

Strokovni prispevek/Professional article

OPREDELITEV AKUTNIH LIMFOBLASTNIH LEVKEMIJ S CELIČNIMI IMUNOLOŠKIMI OZNAČEVALCI

IMMUNOLOGICAL CLASSIFICATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAS

Samo Zver, Mojca Modic, Darja Žontar

Klinični oddelek za hematologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-01-08, sprejeto 2002-03-19; ZDRAV VESTN 2002; 71: 303–6

Ključne besede: akutna limfoblastna levkemija; celični imunološki označevalci; imunofenotip; citogenetika; zdravljenje

Izvleček – Izhodišča. Akutna limfoblastna levkemija (ALL) je rakava krvna bolezen, limfoblasti pa lahko izvirajo iz limfatične vrste B ali T. Leta 1997 sprejeta razvrstitev malignih krvnih bolezni Svetovne zdravstvene organizacije (klasifikacija WHO) pri ALL poudarja pomen celičnih imunoloških označevalcev (imunofenotip) in kromosomskih nepravilnosti (citogenetika). Na osnovi obeh preiskav lahko napovemo potek bolezni in bolnike razvrstimo v skupine z nizkim, srednjim in visokim tveganjem, stopnja tveganja pa vpliva na odločitev o zdravljenju. Na kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) smo zbrali in pregledali imunofenotipske značilnosti bolnikov z ALL, ki so se pri nas zdravili v obdobju 1. 1. 1995–31. 12. 2001.

Metode in rezultati. V obdobju 1. 1. 1995–31. 12. 2001 se je na KOH zdravilo 44 bolnikov z ALL: 22 moških in 22 žensk. Na pretočnem citometru Coulter Epics XL-MCL smo pri vseh bolnikih na podlagi določitve antigenov s pomočjo primarnega panela protiteles (CD2, CD7, CD10, CD19, CD34, cCD3, cCD13, cCD22, MPO, TdT) določili ALL B ali T. S sekundarnim panelom monoklonskih protiteles, ki je za B-ALL vključeval antigene CD20, CD23, imunoglobuline in lahke verige, za T-ALL pa CD3, CD4, CD5, CD8, smo bolezen razvrstili v podskupine. Poleg imunofenotipa smo ALL opredelili tudi morfološko po razvrstitvi FAB (French-American-British classification), ki ne upošteva imunofenotipa in citogenetike.

Imunofenotipsko B-ALL smo ugotovili pri 32/44 (73%) bolnikov, T-ALL pa pri 12/44 (27%) bolnikov. Zastopanost B-ALL imunofenotipskih podskupin pri bolnikih je bila sledeča: pro-B 4/44 (9%), t. i. »common« B 18/44 (41%), pre-B 5/44 (11,5%) in zrele B 5/44 (11,5%), T-ALL podskupin pa: pro-T 2/44 (4,5%), pre-T 5/44 (11,5%); kortikalna T 4/44 (9%) in zrele T 1/44 (2%).

Naši rezultati imunofenotipskih podskupin pri bolnikih z ALL so primerljivi s podatki, navedenimi v strokovni literaturi, kljub temu da smo rutinsko začeli uporabljati novejšje celične označevalce CD1a, CD79a in CD22 šele v zadnjem letu.

Razen pri podtipu ALL-L3, ki se sklada z zrelim B imunofenotipom, pri ostalih morfoloških oblikah ni povezave z imunofenotipom. Ugotovili smo, da je bil najpogostejši morfološki podtip L2, ki smo ga ugotovili pri 35/44 (80%) bolnikov in je bil enakomerno razporejen med imunofenotipskimi B in T-ALL podskupinami.

Zaključki. Določitev imunofenotipa ALL je ena od ključnih preiskav, s katerimi poskušamo napovedati dolgoročni potek ALL.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; cellular immunological markers; immunophenotype; cytogenetics; treatment

Abstract – Background. ALL is a malignant blood disease and lymphoblasts have origin in B or T lymphatic cell line. In 1997 established new World Health Organisation classification (WHO classification) of malignant haematological diseases realizes the importance of cellular immunological markers (immunophenotype) and chromosomal abnormalities (cytogenetics). Based on both findings we may distribute the patients in low, intermediate and high risk groups and the outcome of such distribution is risk adopted ALL treatment strategy. On Clinical department of haematology (CDH) we have decided to overview immunophenotype characteristics of all ALL patients during the January 1, 1995–December 31, 2001 period.

