

LEUCEMIA ACUTA SI CRONICA MIELOCITARA, LIMFOCITARA

Leucemiile acute :

Definitie : Leucemiile acute (LA), grup heterogen de boli neoplazice care afecteaza celulele stem hematopoietice (CSH) si celulele partial directionate spre o serie celulara, oprirea intr-un stadiu precoce al diferentierii, proliferare clonala de celule imature (blasti) in MO si teritoriile extramedulare.

Consecinta fiziopatologica a alterarii functiei MO :

- suspendarea hematopoiezei
- scaderea elementelor sg. mature centrale si periferice
- selectarea celulelor tinere maligne proliferante.

Proliferarea blastica determina:

- Supresia clonelor normale
- S. de insuficienta medulara (anemie, infectii si hemoragii).

Dupa celula de origine, LA sunt impartite (cu caracteristici clinico - hematologice si prognostice dinstincte) in :

LA mieloide (LAM) transformarea maligna a celulei stem mieloide (CSM) sau a progenitorilor mieloizi

LA limfoblastice (LAL) transformarea maligna a celulei stem limfoide (CSL).

Leucemia acuta limfoblastica

Epidemiologie :

LAL este intalnita mai frecvent la copii in varsta de 2-10 ani, cu o varsta medie de 3,5 ani.

Reprezinta 25% din cancerule aparute pana la varsta de 14 ani si 75% dintre tipurile de leucemii in pediatrie.

La adulti apare ca o forma mai rara de leucemie, cu o incidenta de 0,7-1,8/100.000 pe an, cu doua varfuri de incidenta mai crescuta, in intervalele 15 - 25 de ani si peste 80 de ani.

Etiopatogenie :

Etiologia LAL este necunoscuta.

Sunt incriminati **F. din mediul inconjurator** sau de predispozitie genetica (susceptibilitate individuala), in parte similari cu cei descrisi la LAM.

Sunt discutati **F. virali** ce ar actiona prenatal sau in prima copilarie cu rol in transformarea maligna limfocitara.

Sunt incriminate **virusuri precum HTLV-1, Epstein-Barr, virusurile herpetice, virusul cytomegalic.**

Incorporarea genomului viral in nucleul celulei gazda (prin actiune directa in cazul virusurilor ADN, sau prin intermediul unui revers-transcriptaze in cazul virusurilor ARN) duce la anomalii citogenetice intr-o singura CSL, cu selectarea unei clone leucemice cu avantaj de crestere fata de celulele normale.

Este inhibata hematopoieza normala cu aparitia S. de insuficienta medulara.

Clasificarea LAL :

Clasificarea morfologica FAB a LAL cuprinde 3 subtipuri:

- LAL1 - forma microlimfoblastica, cu limfoblasti de talie mai redusa, aspect monomorf; intalnita la copii si la 25-30% dintre bolnavii adulti
- LAL2 - forma macrolimfoblastica, cu limfoblasti de talie mai mare, de marimi diferite; intalnita adesea la adulti (70% cazuri)
- LAL3 - forma cu celule Burkitt-like, de talie mare, omogene; reprezinta 1-2% cazuri la adulti.

Clasificarea imunofenotipica (OMS) : se bazeaza pe markerii specifici exprimati in diverse F. de dezvoltare de progenitorii si precursorii limfoizi B si T.

- **LAL de linie B** (85%): forma pro - B (5% copii; 10% adulti); forma comuna (65% copii; 50% adulti); forma pre - B (15% copii; 10% adulti); forma cu limfocite B mature (3% copii; 5% adulti).
- **LAL de linie T** (15%): forma Pre - T (1% copii; 7% adulti); forma cu limfocit T matur (11% copii; 17% adulti).

Clasificarea OMS include grupele morfologice L1 si L2 cu precursori B sau cu precursori T limfoblastici; subtipul L3 este inclus in grupul de neoplazii ale Lf. B mature ca leucemie/limfom Burkitt.

Aspecte clinice :

LAL debuteaza prin aparitia rapida a semnelor de insuficienta medulara :

- Sindrom anemic
- Sindrom infectios de tip septic cu manifestari la nivel bucal
- Perianal
- Piele (cauzate de stafilococ, pneumococ, candida)
- Febra
- Transpiratii
- Tulburari respiratorii
- S. hemoragipar (purpura, echimoze, epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii retiniene, digestive sau cerebrale).

Pot sa apara dureri osoase sau articulare, S. de leucostaza (hipoxie, confuzie, insuficienta respiratorie).

