

NEZRELI LIMFOMI IN AKUTNE LEVKEMIJE CELIC B IN T

Matevž Škerget, Jožef Pretnar

Povzetek. Maligne ne-Hodgkinove limfome delimo glede na fenotip celic na B, T in limfome celic naravnih ubijalk. Glede na stopnjo diferenciacije pa jih razdelimo na nezrele (prekurzorske) in zrele. Nezrele novotvorbe B- in T-celične vrste se kažejo bodisi kot maligni limfomi ali kot akutne limfoblastne levkemije. Za opredelitev je poleg rutinskih slikovnih hematoloških in patomorfoloških preiskav treba opraviti imunološke, citogenetske in molekularnogenetske preiskave. Izsledki preiskav niso pomembni samo za točno diagnozo, ampak imajo tudi napovedni pomen. Nezrele ne-Hodgkinove limfome in limfoblastne levkemije zdravimo z istimi kombinacijami različnih citostatikov. Indukcijskemu sledi intenzivno konsolidacijsko in zatem še vzdrževalno zdravljenje. Kljub napredku so uspehi zdravljenja še vedno bistveno slabši kot pri otroških limfoblastnih levkemijah, zato je smiselno zdravljenje intenzivirati z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic, če ima bolnik ustreznega darovalca.

UVOD

Maligni ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) so klonske bolezni, ki so posledica maligne transformacije celic limfatične vrste B, T ali celic naravnih ubijalk (*natural killers*, celice NK). Glede na stopnjo diferenciacije jih razdelimo na prekurzorske (nezrele) in na zrele NHL (Klasifikacija *Svetovne zdravstvene organizacije*, SZO). Prekurzorski NHL in akutne limfoblastne levkemije so načeloma ena bolezen, le z različno začetno klinično sliko. Prognoza in načini zdravljenja so enaki, zato govorimo o prekurzorskem B- oziroma T-limfoblastnem limfomu/levkemiji. Pri levkemijah gre za predominantno levkemično sliko z infiltracijo kostnega mozga z več kot 25 % blastnih celic. Pri limfomu pa je v ospredju limfomska slika, z manj kot 25 % blastov v kostnem mozgu (1).

LIMFOBLASTNI LIMFOMI/LEVKEMIJE B – LBL in B-ALL

Epidemiologija LBL in B-ALL

Primeri prekurzorskih novotvorb vrste B obsegajo okrog 2 % vseh primerov limfatičnih novotvorb. Najpogosteje se pojavljajo v otroštvu, zlasti akutna limfoblastna levkemija (ALL), ki je sploh najpogostejša maligna bolezen pri otrocih. Pojavljajo pa se tudi pri odraslih, mediana starosti ob odkritju bolezni je okrog 40 let. Nekoliko pogosteje zbole vajo moški. Incidenca je 1–4 na 100.000 prebivalcev (2).

Klinična slika LBL in B-ALL

Pri ALL je v ospredju levkemična slika z znaki odpovedi kostnega mozga s slabokrvnostjo, krvavitvami zaradi trombocitopenije in okužbami zaradi nevtropenije. Pogosto pri pregledu ugotovimo tudi prizadetost ekstramedularnih tkiv in organov (bezgavke, jetra, vranica, osrednje živčevje, moda). Pri limfoblastnem limfomu (LBL) je v ospredju prizadetost bezgavk, kože, mehkih tkiv in kosti. Obsežni mediastinalni tumorji so redkejši.

V krvni sliki pri ALL praviloma ugotovimo anemijo in trombocitopenijo. Število levkocitov je običajno zvečano na račun blastnih celic, lahko pa je v začetnem obdobju tudi normalno ali celo zmanjšano. V kostnem mozgu je pri ALL več kot 25 % limfoblastov. Pri LBL je običajno krvna slika normalna. Kostni mozeg ni infiltriran, oziroma vsebuje do 25 % limfoblastov (1).

Diagnostika LBL in B-ALL

Poleg rutinskih citoloških in histoloških preiskav krvi, kostnega mozga, prizadetih organov oziroma tkiv, pri ALL in LBL vedno opravimo imunološke, citogenetske in molekularnogenetske preiskave. Poleg za diagnozo so predvsem izvidi citogenetskih in molekularnogenetskih preiskav pomembni tudi za prognozo in način zdravljenja (1).

Imunofenotipizacija

Z imunofenotipizacijo ugotovimo, ali so na membrani in v citoplazmi malignih celic specifični antigeni za B-celično vrsto. Za B-limfoblaste je značilna pozitivna reakcija za membranski antigen CD 19 in citoplazemska antigena CD 79a in CD22.

Večinoma so pozitivni za antigene CD10, CD22, CD24 in TdT (terminalna deoksinukleotidil transferaza). Glede na antigene, ki so odsev zrelosti blastnih celic, lahko limfoblastne levkemije razdelimo v tri podvrste. Pri zgodnji prekurzorski (pro-B) ALL je pozitivna reakcija na CD19, CD79a, CD22 in jedrno TdT. Pri tako imenovani intermediarni ali obči obliki (*common ALL*) je pozitivna reakcija za CD10. Pri zreli prekurzorski ALL (*pre-B ALL*) ugotovimo citoplazemske težke verige μ (3).

