

# Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne

Sebastian Giebel

## Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Cechują się obecnością małych lub średniej wielkości komórek blastycznych ze skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej w szpiku i krwi (ALL). Pierwotnie rzadko zajęte są węzły chłonne lub inne struktury pozaszpikowe (LBL). Rozróżnienie ALL i LBL wiąże się ze stopniem nacieczenia szpiku: odpowiednio 20% lub więcej i poniżej 20%. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku obie postaci są uważane za tę samą jednostkę chorobową (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; tab. 5).

Wyróżnia się ALL/LBL z linii limfocytów B i T, a w obrębie każdej z podgrup podtypy definiowane na podstawie obecności charakterystycznych zaburzeń cytogenetycznych. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej *BCR-ABL*. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

## Epidemiologia

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest ona największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

## Etiopatogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznaną. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźniąt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu. W początkowej fazie choroby często stwierdza się w tym przypadku zajęcie śródpiersia (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu chłonnego*).

## Obraz kliniczny

Przebieg choroby jest bardzo agresywny, a objawy kliniczne rozwijają się w ciągu kilku tygodni. Wyróżnia się:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);
- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości i in.), śródpiersia (duszność, zespół żyły głównej górnej), jąder (powiększenie);
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

Postaci pierwotnie pozaszpikowe (LBL) występują częściej w przypadku nowotworów z linii limfocytów T i przejawiają się zazwyczaj zajęciem śródpiersia, nierzadko z obecnością płynu w jamie opłucnej. Kluczowe znaczenie w procesie diagnostycznym mają tu badania obrazowe. Wykaz niezbędnych badań dodatkowych z możliwymi nieprawidłowościami zamieszczono w tabeli 6.

## Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach i tkankach pozaszpikowych (LBL). Ocena cytologiczna krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych. Konieczne jest potwierdzenie za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia (tab. 7). Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph(+). Wykrycie transkryptu *BCR-ABL* oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego

**Tabela 6. Badania laboratoryjne i obrazowe niezbędne do ustalenia rozpoznania i oceny zaawansowania choroby oraz stanu klinicznego chorych na ALL/LBL**

<b>Badania ukierunkowane na ustalenie rozpoznania</b>	<b>Możliwe nieprawidłowości</b>
Morfologia krwi z rozmazem ocenianym mikroskopowo	Leukocytoza lub leukopenia Neutropenia Niedokrwistość Małopłytkowość Obecność komórek blastycznych w rozmazie
Biopsja aspiracyjna szpiku z oceną cytologiczną, immunofenotypową, cytogenetyczną i molekularną (obowiązkowo badanie w kierunku obecności transkryptu <i>BCR-ABL</i> )	Naciek komórkami blastycznymi Fenotyp typowy dla komórek prekursorowych limfocytów Obecność aberracji chromosomowych Obecność charakterystycznych fuzji genowych
Badanie histopatologiczne zajętych narządów (w przypadku braku zajęcia szpiku)	Naciek komórkami blastycznymi o fenotypie typowym dla komórek prekursorowych limfocytów
<b>Ocena zaawansowania choroby</b>	<b>Możliwe nieprawidłowości</b>
Zdjęcie RTG klatki piersiowej*	Poszerzenie cienia śródpiersia
Badanie USG jamy brzusznej*	Splenomegalia Hepatomegalia Limfadenopatia brzuszna
Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną**	Pleocytoza z obecnością komórek blastycznych
<b>Ocena stanu klinicznego przed rozpoczęciem terapii</b>	
Badania biochemiczne krwi: próby wątrobowe, kreatynina, elektrolity, LDH	
Badania układu krzepnięcia	
Grupa krwi	
Badania wirusologiczne: antygen HBs, przeciwciała anti-HCV, przeciwciała anti-HIV	
Badanie EKG	

\*Przy stwierdzeniu nieprawidłowości celowe wykonanie tomografii komputerowej; \*\*przy występowaniu objawów neurologicznych celowe uzupełnienie o badanie obrazowe mózgu z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego  
ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; LBL — chłoniak limfoblastyczny; LDH — dehydrogenaza mleczanowa

