

INFORMACJA

DLA DOROSŁYCH PACJENTÓW

Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ

Europejska Sieć Białaczkowa

(European LeukemiaNet)

Zespół roboczy 6, Ostra Białaczka Limfoblastyczna

(Workpackage 6, Acute Lymphoblastic Leukemia)

(Styczeń 2006)

JM Ribera, Department Head, Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol.

JM Sancho, Medical Adjunct, Department of Clinical Hematology, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol

Tłumaczenie: **S Giebel**, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice, Polska

SPIS TREŚCI

- 1. WPROWADZENIE**
- 2. CZYM JEST OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA?**
- 3. PRZYCZYNY OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ**
- 4. POSTACI OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ**
- 5. OBJAWY OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ**
- 6. ROZPOZNAWANIE OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ**
- 7. LECZENIE OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ**
 - 7.1 Co wchodzi w skład programu leczenia?**
 - 7.2 Jakie powikłania mogą wystąpić wskutek leczenia?**
 - 7.3 Jakie są wyniki leczenia?**
 - 7.4 Leczenie dwóch szczególnych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej**
 - Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia
 - Ostra białaczka limfoblastyczna typu Burkitt
 - 7.5 Leczenie nawrotu**
 - 7.6 Badania kontrolne po zakończeniu leczenia, późne konsekwencje leczenia, jakość życia**
- 8. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI**
- 9. SŁOWNICZEK**

1. WPROWADZENIE

Ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) jest ciężką chorobą krwi spowodowaną niekontrolowanym namnażaniem niedojrzałych komórek, zwanych limfoblastami, w szpiku. Chociaż rozpoznanie OBL niesie duże obciążenie fizyczne i psychiczne dla Pana/i oraz Pana/i otoczenia, należy mieć świadomość, że współczesna medycyna dysponuje środkami pozwalającymi u coraz większego odsetka pacjentów kontrolować chorobę lub uzyskać całkowite wyleczenie.

Celem tego opracowania nie jest zastąpienie zespołu medycznego, który sprawuje nad Panem/Panią opiekę i powinien być najistotniejszym źródłem wiedzy o chorobie. Przedstawione informacje mają raczej charakter uzupełniający i powinny **poprawić zrozumienie istoty choroby, jej diagnostyki i leczenia, a w konsekwencji ułatwić Pana/i współpracę z lekarzami**. Prosimy o uważne przeczytanie tego opracowania nie zapominając, że najbardziej wiarygodnych i adekwatnych informacji może dostarczyć zespół leczący. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących rozpoznania, leczenia i rokowania w odniesieniu do Pana/i choroby należy bez wahania zwrócić się do lekarza.

2. CZYM JEST OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA?

Ostre białaczki to grupa chorób, których istotą jest niekontrolowane namnażanie zmienionych nowotworowo, niedojrzałych komórek, zwanych blastami, powstających w szpiku kostnym. W przeciwieństwie do przewlekłych białaczek, ostre białaczki rozwijają się w ciągu zaledwie kilku tygodni i szybko prowadzą

do wystąpienia ciężkich objawów. W związku z tym szybkie rozpoznanie i rozpoczęcie właściwego leczenia jest niezwykle istotne.

Istnieją dwie główne grupy ostrych białaczek: ostre białaczki limfoblastyczne (OBL) i ostre białaczki szpikowe (OBSz). W ramach każdej z tych grup wyróżnia się wiele podtypów, zależnie od charakterystyki biologicznej komórek blastycznych. W przypadku OBL komórki nowotworowe są nazywane limfoblastami i stanowią niedojrzałą formę limfocytów - komórek, które u zdrowych osób są odpowiedzialne za ochronę przed zakażeniami. W przebiegu OBL limfoblasty namnażają się głównie w szpiku kostnym, ale również w węzłach chłonnych i śledzionie.

Nadmierne namnażanie limfoblastów niesie następujące konsekwencje:

- Szpik kostny jest miejscem powstawania krwinek: krwinek czerwonych (erytrocytów), odpowiedzialnych za przenoszenie tlenu z płuc do wszystkich narządów organizmu, krwinek białych (leukocytów), odpowiedzialnych za odporność przeciw zakażeniom i płytek krwi (trombocytów), chroniących przed krwawieniami. Nagromadzenie limfoblastów w szpiku zaburza powstawanie prawidłowych krwinek. Konsekwencją jest anemia (osłabienie, duszność), zakażenia i krwawienia.
- Limfoblasty mogą gromadzić się w innych niż szpik kostny narządach, głównie w węzłach chłonnych, śledzionie i wątrobie, co objawia się ich powiększeniem oraz prowadzi do zaburzenia ich prawidłowej funkcji.

3. PRZYCZYNY OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Limfoblasty występują w szpiku osób zdrowych, jednak ich liczba nie przekracza 5%. W prawidłowym szpiku ulegają one przekształceniu w dojrzałe komórki układu odpornościowego zwane limfocytami. W przypadku OBL w limfoblastach dochodzi do zmian genetycznych (mutacji), które sprawiają, że komórki te nie mogą dojrzewać lecz namnażają się nadmiernie i gromadzą się

w szpiku oraz w innych narządach. Mutacje dotyczą genów tj. fragmentów chromosomów, w których zakodowane są informacje dotyczące funkcjonowania komórek organizmu.

