

**Grupul European de Lucru pentru Leucemia Acuta
Limfoblastica (EWALL)
Grupul Roman de Lucru pentru Studiul Leucemiilor Acute
(RWGALS)**

GHIDUL PACIENTULUI CU LEUCEMIE ACUTA LIMFOBLASTICA

European LeukemiaNet
Workpackage 6, Acute Lymphoblastic Leukemia

(Aprilie 2007)

Autori: JM Ribera, Department Head si JM Sancho, Medical Adjunct, Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol.
Traducere din limba engleza: dr. Maria Veronica Teleanu, Institutul Clinic Fundeni
Material ingrijit si revizuit de dr. Andreea Delia Moicean, sef de lucrari, medic primar hematologie transplant medular, coordonator Grup Roman de Lucru pentru Studiul Leucemiilor Acute, investigator principal EBMT CIC 296 Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Hematologie si Transplant Medular, sos. Fundeni nr 258, 022328, Bucuresti, Romania, fax: 00 40 318 04 23, e-mail: deliadi@xnet.ro

GHIDUL PACIENTULUI CU LEUCEMIE ACUTA LIMFOBLASTICA

Cuprins:

1. Introducere si obiectivele ghidului
2. Ce este leucemia acuta limfoblastica?
3. Cauzele leucemiei acute limfoblastice
4. Tipuri de leucemie acuta limfoblastica
5. Simptomele leucemiei acute limfoblastice
 - simptome constitutionale
 - simptome determinate de infiltrarea leucemica a maduvei osoase
 - simptome determinate de infiltrarea tesuturilor si organelor
6. Diagnosticul leucemiei acute limfoblastice
7. Tratamentul leucemiei acute limfoblastice
 - in ce consta tratamentul
 - complicatiile si efectele secundare ale tratamentului
 - rezultatele tratamentului
 - tratamentul unor forme particulare de leucemie acuta limfoblastica
 - tratamentul recaderilor
 - controlul dupa tratament, efectele pe termen lung ale tratamentului si calitatea vietii
8. A trai cu leucemie acuta limfoblastica
9. Glosar
10. Surse de informatie

1. Introducere si obiectivele ghidului

Leucemia acuta limfoblastica (LAL), este o afectiune hematologica severa determinata de proliferarea necontrolata in maduva osoasa hematogena de celule imature numite limfoblasti. Desi diagnosticul de LAL produce un impact important asupra dumneavoastra si a celor din jur, trebuie sa fiti constient ca, in prezent exista multe mijloace terapeutice cu care aceasta boala poate fi controlata si chiar vindecata. Scopul acestui ghid nu este acela de a substitui rolul echipei medicale care va ingrijeste in furnizarea informatiilor privitoare la boala, ci mai degraba de a va oferi informatii complementare pentru a va ajuta sa intelegeti aspectele legate de tratamentul si diagnosticul LAL si de a va facilita comunicarea cu medicul curant. Va rugam sa cititi acest manual cu atentie. Oricum, trebuie sa stiti, ca cele mai importante informatii va sunt oferite de echipa medicala care va ingrijeste. Nu ezitati sa cereti echipei medicale care va ingrijeste informatiile privind orice problema legata de diagnosticul, prognosticul si tratamentul dumneavoastra.

2. Ce este leucemia acuta limfoblastica?

Leuceemiile acute reprezinta proliferari necontrolate de celule maligne, imature (denumite blasti) din sistemul hematopoietic. In sistemul hematopoietic, diferitele tipuri de celule se dezvoltă dintr-o singura celula, numita celula stem pluripotenta, localizata la nivelul maduvei osoase hematogene. Celulele sangvine se dezvoltă treptat, devenind celule mature. Abia la sfarsitul dezvoltării, ele ajung sa isi indeplineasca integral functiile in sistemul hematopoietic si in raspunsul imun. In anumite situatii, mecanismele de reglare ale acestui proces esueaza. In contrast cu leuceemiile cronice, leuceemiile acute apar in cateva saptamani si determina aparitia precoce a simptomelor, severe in unele situatii, ceea ce face diagnosticul si tratamentul acestora extrem de important. Sunt doua grupe mari de leuceemii acute: leuceemiile acute limfoblastice si leuceemiile acute mieloblastice, in cadrul fiecarei grupe existand numeroase subgrupe pornind de la caracteristicile celulei blastice. In cazul leuceemiei acute limfoblastice, celulele imature care se multiplica necontrolat (limfoblastii) sunt precursorii limfocitelor. Limfocitele sunt celule sangvine care apartin sistemului imun si sunt localizate in principal in maduva osoasa hematogena, sange, ganglioni limfatici si splina. Consecinta multiplicării necontrolate a limfoblastilor determina:

1. alterarea productiei de celule sangvine (trombocite, eritrocite si leucocite) si in consecinta producerea de hemoragii, anemie si cresterea susceptibilitatii la infectii de orice fel.
2. Infiltrarea oraganelor (in special a ganglionilor, ficatului si a splinei) de catre aceste celule cu cresterea dimensiunii acestora si alterarea functiilor lor. Orice organ poate fi potential afectat.

