

Akútne leukémie v detskom veku

MUDr. Alexandra Kolenová, PhD., doc. MUDr. Emília Kaiserová, CSc.

Klinika detskej hematológie a onkológie, LF UK a DFNSP Bratislava

Leukémie patria medzi najčastejšie malígne ochorenia v detskom veku. Prognóza pre detských pacientov s leukémiou sa v posledných desaťročiach dramaticky zlepšila a je výsledkom systematického a veľmi dobre organizovaného medzinárodného vedeckého úsilia a klinických štúdií. Úspech liečby je v súčasnosti závislý predovšetkým od precíznej diagnostiky a stratifikácii pacientov do rizikových skupín. Článok sumarizuje najnovšie poznatky a súčasné trendy v diagnostike a stratégii liečby akútnej lymfoblastovej a myeloblastovej leukémie.

Kľúčové slová: akútna lymfoblastová leukémia, akútna myeloblastová leukémia, diagnostika, liečba, klasifikácia.

Childhood acute leukemia

Leukemia is the most common malignancy in childhood. The prognosis for children with leukemia in recent decades has improved dramatically and is the result of systematic and well organized international research efforts and clinical trials. The success of treatment is now primarily dependent on the precise diagnosis of a advanced stratification of patients into risk groups. Article summarizes recent findings and current trends in diagnosis and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.

Key words: childhood leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, diagnosis, treatment, classification.

Pediatr. prax, 2012, 13(4): 161–165

Úvod

Leukémie sú najčastejším malígnym ochorením u detí. Predstavujú až 1/3 všetkých malígnych ochorení. Leukémie tradične klasifikujeme na akútne vs. chronické a lymfoblastové vs. myeloblastové. Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) reprezentuje 75–80 % všetkých detských leukémií s najvyššou incidenciou vo veku 2–5 rokov. Akútna myeloblastová leukémia (AML) predstavuje asi 20 % leukémií s incidenciou, ktorá je stabilná od narodenia do 10 rokov a mierne stúpa v období adolescencie. Zvyšnú časť leukémií, cca 3–4 %, u detí predstavuje chronická myeloidná leukémia (CML). Pomer dojčeneckých AML k ALL je približne 1 : 1, u detí vo veku 1 až 10 rokov je to 1 : 7, u adolescentov 1 : 3 (1). Na Slovensku je celková ročná incidencia leukémií cca 40 nových prípadov leukémií u detí, z toho asi 30 prípadov pripadá na ALL, 6–8 na AML a 1–2 na CML (2, 3).

Pokrok a výsledky, ktoré boli dosiahnuté za posledných 50 rokov v liečbe detských leukémií patria medzi úspešné príbehy modernej medicíny 20. storočia. Tieto liečebné úspechy sa vzťahujú na obdobie od 60-tych rokov, v ktorom sa postupne z fatálneho ochorenia, akým leukémie boli, v súčasnosti zvýšila pravdepodobnosť 5-ročného event free survival (EFS, prežívania bez udalostí) s týmto ochorením v prípade ALL na 76 % až 86 % a v prípade AML na 49–63 % (4). Tento úspech v liečbe je výsledkom systematického a veľmi dobre organizovaného medzinárodného vedeckého úsilia a klinických štúdií, v ktorých boli aplikované intenzívne kombinované chemoterapeutické režimy, doplnené o rádioterapiu alebo transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek u vybraných rizikových skupín pacientov.

V súčasnosti je úspech liečby závislý od: precíznej diagnostiky, klasifikácie, zameranej na zaradenie každej leukémie do relevantnej bunkovej línievej rady, genetického podtypu, klinickej rizikovej skupiny a od monitorovania odpovede na liečbu.

Pre detských lekárov prvého kontaktu je najdôležitejšie v čase diagnózy pamätať, keďže je v rámci diferenciálnej diagnózy nutné na leukémie myslieť, mať prehľad o moderných princípoch diagnostiky, klasifikácie, liečebnej stratégie, prognóze a o akútnych a neskorých následkoch liečby.