Infiltrarea leucemica duce la:

- Aparitia adenopatiilor si hepatosplenomegalie usoare sau moderate ;
- A orhitei leucemice ;
- Afectarea SNC (20% cazuri la debut sau pe parcursul progresiei bolii) la paralizii de nervi cranieni (a nervului facial), tulburari senzitive si sindrom meningeal.

In 10-15% cazuri (indeosebi in LAL cu celule T) poate fi afectat mediastinul sau infiltratiile leucemice cutanate (leucemide).

Examinari paraclinice :

1.Examenul sangelui periferic : evidentiaza anemie, trombocitopenie, numar leucocitar crescut, normal sau scazut, cu prezenta de celule imature (limfoblasti) in procent variabil, celule care prezinta citochimic reactie PAS pozitiva.

2.Examenul MO (aspirat ± biopsie) evidentiaza MO hipercelulara si limfoblasti in procent de peste 20% (criteriu necesar pentru dg).

3.Imunofenotiparea (prin tehnica de citometrie in flux) evidentiaza markeri de Lf. B (CD10, CD19, CD20) sau de Lf. T (CD3, CD7), ca si markeri de celula limfoida nediferetiata (TdT, HLA-DR), rar markeri de celula stem (CD34).

4. Analiza citogenetica si analiza moleculara ofera informatii prognostice, in peste 80% din cazuri.

Majoritatea sunt:

- Translocatii: t (9;22) sau Cr. Ph (cu transcriptul bcr-abl, tip p190) in 20-25% cazuri, fiind un F. de prognostic nefavorabil
- t (8;14) asociata cu LAL 3
- t (10;14); t(4;11) asociata cu boala refractara si recadere precoce
- t (11;19) in LAL cu celule T si avand prognostic favorabil.

Mai pot fi prezente anomalii de nr. (hiperploidie, hipoploidie) sau anomalii structurale.

Analiza profilului de expresie genica poate identifica grupe distincte de LAL, inclusiv pe cele cu risc crescut de dezvoltare a unei LAM in relatie cu chimioterapia aplicata pentru tratamentul LAL.

5.Examenul LCR : (punctie lombara) :

- Poate detecta afectarea SNC
- Inaintea efectuării punctiei lombare se va face ex. F.O.
- CT cerebral,
- La nevoie transfuzie de masa trombocitara
- Pentru evitarea insamantarii leucemice, ex. LCR poate fi amanat pana la reducerea nr. crescut de leucocite.

6. Alte investigatii :

- Teste pentru aprecierea coagularii (TP, aPTT, fibrinogen, PDF)
- Analize biochimice (LDH, acid uric, teste functionale hepatice si renale)
- Investigatii radiologice (Rdg. toracica, CT)
- Alte functii cardiace (ECK, MUGA)
- Efectuarea de culturi (hemoculturi in cazurile febrile sau cu semne de infectie fara febra).

► Diagnostic pozitiv :

Dg. LAL se bazeaza pe :

- Prezenta celor 3 sindroame :
 - sdr. anemic
 - sdr.infectios
 - sdr. hemoragipar
- A cel putin 20% limfoblasti in MO si / sau sg. periferic
- Investigatiile imunofenotipice si genetice.

► Diagnosticul diferential se face cu :

- LAM
- Anemie aplastica
- Mononucleoza infectioasa
- Limfoamele cu descarcare de Lf. maligne in sg. periferic
- LAL cu prezenta Cr. Ph1 trebuie diferentiata de o LAL secundara din F. de transformare blastica a unei LMC.

Evolutie si prognostic :

Evolutia LAL este variabila, in lipsa tratamentului decesul se produce in 1-3 luni prin complicatii infectioase si hemoragice.

Numai 20 - 40% dintre adulti cu LAL pot fi vindecati prin regimurile de tratament actuale.

Pacientii cu LAL sunt impartite in **3 grupe de risc**: bun, intermediar si nefavorabil.

Prognosticul este bun la copii, cu sanse de vindecare in 70 - 80% cazuri.

La adulti prognosticul este mai nefavorabil datorita prezentei crescute a F. cu *prognostic nefavorabil* :

- Varsta peste 60 de ani
- Nr. leucocitar crescut $30.000/\text{mm}^3$ in LAL - B si $100.000/\text{mm}^3$ in LAL - T
- Afectarea SNC
- Imunofenotip pro - B, pro -T, Pre - B
- Toxicitatea legata de tratamentul citostatic.

