

Agnieszka Jatczak-Gaca, *Jan Styczyński, Andrzej Kołtan, Robert Dębski,
Monika Pogorzała, Mariusz Wysocki

Analiza czynników prognostycznych w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci leczonych w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010

Analysis of risk factors in children treated for acute lymphoblastic leukemia in bydgosko-kujawski region in 1976-2010

Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Mariusz Wysocki
Szpital Uniwersytecki nr 1 im. Jurasza, Bydgoszcz
Dyrektor Szpitala: mgr Jarosław Kozera

Streszczenie

Wstęp. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego, którego leczenie w postaci chemioterapii wielolekowej datuje się od lat sześćdziesiątych.

Cel. Analiza czynników prognostycznych mających wpływ na wyniki leczenia ALL u dzieci w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010.

Materiał i metody. Analizą objęto 395 dzieci, które podzielono na 5 grup w zależności od okresu terapii i stosowanych protokołów leczenia. Przeprowadzono analizę czynników ryzyka niepowodzenia terapii.

Wyniki. W analizie jednowariantowej niekorzystne czynniki zmieniały się w czasie – niektóre traciły swoją wartość prognostyczną, natomiast inne nabierały nowego znaczenie. W grupie 1 i 2, jedynie wstępne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego miało niekorzystne znaczenie prognostyczne. W grupie 2 wiek 1-6 lat w momencie rozpoznania ALL był korzystnym czynnikiem rokowniczym. W grupie 3 niekorzystnym czynnikiem była zła odpowiedź na leczenie sterydami oceniana w 8 dniu terapii. W grupie 4a fenotyp T-komórkowy i splenomegalia, a w grupie 4b zajęcie węzłów chłonnych i mielogram M2/M3 w 15 dniu leczenia miały niekorzystne znaczenie rokownicze. Natomiast w grupie 5 znaczenie prognostyczne miał tylko jeden czynnik – obecność rearanżacji BCR-ABL.

Wnioski. Aktualnie najważniejszymi czynnikami prognostycznymi w ALL u dzieci są wiek, leukocytoza, immunofenotyp blastów, odpowiedź na leczenie oraz obecność rearanżacji BCR-ABL, które stały się podstawą stratyfikacji do grup ryzyka, a co za tym idzie intensyfikacją leczenia w grupach wysokiego ryzyka oraz kwalifikacji do przeszczepiania komórek krwiotwórczych.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, dzieci, czynniki ryzyka

Summary

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent pediatric malignancy. ALL has been treated with multi-agent chemotherapy from early sixties.

Aim. Analysis of prognostic factor in treatment of childhood ALL in bydgosko-kujawski region in 1976-2010.

Material and methods. A total number of 395 children with ALL were included into the study. With respect to time period and therapy protocol, the patients were divided into 5 groups. Risk factor analysis was performed in each group.

Results. Prognostic factor in childhood ALL have been changing over time: some of them have lost their significance, while new factors have appeared. The following factors had adverse prognostic impact on survival: central nervous system involvement in groups 1 and 2; poor response to steroids at 8 day of therapy in group 3; T-cell immunophenotype and splenomegaly in group 4a; lymph node involvement and M2/M3 marrow at 15 day of therapy in group 4b; and BCR-ABL rearrangement in group 5, while age 1-6 years at diagnosis was the only positive prognostic factor in group 2.

Conclusions. In recent protocols immunophenotype, initial white blood cell count, BCR-ABL rearrangement, and response to therapy are independent prognostic factor. These factors are used for stratification to treatment groups, and stem cell transplantation.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, prognostic factors

