

Uspehi zdravljenja akutne limfoblastne levkemije odraslih v obdobju od januarja 2007 do decembra 2011 na hematološkem oddelku v Ljubljani

Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults between January 2007 to December 2011 at the department of haematology in Ljubljana

Mojca Modic

UKC Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška 7, Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

mag. Mojca Modic, dr. med., UKC Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška 7

Ključne besede:

akutna limfoblastna levkemija, odrasli bolniki, zdravljenje, okužbe

Key words:

acute lymphoblastic leukemia, adult patients, chemotherapy, infection

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81 supl 2: II-27-35

Prispelo: 10. apr. 2012,
Sprejeto: 21. maj 2012

Izvleček

Izhodišča: Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) je pri odraslih manj uspešno kot pri otrocih, saj sta to biološko različni bolezni. Uporabljajo se različni protokoli citostatikov glede na starost bolnika, imunološke, citogenetske in molekularnogenetske značilnosti bolezni. Popolno remisijo ALL dosežemo pri odraslih bolnikih do 60. leta starosti po mednarodnih raziskavah tudi v 90 %, problem pa predstavljajo pogoste ponovitve bolezni.

Bolniki in metode: Od januarja 2007 do decembra 2011 smo zdravili na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani 27 odraslih bolnikov z novoodkrita ALL (22 bolnikov z B – ALL in 5 bolnikov s T – ALL). Mediana starost bolnikov je bila 48 let (razpon od 21 do 77 let). Citogenetske preiskave kostnega mozga smo naredili pri 26 bolnikih, od tega jih je imelo 8 prisotno translokacijo t(9;22). Po UKALL XII protokolu smo zdravili 19 bolnikov (mediana starost 44 let), po otroškem protokolu za ALL smo zdravili 3 bolnike (mediana starost 21 let), 5 starejših bolnikov smo zdravili po modificiranem protokolu VAD. V prvi remisiji smo pri dveh bolnikih naredili sorodno alogenično presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), pri 5 bolnikih pa nesorodno alogenično PKMC. Pri dveh bolnikih smo naredili nesorodno alogenično PKMC v drugi remisiji. Pri nobenem nismo naredili avtologne PKMC.

Rezultati: Pri bolnikih, ki smo jih zdravili po protokolu UKALL XII, smo dosegli remisijo bolezni v 88 % (17 bolnikov). 6 bolnikov (32 %) je umrlo v prvih šestih tednih od postavitve diagnoze, predvsem zaradi sepse, septičnega šoka in odpovedi dihanja. Pri 3 bolnikih se je bolezen ponovila. Pri vseh 3 bolnikih, ki smo jih zdravi-

li po otroškem protokolu, smo dosegli remisijo bolezni, pri enem od njih se je bolezen ponovila. Pri starejših bolnikih, ki so prejeli modificirano shemo VAD, so bile remisije nepopolne in kratke. 3 bolniki so umrli po alogenični PKMC v remisiji zaradi kroničnega GVHD in zapletov ob imunosupresivnem zdravljenju, 1 bolnik pa med presaditvijo zaradi dihalne odpovedi in srčnega popuščanja prav tako v remisiji bolezni.

Zaključki: Zdravljenje odraslih bolnikov z ALL s protokolom UKALL XII in otroškim protokolom za ALL je zelo intenzivno in vsebuje velike odmerke glukokortikoidov. Izsledki citogenetskih in molekularnogenetskih preiskav so pomembni napovedni dejavnik. Pri večini teh bolnikov dosežemo remisijo bolezni, imeli pa smo nekaj smrti v prvih 6 tednih zdravljenja. Ker se bolezen rada ponovi, se odločamo za alogenično PKMC ali dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje. Avtolognih PKMC ne delamo več, saj ni manj ponovitev bolezni kot po vzdrževalnem citostatskem zdravljenju. Pri bolnikih, starejših od 70 let, se ne odločamo več za intenzivno citostatsko zdravljenje.

Abstract

Background: The prognosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults is far worse than in children. The results of several collaborative trials for the treatment of ALL indicate that complete remission can now be achieved in 90 % of patient under the age of 60, but most patients relapse.