**Tabela 7. Immunologiczna klasyfikacja ALL/LBL**

<b>Podtyp</b>	<b>Cechy fenotypowe</b>
ALL z komórek B	CD19+ i CD79a+ i/lub cyCD22+
— pro-B	CD10–
— <i>common</i>	CD10+ cylg–
— pre-B	cylg+ slg–
ALL z komórek T	cyCD3+ i CD7+
— pro-T	CD2– CD5– sCD3– CD1a–
— pre-T	CD2+ i/lub CD5+
— korowy T	CD1a+
— dojrzały T	sCD3+ CD1a–

ALL — ostra białaczka limfoblastyczna; LBL — chłoniak limfoblastyczny

(TCR, *T-cell receptor*) pozwalają na monitorowanie MRD (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

## Różnicowanie

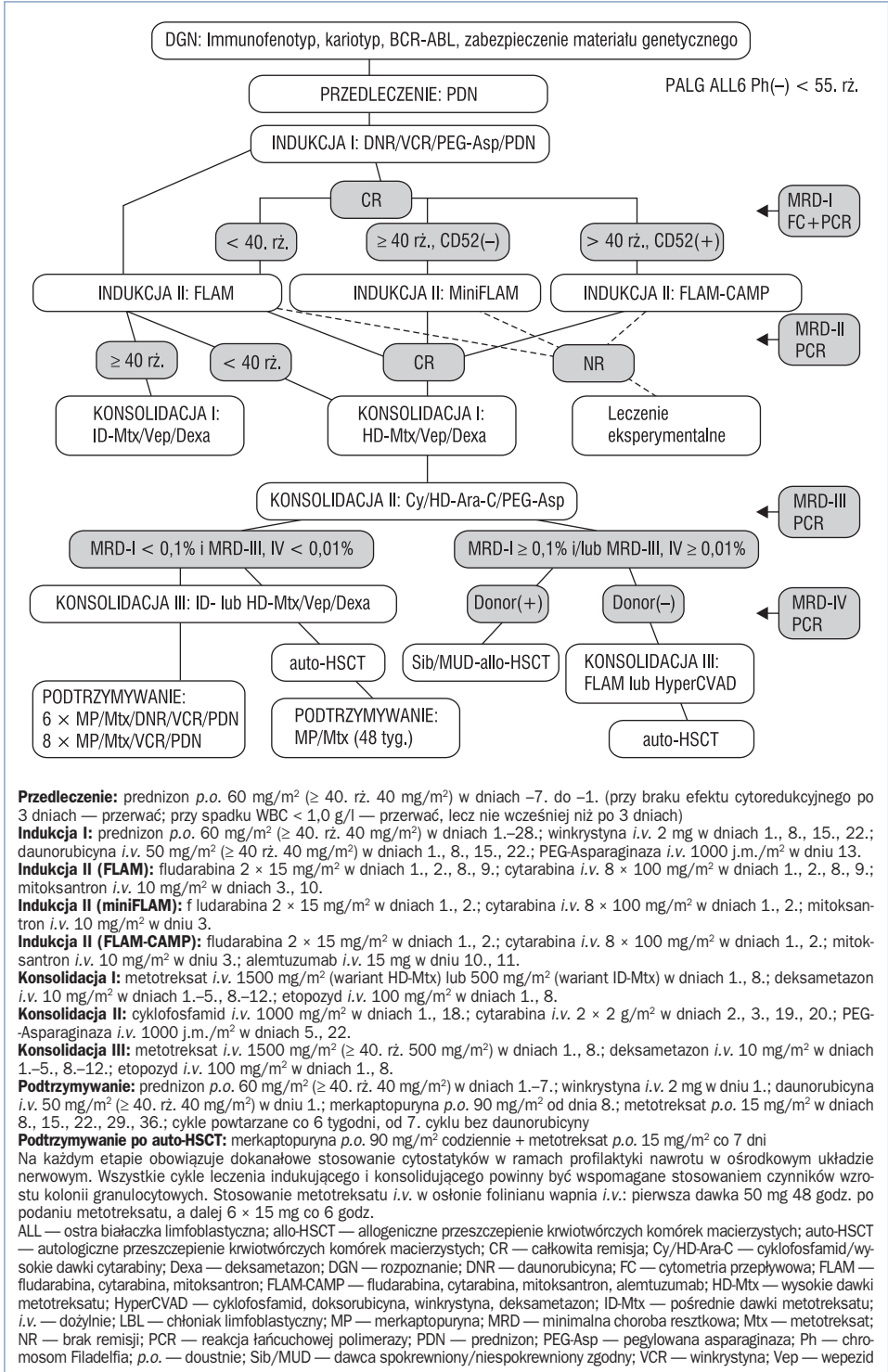
Ostra białaczka limfoblastyczna wymaga różnicowania z ostrą białaczką szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) i przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), czemu służą badania cytologiczne i immunofenotypowe. Chłoniaka limfoblastycznego różnicuje się z agresywnymi chłoniakami z dojrzałych limfocytów za pomocą badań histopatologicznych z oceną immunohistochemiczną (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