Etiológia

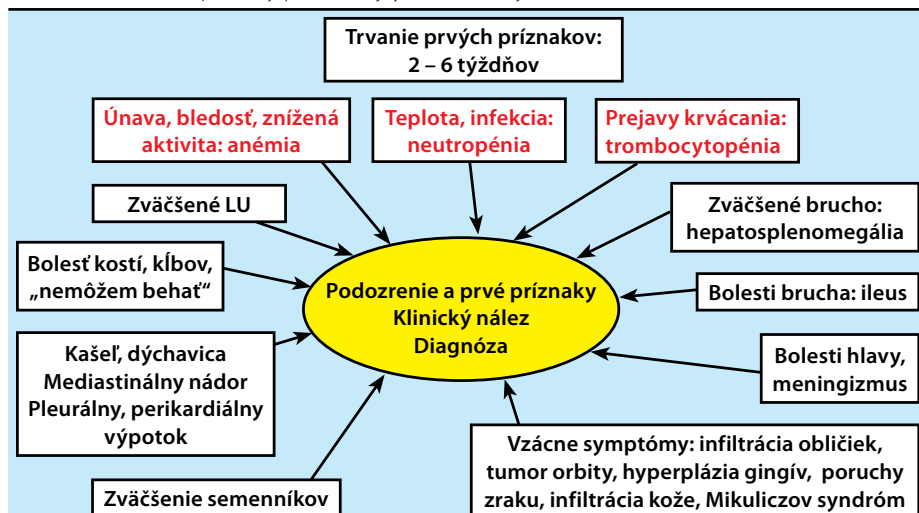
Akútne leukémie vznikajú následkom malígnej transformácie krvotvornej kmeňovej bunky. Sekvenciou molekulárnych zásahov dochádza k narušeniu procesu diferenciácie a proliferácie normálnej krvotvorby a k vzniku leukemického klonu so schopnosťou „nekonečnej“ samoobnovy. Podľa súčasného modelu leukemogenézy u detí vzniká najskôr preleukemická kmeňová bunka prenatálne in utero a u malej časti týchto detí dochádza postnatálne k ďalším genetickým zásahom, ktoré vyústia do leukémie. Povaha týchto pre- a postnatálnych zásahov nie je celkom objasnená. Hoci do úvahy prichádzajú viaceré genetické a špecifické environmentálne faktory (socioekonomická situácia, ionizujúce žiarenie, inhibitory tompoizomerázy v diéte gravidných žien, vírusové infekcie v útlom veku...) a môžu vysvetľovať individuálne prípady, kauzálna príčina malígnej transformácie je dosiaľ neznáma a jej povaha pravdepodobne komplexná (5).

Patogenéza

Patologický proces začína transformáciou jednej alebo niekoľkých krvotvorných buniek, ktoré proliferujú a postupne utláčajú zdravú krvotvorbu v kostnej dreni. Hlavným defektom patologickej bunkovej populácie je maturačná a diferenciálna porucha, nie len rýchla a nadmerná proliferácia, ako sa pôvodne predpokladalo. Leukemické bunky v krvotvorných orgánoch, najmä v kostnej dreni, vedú k deštrukcii normálnej krvotvorby s nedostatkom erytrocytov, granulocytov a trombocytov, v dôsledku čoho vznikajú zodpovedajúce klinické prejavy ochorenia.

Klinický obraz

Klinický obraz leukémií odráža stupeň zlyhávania kostnej drene a postihnutie extramedulárnych orgánov. Úvod ochorenia môže byť variabilný a asi u 2/3 prípadov ide o akútny začiatok a diagnóza je stanovená v priebehu 2–6 týždňov. Niekedy sú však prvé príznaky nešpecifické a pretrvávajú týždne až mesiace. Medzi úvodné nešpecifické príznaky patrí nechutenstvo, dráždivosť, letargia a pomerne častým príznakom je horúčka. Horúčka vzniká pravdepodobne indukovaním pyrogénnych cytokínov uvoľňovaných z leukemických buniek. Ak sa začne indukčná chemoterapia, horúčka v priebehu 72 hodín odznieva. U časti pacientov je vzhľadom na neutropéniu a funkčnú poruchu neutrofilov zároveň prítomná aj infekcia, a preto je v úvode plne indikovaná liečba širokospektrálnymi antibiotikami. Únava a letargia sú častým prejavom anémie. U viac ako jednej tretiny, najmä najmladších detí, sú prvými príznakmi: krívanie, odmietanie chôdze, bolesti kostí a/alebo kĺbov a to ako prejav leukemickej infiltrácie perioste kostí a/alebo v dôsledku rozpínania dre-

Obrázok 1. Klinické príznaky pri akútnej lymfoblastovej leukémii (ALL)

Upravené podľa: Schrappe M. Akute Lymphoblastische Leukämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer Ch, Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Germany: Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006: 656–676.

ňovej dutiny leukemickými bunkami. U týchto detí bývajú veľmi často normálne hodnoty krvného obrazu, čo prispieva k oneskorenej diagnostike. Mnohí pacienti majú krvácajúce príznaky. Klasická leukemická trias: hepatosplenomegália, lymfadenomegália a krvácajúca diatéza na koži sa vyskytuje asi u tretiny pacientov (6). Tumor mediastína, najčastejšie pri T ALL, môže byť príčinou respiračných ťažkostí a syndrómu hornej dutej žily. Medzi menej časté príznaky patria bolesti hlavy (pri infiltrácii CNS), vracanie, oligúria a anúria (leukemická infiltrácia obličiek alebo urátová nefropatia). Zriedkavo sú pacienti asymptomatickí a diagnóza je stanovená náhodne pri rutinnom vyšetrení (7). Typické a zriedkavé klinické príznaky v čase stanovenia diagnózy ALL sú prehľadne uvedené na obrázku 1 (8). Pri AML môže byť vzácnou dominantným príznakom útlak z „myeloblastového“ tumoru (granulocytárny sarkóm, chloróm) v CNS, alebo inej oblasti. Tieto tumory majú tendenciu narušovať periosteum ako napríklad orbitu (chlorómy v okulolárnej oblasti). Krvácania do slizníc a do kože bývajú prítomné v čase diagnózy. Vzácnou sa môže objaviť závažné krvácanie. Viac ako polovica detí má zväčšenú pečeň, slezinu alebo lymfatické uzliny. U 10 % detí je prítomná hyperplázia gingív (1).