WSTĘP

Najczęstszym nowotworem wieku rozwojowego są białaczki, które stanowią 30% wszystkich nowotworów wieku dziecięcego (1-3). W Polsce stwierdza się ok. 350 nowych zachorowań rocznie (4). **Najczęstszą postacią jest ostra białaczka limfoblastyczna (ALL), stanowiąca 80% zachorowań.** Strategia leczenia tej choroby uzależniona jest od występowania różnych czynników prognostycznych, których znajomość jest niezbędna, aby uzyskać jak najlepsze wyniki w leczeniu tej heterogennej choroby. Wraz z postępem medycyny i zdobywaniem nowej wiedzy znaczenie niektórych z nich traciło ważność, natomiast poznanie innych okazało się punktem zwrotnym w leczeniu ALL. Czynniki ryzyka zależne od pacjenta to wiek, płeć i rasa (5-7). Czynniki związane z występowaniem choroby to początkowa liczba leukocytów, immunofenotyp blastów białaczkowych, występujące anomalie chromosomowe i ogniska pozaszpikowe (5-12). Natomiast czynniki ryzyka choroby związane z leczeniem, obejmują wczesną odpowiedź na leczenie po 7 dniach sterydoterapii, odpowiedź szpiku w 15 i 33 dniu terapii oraz obecność choroby resztkowej (MRD) (5, 13-17).

CEL PRACY

Celem pracy była analiza czynników prognostycznych mających wpływ na wyniki leczenia ALL u dzieci w regionie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 395 dzieci leczonych w województwie kujawsko-pomorskim w latach 1976-2010 roku. Diagnostykę i terapię prowadzono w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii w Bydgoszczy. Obserwację zakończono 31 grudnia 2010 roku. Z analizy wykluczono 22 pacjentów z białaczką B-komórkową, którzy byli leczeni wg protokołów dla B-ALL/NHL. Pięcioro pacjentów na życzenie rodziców zostało przekazanych do innych ośrodków hematologicznych po ustaleniu rozpoznania. W zależności od stosowanych protokołów podzielono ich na 5 grup (tab. 1). Rozpoznanie choroby stawiano na podstawie obrazu morfologicznego szpiku kostnego i komórek krwi obwodowej, badań cytochemicznych i badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Od 1989 roku rozpoczęto badanie immunofenotypu limfoblastów. Cytomorfologię limfoblastów oceniono zgodnie z kryteriami określonymi przez klasyfikację FAB. Od roku 1996 w celu wykrycia aberracji chromosomalnych stosowano metody genetyki molekularnej RT-PCR oraz FISH.

Tabela 1. Podział pacjentów na grupy w zależności od protokołów i okresu leczenia.

Grupa	Lata leczenia	Program	Liczba pacjentów
1	1976-1983	MEMPHIS V-VII	56
2	1983-1988	BFM	33
3	1988-1995	NOPHO-86	81
4a 4b	1995-2002	BFM-90 NEW YORK I i II	96 19
5	2002-2010	ALL-IC-2002	108

W analizowanej grupie brano pod uwagę następujące czynniki ryzyka: wiek i płeć dziecka, wstępne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i śródpiersia, węzłów chłonnych, kości, hepatomegalie i splenomegalie ≥ 4 cm, indeks ryzyka wg grupy BFM, początkową liczbę leukocytów powyżej 20 G/L, początkowe stężenie hemoglobiny poniżej 8,0 g/dl, odpowiedź na steroidoterapię w 8 dniu terapii. Ponadto u pacjentów leczonych od 1990 roku oceniano morfologiczny typ limfoblastów w FAB, typ immunologiczny limfoblastów, mielogram w 14/15 i 28/33 dniu leczenia, a od 1996 roku obecność rearanżacji BCR-ABL, TEL-AML1, MLL-AF4, obecność hipodiploidii i hiperdiploidii.