Methods and results. During the January 1, 1995–December 31, 2001 period on CDH we have treated 44 patients: 22 males and 22 females. With flow cytometer Coulter Epics XL MCL we have performed first primary antibody panel for acute leukemias antigens (CD2, CD7, CD10, CD19, CD34, cCD3, cCD13, cCD22, MPO, TdT), followed by secondary panel. The later have included antigen CD20, CD23, membrane and/or cytoplasmic immunoglobulins or their light chains monoclonal antibodies for B-ALL and antigen CD3, CD4, CD5 and CD8 monoclonal antibodies for T-ALL subsets. Besides immunophenotyping we have evaluated all ALL patients also morphologically according to FAB classification (French-American-British classification), which is an old classification based solely on morphology.

32/44 (73%) patients have had immunophenotypic B-ALL, and 12/44 (27%) T-ALL. Subgroups distribution of B-ALL immunophenotype were: pro-B 4/44 (9%), »common« B 18/44 (41%), pre-B 5/44 (11.5%) and mature B 5/44 (11.5%) and for T-ALL immunophenotype were: pro-T 2/44 (4.5%), pre-T 5/44 (11.5%), cortical-T 4/44 (9%) and mature-T 1/44 (2%). Our results are quite comparable with the available data from the literature, despite the fact that newest immunological markers such as CD1a, CD79a and CD22 were not available until last year.

ALL morphology does not determine ALL immunophenotype, with the exception of L3 subtype, which usually coincidences with mature B immunophenotype. The commonest morphological variant is L2 subtype, which we have seen in 35/44 (80%) patients and was equally distributed among B and T immunophenotypic subgroups.

Zato je potrebno vsako novoodkrita ALL imunofenotipsko opredeliti. Imunofenotip pa ni edini napovedni dejavnik poteka bolezni. Skupaj z drugimi, kot so predvsem preiskava kromosomskih nepravilnosti (citogenetika), starost bolnika, število levkocitov ob ugotovitvi bolezni, sestavimo napovedno celoto bolezni, na osnovi katere se odločamo za način zdravljenja ALL.

Uvod

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) je rakava krvna bolezen, ki je posledica rakavo spremenjene limfocitne celice, usmerjene v limfocitno celično vrsto B ali T. Razraščanje in kopičenje limfoblastov v kostnem mozgu zavira preostalo hematopoezo s posledično anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo. Nezdravljena bolezen vodi v hitro smrt. ALL predstavlja najpogostejšo vrsto levkemije v otroštvu, pri odraslih pa zajema 20% vseh akutnih levkemij (1).

Leta 1997 sta Evropsko združenje patologov in Združenje hematopatologov sestavili razvrstitev malignih krvnih bolezni, ki jo je povzela tudi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO klasifikacija) (2). Za razliko od dotedanjih starejših razvrstitev, ki so temeljile predvsem na morfoloških značilnostih rakavih krvnih celic, nova klasifikacija WHO bolj kot morfologijo upošteva imunofenotip in citogenetične nepravilnosti. Določitev imunofenotipa ali imunoloških označevalcev na površini rakave krvne celice opravimo na pretočnem citometru s pomočjo monoklonskih protiteles. S citogenetično preiskavo pa ugotovljamo kromosomske nepravilnosti, ki so posledica krvne bolezni. Obe preiskavi sta ključnega pomena pri razvrstitvi bolnikov z ALL v podskupine z dobro, srednjo in slabo napovedjo poteka bolezni, čemur prilagodimo tudi zdravljenje. Imunološki podtip, ki označuje zrelo B-ALL, že ob ugotovitvi bolezni zdravimo drugače kot preostale ALL. Glavna razlika pri izbiri načina zdravljenja pa nastopi v obdobju konsolidacijskega zdravljenja ALL. Bolnike, ki so v slabi ali srednji napovedni skupini, v tem obdobju zdravimo še s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Na Kliničnem oddelku za hematologijo (KOH) uporabljamo rutinsko pri diagnostiki ALL določitev celičnih imunoloških označevalcev od l. 1995 naprej. Izbir monoklonskih protiteles proti antigenom limfoblastov (panel protiteles) je bil l. 1995 drugačen, kot je današnji, saj so bili odkriti novi antigeni, ki imajo pomen za diagnosticiranje in napoved poteka bolezni. V članku prikazujemo imunofenotipske značilnosti bolnikov z ALL v obdobju med 1. 1. 1995 in 31. 12. 2001 ter kratko opisujemo njihov pomen pri izbiri načina zdravljenja in dolgoročnem napovednem poteku bolezni.

