

Kronične 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

Od ukupnog broja oboljelih kod kojih se izvrši alogena transplantacija matičnih stanica krvi, gotovo polovina otpada na oboljele od kronične mijeloične leukemije(KML) i aplastične anemije. U okviru opisa KML, reći ćemo nešto i o tome kako je nastao prvi lijek koji ciljano djeluje isključivo na ćelije raka. Radi se o lijeku koji se danas proizvodi pod imenom Gleevek i koristi se za liječenje kronične mijeloične leukemije i jednog teškog tumora probavnog sistema poznatog pod imenom gastrointestinalni stromalni tumor (GIST).

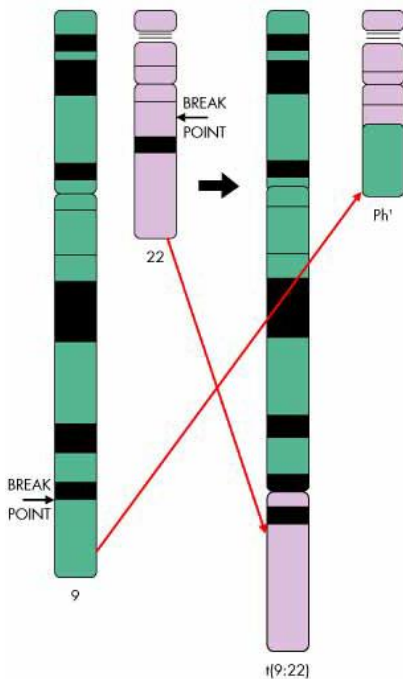
Kronična mijeloična leukemija (KML)

Kroničnu mijeloičnu leukemiju (u daljem tekstu KML) karakteriše pretjerano razmnožavanje svih stanica granulocitne loze. Radi se o najbolje izučenoj malignoj bolesti krvi, ali uprkos tome nema odgovarajućeg lijeka koji bi mogao dovesti do potpunog izlječenja i jedini način liječenja kod kojeg se može očekivati pobjeda nad ovom bolešću je alogena transplantacija matičnih stanica krvi. KML se razvija kao posljedica poremećaja matične stanice krvi, usljed čega dolazi do pojačane proizvodnje uglavnom leukocita mijeloidne loze (granulocita). Bolest prolazi kroz tri faze. Prva faza je relativno benigna i kod većine bolesti se otkriva sasvim slučajno, prilikom rutinskih pregleda krvi. Osim visokog broja leukocita, kod oboljelog se zapaža uvećanje slezine i često jetre. Za razliku od akutnih leukemija gdje u krvotoku dominiraju nezrele krvne stanice, odnosno preteče zrelih oblika leukocita (blasti), kod kronične mijeloične leukemije leukociti su zreli, ali na njima su uočene određene nepravilnosti.. U ovoj fazi bolesti liječnici uglavnom prate stanje leukocita i pokušavaju kontrolisati njihov broj najčešće lijekom hidroksiurejom (Litarit) ili alfa – interferonom. Ova kronična faza traje od jedne do tri godine, a zatim dolazi do ubrzane ili akcelerijske faze, kad broj leukocita raste i pojavljuje se sve više nezrelih oblika krvnih stanica. Krajnji stadij je blastna kriza, koju karakteriše visok procenat nezrelih krvnih stanica i koja po svojim karakteristikama odgovara akutnoj leukemiji.

KML je dosta rijetka bolest. Broj oboljelih kreće se oko 2 na 100 000 stanovnika. Oboljevaju uglavnom osobe između 20 i 50 godina života, ali i djeca. Njeno izučavanje doprinjelo je boljem shvatanju mehanizma nastanka drugih malignih bolesti krvi, ali i nastanku raka uopšte. 1960. godine otkriveno je da preko 90% oboljelih od KML ima izraženu hromozomsku anomaliju. Ta promjena otkrivena je u vidu spajanja odlomljenog kraka sa 9. hromozoma na 22. hromozom. Dakle radi se o translokaciji t (9;22) i hromozom koji nastaje kao posljedica ove translokacije naziva se Filadelfija hromozom (Ph-hromozom. Translokacija nastaje zbog lomljenja hromozoma. Odlomljeni dio se vezuje za drugi hromozom i tom prilikom na mjestu spajanja stvara se gen koji normalno ne postoji u čovjeku, a može biti, zavisno od mjesta spajanja, odgovoran za neke promjene koji dovode do pojave raka. Kod translokacije 9;22, nastaje gen čiji produkt (bjelančevina) dovodi do stalnog umnožavanja ćelija i koji ometa

popravljanje djelova gena koji su oštećeni djelivanjem zračenja ili kemikalija. Posljedica je stalna proizvodnja ćelija granulocitne loze, koja se otkriva pregledom krvi, kao i gomilanje grešaka u genima zbog nemogućnosti popravka.

