

## LEUKEMIJE

JOSIP KONJA<sup>1</sup>, MIRNA ANIČIĆ<sup>1</sup>, BLANKA GLAVAŠ<sup>2</sup>, RUŽICA LASAN<sup>1</sup>, MELITA NAKIĆ<sup>3</sup>, GIORGIE PETKOVIĆ<sup>3</sup>

*Zadnjih desetak godina došlo je do velikog napretka u dijagnostici i liječenju dječjih malignih (zloćudnih) bolesti. Najveći napredak nastao je u liječenju dječjih leukemija tako da se većina djece s leukemijom može danas izliječiti. U radu se iznose principi dijagnostike i liječenja dječjih leukemija.*

Deskriptori: LEUKEMIJE, DJECA, LIJEČENJE

Najčešće zloćudne bolesti djece su leukemije (25-30% svih zloćudnih bolesti djece), prema stupnju zrelosti stanica dijele se na akutne (AL) i kronične (CL) leukemije. U Evropi i SAD, više od 75% leukemija su akutne limfatične (ALL), 20% akutne mijeloične, <0.5% akutne nediferencirane (AUL), akutna miješana (mixed-lineage), akutna bifenotipska leukemija a oko 3% su kronične leukemije (prvenstveno kronična mijeloična leukemija CML, adultni tip i juvenilna mijelomonocitna leukemija JMML). Katkada se leukemija javlja već u trenutku rođenja ili ubrzo nakon poroda - prirođena leukemija - koja može biti ili akutna limfatična ili akutna mijeloična leukemija. Na 100000 djece godišnje se otkrije 3-4 nova slučaja akutne leukemije. U SAD-u se godišnje dijagnosticira 2500-3000 novih slučajeva akutne limfatične leukemije i 500 akutne mijeloične leukemije. Najveća učestalost pojave je između 2. i 5. godine (1).

Akutna leukemija je sindrom klonalnih zloćudnih bolesti matičnih he-

matopoetskih stanica. Ako se ne liječi bolest završi smrtno zbog nedostatne funkcije normalne hematopoeze unutar nekoliko mjeseci. Leukemija nastaje zbog poremećaja genoma unutar jedne matične hematopoetske stanice. Diodom te stanice nastaju nove stanice koje imaju istovjetne biološke značajke prve stanice. Klonalna populacija pokazuje prednost u rastu i potiskuje zdravu populaciju. Kada je tako nastala "klonalna" populacija stanica dovoljno velika, uzrokuje klinički prepoznatljivu bolest. Danas se mnogim dijagnostičkim postupcima, pretežno testovima molekularne biologije, mogu dokazati i pratiti biljezi koji karakteriziraju i potvrđuju klonalno bujanje zloćudnih tumora hematopoetskog sustava (2).

U nastanku leukemija značajnu ulogu imaju ionizirajuće zračenje, kemikalije (benzen u AML), lijekovi (upotreba alkilirajućih lijekova bilo samih ili u kombinaciji sa zračenjem povećava rizik nastanka akutnih mijeloičnih leukemija) te genetske predispozicije:

- jednojajčani blizanci - ako jedan blizanac razvije leukemiju tijekom prvih 5 godina života, rizik da drugi blizanac dobije leukemiju je 20%;
- učestalost leukemija u braće i sestara pacijenta s leukemijom je četiri puta veća nego u općoj populaciji;

- kromosomske abnormalnosti (Tablica 1);
- povećana je učestalost pojave leukemija u kongenitalnoj agamaglobulinemiji, Polandovom sindromu, Schwaman-Diamondovu sindromu, Ataxii telangiektaziji, Li-Fraumeni sindromu, Neurofibromatozi, Diamond-Blackfanovoj anemiji i Kostmanovoj bolesti.

S obzirom da su ALL i AML vrlo heterogene bolesti, nastoji se prije početka liječenja što preciznije utvrditi stupanj malignosti tumorskih stanica kako bi se što efikasnije i sa što manje nuspojava (ranih i kasnih - često i po život opasnih) izliječio što veći broj oboljele djece.

