječena pacijenta njih 62 ili 84% pripadalo je grupi niskog ili umjerenog rizika, a 19% grupi visokog rizika. Mora se napomenuti da je metodologija stratificiranja u grupe

(navedena na početku članka) značajno napredovala u prikazanom periodu.

Analiza egzitusa (Tabela 5) pokazuje da je u obje grupe po 1 pacijent egzistirao u prvih sedam dana terapije. Radilo se o pacijentima koji su došli u septičnom stanju, koje je dovelo do smrtnog ishoda. Kod jednog pacijenta u prvoj, a kod dva u drugoj grupi nije se uspjela postići remisija, što je bio uzrok smrtnog ishoda. Zbog toksičnih efekata terapije egzitirala su dva pacijenta iz druge grupe. U oba slučaja se radilo o teškoj mijelosupresiji koja se komplikovala septičnim stanjem.

Tabela 4 Analiza pacijenata prema stepenu rizika

Table 4 Patient analysis by risk

Ishod liječenja		Prva grupa		Druga grupa	
		n	%	n	%
Živi pacijenti	Izliječeni	15	61,5	24	48.0
	Bez liječenja > 3 godine	-	-	18	36.0
Exitus letalis		9	38,5	8	16.0
Ukupno		24	100.0	50	100.0

Tabela 5 Analiza uzroka i vremena egzitusa u obje grupe pacijenata

Table 5 Analysis of causes and time of death in both groups of patients

Uzrok	Egzitus		
	Vrijeme od početka liječenja		
	Prva grupa (n)	Druga grupa (n)	
Septično stanje	7 dana	1	1
Bez remisije	-	1	2
Toksični efekti terapije	-	-	2
Recidiv	1. godina	3	2
Recidiv	2. godina	2	1
Recidiv	3. godina	0	0
Recidiv	4. godina	1	0
Recidiv	5. godina	1	0
Ukupno		9	8

DISKUSIJA

Prema podacima iz literature inciden- cija ALL u Evropi je oko četiri nova slučaja godišnje na 100.000 djece (8,9). Incidenciju ALL na našem području je teško utvrditi, jer nedostaju rezultati popisa stanovništva kao i zbog velike migracije u toku rata. Međutim, našoj Klinici gravitira oko 800.000 ljudi, odnosno, oko 200.000 djece pa je očekivati da godišnje oboli od ALL 8 djece. Naši rezultati ukazuju da smo zadnje dvije godine praćenja zabilježili za 50% veću incidenciju ove bolesti i da je najveći broj pacijenata bio je iz opštine Banja Luka (28).

Opšte karakteristike posmatranih pacijenata u našoj studiji (životna dob, distribucija po kategorijama porođajne težine, zastupljenost simptomatologije i kliničkog nalaza u vrijeme dijagnoze, kao i distribucija prema stepenu rizika) pokazuju veliku sličnost sa rezultatima sličnih studija (7,10,11,12,13).

Na Slici 2 vidljivo je da najveći postotak pacijenata pripada starosnoj dobi od 3 do 7 godina tj. 41% što je u skladu sa do sada poznatim rezultatima (10). Ukupno 64% pacijenata pripada manje rizičnoj dobnoj grupi od 3 do 7 i 8 do 11 godina. U dobi do dvije godine bilo je 15% pacijenata.

Neki autori su primijetili veći proce- nat obolijevanja od ALL djece koja su na rođenju pripadala hipertrofičnoj novorođenčadi (10,11). I naša analiza pokazuje slične rezultate s obzirom da se u normalnoj populaciji nalazi oko 10% djece koja se nalaze iznad 90-te epercentile, a da je

među oboljelim taj procenat 19% odnosno 23%. Velika porođajna težina (iznad 4.000 g) čest je podatak kod djece oboljele od ALL (10). U ovom ispitivanju se pokazalo da je 24% odnosno 19% oboljelih imalo veću porođajnu težinu od 4.000 grama. Normalno, u zdravoj populaciji, samo 10% novorođenčadi pripada grupi djece sa porođajnom težinom većom od 4.000 grama (12).