Diferenciálna diagnostika

V rámci diferenciálnej diagnostiky prichádza do úvahy niekoľko malígnych a nemalígnych ochorení. U novorodencov je potrebné vylúčiť kongenitálne infekcie ako syfilis, toxoplazmózu alebo cytomegalovírus, ktoré môžu imitovať leukémiu. Do úvahy prichádzajú aplastická anémia a myelodysplastický syndróm (MDS), v takýchto prípadoch je veľkou pomocou imunofenotypizácia a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene. V rámci diferenciálnej diagnostiky prichádzajú do úvahy ochorenia, ktoré sú uvedené v tabuľke 1.

Diagnostika

Prvým krokom pri podozrení na leukémiu je vyšetrenie krvného obrazu a mikroskopického leukogramu. Vzhľadom na to, že u 20 % pacientov chýbajú cirkulujúce blasty v periférnej krvi, základom pre stanovenie definitívnej diagnózy leukémie je vyšetrenie kostnej drene, zriedkavo je nutná trepanobiopsia, najmä u pacientov s myelofibrózou a biopsia v prípade extramedulárneho postihnutia. Punkcie kostnej drene sa na Slovensku realizujú u väčšiny pacientov v krátkodobej celkovej anestézii. Na stanovenie definitívnej diagnózy a precíznej klasifikácie leukémie je v súčasnosti nevyhnutné urobiť cytomorfológické, imunologické a genetické vyšetrenie leukemických buniek.

Cytomorfológické vyšetrenie. ALL je definovaná nálezom 25 % lymfoblastov v aspiráte kostnej drene. Ak je v kostnej dreni menej ako 25 % blastov, najčastejšie ide o ne-hodgkinovský lymfóm alebo o pomalý vývoj leukémie. V takomto prípade je vhodné opakovať vyšetrenie kostnej drene s odstupom času, cca o 2 týždne. Klasická morfológická klasifikácia podľa French-American-British (FAB) rozlišuje ALL podtypy L1, L2, L3. Približne 70 – 80 % detí má ALL typ L1, 20 – 25 % typ L2 a len 1 – 2 % typ L3. Moderná klasifikácia a intenzívna liečba potlačila tento prognostický faktor do pozadia. (6).

AML je morfológicky heterogénne ochorenie. Leukemickým procesom môže byť postihnutá granulocytová, monocytová, erytroidná alebo megakaryocytová línia. FAB klasifikácia z roku 1976 vychádza z morfológických a cytochemických znakov a definuje 8 podtypov AML (FAB M0 – FAB M7). Pre morfológickú diagnostiku AML je rozhodujúci počet myeloblastov v kostnej dreni. Podľa originálneho odporúčania FAB klasifikácie bolo pre AML nevyhnutných 30 % blastov z tzv. neerytroidných buniek. Názory na

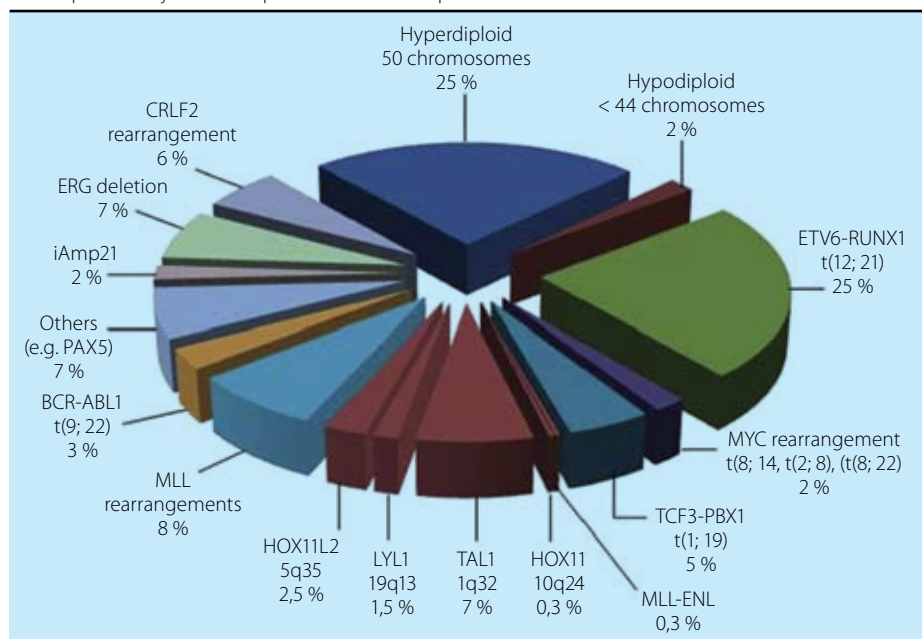
Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika leukémií

Infekčné ochorenia	■ Ebstein-Barr vírus
	■ Parvovírus 19
	■ Iné vírusové ochorenia: influenza, cytomegalovírus, HIV
	■ Osteomyelitída
	■ Bordetella pertussis / čierny kašeľ
Hematologické ochorenia	■ Aplastická anémia
	■ Fanconiho anémia
	■ Megaloblastická anémia
	■ Lymfoproliferatívne ochorenia
	■ Myelodysplázia
	■ Myelofibróza
Autoimunitné ochorenia	■ Systémový lupus erythematosus
	■ Juvenilná reumatoidná artritída
Maligne ochorenia	■ Rhabdomyosarcom
	■ Non-Hodgkinov lymfóm
	■ iné detské malignity (CNS tumory, lymfóm, neuroblastóm, nádory obličiek, kostí...)

zastúpenie blastických elementov nutných pre stanovenie diagnózy sa neustále vyvíjajú. Nová WHO klasifikácia z roku 2008, ako kritérium pre diagnózu AML, počíta len s 20 % zastúpením blastov zo všetkých jadrových buniek a klasifikuje AML aj podľa cytogenetických náleзов.