Za pomocą skomplikowanych metod laboratoryjnych, w niektórych przypadkach udaje się wykryć geny, które uległy mutacji. Wiedza ta jest wykorzystywana przy określaniu podtypów OBL oraz przy planowaniu leczenia.

Przyczyny, które prowadzą do powstania mutacji u konkretnych pacjentów pozostają najczęściej nieznanne. Tylko w nielicznych przypadkach udaje się ustalić obecność czynników, co do których wiadomo, że mogą powodować mutacje prowadzące do rozwoju OBL. Do takich czynników należą: promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy), zakażenie niektórymi wirusami.

4. POSTACI OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Rozpoznanie OBL oraz ustalenie podtypu choroby wymaga szeregu specjalistycznych badań. Ich celem jest określenie dokładnej charakterystyki limfoblastów, z uwzględnieniem występowania na ich powierzchni różnych substancji białkowych, występowania nieprawidłowych chromosomów i zmienionych genów. Techniki laboratoryjne obejmują:

- **Badanie morfologiczne** (określenie liczy i wyglądu komórek pod mikroskopem)
- **Badanie cytochemiczne** (wykrycie cząstek charakterystycznych dla limfoblastów poprzez barwienie specjalnymi odczynnikami)
- **Immunofenotypizację z użyciem cytometrii przepływowej** (wykrycie białek na powierzchni limfoblastów)
- **Badanie cytogenetyczne lub hybrydyzacja *in situ*** (wykrycie nieprawidłowych chromosomów)
- **Techniki biologii molekularnej** (wykrycie zmienionych genów)

Ustalenie podtypu OBL jest podstawowym krokiem, decydującym o wyborze najwłaściwszego leczenia. Pozwala też oszacować szansę uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie oraz rokowanie co do ostatecznego wyleczenia.

- Pod koniec lat 90-tych XX wieku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stworzyła klasyfikację uwzględniającą wiedzę opartą o badania cytometryczne i cytogenetyczne w uzupełnieniu do cech morfologicznych limfoblastów. Podział OBL na podtypy w oparciu o klasyfikację WHO przedstawiono w Tabeli 1.
- Istnieje również druga, często stosowana w praktyce klasyfikacja oparta na immunofenotypizacji. Uwzględnia ona obecność na powierzchni limfoblastów substancji białkowych, charakterystycznych dla poszczególnych etapów dojrzewania tych komórek. Klasyfikację tę, w postaci stosowanej w Polsce przedstawiono w Tabeli 2. Podział ten wyróżnia dwie duże grupy: OBL z komórek B, występujące u 75% dorosłych oraz OBL z linii T. W ramach każdego z tych typów wyróżnia się dalej szereg podtypów.
- Istnieją dwie szczególne postaci OBL, wyróżniające się zarówno przebiegiem klinicznym jak i rodzajem stosowanego leczenia.
 - ° OBL z chromosomem Filadelfia oznacza podtyp OBL, w którym doszło do mutacji polegającej na wymianie genów pomiędzy chromosomem 9 i 22. Rezultatem tej wymiany jest połączenie dwóch genów: bcr i abl, które w prawidłowych warunkach nie mają ze sobą kontaktu. Połączenie tych genów skutkuje produkcją białka stymulującego namnażanie limfoblastów, co jest istotą choroby. OBL z chromosomem Filadelfia występuje częściej u starszych pacjentów. Wyniki leczenia z użyciem chemioterapii są gorsze niż w przypadku innych podtypów OBL. OBL z chromosomem Filadelfia stanowi w niektórych przypadkach końcową fazę innej choroby – przewlekłej białaczki szpikowej, w której również dochodzi do połączenia genów bcr i abl.

◦ OBL typu Burkitt jest podtypem OBL, w którym dochodzi do wymiany genów pomiędzy chromosomami 8 i 14. Ten podtyp stanowi mniej niż 5% wszystkich przypadków OBL. Wymaga odrębnego protokołu leczenia i zazwyczaj cechuje się dobrą odpowiedzią na leczenie z użyciem chemioterapii.

5. OBJAWY OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Objawy OBL wynikają z gromadzenia limfoblastów w szpiku oraz w innych tkankach i narządach. Zdarza się jednak, że OBL zostaje rozpoznana przypadkowo, zanim dojdzie do wystąpienia objawów. Typowe objawy OBL obejmują:

- **Objawy ogólne** tzn. objawy oznaczające ogólne pogorszenie samopoczucia. Należą do nich:
 - Męczliwość (w języku medycznym zwana astenią) będąca skutkiem niedokrwistości tzn. zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi.
 - Utrata apetytu (zwana anoreksją)
 - Zmniejszenie masy ciała
 - Gorączka – obserwowana u połowy pacjentów z OBL, może być objawem samej białaczki lub też towarzyszących zakażeń występujących w związku ze zmniejszeniem liczby prawidłowych krwinek białych
 - Bóle kostno-stawowe – występują u 1/3 pacjentów, częściej u dzieci
- **Objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w szpiku**
 - Krwawienia: wynikające z mniejszego wytwarzania płytek krwi w szpiku i, co za tym idzie, mniejszej ich liczby we krwi. Krwawienia zazwyczaj nie są nasilone. Często mają charakter wyborczyn tj. drobnych wylewów widocznych jako czerwone kropki/plamki na skórze i w jamie ustnej, błonach śluzowych powstających pod w skórze these are due to the

