
ŪMINĖ LEUKEMIJA

L. RAGELIENĖ

Leukemija serga 3,9 iš 100 000 gyventojų. Vaikai dažniau serga ūmine leukemija – 3-4 iš 100 000 vaikų. 82% vaikų serga ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL) ir 18% – ūmine mieloblastine leukemija (ŪML). Dažniausiai ūmine leukemija serga 2-7 metų vaikai, daugiau berniukų. Ūminė leukemija sudaro 35% visų vaikų onkologinių ligų. Morfologinis šios ligos substratas yra pakitusios kamieninės ir pirmtakinės kraujodaros ląstelės, vadinamos blastais. Šios (vėžinės) ląstelės labai skiriasi nuo normalių ląstelių.

Etiologija

Ūminė leukemija – tai neoplazinė hemopoezinių ląstelių proliferacija dėl kartotinių kelių kamieninės ar pirmtakinės ląstelės mutacijų. Iš šių ląstelių vėliau formuojasi leukemijos klonas.

Pagrindinis vaidmuo leukemijos vystymesi tenka predisponuojantiems faktoriams, sąlygojantiems ląstelės genomo pokyčius. Predisponuojantys faktoriai tai:

- fiziniai veiksniai: elektromagnetinio lauko svyravimai, radiacinis tėvų arba vaikų pažeidimas, natūralių maisto produktų užteršimas radionuklidais. Įrodyta, kad ūmine leukemija 14 kartų dažniau sergo žmonės, buvę per 1 km nuo Hirosimos, kai sprogo atominė bomba, gyvenantys šalia branduolinių reaktorių, rentgenologai, žmonės, gydyti didelėmis spindulinės terapijos dozėmis.

- Cheminiai veiksniai: įvairūs naftos produktai, heksachlorcikloheksanas, DDT, lindanas, insekticidai, pesticidai, herbicidai, vaistai (cloramfenikolis, fenilbutazonas, alkilinanamieji citostatikai ir kt.).

- Genetiniai veiksniai: žinoma, kad leukemija per pirmuosius 5 metus suserga 14% identiškų dvynių. Aprašoma didesnis sergamumas šia liga šeimose, kuriose yra kraujomaiša. Leukemija dažnesnė vaikams, turintiems įgimtų chromosomų defektų arba imunodeficitinę būklę. Įrodyta, kad Dauno ligą turintys vaikai leukemija serga 20 kartų dažniau. Leukemija dažnesnė ir Fankoni anemija, Kleinfelterio sindromu, Švachmano sindromu, Polando sindromu, įgimta telengiektazine ataksija, neurofibromatoze ir hip imunoglobulinemija sergantiems vaikams. Manoma, kad leukemijos fenotipas yra genetiškai determinuotas.

Įrodyta, kad leukemiją gali sukelti ir virusai.

Ląstelių diferenciacijos ir dalijimosi procesus kontroliuoja daugelio genų koduojami baltymai reguliatoriai, protoonkogenai, naviką slopinantys genai (supresoriai), citokinai ir kitos medžiagos. Kai dėl kokių nors priežasčių sutrinka vienos ar kelių šios daugiapakopės reguliavimo sistemos grandžių veikla, ląstelė nustoja diferencijuotis ir ima neribotai daugintis. Iš vienos tokios mitotiškai besidauginančios ląstelės palikuonių formuojasi klonas, sudarantis piktybinio naviko pagrindą. Onkogenus aktyvina predisponuojantys faktoriai. Ląstelė gauna informaciją iš aplinkos per membranos receptorių, per jį citoplazmą patenkančias medžiagas.

Naviką slopinantys genai (supresoriai) irgi kontroliuoja ląstelių dauginimąsi. Įvykus šio geno mutacijai, jų kontroliuojami baltymai nustoja slopinti vėžinių ląstelių dauginimąsi ir jos be galo proliferuoja.

Dėl mutacijų ląstelės transformuojasi. Transformuotos ląstelės tampa nemirtingos. Šios ląstelės pačios produkuoja augimo faktorius, leidžiančius nekontroliuojamai daugintis.