U dijagnostičkom procesu ključna je analiza punktata stanica koštane srži - citomorfološka, citokemijska, imunofenotipska, citogenetska i molekularno genetska, što nam sve omogućuje (uz neke druge pretrage npr. analiza likvora itd.) razvrstavanje bolesnika prema stupnju "rizika" na skupinu standardnog, srednjeg i visokog rizika, svaka od tih skupina zahtijeva drugačije liječenje - manje ili više intenzivno.

Akutne leukemije se mogu klasificirati na osnovu morfoloških, citokemijskih, imunoloških, citogenetskih i molekularno genetskih karakteristika. Morfološka klasifikacija ALL (FAB

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju KBC Zagreb Medicinskog fakulteta u Zagrebu  
<sup>2</sup>Klinička bolnica Osijek  
<sup>3</sup>Klinika za pedijatriju Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Josip Konja  
Klinika za pedijatriju KBC Zagreb  
Medicinskog fakulteta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 3b  
E-mail: josip.konja@zg.t-com.hr

Tablica 1.  
Vjerojatnost pojave leukemije u bolesnika s kromosomskim abnormalnostima

Table 1  
Probability of occurrence of leukemias in patients with chromosomal abnormalities

Grupa	Rizik	Vremenski interval
Trisomija 21 (Down sindrom)	1 u 95	<10 godina
Bloom sindrom	1 u 8	<30 godina
Fanconieva anemia	1 u 12	<16 godina

francusko-američko-britanska klasifikacija) dijeli ALL u tri morfološka tipa: L1 (85%), L2 (14%), L3 (1%). Akutne mijeloidne leukemije morfološki se dijele na 8 tipova: od M0-M7. U subklasifikaciji akutnih leukemija pomažu nam citokemijske pretrage: ne-enzimatske su PAS i Sudan black, a enzimatske peroksidaza, alkalna fosfataza, esteraze, kiselna fosfataza. Akutne limfatične leukemije najčešće su PAS pozitivne, rjeđe kiselna fosfataza pozitivne (obično su to imunološki T-ALL) a izrazito rijetko nediferencirane. Imunološka klasifikacija prikazana je u tablici 2, a korelacija imunofenotipskog, citogenetskog i molekularno genetskog nalaza u tablici 3.

Većina se autora danas slaže da su od "prognostičkih" faktora najvažniji:

- životna dob;
- broj leukocita;
- imunofenotip;
- citogenetski nalaz (Tablica 4);
- DNA indeks;
- organomegalija;
- prisutnost odnosno odsutnost bolesti u središnjem živčanom sistemu (SŽS);
- odgovor na uvodnu steroidnu terapiju;
- % blasta u koštanoj srži 15. i 33. dan liječenja (3).

Suvremeni protokoli liječenja akutnih leukemija sastoje se od:

- indukcije (uvod u remisiju/vinkristin, pronison ili dexamethason, L-asparaginaza sa ili bez antraciklina);

- profilakse leukemije središnjeg živčanog sistema/intratekalna primjena metotreksata sa ili bez citozin arabinozida te hidrokortizona uz srednje (2 g/m<sup>2</sup>) ili visoke doze metotreksata (5 g/m<sup>2</sup>) a u T-ALL i HR-ALL i AML još i profilaktičko zračenje SŽS-a (1200 Gy);
- II indukcije kojom se želi dodatno učvrstiti remisija (pokušavaju se uništiti rezidualne leukemijske stanice);
- terapije održavanja postignute remisije (nastavlja se supresija rasta leukemijskih stanica, daljnja redukcija leukemijske mase te pokušava spriječiti stvaranje rezistentnog klona leukemijskih stanica).

Liječenje traje od 24-36 mjeseci, ovisno od protokola liječenja (u dječaka češće 36 mj. zbog veće šanse za relaps bolesti) (4).