- Zakażenia: wynikają z mniejszej liczby prawidłowych krwinek białych. Mogą dotyczyć dowolnego narządu lub całego organizmu (np. zapalenie płuc, zapalenie dróg moczowych, zapalenie gardła) i niezależnie od lokalizacji objawiają się najczęściej gorączką.
- Niedokrwistość (anemia): wynikająca z mniejszego wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku i mniejszej ich liczby we krwi.
- **Objawy wynikające z nadmiernego gromadzenia limfoblastów w innych tkankach i narządach**
 - Powiększenie węzłów chłonnych, śledziony, wątroby
 - Zajęcie układu nerwowego. Występuje rzadko. Limfoblasty mogą przenikać do płynu mózgowo-rdzeniowego i gromadzić się w mózgu, rdzeniu kręgowym i oponach mózgowo-rdzeniowych (błony pokrywające mózg i rdzeń kręgowy). Zajęciu układu nerwowego mogą towarzyszyć następujące objawy:
 - + Porażenie nerwów czaszkowych (nerwy, które kontrolują m.in. ruchy gałek ocznych, mimikę twarzy) – objawia się m.in. podwójnym widzeniem, opadaniem powiek, opadaniem kącika ust.
 - + Zaburzenia czucia (drętwienie policzka i innych okolic ciała)
 - + Ból głowy (mogą towarzyszyć wymioty).
 - Zajęcie innych tkanek (skóra, błony śluzowe, jądra, piersi) – nie jest częste w momencie rozpoznania OBL. Pojawia się czasem w przypadku nawrotu choroby.
- **Inne objawy:** Niektóre podtypy ALL wyróżniają się występowaniem charakterystycznych objawów. W OBL z komórek T, która występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, częste jest zajęcie śródpiersia (przestrzeń w klatce piersiowej pomiędzy płucami). Z kolei OBL typu Burkitt może towarzyszyć występowanie dużego guza w obrębie jamy brzusznej, a także znaczne powiększenie wątroby i śledziony.

6. ROZPOZNANIE OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

Tak jak w przypadku wszystkich innych chorób, pierwszym etapem rozpoznania OBL jest przeprowadzenie wywiadu z pacjentem oraz badanie lekarskie, ukierunkowane na przedstawione powyżej objawy.

Ostateczne rozpoznanie OBL wymaga przeprowadzenia szeregu dodatkowych badań. Jakkolwiek ich wykonanie nie niesie istotnego niebezpieczeństwa dla pacjenta, niektóre z nich mogą być kłopotliwe lub bolesne. Należą do nich: badanie morfologii krwi z rozmazem, biopsja aspiracyjna szpiku (zwana mielogramem) i punkcja lędźwiowa.

- **Badanie krwi** zwykle wykazuje:
 - Niedokrwistość (obniżenie poziomu hemoglobiny i liczby czerwonych krwinek).
 - Małopłytkowość (obniżenie liczby płytek krwi).
 - Leukocytozę (zwiększenie liczby białych krwinek) albo rzadziej lekopenię (zmniejszenie liczby białych krwinek).
- **Biopsja aspiracyjna szpiku** (mielogram) polega na nakłuciu igłą punkcyjną w znieczuleniu miejscowym kości (zwykle mostka lub kolca tylnego kości biodrowej) i pobraniu kilku mililitrów szpiku. Ocena mikroskopowa szpiku ujawnia obecność >20% limfoblastów. Dodatkowo z pobranego szpiku wykonuje się wysokospecjalistyczne badania laboratoryjne (cytochemiczne, immunofenotypowe, biomolekularne, cytogenetyczne), pozwalające ustalić podtyp OBL i zaplanować najbardziej odpowiednie dla danego pacjenta leczenie.
- **Punkcja lędźwiowa:** Polega na nakłuciu pleców w obszarze lędźwiowym kręgosłupa. Igłę wprowadza się pomiędzy dwoma kręgami celem pobrania kilku mililitrów płynu mózgowo-rdzeniowego (płynu otaczającego mózg i rdzeń kręgowy). Badanie tego płynu pozwala na określenie czy centralny układ nerwowy jest zajęty procesem chorobowym. Bezpośrednio po pobraniu płynu wstrzykuje się w to miejsce leki cytostatyczne (chemioterapeutyki). Jeżeli stwierdzi się obecność limfoblastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, podanie

chemioterapii ma charakter leczniczy i musi być wielokrotnie powtarzane. Jeśli nie stwierdzi się komórek białaczkowych w płynie – leczenie ma charakter profilaktyczny i kolejne punkcje lędźwiowe z podaniem chemioterapeutyków mogą być wykonywane rzadziej. Objawem ubocznym punkcji lędźwiowej mogą być bóle głowy, utrzymujące się nawet do kilku dni po nakłuciu. Zwykle jednak ustępują one po podaniu leków przeciwbólowych.

