

## NASTAVNI TEKST

## Leukemije

Napisala: prim. dr. sc. Ana Planinc-Peraica

Ilustracije: Ljubaznošću mr. sc. Ike Kardum-Skelin, Citološki laboratorij KB "Merkur"

Kao posebni klinički poremećaj prvi je leukemije opisao Virchow između 1939. i 1945. godine. Nazvao ga je leukemijom radi bijele boje krvi bolesnika sa temperaturom, općom slabošću i povećanim limfnim čvorovima. Od tada razvile su se mnoge sofisticirane pretrage na temelju kojih su klasificirane leukemije.

**Leukemije su neoplastičke (tumorske) proliferativne bolesti krvnih stanica. Obilježje leukemija je nakupljanje različitih oblika nezrelih ili zrelih krvnih stanica u koštanoj srži i perifernoj krvi i potiskivanje normalne hemocitopoeze, te infiltracija takvim leukemijskim stanicama u jetri, slezeni i limfnim čvorovima, ali i u bilo kojem drugom organu uključujući i središnji živčani sustav.**

Na temelju zrelosti leukemijskih stanica klasificiraju se leukemije u **akutne** ili **kronične**. Kod **akutne** leukemije simptomi bolesti traju kratko i mnogo je nezrelih oblika stanica u koštanoj srži i/ili perifernoj krvi. Kod **kroničnih** leukemija simptomi bolesti traju dugo, a u koštanoj srži i/ili perifernoj krvi bolesnika nalaze se većinom zrele stanice. Kod obe grupe najčešće je povećan broj leukocita u krvi, ali može biti i smanjen. Očekivano preživljenje neliječenih akutnih leukemija je nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, dok je očekivano preživljenje neliječenih kroničnih oblika leukemija više mjeseci do mnogo godina nakon dijagnoze.

**Klasifikacija leukemija.** Iako je Virchow podijelio leukemije u dvije grupe na temelju prisutnosti povećanih limfnih čvorova u leukemije s povećanim limfnim čvorovima i grupu leukemija bez povećanih limfnih čvorova (pitajte se zašto u medicini sve počinje s Virchowom, kao što u umjetnosti, kulturi i znanosti sve počinje sa starijim Egipćanima; e to je da Vam ovaj tekst ne bi bio suhoparan kao što bi mogao biti) danas se leukemije dijele na temelju morfologije predominantnih krvnih stanica, dodatnih pretraga i kliničkih kriterija. Koristilo se je više klasifikacija leukemija. U zadnje vrijeme je prihvaćena klasifikacija leukemija Svjetske zdravstvene organizacije (2000.g.).

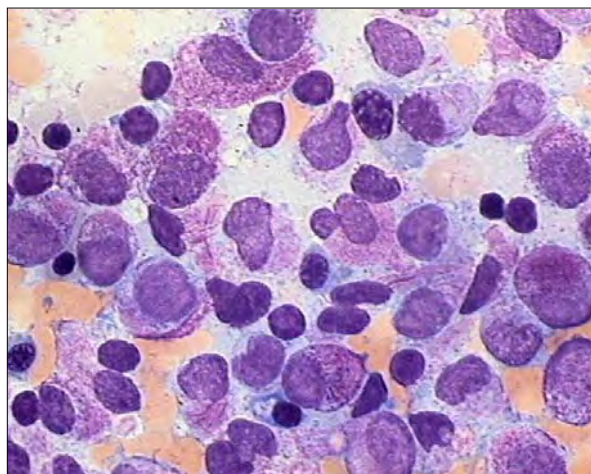
## Akutne leukemije

Akutne leukemije (AL) su heterogena grupa neoplazmi koje zahvaćaju neusmjerene ili dijelom usmjerene hematopoetske matične stanice. Preostala sposobnost diferencijacije je temelj

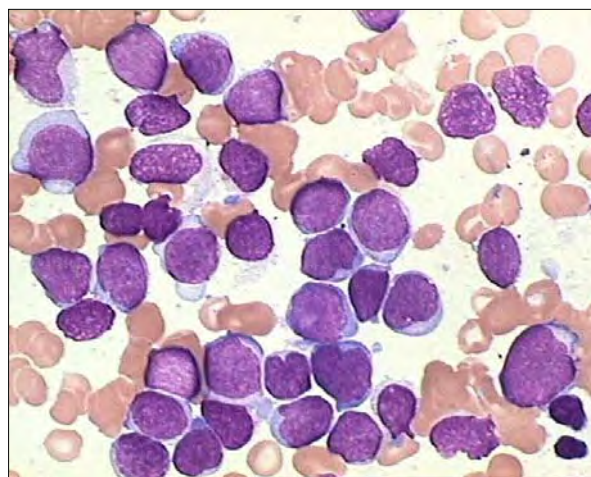
fenotipske klasifikacije. Prema vrsti tumorski promjenjenih stanica AL se dijele u **mijeloične** (AML) i **limfatične** (ALL), ali se razlikuju i na temelju kliničke slike, morfoloških, imunofenotipskih i citogenetskih obilježja.

**Incidencija** AML iznosi 2,3 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje i raste sa životnom dobi. ALL je najčešća tumorska bolest djece na koju otpada oko 30% svih malignih bolesti dječje dobi. U odrasloj dobi medijan pojave ALL je životna dob od 30 do 40 godina.