## Leczenie

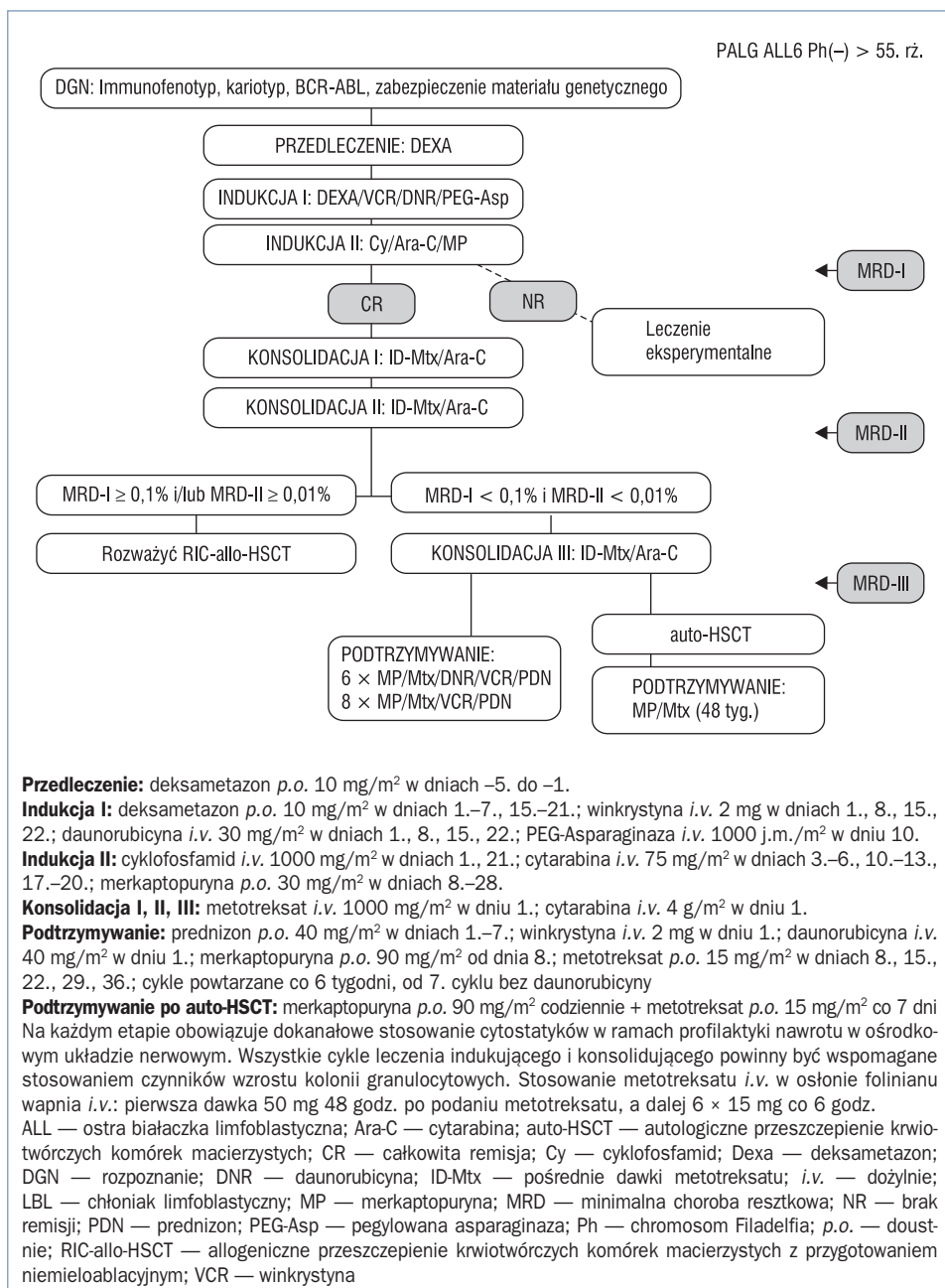
Leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w ośrodkach onkohematologicznych dysponujących wyspecjalizowanym personelem, salami zapewniającymi izolację chorych oraz odpowiednimi możliwościami diagnostycznymi. Ze względu na stosunkowo małą liczbę chorych i brak stosownych badań randomizowanych nie ma powszechnie obowiązujących standardów leczenia ALL/LBL. Poszczególne narodowe grupy badawcze wypracowały oryginalne protokoły dostosowane do własnych doświadczeń i specyficznych dla kraju uwarunkowań. W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u dorosłych są opracowywane, a ich realizację koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