7. LECZENIE OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ

7.1 Co wchodzi w skład programu leczenia?

Leczenie OBL polega na stosowaniu **chemioterapii**, tj. leków mających zdolność niszczenia komórek białaczkowych (limfoblastów). Rodzaj i intensywność stosowanych leków zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecności innych chorób np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma tzw. leczenie wspomagające, które obejmuje przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków. Ma to na celu ochronę przed wystąpieniem powikłań lub ich leczenie. W wielu przypadkach prowadzenie terapii wymaga założenia wkłucia centralnego, tj. cewnika wprowadzanego do dużej żyły, przez który podawane są leki, a który służy też pobieraniu krwi do badań. Niektóre etapy leczenia wymagają ponadto przebywania w szczególnych warunkach tj. w izolatce, w której powietrze jest filtrowane i nie ma możliwości odwiedzin. Ma to na celu ochronę przed zakażeniami, na które pacjenci są szczególnie podatni w okresie chemioterapii.

Ze względu na możliwość wystąpienia różnych objawów ubocznych, w każdym wypadku, przed rozpoczęciem programu leczenia, prosi się pacjenta o wyrażenie pisemnej zgody.

Leczenie OBL składa się z **kilku etapów**: leczenia indukującego, leczenia konsolidującego i leczenia podtrzymującego. W przypadku, gdy istnieje duże ryzyko nawrotu choroby, leczenie podtrzymujące może być zastąpione

wykonaniem przeszczepienia szpiku, zwanego też przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Leczenie jest długotrwałe i może trwać od kilku miesięcy do dwóch lat. Pierwsze etapy (leczenie indukujące i konsolidujące) wymagają hospitalizacji, przerywanych krótkotrwałymi pobytami domowymi, podczas gdy leczenie podtrzymujące jest prowadzone zazwyczaj ambulatoryjnie. W Tabeli 3 przedstawiono najczęściej stosowane w Europie chemioterapeutyki, a w Tabeli 4 – leki będące obecnie przedmiotem badań klinicznych. Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę poszczególnych etapów leczenia OBL.

- Indukcja remisji: polega na stosowaniu kilku chemioterapeutyków przez 4-5 tygodni. Celem tego etapu jest uzyskanie stanu całkowitej remisji tzn. zmniejszenie liczby limfoblastów w szpiku do <5%. Przy takiej liczbie limfoblastów istnieją warunki do odtworzenia prawidłowych komórek szpikowych i co za tym idzie uzyskania prawidłowych wartości morfologii krwi. Ten etap leczenia wiąże się jednak z dużym ryzykiem powikłań. Wynika to z faktu, że organizm jest osłabiony obecnością choroby oraz z działania ubocznego samych leków cytostatycznych. Niszczą one co prawda komórki białaczkowe ale, choć w mniejszym stopniu, uszkodzają przejściowo także prawidłowe komórki szpikowe. Skutkiem tego jest okres zwany aplazją, charakteryzujący się bardzo niską liczbą poszczególnych rodzajów krwinek, co wymaga zwykle przetaczania składników krwi i stosowania antybiotyków. Po zakończeniu leczenia, w czasie gdy zwiększają się wartości morfologii krwi wykonuje się kontrolną biopsję szpiku celem oceny skuteczności leczenia tj. stwierdzenia czy uzyskano całkowitą remisję. Jeśli zostanie ona potwierdzona, przechodzi się do etapu leczenia konsolidującego, jeśli nie – należy powtórzyć leczenie indukujące.
- Konsolidacja (zwana też intensyfikacją): Stwierdzenie całkowitej remisji nie oznacza wyleczenia choroby. Jakkolwiek komórek białaczkowych nie można na tym etapie wykryć w szpiku tradycyjnym badaniem mikroskopowym, wiadomo, że część z nich nie zostaje zniszczona, a nawet bardzo niewielka ich liczba może po pewnym czasie spowodować

nawrót, tj. ponowny rozwój choroby. Leczenie konsolidujące ma na celu dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych tak, aby utwalić efekt uzyskany leczeniem indukującym. Składa się ono z kilku kursów chemioterapii, oddzielonych 1-3 tygodniowymi przerwami.