Patients and methods: Between January 2007 and December 2011, 27 adults patients with newly diagnosed ALL were treated at the Department of Haematology in Ljubljana (22 patients had B-ALL, 5 patients T-ALL). The median age

of the patients was 48 years, range 21–77 years. Cytogenetic investigations of the bone marrow were performed in 26 patients, 8 patients had t(9;22). 19 patients were eligible for induction chemotherapy according to UKALL XII regimen (the median age 44 years), 3 patients for induction chemotherapy with children ALL regimen and 5 older patients received VAD regimen. We conducted 9 allogenic stem-cell transplantations (SCT), including 2 related donor SCT and 7 unrelated donor SCT, no autologous SCT was done.

Results: 17 patients (88 %) achieved complete remission with UKALL XII regimen; 6 of these patients died within 6 weeks after start of chemotherapy. Predominant causes of death were infections and respiratory failure. Three younger patients achieved complete remission with chil-

dren ALL regimen, 1 relapsed. Three patients died after allogenic SCT in remission because of chronic GVHD and infection-related complications of immunosuppression treatment, 1 patient died because of respiratory failure in remission.

Conclusions: The UKALL XII regimen and children ALL regimen represent an aggressive approach, including high-dose corticosteroids. We conclude that cytogenetics is a strong independent prognostic factor. In most patients we can achieve a complete remission, but most patient relapse. We had more deaths in remission induction treatment with UKALL XII regimen. Allogenic SCT or prolonged consolidation and maintenance treatment is warranted. In patients over 70 years of age we do not use intensive chemotherapy.

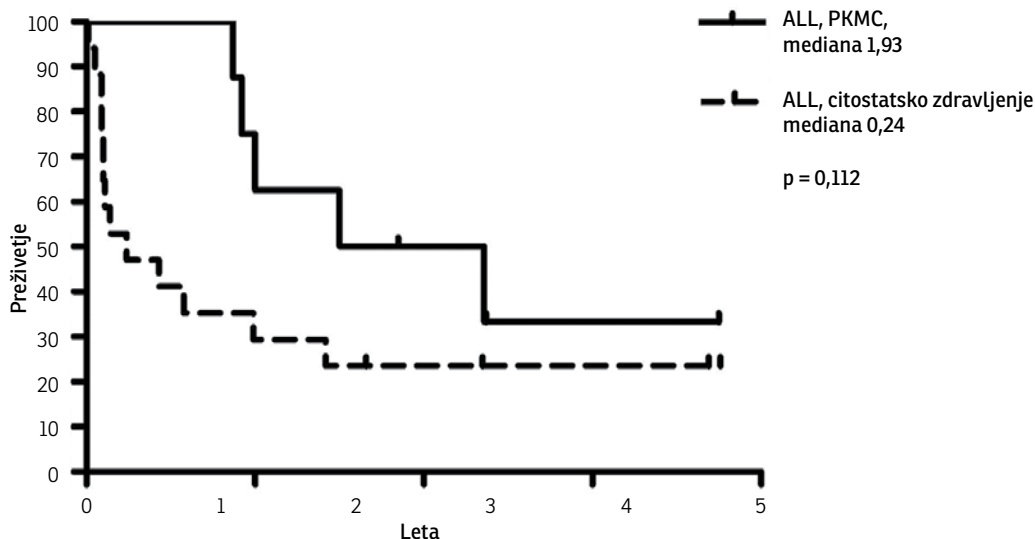
Uvod

Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) je pri odraslih manj uspešno kot pri otrocih, saj sta to dve biološko različni bolezni. Pri odraslih in starejših bolnikih je večji odstotek imunološkega tipa B, prav tako pa narašča odstotek bolnikov s prisotnostjo kromosoma Philadelphia (33–54 %).¹ Pri starejših bolnikih nad 60 let je odstotek popolnih remisij manjši (73 %, 93 %). Starejši bolniki imajo več zapletov z okužbami med indukcijskim zdravljenjem. Večji odstotek smrtnosti je sicer povezan z neugodnimi citogenetskimi spremembami, pa tudi s hujšimi zapleti med zdravljenjem, zaradi katerih je potrebno citostatsko zdravljenje odložiti ali zmanjšati odmerke citostatikov. Za razvrščanje akutnih levkemij sedaj uporabljamo klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO),² (Razpredelnica 1). Za natančno opredelitev ALL so danes najpomembnejše imunološke, citogenetske in molekularnogenetske preiskave. Neugodni dejavniki za trajanje remisije so: starost nad 30 let, število levkocitov v krvni sliki ob ugotovitvi nad 30×10^9 , čas, v katerem dosežemo popolno remisijo bolezni, ki je daljši od štirih tednov, prisotnost kromosoma Philadelphia in drugih citogenetskih sprememb.³ Danes so v ospredje napovednih dejavnikov postavljajo citogenetske spremembe. Ugotavljamo jih pri 68–85 % bolnikov, 15–34 % bolnikov ima normalen kariotip.^{4,5} Bolniki z normal-

