

# O levkemijah

Asistent dr. Bojan Accetto

Kadar med laiki nanese pogovor na medicino, pridejo prav gotovo na vrsto tudi levkemije. Ta bolezen je danes že tako na široko poznana, še posebno zato, ker je upanje na ozdravljenje te bolezni za sedaj še jalovo, drugič pa zato, ker se omenjena obolenja laično obravnavajo največkrat kar v sklopu drugih malignih, karcinomskih obolenj.

Dvoje osnovnih vprašanj je še vedno v ospredju diskusije: ali so levkemije rakava obolenja, drugo, še važnejše vprašanje pa je, »kakšni so današnji aspekti glede zdravljenja levkemij«?

Na prvo vprašanje je prav resda izredno težko odgovoriti. Strokovni krogi še vedno razpravljajo o tem, ali so levkemije infektivno-reaktivna obolenja ali pa gre pri njih dejansko za obolenja neoplastične-maligne narave. Prav gotovo je to osnovno vprašanje vedno ena glavnih tem vseh hemataloških kongresov in simpozijev, če so le na programu tudi levkemije. V našem strokovnem časopisju, da, celo v dnevnem časopisju, zasledimo sestavke naših avtorjev kakor tudi prevode inozemskih avtorjev, ki razpravljajo o tem vprašanju; žal da v teh sestavkih le prevečkrat naletimo na že decidirana in dokončna mnenja o vzroku nastanka levkemij. Če namreč obravnavamo nastanek levkemij, tedaj moramo vedeti, da pri njih v človeškem organizmu ne gre za kak izoliran proces, ki bi ga lahko vrednotili in ocenjevali izključno le v zvezi z levkemijami. Vse bolj namreč prevladuje danes vtis, da ima mnogo obolenj v marsičem isti osnovni vzrok, še bolj pa iste bistvene spremembe v tkivih, kakor jih razni avtorji pri eksperimentalnem študiju zasledujejo v levkemičnih celicah. V bistvu gre torej za mikroskopsko kemične spremembe v jedrni substanci posameznih celic, in to bodisi levkemičnih celic ali celic rakovega tkiva. Ne vemo pa danes, kaj je osnovni in bistveni vzrok teh sprememb. V marsičem nam bodo do jasnosti v teh vprašanjih pripomogla obsežna prizadevanja številnih znanstvenikov širom po svetu. Takrat bržkone ne bomo imeli jasnejše slike samo o nastanku levkemij, temveč se bo prav verjetno razširilo naše znanje, tudi kar se tiče nastanka marsikaterih drugih obolenj, ki so danes v terapevtičnem pogledu še brezupna.

Res je, da je prognoza glede na ozdravljenje pri levkemijah danes še povsem negativna; drži pa tudi dejstvo, da je zdravljenje levkemij v zadnjem desetletju znatno napredovalo. Iz tega razloga bi tudi ne bilo prav, če bi ob diagnozi »levkemija« kratko malo zamahnili z roko, češ, bolezen je neozdravljiva, saj ni vredno karkoli ukrepati in se lotevati kakršnega koli zdravljenja. Vedeti moramo namreč, da imamo različne oblike levkemij, katerih ene so bolj, druge manj dostopne zdravljenju, da je upanje na prehodno izboljšanje levkemije pri različnih oblikah različno, da ta ali ona levkemija poteka pri različno starih pacientih teže ali mileje. In končno, naša terapija levkemije si danes žal še ne more postaviti za cilj ozdravljenje, želimo pa — in mnogokrat to tudi dosežemo — popolno delovno restitucijo bolnika s to ali ono vrsto levkemije. Mnoge publikacije, tako tuje kakor domače, opisujejo posamezne levkemične bolnike, ki tudi leta in leta brez kakršnihkoli težav opravljajo svoj poklic. Življenjska

doba se je ne samo na videz, temveč dejansko podaljšala ob terapevtskih sredstvih, ki so bila v zdravljenju levkemij uvedena prav zadnji dve desetletji.

Poznamo več vrst levkemij. Kriteriji razdeljevanja in razvrščanja levkemij v posamezne skupine so zelo različni: nekateri avtorji jih dele po samem poteku bolezni v akutne, subakutne in kronične levkemije, drugi zopet po kvaliteti in številu belih krvnih celic — levkocitov. Medtem ko so konec preteklega in v začetku našega stoletja obravnavali različni avtorji levkemije predvsem v zvezi s porastom levkocitov v periferni krvi ( od tod izvira tudi pojem levkemija, ki ga je leta 1845 uvedel Virchow), ocenjujemo danes predvsem kvaliteto belih krvnih elementov ali, kakor jih tudi imenujemo, levkemičnih celic ter njih odzivnost na različne terapevtske ukrepe.