Poredeći naše rezultate na Slici 5 sa dostupnim u literaturi (14) možemo zaključiti da se prava dijagnoza tj. uzrok ovih nejasnih simptoma kod nas postavlja relativno rano, prije no što se razvije septično stanje (samo kod 5% pacijenata) ili pak hemoraški sindrom koji može vitalno ugroziti oboljelo dijete (kod 16%). Ovo ukazuje da, i ako je ALL rijetka bolest, naši ljekari na primarnom nivou pravovremeno reaguju i upućuju ove pacijente na kliničko ispitivanje, razmišljajući i o malignoj etiologiji kao uzroku ove simptomatologije. Također, se uočava prilična ravnomjernost u zastupljenosti simptoma u obje grupe naših pacijenata. Različiti autori, na mnogo većem broju pacijenata, takode su dali različite podatke (13,15), ali u osnovi najčešće je zastupljen klinički nalaz kod novotkrivenih pacijenata je bljedilo i splenomegalija.

U posmatranom uzorku veliki je broj pacijenata sa leukopenijom tzv. oligoblastnih leukemija, što značajno otežava postavljanje dijagnoze. Nai- me, kada smo posmatrali samo grupu pacijenata sa leukopenijom, a njih je bilo u obje grupe zajedno 26, primijetili smo da je kod njih period trajanja

simptomatologije bio značajno kraći u odnosu na one sa leukocitozom. Posmatrajući samo ovu grupu, 20 od 26 pacijenata odnosno njih 76% je imalo simptome u trajanju do 15 dana. Slična opažanja su uočena i kod drugih autora i u vezi su sa podtipom ALL (7).

Već više od 10 godina smatra se da je stopa preživljavanja ALL veća od 70%, a prema nekim autorima, u zadnjih 5 godina, i preko 80%, ali da uprkos napretku u liječenju, nismo prepoznali uzroke recidiva kod oko 30% pacijenta i uzroke smrtnog ishoda kod oko 20% oboljelih. Ranim relapsom se smatra relaps u toku terapije kod pacijenata kod kojih je postignuta remisija ili u prvoj godini nakon prestanka terapije održavanja. Svi pacijenti koji su imali rani relaps imali su i CNS leukemiju. Kasni relaps imali smo kod dva pacijenta koji su se završili letalno, uprkos veoma intenzivnom protokolu koji smo primijenili i činjenici da je kod jednog pacijenta bio prisutan izolovani medularni relaps bez CNS infiltracije što je povoljan faktor.

U našoj studiji od 74 liječena pacijenta, sedam pacijenata je umrlo u prvoj fazi terapije, bez postizanja remisije. Dva pacijenta pripadala su grupi visokog rizika mjerenom po citomorfološkim karakteristikama, a dva su stratificirana u grupu visokog rizika, zbog životne dobi u kojoj je nastupila bolest (rana dojenačka dob). Poznato je da su takvi pacijenti visokorizični. Dva pacijenta su umrla od toksičnih komplikacija terapije. Naša iskustva govore o relativno malom broju komplikacija u toku liječenja (infekcije, krvarenje, metabolički poremećaji) što

zahvaljujemo, prije svega, dobrim uslovima smještaja, mogućnosti izolacije visokorizičnih pacijenata i raspolaganju visokopotentnim antibioticima i granulocitno-stimulirajućem faktorom rasta.

I ako je liječenje pacijenata sa ALL veoma komplikovano i teško, još teže je procijeniti dugoročne efekte terapije. Naime, opšteprihvaćeno pravilo je da je potrebno pet godina nakon završene terapije bez znakova i simptoma bolesti da bi se pacijent smatrao izliječenim. Trenutno 18 pacijenta je bez terapije i pod našim nadzorom, ali manje od pet godina, te ih još uvijek ne možemo okarakterisati kao izliječene. Poznato je da je broj relapsa najveći u prvoj godini poslije završenog liječenja i da on sa porastom godina praćenja značajno pada. Tako i ovi pacijenti imaju veliku šansu da se za jednu, odnosno dvije godine uvrste u izliječene.