nim kariotipom imajo daljše preživetje kot tisti s kromosomskimi spremembami. Namen ugotavljanja citogenetskih sprememb pri ALL je razdelitev bolnikov v različne skupine glede na tveganje bolezni. Bolnike z dobro napovedjo bolezni zdravimo samo s kemoterapijo. Bolniki s prisotnostjo kromosoma Philadelphia imajo izrazito slabo napoved bolezni, zato jim svetujemo nadaljevanje zdravljenja s sorodno ali nesorodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Intenzivno citostatko zdravljenje ALL pri bolnikih do 60. leta obsega štiri obdobja:⁶ indukcija remisije, konsolidacija remisije, preprečevanje levkemije centralnega živčevja in vzdrževanje remisije. Čeprav dosežemo remisijo krvne bolezni pri odraslih bolnikih z ALL v 78–93 %, je dolgoletno preživetje teh bolnikov brez znakov bolezni le 40 %.⁷ S preprečevalnim zdravljenjem levkemije osrednjega živčevja zmanjšamo verjetnost ponovitve ALL v osredno živčevje z 20–60 % na 5–10 %. Po zaključenem konsolidacijskem zdravljenju se pri bolnikih do 60 let starosti odločamo, ali bo bolnik nadaljeval vzdrževalno zdravljenje s citostatiki ali pa bo vključen v postopek presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC).³ Ena največjih omejitev za alogenično presaditev je, da ima samo 1/3 bolnikov HLA ustreznega darovalca. Izsledki alogenična presaditve (sorodne ali nesorodne) so odvisni od starosti bolnika, stanja remisije in citogenetskih spre-

Slika 1: Trajanje preživetja vseh bolnikov z ALL po opravljeni alogenični PKMC ali samo po zdravljenju s citostatiki (v letih).



memb. Pomen avtologne PKMC v zdravljenju še ni povsem razjasnjen.

Namen našega dela je prikazati in oceniti zdravljenje vseh odraslih bolnikov z novoodkrita ALL, ki so prejeli različne protokole citostatikov (UKALL XII, Otroški ALL protokol, citostatiki po shemi VAD pri starejših bolnikih) na Kliničnem oddelku za

hematologijo od januarja 2007 do konca decembra 2011.

Bolniki, zdravljenje in metode

Bolniki

Od januarja 2007 do konec decembra 2011 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Tabela 1: Klasifikacija ALL po SZO (World Health Organisation Classification of Tumors) 2008.

| |
|---|
| - B-ALL/LBL BDO |
| - B-ALL/LBL s ponavljalnimi genetičnimi nenormalnostmi |
| - T-ALL/LBL |
| B-ALL/LBL BDO (CD 19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+) |
| - Pro-B (brez dodatnih označevalcev za B celice) |
| - Obča-B (CD10) |
| - Pre-B (citoplazemski ig+) |
| B-ALL/LBL s ponavljalnimi genetičnimi nenormalnostmi |
| - B-ALL s t(9;22); BCR-ABL1 |
| - B-ALL s t(v11q23); MLL |
| - B-ALL s t(12;21); ETA6-RUNX1 |
| - B-ALL s hiperdiploidijo |
| - B-ALL s hipodiploidijo |
| - B-ALL s t(5;14); IL3-IGH |
| - B-ALL s t(1;19), TCF3 – PBX1 |