Postępowanie ma charakter radykalny, a jego celem jest wyleczenie. Protokoły terapii ALL/LBL Ph(-) cechują się stosowaniem intensywnej polichemioterapii i typowo obejmują 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej  $10^{-3}$ . Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-/allo-HSCT, *autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej  $10^{-3}$  w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  w trakcie lub po konsolidacji (ryc. 4). Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza, a w przypadku wskazań do allo-HSCT przygotowanie powinno mieć charakter niemieloablacyjny (ryc. 5).

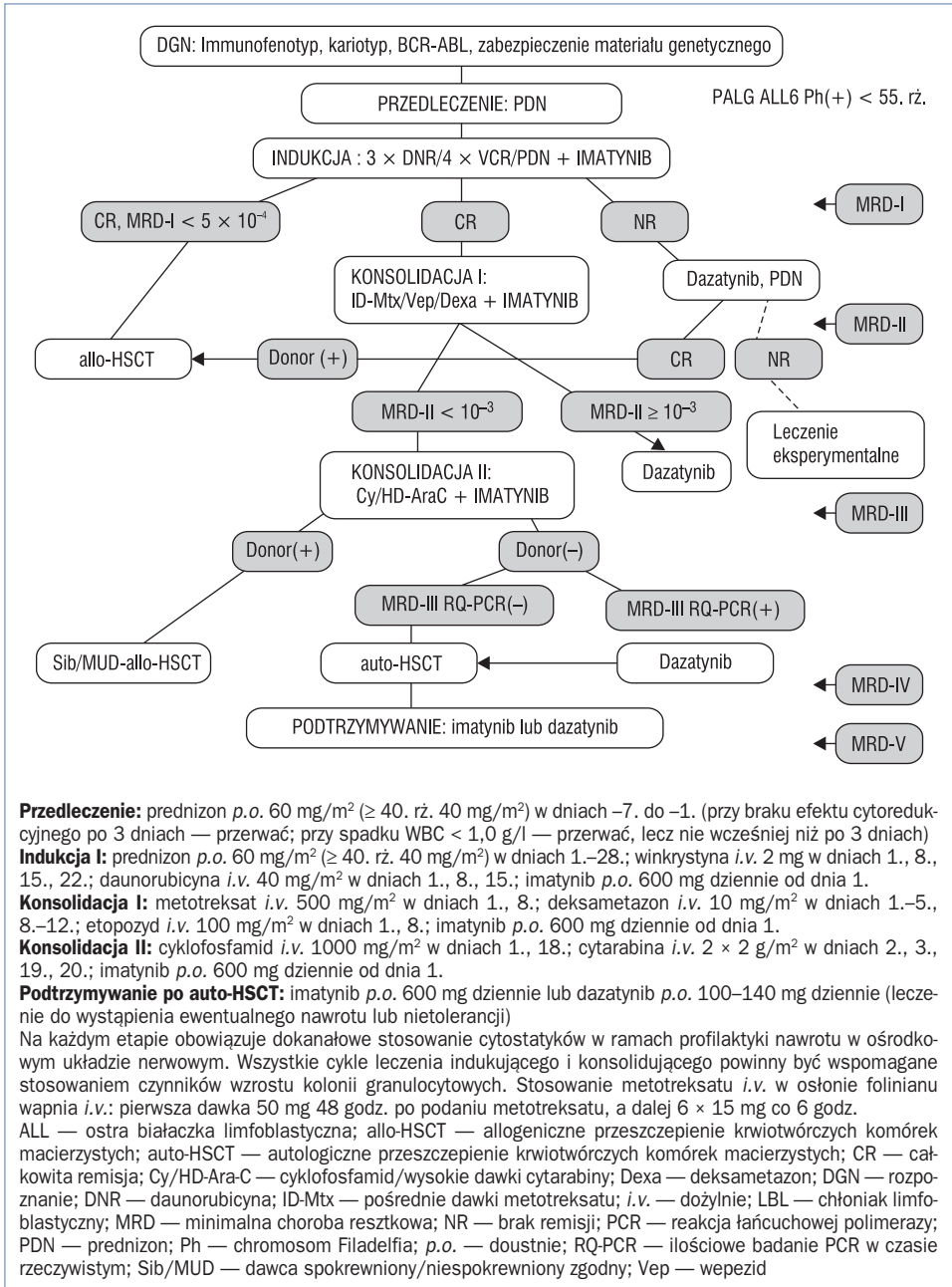
U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI (ryc. 6, 7).