Bolniki in metode dela

Retrospektivno smo zbrali in analizirali imunofenotip vseh bolnikov z ALL, ki so se zdravili na KOH Kliničnega centra v Ljubljani v obdobju med 1. 1. 1995 in 31. 12. 2001. V tem obdobju se je zdravilo 44 bolnikov: 22 moških in 22 žensk. Diagnozo bolezni smo postavili na osnovi citološke preiskave kostnega mozga in celičnih imunoloških označevalcev.

Na ALL smo posumili, ko smo naredili citološki pregled razmaza kostnega mozga in hkrati bolezen morfološko opredelili. Pregled temelji na subjektivni presoji in citološkem znanju pregledovalca, vendar se morfološki podtipi ALL med seboj dobro razlikujejo. Po razvrstitvi FAB (French-American-British classification) se bolezen razvršča v morfološko podskupino L1, L2 in L3 (3).

Celične imunološke označevalce smo določili na pretočnem citometru Coulter Epics XL-MCL. Proizvajalec monoklonskih protiteles za antigene CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10,

Conclusions. Determination of ALL immunophenotype is one of the crucial tests for the evaluation of long-term ALL prognosis. Because of the later, every newly diagnosed ALL must be immunophenotyped. Immunophenotype is not the only ALL prognostic factor, but in combination with the others such as cytogenetics, patients age, leukocyte count at diagnosis, we can put together »ALL prognostic mosaic«, followed by an optimal ALL treatment strategy.

CD13, CD19, CD20, CD22, CD23 je Coulter (Miami, Florida, ZDA), za antigene MPO, TdT, CD1a, CD79a ter IntraPrep Immunotech (Marseille, Francija), za protitelesa za lahke in težke verige imunoglobulinov pa DAKO (Copenhagen, Danska). Membranska monoklonska protitelesa določimo z dvobarvnim označevanjem celic s kombinacijo dveh protiteles, označenih z dvema različnima flourokromoma. Tako ugotovimo prisotnost protiteles hkrati na istih celicah ali na dveh različnih celičnih populacijah. Citoplazemska protitelesa in terminalno deoksiribonukleotidiltransferazo (TdT) v jedru dokazujemo po predhodnem fiksiranju celic s 5,5-odstotnim formaldehidom (IntraPrep, Reagent 1) in zvečanjem prepustnosti celičnih membran s saponinom (IntraPrep, Reagent 2). Pri nekaterih celicah so ista protitelesa lahko v citoplazmi ali na membrani. Zato za dokaz pred postopkom fiksacije in permeabilizacije membrane blokiramo površinske receptorje za to protitelo s primarnim (nekonjugiranim) protitelesom (cCD3, cCD13, cCD22). Enak postopek velja tudi za določanje imunoglobulinov v citoplazmi.

S primarnim panelom monoklonskih protiteles, ki ga uporabljamo za vse akutne mieloblastne in limfoblastne levkemije, smo zajeli membranske označevalce CD2, CD7, CD10, CD19 in CD34, citoplazemske označevalce, cCD3, cCD13, cCD22, MPO (mieloperoksidaza) in v jedru še TdT (razpr. 1). Na osnovi izražnosti označevalcev smo izločili akutne mieloblastne levkemije (AML), skupino ALL pa razvrstili v podskupini B- in T-ALL. V podskupini B-ALL je sekundarni panel monoklonskih protiteles vključeval protitelesa za membranske označevalce CD20 in CD23, membranske imunoglobuline (Ig) in citoplazmatske Ig in/ali citoplazmatske lahke verige kappa (κ) in lambda (λ), pri podskupini T-ALL pa monoklonska protitelesa za CD3, CD4, CD5 in membranske označevalce CD8 (razpr. 1). Da je membranski ali citoplazemski označevalac izražen oziroma pozitiven, smo šteli takrat, če je bil prisoten na 20 ali več % vseh na pretočnem citometru pregledanih celic (4).