3. Cauzele leucemiei acute limfoblastice

Proliferarea necontrolata a celulelor anormale (a blastior) care se produce in LAL este rezultatul, ca si in cazul altor tipuri de cancere, a alterarii mecanismelor de control si reglare a cresterii si diferentierii celulare. Aceste mecanisme sunt reglate de gene (fragmente cromozomale constituite din ADN, detinatoare a informatiei pentru toate functiile celulare). Alterarea acestor gene duce la transformarea maligna a celulelor prin mecanisme pe care le cunoastem doar partial. In momentul actual exista o serie de tehnici specifice (de citogenetica clasica, hibridizare in situ, genetica moleculara), care permit studierea acestor gene. In acest fel se pot detecta modificarile care permit stabilirea diagnosticului si clasificarea tipului de leucemie iar tratamentul va fi orientat in functie de aceste modificari. Cauzele aparitiei acestor modificari nu sunt inca pe deplin elucidate. Se considera ca atat factorii genetici cat si factorii de mediu (ex. radiatii ionizante, substante toxice ca derivatii de benzol si pesticidele) si chiar unele virusuri ar putea fi incriminate in etiologia LAL. Substante carcinogenetice recunoscute precum alcoolul si tutunul nu cresc riscul de producere a LAL. Totusi, in multe cazuri nu poate fi decelata o cauza de producere a leucemiei. Desi anumite modificari genetice sunt identificate in leucemii, este important de subliniat ca LAL nu este o boala ereditata. In plus, LAL nefiind o boala infectioasa, nu exista risc de transmitere de la o persoana la alta.

4. Tipurile de leucemie acuta limfoblastica

Pe baza caracteristicilor limfoblastilor (prezenta anumitor markeri de suprafata si a modificarilor citogenetice) pot fi identificate mai multe tipuri de LAL. Astfel, precizarea tipului de LAL presupune o serie de tehnici complementare:

- Examen morfologic - observarea celulelor la microscop
- Examen citochimic - colorarea specifica a celulelor
- Examenul imunofenotipic prin citometrie in flux - detectarea unor proteine pe suprafata limfoblastilor
- Examen citogenetic sau hibridizare in situ - identificarea unor modificari specifice la nivelul cromozomilor limfoblastilor
- Examen de biologie moleculara - identificarea modificarilor de la nivelul genelor limfoblastilor

Stabilirea tipului specific de leucemie este esentiala pentru alegerea conduitei terapeutice ulterioare, predictia raspunsului la tratament si pentru stabilirea prognosticului bolii. La sfarsitul anilor 90, OMS a inclus in clasificarea LAL pe langa trasaturile morfologice si imunologice si modificarile citogenetice. Aceasta clasificare este prezentata in tabelul 1

Tabel 1. Clasificarea LAL conform OMS (Organizatia Mondiala a Sanatatii)

Subtipurile LAL	
Leucemia acuta limfoblastica	Precursor B
	Precursor T
	Tip Burkitt

De asemenea, in practica curenta mai este utilizata o clasificare care se bazeaza pe profilul imunofenotipic al limfoblastilor, determinat prin citometrie in flux. Aceasta presupune identificarea cu anticorpi specifici a anumitor proteine prezente pe suprafata limfoblastilor sau in citoplasma acestora. In tabelul 2 este prezentata clasificarea imunofenotipica a LAL.

Tabel 2. Clasificarea imunologica a LAL (criterii EGIL^{*})

TIP SI SUBTIP	FRECVENTA (copii/adulti)
LAL B	
Pro B sau pre-pre B	5% / 20%
Tip comun	60% / 40%
Pre-B	15% / 10%
B matur	2-3% / 15%
LAL T	
proT	15% / 5%
preT	
cortical timic	
matur timic	

*EGIL: Grupul European de Studiu Imunologic al Leucemiilor

Prin utilizarea acestor metode, LAL pot fi impatite in doua grupuri

LAL B – caracterizata prin prezenta unor markeri caracteristici de linie B pe suprafata acestor celule si care reprezinta 75% din totalitatea cazurilor de LAL

LAL T - caracterizata prin prezenta unor markeri de suprafata de linie T, reprezentand 25% din totalitatea cazurilor de LAL.

Mai exista doua tipuri de LAL care sunt bine diferite de celalalte tipuri prin caracteristicile lor si prin tratamentul diferit, si anume:

1. LAL cu cromozomul Philadelphia (LAL Ph+) - corespunde tipului de LAL care prezinta un interschimb de gene intre cromozomii 9 si 22 (gene denumite BCR si respectiv ABL). Aceasta modificare determina producerea unei proteine anormale implicata in leucemogeneza. Leucemia Ph+ este mai frecvent intalnita la varstnici (desi poate apare practic la orice varsta). Raspunsul la chimioterapia conventionala este nesatisfacator insa in ultimii ani au fost introduse medicamente specifice care blocheaza formarea proteinei anormale, ceea ce a imbunatatit considerabil prognosticul acestei forme de leucemie. LAL Ph+

constituie in unele situatii si etapa finala a unei alte forme de leucemie, leucemia granulocitara cronica in care este prezenta aceasta modificare.

2. LAL Burkitt - corespunde subtipului de LAL in care se produce schimb de material genetic intre cromozomii 8 si 14. Aceast subtip de leucemie, denumit si LAL matur, reprezinta aproximativ 5% din totalitatea cazurilor de LAL. Tratatamentul este de asemenea diferit de restul formelor de LAL dar, spre deosebire de situatia precedenta, raspunsul la tratament este in general bun.