U bolesnika s ALL visokog rizika (HR): t(9;22) (BCR/ABL), t(4;11) (MLL/AF4) remisija nije postignuta 33. dan liječenja; loš odgovor na pronison) - nakon mjesec dana induksijskog liječenja primjenjuju se blokovi visokih doza citostatika (Dexamethason 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno, Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> ili Vindesin 3 mg/m<sup>2</sup>, Daunorubicin 30mg/m<sup>2</sup>, Citozin-arabinozid 2 g/m<sup>2</sup>, Metotrexat 5 g/m<sup>2</sup>, Ciklofosfamid 200 mg/m<sup>2</sup> ili Ifosfamid 800 mg/m<sup>2</sup>, L-asparaginaza 25000 IU/m<sup>2</sup>, intratekalno-metotreksat, citozin-arabinozid, hidrokortizon) a zatim alogena transplantacija perifernih matičnih stanica, a ukoliko nema kompatibilnog davaoca još jedna indukcija uz profilaktičko zračenje SŽS-a, zatim terapija održavanja postignute remisije (purinetol, metotreksat) još godinu dana.

U AML visokog rizika, nakon uvoda u remisiju te konsolidacije primjenjuje se alogena transplantacija perifernih matičnih stanica a ukoliko nema kompatibilnog davaoca nastavlja se intenzivna citostatska terapija uz profilaktičko zračenje SŽS-a te terapiju održavanja postignute remisije još godinu dana (tiogvanin uz periodične mjesečne reindukcije s citozin-arabinozidom) (5). Danas se prva remisija postiže u 99% ALL i 95% AML a izlječenje u 85% bolesnika standardnog rizika s ALL, 75% srednjeg rizika te 55% visokog rizika, dok u AML izlječenje se postiže u oko 55% oboljele djece, u 65% bolesnika standardnog rizika te 40% bolesnika visokog rizika (6).

#### B-AKUTNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA

Zreli B-tip akutne limfatičke leukemije je izrazito rijedak (1-2% ALL), morfološki se obično radi o L3 obliku, citogenetski se nalaze translokacije: t(-8;14), t(8;22), t(2;8). Do nedavno im je prognoza bila izrazito loša no zadnjih se nekoliko godina poboljšala i danas je slična drugim visoko rizičnim tipovima ALL. Liječi se kao Burkitt limfom.

#### T-AKUTNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA

Akutna limfatična leukemija T tipa javlja se u 15-20% dječjih akutnih leukemija. Anamneza je obično kratka, prvi simptomi se javljaju 10-15 dana prije postavljanja dijagnoze. Obično su to djeca "starije" (8-16 g.) dobi, češće dječaci, izražena je masivna hepatosplenomegalija, često je prisutna tumorska masa u prednjem medijastinumu, postoji povećan rizik bolesti SŽS (u trenutku dijagnoze).

Tablica 2.  
Imunološka klasifikacija ALL

Table 2  
Immunologic classification of ALL

B-ALL (80%)	pro-B - ALL
	common - ALL
	pre-B - ALL
	B - ALL
T-ALL (15-20%)	nezreli T - ALL
	kortikalne T - ALL
	zreli T - ALL

Tablica 3.  
Korelacija imunofenotipa i citogenetskog nalaza u ALL

Table 3  
Correlation of immunophenotype with cytogenetic findings in ALL

Imunofenotip	Učestalost	Citogenetski nalaz	Molekularno genetski nalaz
Pro-B-ALL	2%	t(4;11) t(11;19)	MLL-AF4
Common-ALL	3-5%	t(9;22) t(12;21) hiperdiploidija	BCR-ABL
Pre-B-ALL	5-6%	t(1;19)	E2A-PBX1
B-ALL	1-2%	t(8;14) t(8;22) t(2;8)	MYC-IGH
Nezreli-T-ALL	1%	t(11;14) t(10;14) t(8;14) t(1;14)	TTG2-TCRD
Kortikalni-T-ALL		t(8;21)	
Zreli-T-ALL		t(15;17)	