Razpr. 1. Uporabljeni primarni in sekundarni paneli monoklonskih protiteles za membranske, citoplazemske in jedrne označevalce v obdobju 1995–2001.

Tab. 1. Primary and secondary membrane, cytoplasmic and nuclear panels of monoclonal antibodies used during the 1995–2001 period.

Primarni panel Primary panel	membranski označevalci: CD2, CD7, CD10, CD19, CD34 membrane markers: CD2, CD7, CD10, CD19, CD34 citoplazemski označevalci: cCD3, cCD13, cCD22, MPO cytoplasmatic markers: cCD3, cCD13, cCD22, MPO jedrni označevalci: TdT nuclear antibodies: TdT
Sekundarni ALL panel Secondary ALL panel	B-ALL: CD20, CD23, membranski Ig, citoplazemski Ig oz. lahke verige B-ALL: CD20, CD23, membrane Ig, cytoplasmatic Ig or light chains T-ALL: CD3, CD4, CD5, CD8

ALL – akutna limfoblastna levkemija; MPO – mieloperoksidaza; TdT – terminalna deoksiribonukleotidiltransferaza; Ig – imunoglobulini
ALL – acute lymphoblastic leukemia; MPO – mieloperoxidase; TdT – terminal deoxynucleotidyltransferase; Ig – immunoglobulines

B-ALL ima na membrani izražen označevalec CD19, T-ALL označevalec CD7 in v citoplazmi označevalec CD3 (cCD3). B-in T-ALL smo na osnovi celične diferenciacije oziroma zrelosti nato razdelili v podskupine (razpr. 2). Pro B-ALL, razen CD19, nima prisotnih drugih membranskih ali citoplazmatskih označevalcev, t. i. »common« ali »CALLA« pozitivna B-ALL ima na membrani prisoten označevalec CD10, pre-B-ALL ima v citoplazmi prisotne Ig, zrelo B-ALL pa ima na membrani celic izražene Ig ali v citoplazmi eno od lahkkih verig imunoglobulinov, to je kapla ali lambda. Podobno smo na osnovi stopnje diferenciranosti bolezn razdelili ALL v podskupine tudi T-ALL (razpr. 2). Pro-T-ALL ima na membrani izražen samo CD7 in v citoplazmi označevalec cCD3. Pre-T-ALL ima na limfoblastih poleg osnovnih izražen še označevalec CD2 in/ali CD5, kortikalna T-ALL ima lahko označevalec CD10, medtem ko lahko izginje citoplazmatski CD3, pri zreli T-ALL pa se pojavi membranski označevalec CD3, izgine pa lahko TdT v jedru.

Razpr. 2. Uporabljana imunofenotipska razvrstitev v obdobju 1995–2001.

Tab. 2. *Immunophenotype classification used during the 1995 to 2001 period.*

B-ALL: CD19+
pro-B-ALL: brez dodatnih B-celičnih označevalcev pro B-ALL: without additional B-cell markers
»common« B-ALL: CD10+
common B-ALL: CD10+
pre-B-ALL: citoplazemski Ig+
pre B-ALL: cytoplasmatic Ig+
zrelo B-ALL: membranski Ig+ in/ali citoplazemske κ ali λ+
mature B-ALL: membrane Ig+ and/or cytoplasmatic κ or λ+
T-ALL: cCD3+, CD7+
pro-T-ALL: brez dodatnih T-celičnih označevalcev pro T-ALL: without additional T-cell markers
pre-T-ALL: CD2+ in/ali CD5+
pre T-ALL: CD2+ and/or CD5+
kortikalna T-ALL: CD10 ±, citoplazemski CD3 ±
cortical T-ALL: CD10 ±, cytoplasmatic CD3 ±
zrelo T-ALL: CD3+, TdT ±
mature T-ALL: CD3+, TdT ±