5. Simptomele leucemiei acute limfoblastice

Semnele si simptomele LAL sunt datorate infiltrarii maduvei osoase si a celorlalte organe si tesuturi cu celule leucemice, ca o consecinta a multiplicarii necontrolate a limfoblastilor. In unele cazuri diagnosticarea leucemiei se face cu ocazia analizelor efectuate din alte motive, dar in general se insoteste de o serie de simptome constitutionale dupa cum urmeaza:

Simptome constitutionale in LAL:

Acestea sunt in general percepute ca o senzatie de rau, disconfort si cuprind:

- slabiciune (denumita in termeni medicali astenie), determinata de productia ineficienta de celule rosii prin infiltrarea maduvei cu celule leucemice
- scaderea apetitului
- scadere in greutate
- febra - intalnita la aproximativ jumatate din pacienti, datorata atat bolii in sine cat si prezentei concomitente de infectii prin reducerea numarului de leucocite ca urmare a infiltrarii maduvei cu celule leucemice.
- dureri osteo-articulare - prezente la aproximativ 1/3 din pacienti, in special la copii

Simptome determinate de infiltrarea leucemica a maduvei:

- Hemoragii - se datoreaza reducerii productiei medulare de trombocite (elemente sangvine implicate in coagulare). Acestea sunt de obicei usoare si afecteaza pielea si mucoasele (bule hemoragice la nivelul mucoasei bucale, alteori mucoasa nazala, mucoasa vezicii urinare, mucoasa rectala)
- Infectii - apar datorita productiei ineficiente de leucocite cu functii normale. Infectiile pot fi localizate oriunde de exemplu la plamani (pneumonii) sau la nivelul tractului urinar si sunt insotite de obicei de febra.
- Anemia - prin productie insuficienta de celule rosii, determinand paloare, slabiciune, oboseala

Simptome determinate de infiltrarea tesuturilor si organelor

- Cresterea ganglionilor, splinei si ficatului prin infiltrarea cu blasti a acestor organe.

- Infiltrarea sistemului nervos central: desi inconstant, limfoblastii pot invada maduva spinarii, creierul sau meningele (membrana care acopera creierul si maduva spinarii). Pot apare paralizii ale nervilor cranieni (nervii care controleaza miscarea ochilor si a muschilor fetei) cu vedere dubla, ptoza palpebrala, deplasarea comisurii bucale si alte simptome. Poate apare alterarea perceptiei si a sensibilitatii (furnicaturi la nivelul barbiei si a altor segmente ale corpului). Poate apare cefalee, cu sau fara varsaturi.
- Infiltrarea altor organe si tesuturi (piele, mucoase, testicul sau san): acestea nu sunt frecvente la momentul diagnosticului, dar pot fi la recaderi

Alte simptome

Unele tipuri de LAL produc simptome speciale. Spre exemplu, LAL T (precursor T) afecteaza mai frecvent barbatii decat femeile si in mai mult de jumătate din cazuri determina tumora in mediastin (spatiul dintre plamani). Pe de alta parte, LAL B matur si leucemia Burkitt, poate fi insotita de tumora abdominala (cu hepato- si splenomegalie)

6. Diagnosticul de leucemie acuta limfoblastica

Ca in majoritatea cazurilor, prima etapa incepe cu obtinerea datelor de la pacient si efectuarea examenului clinic pentru a identifica semnele si simptomele relatate mai sus. Pentru confirmarea finala a diagnosticului, sunt necesare o serie de investigatii suplimentare. Desi acestea nu presupun practic nici un risc, pot produce un grad de disconfort. Acestea constau in analiza sangelui, aspiratul medular (pentru mielograma) si punctia lombara.

- Analiza sangelui arata:

Anemia (reducerea numarului de hematii si a valorii hemoglobinei)

Trombocitopenia (reducerea numarului de trombocite)

Leucocitoza (cresterea numarului de leucocite) si mai rar leucopenia (reducerea numarului de leucocite)

- Aspiratul medular sau mielograma consta in efectuarea cu anestezie locala a punctiei medulare, la nivelul sternului sau a creastei iliace posterioare (extragerea a catorva ml de sange din maduva osoasa). Urmeaza examinarea la microscopul optic, prin care vor fi identificati limfoblastii care constituie peste 20% din totalitatea celulelor din maduva. In completare, dupa identificarea morfologica a limfoblastilor (prin microscopie optica), sunt necesare o serie de tehnici suplimentare (de citochimie, citometrie in flux, citogenetica si biologie moleculara). Astfel, poate fi stabilit cu exactitate tipul de leucemie acuta limfoblastica si poate fi instituit tratamentul cel mai adecvat.

- Punctia lombara: Aceasta punctie se efectueaza la nivelul coloanei lombare joase, cu pacientul asezat in decubit lateral sau in pozitie sezanda. Aceasta tehnica este similara cu cea din rahianestezie. Un ac este introdus in spatiul dintre doua vertebre si sunt extrasi cativa ml de lichid cerebrospinal (lichidul care

inconjoara maduva spinarii). Lichidul cerebrospinal este examinat la diagnosticul LAL pentru a stabili daca exista sau nu afectare neurologica. In cazul afectarii neurologice vor fi administrate citostatice direct la acest nivel pentru a distruge limfoblastii (vor fi efectuate sedinte repetate de administrari intratecale). Daca lichidul extras este normal, se administreaza de asemenea citostatice in scop profilactic, dar cu o frecventa mai redusa. Ca efecte secundare administrarii intratecale de medicamente poate apare cefalea care poate sa dureze cateva zile dar este bine controlata cu analgezice.

7. Tratamentul leucemiei acute limfoblastice

In ce consta tratamentul ?