Danas oko 80% pacijenata oboljelih od ALL uspješno se liječi, odnosno ima period preživljavanja duži od pet godina nakon prestanka terapije, što se smatra izlječenjem. Ovi rezultati su prije svega postignuti zahvaljujući veoma agresivnoj intenzifikaciji rane faze liječenja, boljoj prevenciji leukemije centralnog nervnog sistema i efikasnijem tretmanu kliničkih komplikacija.

Iznijeti rezultati ukazuju nedvosmisleno na bolje rezultate liječenja kod pacijenata koji su primili terapijski protokol sa 4 bloka Metotreksata u sklopu faze konsolidacije. Naši rezultati na protokolu Yu 187 pokazuju preživljavanje od 61,5% što je bilo manje od tadašnjih rezultata u

evropskim zemljama (16,17) koja iznose do 70% (zavisno od autora). Nesumnjivo je da su bolji rezultati liječenja protokolom koji je sadržavao konsolidaciju sa metotreksatom u odnosu na terapijsku šemu bez metotreksata, što su uostalom potvrdili i veći centri (18,19). Ostvareni rezultati liječenja su slabiji u odnosu na rezultate drugih autora (20,21,22,23). Međutim, poznato je da bolja procjena rizika značajno doprinosi tome, jer omogućava primjenu odgovarajućeg terapijskog režima od samog početka bolesti. Savremenija suportivna terapija i veće iskustvo i znanje osoblja na samom odjelu su također faktori koji značajno utiču na bolje rezultate liječenja.

Liječenje akutnih leukemija dječije dobi teži i danas brzom postizanju potpune kliničke i hematološke remisije, što dužem održavanju remisije i u krajnjoj instanci izlječenju bolesnika. Biopsije i autopsije izvršene na djeci umrloj od ALL pokazuju da se i u vrijeme potpune remisije u centralnom nervnom sistemu, slezeni, bubrezima, limfnim čvorovima i gonadama u oko 50% pacijenata nalaze žarišta leukemijskih ćelija. Intenzivna terapija antileukemijskim lijekovima zbog toga se nastavlja i u remisiji, kako bi se preostala žarišta leukemije (minimalna rezidualna bolest) mogla držati pod kontrolom, odnosno potpuno eradicirati. Produžen život djece oboljele od ALL je, međutim, ukazao na povećanu incidenciju leukemije centralnog nervnog sistema koja se ranije suzbijala njegovim zračenjem a sada uglavnom intratekalnim davanjem citostatika. U

liječenju djece oboljele od ALL može se postići izlječenje u prosječno do 80% oboljelih (u grupi standardnog rizika u 80-85%, u grupi srednjeg rizika u 70%, a u grupi visokog rizika 45-50%.(18,19, 24,25)

ZAKLJUČAK

Naši rezultati nedvosmisleno ukazuju da je uvođenje terapije konsolidacije visokim dozama Methotrexata značajno poboljšalo rezultate liječenja, preživljavanje i stepen izlječenja u pacijenata. ALL je bolest velike biološke različitosti, koju još uvijek nedovoljno poznajemo. U očekivanjuzultatamolekularne genetike, praćenje krive preživljavanja pacijenata na različitim terapijskim protokolima, a prema jedinstvenim kriterijima za stepen rizika bolesti, od kliničkog je značaja. U zadnjih 40 godina liječenje ALL pretrpjelo je značajne promjene. Od bolesti koja se neizostavno završavala smrću, ona se danas uspješno liječi u 70% do 80% slučajeva. Poboljšanje terapijskih šema, prilagođavanje liječenja stepenu rizika, usavršavanje procesa stratifikacije bolesti, primjena agresivnijih protokola kod višeg stepena rizika, kao i uznapredovala suportivna terapija rezultirali su i boljim rezultatima liječenja. Problemi sekundarnog maligniteta, zaostajanja u rastu, mnogobrojne metaboličke i toksične komplikacije, kao i potreba dugoročnog praćenja ovih bolesnika predstavljaju stalni i novi medicinski izazov za pedijatre hematologe.