Udomačila se je delitev levkemij v dve glavni skupini, ki ju označujeta tako potek bolezni kakor tudi karakter levkemičnih celic. Prva skupina so tako imenovane akutne levkemije, ki potekajo bolj usodno in trajajo od nekaj tednov do nekaj mesecev, obenem pa najdemo v periferni krvi mlade nezrele levkocite. Prognoza te skupine levkemij je slaba in zdravljenje je, tudi kar se tiče delovne restitucije, več ali manj neuspešno. Bolezenski potek akutnih levkemij je zelo podoben poteku akutne sepse; oboleli ima visoko temperaturo, mrzlico, slabo se počuti, je bledičen, po koži ima bolj ali manj obsežne krvavitve in iz dneva v dan vidno propada. Kakor že omenjeno, najdemo pri pregledu krvi in kostnega mozga najmlajše, bolezensko spremenjene levkocite, ki naj bi bili značilni za akutno levkemijo. Zrelost ali nezrelost teh celic je važen diagnostični pripomoček pri izbiri različnih preparatov, ki jih uporabljamo za zdravljenje akutne levkemije.

Druga skupina so tako imenovane kronične levkemije, ki največkrat potekajo mileje in je njih zdravljenje mnogo bolj uspešno. Prav v terapiji te skupine levkemij so napore zadnjih dvajset let pripomogli k ponovni delovni restituciji bolnikov s to vrsto levkemij. Kronične levkemije pa delimo po vrsti levkocitov še v kronično mieloično levkemijo, kjer gre za bolezensko rast onih levkocitov, ki jih tvori kostni mozeg, in v kronično limfatično levkemijo, pri kateri gre za bolezensko rast limfocitov, torej onih belih krvnih celic, ki se tvorijo v limfatičnem tkivu (bezgavke, vranica).

Medtem ko je bila še pred leti življenjska doba bolnikov s kronično mieloično levkemijo relativno zelo kratka, se je ob uvedbi najrazličnejših novih preparatov precej podaljšala. Ta sredstva poznamo pod imenom citostatična terapevtska sredstva in bomo o njih še govorili. Manjši problem kakor kronična mieloična levkemija, za katero obolevajo ljudje v tretjem ali četrtem deceniju starosti, je vsekakor kronična limfatična levkemija, zlasti še, če jo ugotovimo pri starejših osebah v kasni življenjski dobi.

### Osnovne smernice za zdravljenje levkemij

Akutne levkemije so še vedno ogromen in nerešljiv problem. Novo uvedena terapevtska sredstva so do sedaj v bistvu le delno pripomogla h krajši ali le malo daljši remisiji; to posebno pri otrocih, medtem ko pri odraslih dosežemo s citostatičnimi sredstvi in morebitnim rentgenskim obsevanjem le kratkotrajna — nekajtedenska izboljšanja.

V terapiji akutne levkemije pri otrocih je že na samem začetku zdravljenja nujno potrebna transfuzija krvi, in to zaradi hitro nastopajoče anemije — malokrvnosti. Med citostatičnimi sredstvi uporabljamo antagonist folne kisline (aminopterin in podobne preparate), na katere reagirajo otroci mnogo bolje kakor odrasli. Že v zelo kratkem času dosežemo s tem preparatom izboljšanje, paziti pa moramo na stranske negativne učinke tega zdravljenja. Ti učinki se kažejo v znižanju števila krvnih ploščic — trombocitov, v izpadanju las, vnetju ustne sluznice in v želodčno-črevesnih čirih z nenadnimi krvavitvami. Včasih uporabljamo v zdravljenju 6-merkaptopurin, predvsem pa preparate kortizona in ACTH. Istočasno apliciramo pacientom visoke doze antibiotikov. — S takšno terapijo dosežemo pri otrocih delno ali pa celo popolno — žal prehodno izboljšanje bolezenskega procesa: število eritrocitov se normalizira (malokrvnost se popravi), vsi že omenjeni znaki, ki so podobni znakom pri akutnih sepsah, pa se porazgubijo. Včasih ugotovimo tudi popolno normalizacijo bele krvne slike, število levkocitov se normalizira, tudi kvalitativno izgube levkociti karakter levkemičnih celic. Tako izboljšanje nastopi včasih zelo hitro, ni pa trajno. Ko se ves bolezenski proces znova poslabša, so aspekti na ponovno izboljšanje kljub uvedbi teh ali pa še drugih preparatov jalovi.

Kot že omenjeno, je terapija akutne levkemije pri odraslih še manj učinkovita. Načeloma je prav ista kakor pri akutnih levkemijah otrok. Uporabljamo preparate kortizona v zelo visokih dozah, apliciramo transfuzije krvi, antibiotika. Antagonist folne kisline (aminopterin), ki se je razmeroma dobro obnesel v zdravljenju akutne levkemije otrok, je žal pri odraslih največkrat brezuspešen. Pač pa se uporabljajo citostatični preparati, kakor purinetol in 6-merkaptopurin, ki privedejo do delnega izboljšanja. Žal trajajo taka prehodna izboljšanja le nekaj tednov do nekaj mesecev, znak ponovnega poslabšanja je največkrat napredujoča anemija in krvavitve. Ponovno terapija pri poslabšanju je skoraj vedno brez uspeha.