**Etiologija.** Smatra se da određene kromosomske promjene (Downov, Klinefelterov, Patau



Slika 1. Citološki razmaz koštane srži bolesnika s akutnom mijeloičnom leukemijom



Slika 2. Citološki razmaz koštane srži bolesnika s akutnom limfatičnom leukemijom

sindrom), nasljedne bolesti s povećanom fragilnošću kromosoma (Fanconijeva anemija, Bloomov sindrom, ataksija teleangiektazija, Kostmanov sindrom), virusi (HTLV-I), izlaganje radijaciji, kemijskim spojevima (benzenu koji se koristi kao otapalo u kemijskoj, farmaceutskoj proizvodnji, te industriji plastike i gumenih proizvoda i drugim utjecajima na radnom mjestu u industriji), primjena citostatika (alkilirajući citostatici, nitrozourea, prokarbazin) povećavaju rizik nastanka AL. Preživjeli nakon eksplozije atomskih bombi u Japanu imali su veću incidenciju nastanka mijeloidnih leukemija.

**Patogeneza.** AL su klonalne bolesti, a nastaju nakon genetskog oštećenja u matičnoj stanici. Poremećajem kromosoma dolazi do patološke ekspresije staničnih onkogeni koji kontroliraju rast stanica i dovode do rasta leukemijskog klon koji potiskuje normalnu hemocitopoezu i postepeno infiltrira koštanu srž i druga tkiva i organe. Stanični onkogeni aktiviraju se s nekoliko mehanizama: retrovirusnom transdukcijom, delecijom i insercijom kromosoma, amplifikacijom gena, a kod limfatičnih leukemija i preuređenjem gena. Maligna transformacija može nastati na različitoj razini diferencijacije matičnih stanica.

**Klasifikacija.** Akutne leukemije klasificiraju se u podgrupe na temelju morfoloških, citokemijskih, imunofenotipskih, citogenetskih i molekularnih metoda analiza.

**Morfološka i citokemijska klasifikacija.** Dijagnoza AML odnosno ALL postavlja se kad je u perifernoj krvi i/ili koštanoj srži prisutno više od 20% mijeloblasta (Slika 1) odnosno limfoblasta (Slika 2). Subklasifikacija akutnih leukemija osim morfološkog izgleda blasta uključuje i citokemijske i/ili imunocitokemijske analize u dvojbenim slučajevima. Klasifikacija FAB temelji se na morfološkom izgledu i citokemijskim analizama blasta (klasifikacija francusko-američko-britanskih patologa) koja dijeli AML u 8 kategorija. Neki oblici leukemija su vrlo rijetki, npr. M6 i M7 prema klasifikaciji FAB (Tablica 1). Prema klasifikaciji FAB razvrstavale su se ALL u 3 grupe, L1, L2 i L3.

**Molekularna klasifikacija.** Prema morfološkim, citokemijskim analizama, molekularnim metodama analiza i kliničkim karakteristikama (npr. ranije liječenje) klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije dijeli AML u 4 glavne grupe (tablica 1). Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije ALL se ubraja u limfatične neoplazme i zajedno sa limfoblastičnim limfomom predstavlja neoplazme prekursora, a prema molekularnim metodama analiza dijele se u 3 grupe (Tablica 3).

Tablica 1. Klasifikacija akutne mijeloidne leukemije

FAB klasifikacija	
M0	leukemija s minimalnom diferencijacijom
M1	mijeloblastična leukemija bez sazrijevanja
M2	mijeloblastična leukemija sa sazrijevanjem
M3	hipergranularna promijelocitna leukemija
M4	mijelomonocitna leukemija
M5	monocitna leukemija
M6	eritroleukemija
M7	megakarioblastna leukemija
Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije	
I.	AML s povratnim citogenetskim translokacijama <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ AML sa t(8;21) (q22;q22); AML1 (CBF<math>\alpha</math>)/ETO</li> <li>◆ Akutna promijelocitna leukemija [AML sa t(15;17) (q22;12 i varijante; PML/RAR<math>\alpha</math>)]</li> <li>◆ AML sa abnormalnim eozinofilima u koštanoj srži [inv16 (p13q22) ili t(16;16)(p13;q22) CBF<math>\beta</math>/MYH1]</li> <li>◆ AML s promjenom 11q23 (MLL)</li> </ul>
II.	AML s višelinijском displazijom <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ s ranije prisutnim mijelodisplastičnim sindromom</li> <li>◆ bez ranijeg mijelodisplastičnog sindroma</li> </ul>
III.	AML i mijelodisplastični sindrom, sekundarno nastala nakon liječenja <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ nastala nakon liječenja alkilirajućim citostaticima</li> <li>◆ nakon epipodofilotoksina</li> <li>◆ drugi oblici</li> </ul>
IV.	AML koja nije drugdje klasificirana <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ AML s minimalnom diferencijacijom</li> <li>◆ AML bez sazrijevanja</li> <li>◆ AML sa sazrijevanjem</li> <li>◆ akutna mijelomonocitna leukemija</li> <li>◆ akutna eritroleukemija</li> <li>◆ akutna megakariocitna leukemija</li> <li>◆ akutna bazofilna leukemija</li> <li>◆ akutna panmijeloza sa mijelofibrozom</li> </ul>

Imunofenotipizacija se izvodi tako da se stanice obilježe monoklonalnim antitijelima nakon što se vežu za antigene na površini stanica i tada analiziraju u protočnom citometru. Kromosomske analize leukemijskih stanica daju nam najvažnije prognostičke parametre.

Tablica 3. Podjela ALL prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije

neoplazme B-prekursora  
neoplazme T-prekursora  
Burkittov limfom/leukemija Burkittovih stanica

**Klinička slika.** Klinička slika je posljedica je potiskivanja normalne koštane srži leukemijskim stanicama i infiltracije organa leukemijskim stanicama.