LAL cu prezenta de modificari citogenetice precum t(9;22) sau t(4;11), cu CD10 negativ, cand timpul pentru obtinerea RC este prelungit (4 saptamani), sau cu prezenta bolii minime reziduale dupa inductie sau in timpul terapiei de consolidare, au o evolutie si prognostic nefavorabile.

Grupul de *prognostic favorabil* cuprinde varsta tanara (sub 30 de ani), lipsa modificarilor citogenetice adverse, nr. leucocitar $< 30.000/\text{mm}^3$, obtinerea de RC in mai putin de 4 saptamani.

Pacientii cu LAL cu celule precursorare B au un prognostic foarte nefavorabil; recurgerea la transplantul allogen poate duce la supravietuiri prelungite, indeosebi in cazurile cu prezenta t (4;11).

LAL cu celule T este asociata cu varsta mai tanara, sexul masculin, prezenta unei mase mediastinale, valori crescute ale leucocitelor si Hb, o supravietuire mai prelungita (imunofenotipic se evidentiaza un nr. crescut de markeri de limfocit T).

Supravietuirea este mai redusa in formele cu hipodiploidie.

Infectiile si hemoragiile sunt principalele complicatii ce duc la decesul pacientilor cu LAL.

Tratament :

Tratamentul LAL are aspecte similare cu cele din LAM in terapia unor situatii de urgenta sau terapia suportiva.

Conduita terapeutica trebuie sa tina seama de prezenta sau absenta Cr. Ph1, precum si de varsta bolnavilor.

Chimioterapia LAL urmareste eliminarea CL si obtinerea unei RC hematologice (nu este sinonima cu vindecarea).

Tratamentul consta in :

Terapia de inductie a remisiunii :

La pacientii cu absenta Cr. Ph1 se recurge la asocierea unei antracicline (Doxorubicin) cu Vincristin, corticoterapie (Prednison, Prednisolon), Ciclofosfamida si Asparaginaza, administrate in ciclu de 4 - 6 saptamani.

Se obtin RC in 65-85% cazuri.

In terapia de inductie se folosesc combinatii precum hiper - CVAD cu MTX si ARA - C.

Consolidarea remisiunii pentru reducerea si eliminarea incarcaturii tumorale si a riscului de recadere a bolii, prin utilizarea alternativa, in doua F. de consolidare, a medicamentelor din ciclurile de inductie sau a altor agenti citotoxici.

Se folosesc doze mari de Ciclofosfamida, MTX si Citozinarabinozida.

Inductia si consolidarea, ca o chimioterapie intermitenta, dureaza aproximativ 6 luni de zile.

Terapia intratecala, pentru profilaxia determinarilor in SNC si a meningitei leucemice, prin administrare de MTX si Citozinarabinozida sau Prednisolon: se incepe F. de consolidare si se continua pe perioada consolidarii si in perioada de mentinere.

Tratamentul de intretinere :

Pana la 2-3 ani , cu administrarea de doze mici de MTX (saptamanal) si Mercaptopurina (zilnic) asociate cu Vincristin si Prednison (lunar), precum si MTX intratecal.

In ***LAL cu prezenta Cr.Philadelphia*** , la schemele de polichimioterapie se asociaza inhibitori de tirozin-kinaza (TKI), (Imatinib, Nilotinib sau Dasatinib), urmate de transplant allogen de CSH; daca nu se face transplantul se va continua chimioterapia asociata cu TKI timp indelungat.

In ***LAL cu celule B (tip Burkitt)***, cu exprimarea Atg. CD20, este utila asocierea la schemele de polichimioterapie a Rituximab-ului (Atc. monoclonal anti-CD20), o doza la fiecare ciclu.

In formele de **LAL rezistente la tratament sau in recaderea de boala** se administreaza scheme precum Hyper - CVAD continand doze mari de ARA - C sau MTX, in combinatie cu antraciclina (Idarubicin sau Mitoxantrona), corticoterapie, antimetaboliti (6-mercaptopurina), urmate de consolidare pana la 2 ani.

Pacientii cu LAL BCR-ABL pozitiv, aflati pe tratament cu TKI (Imatinib, Dasatinib sau Nilotinib), la recadere pot beneficia de tratament cu Ponatinib, un TKI util in cazurile cu prezenta unor mutatii rezistente (T315I).

La obtinerea remisiunii se poate recurge la **transplant alogenic de CSH** ce confera o sansa de vindecare de 40 - 60%; transplantul autolog poate fi aplicat in lipsa unui donator compatibil.