- Leczenie podtrzymujące: służy dalszemu utrwaleniu stanu całkowitej remisji. Polega na powtarzanych co 6 tygodni jednodniowych kursach chemioterapii dożylniej oraz stosowaniu w międzyczasie leków cytostatycznych w formie tabletek. Leczenie to prowadzi się przez około 18-20 miesięcy.
- Profilaktyka zmian w centralnym układzie nerwowym: ponieważ istnieje możliwość rozwoju białaczki w obrębie układu nerwowego, a leki podawane dożylnie nie przenikają w wystarczającym stopniu do tego obszaru organizmu, konieczne jest stosowanie dodatkowego leczenia, które polega na kilkukrotnym podawaniu cytostatyków do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz radioterapii (naświetlaniu promieniami) mózgu i rdzenia kręgowego.
- Przeszczepienie szpiku (komórek krwiotwórczych): Tę procedurę stosuje się po zakończeniu leczenia konsolidującego w przypadku, gdy istnieje duże ryzyko nawrotu OBL. Ryzyko to jest szacowane w oparciu o tzw. czynniki ryzyka. Rodzaj transplantacji szpiku zależy od posiadania odpowiedniego dawcy. Warunkiem jest zgodność w zakresie tzw. antygenów HLA. Dawcą optymalnym jest rodzeństwo przy czym szansa zgodności HLA wynosi 25% dla każdej siostry lub brata. Przy braku dawcy rodzinnego poszukuje się dawców niespokrewnionych w oparciu o międzynarodowe banki danych. W przypadku braku dawcy niespokrewnionego wykonuje się przeszczepienie autologiczne tj. przeszczepienie własnego szpiku pacjenta pobranego w stanie całkowitej remisji. Istotą procedury przeszczepowej jest możliwość zastosowania bardzo dużych dawek chemioterapii lub chemioterapii skojarzonej z radioterapią, tzw. leczenia mieloablacyjnego. Jego celem jest całkowite zniszczenie szpiku, co obejmuje resztkowe komórki

białaczkowe, ale też prawidłowe komórki szpikowe. Podanie szpiku od dawcy umożliwia odtworzenie komórek szpiku i krwi po okresie aplazji wywołanej zastosowanym leczeniem. W przypadku przeszczepień allogenicznych (od dawcy) dodatkowe działanie leczące polega na niszczeniu resztkowych komórek białaczkowych przez komórki odpornościowe (limfocyty) dawcy. Przeszczepienie allogeniczne skuteczniej autologicznego zapobiega nawrotowi choroby ale też niesie większe ryzyko powikłań wynikających z niemożliwych do ustalenia różnic pomiędzy dawcą i biorcą, innych niż antygeny HLA. Różnice te mogą skutkować tzw. chorobą przeszczep-przeciw-gospodarzowi.

Istnieją trzy metody pobierania komórek krwiotwórczych do transplantacji. Tradycyjna polega na pobraniu szpiku na sali operacyjnej w znieczuleniu ogólnym. Szpik pobiera się za pomocą strzykawek z kolców biodrowych, analogicznie jak przy biopsji aspiracyjnej szpiku, lecz w znacznie większej ilości. Inną metodą jest podanie dawcy leków powodujących przechodzenie komórek krwiotwórczych ze szpiku do krwi, a następnie zbieranie tych komórek za pomocą leukaferazy (specjalne urządzenia pozwalają na oddzielenie i pobranie komórek krwiotwórczych bez konieczności znieczulenia). Trzecią możliwością stanowi przeszczepienie krwi pępowinowej, zdeponowanej w odpowiednich bankach. Ta metoda, ze względu na mniejszą liczbę komórek jest wykorzystywana głównie do leczenia dzieci.

W każdym przypadku transplantacja wiąże się z 4-6 tygodniowym pobytem szpitalnym, wymaga izolacji i intensywnego leczenia wspomagającego.

Jak wcześniej wspomniano, stosowanie chemioterapii wymaga **leczenia wspomagającego** celem profilaktyki oraz leczenia objawów niepożądanych i powikłań. Leczenie to obejmuje:

- Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych w celu leczenia niedokrwistości.

- Przetoczenia koncentratów płytek krwi celem leczenia małopłytkowości.
- Stosowanie antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych celem zwalczania zakażeń.
- Stosowanie czynników wzrostu, które pobudzają odnowę prawidłowych krwinek białych po chemioterapii.
- Nawadnianie: w czasie chemioterapii z rozpadających się komórek białaczkowych uwalniane są substancje mogące uszkadzać nerki. Wymaga to przyjmowania dużej ilości płynów doustnie i czasem w formie kroplówek.
- Toaleta jamy ustnej: płukanie jamy ustnej i gardła środkami dezynfekującymi, aby zapobiec powstawaniu nadżerek i owrzodzeń, będących częstym powikłaniem chemioterapii.

7.2 Jakie powikłania mogą wystąpić wskutek leczenia?

Większość powikłań wynika ze stosowania chemioterapii, która oprócz komórek białaczkowych uszkadza też prawidłowe komórki szpiku, a także inne narządy i tkanki. Większość z tych działań ubocznych ma jednak charakter odwracalny i może być z powodzeniem leczona.

Najczęstsze objawy niepożądane i powikłania to:

- Nudności i wymioty: są prowokowane stosowaniem chemioterapii. Obecnie są jednak dostępne środki przeciwwymiotne, które u większości chorych skutecznie zapobiegają tym objawom
- Niedokrwistość: jest spowodowana niedoborem krwinek czerwonych i objawia się osłabieniem oraz męczliwością. Tolerancja niedokrwistości jest różna. U większości chorych konieczne są przetoczenia preparatów krwi.
- Małopłytkowość skutkująca zwiększonym ryzykiem krwawień. Codzienna kontrola morfologii krwi pozwala na ustalenie dni, w których konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych.