Terapija kronične mieloične levkemije kakor tudi kronične limfatične levkemije pa je veliko pridobila z uvedbo novih citostatičnih sredstev. Res je, da arzenski in bencolski preparati, ki so se s pridom uporabljali v zadnjih petdesetih letih, v terapiji kronične levkemije niso pokazali tako zadovoljivih učinkov, kot so jih n. pr. v terapiji bakterijskih infekcij pokazali sulfonamidi. Prav iz tega razloga je bilo tudi celotno zdravljenje kroničnih levkemij prepuščeno rentgenskemu obsevanju. Pred uvedbo moderne kemoterapije so le še nekateri avtorji kronične levkemije pri svojih pacientih zdravili z arzenskimi preparati.

Moderna kemoterapija kroničnih levkemij datira pravzaprav od leta 1942 dalje, ko je Wilkinson uvedel preparat nitrogen-mustard. Od tedaj dalje so razni avtorji širom po svetu uvedli v terapijo kronične levkemije nešteto novih substanc, kot n. pr. uretan, trietilen melamin, 6-merkaptopurin in druge. Predvsem pa je izbor antilevkemičnih kemoterapevtskih sredstev obogatil novi preparat mileran. Izbira med temi sredstvi spada v roke izkušenega zdravnika, še posebno zato, ker so posamezna kemoterapevtska antilevkemična sredstva različna tako po hitrosti učinkovanja, po toksičnosti in pa po načinu aplikacije. Nema lokrat ugotovimo tudi, da so nekateri pacienti proti kateremu od kemoterapevtskih antilevkemičnih sredstev odporni ali rezistentni. V takem primeru seveda je terapija z zadevnim preparatom povsem neučinkovita. In končno

splošna smernica: v izbiri med preparati za zdravljenje levkemije so dostikrat odločilne tudi osebne izkušnje terapevtov.

Po izkušnjah večine avtorjev je najučinkovitejša terapija kronične mieloične levkemije rentgensko obsevanje vranice in kostnega mozga, med citostatičnimi sredstvi pa prav gotovo uporaba milerana. Izboljšanje bolezenskega procesa po rentgenskem obsevanju traja tudi leto dni ali več. Največkrat po samem obsevanju ob morebitnem poslabšanju nadaljujemo s citostatikom mileranom. Izkušnje mnogih avtorjev kakor tudi interne klinike v Ljubljani kažejo, da je mileran za zdaj najboljšo sredstvo za zdravljenje kronične mieloične levkemije. Seveda morajo biti pacienti, ki trajno dan za dnem jemljejo to zdravilo, pod stalno zdravniško kontrolo. Pri uporabljanju majhnih doz (po  $\frac{1}{2}$ –1 mg dnevno) tudi ni pričakovati komplikacij (padec krvnih ploščic, nastanek hipoplastične anemije ali celo agranulocitoze).

Terapija kronične mieloične levkemije z mileranom pa ni indicirana, vse dokler poteka bolezen brez klinične simptomatike; posebno velja to glede bolnikov v starosti nad 60 let, pri katerih poteka obolenje največkrat zelo milo in tudi napreduje le počasi. Kadar pa se pojavijo znaki: večja malokrvnost – anemija, izguba apetita, padec telesne teže in progresivno naraščanje levkocitov v krvi, tedaj je uvedba citostatičnega sredstva na mestu. Pripomniti moramo, da samo povečanje vranice brez drugih kliničnih znakov še ni zadosten razlog za terapevtsko ukrepanje; le če je vranica zelo velika, tako da zaradi same velikosti povzroča bolniku motnje, ali če gre za kake druge komplikacije povečane vranice, šele tedaj se odločimo za citostatično sredstvo – največkrat mileran.

Žal po nekaj letih take terapije tudi to sredstvo odpove: naraščanje malokrvnosti – anemije, povišanje telesne temperature, postopno nastopanje mladih nezrelih levkocitov v krvi, telesno propadanje so uvod v zadnjo fazo bolezni, ki se zaključijo s smrtjo.

Zdravljenje kronične limfatične in kronične mieloične levkemije temelji na istih principih. Začnemo zdraviti šele takrat, ko se pojavlja anemija, ali pa, če pri pacientu ugotovimo tolikanj povečane bezgavke in vranico, da zaradi svoje velikosti bolnika ovirajo. V terapiji te zvrsti levkemij pa je še vedno najbolj uspešno rentgensko obsevanje vranice in bezgavk. Prognoza je vsekakor boljša pri obolenju v kasni življenjski dobi, mnogo slabša pa, če gre za kronično limfatično levkemijo pri mlajših ljudeh (v tretjem ali četrtem deceniju).

Že v uvodu našega sestavka je bilo rečeno, da so vidiki na ozdravljenje pri levkemijah povsem negativni. Toda dejstvo, da z uporabo novo odkritih terapevtskih sredstev lahko našim bolnikom življenje podaljšamo in jih napravimo delozmožne, nas obvezuje, da se z vso resnostjo in vestnostjo lotevamo njihovega zdravljenja. Morda niti ni več daleč čas, ko bomo imeli v rokah še učinkovitejša sredstva za zdravljenje levkemij. Morda bodo ob boljšem poznavanju procesov v levkemičnih celicah prav radioaktivni izotopi prispevali znaten delež k napredku v terapiji levkemij.