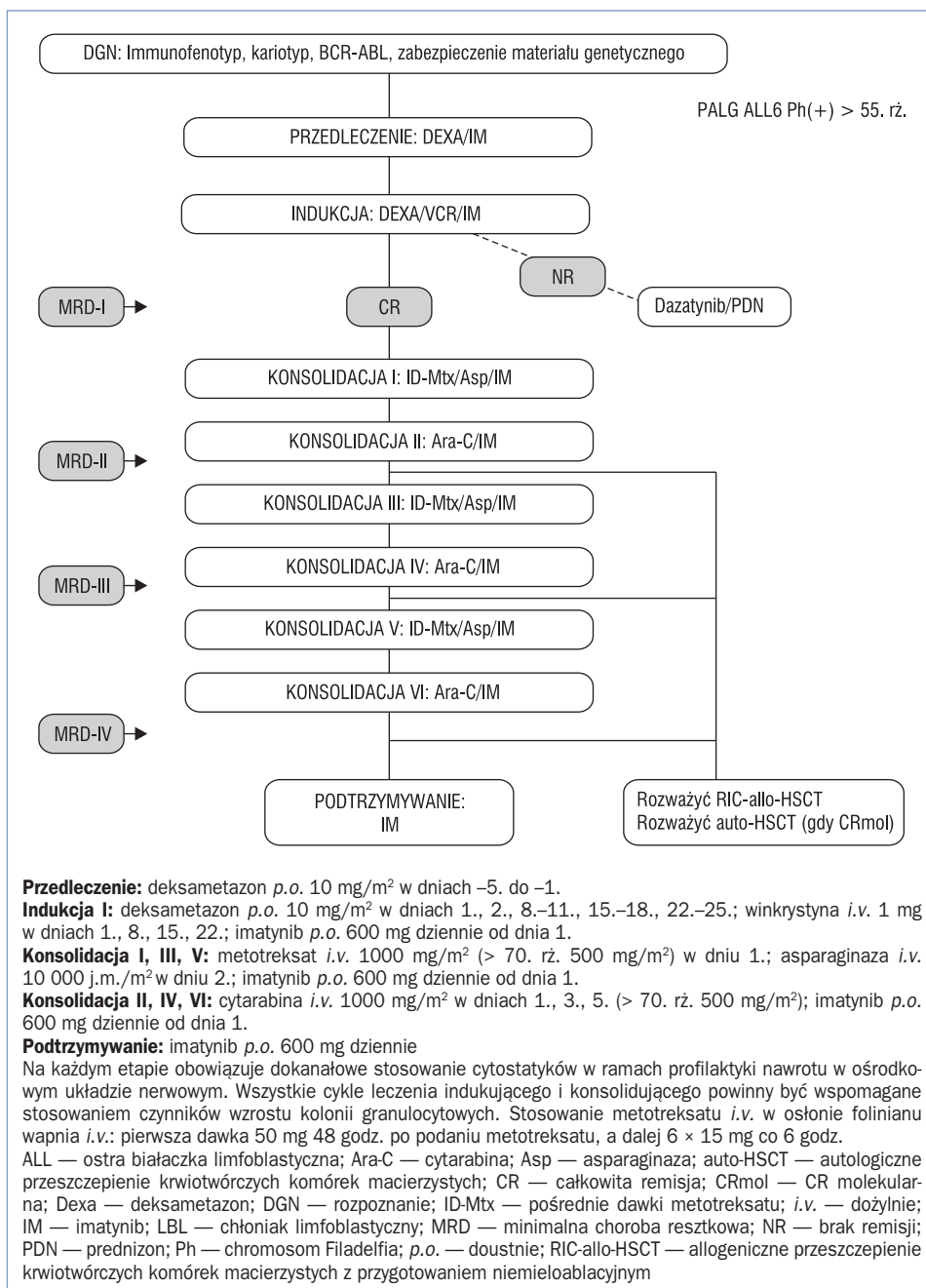
Rycina 4. Leczenie chorych na ALL/Ph(-) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6