gnosticiranja ili u relapsu) te bolesti testisa. Broj leukocita je značajno povišen, hemoglobin je često >10 g/dl, morfološki obično L2 tip; kisela fosfatasa je pozitivna, imunološki T tip (nezreli, kortikalni ili zreli), translokacije t(11;14), t(10;14), t(8;14), t(1;14), t(8;21), t(15;17), molekularno genetske promjene: MYC-IGH, TTG2-TCRD. Bolesnici ulaze u prvu remisiju međutim imaju visoku učestalost sistemskih i ekstramedularnih relapsa. Prognoza je loša no zadnjih nekoliko godina, primjenom agresivne kemoterapije i zračenja došlo je do bitnog poboljšanja rezultata liječenja (7).

#### LEUKEMIJA U DOJENAČKOJ DOBI

Akutna limfatička leukemija dojenčeta (2-3% ALL u djece) je biološki specifična i značajno se razlikuje od ALL u starije djece. Blasti imaju fetalne karakteristike, često su prisutni mijeloidni antigeni a postoji i relativno visoka rezistencija na citostatike. Obično su imunofenotipski rani pre-B - CALLA (CD10) negativni tip, najčešće imaju prognostički nepovoljnu translokaciju t(4;11) (q2-

1;q23), s genetskom promjenom MLL-AF4. Djeca mlađa od 12 mjeseci imaju lošu, a izrazito lošu prognozu, ona koja su mlađa od 6 mjeseci. Bolesnici imaju visoku učestalost loših prognostičkih faktora kao što su visok broj leukocita, masivna organomegalija leukemija SŽS-a, izostanak kompletne remisije nakon 14 dana terapije (spori ulazak u remisiju), gotovo svi ulaze u prvu remisiju međutim imaju visoku učestalost sistemskih i ekstramedularnih relapsa. Dojenčad s ALL zahtijevaju izrazito intenzivnu terapiju. Većina centara smatra da nakon što se postigne remisija potrebno je napraviti alogenu transplantaciju perifernih matičnih stanica. Dugogodišnje preživljenje bez znakova bolesti (EFS) je približno 40% (8).

#### KONGENITALNA LEUKEMIJA

Leukemija koja se dijagnosticira od trenutka rođenja do 6 tjedna života naziva se kongenitalna leukemija. To je vrlo rijetka bolest; etiologija joj je nepoznata. Kongenitalna leukemija obično je udružena sa: trisomijom 21, Turnerovim

sindromom, mozaičnom trisomijom 9, mozaičnom monosomijom 7. Opisano je nekoliko primjera kongenitalne juvenilne mijelomonocitne leukemije. Glavne karakteristike kliničke slike su:

- potkožni leukemijski čvorići (leucemia cutis);
- hepatosplenomegalia;
- letargia;
- bljedilo;
- purpura (petehije);
- respiratorni distres.

Obično se radi o monocitnom podtipu akutne mijeloične leukemije a ponekad o akutnoj limfatičnoj leukemiji (pre-B imunofenotipa). Ukoliko se radi o kongenitalnoj leukemiji u Down sindroma ili kongenitalnoj leukemiji sa normalnim kariotipom terapiju treba odložiti što je moguće duže, jer se spontane remisije mogu ponekad javiti, ukoliko se bolest pogoršava treba tada primijeniti kemoterapiju. U slučaju kongenitalne leukemije sa kromosomskim anomalijama u tumorskim stanicama potrebno je primijeniti kemoterapiju jer ovaj tip brzo progredira i ima izrazito lošu prognozu.

#### KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA

Kronična mijeloična leukemija rijetka je bolest dječje dobi, od 100 djece s leukemijom manje od 3% oboli od kronične leukemije koja je po tipu gotovo uvijek mijeloična. U djece se kronična mijeloična leukemija pojavljuje u dva oblika:

- kao juvenilni tip;
- kao adultni tip koji je učestaliji i sličan je CML-u u odraslih.