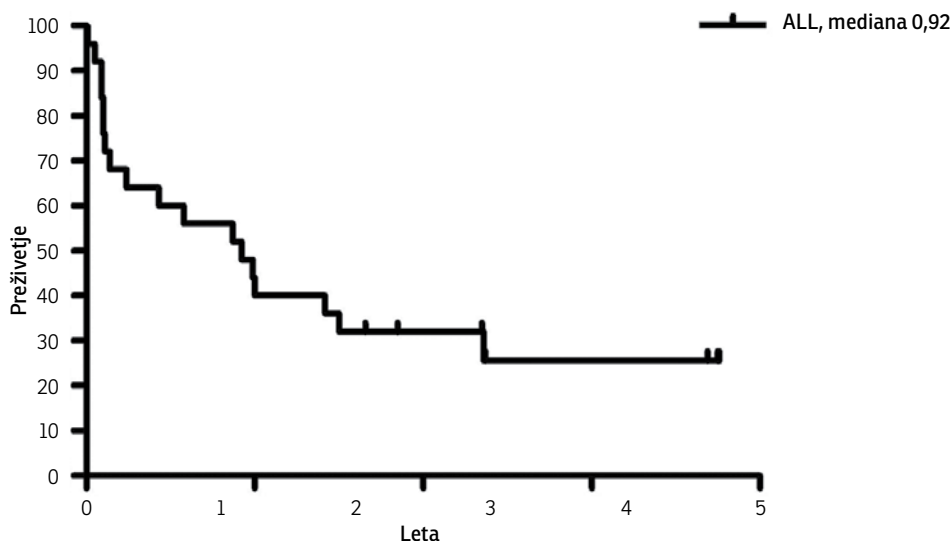
zdravili 27 odraslih bolnikov z novoodkrito ALL (22 bolnikov z B-ALL in 5 bolnikov s T-ALL.). Tabela 2 prikazuje značilnosti bolnikov ob pričetku citostatskega zdravljenja. Citogenetske preiskave kostnega mozga smo naredili pri 26 bolnikih, od tega jih je imelo 8 prisotno translokacijo t(9;22) (kromosom Philadelphia), 11 bolnikov je imelo normalen kariotip, 7 bolnikov je imelo kromosomske spremembe (navedene so v Tabeli 4). 19 bolnikov smo zdravili po protokolu UKALL XII,⁶ 19 bolnikov, njihova mediana starost je bila 44 let (razpon 23 do 69 let, 10 moških in 9 žensk). Po otroškem protokolu za ALL smo zdravili samo 3 bolnike (mediana starost 21 let, razpon 20 do 22 let). 5 starejših bolnikov (mediana starost 73 let, razpon od 68 do 77 let) smo zdravili po modificiranem protokolu VAD. Pri vseh bolnikih smo bolezen potrdili s pregledom krvnega razmaza in punktata kostnega mozga, barvanega po metodi May-Grunwald-Gimsa. Vsem bolnikom smo določili imunofenotip blastnih

celic in jih uvrstili v ustrezne imunološke podskupine. Kariotip smo imeli za normalen ob odsotnosti klonskih sprememb ob pregledu več kot 20 metafaznih jeder. Popolno remisijo smo opredelili kot prisotnost manj kot 5 % blastov v kostnem mozgu s prisotnim normalnim dozorevanjem. Ob tem mora število nevtrofilcev v periferni krvi znašati več kot $1,5 \times 10^9/L$ in število trombocitov več kot $100 \times 10^9/L$. Ne smejo biti prisotni znaki ekstramedularne bolezni. V protokolu UKALL XII in otroškem protokolu ALL uporabljamo kombinacijo različnih citostatikov: daunorubicin, vinkristin, L-asparaginazo, deksametazon, metotreksat intravensko in intratekalno, ciklofosamid in citarabin, kot vzdrževanje merkaptopurin peroralno in metotreksat peroralno. Ciklus VAD vsebuje samo 2 citostatika (vinkristin, farmarubicin) in deksametazon. Pri bolnikih s translokacijo t(9;22) smo vključili v sheme imatinib v odmerku 600 mg dnevno za protokol UKALL XII in imatinib

Tabela 2: Značilnosti vseh bolnikov z ALL pred pričetkom citostatskega zdravljenja.

| Značilnosti | Število bolnikov ali mediana vrednost (razpon) |
|----------------------------------|--|
| Starost – leta | 48 (21 do 77) |
| Spol | |
| Moški | 17 |
| Ženske | 10 |
| Število levkocitov ($10^9/L$) | 32 (0,7 do 198) |
| Hemoglobin (g/L) | 99 (64 do 144) |
| Število trombocitov ($10^9/L$) | 66 (10 do 302) |
| Imunofenotip | |
| Pro-B | 2 |
| Obča-B | 15 |
| Pre-B | 1 |
| Zrela-B | 4 |
| T-ALL | 5 |
| Citogenetska skupina | |
| Skupina s prisotnostjo t(9;22) | 8 |
| Normalen kariotip | 11 |
| Spremenjen kariotip | 7 |
| Kariotip ni bil narejen | 1 |

Slika 2: Trajanje preživetja vseh bolnikov z ALL (v letih).