Baza tratamentului o constituie administrarea de citostatice, adica, medicamente care au capacitatea de a distruge celulele tumorale (limfoblastii). Tratamentul citostatic depinde de tipul specific de leucemie acuta limfoblastica dar si de alti factori precum varsta pacientului, prezenta altor afectiuni (cardiace, pulmonare). Mai mult, pe langa chimioterapie, mai sunt si alte aspecte importante precum necesitatea transfuziilor de masa eritrocitara sau de trombocite, tratamentul cu antibiotice pentru a controla efectele secundare produse de citostatice. In unele tari este necesar consimtamantul scris al pacientului pentru efectuarea tratamentului sau a unor manopere necesare precum montarea unui cateter venos central sau pentru efectuarea unei biopsii osoase.

In general, tratamentul impune montarea unui cateter venos central (un tub dintr-un material flexibil inserat intr-o vena mare, vena subclavie sau jugulara) prin care vor fi administrate toate medicamentele si vor fi efectuate recoltarile de sange pentru analize, evitandu-se astfel multiplele punctiuni ale venelor periferice.

In linii mari, in toate tipurile de LAL, tratamentul cuprinde mai multe faze. Prima faza este inductia, a doua consolidarea iar a treia faza este faza de mentinere. In unele cazuri de LAL exista un risc crescut de recadere si dupa efectuarea tratamentului de consolidare se impune efectuarea de transplant de celule stem hematopoietice. Durata globala a tratamentului (incluzand toate aceste faze) este lunga si poate sa dureze pana la 2 ani. Unele etape sunt parcurse in spital cu perioade de externare de 1-3 saptamani intre cicluri. Intre ciclurile de chimioterapie pacientul poate ramana acasa. Este foarte important ca programul de tratament sa fie respectat cu strictete fara prelungirea duratei de pauza dintre ciclurile de tratament. Tratamentul de intretinere se efectueaza de obicei ambulator. In tabelul 3 sunt prezentate cele mai importante medicamente citostatice administrate in LAL. In tabelul 4 sunt prezentate o serie de medicamente care se afla inca in faza de studiu.

Tabel 3 Citostatice folosite in tratamnetul LAL

Medicamente citostatice	
Ciclofosfamida	L-asparaginaza
Citarabina sau ara-C	6-mercaptopurina
2-clordeoxiadenozina	Metilprednisolon
Daunorubicina	Metotrexat
Dexametazona	Mitoxantrona
Doxorubicina	Prednison
Epirubicina	Teniposid
Etopozid	6-tioguanina
Fludarabina	Vincristina
Idarubicina	Vindesina
Ifosfamida	

Tabel 4. Medicamente aflate inca in studiu

Alte medicamente
Alemtuzumab
Aminopterina
AMN107
BMS 354825 (dasatinib)
Clofarabina
Daunorubicina liposomala
Vincristina liposomala
Forodesina
Imatinib
Nilotinib
Dasatinib
Nelarabina
Peg-asparaginaza
Rituximab
Trimetrexat

Mai jos este prezentata descrierea succinta a fiecarei etape de tratament.

Inducerea remisiunii: cateva citostatice sunt administrate pe o durata de 4 - 5 saptamani. In cursul administrarii apare aplazie medulara, adica, lipsa producerii de leucocite, trombocite si globule rosii din cauza chimioterapiei care nu actioneaza doar asupra limfoblastilor ci si asupra celulelor normale din maduva. Obiectivul tratamentului de inductie este reducerea numarului de limfoblasti in maduva sub 5%, cu obtinerea a ceea ce se numeste remisiunea completa. Pentru evidentiarea remisiunii complete, odata ce tratamnetul de inductie este finalizat, cand analizele arata o crestere a leucocitelor, trombocitelor si hemoglobinei, va fi efectuat un nou aspirat medular pentru a determina numarul

de limfoblasti din maduva. Daca nu se obtine remisiunea completa, terapia citostatica se va prelungi pana la obtinerea remisiunii. O punctie osoasa este de asemenea necesara la mijlocul etapei de inductie pentru a evalua raspunsul la tratament si daca se considera necesar se creste doza de chimioterapie in ultima parte a inductiei pentru obtinerea unui raspuns maximal.

Intensificarea/Consolidarea: consta in administrarea a catorva cicluri scurte de chimioterapie (de aproximativ o saptamana la interval de cca 2-3 saptamani) cuprinzand citostatice in doze mari. In multe cazuri, diferite citostatice din etapa de inductie se administreaza in diferite combinatii in scopul consolidarii raspunsului si eliminarii celulelor reziduale.

Terapia de mentinere sau de intretinere: Aceasta se administreaza pentru o perioada lunga de timp (18 - 24 luni). Cuprinde combinatia dintre un citostatic administrat oral (mercaptopurina) si unul administrat parenteral (metotrexatul). In unele cazuri de LAL, pe parcursul perioadei de intretinere vor fi intercalate cicluri de ranforsare.

Profilaxia SNC: Data fiind posibilitatea infiltrarii SNC cu limfoblasti, este necesar sa se administreze doze reduse de citostatic direct la acest nivel (administrarile intratecale). Cateva punctii lombare sunt efectuate pe parcursul duratei de tratament. La administrarea citostaticelor, cativa ml de lichid cerebrospinal sunt extrasi si supusi analizei pentru a verifica prezenta/absenta limfoblastilor. In unele unitati, simultan cu administrarile intratecale se efectueaza si radioterapie ca metoda suplimentara de preventie a determinarilor cerebrale de boala.