Slika 1 Nastanak Filadelfija hromozoma (Ph pozitivna KML)



Glivek (Gleevec)

Nakon otkrića hromozomskog defekta koji dovodi do nastanka KML, daljnja ispitivanja su bila usmjerena na traženje lijeka koji bi blokirao djelovanje novonastale bjelančevine, što bi dovelo do kvalitetnijeg liječenja bolesti.

Poslije višegodišnjeg rada sintetizirana je supstanca koja blokira novonastalu bjelančevinu odgovornu za nastanak KML i njen maligni karakter. Lijek je nazva Glivek (Gleevec). Vrijednost Gliveka je u tome, da je to prvi preparat koji djeluje ciljano samo na bjelančevinu koja je odgovorna za nastanak KML, i uzrokuje vrlo blage nuspojave, za razliku od citostatika koji svojim djelovanjem ugrožavaju zdravlje oboljelih i zbog toga je njihova upotreba ograničena. Od ukupnog broja oboljelih od KML sa pozitivnim Ph-hromozomom, Glivek je povoljno djelovao čak kod 98% oboljelih, a za oko 30 dana od primjene lijeka dolazi do vidnog poboljšanja. Sintezom Gliveka otvoreno je novo poglavlje u borbi protiv raka, jer je to prvi u nizu takozvanih

„ pametnih,„ lijekova koji djeluje direktno na ćelije raka, dok normalno tkivo ostaje pošteđeno. Nuspojave kod upotrebe Gliveka su bolovi u mišićima, mučnina i proljev. Djelotvornost Gliveka je bitno bolja u početnoj fazi bolesti, mada se lijek pokazao relativno djelotvoran i kod akceleracijske faze . Korištenje ovog lijeka u posljednjoj fazi bolesti tzv. blastna kriza dobar odgovor je bio kod oko polovine oboljelih, ali nakon kratkog vremena dolazi do povratka bolesti.

U prošlom broju smo govorili da se kod akutnih limfatičkih leukemija (ALL) takođe može naći translokacija t (9;22) i kod ove leukemije jedini izbor liječenja je alogeno presađivanje koštane srži. Translokacija (9;22) koja se dijagnosticira kod akutne limfatičke leukemije, nije istog karaktera kao ova kod KML. Radi se o tome da je produkt translokacije kod ALL proizvodnja nešto kraće bjelančevine sa drugim svojstvima, koja svojim djelovanjem čini ALL otpornu na kemoterapiju i omogućuje joj brzi rast. Ipak , bez obzira na ove razlike i ovu leukemiju liječnici su pokušali liječiti Glivekom. Oko 70% oboljelih je dobro odgovorilo na ovo liječenje, ali se kod svih za oko 3 mjeseca bolest ponovo vratila.

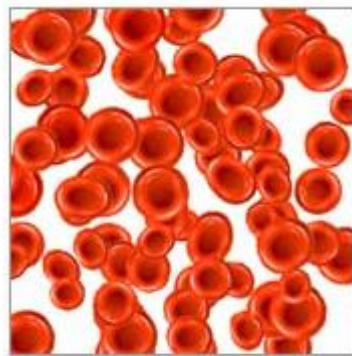
Rak se od lijekova koji na njega djeluju brani. To je redovita pojava. Tako, kod akutnih leukemija koje se vrata nakon liječenja, redovito dolazi do otpornosti na citostatike, koji su se do tada pokazali djelotvorni. Ćelije leukemije koje su preživjele prvi tretman citostatika su se izmjenile i postale su otpornije na dotadašnje liječenje i liječnici kod povrata bolesti obično koriste druge kombinacije citostatika.

Kod Gleeveka se dešava slična stvar. Ćelije KML koje su preživjele djelovanje Gleeveka, mijenjaju svoj karakter, što ih čini otpornim na daljnje djelovanje lijeka.