Citogenetske in molekularnogenetske preiskave

S citogenetskimi preiskavami (klasična analiza proganih kromosomov in fluorescenčna hibridizacija *in situ* – FISH) potrdimo morebitne kromosomske spremembe v levkemičnih celicah. Z molekularnogenetskimi preiskavami pa potrdimo mutacije na posameznih genih. Nekatere citogenetske spremembe definirajo specifične entitete s fenotipskimi in prognozičnimi poseb-

nostmi in jih po klasifikaciji SZO uvrščamo v posebno skupino. V to skupino uvrščamo ALL/LBL s translokacijo gena BCR na kromosomu 22 in gena ABL1 na kromosomu 9, s katero nastane tako imenovani kromosom Philadelphia. Translokacija t(9;22) pomeni slabšo prognozo. Preživetje izboljša vključitev inhibitorjev tirozinske kinaze (imatinib, nilotinib, dasatinib) v shemo običajnega zdravljenja. Poleg te kromosomske spremembe se v to skupino uvrščajo še ALL/LBL s preureditvami gena MLL, translokacijo t(12;21), hiperin hipodiploidnim kariotipom, translokacijo t(5;14) in translokacijo t(1;19) (3). Pri odraslih najpogostejša in klinično najpomembnejša citogenetska sprememba je t(9;22), medtem ko podobno pogosto (približno četrtnina bolnikov) pri otrocih najdemo napovedno ugodno translokacijo t(12;21) in hiperdiploidni kariotip.

Zdravljenje LBL in B-ALL

Bolnike z ALL in LBL zdravimo s kemoterapijo, ki vključuje različne citostatike, najpogosteje s kombinacijami, ki vključujejo daunorubicin, citozinarabinozid, vinkristin, ciklofosamid, visoke odmerke metotrexata in encim L-asparaginazo. Indukcijskemu zdravljenju sledi intenzivno konsolidacijsko zdravljenje in zatem vzdrževalno zdravljenje, ki traja do dve leti. Pri bolnikih s translokacijo t(9;22) vključimo v zdravljenje tudi enega od inhibitorjev tirozinske kinaze. Zaradi pogostostih relapsov bolezni v osrednjem živčevju nudimo bolnikom profilaktično zdravljenje levkemije osrednjega živčevja z obsevanjem in intratekalno aplikacijo citostatikov. V Sloveniji je zdravljenje ALL centralizirano in ga pri odraslih opravljamo na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana. Trenutno uporabljamo protokol UK ALL XII (4). Zdravljenje LBL je prav tako centralizirano in ga pri odraslih izvajajo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Uporabljajo podobno shemo s kombinacijo citostatikov po nemškem protokolu BFM (5). Z intenzivnim citostatskim zdravljenjem dosežemo pri okrog 80–90 % bolnikov. Po doseženi remisiji nadaljujemo s konsolidacijskim in vzdrževalnim zdravljenjem, da poskusimo preprečiti zgodnjo ponovitev bolezni. Kljub temu se pri večini bolnikov bolezen ponovi, tako da dosežemo dolgo preživetje le pri 20–30 % bolnikov.

Ker je prognoza pri konvencionalnem zdravljenju s kemoterapijo slaba, bolnikom, ki izpolnjujejo pogoje in imajo ustreznega darovalca krvotvornih matičnih celic, opravimo še alogensko presaditev. Drugače kot pri zrelih limfomih avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic pri nezrelih nima pomembnejše vloge (6).

LIMFOBLASTNI LIMFOMI/LEVKEMIJE T (T-LBL in T-ALL)

Epidemiologija T-LBL in T-ALL

Prekurzorske T-ALL so redkejše kot B-ALL in obsegajo le okrog 15 % vseh primerov otroških ALL in okrog 25 % vseh primerov ALL pri odraslih. Najpogostejša je v adolescenci. Pogostejša je pri moških. Pri T-LBL pa je ravno obratno: 85–90 % primerov LBL namreč pripada T-celični vrsti. Tako kot pri T-ALL so tudi T-LBL najpogostejši v adolescenci in pogosteje zbolevalo moški (2).

Klinična slika T-LBL in T-ALL

Pri T-ALL je v ospredju levkemična slika, običajno brez izrazitih znakov odpovedi kostnega mozga. Pogosto pri pregledu ugotovimo tudi prizadetost ekstramedularnih tkiv in organov (bezgavke, jetra, vranica, osrednje živčevje, testisi). Zelo pogosto ugotovimo izrazito tumorsko zvečan mediastinum zaradi infiltracije timusa. Pri T-LBL je v ospredju zvečan tumor v mediastinumu, pogosto s sočasno plevralnim izlivom. Zvečane so lahko tudi bezgavke v ostalih ložah, nebnice, jetra, vranica, osrednje živčevje in pri moških tudi moda. Mediastinalni tumor lahko raste zelo hitro in moti vtok krvi v srce (sindrom zgornje vene kave) (7).