Transplantul de celule stem hematopoietice (medulare sau periferice): Aceasta procedura este indicata doar in cazuri selectate de LAL, cele cu risc crescut de recadere, si se efectueaza dupa etapa de consolidare. Dureaza in medie 4 - 6 saptamani si se face in cadrul unei spitalizari. Cea mai mare rata de reusita se obtine atunci cand chimioterapia a eliminat cea mai mare parte a celulelor maligne (adica atunci cand s-a obtinut remisiunea completa) anterior efectuării transplantului. Transplantul consta in administrarea de tratament citostatic, in general asociat cu radioterapie, urmat de administrarea de progenitori hematopoietici. Scopul chimio si radioterapiei este eliminarea completa a limfoblastilor. Totusi, acest tip de tratament nu elimina numai celulele maligne ci le distruge si pe cele normale din maduva. Astfel, celulele progenitoare administrate in cadrul transplantului contracareaza efectul toxic al chimio- si radioterapiei si refac hematopoieza. Transplantul de celule stem hematopoietice periferice sau din maduva poate fi autolog (daca celulele progenitoare sunt recoltate de la pacientul insusi) sau alogeneic (daca celulele progenitoare sunt recoltate de la un donator compatibil, inrudit sau neinrudit selectat din registrul de donatori). Se pot transplanta si celule recoltate din sangele cordonului ombilical. Transplantul alogeneic este grevat de complicatii mai severe decat transplantul autolog dar beneficiile terapeutice (curabilitatea) sunt mai mari dupa transplantul alogeneic.

Tipul de transplant este stabilit de echipa de medici curanti luand in considerare caracteristicile bolii, varsta pacientului, statusul general al pacientului si existenta unui donator compatibil. Astfel, daca forma de boala are risc crescut de recadere, compatibilitatea pacientului cu fratii sai (daca are) va fi testata precece dupa perioada de inductie prin analiza moleculelor HLA (intr-o proba recoltata din sangele periferic). Daca nu exista un donator inrudit, va fi cautat un potential donator neinrudit in registrul de donatori (national sau international) sau in banca de sange din cordon ombilical. Pentru recoltarea de celule progenitoare, la ora actuala exista trei metode: progenitori din sangele periferic, din maduva hematogena si din cordonul ombilical. Alegerea uneia sau a celeilalte metode depinde de experienta si preferinta centrului de transplant si a donatorului. La ora actuala metoda de recoltare preferata este aceea din sangele periferic fiind cea mai accesibila nefiind necesara spitalizare. Pentru obtinerea celulelor progenitoare din sangele pacientului in caz de transplant autolog sau al donatorului in caz de transplant alogeneic, persoana este conectata la un aparat special care separa celulele progenitoare de restul celulelor circulante, procedeu denumit afereza. Celulele necesare sunt obtinute in cateva ore si ulterior sunt congelate pana la momentul transplantului si pacientul sau donatorul poate pleca acasa.

Trialurile clinice: In anumite situatii echipa medicala va poate propune sa participati in cadrul unui trial clinic orientat spre imbunatatirea rezultatelor tratamentului si in consecinta sa semnati un consimtamant informat.

Dupa cum s-a mentionat deja, asociat tratamentului citostatic, sunt necesare o serie de masuri suportive si tratamente pentru a preveni efectele secundare ale chimioterpiei. Acestea includ:

- Transfuzii de concentrate eritrocitare pentru corectarea anemiei
- Transfuzii de trombocite pentru controlul sangerarilor sau pentru prevenirea acestora (daca numarul de trombocite este foarte redus ca o consecinta a tratamentului)
- Antibiotice, antivirale si antifungice: acestea sunt folosite pentru a lupta impotriva infectiilor produse de agentii infectiosi (bacterii, virusuri, fungi)
- Factori de crestere granulocitari: aceste substante se injecteaza subcutanat dupa terminarea chimioterpiei pentru a stimula productia de leucocite si a preveni riscul infectiilor.

Hidratarea: pentru a proteja rinichiul de efectele toxice ale chimioterpiei si pentru a evita afectarea si a altor organe prin eliberarea de metaboliti toxici ca urmare a distructiei de celule tumorale sunt administrate pacientului cantitati mari de lichide.

Igiena orala: in timpul administrarii chimioterpiei si mai ales in perioada de aplazie, nu este recomandata folosirea periutei de dinti deoarece poate favoriza sangerarea gingivala si facilita trecerea microbilor din flora normala a cavitatii bucale in circulatie, crescand riscul de infectie sistemica. Se recomanda clatirea cavitatii bucale cu diferite solutii antiseptice indicate de echipa medicala.

Complicatiile si efectele secundare ale tratamentului

Majoritatea efectelor secundare se datoreaza tratamentului citostatic care pe langa efectul de distrugere a limfoblastilor afecteaza si productia de celule din celulele normale restante ale maduvei precum si alte tesuturi si organe. Majoritatea acestor complicatii sunt reversibile si pot fi tratate cu succes. In continuare sunt prezentate o parte a acestor complicatii:

- greata si varsaturile: acestea sunt legate in mod direct de chimioterapie dar, din fericire in prezent exista medicamente capabile sa controleze aceste simptome

- anemia: cauzata de deficitul de celule rosii determinand fatigabilitate si slabiciune. Fiecare pacient are un prag propriu de tolerabilitate a anemiei dar in anumite situatii transfuziile de masa eritrocitara se administreaza indiferent de toleranta.

- sangerarea: reducerea productiei de trombocite creste riscul de sangerare. Determinarile regulate ale numarului de trombocite vor stabili necesitatea transfuziei de masa trombocitara daca acestea scad.

- infectiile: reducerea numarului de leucocite creste riscul de infectii de orice tip si cu orice localizare. Infectiile, printre alte manifestari produc si febra. De aceea, daca pacientul prezinta febra in cursul tratamentului, se vor recolta culturi pentru cercetarea infectiilor din urina, sange si din alte sedii, va fie efectuata o radiografie pulmonara si va fi initiat de urgenta tratamentul antibiotic.