Adultni oblik CML prolazi kroz 3 faze: kroničnu fazu, fazu akceleracije i blastnu krizu.

Najbolji rezultati u liječenju adultnog tipa CML postižu se transplantacijom perifernih matičnih stanica. U početku se primjenom hidroxiuree nastoji postići hematološka remisija, ako se u roku 6 mjeseci ne nađe kompatibilni davalac primjenjuje se interferon kojim se postižu nešto bolji rezultati. Danas se u kro-

Tablica 4.  
Prognostički značaj citogenetskih abnormalnosti u ALL

Table 4  
Prognostic significance of cytogenetic abnormalities in ALL

Kromosomska abnormalnost	5-godišnje preživljenje bez povratka bolesti (EFS)
<b>Hiperdiploidija</b>	
>50 kromosoma	80% (65-90%)
47-50 kromosoma	90% (50-98%)
triploidija, 66-73 kromosoma	nije poznato, vjerojatno dobro
tetraploidija, 82-94 kromosoma (najčešće T-ALL; L2 morfologija; ekspresija jednog ili više mijeloidnih antigena)	nije poznato, vjerojatno <60%
Normalna diploidija, 46 kromosoma	80% (65-90%)
Hipodiploidija, <46 kromosoma	71% (55-85%)
<b>Pseudodiploidija</b>	
t(1;19)	53%
t(4;11)	45%
t(9;22)	14%

ničnoj fazi CML-a za citoredukciju uglavnom primjenjuje Imatinib mesylat (Glivec, ST1571) (inhibira ABL-tirozinkinazu) s kojim se postižu najbolji rezultati međutim nakon što je postignuta stabilna remisija potrebno je izvršiti transplantaciju perifernih matičnih stanica. U djece s juvenilnim oblikom CML-a primjenjuju se protokoli za akutnu mijeloidnu leukemiju u kombinaciji sa transplantacijom perifernih matičnih stanica, međutim sa skromnim rezultatima (9).

#### LITERATURA

- Konja J. Akutne i kronične leukemije. U: Medicinska genetika II. Lj. Zergollern i sur. Školska knjiga, Zagreb, 1994; 500-16.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1535-48.
- Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treatment Rev 2003; 29: 31-44.
- 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: 31-9.
- Arceci RJ. Progress and controversies in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia. Curr Opin Hematol 2002; 9: 353-60.
- Konja J, Petković I, Femenić R, Hitrec V, Kardum I, Glavaš B. Successful treatment of childhood acute lymphatic leukemia. Annals of Oncology 1998; 9: 82-3.
- Konja J, Rajić Lj, Aničić M, Hajnčić F, Čulić S, Smokvina M, Batinić D. Treatment results of children's acute lymphatic leukemia in Croatia with protocol ALL-BFM 95. Pediatric Blood & Cancer 2004; 43 (4): 432.
- Konja J, Petković I, Kaštelan M, Hitrec V, Kardum I, Glavaš B. ALL-BFM 90 protocol in the treatment of childhood acute lymphatic leukemia. Abstract book of XIV Meeting of the International Society of Haematology/Gahrton, Gosta ur, Stockholm: Stockholm International Press, 1997; 31.
- Konja J. Liječenje leukemija u djece. Liječnički vjesnik 1999; 121 (3): 68-9.

#### Summary

#### LEUKEMIAS

J. Konja, M. Aničić, B. Glavaš, R. Lasan, M. Nakić, G. Petković

*In the past ten years a great success has been accomplished in diagnostics and treatment of malignant diseases in children. The biggest success has been accomplished in the treatment of leukemia in children, so that the most of the children can be cured. Here we bring the principals of diagnostics and the treatment of leukemia in children.*

Descriptors: LEUKEMIA, CHILDREN, TREATMENT