Število levkocitov je pri T-ALL praviloma močno zvečano na račun blastnih celic, ob tem pa večkrat ne ugotavljamo izrazitejše anemije, trombocitopenije in nevtropenije. V kostnem mozgu je pri ALL več kot 25 % limfoblastov. Pri LBL je običajno krvna slika normalna. Kostni mozeg ni infiltriran in vsebuje do 25 % limfoblastov.

Diagnostika T-LBL in T-ALL

Morfološko T-limfoblastov ne moremo razlikovati od B limfoblastov. To je mogoče le z imunološkimi preiskavami, ki jih zato vedno opravimo. Napovedna vloga in vpliv na izbiro zdravljenja citogenetskih in molekularnogenetskih preiskav sta bistveno manjša pri T-celični kot pri B-celični vrsti.

Imunofenotipizacija

Z imunofenotipizacijo ugotovimo, ali so na membrani in v citoplazmi malignih celic specifični antigeni za T-celično vrsto. Za T-limfoblaste je značilna pozitivna reakcija za membranski antigen CD7 in citoplazemski antigen CD3. Večinoma so pozitivni tudi za antigene CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8 in TdT. Glede na dokazane antigene, ki so odsev zrelosti blastnih celic, lahko T-ALL delimo v pro-T (pozitivna reakcija na citoplazemski CD3

in CD7 in slabo pozitivna reakcija na CD34), pre-T (pozitivna reakcija na citoplazemski CD3, CD7, CD2, in slabo pozitivna reakcija na CD34), kortikalne (pozitivna reakcija na citoplazemski CD3, CD7, CD2, CD1a in negativna reakcija na CD34) ter medularno ALL (pozitivna reakcija na citoplazemski CD3, CD7, CD2, membranski CD3 in negativna reakcija na CD34). V zelo redkih primerih na T-limfoblastih najdemo antigene, značilne za celice NK (CD16, CD57) (3).

Citogenetske in molekularnogenetske preiskave

Kromosomske spremembe ugotovimo kar pri 50–70 % vseh T-ALL/LBL. Ne glede na relativno pogostost preureditev pa imajo le-te pri T-ALL bistveno manjši napovedni pomen in neposredno ne vplivajo na natančnost diagnoze kot pri B-ALL. Večina sprememb je na 14. in 7. kromosomu, kjer so geni za T-celične receptorje. Delecija na kromosomu 9 – del(9p) ima za posledico izgubo tumoje supresorskega gena CDKN2A s posledično izgubo nadzora nad celičnim ciklusom. Tudi nekatere druge spremembe – na primer translokacija t(7;9) z mutiranim genom NOTCH 1 – imajo prognoističen pomen (3).

Zdravljenje T-ABL in T-ALL

T-ALL/LBL zdravimo s kemoterapijo, tako kot B-celično ALL/LBL. Na KO za hematologijo uporabljamo identični protokol UK-ALL XII. V nekaterih centrih uporabljajo za T-ALL/LBL nekoliko spremenjene protokole. Na splošno je učinkovitost zdravljenja pri T-ALL/LBL slabša kot pri B-celičnih. Pogostejša je primarna rezistenca, zgodnja ponovitev bolezni in prizadetost osrednjega živčevja. Pri bolnikih, ki izpolnjujejo pogoje in imajo ustreznega darovalca krvotvornih matičnih celic, prihaja v poštev alogenska presaditev (6).

ZAKLJUČEK

Prekurzorske B- in T-celične novotvorbe so redke novotvorbe limfatičnega sistema, z izjemo B-ALL pri otrocih. Sodobna klasifikacija temelji predvsem na imunoloških, citogenetskih in molekularnogenetskih spoznanjih. Intenzivno zdravljenje s kombinacijo več citostatikov ob dobri podpori s transfuzijo krvnih komponent in učinkovitim antibiotičnim zdravljenjem je v zadnjem desetletju bistveno izboljšalo delež remisij tudi pri odraslih bolnikih. Še vedno pa se pri večini odraslih bolezni ponovi, tako da so dolgoročni uspehi zdravljenja še vedno slabši kot pri otrocih. Z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic izboljšamo dolgoročne rezultate zdravljenja.

LITERATURA

1. Borowitz MJ, Chan JKC. Precursor lymphoid neoplasms. In: Swerdlow, Campo E, Harris NL et al, editors: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon; International agency for research on cancer 2008: 166–78.
2. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukemia. *Eur Cancer Care* 2005; 14: 53–62.
3. Zver S. Akutna limfatična levkemija. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Koželj M, Černelč P, editors. *Interna medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta, 2011: 1305–8.
4. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 12: 3760–7.
5. Chang JE, Medlin SC, Kahl BS, Longo WL, Williams EC, Lionberger J, et al. Augmented and standard Berlin-Frankfurt-Münster chemotherapy for treatment of adult ALL. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 2298–307.
6. Mohty M. Indications for HSCT in adults – Acute lymphoblastic leukaemia. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T eds. *Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook*, 6th ed; Paris 2012: 330–41.
7. Jezeršek Novaković B. Maligni limfomi. In Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojjan P, Žgajnar J, editors. *Onkologija*. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 374–81.