- mucozita: la nivelul mucoasei cavitatii bucale si a intestinului se pot dezvolta mici ulceratii (ceea ce se numeste mucozita). Aceste ulceratii determina durerea la alimentatie si respectiv diaree. Aceste ulceratii apar datorita reducerii numarului de leucocite ca efect al citostaticelor

- sterilitatea permanenta: chimioterapia nu produce in mod obisnuit sterilitate permanenta, dar acest lucru este practic inevitabil in cazul pacientilor care vor efectua transplant de celule stem. De aceea, pentru a pastra functia de reproducere, vor fi crioprezervate sperma la barbati si respectiv tesut ovarian sau ovule fertilizate la femei.

- alterarea altor organe: in unele cazuri chimioterapia poate avea efect toxic asupra unor organe si sisteme carora le afecteaza functia: inima, ficatul, nervii periferici. Daca aceste efecte sunt severe ele pot impiedica continuarea chimioterapiei sau pot impune modificari ale dozelor sau eliminarea anumitor citostatice din programul de tratament.

- probleme emotionale: acestea deriva din impactul produs de diagnosticul comunicat asupra pacientului si anturajului. Multe spitale beneficiaza de un specialist psiholog si psihiatru care poate oferi consiliere pacientului si familiei.

- astenia: dupa terapie unii pacienti pot acuza o senzatie de astenie fizica extrema prin lipsa de "energie". Aceste simptome, denumite "fatigabilitate", pot fi acute sau cronice. Cauzele acestei fatigabilitati nu sunt pe deplin cunoscute, dar sunt incriminati o serie de factori chimici, fizici, comportamentali.

In ceea ce priveste capacitatea de munca, pacientul nu va lucra pe durata tratamentului dar isi poate relua activitatea dupa terminarea programului de tratament in functie de statusul fizic si de efortul pe care il presupune activitatea respectiva.

Ce rezultate ofera tratamentul?

In unele cazuri, dupa incheierea tratamentului poate apare recaderea. Oricum, probabilitatea de recadere scade cu cat timpul scurs de la terminarea tratamentului este mai lung. De aceea, dupa incheierea tratamentului se impun controale repetate pe parcursul a catorva ani. In caz de recadere echipa medicala va indica posibilitatile ulterioare de tratament. In pofida tuturor complicatiilor, un numar tot mai mare de pacienti raman in remisiune pe termen lung si nu necesita decat controale periodice pe parcursul vietii. La copii rata globala de curabilitate a LAL este de aproximativ 70% iar la adult de 35-40%. Pentru fiecare pacient in parte aceste rezultate depind de subtipul de LAL si de anumiți factori de prognostic precum varsta, prezenta unor aberatii cromozomale specifice, durata pana la obtinerea remisiunii si de prezenta bolii minime reziduale.

Tratamentul unor forme particulare de leucemie acuta limfoblastica - LAL cu cromozom Philadelphia prezent si LAL tip Burkitt

In LAL Ph+, aparitia recenta de noi medicamente directionate specific pentru blocarea unei enzime cheie responsabila de producerea leucemiei a schimbat prognosticul bolii. Aceste medicamente (ex. Imatinib mesilate) se administreaza in combinatie cu chimioterapia conventionala. Fiind medicamente relativ noi, efectele pe termen lung nu sunt inca pe deplin cunoscute desi cu certitudine rezultatele sunt superioare celor produse de chimioterapia conventionala. Pana in prezent aceste medicamente au fost administrate doar in cadrul unor trialuri clinice. De aceea, in multe cazuri, nefiind aprobate oficial de catre multe institutii sanitare, va trebui sa semnati un consimtamant scris pentru a beneficia de acest tratament. Mai mult, in acest tip de LAL transplantul alogeneic de maduva este indicat odata ce s-a obtinut remisiunea completa, riscul recaderii dupa chimioterapie fiind ridicat.

LAL Burkitt necesita de asemenea tratament diferit de cel al altor tipuri de LAL incluzand cicluri de doze mari de chimioterapie (combinatii cu metotrexat si citarabina in asociere cu alte citostatice) cu obtinerea de remisiuni durabile la peste 50% dintre pacienti. Aceste rezultate pot fi imbunatatite prin asocierea de rituximab la fiecare ciclu de tratament. De aceea, in aceasta forma de leucemie, transplantul alogeneic de celule stem nu este indicat. Transplantul este rezervat cazurilor care recad sau care nu raspund la tratament.

Tratamentul recaderilor

Aparitia recaderii indica faptul ca tratamentul administrat nu a eliminat in totalitate celulele leucemice. Manifestarile recaderilor pot fi similare celor initiale sau pot apare simptome diferite (spre exemplu, recaderea doar la nivelul SNC). Aspiratul medular este necesar pentru a stabili daca recaderea s-a produs doar la nivel SNC sau mai sunt si alte sedii de recadere. Oricare ar fi sediile recaderii, se impune reluarea tratametului citostatic. Pe langa unele aspecte legate de durata primei remisiuni (prognosticul este mai bun daca durata remisiunii a fost de lunga durata, de ani, comparativ cu situatia cand recaderea a survenit la saptamani sau luni de la finalizarea tratamentului) si localizarea recaderii trebuie luate in considerare pentru stabilirea tratamentului recaderii statusul general al pacientului si tratamentul efectuat anterior. O recadere indica faptul ca exista un risc crescut pentru reacadere si in viitor. De aceea, daca pacientul poate tolera, tratamentele citostatice vor fi mai agresive si (in caz ca exista un donator compatibil), vor fi urmate de transplant alogeneic. Este important sa fie luate in considerare si medicamentele noi aflate in stadiul de trialuri clinice.