ALL – akutna limfoblastna levkemija; Ig – imunoglobulini; TdT – terminalna deoksinukleotidiltransferaza
ALL – acute lymphoblastic leukemia; Ig – immunoglobulines; TdT – terminal deoxynucleotidyltransferase

Rezultati

V 6-letnem obdobju 1995–2001 smo na KOH ugotovili ALL pri 44 bolnikih: pri 22 moških in 22 ženskah. Povprečna starost bolnikov ob ugotovitvi bolezni je bila 38,7 leta, v razponu od 17 do 82 let.

Imunofenotipsko B-ALL smo ugotovili pri 32/44 (73%) bolnikov, imunofenotipsko T-ALL pa pri 12/44 (27%) bolnikov. Povprečna izraženost označevalca CD19 pri B-ALL je bila 67%, pri T-ALL pa cCD3 78,5% (pri 2/12 bolnikov s T-ALL ni bil določen) in CD7 81,5%. Med 32 bolniki z B-ALL smo pri 4/44 (9%) ugotovili pro-B-ALL, pri 18/44 (41%) t. i. »common« B-ALL, pri 5/44 (11,5%) pre-B-ALL in pri 5/44 (11,5%) zrelo B-ALL. Povprečna izraženost imunoloških označevalcev pri podskupinah B-ALL je bila: CD10 76,5% pri t. i. »common« B-ALL, citoplazmatski Ig 32% pri pre-B-ALL in membranski IgM 46%, IgG 33% oziroma citoplazmatske lahke verige κ 44%, λ 69% pri zreli B-ALL.

V skupini bolnikov s T-ALL smo pri 2/44 (4,5%) ugotovili pro-T-ALL, pri 5/44 (11,5%) pre-T-ALL, pri 4/44 (9%) kortikalno T-ALL in pri 1/44 (2%) zrelo T-ALL. Povprečna izraženost imunoloških označevalcev pri podskupinah T-ALL je bila: CD2 63% in CD5 86,5% pri pre-T-ALL, CD10 33% (označevalec CD10

je bil prisoten pri 50% bolnikov) in cCD3 59% (prisoten pri vseh bolnikih, pri enem pa ni bil določen) pri kortikalni T-ALL ter CD3 77%, TdT pa ni bil določen pri enem bolniku z zrelo T-ALL.

Morfološko vrsto ALL L1 smo ugotovili pri 3/44 (7%) bolnikov, ki so imeli imunofenotipske značilnosti pre-B, pre-T in kortikalne T-ALL. ALL L2 smo ugotovili pri 35/44 (80%) bolnikov, med katerimi smo pri 25 (72%) ugotovili B-ALL in pri 10 (28%) T-ALL. Morfološki podtip L2 je bil enakomerno razporejen pri bolnikih z B-ALL (pro-B 11%, t. i. »common« B 47%, pre-B 11%, zrelo B 3%) in pri bolnikih s T-ALL (pro-T 8%, pre-T 11%, kortikalna T 3%, pro-T 6%). Morfološko vrsto L3 smo ugotovili pri 6/44 (13%) bolnikov. Med temi so štirje bolniki imunofenotipsko ustrezali zreli B-ALL in dva t. i. »common« B-ALL. V morfološko razčlenjeni imunofenotipski podskupini zrelo B-ALL (5/44) je 4/5 (80%) bolnikov ustrezalo ALL L3 po FAB.

Razpravljanje

Na osnovi prisotnosti specifičnih membranskih in citoplazmatskih antigenov, ki označujejo stopnjo zrelosti limfoblastov (imunofenotip), razdelimo ALL v B- in T-ALL, te pa še naprej v več podskupin.

V šestletnem obdobju smo zdravili 73% bolnikov z B-ALL in 27% bolnikov s T-ALL. Razmerje med B- in T-ALL je primerljivo z navedenim v literaturi, kjer navajajo približno 75% B-ALL in 25% T-ALL (5). Poleg označevalca CD19, ki smo ga za osnovno opredelitev B-ALL uporabljali v našem laboratoriju, pa novejša hematološka priporočila zahtevajo še določitev označevalcev CD79a in CD22 (razpr. 3) (6). Če sta izražena vsaj dva izmed naštetih (CD19, CD22, CD79a), opredelimo bolezen kot B-ALL. CD7 in cCD3 sta še vedno ostala edina osnovna označevalca za T-ALL.