Imunologické vyšetrenie. Za ostatných 30 rokov získala imunofenotypizácia svoje nezastupiteľné a pevne definované miesto v diagnostike leukémií. V súčasnosti sa vyšetrenie imunofenotypu robí výhradne metódou prietokovej cytometrie. Štandardným výstupom klinického cytometrického vyšetrenia je zastúpenie buniek nesúcich daný antigén v percentách. Základné imunologické členenie blastov vychádza zo všeobecných princípov používaných v onkológii. Určité kombinácie CD antigénov sú typické pre leukocyty v jednotlivých vývojových štádiách. Vyšetrenie sa robí pomocou prietokovej cytometrie z nezrážanlivej krvi, kostnej drene, mozgomiechového moku, resp. z iných telových tekutín alebo z lymfatickej uzliny. Zásadnou otázkou pre imunocytológiu je, či ide o leukémiu lymfoblastickú alebo myeloblastickú. ALL u detí najčastejšie vzniká v nezrelých prekurzoroch B-lymfocytoch (80 %), menej často v zreých T-lymfocytoch (15 %) a výnimočne v zreých B-lymfocytoch (2 %) alebo naopak vo veľmi nezreých prekurzoroch krvotvorby pred vývojom do lymfatického radu, tzv. hybridná leukémia (9, 10). Monoklonové protilátky určujú povrchové bunkové antigény a umožňujú niekedy nie ľahké rozlíšenie AML FAB M0 od ALL. V súčasnosti má okrem diagnostiky prietoková cytometria nezastupiteľný význam aj v monitorovaní minimálnej reziduálnej choroby vo včasnej fáze indukčnej liečby. Pre AML sú typické určité kombinácie antigénov leukocytov v jednotlivých vývojových štádiách (pre myeloblastovú líniu CD13, CD33, MPO, CD117...).

Obrázok 2. Genetické podtypy ALL. Spektrum numerických a štrukturálnych chromozomálnych zmien pri detskej ALL a ich percentuálne zastúpenie



Upravené podľa: CG Mullighan. *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 2011; 24: 489–503.

Tabuľka 2. Prognostické parametre v čase diagnózy a v priebehu liečby

Faktor	Priaznivé prognostické faktory a incidencia v %	Nepriaznivé prognostické faktory a incidencia v %
Vek v čase diagnózy	1 – 10 rokov (77 %)	< 1 rok = 10 rokov (20 %)
Pohlavie	Dievčatá (45 %)	Chlapci (55 %)
Počet leukocytov v čase diagnózy	< 50 000/uL (80 %)	> 50 000/uL (20 %)
Imunofenotyp	CD 10 + B prekurzorová ALL (83 %)	CD 10 – B prekurzorová ALL (13 %)
Postihnutie CNS	CNS negat. likvor (80 %)	CNS pozit. likvor (3 %)
Genetické znaky	Hyperdiploidia (20 %), TEL/AML pozit. (20 %)	Hypodiploidia (1 %) BCR/ABL pozit. (2 %) MLL/AF4 pozit. (2 %)
Odpoveď na prednizón (úvodná liečba 7 dní prednizónu 1 x i.th. metotrexát)	< 1000/uL blastov v periférnej krvi (90 %)	>= 1000/uL blastov v periférnej krvi (10 %)
Včasná odpoveď v kostnej dreni na 15. deň liečby	< 5 % blastov (60 %)	>= 25 % blastov (15 %)
Morfologická remisia po indukčnej liečbe v kostnej dreni po 4 – 5 týždňoch indukčnej chemoterapie	< 5 % blastov (98 %)	>= 25 % blastov (2 %)
Minimálna reziduálna choroba v kostnej dreni (prietoková cytometria alebo RQ PCR)	< 10 ⁻⁴ blastov po 5 týždňoch indukčnej chemoterapie (40 %)	>= 10 ⁻³ blastov po 12 týždňoch (indukčnej a konsolidačnej) chemoterapie (10 %)

Upravené podľa: Stanulla M, Schrappe M. *Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol.* 2009; 46(1): 52–63.

Poznámka: Prognostické faktory sú závislé od liečby, preto je potrebné brať do úvahy, že uvedené faktory reflektujú súčasné odporúčanie Nemeckej BFM skupiny.