400 mg za zdravljenje v sklopu kroga citostatikov VAD pri starejših bolnikih. V prvi remisiji smo pri dveh bolnikih naredili sorodno alogenično PKMC, pri petih bolnikih pa nesorodno alogenično PKMC. 6 od teh jih je bilo v začetku zdravljenih po UKALL XII, eden pa po otroškem ALL protokolu. Pri dveh bolnikih smo naredili nesorodno alogenično PKMC v drugi remisiji, eden je bil v začetku zdravljen po protokolu UKALL XII, drugi pa po otroškem protokolu ALL. Pri nobenem bolniku nismo naredili avtologne PKMC.

Podskupine bolnikov glede na citogenetske spremembe

Bolnike smo na podlagi izsledkov citogenetskih preiskav razdelili v 3 skupine. Bolnike s prisotno translokacijo t(9;22) smo zaradi pogostosti pojavljanja te spremembe in izredno neugodne napovedi uvrstili v lastno skupino. V drugi skupini so bili bolniki z normalnim kariotipom, ki predstavljajo standardno tveganje, v tretji skupini pa bolniki z ostalimi citogenetskimi spremembami. Glede na majhno število bolnikov ni bilo mogoče pregledno razvrstiti bolnikov

Tabela 3: Citogenetske spremembe pri vseh bolnikih z ALL glede na način zdravljenja.

| Vrsta zdravljenja | Število bolnikov |
|-------------------------|------------------|
| UKALL XII protokol | |
| Translokacija t(9;22) | 6 |
| Normalen kariotip | 7 |
| Spremenjen kariotip | 6 |
| Otroški ALL protokol | |
| Normalen kariotip | 3 |
| VAD cikel | |
| Translokacija t(9;22) | 2 |
| Normalen kariotip | 1 |
| Spremenjen kariotip | 1 |
| Kariotip ni bil narejen | 1 |

drugače. Tabela 3 prikazuje bolnike s citogenetskimi spremembami glede na vrsto zdravljenja in njihovo starost, Tabela 4 pa vrste citogenetskih sprememb, ki smo jih našli pri ostalih bolnikih, ki niso imeli translokacije t(9;21).

Statistična obdelava

Trajanje preživetja smo opredelili kot čas od ugotovitve bolezni do smrti. Trajanje remisije smo opredelili s časom od ugotovitve remisije do relapsa bolezni ali smrti, povzročene zaradi dogodka z levkemijo. Štiriletno preživetje smo opredelili kot odstotek bolnikov, živih še 4 leta po postavitvi diagnoze. Zgodnjo umrljivost smo opredelili kot umrljivost v prvih šestih tednih po postavitvi diagnoze zaradi same bolezni ali posledic zdravljenja.

Distribucijo trajanja preživetja smo ocenili z metodo Kaplan-Meier. Razlike v trajanju preživetja med opazovanimi skupinami smo opredelili z dvosmernim parametričnim preizkusom domneve o razliki med povprečjema dveh majhnih neodvisnih vzorcev (primerjava krivulj po Coxu). Analizo smo izpeljali z uporabo programa PRISM GRAPH.

Rezultati

Zdravili smo 19 odraslih bolnikov po protokolu UKALL XII. Od tega smo dosegli popolno remisijo bolezni pri 17 bolnikih (88 %), 2 bolnika sta bila odporna na zdravljenje. 6 od vseh bolnikov zdravljenih

