

Akutne leukemije

Pišu: mr.sc. Ivo Trogrlić i Dragan Trogrlić
Firma „ Dren „ DOO Žepče
tel/fax: 00387-(0)32-881-774, Mob: 00387-61-461-517

U ovom tekstu ćemo govoriti o simptomima i liječenju leukemija. Kod liječenja akutnih leukemija od velike važnosti je stručnost i iskustvo liječnika koji, zavisno o vrsti i genetskim specifičnostima leukemije, odlučuju o tome koja je najbolja kombinaciju citostatika i koja je doza lijekova optimalna, jer oboljeli se tokom liječenja često nalazi na rubu između života i smrti, tako da ga velika doza citostatika može ubiti, a premala doza nije dovoljna da se bolest pobijedi. Osim toga treba voditi računa o čitavom nizu komplikacija, kao što su zaustavljnje krvarenja i sprječavanje, odnosno liječenje infekcija. Zbog složenosti liječenja leukemija, terapiju provodi i rezultate kontroliše liječnički tim sastavljan od odgovarajućih specijalista.

Simptomi akutnih leukemija

Čitaoci su već upoznati da postoje različiti oblici leukemija, ali kako su im simptomi slični opisat ćemo ih zajedno. Kod većine oboljelih bolest počinje postepeno i manifestuje se umorom, opštom slabošću i gubitkom težine. Razlog tome je pancitopenija, stanje koje se karakteriše nedostatkom stanica svih krvnih loza. Kako sve stanice krvi nastaju iz matičnih stanica krvi, svaki dugotrajni poremećaj njihovog broja, odražava se na kompletnu krvnu sliku. Leukemije nastaju iz jedne jedine promijenjene stanice krvi. Kod te stanice dolazi do prekida sazrijevanja, koje se odvija u koštanoj srži, što znači da primarno leukemije nastaju u koštanoj srži. Svojim rastom stanice leukemije potiskuju i uništavaju koštanu srž (infiltracije koštane srži od strane leukemijskih stanica), usljed čega ona više nije u mogućnosti da proizvede dovoljan broj matičnih stanica krvi i samim tim dolazi do manjka svih krvnih stanica, odnosno do pojave pancitopenije.

Nedostatak eritrocita dovodi do anemije, što se manifestuje umorom i lupanjem srca. Nedostatak trombocita koji su odgovorni za zgrušavanje krvi uzrok je čestih krvarenja. Najčešća su potkožna krvarenja, zatim krvarenja u predjelu desni (**slika 1**), nosa, kao i krvarenja u probavnim organima.



Nije rijetkost da zubar na osnovu izgleda desni prvi ukaže na moguću leukemiju. Osim toga zbog oslabljenog imuniteta krvarenja iz desni su podloga za nastanak bakterijskih i gljivičnih infekcija u ustima. Posljedica nedostatka trombocita su i rane koje teško zarastaju. Krvarenja iz probavnih organa često mogu biti smrtonosna. Prije

uvođenja transfuzije trombocita najčešći uzrok smrti oboljelih bila su upravo krvarenja. Danas su veći problem infekcije koje nastaju kao posljedica smanjenja leukocita, zbog načina rasta leukemija i potiskivanja koštane srži, koji smo objasnili na početku. Početak infekcije prati povišena temperatura i ona je prvi znak oboljenja kod oko 20% ljudi. Povišenu temperaturu često prati i noćno znojenje, što je posebno izraženo kod djece. Rast leukemije i njene energetske potrebe dovode do gubitka težine i ono je izraženije što bolest brže napreduje.

Svi do sad opisani simptomi nisu specifični samo za leukemije i nisu siguran pokazatelj prisustva ove bolesti. To posebno vrijedi za infekcije i povišenu temperaturu kod djece, koja su, zbog nedovoljno razvijenog imunog sistema, često izložena napadima mikroorganizama.

Simptomi koji su pouzdaniji kod dijagnoze leukemija su bolovi u kostima, koji su posljedica rasta leukemijskih stanica u koštanoj srži. Bol je u početku slabo izražena, ali vremenom postaje sve intenzivnija. Kostii su osjetljive na dodir, a zglobovi su često otečeni. Izlaskom leukemijskih stanica u krv, može biti napadnut bilo koje organ, koji stanice leukemije naseljavaju i infiltriraju. Često je prisustvo leukemijskih stanica u slezini i jetri, što uzrokuje njihovo povećanje, zatim u plućima, prostati, testisima, bubrezima, očima, želucu itd. Povećanje limfnih žlijezda javlja se u oko 80% oboljelih od akutne limfatičke leukemije i u oko 40% kod akutne mijeloične leukemije i kod jednog broja oboljelih su prvi znak leukemija. Ove čvorove često napipaju roditelji prilikom kupanja i presvlačenja djece. Međutim uvećani čvorovi mogu biti i znak obične infekcije koje su česte u dječijem uzrastu.

Od svih organa za liječnike je ipak najvažnije da li je mozak napadnut leukemijom i o ovom se vodi najviše računa prilikom liječenja. Pokazalo se da je mozak česta meta leukemije i danas se prilikom liječenja, bez obzira na to da li se leukemijske stanice mogu dijagnosticirati u mozgu, obavezno pristupa preventivnom liječenju mozga od mogućih leukemijskih infiltrata. Dodatan problem prilikom liječenja pretstavlja i tzv. krvno – moždana barijera, tako da u mozak može ući vrlo mali broj citostatika, koji se koriste u kemoterapiji. Jedan od rijetkih citostatika koji prelazi krvno-moždanu barijeru je metotreksat, tako da se on najviše koristi kod uništenja leukemijskih stanica koje su napale mozak. Pored metotreksata redovito se koristi i zračenje.