Vysvetlivky: hyperdiploidia – viac ako 50 chromozómov, hypodiploidia – menej ako 45 chromozómov

Genetické vyšetrenie kostnej drene sa robí metódami **molekulej cytogenetiky** (konvenčná cytogenetika a FISH) a **metódami molekulej biológie** (PCR, sekvenovanie). Chromozómové klonové zmeny sa nachádzajú pri 90 % detských ALL (obrázok 2) (11). Zmeny genotypu leukemickej bunky majú zásadný význam pre prognózu. Podrobný opis jednotlivých zmien presahuje rozsah tejto kapitoly, v tabuľke 2 sú uvedené najdôležitejšie genetické prognostické skupiny. **U viac ako 2/3 pacientov s AML** sa nachádzajú abnormality karyotypu. Zastúpenie

jednotlivých mutácií u detí s AML je znázornené na obrázku 3. V súčasnosti sú opísané 3 skupiny genetických zmien, ktoré majú význam v patogenéze AML: typ 1 abnormality predstavujú mutácie génov regulujúcich proliferáciu buniek. Ako typ 2 abnormality sa označujú mutácie, ktoré blokujú myeloidnú diferenciáciu a podporujú samoobnovovanie a ako typ 3 abnormality sa označujú mutácie génov zúčastňujúcich sa v bunkovom cykle a apoptóze (16). Klinický význam týchto mutácií spočíva v stanovení rizika relapsu, a to prostredníctvom cytogenetickej

analýzy v čase diagnózy a patrí spolu s odpoveďou na liečbu k najdôležitejším prognostickým faktorom a stratifikuje pacientov do 3 rizikových skupín.

Akútna lymfoblastová leukémia

Liečba

Intenzívna kombinovaná chemoterapia je primárnou modalitou liečby. Vzhľadom na klinické znaky (vek a počet leukocytov v čase diagnózy), biologickú charakteristiku leukemických buniek, odpoveď na liečbu a hladinu minimálnej reziduálnej choroby je nevyhnutné rozdeliť pacientov na začiatku liečby podľa prognostických znakov do 3 rizikových skupín (štandardné, stredné a vysoké riziko návratu ochorenia). Prognostické parametre v čase diagnózy a v priebehu liečby sú uvedené v tabuľke 3 (12). Okrem toho sa deti s ALL líšia jeden od druhého schopnosťou absorpcie liekov v GIT, exkréciou liekov a v schopnosti tolerovať zvolenú liečbu. Liečba pacientov s ALL trvá 2 – 3 roky, je podávaná perorálne, intravenózne (cez centrálnu i.v. katétru: porth a cath, Hickman) a intratekálne.

Stratégia je vo všetkých moderných terapeutických skupinách rovnaká a rozdeľuje sa na 4 základné elementy (13): **Indukčná liečba** trvá 4 – 6 týždňov, jej cieľom je navodenie remisie a obnovenie funkcie kostnej drene. **Kritériá hematologickej remisie:** (< 5 % blastov v kostnej dreni, obnova krvotvorby, absencia extramedulárnej choroby). Remisiu sa až u 98 % pacientov podarí dosiahnuť vďaka 3 liekom (prednizón, vinkristín, l-asparagináza) s alebo bez pridania 4. lieku – daunorubicínu. Medzi 2 % pacientov, ktorí nedosiahnu remisiu patria tí, ktorí zomrú na toxicitu alebo na komplikácie, ktoré súvisia so základným ochorením, alebo tí, ktorí na liečbu neodpovedajú a dosiahnu remisiu neskôr, resp. majú rezistentnú chorobu. Vzhľadom na veľmi zlú prognózu poslednej skupiny pacientov, sú pre túto skupinu vyhradené nové, alternatívne spôsoby liečby. Pre pacientov, ktorí dosiahli morfologickú remisiu pokračuje ďalšia eradikácia reziduálnych leukemických blastov – **konsolidačná fáza liečby:** vysokodávkovaný metotrexát a 6 merkaptopurín. Deti s vysokým rizikom relapsu ALL absolvujú po ukončení indukčnej fázy bloky s metotrexátom, cytozín arabinozidom, etopozidom, cyklofosfamidom, ifosfamidom, antracyklínom a tioguanínom. Asi 5 – 6 mesiacov od stanovenia diagnózy nasleduje neskorá **intenzifikácia** alebo **reindukcia**. Je skrátenou verziou úvodnej indukcie. Kľúčovú úlohu v liečbe ALL zohrala **prevencia leukemickej infiltrácie mozgu**. Pred jej zavedením do liečby viac ako

50 % detí trpelo na CNS relaps (14). Po zavedení rádioterapie, intratekálnej aplikácie metotrexátu alebo kombinácie cytostatík sa výskyt CNS relapsov znížil na 5 %. V protokoloch podľa BFM (ktoré sa používajú v SR) sa podáva intratekálne metotrexát. Deti s T-ALL a deti s vysokým rizikom relapsu v CNS sa podrobia aj preventívnemu ožiareniu CNS. **Poslednou fázou je udržiavacia liečba**, jej cieľom je ďalšia stabilizácia remisie potlačením rezistentných klonov za kontinuálneho znížovania „poolu“ rezistentných buniek, s podávaním kombinácie merkaptopurínu denne a 1-krát týždenne metotrexátu.