po protokolu UKALL XII (32 %) je umrlo v prvih šestih tednih od postavitve diagnoze (zgodnja umrljivost), mediana starost pri teh bolnikih je bila 52 let (razpon 42–59 let). Vzroki zgodnjih smrti so v Tabeli 5. Neželjeni učinki med zdravljenjem po protokolu UKALL so bili: z glukokortikoidi povzročena sladkorna bolezen (1 bolnik), jetrna okvara po zdravljenju z asparaginazo (2 bolnika), polinevropatija po vinkristinu (1 bolnik), depresija, povezana z glukokortikoidi (1 bolnik). Mediana trajanja remisije pri 11 bolnikih od 19 bolnikov, ki smo jih zdravili po protokolu UKALL XII (izključili smo 6 bolnikov z zgodnjo smrtnostjo in 2 bolnika, ki sta bila odporna na zdravljenje) je bila 17 mesecev (razpon od 4 do 41 mesecev). Pri bolnikih, ki niso šli v alogenično presaditev KMC smo naredili preprečevanje levkemije osrednjega živčevja z intratekalnimi injekcijami metotreksata, citozinarabinozida ali liposomnega citozinarabinozida in obsevanjem glave. Slika 1. prikazuje štiriletno preživetje za bolnike z ALL po alogenični presaditvi KMC (35 % bolnikov je še živih), medtem ko je po 4 letih s standardno konsolidacijo in vzdrževalnim zdravljenjem živih samo 25 % bolnikov. Razlika je statistično pomembna. Slika 2. prikazuje krivuljo preživetja za vseh 27 bolnikov z ALL ne glede na način zdravljenja. Po 4 letih je živih samo 28 % bolnikov, v prvem letu umre 50 % bolnikov ne glede na način zdravljenja. 3 bolnike smo zdravili po otroškem protokolu in pri vseh treh smo dosegli remisijo. Remisija je trajala pri enem bolniku 16 mesecev (bolnik je še živ v remisiji). Pri drugem je po 39

Tabela 4: Vrsta citogenetskih sprememb pri vseh bolnikih z ALL (izključujoč t(9;22)).

| Bolnik | Starost (leta) | Citogenetska sprememba v kostnem mozgu |
|--------|----------------|---|
| 1. IH | 42 | triploidni kariotip, četrte kopije kromosomov 11,12,21 |
| 2. KP | 26 | translokacija (12;21) EVT6/RUNX 1 |
| 3. ST | 62 | hipoploidija, del.6, multiple spremembe na kromosomu 1,6,13,17,22 |
| 4. ŠL | 72 | hiperdiploidni kariotip, monosomija 5, amplifikacija gena MLL |
| 5. UJ | 44 | preurejen kariotip, kratek krak kromosoma 1,10 |
| 6. US | 36 | intersticijska delecija na dolgem kraku kromosoma 10 |
| 7. SN | 59 | preurejen kromosom 11 z dodatnim materialom na področju q23+ |

mesecih prišlo do relapsa bolezni in smo naredili v drugi remisiji nesorodno alogenično PKMC (bolnik je po presaditvi 2 meseca v remisiji). Tretji bolnik je umrl zaradi zapletov imunosupresivnega zdravljenja GVHD po alogenični PKMC. 8 bolnikov je imelo prisotno translokacijo t(9;22). Od teh bolnikov smo jih 6 zdravili s protokolom UKALL XII, ki je vključeval imatinib 600 mg dnevno. Eden od teh bolnikov je bil na zdravljenje neodziven, pri enem je prišlo do zgodnje smrti v remisiji, pri 4 smo dosegli remisijo, od teh smo naredili v prvi remisiji 1 sorodno in 2 nesorodni alogenični PKMC.

V prvi remisiji smo pri dveh bolnikih naredili sorodno alogenično PKMC, pri 4 bolnikih nesorodno alogenično PKMC, pri 1 bolniku mini nesorodno alogenično PKMC. Pri dveh bolnikih smo naredili nesorodno alogenično PKMC v drugi remisiji. Pri nobenem nismo naredili avtologne PKMC (Tabela 6). Umrla so 3 bolniki po alogenični PKMC v remisiji zaradi kroničnega GVHD in zapletov ob imunosupresivnem zdravljenju, 1 bolnik pa med presaditvijo zaradi dihalne odpovedi in srčnega popuščanja prav tako v remisiji bolezni.

5 starejših bolnikov je prejelo krog citostatikov po shemi VAD. Pri dveh, ki sta ime-

la translokacijo t(9;22), smo vključili tudi imatinib v odmerku 400 mg, eden od njih je živel 17 mesecev. Mediana preživetja vseh starejših bolnikov je bila 5 mesecev (razpon od 1 do 17 mesecev).