Ako postoji sumnja na postojanje leukemije, jedine analize koje sa sigurnošću mogu potvrditi prisustvo bolesti su laboratorijski nalazi krvi i koštane srži. Odlučujući nalaz je prisustvo stanica leukemije u koštanoj srži.

Liječenje akutnih leukemija djece

Prije svega treba napomenuti da savremeni protokoli liječenja omogućuju da se kod 97% djece oboljele od akutne limfatičke leukemije i kod oko 80% djece oboljele od akutne mijeloične leukemije u roku od 33 dana postigne potpuna remisija bolesti. Potpuna remisija bolesti znači da se postiglo povlačenje leukemije i da se njene stanice ne mogu otkriti u krvi ili koštanoj srži, ali to, kao što ćemo vidjeti, ne znači da je bolest pobjeđena. Nakon dijagnosticiranja leukemije potrebno je uraditi i dodatne pretrage. Prvo što je važno utvrditi da li se radi o akutnoj limfatičkoj (ALL) ili akutnoj mijeloičnoj (AML) leukemiji. Ako se radi o akutnoj limfatičkoj leukemiji potrebno je ustanoviti da li ona vodi porijeklo od B ili T limfocita. Sve ovo je važno, jer lijekovi koji dobro djeluju kod ALL, slabo ili nikako ne djeluju na maligne stanice AML i obrnuto. Nakon razlučivanja o kojoj leukemiji se radi, pristupa se citomorfološkim pretragama, da se ustanove genetske promjene u leukemiji, koje kako smo vidjeli, utiču na karakter leukemije i na

njenu otpornost na liječenje. Kad se urade sve potrebne analize mali pacijenti se prije liječenja dijele prema grupama. Oboljeli od ALL svrstavaju se u 3 grupe: standardnog, srednjeg i visokog rizika, dok se oboljeli od AML svrstavaju u grupe standardnog i visokog rizika. Od AML koja se teže liječi, na svu sreću, oboljeva tek oko 20% djece. Kod svrstavanja u grupe kod ALL vodi se računa i o starosti djeteta, jer se pokazalo da najbolji odgovor na liječenje imaju djeca između prve i šeste godine života. Pored starosti na pripadnost određenoj grupi važnu ulogu igra i broj leukocita u krvi, odsustvo translokacija t(9;22), t(4;11), t(1;19) i t(8;14). Translokacija (1;19) je izuzetno rijetka, dok translokacija (8;14) karakteriše ALL3 leukemiju od koje oboljeva svega oko 1% djece. Važno je i to da je akutna leukemija porijeklom od B-limfocita. Pacijenti koji su svrstani u visokog rizika imaju najčešće jednu od gore pobrojanih translokacija, dok bolesnici sa srednjim rizikom, ne zadovoljavaju neki od kriterija za standardni rizik.

Na osnovu ove podjele određuje se vrsta i trajanje terapije. Liječenje počinje tzv. indukcijskom fazom ili uvodnim liječenjem, kad se pacijent pokušava dovesti u potpunu remisiju. Petnaesti i trideseti dan liječenja uzima se uzorak koštane srži da se vidi kako pacijent reaguje na liječenje i da bi se, ako pregled koštane srži bude nepovoljan, terapija mogla korigovati. U troku ovog dijela terapije vrši se i preventivno liječenje mozga oboljelog od mogućih infiltrata leukemijskih stanica, kako je ranije napomenuto, a kod muške djece se dodatno zrače i testisi u koje isto tako citostatici teško prolaze. Odgovarajućim protokolom liječenja nakon 33 dana kod oko 97% djece postiže se potpuno povlačenje bolesti. Kod djece visokog rizika koja imaju jednu od navedenih translokacija nakon 33 dana liječenja pristupa se alogenoj transplantaciji matičnih stanica krvi, ili ako se ne može naći tkivno podudarni donor, liječnici se odlučuju na autotransplantaciju. Alogena transplantacija se radi i kod one djece kod koje nakon 33 dana nije postignuta potpuna remisija, bez obzira kojoj rizičnoj grupi pripadaju. Nakon postignute remisije slijedi terapija održavanja koja traje od jedne do tri godine, prosječno dvije, što zavisi o karakteru leukemije.

Relaps bolesti

Kompletno povlačenje bolesti (remisija) ne znači i izliječenje i sljedeći posao liječnika je potraga za mogućim preostalim stanicama leukemije, odnosno traženje minimalne ostatne bolesti (MOB). Ovo je važno, jer ako je bolest pobjeđena, onda je nepotrebno davanje visokih doza citostatika, koji, kao što znamo štete organizmu, dok otkriće leukemijskih stanica znači da se mora nastaviti sa agresivnijom citostatskom terapijom. To se radi, jer se iz preostalih leukemijskih stanica ponovo može razviti leukemija, što se naziva relaps bolesti. Relaps se najčešće razvija iz zaostalih leukemijskih stanica mozga, testisa i bubrega. Kod leukemijskog relapsa koriste se izrazito agresivna kemoterapija, jer je nakon ponovnog vraćanja bolesti, puno teže postići ponovno povlačenje bolesti. I kod relapsa bolesti jedan od izbora liječenja je presađivanje matičnih stanica koštane srži.

Prosjeck izliječene djece od ALL u razvijenim zemljama je oko 70%, zavisno o kojoj rizičnoj grupi se radi. U grupi sa standardnim rizikom prosjeck izliječene djece je oko 80%, dok se kod djece sa visokim rizikom potpuno izliječenje može očekivati kod oko polovine oboljelih. Kod AML procenat izliječenih je nešto niži i kreće se od 65% kod standardne grupe, do 35% izliječenih kod one djece koja pripadaju visoko rizičnoj grupi.