**Simptomi** bolesti mogu se postepeno razvijati ili nastaju naglo zbog anemije, leukocitoze, leukopenije ili trombocitopenije. Bolesnici se tuže na umor ili slabost, ponekad na bolove u kostima, kašalj ili glavobolju. Česti su gubitak apetita i smanjenje na tjelesnoj težini. U samo 10% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze prisutna je povišena temperatura sa ili bez znakova infekcije. Ostali simptomi su modrice (ovdje se radi o simptomima jer ih bolesnik sam opaža, ali to je ujedno i znak bolesti jer ih kod pregleda i liječnik otkriva) i krvarenje.

**Klinički znakovi** kod dijagnoze su temperatura, splenomegalija, hepatomegalija, limfadenopatija, bolnost sternuma, te znakovi infekcije i krvarenja. Kod AML-M3 mogu biti prisutni znakovi krvarenja iz probavnog trakta, pluća ili intrakranijalno krvarenje. Infiltracija leukemijskim blastima u gingive, kožu, meka tkiva ili meninge karakteristična je za monocitne podvrste AML (M4 i M5).

**Hematološki nalazi.** Akutne leukemije obilježene su pojavom leukemijskih stanica – blasta (mijeloblasta ili limfoblasta) u perifernoj krvi i koštanoj srži. **Anemija** je često prisutna, a nastaje zbog krvarenja i zbog potiskivanja normalne eritropoeze u koštanoj srži leukemijskim blastima (zbog toga je smanjen i broj retikulocita), povećanog razaranja eritrocita (znači prisutna je komponenta hemolize), ali i zbog krvarenja. Iako je često povećan ukupni broj **leukocita** u krvi (obično iznosi oko  $15.0 \times 10^9/L$ , u 1/5 bolesnika je ekstremno povećan, veći je od  $100.0 \times 10^9/L$ ), broj leukocita može biti u granicama normalnih vrijednosti ili čak snižen. U manje od 5% bolesnika u perifernoj krvi ne može se otkriti blaste. Često je prisutna i **trombocitopenija** (u 2/3 bolesnika).

**Pretrage koje se izvode prije liječenja.** Kod sumnje na AL treba brzo učiniti pretrage da bi se što prije započelo liječenje. Za postavljanje dijagnoze osim anamneze i fizikalnog pregleda potrebno je učiniti laboratorijske pretrage – hematološke (SE, CKS, Hb, Hkt, MCV, MCH, MCHC, Rtc, L, leukogram citološki, Tr), biokemijske (GUK, elektroliti, urea, kreatinin, urati, testovi jetrenih funkcija, LDH, Ca, P, bilirubin,

ukupne bjelančevine i elektroforeza serumskih bjelančevina), testove koagulacije, citološku punkciju i biopsiju koštane srži. Porijeklo leukemijskih stanica utvrđuje se na temelju morfoloških obilježja, ali tek dodatnim citokemijskim, imunofenotipskim, citogenetskim i molekularnim genetskim analizama može se utvrditi stanična linija koja je zahvaćena i stupanj zrelosti leukemijskih stanica. Potrebno je učiniti pretrage kojima će se utvrditi stanje pojedinih organskih sustava (kardiovaskularnog, respiratornog, funkcija jetre i bubrega). Također treba utvrditi da li postoje čimbenici koji imaju prognostičku vrijednost za postizanje kompletne remisije ili njezino trajanje.

**Prognostički čimbenici.** Prognostički čimbenici se određuju da se utvrdi da li bolesnik ima rizične čimbenike zbog kojih se teže postiže kompletna remisija (KR) ili terapijski odgovor kraće traje. Bolesnike koji nemaju loše prognostičke čimbenike liječi se standardnom terapijom, a one sa rizičnim čimbenicima koji ukazuju na teže postizanje KR agresivnijim oblicima liječenja.

KR je stanje bez znakova akutne leukemije postignuto liječenjem. Utvrđuje se pretragama perifere krvi i koštane srži i mora trajati najmanje 4 tjedna. Kriteriji za postizanje kompletne remisije su slijedeći: u perifernoj krvi mora biti  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  neutrofila i  $\geq 100.0 \times 10^9/L$  više trombocita i bez blasta u perifernoj krvi. U koštanoj srži broj blasta mora biti manji od 5%. U toku regeneracije koštane srži neposredno nakon provedene kemoterapije u koštanoj srži ponekad je teško razlikovati regeneracijske blaste (tzv. "normalne blaste") od leukemijskih, pa u toj fazi ponekad treba tijekom nekoliko dana ponoviti citološku analizu koštane srži da se utvrdi da li je povećan broj blasta posljedica regeneracije koštane srži (u opetovanom punktatu smanjuje im se broj) ili se radi o leukemijskim blastima (u opetovanom punktatu broj im raste).

Mnogi čimbenici utječu na vjerojatnost postizanja KR. Kod AML loši prognostički čimbenici su životna dob veća od 60 godina, kronične bolesti, loše opće stanje bolesnika kod dijagnoze, neke kromosomske aberacije npr. del(5q), -7, i abnormalnosti koje zahvaćaju 12p, inv(3), dulje razdoblje sa anemijom, leukopenijom i/ili trombocitopenijom (dulje od mjesec dana prije postavljanja dijagnoze), te ekstremno veliki broj leukocita. Osim navedenih čimbenika koji se utvrđuju prije početka liječenja i tijekom liječenja procjenjuje se vjerojatnost postizanja remisije. Tako će bolesnici u kojih brzo nestaju blasti iz periferne krvi i koštane srži nakon početka liječenja imati bolju prognozu postizanja remisije nego oni u kojih broj blasta ostaje velik. Kod ALL loši prognostički

čimbenici su starija životna dob, velika tumorska masa, meningeoza sa simptomima, neke kromosomske promjene npr. t(9;22), t(14;11), B-stanična leukemija i tumorski oblik bolesti.