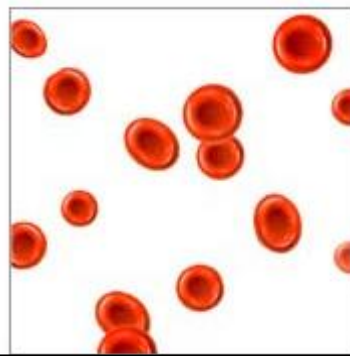
Najčešće se ćelije raka od lijeka brane pojačanom produkcijom bjelančevine, tako da lijek jednostavno ne može da blokira sve novonastale bjelančevine i leukemija se nastavlja razvijati bez obzira na uzimanje povećane količine lijeka, tako da je i dalje jedini način liječenja KML kod kojeg se može očekivati i izliječenje transplantacija matičnih stanica od tkivno podudarnog donora.

Aplastična anemija

Aplastična anemija je bolest koju karakteriše nedostatak stanica svih krvnih loza: eritrocita, leukocita i trombocita. Ovakav oblik anemije naziva se i pancitopenija i često je prvi znak akutnih leukemija, o čijim simptomima ćemo govoriti kasnije. Nastaje kao posljedica izrazito smanjene normalne zapremine koštane srži, koja je u većoj ili manjoj mjeri zamijenjena masnim tkivom. Funkcionalni dio koštane srži kod oboljelih uglavnom stvara normalne stanice krvi, ali je on redovito nedovoljan, kao što je prokazano na slici 2.



a) normalna krv



b) krv osobe oboljele od aplastične anemije

Aplastična anemija može biti urođena i stečena. Urođena aplastična anemija je dosta rijetka i ona se pojavljuje vezano za još neke genske anomalije. Tipične bolesti kod kojih se javlja urođena aplastična anemija je Fankonijeva bolest.

Osim aplastične anemije karakteristika Fankonijeve bolesti je i gluhoća, duševna zaostalost i nenormalan razvoj bubrega. Danas su sve veći problem stečene aplastične anemije. Broj oboljelih se stalno povećava, a razlog tome su sve veći broj ljudi izloženih različitim oblicima zračenja, kao i prisustvo u našoj neposrednoj okolini velikog broja broja hemijskih spojeva od kojih neki djeluju vrlo toksično na koštanu srž. Među njima su i neki lijekovi. Tako na primjer propil-tiouracil (PTU), koji se koristi kod hipertireoze (pojačan rad štitnjače), kod manjeg broja ljudi može da izazove propadanje (aplaziju) koštane srži i do pojave simptoma karakterističnih za aplastičnu anemiju. Već smo spomenuli da lijekovi koji se koriste u kemoterapiji izrazito štetno djeluju na koštanu srž, izazivaju njeno propadanje, mogućnost nastajanja sekundarnih malignih tumora, ali i aplastičnu anemiju. Međutim kod većine oboljelih, nakon prestanka uzimanja citostatika, koštana srž se oporavi i uglavnom normalno nastavlja proizvodnju krvnih stanica. Benzen i hloramfenikol, koji su označeni kao faktor rizika za nastanak leukemija , takođe su odgovorni i za nastanak aplastične anemije.

Od inektivnih uzročnika treba spomenuti oboljele od virusnog hepatitisa, kod kojih je relativno često dijagnosticirana manji ili veći stepen aplastične anemije. Nije jasno da li je uzrok tome samo djelovanje virusa na koštanu srž ili zbog oštećenja jetre koje virus uzrokuje, ona nije u stanju da razgrađuje otrove i lijekove koji onda uzrokuju aplaziju koštane srži.

Simptomi aplastične anemije su umor, pospanost i lupanje srca, zbog nedostatka crvenih krvnih zrnaca , zatim krvarenja i rane koje sporo zarastaju, zbog manjka

trombocita i česte infekcije zbog nedostatka leukocita. Ovi simptomi se mogu javiti pojedinačno, ili što je češće udruženo. Dijagnoza se postavlja na osnovu pregleda krvi i koštane srži, a bolest izaziva smrt u roku od 1 – 3 mjeseca ako se ne liječi. Izuzetak su aplastične anemije izazvane djelovanjem citostatika, gdje se kod većine koštana srž oporavi, ali dok se to ne desi oboljeli redovito moraju primati krvne derivate (transfuzija krvi) i visoke doze antibiotika, da bi se spriječile infekcije. Jedino liječenje koje može dovesti do izliječenja aplastične anemije je alogena ttransplantacija koštane srži. Procenat izliječenja oboljelih ovom metodom već je dostigao 80%. Bez ovog liječenja svi oboljeli sa izrazitom aplastičnom anemijom bi umrli.