Prognóza

Pravdepodobnosť dlhodobého vyliečenia pacientov s ALL závisí od klinických, laboratórnych, biologických charakteristík leukémie a od liečby. 5-ročné EFS detských pacientov s ALL závisí od rizikovej skupiny a pohybuje sa v rozmedzí od 90 % pre pacientov v štandardnom riziku a klesá na 40 – 50 % pre pacientov vo veľmi vysokom riziku, a pri dojčenských leukémiách na 30 %. Celkovo sa uvádza šanca na vyliečenie 80 %. Až 98 % detí dosiahne remisiu, 1 % sú nonresponderi, 1 – 2 % detí zomiera na komplikácie v indukcii, 2 – 3 % zomierajú na komplikácie v remisii, 20 % detí trpí relapsom (4, 12, 15). Napriek výraznému zlepšeniu prognózy v posledných desaťročiach, samotné ochorenie a intenzívna liečba prinášajú so sebou mnohé akútne komplikácie, ktoré si vyžadujú podpornú liečbu a zároveň po ukončení liečby aj monitorovanie neskorých následkov (tabuľka 3).

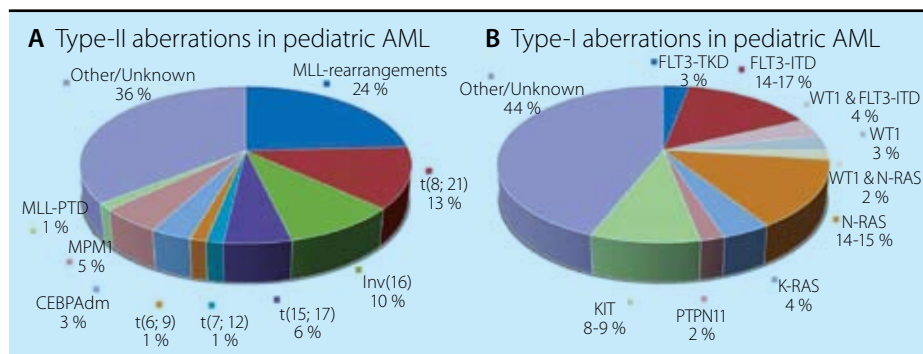
Akútna myeloblastová leukémia

Dôležité podskupiny

AML predstavuje klinicky a biologicky veľmi heterogénnu skupinu ochorení, v rámci ktorej sa rozlišuje niekoľko podskupín (podrobne WHO klasifikácia z roku 2008), ktoré sa líšia aj rôznou odpoveďou na liečbu. Rôznorodosť AML nie je prekvapujúca z pohľadu úloh buniek kostnej drene. V poslednej období dochádza k snahám o navrhnutie špecifickej liečby pre rôzne podtypy AML. Tento prístup bol zatiaľ veľmi úspešný v prípade **akútnej promyelocytovej leukémie** (APL) (1).

Samostatnú podskupinu predstavuje myeloblastová leukémia u detí s Downovým syndrómom. Deti s Downovým syndrómom (DS) majú v porovnaní so zdravými deťmi viac ako 20-krát vyššie riziko vzniku leukémie počas prvých 5 rokov života, viac ako polovica týchto leukémií je myeloblastová. Okrem toho, sa u no-

Obrazok 3. Genetické podtypy AML. Distribúcia rozličných typov genetických aberácií: A – typu II a B – typu I, ktoré reflektujú heterogenitu detskej AML. V mnohých prípadoch genetické aberácie ešte stále nie sú identifikované.



Upravené podľa: Balgobind BV, Hollink IH, Arentsen-Peters ST. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(10): 1478–87.

Tabuľka 3. Komplikácie liečby v čase stanovenia diagnózy, v priebehu liečby a po jej ukončení

Včasné komplikácie	Komplikácie počas liečby	Neskoré následky liečby
Neutropénia, sepsa, najčastejšie gramnegatívna, s alebo bez DIK	Syndróm rozpadu nádoru	Deficiencia rastového hormónu, nízky vzrast (po rádioterapii na CNS)
Trombocytopénia: krvácania, pľúcne alebo GIT krvácania	Renálne alebo hepatálne poškodenie	Neurologické problémy: bolesti hlavy, poškodenie motoriky, koordinácie a kognitívnych funkcií (po rádioterapii na CNS)
Narušenie rovnováhy elektrolytov – hyperkaliémia, hyperfosfatémia (lýza blastov)	Imunosupresia, febrilná neutropénia, mykotické infekcie	Periférna neuropatia (po vincristíne)
Akútne renálne zlyhanie (hyperurikémia)	Trombózy, embólie	Obezita
Obštrukcia dýchacích ciest (mediastinálny tumor)	Alopécia	Kardiotoxicita (kongestívne zlyhávanie srdca)
Leukostáza: akútny pľúcny edém, zlyhanie srdca	Mukozitída, tyflitída	Infertilita
CNS infiltrácia – kŕče, bezvedomie, parézy	Vracanie	Psychosociálne poruchy, kognitívne poruchy, poruchy učenia
	GIT krvácanie	Sekundárne malignity