**Liječenje** se provodi citostaticima u dvije faze. U prvoj fazi primjenjuje se tzv. uvodna terapija (ili "indukcijska terapija", bolesnika uvodimo u remisiju) i terapija nakon postizanja remisije (tzv. "terapija održavanja") cilj koje je remisiju održati. U bolesnika sa ALL provodi se profilaksa infiltracije CNS-a odnosno liječenje infiltracije CNS-a kad je ona prisutna.

**Uvodna terapija** provodi se s više citostatika. Najčešće se bolesnici sa AML (sve podvrste prema klasifikaciji FAB, osim M3) liječe citozin arabinozid i neki od antraciklinskih lijekova (npr. daunorubicin ili idarubicin), a protokol liječenja se naziva "3 + 7". Naime citozin arabinozid se primjenjuje kroz 7, a antraciklinski citostatik 1., 2. i 3. dan terapije. U nekim protokolima citozin arabinozid primjenjuje se 10 dana u standardnim dozama ili pak velike doze tog lijeka. Ukoliko je postignuta djelomična remisija (broj blasta u koštanoj srži se smanjio za više od 50% od početnih nalaza, ali je još uvijek veći od 5%) daje se još jedan ciklus navedene terapije. KR se postiže kod 60 do 80% bolesnika. ALL se liječi kombinacijom daunorubicina, vinkristina i ciklofosfamida uz kortikosteroide uz istovremenu profilaksu infiltracije leukemijskim stanicama u CNS (zračenjem, primjenom metotreksata intratekalno). KR se postiže kod 75 do 80% bolesnika.

**Potporno liječenje** obuhvaća mjere koje pomažu bolesniku da prebrodi granulocitopeniju i trombocitopeniju koja može trajati nekoliko tjedana. Kod dijagnoze bolesniku se postavi u sterilnim uvjetima intravenozni kava kateter ili femoralni kateter kroz kojega će primati citostatsku terapiju, transfuziju krvnih derivata, te infuzije i ostale lijekove. Ako se pravilno održava može ostati na mjestu postavljanja i funkcionirati više tjedana.

Anemija (kad je koncentracija Hb <80 g/L, a bez znakova aktivnog krvarenja ili diseminirane intravaskularne koagulacije) i trombocitopenija korigiraju se transfuzijama koncentrata eritrocita odnosno trombocita. Transfuzijama koncentrata trombocita (primjenjuje se 1 doza koncentrata trombocita na 10 kg tjelesne težine) održava se broj trombocita u granicama od  $10.0 \times 10^9/L$  do  $20.0 \times 10^9/L$ . Ako bolesnik ima temperaturu, znakove krvarenja ili diseminirane intravaskularne koagulacije broj trombocita mora biti veći. Primjenjuje se koncentrat trombocita od više davatelja, ali ako kod bolesnika ne dolazi do zadovoljavajućeg porasta broja trombocita nakon transfuzije daju mu se koncentri trombocita od HLA-tipiziranog davatelja. Da se izbjegne

aloimunizacija primjenjuju se i pripravci koncentrata trombocita koji su filtrirani (s malim brojem leukocita).

Provode se mjere koje smanjuju učestalost nastanka infekcija. Bolesnika se izolira (tzv. obrnuta izolacija), striktno se provode higijenske mjere (ispiranje usne šupljine, toaleta kože, selektivna intestinalna dekontaminacija norfloksacinom i ketokonazolom ili nistatinom). Kod neutropenije i febriliteta započinje se empirijska primjena antibiotika širokog spektra, a nakon što budu gotovi nalazi mikrobiološke obrade mijenja se antibiotik prema mikrobiološkom nalazu.

Prije početka uvodne terapije bolesnika treba hidrirati infuzijama, diureticima pospješiti promet tekućinama, te dati alopurinol. Naime često su urati u krvi povišeni i povećani je rizik nastanka sindroma lize tumora i renalne insuficijencije.

**Terapija konsolidacije.** Nakon postignute KR provodi se terapija konsolidacije cilj koje je eradikacija preostalih leukemijskih stanica. Kod AML primjenjuju se lijekovi kao kod uvodne terapije (citozin arabinozid u velikim dozama sa antraciklinima ili amsakrinom), a kod ALL ciklusi intenzivne terapije kao kod konsolidacije AML, te male doze citostatika kao terapija održavanja koja se provodi 3 do 4 godine.

**Promijelocitna leukemija (M3)** liječi se transretinoičnom kiselinom (ATRA), peroralnim lijekom koji inducira diferencijaciju leukemijskih stanica koje imaju t(15;17). Bolesnici s AML-M3 kod dijagnoze imaju znakove DIK-a. Primjenom ATRA nestaju znakovi DIK-a i postiže se kratkotrajna remisija. Zbog toga se u terapiju dodaju i citozin arabinozid i daunorubicin.

