

# Leukemije i limfomi – terapijski izazov 21. stoljeća

## Leukemias and lymphomas – A therapeutic challenge of the 21<sup>st</sup> century

Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.

Zavod za hematologiju,  
Klinika za unutarnje bolesti,  
KBC Zagreb, Zagreb

Leukemije i limfomi čine oko 3 do 5 % svih zloćudnih tumora<sup>1</sup>, pa se čini da s javnozdravstvenog stajališta nisu “važne” zloćudne bolesti, no dostupnost zloćudne tumorske populacije stanica, koja se nalazi u krvi, te brza i dobra izolacija odjeljka nezrelih stanica, za koji se vjeruje da sadrži ishodišne stanice zloćudnog tumora, čine ove bolesti iznimno atraktivnim za znanstvena istraživanja. Većina spoznaja o patogenezi zloćudnog tumorskog rasta, kao i brojni novi terapijski pristupi, temelje se i povezuju s istraživanjima na staničnim modelima zloćudnih tumora krvotvornog sustava.

Leukemije i limfome sve više prepoznajemo, ne samo na temelju tipa stanica u kojima se odigrava zloćudna preobrazba, nego, što je s kliničkog stajališta jednako, ako ne i važnije, na temelju prognostičkih pokazatelja koji određuju i usmjeravaju način, intenzitet i trajanje liječenja. Klasična podjela koja polazi od evolucije same zloćudne bolesti, na primjer podjela leukemija na akutne i kronične, ili limfoma na agresivne i indolentne, još uvijek ima veliko kliničko i praktičko značenje. Takva podjela omogućuje brzu i objektivnu procjenu agresivnosti i tijeka bolesti, te tako sugerira kada i kako započeti s liječenjem. Podjela na akutne i kronične leukemije, kao i agresivne i indolentne limfome, sve više gubi smisao tradicionalne terapijske prepoznatljivosti. Unutar tih entiteta dobro su već određeni podtipovi različite prognoze i odgovora na standardno liječenje. Upravo o prognozi pojedinih podtipova, npr. akutnih leukemija, danas ovisi terapijski pristup. U jednom slučaju to je iznimno agresivna citotoksična terapija, kombinacija kemoterapije i transplantacije krvotvornih matičnih stanica, a u drugom se slučaju optimalan terapijski odgovor postiže kombinacijom umjerenog citotoksičnog liječenja i ciljane terapije, tj. terapije koja ciljno eradica leukemijske stanice ili uspostavlja kontrolu njihova rasta primjenom monoklonalnih protutijela, imunoterapijom ili djelovanjem “pametnih” lijekova. Odabirom optimalne terapije za pojedini podtip zloćudnog tumora možemo značajno povećati broj izliječenih bolesnika i bitno smanjiti smrtnost zbog bolesti, ali i smrtnost zbog prekomjernog liječenja. Danas se, stoga, nastoji prepoznati što više objektivnih pokazatelja biologije i prognoze zloćudnih tumora krvotvornog sustava. Uz tradicionalnu, još uvijek standardnu kliničku i morfološku podjelu, više nije moguće postaviti dijagnozu i prognozu bez određivanja imunobioloških citogenetičkih i molekularno genetičkih promjena zloćudnog tumorskog rasta. Najbolji primjer takvog pristupa su akutne promijelocitne

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

leukemije s citogenetičkom /t(15;17)/ i molekularnom (PML-RAR $\alpha$ )<sup>2</sup>. Pri dijagnozi ovaj tip leukemije karakterizira diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Iz patoloških promijelocita oslobađa se velika količina tromboplastinske aktivne tvari koja pobuđuje koagulacijski sustav i pojavu DIK-a s krvarenjima. Primjena kemoterapije u tih bolesnika na samom početku može dovesti do pogoršanja (razgradnjom zloćudnih promijelocita oslobađa se velika količina tromboplastina, čime se značajno ubrzava i pogoršava DIK) s čestim krvarenjem u mozak i letalnim ishodom. Primjenom transretinoične kiseline ili arsenovog trioksida<sup>3</sup>, lijekova koji potiču zloćudne promijelocite na sazrijevanje do granulocita, smanjuje se neposredna opasnost od krvarenja. Nakon njihova značajnog smanjenja, moguće je puno sigurnije primijeniti citotoksične lijekove s ciljem eradikacije preostalih nezrelih ishodišnih stanica leukemij-skog klon. Takvim se pristupom petgodišnje preživljenje značajno poboljšalo, s 50 % krajem 80-ih godina prošlog stoljeća, na preko 90 % početkom ovog stoljeća<sup>2,3</sup>. U bolesnika s citogenetičkim promjenama povoljne prognoze uobičajeno je liječenje samo kemoterapijom, nakon što se postigne uvodnom terapijom dobar klinički odgovor. Za bolesnike s citogenetikom nepovoljne prognoze takav je terapijski pristup nedostatan, jer će u pravilu svi bolesnici vrlo brzo razviti relaps bolesti. Zato se u tih bolesnika primjenjuje vrlo agresivan tip liječenja nakon prve remisije, tj. kombinacija kemoterapije i alogene transplantacije. Sve je veći broj spoznaja o patogenezi nastanka leukemija, ključnim genima koji su promijenjeni i kontroliraju proliferaciju ili programiranu smrt stanice. Logično je nastojanje djelovati ciljano na navedene promjene najčešće mehanizmom inhibicije njihova produkta. Najbolji primjer djelotvornog liječenja ciljanim pristupom je primjena inhibitora tirozin kinaze (TKI). Ti lijekovi inhibiraju fosforilaciju bcr-abl, proteinskog dijela tirozin kinaze. Bez fosforilacije tirozina nema prijenosa signala u jezgru i stanica ne ulazi u proces diobe i proliferacije. Inhibitori tirozin kinaze vrlo djelotvorno i dugotrajno kontroliraju leukemijski klon Philadelphia pozitivnih kroničnih mijeloidnih leukemija (Ph+ KML)<sup>4-6</sup>. Ovakav pristup čini se opravdanim i u akutnih leukemija. Kako se radi o bole-