Controlul dupa tratament, efectele pe termen lung si calitatea vietii

Controalele efectuate dupa terminarea tratamentului vor fi efectuate de obicei in regim ambulator. Periodicitatea si tipul controalelor, tipul complicatiilor si efectele secundare variaza de la pacient la pacient precum si in functie de tratamentul administrat (transplant sau doar chimioterapie). La fiecare vizita vor fi efectuate un examen fizic, analize de sange si reconsiderarea tratamentului daca se impune. In functie de situatie vor fi necesare si alte investigatii (ex. examenul maduvei)

Calitatea vietii pacientului este mai mult sau mai putin influentata in functie de tipul tratamentului si efectele secundar aparute. In cazul transplantului de celule stem daca nu au intervenit complicatii serioase, pacientul isi poate relua activitatea normala dupa aproximativ 6-12 luni. Cele mai frecvente probleme intalnite pe termen lung sunt cele de natura emotionala, fatigabilitatea, tulburari vizuale, dificultati de concentrare, tulburari de memorie si de somn. Adicional mai pot apare si alte probleme:

- persistenta inapetentei: apare prin diminuarea secretiei salivare, alterarea gustului si mirosului sau ca urmare a continuarii tratamentului; ex. Ciclosporina A administrata pe termen lung pentru prevenirea efectului de grea contra gazda (complicatie frecventa a transplantului alogeneic de celule stem in care celulele transplantate reactioneaza impotriva celulelor primitorului producand leziuni in diferite organe si sisteme).
- cataracta: este o problema frecvent intalnita si in general apare la 5 ani sau mai tarziu, de la transplant, in special in cazurile in care s-a efectuat iradierea corporeala totala in timpul conditionarii sau daca s-a administrat prednison pe o durata mai lunga de timp.
- tulburari hormonale: in special hipotiroidism (reducerea functiei glandei tiroide cu necesitatea tratamentului substitutiv cu hormoni tiroidieni) si menopauza precoce (care poate fi prevenita cu tratament substitutiv hormonal care, desi nu induce reluarea functiei de reproducere previne simptomele legate de menopauza ca bufeurile, uscaciunea pielii si a mucoaselor si reducerea libidoului)
- sterilitatea: este practic inevitabila dupa transplant. De aceea se impun masurile speciale amintite anterior.

In cazuri exceptionale, poate apare un al doilea cancer, de obicei la mai multi ani de la efectuarea transplantului.

Posibilitatea de recadere scade cu trecerea timpului de la efectuarea transplantului. In cazul recaderii dupa transplant echipa medicala va indica masurile terapeutice posibile.

In cazul pacientilor care primesc doar chimioterapie, complicatiile pe termen lung sunt mai reduse, recuperarea este mai rapida iar pacientii isi vor putea relua mai repede activitatea. Alaturi de problemele amintite anterior, de ordin emotional, scaderea capacitatii de concentrare si a memoriei, fatigabilitatea sau tulburarile de somn, trebuie semnalata o incidenta crescuta a cataractei datorita

corticoterapiei prelungite si posibilitatea ca oricand sa se produca recaderea (cu atat mai putin probabila cu cat durata de la finalizarea tratamentului este mai lunga). In contrast, sterilitatea si alte probleme hormonale sunt in general tranzitorii. La unii pacienti poate apare osteonecroza (distrugerea osului si a cartilajului articular) la nivelul articulatiei soldului, umarului sau a altor articulatii.

8. A trai cu leucemie acuta limfoblastica

Aflarea diagnosticului de LAL, produce cel mai adesea, un soc emotional puternic si este posibil sa va simtiti neputincios si disperat. Va veti intrea "de ce mi se intampla mie". Urmatoarele sugestii va vor ajuta sa acceptati mai usor diagnosticul si boala:

- incercati sa va informati despre boala (ceea ce faceti acum)
- sfatuiti-va cu cineva: impartasirea temerilor si a problemelor poate sa va fie de ajutor. Ar trebui sa vorbiti cu anumite persoane. Acestea pot fi membrii de familie, rude, prieteni. Daca va hotarati sa nu apelati la cunoscuti, puteti apela la psiholog sau la un duhovnic sau la personal medical cu experienta in ingrijirea pacientilor cu leucemie acuta
- impartasiti-va problemele cu echipa medicala si nu ezitati sa interbati orice
- ascultati de sfaturile medicului dumneavoastra curant
- aveti intotdeauna grija de dumneavoastra. Incercati sa va alimentati corespunzator, sa va odihniti si sa evitati contactul cu persoane bolnave si chiar contactul direct cu alte persoane aparent sanatoase (de exemplu prin sarut)
- dupa tratament, supravegheati-va atent si nu ezitati sa va contactati medicul curant daca suspicionati vreo problema. Spre exemplu, daca aveti febra mergeti la un consult. Medicul va cauta cauza febrei, care poate sa fie o banala infectie.

9. Glosar

Alopecia: este un efect secundar al tratamentului citostatic constand in caderea tranzitorie si reversibila a parului

Anorexie: pierderea apetitului

Afereza: procesul de recoltare a progenitorilor hematopoietici din sangele periferic cu ajutorul unui aparat special de filtrare. Aceasta este cea mai frecventa metoda de obtinere a celulelor stem hematopietice in vederea efectuarii transplantului medular.