Normaliai ląstelė pasidalija 6 kartus, o leukeminių ląstelių per 40 pasidalijimų susidaro iki 10¹⁰. Leukemija pasireiškia, kai transformuotų ląstelių skaičius pasiekia 10¹¹-10¹² (t.y. apie 1 kg). Kuo naviko masė didesnė, tuo procesas lėtesnis. Vaikams liga išryškėja vidutiniškai per 2-3 metus.

Leukemijos raidoje konkuruoja normali ir pataloginė kraujodara. Normalią kraujodarą slopina leukeminių ląstelių išskiriami faktoriai, taip pat atvirkštinio ryšio mechanizmai: kamieninė ląstelė nustoja dalytis gavusi informaciją, kad ląstelių yra daug.

Leukemijos patogenezėi svarbus ir imunitetas. Žmogus natūraliai yra atsparus navikiniam procesui. Transformuotos ląstelės yra atpažįstamos ir sunaikinamos T limfocitų ir makrofagų. Kai yra nepakankama imuninė kontrolė, kai išsenka įgimtas imunitetas arba po infekcijų ir sunkių būklių, leukemijos klonas gali netrukdomai formuotis.

Leukeminiam klonui užpildžius kaulų čiulpus, labai sumažėja normalių ląstelių. Sutrinka eritrocitų, granulocitų ir trombocitų gamyba. Periferiniame kraujyje ryškėja anemija, granulocitopenija, trombocitopenija, atsiranda blastinių ląstelių, negalinčių atlikti jokios funkcijos. Pasireiškia audinių ir organų deguoninis badavimas ir funkcijos sutrikimas..

Klasifikacija

Leukemija skirstoma į ūminę, lėtinę ir įgimtą. Terminai "ūminė" ir "lėtinė" neatspindi ligos esmės ir yra išlikę iš tų laikų, kai liga buvo klasifikuojama pagal išgyvenamumo trukmę. Dabar ūminė leukemija suprantama kaip nesubrendusių hemopoezės ar limfopoezės pirmtakų kloninė proliferacija. Lėtinė leukemija apibūdinama kaip subrendusių kraujo ląstelių liga. Nustačius, ar yra

limfoblastinė ar mieloidinė leukemija, svarbu nustatyti ligos potipį, nes nuo to priklauso gydymo taktika ir prognozė. Yra skiriami 3 limfoblastinės ir 7 mieloblastinės leukemijos tipai

Klinika

ŪLL ir ŪML gali prasidėti labai ūmiai arba pamažu. Ligos simptomai yra labai įvairūs ir priklauso nuo normalios hemopoezės santykio su leukeminiu augimu, nuo organų pažeidimo laipsnio, prisidėjusios infekcijos. Dauguma ligonių skundžiasi nuovargiu, bendru silpnumu. 80% jų esti anemija, 40% – įvairaus pobūdžio kraujavimas. Kraujavimo pobūdis ir intensyvumas labai įvairūs ir priklauso nuo trombocitopenijos lygio bei kraujagyslių būklės. Daugumai ligonių būdinga padidėję kepenys, blužnis, limfmazgiai. Dažnai atsiranda specifinių odos, poantkaulinių, dantenu, tonsilių infiltratų. Dėl prisidėjusios infekcijos ir metabolinių sutrikimų ligoniai karščiuoja, esti intoksikuoti. Būdingas simptomas vaikams yra kaulų ir sąnarių skausmas. Kvėpavimas sutrinka, kai yra ypač dideli leukeminiai tarpuplaučio limfmazgių infiltratai.

Maždaug 5% sergančiųjų ŪLL ir 3% ŪML jau ligos pradžioje esti rytiniai galvos skausmai, pykinimas, vėmimas, pablogėjusi rega. Gali būti galvos nervų paralizė, hemiparezė, traukuliai, sutrikus eisena. Ligos pradžioje lytinės liaukos pažeidžiamos 1-3% berniukų, retai mergaitėms, vėliau sėklidžių leukeminis pažeidimas nustatomas 10-23% berniukų.