W grupie 1 brano pod uwagę wiek, płeć dziecka, początkową liczbę leukocytów, początkowe stężenie hemoglobiny, lokalizację pozaszpikową choroby (wątroba, śledziona, OUN, guz śródpiersia, węzły chłonne). W 2 grupie badanej dodatkowo brano pod uwagę odpowiedź na steroidoterapię w 8 dniu leczenia. W 3 grupie dodatkowymi czynnikami prognostycznymi poddanymi analizie była ocena mielogramu w 14 i 28 dniu leczenia. W grupie 4 oceniano mielogram w 15 i 33 dniu leczenia i dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej, obecność hipodiploidii oraz rearanżacji BCR-ABL, a także klasyfikację FAB oraz immunofenotyp białaczki. Wśród pacjentów grupy 5, oprócz wymienionych powyżej czynników prognostycznych brano pod uwagę także hiperdiploidię, obecność rearanżacji TEL-AML1, MLL-AF4.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń określono metodą Kaplana-Meiera z 95% przedziałem ufności. Prawdopodobieństwo czasu wolnego od zdarzeń (ang. *probability of event-free-survival* – pEFS), prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (ang. *probability of overall survival* – pOS) oraz prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy (ang. *probability of relapse-free-survival* – pRFS) wyznaczono metodą Kaplana-Meiera, a różnice pEFS, pOS, pRFS pomiędzy grupami określono testem log-rank. Ocenę potencjalnych czynników prognostycznych otrzymanych metodą Kaplana-Meiera przeprowadzono, stosując model regresji Coxa w analizie jednowariantowej. Czynniki o wartości prognostycznej $p < 0,1$ włączono w analizie wielowariantowej w modelu Coxa. Dodatkowo sprawdzono, czy żaden wykluczony czynnik nie poprawia wyników ostatecznego modelu. W analizie jedno- i wielowariantowej ryzyko niepowodzenia przedstawiono jako współczynnik ryzyka (ang. *Odds Ratio* – OR) z 95% przedziałem ufności.

WYNIKI

W każdej grupie analizowano pEFS, pOS i pRFS (tab. 2) oraz oddzielnie oceniono czynniki ryzyka zgonu (tab. 3), niekorzystnego zdarzenia (tab. 4) i ryzyko wznowy (tab. 5).

Tabela 2. Wyniki leczenia.

Grupa	5-letni pEFS	5-letni pRFS	5-letni pOS
Grupa 1	0,074 ± 0,034	0,112 ± 0,049	0,196 ± 0,053
Grupa 2	0,532 ± 0,088	0,610 ± 0,092	0,545 ± 0,087
Grupa 3	0,519 ± 0,056	0,662 ± 0,069	0,580 ± 0,055
Grupa 4a	0,688 ± 0,047	0,806 ± 0,044	0,779 ± 0,043
Grupa 4b	0,684 ± 0,107	0,719 ± 0,107	0,737 ± 0,101
Grupa 5	0,766 ± 0,045	0,814 ± 0,045	0,862 ± 0,042

pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń,
pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy,
pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia

Grupa 1

Wśród badanych pacjentów leczonych programami Memphis (lata 1976-1983) w analizie jedno- i wielowariantowej czynników ryzyka EFS, tylko wstępne zajęcie OUN miało prognostyczne znaczenie (tab. 4). Natomiast w opisywanej grupie żaden z

badanych parametrów nie uzyskał znacząco statystycznej w analizie wielowariantowej czynników ryzyka zgonów. W analizie jednowariantowej czynników ryzyka RFS także wstępne zajęcie OUN miało wartość prognostyczną. Natomiast wykazano 3-krotnie większy trend do wystąpienia wznowy w przypadku obecności guza śródpiersia niż u pacjentów, u których nie stwierdzono tej zmiany. Podobny trend wykazywały takie czynniki, jak początkowe zajęcie węzłów chłonnych i początkowe stężenie hemoglobiny $\geq 8,0$ g/dl. W analizie wielowariantowej niekorzystne rokowniczo było zajęcie OUN, obecność guza śródpiersia oraz początkowe stężenie hemoglobiny $\geq 8,0$ g/dl.

Grupa 2

W analizie jedno- i wielowariantowej przeprowadzonej w grupie 2 (lata 1983-1988) znaczenie prognostyczne miał ten sam czynnik. **Wstępne zajęcie OUN było**

Tabela 3. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka zgonu.