- Zmniejszenie liczby prawidłowych krwinek białych skutkuje ryzykiem infekcji, które mogą mieć różną postać i dotyczyć różnych narządów i tkanek. Podstawowym objawem zakażenia jest gorączka. Jej wystąpienie wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań krwi i moczu oraz wykonania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. Konieczne jest natychmiastowe włączenie antybiotyków.
- Drobne nadżerki i owrzodzenia mogą wystąpić w obrębie jamy ustnej, gardła i dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Jest to określane mianem zapalenia śluzówek, którego objawy to ból przy przełykaniu i/lub biegunka. Powstawaniu tych zmian sprzyja mała liczba prawidłowych krwinek białych.
- Łysienie. Ma charakter przejściowy i ustępuje po kilku tygodniach lub miesiącach.
- Chemioterapia rzadko powoduje trwałą niepłodność. Wyjątkiem jest leczenie związane z przeszczepieniem szpiku. W takim przypadku można rozważyć zabezpieczenie nasienia, a u kobiet – jajeczek.
- Nawrót białaczki może nastąpić w trakcie leczenia lub już po jego zakończeniu. Im dłuższy czas utrzymywania się całkowitej remisji, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo nawrotu. Pomimo tego przez kilka lat po zakończeniu terapii konieczne są okresowe kontrole hematologiczne. W przypadku wystąpienia nawrotu niezbędne jest ponowne włączenie leczenia chemioterapeutycznego, którego program dobiera się indywidualnie.
- Uszkodzenie innych narządów: w niektórych przypadkach występują cechy uszkodzenia serca, wątroby czy nerwów obwodowych. Utrudnia to konsekwentne prowadzenie programu leczenia i wymaga modyfikacji dotyczącej stosowanego zestawu leków oraz ich dawek.
- Zaburzenia emocjonalne: mogą wynikać z obciążenia psychicznego towarzyszącego rozpoznaniu choroby oraz przebiegowi leczenia. Dotyczy to zarówno pacjentów jak i ich otoczenia. W wielu szpitalach zatrudnia się psychologów, służących pomocą w takich sytuacjach.

- Zdolność do pracy. W trakcie leczenia zazwyczaj nie ma możliwości kontynuowania pracy, jednak po jego zakończeniu powrót do niej jest zwykle możliwy.

7.3 Jakie są wyniki leczenia?

Pomimo możliwości wystąpienia różnych powikłań, odsetek wyleczonych pacjentów z OBL stale rośnie. W przypadku dzieci wynosi on globalnie około 70%, a w przypadku dorosłych – 30-40%. Należy podkreślić, że rokowanie jest bardzo zróżnicowane i zależy od czynników ryzyka obejmujących m.in. wiek, podtyp choroby, wstępną odpowiedź na leczenie. Poza tym wyniki poprawiają się wraz z wprowadzaniem do terapii nowych leków.

7.4 Leczenie dwóch szczególnych postaci ostrej białaczki limfoblastycznej:

- **Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia**
- **Ostra białaczka limfoblastyczna typu Burkitt**

- W przypadku OBL z chromosomem Filadelfia leczeniem docelowym powinno być allogeniczne przeszczepienie szpiku. Wynika to z bardzo dużego ryzyka nawrotu pomimo uzyskania całkowitej remisji. W związku z tym istotne jest możliwie szybkie ustalenie czy pacjent posiada dawcę rodzinnego lub niespokrewnionego. W ostatnich latach opracowano nowe leki, tzw. inhibitory kinazy tyrozynowej, które specyficznym hamują limfoblasty w tym podtypie OBL. Istnieje nadzieja, że ich stosowanie w skojarzeniu z typową chemioterapią poprawi wyniki leczenia, jakkolwiek obecnie ich stosowanie jest jeszcze przedmiotem badań klinicznych.
- OBL typu Burkitt również wymaga odmiennego postępowania. Polega ono na stosowaniu serii kursów wysokich dawek chemioterapii (zwłaszcza z użyciem metotreksatu I cytarabiny). Prawdopodobieństwo wyleczenia przy stosowanych obecnie programach terapeutycznych

wynosi około 50%. Rzadziej niż w innych podtypach OBL stosuje się przeszczepienie szpiku.

7.5 Leczenie nawrotu

Nawrót OBL oznacza, że dotychczas stosowane leczenie nie pozwoliło na zniszczenie wszystkich komórek białaczkowych. Objawy nawrotu mogą przypominać te z okresu pierwszego rozpoznania choroby, mogą się jednak pojawić również inne objawy np. związane z zajęciem centralnego układu nerwowego. W każdym przypadku wymagane jest potwierdzenie poprzez wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku. W niektórych przypadkach nawrót może mieć charakter pozaszpikowy tj. komórki białaczkowe gromadzą się w narządach innych niż szpik.

Bez względu na lokalizację nawrót OBL wymaga ponownego zastosowania chemioterapii, przy czym wybór programu leczenia wymaga uwzględnienia szeregu czynników takich jak czas od uzyskania remisji do nawrotu (im dłuższy tym rokowanie lepsze), stan ogólny pacjenta, czy dotychczas stosowane formy terapii. Zwykle, jeśli przed nawrotem nie wykonywano przeszczepienia szpiku, powinno być ono rozważone po ponownym uzyskaniu całkowitej remisji.