Aspirat medular sau mielograma: punctie osoasa efectuata in general din stern sau creasta iliaca posteriora, cu anestezie locala, urmata de extragerea a catorva ml de sange

Biopsie osoasa: explorare similara cu cea prezentata anterior, in care se extrage un fragment osos, in general din creasta iliaca posteriora

Boala reziduala: cantitatea de celule maligne ramase dupa administrarea chimioterapiei. Pentru determinarea acesteia sunt utilizate diferite tehnici de laborator

Citometrie in flux: tehnica de laborator care identifica trasaturile imunofenotipice ale celulei leucemice

Consimtamant scris: acord scris din partea pacientului pentru efectuarea unor proceduri, manevre sau programe medicale

Cariotip: analiza cromozomilor celulelor leucemice

Chimioterapie intratecala: chimioterapie administrata direct in SNC prin punctie lombara sau printr-un dispozitiv conectat direct la SNC (rezervor Onmaya)

Cateter venos central: tub dintr-un material flexibil, cu 2 sau trei intrari sau lumene, inserat intr-o vena mare (in general jugulara sau subclavie) pentru administrarea chimioterapiei, transfuziilor, antibioticelor sau a altor tipuri de medicatie necesare in cursul tratamentului

Ciclosporina A: acest medicament se administreaza pacientilor care au efectuat un transplant alogeneic de celule stem hematopietice periferice sau medulare pentru a preveni reactia de grefa contra gazda

Echimoza: sangerare tegumentara superficiala

Echocardiograma: tip de ecografie care permite vizualizarea cavitatilor, peretilor si valvelor cardiace si permite aprecierea functiei cardiace. Aceasta investigatie se efectueaza inaintea inceperii chimioterapiei. In unele cazuri poate fi inlocuita de ventriculografie izotopica, care permite evaluarea functiei cardiace dar printr-o alta metoda.

HLA: molecule prezente pe suprafata celulelor si care determina gradul de compatibilitate dintre indivizi privind efectuarea de transplant de celule, tesuturi sau organe

Imunofenotipare: tehnica de studiere a celulelor pe baza interactiunii lor cu diferiti anticorpi directionati impotriva unor proteine aflate pe suprafata sau in interiorul celulelor

Limfoblasti: celule maligne, precursori ale limfocitelor care se multiplica necontrolat in leucemia acuta limfoblastica

Maduva osoasa: tesut care ocupa spatiile sau cavitatile din interiorul oaselor si reprezinta sediul unde sunt produse diferitele celule care intra in compozitia sangelui (leucocite, trombocite, eritrocite) dar si alte tipuri de celule

Mucozita: tablou clinic constand in aparitia de mici ulceratii la nivelul mucoasei cavitatii bucale si a intestinului datorita numarului redus de leucocite (celule albe) si efectelor chimioterapiei. Se manifesta prin dureri la alimentatie si diaree

Nutritie parenterala: administrare de substante nutritive (nutrienti) pe cale intravenoasa la pacientii la care alimentatia pe cale orala este imposibila

Progenitori hematopoietici: denumiti si celule "stem" sunt celulele mama, celule raspunzatoare de productia tuturor tipurilor de celule din sange si din sistemul imun.

Punctie lombara: punctie efectuata intre doua vertebre, de obicei in dreptul ultimei vertebre lombare, efectuata cu pacientul in pozitie sezanda sau in decubit lateral, in scopul administrarii chimioterapiei intratecal

Petesii: puncte rosietice-hemoragice pe piele. In general indica un numar scazut de trombocite si impun administrarea de masa trombocitara

Prednison: medicament corticoid administrat ca parte a tratamentului (in special in faza de inductie a LAL)

SNC: sistem nervos central (maduva spinarii, creierul, meningele)

Transplant de celule stem hematopoietice: consta in administrarea de tratament citostatic, frecvent asociat si cu radioterapie, urmata de administrarea grefonului (concentrat de precursorii hematopoietici - celule stem). Chimioterapia reduce/elimina celulele tumorale dar si celulele normale (sanatoase) din maduva osoasa hematogena. De aceea se administreaza celulele stem pentru a contracara efectele toxice ale chimio/radioterapiei. Ele permit astfel regenerarea medulara. Transplantul de celule stem hematopoietice nu este o interventie chirurgicala.

Trial clinic: studiu avand drept scop stabilirea superioritatii/eficacitatii unui nou tratament in comparatie cu cele deja folosite. Pentru a participa la un trial clinic si a beneficia de tratamentul respectiv este necesar un consimtamant informat scris.

Ventriculografie izotopica: explorare in care o substanta (izotop) este administrata intravenos si care permite evaluarea functiei si a capacitatii de contractie a inimii. Aceasta investigatie se efectueaza inaintea initierii chimioterapiei. In unele situatii poate fi inlocuita de ecocardiografie care de asemenea masoara functia inimii dar printr-o metoda diferita

10. Surse de informatie

Mai jos veti gasi o serie de adrese de unde puteti obtine informatii suplimentare:

European LeukemiaNet

<http://www.leukemia-net.org>

Website of information for the patient from the National Cancer Institute

<http://www.nic.nig.gov/cancertopics/types/leukemia>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping> (Coping with cancer)

European Blood and Marrow Transplantation

<http://www.ebmt.org>

Spanish Association of Hematology and Hemotherapy

<http://www.aehh.org>

Leukemia & Lymphoma Society

<http://www.leukemia-lymphoma.org>

Massachusetts General Hospital Cancer Center

<http://www.massgeneral.org/cancer>

Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V

<http://www.leukaemie-hilfe.de>

Polish Adult Leukemia Group:

<http://www.polg.pl>