**Transplantacija koštane srži** je najdjelotvornija metoda liječenja, a izvodi se u prvoj ili drugoj remisiji bolesti što ovisi o tipu leukemije i prognostičkim čimbenicima. U osoba mlađih od 45 godina koji imaju HLA podudarnog davatelja koštane srži provodi se transplantacija alogenične, a u ostalih transplantacija autologne koštane srži.

## Kronične leukemije

### Kronična mijeloična leukemija

Kronična mijeloična leukemija (KML) je klonalna bolest pluripotentne matične stanica hematopoze koja ima recipročnu translokaciju između 9. i 22. kromosoma. Dolazi do umnažanja stanica mijeloidne loze, a očituje se leukocitozom. Neliječena KML progredira iz kronične u akceleriranu fazu i konačno u blastičnu krizu (po kliničkim i laboratorijskim nalazima slična akutnoj leukemiji).

**Incidencija** iznosi 1.3 na 100.000 stanovnika godišnje, nešto češća je u muškaraca. Incidencija postepeno raste sa porastom životne dobi, a nakon 45. godine incidencija naglo raste.

**Etiologija.** Povećana je bila incidencija nastanka bolesti u preživjelih nakon eksplozije atomskih bombi u Japanu. Ne nalazi se uzročno-posljedična povezanost s prethodnim liječenjem alkilirajućim citostaticima.

**Patofiziologija.** Kronična mijeloična leukemija (KML) dijagnosticira se na temelju klonalne proliferacije hematopoetskih matičnih stanica koje imaju recipročnu translokaciju između 9. i 22. kromosoma. Ta translokacija dovodi do fuzije gena BCR na 22. kromosomu sa genom ABL smještenim na 9. kromosomu, te do njegove pojačane ekspresije i amplifikacije. Transkripcijom se stvara proizvod sa osobinama proteinske kinaze koja dovodi do fosforilacije tirozina. Taj gen postaje aktivan i stvara fuzijski protein BCR/ABL s aktivnošću enzima kinaze tirozina. Nenormalni kimerički gen bcr/abl odgovoran je za nastanak leukemije.

**Klinička slika** posljedica je učinka ekspandiranog klona leukemijskih stanica i potiskivanja normalne hematopoeze.

**Simptomi.** Bolest se razvija postepeno. U nekih osoba bolest se otkriva slučajno kod sistematskog pregleda. U simptomatskoj fazi bolesnici se tuže na umor, osjećaj slabosti ili gubitak na tjelesnoj težini. Ponekad imaju simptome zbog povećane slezene – osjećaj rane sitosti nakon obroka hrane, pritisak pod lijevim rebrenim lukom.

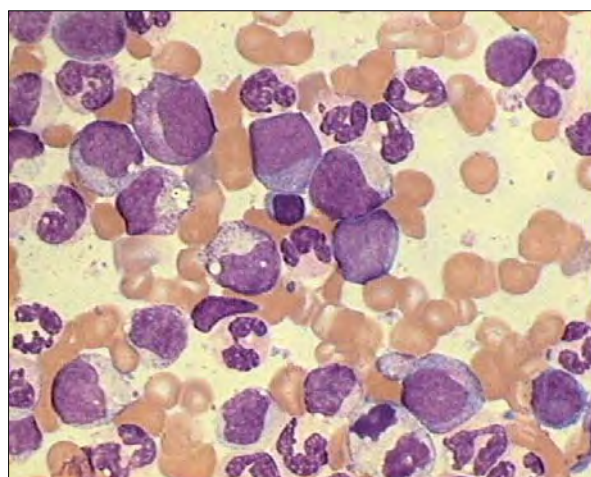
Kod progresije bolesti simptomi se pogoršavaju. Sada se javljaju temperature bez jasnog infektivnog uzroka, značajan gubitak na tjelesnoj težini, bolovi u kostima i zglobovima, krvarenje, tromboza i infekcije i refrakternost na dosadašnje liječenje. U trenutku postavljanja dijagnoze oko 10% bolesnika je u blastičnoj krizi ili u akceleriranoj fazi KML.

**Klinički znakovi.** Slezena je palpabilna kod 90% bolesnika kod postavljanja dijagnoze. Kod infarkta slezene čuje se perispleničko trenje i bolna je kod palpacije. Blijedilo kože opaža se kod anemije. Prsna kost može biti osjetljiva na palpaciju. Hematomi i krvarenja po sluznicama javljaju se kod jako velikog ili malog broja trombocita. Urični artritis i uratni mokraćni kamenci nastaju kod latentne urične dijateze. Pri ekstremno velikom broju leukocita, koji je zapravo rijedak, može nastaviti periferna vaskularna insuficijencija, reverzibilne smetnje disanja i priapizam.

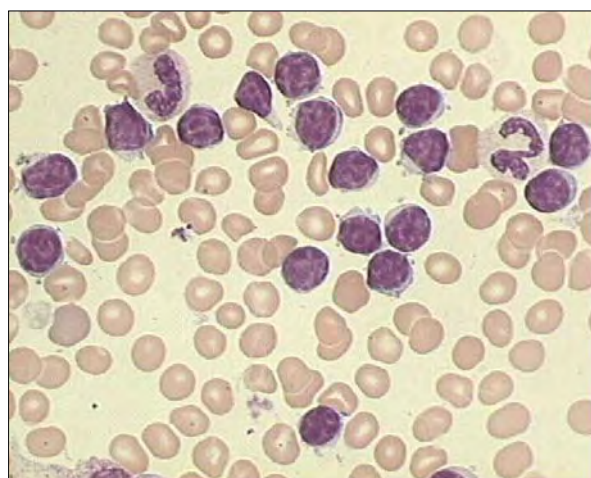
**Laboratorijski nalazi.** Povećan je broj leukocita u perifernoj krvi uz nešto nezrelih stanica granulocitne loze. Obično se u perifernoj krvi nađe manje od 5% mijeloblasta i manje od 10% mijeloblasta i promijelocita. Broj trombocita je