7.6 Badania kontrolne po zakończeniu leczenia, późne konsekwencje leczenia, jakość życia

Wizyty kontrolne po zakończeniu terapii odbywają się w trybie ambulatoryjnym. Częstość wizyt oraz zakres badań są zróżnicowane i zależą przede wszystkim od rodzaju stosowanej uprzednio terapii. W szczególności są one częstsze po transplantacji szpiku. Wizyty zawsze obejmują badanie lekarskie i morfologię krwi, a w zależności od potrzeb – inne badania w tym biopsję aspiracyjną szpiku.

Jakość życia pacjentów z OBL może być w różnym stopniu obniżona, co zależy od wystąpienia ewentualnych powikłań oraz rodzaju stosowanej terapii.

- U pacjentów po transplantacji szpiku, o ile nie występują ciężkie powikłania, pacjenci mogą powrócić do normalnej aktywności po około roku. Najczęstsze długoterminowe problemy u tych chorych to: męczliwość, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia dotyczące snu, koncentracji, pamięci, zaburzenia wzroku. Inne względnie częste problemy obejmują:
 - Utrzymujący się brak apetytu, wynikający z mniejszego wydzielania śliny, słabszego poczucia wężu i smaku oraz przyjmowania leków takich jak cyklosporyna A (lek zapobiegający chorobie przeszczep-przeciw-gospodarzowi, częstemu powikłaniu transplantacji szpiku)
 - Zaćma. Może się rozwinąć nawet po 5 latach od transplantacji. Jest szczególnie częsta jeśli w przygotowaniu stosowano naświetlanie całego ciała, a także w przypadku konieczności stosowania preparatów steroidowych.
 - Zaburzenia hormonalne, a zwłaszcza niedoczynność tarczycy (można ją korygować przyjmując hormony tarczycowe) oraz przedwczesna menopauza (jej objawom można zapobiegać stosując hormonalną terapię zastępczą).
 - Niepłodność. Przed przeszczepieniem należy rozważyć zabezpieczenie nasienia, a u kobiet – jajeczek.
 - W rzadkich przypadkach – wtórne nowotwory, występujące wiele lat po transplantacji szpiku.
 - Nawrót białaczki.
- U pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią odległe powikłania są rzadsze, a powrót do normalnej aktywności szybszy, co wynika z mniejszej intensywności stosowanego leczenia. Wymienione powyżej problemy występują generalnie rzadziej z wyjątkiem zaćmy, która jest konsekwencją długotrwałego przyjmowania steroidów w ramach leczenia podtrzymującego. Większe jest też ryzyko nawrotu OBL

8. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI

Poniżej podano adresy internetowe instytucji i stowarzyszeń zajmujących się leczeniem OBL:

- Oficjalna strona Europejskiej Sieci Białaczkowej: <http://www.leukemia-net.org>
- Oficjalna strona Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych: <http://www.palg.pl>
- Strona informacyjna dla pacjentów Narodowego Instytutu Raka (USA): <http://www.nic.nig.gov/cancertopics/types/leukemia>
- Oficjalna strona Europejskiej Grupy Przeszczepiania Krwi i Szpiku: <http://www.ebmt.org>
- Oficjalna strona Hiszpańskiego Towarzystwa Hematologii I Chemioterapii: <http://www.aehh.org>
- Oficjalna strona Towarzystwa Białaczka i Chłoniak: <http://www.leukemia-lymphoma.org>
- Oficjalna strona Europejskiej Koalicji Pacjentów z Rakiem: <http://www.ecpc-online.org>

9. SŁOWNICZEK

-Badanie kliniczne: badanie naukowe, którego celem jest ocena nowych sposobów leczenia. Wyniki porównuje się zazwyczaj z dotychczas stosowanym leczeniem uznawanym za standardowe. Prowadzenie badania klinicznego wymaga zgody komisji bioetycznej. Pacjenci biorący udział w badaniu muszą podpisać formularz świadomej zgody.

-Biopsja aspiracyjna szpiku (mielogram): zabieg diagnostyczny polegający na nakłuciu kości igłą punkcyjną I pobraniu szpiku kostnego do badania mikroskopowego oraz specjalistycznych badań laboratoryjnych. Wykonuje się ją

w znieczuleniu miejscowym. Miejscem nakłucia jest najczęściej mostek lub kołec tylny kości biodrowej.

-Całkowita remisja: stan po zastosowaniu leczenia, w którym badanie mikroskopowe szpiku oraz badanie morfologii i rozmazu krwi nie pozwalają na wykrycie białaczki. Nie wyklucza to obecności choroby resztkowej.

-Chemioterapia dokanałowa: chemioterapia podawana do płynu mózgowo-rdzeniowego po punkcji lędźwiowej. Służy profilaktyce lub leczeniu zmian w zakresie centralnego układu nerwowego w przebiegu OBL.