Razpr. 3. Sodobna imunofenotipska razvrstitev akutnih limfoblastnih levkemij.

Tab. 3. *Contemporary immunophenotype classification of acute lymphoblastic leukemias.*

B-ALL: CD19+ in/ali CD22+ in/ali CD79a+
B-ALL: CD19+ and/or CD22+ and/or CD79a+
pro-B-ALL: brez dodatnih B-celičnih označevalcev pro B-ALL: without additional B-cell markers
»common« B-ALL: CD10+, citoplazemski Ig – common B-ALL: CD10+, cytoplasmatic Ig –
pre-B-ALL: citoplazemski Ig+
pre B-ALL: cytoplasmatic Ig+
zrelo B-ALL: membranski Ig+ in/ali citoplazemski κ ali λ + mature B-ALL: membrane Ig+ and/or cytoplasmatic κ or λ +
T-ALL: citoplazemski CD3+, CD7+
T-ALL: cytoplasmatic CD3+, CD7+
pro-T-ALL: brez dodatnih T-celičnih označevalcev pro T-ALL: without additional B-cell markers
pre-T-ALL: CD2+ in/ali CD5+
pre T-ALL: CD2+ and/or CD5+
kortikalna T-ALL: CD1a+
cortical T-ALL: CD1a+
zrelo T-ALL: CD3+
mature T-ALL: CD3+

ALL – akutna limfoblastna levkemija; Ig – imunoglobulini
ALL – acute lymphoblastic leukemia; Ig – immunoglobulines

Pri določevanju podskupin B-ALL v zadnjih letih ni novosti. V 6-letnem obdobju smo na KOH ugotovili naslednje podskupine B-ALL: 9% pro-B-ALL, 41% »common« B-ALL, 11,5% pre-B-ALL in 11,5% zrele B-ALL. Tudi v literaturi navajajo kot najpogostejšo obliko B-ALL in celo ALL nasploh »common« B-ALL, ki vključuje približno 50%, po nekaterih podatkih pa celo več vseh novoodkritih ALL (4). Blastne celice imajo izražen označevalec CD10, nimajo pa označevalcev, značilnih za sorazmer-

no zrelo B-celično vrsto, kot so citoplazmatski in površinski Ig. Pro-B-ALL, ki je najbolj nezrela oblika B-ALL, zavzema do 10-odstotni delež vseh ALL, zrelejše oblike, kot sta pre-B-ALL in zrela B-ALL, pa 10- do 15-odstotni oziroma do 5-odstotni delež (7). Ugotavljamo, da so deleži podtipov B-ALL v Sloveniji približno enaki deležem, opisanim v literaturi, razen pri »common« ALL, ki je 41%, verjetno na račun povečanega deleža zrele B-ALL (7). Za to nimamo primerne razlage.

Tudi 23% odkritih T-ALL je v skladu z navedbami v literaturi (7). Znotraj podskupin pripada 4,5% najbolj nezreli obliki pro-T-ALL, med zrelejšimi oblikami pa 11,5% pre-T, 9% kortikalni T- in 2% zreli T-ALL. Naši rezultati se ujemajo z opisanimi podatki v strokovni literaturi, kjer je delež pro-T-ALL 7% vseh novoodkritih ALL, zrelejše oblike pre-T, kortikalna T- in zrela T-ALL pa zavzemajo 17-20% (7). Pri nas uporabljen panel za opredelitev podskupin T-ALL je bil do pred enim letom pomankljiv, ker ni vključeval označevalca CD1a. Tega v zadnjih letih navajajo kot ključnega za opredelitev kortikalne T-ALL (3). Ker brez določitve CD1a težko ločimo med kortikalno in pre-T-ALL, smo si do pred enim letom pomagali z določevanjem označevalcev CD2, CD5, CD10 in cCD3. Menimo, da ta pomankljivost ni ključno vplivala na imunofenotipsko opredelitev T-ALL.