vorodencov môže objaviť myeloproliferatívne ochorenie s klinickým a morfológickým obrazom ako pri AML označované ako **transientná abnormálna myelopoéza** (TAM) (17). Hoci sa pri TAM v malom počte pacientov môžu objaviť život ohrozujúce komplikácie (krvácanie, hyperbilirubiémia, sepsa...) u väčšiny detí dochádza v priebehu troch mesiacov k spontánnej remisii. Asi u 1/4 týchto pacientov sa o 1 – 3 roky objaví myeloblastová leukémia. Väčšina pacientov má relatívne inoletný priebeh s obdobím trombocytopénie a dysplázie s menej ako 30 % zastúpením blastov v kostnej dreni. V porovnaní s TAM, ak sa nelieči AML, DS je fatálnym ochorením. Ak sa AML lieči chemoterapiou, charakteristická je dobrá odpoveď na terapiu a prognóza je veľmi dobrá. Typ leukémie je pravdepodobne jedinečný pre deti s DS a podľa najnovšej klasifikácie sa označuje ako „myeloid leukemia of DS“ (ML-DS). Myeloidná leukémia u detí s DS starších ako 4 roky sa správa viac ako AML detí bez DS a má horšiu prognózu. U týchto pacientov pravdepodobne vznikla skutočne de novo AML a nespĺňa kritériá myeloidnej leukémie DS.

Liečba

Veľmi intenzívna, kombinovaná chemoterapia zostáva aj naďalej primárnou modalitou. **Indukcia** kompletnej remisie je úvodnou etapou liečby, množstvo leukemických buniek sa po nej znižuje pod úroveň zistiteľnosti mikroskopom a prietokovou cytometriou. Základom liečby je kombinácia cytarabínu a antracyklínov. Indukcia KR však neznamená vyliečenie, pretože úvodnú chemoterapiu „prežije“ takmer miliarda leukemických buniek. Preto po prestávke v liečbe, nutnej k regenerácii normálnej krvotvorby, je potrebné pokračovať v tzv. **poremisnej chemoterapii** (konsolidácia a intenzifikácia) (18). Zvýšenie dávkovej intenzity, zvlášť cytarabínu znížilo podiel relapsov a remisie trvali dlhšie ako pri konvenčnom nižšom dávkovaní (19). Väčšina pediatrických štúdií odporúča podať najmenej dva, ale najčastejšie tri alebo štyri cykly po indukciu. Podávanie udržiavacej chemoterapie sa u väčšiny pracovných skupín nepreukázalo ako účinné a bude testované aj v pripravovanej najnovšej AML BFM štúdií. **CNS profylaxia:** pred zavedením profylaktickej liečby bola incidencia

postihnúť CNS 20 %. V nedávno referovaných štúdiách relapsy v CNS tvorili spolu 2 – 9 %, ale 6 – 18 % z celkového počtu relapsov. Najvyššia incidencia leukémie CNS je pri hyperleukocytoze a pri typoch M4 a M5. Profylaxia s intratekálnym podaním cytarabínu alebo metotrexátu znížila vznik relapsov na asi 5 %. Pridanie kraniálnej rádioterapie znižuje riziko neskoršieho systémového relapsu, aj keď štúdie so súčasnou intenzitou liečby jednoznačne nepotvrďujú lepšie výsledky (1, 19).

Podporná liečba

Mimoriadne dôležitou súčasťou intenzívnej vysoko dávkovanej liečebnej stratégie je **podporná liečba**. Týka sa liečby anémie a krvácania, prevencie a liečby infekcií, monitorovania liečby metabolických komplikácií, špeciálnej ošetrovateľskej a psychologickú starostlivosti.

Transplantácia kmeňových krvotvorných buniek

Autologná TKB nie je pre deti s leukémiou indikovaná. Alogénna TKB sa indikuje v prvej línii pre pacientov v najvyššom riziku a v druhej línii pre pacientov s relapsom od súhlasných súrodeneckých alebo nepříbuzenských darcov zo slovenského alebo medzinárodného registra.

Uprednostňuje sa alogénna TKB, pri ktorej chýbajú leukemické bunky v darcovom štepe, a vyvolá sa protileukemická (GVL) odpoveď. Táto liečba je stále sprevádzaná závažnou morbiditou a mortalitou, a to najmä pre infekcie a chorobu štepu proti hostiteľovi.

Prognóza

Hoci sa prognóza detskej AML v posledných troch desaťročiach zlepšila, 5-ročné celkové prežítie z 10 % na 66 % a prežítie bez udalostí na 56 % je stále príčinou úmrtia u viac ako polovice detí s leukémiou. Nepriaznivá prognóza sa týka najmä pacientov s nepriaznivými cytogenetickými znakmi a/alebo zlej odpovede na úvodnú liečbu. Prognóza pre týchto pacientov sa aj s použitím alogénnej transplantácie kostnej drene pohybuje okolo 20 – 30 %. Zlepšenie prognózy sa dá čiastočne vysvetliť skúsenosťami s intenzívnou liečbou, vybavením pre podpornú liečbu, stratifikáciou pacientov do rizikových skupín. K zlepšeniu prognózy dopomohol koncept použitia málo liekov vo veľmi intenzívnych cykloch v prvých mesiacoch liečby. Problémom ostávajú relapsy, zväčša v kostnej dreni. Kumulatívne riziko relapsu v rozličných liečebných skupinách je cca 30 – 40 % (1, 4, 19).