LITERATURA

1. Nesbit ME Jr, Sather HN, Robison LL, Ortega JA, Hammond GD. Randomized study of 3 years versus 5 years of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1983 May;1(5):308-16.
2. Report to the Medical Research Council by the Working Party on Leukaemia in Childhood. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: effect of variation in length of treatment on duration of remission. *Br Med J.* 1977 Aug 20;2(6085):495-7.
3. Lane DM. Remission-induction therapy in acute leukemia in children. *J Okla State Med Assoc.* 1970 Oct;63(10):498-501.
4. Cvetkovic P, Gebauer E, Krstic R. Yugoslav Cooperative Group for Children hematooncology ALL Trial Report. *Europ. J of Pediatrics.* 154(9);1995; p.786.
5. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med.* 1993 Oct 28;329(18):1289-95.
6. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Acute lymphoblastic leukemia: treatment results in three BFM studies (1970-1981). In: Murphy S, Gilbert J, editors. *Leukemia research: advances in cell biology and treatment.* New York: Esvier Biomedical; 1983. p. 251.
7. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 3rd ed. Philadelphia. Lippincott-Raven; 1997. p 409-433.
8. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.* 1995 Apr 15;75(8):2186-95.
9. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer.* 1986 Jul 15;58(2 Suppl):598-602.
10. Pendergrass TW. Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol.* 1985 Jun;12(2): 80-91.
11. Neglia JP, Robison LL. Epidemiology of the childhood acute leukemias. *Pediatr Clin North Am.* 1988 Aug;35(4):675-92.
12. Fraumeni JJ, Wagoner J. Changing sex differentials in leukemia. *Public Health Rep* 1974; 79:1093.
13. Michael PM, Garson OM, Ekert H, Tauro G, Rennie GC, Pilkington GR. Prospective study of childhood acute lymphocytic leukemia: hematologic, immunologic, and cytogenetic correlations. *Med Pediatr Oncol.* 1988;16 (3):153-61.
14. Armata J, Grzeskowiak-Melanowska J, Balwierz W, Najbar-Pabian A, Pawlik-Niesytto E. Prognosis in acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children preceded by an aplastic phase. *Leuk Lymphoma.* 1994 May;13(5-6):517-8.
15. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology.* 3rd ed. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997. p. 442-446.
16. Pui CH, Behm FG, Singh B, Rivera GK, Schell MJ, Roberts WM, Crist WM, Mirro J Jr. Myeloid-associated antigen expression lacks prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with intensive multiagent chemotherapy. *Blood.* 1990 Jan 1;75(1):198-202.

17. Ritchey A, Newman E. Clinical impact and pharmacokinetics of intravenous (IV) 6-mercaptopurine (MP) in children with isolated central nervous system (CNS) leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Proceed Am Soc Clin Oncol*. 1994;13:318.
18. Kaspers GJ, Veerman AJ, Pieters R, Van Zantwijk I, Hahlen K, Van Wering ER. Drug combination testing in acute lymphoblastic leukemia using the MTT assay. *Leuk Res*. 1995 Mar;19(3):175-81.
19. Hutchinson RJ, Gaynon PS, Sather H, Bertolone SJ, Cooper HA, Tannous R, et al. Intensification of therapy for children with lower-risk acute lymphoblastic leukemia: longterm follow-up of patients treated on Children's Cancer Group Trial 1881. *J Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1790-7.
20. Niemeyer CM, Gelber RD, Tarbell NJ, Donnelly M, Clavell LA, Blattner SR, Donahue K, Cohen HJ, Sallan SE. Low-dose versus highdose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (Protocol 81-01 update. *Blood*. 1991 Nov 15;78(10):2514-9.
21. Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood. *Br J Haematol*. 1991 Jun;78(2):187-96.
22. Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, Hitchcock-Bryan S, Cassady JR, Tarbell NJ, Blattner SR, Tantravahi R, Leavitt P, Sallan SE. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Sep 11;315(11):657-63.
23. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1993 Jul 15;82(2):343-62.
24. Xie Z, Davies SM, Xiang Y, Robinson LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 2003 May 1; 97 (9): 2229-35.
25. Pastore G, Viscomi S, Gerov GL, Terracini B, Madon E, Magnani C. Population-based survival after childhood lymphoblastic leukaemia in time periods corresponding to specific clinical trials from 1979 to 1998-a report from the Childhood Cancer Registry of Piedmont (Italy). *Eur J Cancer* 2003 May; 39 (7):952-60.