gotovo uvijek povećan, a prisutna je blaga normocitna normokromna anemija. Trombocitopenija je rijetko prisutna i obično se javlja u sklopu transformacije bolesti. Alkalna fosfataza u leukocitima je snižena, koncentracija serumskog vitamina B12 je povišena. U krvi povišena je koncentracija urične kiseline, povišena je aktivnost LDH, te pseudohiperkalijemija (in vitro se oslobađa kalij). U akceleriranoj fazi KML u perifernoj krvi povećan je broj bazofilnih granulocita. Oslobađanjem histamina kod bazofilije nastaju svrbež kože, proljevi i crvenilo kože.

**Citološki nalaz koštane srži.** Celularnost koštane srži je povećana zbog bujanja stanica mijeloične loze i megakariocita. Poremećen je odnos postotka stanica granulocitnog reda i eritrocita u koštanoj srži u korist stanica granulocitnog reda (Slika 3). Postotak blasta u koštanoj srži je normalan ili tek nešto povećan.



Slika 3. Citološki razmaz koštane srži bolesnika s kroničnom granulocitnom leukemijom



Slika 4. Citološki razmaz koštane srži bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom

**Kromosomske promjene.** Glavna značajka KML je translokacija t(9;22) (q34;q11) i u više od 90% bolesnika otkriva se u stanicama mijeloične loze. Philadelphia kromosom je povijesni naziv za tipičnu translokaciju kod KML, a označuje skraćeni kromosom 22 nastao recipročnom translokacijom genetskog materijala između dugog kraka kromosoma 9 i kromosoma 22. Navedenom translokacijom nastaje hibridni gen BCR-ABL koji kontrolira sintezu fuzijske bjelančevine BCR-ABL, aktivatora i sastavnog dijela enzima tirozin kinaze. Neki bolesnici imaju uz navedenu translokaciju istovremeno više translokacija pri čemu je zahvaćeno tri, četiri ili više kromosoma.

**Prognostički čimbenici.** Prognoza KML je varijabilna. Medijan preživljenja je oko 4 godine. U prve dvije godine očekivana smrtnost je 10%, a svake slijedeće godine 20%.

Negativni prognostički čimbenici su životna dob od 60 godina i više, slezena veća od 10cm ispod lijevog rebrenog luka, 3 % i više blasta u perifernoj krvi ili 5% blasta u koštanoj srži ili više, više od 7% bazofila u perifernoj krvi ili 3% bazofila u koštanoj srži, broj trombocita od  $700 \times 10^9/L$  ili više, te bilo koji od znakova akcelerirane faze.

**Liječenje.** Tipični oblici bolesti sa Philadelphia kromosomom liječe se imatinib mesilatom (zaštićeno ime Glivec, caps. a 100 mg) u početku bolesti. Bolesnici koji nisu adekvatno reagirali na tu terapiju zadovoljavajućim smanjenjem stanica koje imaju Ph kromosom u koštanoj srži liječe se hidroksiurejom, interferonom, odnosno transplantacijom koštane srži HLA podudarnog srodnika koji je davatelj koštane srži ili transplantacijom nesrodnog davatelja koštane srži.

**Liječenje blastične krize.** Provodi se liječenje kao kod akutnih leukemija. Ako je fenotip blasta mijeloičan primjenjuje se shema liječenja kao kod AML, a kao je fenotip blasta limfatičan, onda se primjenjuju lijekovi kao kod ALL. I kod jednog i kod drugog oblika blastične krize može se bolest vratiti u kronični oblik bolesti (kod limfatične blastične krize i kod 1/3 bolesnika) ali remisije traju kratko.

### Kronična limfocitna leukemija

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je klonalni poremećaj najčešće B-zrelih limfocita karakteriziran apsolutnom limfocitozom (više od  $5 \times 10^9/L$  limfocita u perifernoj krvi) i infiltracijom koštane srži s više od 30% malih limfocita. Klinički se bolest može manifestirati limfadenopatijom i splenomegalijom. U manje od 5% bolesnika bolest je T-staničnog porijekla.

Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije KLL je ubrojena u limfatične neoplazme zrelih (perifernih) limfocita B-staničnog porijekla. Osim

klasične KLL ovdje se ubrajaju i ne-Hodgkinovi limfomi malih zrelih limfocita, prolimfocitna leukemija B-staničnog porijekla, limfoplazmicitoidni limfom, splenični limfom B-stanica marginalne zone i trihroleukemija. Ovdje će biti riječi samo o leukemijskim oblicima bolesti, ne i o limfomima koji se po navedenoj klasifikaciji ubrajaju u istu kategoriju neoplazmi.

Od svih oblika KLL u više od 80% slučajeva radi se o tipičnom obliku – KLL B-staničnog porijekla.

**Incidencija** iznosi 3 do 4 novih slučajeva godišnje na 100.000 stanovnika. Češća je u muškaraca nego u žena, starije životne dobi. Medijan dobi kod dijagnoze iznosi više od 60 godina. U zapadnim zemljama ovo je najčešći oblik leukemije.

**Etiologija.** Uzrok bolesti je nepoznat. Predisponirajući čimbenici za nastanak KLL su genetski ili stečeni defekti, starija životna dob. Opažena je veća učestalost pojave bolesti u nekim obiteljima.