Edukácia pacientov a rodičov

Informácie o ochorení najčastejšie podávajú detskí hematológovia-onkológovia. Dôležité je uistiť rodičov a pacientov, aby porozumeli tomu, že príčina ochorenia vo väčšine prípadov nie je známa. Je ďalej dôležité, aby pochopili, že liečba musí prebiehať v špecializovanom detskom onkologickom centre. Na Slovensku sú takéto centrá tri: v Banskej Bystrici, Košiciach a Bratislave. Liečba vo všetkých troch centrách prebieha rovnako, a to podľa medzinárodných štúdií, ktorých je Slovensko aktívnym členom. Účasť na klinických štúdiách je podstatná pre ďalšie zlepšovanie výsledkov liečby. Okrem toho sú rodičia a pacienti edukovaní o nežiaducich účinkoch liečby a v prípade, že sú s pacientom doma, mali by sa naučiť rozpoznať klinické príznaky, ktoré si vyžadujú okamžitú medicínsku intervenciu (anémia, trombocytopénia a infekcia) a v takom prípade musia aj vedieť, ako sa čo najrýchlejšie dostať do onkologického centra.

Záver

Detské leukémie patria medzi život ohrozujúce ochorenia a k diagnostike, liečbe a sledovaniu je nutné optimálne vybavenie pracoviska a skúsený zdravotnícky personál. K takému vybaveniu nevyhnutne patrí okrem diagnostiky pomocou cytomorfológie aj kvalitná imunofenotypizácia so širokým panelom protilátok a predovšetkým cytogenetika a metódy molekulovej genetiky. Optimálna liečba podľa moderných protokolov vyžaduje dostupnosť potrebnej antileukemickej a podpornej liečby. Vzhľadom na intenzívnosť liečby je nevyhnutná dostupnosť intenzívnej pediatrickej starostlivosti. Dôležitý je manažment sledovania kvality života prežívajúcich a neskorých následkov liečby.

Zvolené antileukemické lieky, dodržiavanie stratifikácie podľa rizikových faktorov v klinických štúdiách a zdokonalenie podpornej liečby vyústilo do stabilného zlepšenia výsledkov liečby detí s ALL a AML. Intenzita liečby sa odlišuje podľa jednotlivých podskupín a je navrhnutá tak, aby sa u pacientov s nízkym rizikom relapsu znižovali akútne a dlhodobé nežiaduce následky, zatiaľ čo pre pacientov s vysokým rizikom relapsu, v snahe zlepšiť dlhodobé výsledky, je liečba intenzifikovaná. Pre ďalšie zlepšenie prognózy detí s leukémiou je nevyhnutné hlbšie pochopenie patogenézy ochorenia a etablovanie nových poznatkov z oblasti molekulovo-genetického výskumu do klinickej praxe. Najnovšie pokroky v technikách na skríning genómu, farmakogenetické štúdie a vývoj nových cieľových liekov sú predzvesťou novej éry s jemnou personalizovanou liečbou (20).

Literatúra

1. Rubnitz JE, Razzouk IB, Ribeiro RC. Acute myeloid leukemia. In: Pui CH et al. Childhood leukemias. Cambridge University Press 2006: 499–539.
2. Kaiserová E, Bubánska E, Oravkinová I, Šubová Z, Kolenová A, et al. Results of acute lymphoblastic leukemia treatment in children in the Slovak Republic. *Memo* 2011; 4(3): 190–195.
3. Kolenová A, Kaiserová E, Sejnová D, Oravkinová I, Bubánská E. Akútna myeloblastová leukémia u detí v Slovenskej republike. *Lekársky obzor* 2008; 56; 7–8: 280–286.
4. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arcenci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update, 2011. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5): 551–65.
5. Rossig C, Juergens H. Aetiology of childhood acute leukaemias: current status of knowledge. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132(2): 114–8.
6. Starý J. Akútna myeloidná leukémia v detském veku. In: Mayer J, Starý J. *Leukémie*. Grada 2002: 279–297.
7. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, et al. *Childhood leukemias*. Cambridge University Press 2006: 439–472.
8. Schrappe M. Akute Lymphoblastische Leukämien. In: Gädner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Germany: Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2006: 656–676.
9. Mejstříková E, Froňková E, Kalina T, et al. Detection of residual B precursor lymphoblastic leukemia by uniform gating flow cytometry. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(1): 62–70.
10. Babušková O, Številová L, Fajtová M. Immunophenotyping parameters as prognostic factors in T-acute leukemia patients. *Neoplasma*. 2009; 56(6): 508–13.
11. Mullighan CG. Genomic profiling of B progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 24(2011): 489–503.
12. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009; 46(1): 52–63.
13. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24(1): 1–18.
14. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008; 9(3): 257–68.
15. Schrappe MJ, Nachman, Masera G, et al. Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia* 2010; 24(2): 253–4.
16. Balgobind BV, Hollink IH, Arentsen-Peters ST. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011; 96(10): 1478–87.
17. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrom. *Pediatr Clin North Am*. 2008; 55(1): 53–70.
18. Messer D, Engel J, Hasford J, Schaich M, et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93(6): 826–33.
19. Cruetzig U, Zimmerman M, Ritter J, Reinhardt D, et al. Treatment strategies and long term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005; 19(12): 2030–2042.
20. Jeha S, Pui CH. Risk-adapted treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; 23(5): 973–90.

MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie
a onkológie LF UK a DFNsP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sasa.kolenova@gmail.com