stima s više genetičkih promjena, ne treba očekivati da će se primjenom jednog ciljanog lijeka u potpunosti kontrolirati bolest, slično kako je to navedeno u primjeru TKI u PH+ KML. U akutnih leukemija u ovom se času ispituje velik broj ciljanih lijekova, kao što su inhibitori FLT-3, inhibitori MEK signalnog puta, inhibitori farnesiltransferaze, inhibitori Aurora kinaze i inhibitori aminopeptidaza<sup>7-11</sup>. Sve je veći broj pokazatelja o promjenama koje zahvaćaju gene ili skupine gena koji kontroliraju s jedne strane proliferaciju mijeloidnih prethodnih nezrelih stanica i s druge strane diferencijaciju i sazrijevanje tih stanica. Nastojanja su ne samo utvrditi genetičku promjenu, već i procijeniti njenu važnost za patogenezu leukemije, čime se nastoji i procijeniti je li bitno pokušati ciljano kontrolirati, odnosno mijenjati djelovanje promijenjenog gena. Promjene DNA nastale metilacijom ili modifikacijom histona mogu dovesti do "prigušenja" funkcije gena važnih za indukciju proliferacije, odnosno "prigušenja" funkcije tumor supresorskih gena<sup>12</sup>. U tom slučaju terapija ima za cilj ponovno uspostaviti funkciju tih gena. Određivanje i praćenje genetičkih promjena tehnikama molekularne biologije, kao što su tehnike kvalitativne i kvantitativne lančane polimerazne reakcije (PCR), alel-specifični PCR, tehnike sekvencioniranja, cDNA mikročipovi, metilacijske analize, proteinski mikročipovi i dr., imaju za cilj ne samo potvrdu poznatih promjena dokazanih standardnim dijagnostičkim panelom pretraga, kao što su morfologija, imunologija, citogenetika, već nastoje unaprijediti prognozu zloćudnih tumora. Zbog velike osjetljivosti navedenih molekularnih pretraga, iznimno su pogodne za praćenje i procjenu prisustva minimalne tumorske (leukemijske) mase, tj. minimalne ostatne bolesti. U bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom tim se tehnikama prepoznaju prognostički dvije različite skupine bolesnika, molekularni podtip koji nastaje iz germinalnog centra limfnog čvora i drugi podtip podrijetlom iz aktiviranih B-limfocita. Bolesnici podtipa iz germinalnog centra limfnog čvora imaju lošije preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti od drugog podtipa<sup>13</sup>. Moguće je zaključiti da se terapija sve više individualizira, a sve se manje, kao do sada, primjenjuje zajednički terapijski standard za sve bolesnike.

Individualni pristup započeo je spoznajom o postojanju biljega zloćudnog klona i djelotvornih pametnih lijekova koji mogu kontrolirati funkciju promijenjenog onkogena ili njegovog produkta. Prognostički pokazatelji pritom određuju potrebu intenziteta liječenja, pa je agresivnost liječenja različita u pojedinim podtipova leukemija. Usto, nove molekularne tehnike svojom osjetljivošću racionaliziraju, odnosno individualiziraju dugotrajnost liječenja, koja u postremisijskom razdoblju ponajprije ovisi o tome je li ili nije prisutan biljeg leukemijskog klona.

Vrijeme individualiziranog pristupa je pred nama. Sadašnje vrijeme ilustracijom iskustva u liječenju leukemija i drugih zloćudnih tumora u ovom specijalnom broju časopisa *Medicina Fluminensis* samo pokazuje da smo na početku jednog novog i racionalnijeg terapijskog puta.

## LITERATURA

1. Guillerman RP, Voss SD, Parker BR. Leukemia and lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2011;49:767-97.
2. Kamimura T, Miyamoto T, Harada M, Akashi K. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Sci* 2011;10:1349-7006.
3. Park JH, Tallman MS. Treatment of acute promyelocytic leukemia without cytotoxic chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2011;25:733-41.
4. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol* 2010;3:47.
5. Cervantes F, Mauro M. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011;117:4343-54.
6. Santos FP, Quintás-Cardama A. New drugs for chronic myelogenous leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:96-103.
7. Knapper S. The clinical development of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:1377-95.
8. Tsimberidou AM, Chandhasin C, Kurzrock R. Farnesyltransferase inhibitors: where are we now? *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1569-80.
9. Farag SS. The potential role of Aurora kinase inhibitors in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2011. In press.
10. Piedfer M, Dauzonne D, Tang R, N'Guyen J, Billard C, Bauvois B. Aminopeptidase-N/CD13 is a potential proapoptotic target in human myeloid tumor cells. *FASEB J* 2011;25:2831-42.
11. Gysin S, Salt M, Young A, McCormick F. Therapeutic strategies for targeting ras proteins. *Genes Cancer* 2011;2:359-72.
12. Reuther GW. Recurring mutations in myeloproliferative neoplasms alter epigenetic regulation of gene expression. *Am J Cancer Res* 2011;1:752-62.
13. Hill BT, Sweetenham J. Clinical Implications of the Molecular Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011. In press.