Inkstai dažniau pažeidžiami sergant T-ŪLL. Odos pažeidimas būdingesnis naujagimiams ir esant ŪML. Gali būti leukeminių odos ir poodžio mazgelių, abiejų vokų, kaulų, žalių akiduobių chloromų. Laboratoriniai tyrimai. Tiriant periferinį kraują, nustatoma įvairaus laipsnio anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis, dažniausiai padidėjęs ENG. Leukocitų skaičius gali būti įvairus ir priklauso nuo ligos trukmės. Jis gali būti normalus, sumažėjęs ar padidėjęs net iki $500 \times 10^9/l$ ir daugiau. Kaulų čiulpuose bendras ląstelių skaičius gali būti nuo sumažėjusio iki labai padidėjusio. Pagrindinę kaulų čiulpų parenchimos masę sudaro blastai. Ūminė leukemija diagnozuojama, kai blastų esti daugiau kaip 30%, įtariama – kai blastų > 5%.

Diagnozuojant leukemiją, būtina tirti smegenų skystį. Dažniausiai jis esti normalus, bet kai yra neuroleukemija, gali būti ryškūs jo pokyčiai.

Įtarus leukemiją, be laboratorinių tyrimų, būtina atlikti krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą, ultragarsinį vidaus organų tyrimą.

Ligos eiga

Ūmi leukemija skirstoma į 3 stadijas.

Aktyvi fazė, arba pirmoji ligos ataka. Diagnozuojama, kai yra klinikiniai požymiai, atitinkami periferinio kraujo pokyčiai ir kai kaulų čiulpuose nustatoma daugiau kaip 30% blastų ir daugiau kaip 50% limfocitų.

Remisija

Diagnozuojama visiškai išnykus klinikiniams požymiams, esant normaliam periferinio kraujo vaizdui ir kai kaulų čiulpuose blastų esti ne daugiau kaip 5%, o limfocitų – iki 30%; dalinė remisija – kai blastų kaulų čiulpuose apie 20%.

Recidyvas. Diagnozuojamas, kai yra klinikinių požymių ar jų nėra, kai blastų KČ yra daugiau kaip 30%. Recidyvas gali būti ankstyvas, pasireiškęs iki 1 metų nuo diagnozės nustatymo gydant ligonį, vėlyvas – gydymo metu ar po jo.

Recidyvas gali būti izoliuotas, kai nėra leukeminio kaulų čiulpų pažeidimo, ir sudėtinis, kai pažeidžiami ir kaulų čiulpai. Dažniausiai būna kaulų čiulpų recidyvai. Be kaulų čiulpų, leukeminė proliferacija dažniausiai pasireiškia neuroleukemija.

Gana dažnai išryškėja leukeminis sėklidžių recidyvas. Esant gerai ligonio būklei, staiga atsiranda vienos sėklidės neskausmingas padidėjimas, kurio negydant, greitai pakinta kaulų čiulpai. Kiaušidžių infiltracija nustatoma daug rečiau. Kartais būna ekstramedulinė leukeminė krūtų, odos, nosiaryklės limfoidinio audinio infiltracija. Tiek ligos pradžioje, tiek recidyvo metu gali būti leukeminė miokardo bei plaučių infiltracija, sutrikdanti miokardo funkciją bei sukianti kvėpavimo nepakankamumą.

ŪLL rizikos faktoriai.

Vienas iš svarbiausių prognozės faktorių yra leukocitų skaičius diagnozuojant ligą. Įrodyta, kad, esant leukocitų daugiau kaip $50 \times 10^9/l$, prognozė blogėja. Leukeminių ląstelių kiekį atspindi ir kepenų, blužnies, limfmazgių padidėjimas. Tai irgi vienas iš kriterijų. Svarbus ir ligonio amžius. Kūdikiai blogai toleruoja gydymą, jiems greičiau pasireiškia dekomensacija, jų prognozė blogesnė. Blogesnė ir vyresnių kaip 12 metų vaikų prognozė.

Prognozei labai svarbus blastų imunofenotipas diagnozuojant ligą. Įrodyta, kad berniukų prognozė yra blogesnė. Tiksliai nenustatyta, kodėl taip yra. Manoma, kad berniukai bei mergaitės skirtingai toleruoja palaikomąjį gydymą.

Svarbus prognozės kriterijus yra atsakas į chemoterapiją vertinamas blastų skaičiumi periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose kelis kartus gydymo metu.