**Patogeneza.** U nastanku B-KLL dolazi do ekspanzije B-staničnog klona istovremeno s blokom u sazrijevanju stanica, pa stanice neoplastičnog klona ne sazrijevaju do zrelih i diferenciranih stanica. Tumorske stanice se nakupljaju u koštanoj srži i dijelom zadržavaju karakteristike normalnih stanica koje se nalaze na istom stupnju sazrijevanja. Prema morfološkim obilježjima leukemijske stanice kod KLL odgovaraju malim zrelim limfocitima. Imunofenotipske karakteristike leukemijskih stanica su CD5, CD19, CD23 pozitivne i CD10 negativne. Najčešće citogenetske promjene su delecija 13q, delecija 11q, trisomija 12, delecija 6q te delecije/mutacije supresorskog gena P53 na 17q13. Stanice B-KLL su rezistentne na apoptozu i prisutna je jaka ekspresija antiapoptotičnih proteina (npr. bcl-2) i slaba ekspresija proapoptotičnih proteina (npr. bax).

**Imunološki poremećaji.** Hipogamaglobulinemija nastaje zbog oslabljene funkcije normalnih B-limfocita. Česti su autoimuni poremećaji protiv hematopoetskih stanica, pa se opisuju hemolitička anemija i imunotrombocitopenija.

**Poremećaji mijelopoze.** Leukemijski limfociti infiltriraju koštanu srž. Zbog toga može doći do potiskivanja normalne hematopoze. Mnogostruki su razlozi nastanka anemije (smanjena eritropoeza, autoimuna hemolitička anemija, anemija kronične bolesti) ili trombocitopoeze (potiskivanje trombopoze, imunotrombocitopenija).

Leukemijski limfociti mogu infiltrirati bilo koji organski sustav ili organ: koštanu srž, limfne čvorove, slezenu, organe probavnog, genitourinarnog, respiratornog te kardiovaskularnog sustava, kožu i druge organe.

**Klinička slika** je manifestacija akumulacije malih zrelih limfocita u koštanoj srži, limfnim čvorovima, slezeni, jetri i drugim organima

**Simptomi.** U ranim fazama bolesti (mali TTM) bolesnici su obično bez simptoma, a u uznapredovalim mogu se javiti simptomi koji su posljedica zahvaćenosti organa. Bolesnici mogu primijetiti da su blijedi, osjećati umor ili pak primijetiti bezbolne povećane limfne čvorove ili nadutost trbuha zbog povećane slezene. U nekih bolesnika javljaju se temperature bez znakova infekcije.

**Klinički znakovi.** Pregledom se nađu bezbolni, povećani limfni čvorovi, splenomegalija, rjeđe hepatomegalija.

**Laboratorijski nalazi.** Po definiciji bolesti prisutna je apsolutna limfocitoza ( $>5,0 \times 10^9/L$  limfocita u perifernoj krvi). Svi ostali nalazi mogu biti uredni, ali se može otkriti i anemija i trombocitopenija. U uznapredovalim fazama bolesti prisutna je hipogamaglobulinemija. U elektroforezi serumskih bjelancevina u može biti prisutna M-komponenta.

U koštanoj srži nalazi se više od 30% malih zrelih limfocita (Slika 4), a imunofenotipizacijom potvrđuje se klonalnost malignih stanica odnosom kapa/lambda lakih lanaca, koekspresijom CD19/CD5, te pozitivnim CD23.

**Diferencijalna dijagnoza.** Najčešći oblik KLL je ona B-staničnog porijekla (više od 80% svih oblika). Rjeđe varijante ove bolesti su prolimfocitna leukemija, splenični B-limfocitni limfom marginalne zone, trihroleukemija, sindrom T-stanične leukemije limfoma odraslih osoba, leukemija granuliranih limfocita.

**Trihroleukemija** je jedina varijanta KLL koja nema leukocitozu za limfocitozom već leukopeniju. Prusutni su znakovi hipersplenizma zbog često vrlo izražene splenomegalije. Koštana srž, slezena i periferna krv infiltrirani su trihocitima, mononuklearnim stanicama sa izdancima citoplazme.

U dijagnozi KLL poteškoće mogu činiti

**indolentni limfomi** sa infiltracijom limfomskim stanicama u koštanoj srži. Prema kliničkim, laboratorijskim i fenotipskim obilježjima dijagnosticira se KLL ili ne-Hodgkinov limfom sa infiltracijom koštane srži.

**Prognostički čimbenici.** Bolest je varijabilna i može se očitovati samo promjenom u laboratorijskim nalazima s jedne strane i značajnim laboratorijskim aberacijama i fizikalnim nalazom s druge strane. Medijan očekivanog preživljenja kod B-KLL iznosi oko 10 godina. Kod uznapredovale faze bolesti prilikom postavljanja dijagnoze očekivano preživljenje se skraćuje. Pojedini prognostički čimbenici i razvrstavanje u prognostičke grupe pomaže u odluci kada početi liječiti bolesnika. U tablici 2. navedene su takve dvije klasifikacije.

**Liječenje.** Bolesnike sa malom totalnom tumorskom masom (manjom od 9, vidjeti tablicu) odnosno one sa stadijem bolesti A prema Binet klasifikaciji se opserviraju i ne treba ih liječiti ukoliko istovremeno ne postoje znakovi insuficijencije mijelopoeze ili autoimune manifestacije bolesti (autoimuna hemolitička anemija i/ili trombocitopenija). Takve bolesnike se klinički i laboratorijski kontrolira sve dok im (ako se to uopće dogodi) poraste ukupna tumorska masa. Bolest može godinama biti u istoj fazi, bez znakova progresije. Kod izvjesnog broja bolesnika broj limfocita u perifernoj krvi postepeno raste, pojavljuje se periferni limfni čvorovi ili porastu već postojeći.