Razpravljanje

V opazovanem obdobju smo na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani zdravili 27 odraslih bolnikov z novoodkrita ALL. Pri 19 bolnikih (88 %), ki smo jih zdravili po UKALL XII protokolu, smo dosegli remisijo bolezni. Imeli pa smo visoko zgodnja umrljivost (32 %). Če primerjamo izid zdravljenja odraslih bolnikov po protokolu UKALL XII v našem obdobju spremljanja z obdobjem 1994–2000 (delež remisij 78 %, zgodnja umrljivost 17 %) in obdobjem 2000–2007 (delež remisij 81 %, zgodnja umrljivost 10 %) (6,8), lahko zaključimo, da je odstotek remisij še vedno visok, zgodnja umrljivost pa se je povečala. Dobljeni rezultati odstotka remisij se ujemajo z rezultati večjih raziskav (UKALL, GMALL, GIMEMA ALL) (1,4,7,11). Naši podatki in podatki iz literature potrjujejo veliko število popolnih remisij pri odraslih bolnikih, zdravljenih z novejšimi

Tabela 5: Vzroki smrti v prvih 6 tednih od pričetka zdravljenja po protokolu UKALL XII.

| Bolnik | Starost (leta) | Dan smrti po začetku zdravljenja | Vzrok smrti |
|--------|----------------|----------------------------------|---|
| 1. BN | 55 | 3 dni | Motnja zavesti Odpoved dihanja Asistolija |
| 2. IH | 42 | 13 dni | Možganska krvavitev Sepsa (neopredeljena) |
| 3. LA | 56 | 40 dni | Subduralni hematom Sepsa (neopredeljena) Popuščanje srca |
| 4. OZ | 59 | 24 dni | Odpoved dihanja Sepsa (neopredeljena) Jetrna odpoved (hepatitis po asparaginazi) Depresija |
| 5. SN | 59 | 30 dni | Invazivna Aspergiloza Invazivna kandidiaza Možganska krvavitev |
| 6. UJ | 44 | 19 dni | Invazivna Aspergiloza Sepsa (VRE) Odpoved dihanja Toksična okvara jeter (asparaginaza) |

protokoli. Preživetje bolnikov po ponovitvi bolezni pa je še vedno majhno. Tudi zdravljenje starejših bolnikov, nad 60 let (9,11), je pri intenzivnejših protokolih citostatikov povezano s številnimi zapleti zaradi večje toksičnosti določenih citostatikov v starosti (asparaginaza, daunorubicin)¹⁰ in sočasnih drugih bolezni (predvsem kroničnih bolezni srca in pljuč). Pri starejših bolnikih se tudi ne odločamo več za alogenične PKMC zaradi številnejših zapletov (GVHD in večja toksičnost protokolov za kondicioniranje). V naši skupini smo samo pri enem bolniku, starem 62 let, naredili nesorodno alogenično PKMC v prvi remisiji. Bolnik je umrl zaradi odpovedi srca ter dihalne odpovedi v aplaziji, imel pa je za sabo že 2 avtologni presaditvi zaradi diseminiranega plazmocitoma, poleg tega pa številne neugodne kromosomske spremembe v kariotipu. Pri večini mlajših bolnikov z neugodnimi citogenetskimi spremembami smo se odločili za alogenično PKMC.³ 3 mlade bolnike smo zdravili z otroškim protokolom za ALL, pri vseh smo dosegli remisijo bolezni, vsi so imeli normalen kariotip. Preživetje starejših bolnikov, ki

smo jih zdravili s krogom citostatikov VAD, je bilo zelo kratko. Samo pri enem starejšem bolniku, ki je imel translokacijo t(9;22) in smo ga dodatno zdravili z imatinibom, je bilo preživetje 17 mesecev. Glede na to menim, da se je preživetje bolnikov s translokacijo t(9;22) v dobi imatiniba in dasatiniba, pri katerih se ne odločamo za alogenično presaditev izboljšalo, seveda pa gre za zelo majhno skupino. Večja smrtnost bolnikov v prvih šestih tednih zdravljenja po protokolu UKALL XII, je verjetno povezana z nestandardnimi pogoji zdravljenja (nimamo enoposteljnih sob za te bolnike in tudi ne nadtlaka za preprečevanje glivičnih okužb), gradbenimi deli v bolnišnici in okrog nje. Pomembno je tudi, da se zaradi citostatika vinkristina ne odločamo za preventivno protiglivično zdravljenje z azoli (posokonazol, flukonazol). Vinkristin v kombinaciji z azoli lahko povzroči ileus in perforacijo črevesja. Od leta 2007 ne delamo več avtologne PKMC, saj so raziskave pokazale, da se preživetje bolnikov ne podaljša v primerjavi s standardnim citostatskim zdravljenjem.^{3,9}