Morfološki podtip ALL se ne ujema z imunofenotipom blastnih celic, razen morfološkega podtipa ALL-L3 po FAB. Za to, najbolj zrelo podvrsto B-ALL, so značilne limfoblastne celice z več vakuolami v citoplazmi, ki vsebujejo Ig ali pa vsaj njihove lahke ali težke verige. Kar 4/5 (80%) zrelih B-ALL je morfološko ustrezalo podtipu L3. Pri tem ni nujno, da podtip L3 pripada ALL z zrelim B-imunofenotipom, saj smo pri dveh bolnikih z obliko L3 ugotovili »common« B-ALL imunofenotip. Pri nas ugotovljeni morfološki rezultati se ujemajo s podatki v strokovni literaturi (8).

V zaključku se lahko vprašamo, kakšen smisel ima tako natančna imunofenotipska opredelitev ALL? Pomen določitve imunofenotipa je, da lahko napovemo potek ALL in izberemo ustrežnejši način zdravljenja. Vemo, da imata najslabšo napoved ALL, kar pomeni najvišjo smrtnost in dolgoročno najmanjšo možnost ozdravitve boleznij najmanj zreli podvrsti ALL, pro-B in pro-T-ALL. Temu prilagodimo zdravljenje boleznij v konsolidacijskem obdobju. Bolnikom s pro-B- in pro-T-ALL, ki so stari do 55 let in imajo primerne dajalca kostnega mozga, svetujemo nadaljevati zdravljenje s sorodno ali redkeje z nesorodno PKMC. Če ustreznega dajalca ne najdemo, svetuje-

mo zdravljenje z avtologno PKMC (9, 10). Z drugačno kombinacijo citostatikov kot ostale podvrste ALL pa v indukcijskem in konsolidacijskem obdobju zdravljenja zdravimo zrelo B-ALL. Zanj sta ključni zdravili ciklofosamid in metotreksat v zelo visokih odmerkih. Na ta način dosegamo rezultate, ki so primerljivi zdravljenju s PKMC (11).

Imunofenotip ni edini napovedni dejavnik pri ALL. Poznamo še številne druge, kot so citogenetika, starost bolnika, število levkocitov ob ugotovitvi boleznij, prisotnost povečanih bezgavk in vranice in število dni, potrebnih za remisijo boleznij po začetku zdravljenja. Imunofenotip skupaj z ostalimi dejavniki sestavlja mozaik pri sodobni diagnostiki, napovedi poteka in zdravljenju ALL.

Literatura

- Hernandez JA, Land KJ, McKenna RW. Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. *Cancer* 1995; 75: 381-93.
- Harris NL, Laffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification - from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Annals of Oncol* 2000; 11: Suppl: 3-10.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
- Matutes E, Morilla R, Catovsky D. Immunophenotyping. In: Lewis SM, Bain BJ, Bates I eds. *Dacie and Lewis practical haematology*. 9th ed. London: Churchill-Livingstone, 2001: 297-314.
- Ludwig WD, Raghavacher A, Thiel E. Immunophenotypic classification of acute lymphoblastic leukemia. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 235-45.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783-6.
- Ching-Hon P. Acute lymphoblastic leukemia. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U eds. *Williams hematology*. 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 1141-61.
- Larson RA, Dodge RK, Bloomfield CD, Schiffer CA. Treatment of biologically determined subsets of acute lymphoblastic leukemia in adults: Cancer and leukemia group B-studies. In: Buchner T, Hiddeman W, Wormann B, Ritter J, Schellong G eds. *Acute leukemias VI: Prognostic factors and treatment strategies*. Berlin: Springer-Verlag, 1997: 677-89.
- Thomas X, Danaïla C, Le QH et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia* 2001; 15: 1811-22.
- Boucheix C, David B, Sebban C et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters and outcome: An analysis of a prospective trial, including 562 tested patients (LALA87). *Blood* 1994; 84: 1603-11.
- Czuczman MS, Dodge RK, Carleton C et al. Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and leukemia group B study 8364. *Blood* 1999; 93: 3931-9.