Gydymas

Lietuvoje vaikai gydomi pagal standartizuotas, Europoje akredituotas, gydymo programas. Leukemijos gydymo tikslas yra sunaikinti leukemines ląsteles bei jų pirmtakus, kad galėtų proliferuoti ir diferencijuotis normalios hemopoezinės ląstelės. Pagrindinis leukemijos gydymas yra polichemoterapija. Citostatinių vaistų deriniai parenkami pagal ląstelių dalijimosi ciklą, kadangi skirtingi vaistai veikia tam tikras ląstelės dalijimosi ciklo fazes. Įrodyta, kad intensyvios chemoterapijos metu sunaikinama apie 99% visų leukeminių ląstelių. Tai vadinama remisija. Intensifikacija ir palaikomasis gydymas yra būtini tam, kad būtų sunaikintos likusios leukeminės ląstelės ir jų pirmtakai. Chemoterapijos metu išnykus blastinėms ląstelėms, normali kraujodara atsigauna ne iš karto. Citostatikų ir ligos sąlygotas kaulų čiulpų slopinimas (mielosupresija) ne visiems ligoniams pasireiškia vienu metu. Mielosupresija rodo teigiamą atsaką į chemoterapiją, tačiau gydymo rezultatai ir ligonio gyvenimo kokybė priklauso nuo to, kaip efektyviai kovoja su mielosupresijos padariniais, nes šiame periode ligonis ypatingai imlus visoms infekcijoms, gali nukraujuoti ar įvykti kitos komplikacijos. Šiuo metu ligoniai gydomi antibiotikais, imunoglobulinais, jiems dažnai reikia perpilti kraujo komponentų.

Neuroleukemijos profilaktikai, po chemoterapijos, vidutinės ir didelės rizikos grupės ligoniams atliekama galvos smegenų spindulinė terapija (12 Gy).

Kai yra remisija, baigus intensyvią chemoterapiją, pradedamas palaikomasis gydymas. Jo trukmė yra 2-3 metai priklausomai nuo ligos formos. Per palaikomąjį gydymą turi būti reguliariai tiriamas ligonio kraujas. Kraujyje leukocitų neturi būti daugiau kaip $4 \times 10^9/l$. Kai yra leukocitų $< 2,5 \times 10^9/l$, granulocitų $< 1,0 \times 10^9/l$, būtina mažinti palaikomojo gydymo dozę ar net laikinai jį nutraukti. Palaikomojo gydymo dozė koreguojama pagal ligonio būklę, kūno masę, kraujo ir kaulų čiulpų rodiklius. Baigiant palaikomąją terapiją, ligonis kruopščiai ištiriamas ir intensyviai stebimas iki 5 metų nuo ligos pradžios (tiriamas kraujas, atliekami biocheminiai tyrimai). Ligonį 1-2 kartus per metus turėtų konsultuoti endokrinologas, kardiologas, neurologas, psichologas.

Nepaisant šiuolaikinio intensyvaus gydymo, 17-25% ligonių liga recidyvuoja. Ligoniu, kuriam yra recidyvas, taikoma intensyvi chemoterapija dažnai su kaulų čiulpų transplantacija.

Dispanserizacija

Sergančiuosius leukemija prižiūri pediatras ir hematologas. Per palaikomąjį gydymą kraują reikia tirti kas 2 savaites 1-aisiais metais, 2-3-iais metais kas mėnesį. Vertinama ne tik ligonio kraujo pokyčiai, bet ir fizinė bei psichikos raida, neurologinė, vidaus organų būklė. Ligoniams, gaunantiems chemoterapiją, yra imunosupresinė būklė, jiems užsitęsia ir sunkiau praeina visos

infekcinės ligos, blogiau formuojasi imunitetas. Visi šie ligoniai turi būti skiepijami nuo hepatito B, vėjaraupių, difterijos dvigubai didesnėmis vakcinų dozėmis ir hematologui prižiūrint. Ligonis laikomas pasveikusių, jei per 5 metus nuo remisijos pradžios nebuvo recidyvų. Šiems ligoniams nerekomenduojama kaitintis saulėje, vartoti aspiriną.

Prognozė

Dabar Lietuvoje ilgalaikę remisiją pasiekia apie 93% ligonių sergančių ūmia limfoblastine leukemija. Iš jų pasveiksta apie 85%, dalis jų recidyvuoja, o recidyvo prognozė žymiai blogesnė. Ūmine mieloblastine leukemija pasveiksta apie 60-65% ligonių, dalis jų po sėkmingos kaulų čiulpų transplantacijos.