Rycina 5. Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(-) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6



**Rycina 6.** Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6



**Rycina 7.** Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6



Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane.

Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.

## Kryteria odpowiedzi na leczenie i monitorowanie przebiegu choroby

Całkowita remisja jest definiowana jako:

- mniej niż 5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku;
- brak komórek blastycznych we krwi obwodowej;
- brak nacieków narządowych;
- cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi, to znaczy neutrofile powyżej  $1 \times 10^9/l$ , płytki powyżej  $100 \times 10^9/l$ .

Ocena odpowiedzi na podstawie powyższych kryteriów cechuje się stosunkowo małą czułością. Standardowo powinna być uzupełniona badaniem MRD metodą cytometrii przepływowej (czułość ok.  $10^{-3}$ ), a optymalnie ilościową metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (czułość ok.  $10^{-4}$ ). Za remisję molekularną uznaje się stan, w którym w szpiku nie wykrywa się charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych albo klonalnych rearanzacji genów łańcuchów immunoglobulin lub TCR. Ze względu na trudności metodyczne badania powinny być wykonywane w centralnych laboratoriach posiadających odpowiednie doświadczenie i systemy kontroli jakości. Jest to szczególnie ważne, ponieważ ich wyniki zasadniczo wpływają na decyzje terapeutyczne.

U chorych z pierwotnie pozaszpikową postacią choroby (LBL) postępowanie nie odbiega istotnie od stosowanego u pacjentów z postacią białaczkową. Pewne różnice mogą dotyczyć chorych z pierwotnym zajęciem śródpiersia. Monitorowanie odpowiedzi wymaga obrazowania z zastosowaniem tomografii komputerowej. Często pozostają jednak zmiany resztkowe (> 2 cm) o niejasnym znaczeniu rokowniczym. W tych przypadkach pomocne może być badanie z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej. Dodatni wynik może wskazywać na brak CR i konieczność uzupełnienia leczenia o napromienianie. Może też stanowić podstawę kwalifikacji do allo-HSCT.

## Rokowanie

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease free survival*) po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph(+) i ALL Ph(–) są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

## Szczególne sytuacje kliniczne

Stwierdzenie zajęcia OUN w dowolnym okresie choroby nakazuje intensywne postępowanie obejmujące dokanałowe podawanie liposomowej cytarabiny co 14 dni do czasu uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w 2 kolejnych punkcjach. W przypadku oporności lub obecności zmian mięszszowych (celowe wykonanie badania obrazowego z użyciem jądrowego rezonansu magnetycznego) stosuje się napromienianie (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*).

## Zalecane piśmiennictwo

- Bassan R., Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 532–543.
- Brüggemann M., Gökbuget N., Kneba M. Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. *Sem. Oncol.* 2012; 39: 47–57.
- Giebel S. Leczenie chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Hematologia* 2010; 1: 41–48.
- Giebel S., Krużel T. Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. *Hematologia* 2012; 3: 40–48.
- Giebel S., Piątkowska-Jakubas B., Adamczyk-Cioch M. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia* 2011; 1: 33–41.
- Górniak P., Pastorczak A., Młynarski W. Predyspozycja genetyczna do zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną w erze przed i po badaniach całego genomu. *Hematologia* 2013; 4: 281–287.
- Gökbuget N. (red.). Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. Uni-Med Verlag AG, Bremen-London-Boston 2011.
- Ribera J.M. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools. *Leuk. Lymph.* 2013; 54: 21–27.