-Choroba resztkowa: niewielka liczba komórek białaczkowych pozostająca w szpiku po chemioterapii, pomimo stanu całkowitej remisji, która nie może być wykryta tradycyjnym badaniem mikroskopowym. Komórki te mogą być źródłem nawrotu OBL.

-Cytometria przepływowa / immunofenotypizacja: technika laboratoryjna pozwalająca na ocenę cząstek obecnych na komórkach białaczkowych. Wyniki tego badania są podstawą do określenia podtypu OBL.

-HLA: cząsteczki obecne na wszystkich komórkach organizmu, cechujące się dużą różnorodnością. Ich zgodność pomiędzy dawcą i biorcą jest warunkiem wykonania przeszczepienia allogenicznego.

-Kariotyp: wynik badania cytogenetycznego określającego zmiany chromosomalne w komórkach białaczkowych.

-Leukafereza: procedura pozyskiwania komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej do transplantacji. Wykonuje się ją za pomocą separatora komórkowego.

-Limfoblast: komórka, która zmieniona nowotworowo namnaża się nadmiernie w szpiku kostnym w przebiegu OBL.

-Przeszczepienie szpiku (komórek krwiotwórczych): metoda leczenia OBL polegająca na zastosowaniu dużych dawek chemioterapii, czasem w skojarzeniu z radioterapią, a następnie przeszczepieniu szpiku od dawcy (przeszczepienie allogeniczne) lub własnego, uprzednio pobranego szpiku pacjenta (przeszczepienie autologiczne). Źródłem materiału przeszczepowego

mogą być oprócz szpiku komórki krwiotwórcze pobrane z krwi metodą leukaferazy lub krew pępowinowa.

-Punkcja lędźwiowa: nakłucie w okolicy lędźwiowej kręgosłupa, pozwalające na pobranie płynu mózgowo-rdzeniowego do badań diagnostycznych oraz na podanie chemioterapii dokanałowej.

-Świadoma zgoda: autoryzacja w formie pisemnej niezbędna przed rozpoczęciem programu chemioterapii.

-Szpik kostny: tkanka zlokalizowana wewnątrz kości, której funkcją jest produkcja krwinek czerwonych i białych oraz płytek krwi

-Wkłucie centralne: elastyczny cewnik wprowadzany do dużej żyły (zwykle podobojczykowej lub szyjnej), pozwalający na podawanie leków w formie kroplówek, przetaczanie składników krwi, przeszczepianie szpiku oraz pobieranie krwi do badań.

-Wybroczyny: drobne, powierzchowne wylewy krwi w obrębie skóry i błon śluzowych. Są objawem małej liczby płytek krwi.

-Zapalenie śluzówek: powikłanie chemioterapii polegające na powstawaniu nadżerek i drobnych owrzodzeń w obrębie jamy ustnej, gardła i dalszych odcinków przewodu pokarmowego. Objawia się bólem przy przełykaniu i/lub biegunką.

-Żywienie pozajelitowe: podawanie substancji odżywczych drogą dożylną. Stosowane, gdy niemożliwe jest odżywianie doustne np. w przebiegu ciężkiego zapalenia śluzówek.

Tabela 1: Klasyfikacja ostrych białaczek limfoblastycznych wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

	PODTYPY
Ostra białaczka limfoblastyczna	Z komórek prekursorowych B

	Z komórek prekursorowych B
	Białaczka typu Burkitt

Tabela 2: Klasyfikacja immunologiczna OBL (kryteria EGIL)

TYP I PODTYPY	Częstość	
	Dzieci	Dorośli
OBL z komórek B		
Pro-B	5 %	20 %
Common	60 %	40 %
Pre-B	15 %	10 %
Dojrzała B	2-3 %	5 %
OBL z komórek T	15 %	25 %
Wczesna T		
Tymocytowa		
Dojrzała T		

OBL: Ostra białaczka limfoblastyczna

EGIL: Europejska Grupa ds. Immunofenotypizacji Białaczek

Tabela 3: Leki cytostatyczne stosowane w OBL

-
- 5-azacytidyna
 - 6-mercaptopuryna
 - 6-tioguanina
 - Cyklofosfamid
 - Cytarabina (AraC)
 - Daunorubicyna
 - Dexametazon
 - Doksorubicyna
 - Epirubicyna
 - Etopozyde
 - Fludarabina
 - Hydrokarbamid
 - Idarubicyna
 - Ifosfamid
 - Karboplatyna
 - Kladrybina
 - L-asparaginaza
 - Metotreksat
 - Metylprednizolon
 - Mitoksantron
 - Prednizolon
 - Prednizon
 - Tenipozyd
 - Topotekan
 - Windezyna
 - Winkrystyna
-

Tabela 4: Leki będące w fazie badań klinicznych u chorych na OBL

- Alemtuzumab
 - Aminopteryna
 - Dazatinib
 - Forodezyna
 - Imatinib
 - Klofarabina
 - Liposomalna daunorubicyna
 - Liposomalna winkrystyna
 - Nelarabina
 - Nilotinib
 - PEG-Asparaginaza
 - Rituksimab
 - Trimetreksat
-