Bolesnike s velikom TTM ili malom TTM i znakovima insuficijencije mijelopoeze i/ili autoimunim hematološkim manifestacijama (autoimuna trombocitopenija i/ili autoimuna hemolitička anemija) započinjemo liječiti. Standardni oblik liječenja je liječenje alkilirajućim

Klasifikacija Binet	Kliničke karakteristike	Medijan preživljenja (godine)
A	Manje od 3 regije s povećanim limfnim čvorovima; nema anemije ili trombocitopenije	> 10
B	3 ili više regija s povećanim limfnim čvorovima; nema anemije ili trombocitopenije	7
C	Hb $\leq 100$ g/L i/ili trombociti $< 100,0 \times 10^9/L$	2
Dinamička klasifikacija TTM - Jakšić		
Mala totalna tumorska masa (< 9)	Zbroj $\sqrt{\text{apsolutnog broja limfocita u perifernoj krvi (x } 10^9/L)} + \text{ veličina najvećeg palpabilnog limfnog čvora (u cm) + veličina palpabilne slezene (u cm) je manji od 9}$	12
Velika totalna tumorska masa ( $\geq 9$ )	Zbroj $\sqrt{\text{apsolutnog broja limfocita u perifernoj krvi (x } 10^9/L)} + \text{ veličina najvećeg palpabilnog limfnog čvora (u cm) + veličina palpabilne slezene (u cm) je 9 ili veći od 9}^*$	4

Tablica 2. Stadiji kronične limfocitne leukemije B-staničnog porijekla

\* Primjer: Ako bolesnik s kroničnom limfocitnom leukemijom ima u perifernoj krvi  $L 72,0 \times 10^9/L$ , limfocita 90%, više palpabilnih limfnih čvorova od kojih je najveći 3 cm u promjeru i slezenu palpabilnu za 2 cm ispod lijevog rebrenog luka tada se TTM izračunava na slijedeći način: apsolutni broj limfocita je 64; zbrojimo drugi korjen iz tog broja (8) sa veličinom najvećeg limfnog čvora (3) i veličinom palpabilne slezene (2) – zbroj iznosi 13. Ovaj bolesnik ima veliku totalnu tumorsku masu.

citostaticima u prvom redu klorambucilom (Leukeran, tbl) kao monoterapija ili istovremeno sa kortikosteroidima. Polikemoterapija citostaticima po shemi CHOP-Binet češće se primjenjuje kod limfomskih oblika bolesti (KLL sa limfadenopatijom i splenomegalijom). U liječenju primjenjuju se i drugi lijekovi kao što je fludarabin.

Ako postoje znakovi progresije CLL u limfomski oblik bolesti koji se naziva Richterov sindrom liječenje se provodi polikemoterapijom na isti način kako se provodi kod agresivnih limfoma kemoterapijom po shemi CHOP ili nekim od sličnih oblika liječenja.

### Etički aspekti odnosa prema bolesniku

Bez obzira o kojem se tipu leukemije radi, bolesnik je uvijek zabrinut nad svojom budućnošću glede preživljenja, radne sposobnosti, funkcioniranja u svojoj obitelji i društvu. Bolesnik ima pravo znati svoju dijagnozu, a dužnost je kliničkog hematologa koji mu je dijagnosticirao bolest i koji će ga liječiti obavijestiti ga, na njemu prikladan način, o dijagnozi, mogućnostima standardnih oblika liječenja, objasniti mu mogućnost kliničkih ispitivanja sa novim protokolima, te o prednostima i nedostacima svakog od navednih oblika liječenja. Kad je to potrebno bolesniku treba omogućiti psihološku pomoć psihologa ili kod onih s preegzistentom psihijatrijskom bolesti i konzultaciju psihijatra.

### Literatura

1. <http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment>
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT i sur. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group, Br J Haematol 1976;33:451-458

3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA i sur. Intensive postremission chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia, J Clin Oncol 1988;6:583-587

4. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED i sur. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation, Bone Marrow Transplant 1987;2:243-258

5. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA i sur. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study, Blood 2000;96:4075-4083

6. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E i sur. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia, Blood 1996;87:495-508

7. Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M i sur. Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia, Br J Haematol 2001;113:443-445

8. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia, Blood 2000;96:3343-3356

9. Sokal JE, Baccarani M, Russo D i sur. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia, Semin Hematol 1988;25:49-61

10. Kvasnicka HM, Thiele J, Schmitt-Graeff A i sur. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic-phase Ph(1+) chronic myelogenous leukemia: a multicenter trial, J Clin Oncol 2001;19:2994-3009

11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G i sur. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206

12. Cheson BD, Bennett JM, Grever M i sur. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment, Blood 1996;87:4990-4997

13. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia, Semin Oncol 1999;26(5 suppl 14):107-114, 1999

14. Jakšić B, Vitale B. Total tumour mass score (ITM): a new parameter in chronic lymphocytic leukaemia, Br J Haematol 1981;49:405-413

15. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (ur). Williams Hematology, McGraw-Hill New York 2001

16. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina, Zagreb Naklada Ljevar 2003



## online atlas neuropatologije

<http://medicinar.mef.hr/neuropatologija>