Tabela 6: Bolniki z ALL, pri katerih smo naredili alogenično PKMC.

| Bolnik | Starost (leta) | Remisija | Vrsta presaditve | Stanje bolnika |
|--------|----------------|--|------------------|--|
| 1. KJ | 59 | UKALL XII + imatinib | nesorodna | relaps po 4 mesecih |
| 2. RE | 47 | UKALL XII + imatinib | nesorodna | v remisiji 27 mesecev, vzdrževanje imatinib |
| 3. ST | 62 | UKALL XII | nesorodna | aplazija, 18 dni po PKMC smrt zaradi odpovedi dihanja in srca |
| 4. SI | 28 | UKALL XII Relaps v obnosne votline, 2. remisija | nesorodna | smrt zaradi GVHD CŽS, kože, psihoza |
| 5. ŽS. | 46 | UKALL XII + imatinib | sorodna | smrt zaradi GVHD jeter, kože, septični šok |
| 6. KŠ | 23 | UKALL XII | nesorodna | smrt zaradi GVHD jeter, črevesa, pljuč, aspergiloza, krvavitev v CŽS |
| 7. ND | 22 | Otroški protokol ALL | nesorodna | smrt zaradi GVHD |
| 8. ŽŽ | 21 | Otroški protokol ALL, Relaps, 2. remisija | nesorodna | remisija 2 meseca po PKMC |
| 9. UD | 28 | UKALL XII | sorodna | še v remisiji 18 mesecev |

Zaključki

Dobljeni rezultati so primerljivi s podatki nekaterih večjih raziskav. Vendar pa moramo vedeti, da je bila skupina opazovanih bolnikov majhna, tako da nismo mogli pripraviti večjih statističnih analiz, saj smo imeli v eni skupini samo 3 bolnike, v drugi pa 5 bolnikov. Največ zaključkov smo lahko naredili v skupini bolnikov, ki smo jih zdravili po protokolu UKALL XII. Izidi zdravljenja so v tej skupini bolnikov v opazovanem obdobju 2007–2011 podobni kot so bili v letih 1994–2000 in letih 2000–2007. Ugotavljamo le večjo zgodnjo smrtnost, kot smo jo imeli v prejšnjih obdobjih, kar pa je povezano s poslabšanjem pogojev zdravljenja zaradi številnih gradbišč okrog bolnišnice. Poleg starosti bolnikov so danes najpomembnejši napovedni dejavniki citogenetske spremembe. Preživetje bolnikov po alogenični PKMC je večje kot pri standardnem citostatskem zdravljenju, kar smo ugotovili že v obdobju 2000–2007. Pri bolnikih z ALL se na našem oddelku ne odločamo več za avtologne PKMC.

Literatura

1. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richardset SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 103: 3760–7.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri ST, Stein H, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Lyon, Geneva. WHO PRESS, 2008: 157–176.
3. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplant in first complete remission (CR) and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in ALL patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 106: 1827–33.
4. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heilet G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 86: 123–31.
5. Zver S, Modic M, Žontar D. Opredelitev akutnih limfoblastnih levkemij s celičnimi imunološkimi označevalci. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 303–6.
6. Modic M. Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije odraslih s protokolom UKALL XII. *Med Razgl* 2000; 39 S5: 109–16.
7. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998–2008. *British J of Haematology* 2012; 157: 97–104.
8. Modic M, Škerget M. Uspehi zdravljenja akutne limfoblastne levkemije odraslih s protokolom UKALL XII na Hematološkem oddelku v Ljubljani. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1–37–42.
9. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *British J Haematology* 2012; 1–9.
10. Rytting M. Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2010; 10: 833–839.
11. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Bohme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Inco Clin North Am* 2000; 14: 9–12.