Grupa/lata	Czynnik ryzyka	Parametr	OR	p
1/1976-1983	Brak parametrów, które osiągnęły znaczącość statystyczną	-	-	-
2/1983-1988	Zajęcie OUN	Brak Zajęcie	OR = 1 OR = 10 (1,7-64)	p = 0,010
	Wiek	≥ 1 i < 6 < 1 i ≥ 6	OR = 1 OR = 3,8 (1,1-13)	p = 0,033
3/1988-1995	Odpowiedź na steroidoterapię	Wrażliwy Oporny	OR = 1 OR = 3,1 (1,6-6,2)	p = 0,001
4a/1995-2002	Grupa ryzyka	SR/IR HR	OR = 1 OR = 4,7 (2,21-14)	p < 0,001
	Hepatomegalia	< 4 cm ≥ 4 cm	OR = 1 OR = 3,0 (1,7-12)	p = 0,002
	Mielogram w 33 dniu	M1 M2	OR = 1 OR = 10 (1,03-96)	p = 0,047
4b/1995-2002	Brak parametrów, które uzyskały znaczącość statystyczną	-	-	-
5/2002-2010	Rearanzacja BCR-ABL	Nieobecna Obecna	OR = 1 OR = 7,2 (1,4-37)	p = 0,020

OUN – ośrodkowy układ nerwowy, BCR-ABL – gen fuzyjny nieprawidłowości aktywności kinazy tyrozynowej, OR – iloraz szans, SR – grupa standardowego ryzyka, IR – grupa pośredniego ryzyka, HR – grupa wysokiego ryzyka

Tabela 4. Analiza wielowariantowa czynników ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia.

Grupa/lata	Czynnik ryzyka	Parametr	OR	p
1/1976-1983	Zajęcie OUN	Brak Zajęcie	OR = 1 OR = 3 (1,6-43,7)	p = 0,012
2/1983-1988	Zajęcie OUN	Brak Zajęcie	OR = 1 OR = 8,6 (1,5-49)	p = 0,015
3/1988-1995	Mielogram w 14 dniu	M1/M2 M3	OR = 1 OR = 2,6 (1,2-5,9)	p = 0,018
4a/1995-2002	Grupa ryzyka	SR/IR HR	OR = 1 OR = 3,5 (1,5-7,9)	p = 0,003
	Splenomegalia	< 4 cm ≥ 4 cm	OR = 1 OR = 2,9 (1,3-6,3)	p = 0,008
4b/1995-2002	Mielogram w 15 dniu	M1 M2	OR = 1 OR = 23 (1,6-100)	p = 0,022
	Węzły chłonne	Brak zajęcia Zajęcie	OR = 1 OR = 4,2 (1,3-13)	p = 0,011
5/2002-2010	Rearanzacja BCR-ABL	Nieobecna Obecna	OR = 1 OR = 3,7 (1,03-13,2)	p = 0,044

OUN – ośrodkowy układ nerwowy, BCR-ABL – gen fuzyjny nieprawidłowości aktywności kinazy tyrozynowej, OR – iloraz szans, SR – grupa standardowego ryzyka, IR – grupa pośredniego ryzyka, HR – grupa wysokiego ryzyka

Tabela 5. Analiza wielowariantowa ryzyka wznowy choroby.

Grupa/lata	Czynnik ryzyka	Parametr	OR	p
1/1976-1983	Zajęcie OUN	Brak Zajęcie	OR = 1 OR = 34 (4,2-270)	p = 0,001
	Guz śródpiersia	Nieobecny Obecny	OR = 1 OR = 4,9 (1,04-23)	p = 0,044
	Stężenie HB	< 8,0 g/dl ≥ 8,0 g/dl	OR = 1 OR = 2,8 (1,1-7)	p = 0,029
2/1983-1988	Brak parametrów, które uzyskały znamienną statystyczną	–	–	–
3/1988-1995	Odpowiedź na steroidoterapię	Wrażliwy Oporny	OR = 1 OR = 2,8 (1,2-6,6)	p = 0,019
4a/1995-2002	Fenotyp	B-komórkowy T-komórkowy	OR = 1 OR = 4,3 (1,4-13)	p = 0,009
	Splenomegalia	< 4 cm ≥ 4 cm	OR = 1 OR = 5,0 (1,3-6,3)	p = 0,002
4b/1995-2002	Mielogram w 15 dniu	M1 M2	OR = 1 OR = 7,7 (1,04-56)	p = 0,042
5/2002-2010	Rearanżacja BCR-ABL	Nieobecna Obecna	OR = 1 OR = 6,6 (1,3-34)	p = 0,024

OUN – ośrodkowy układ nerwowy, BCR-ABL – gen fuzyjny nieprawidłowości aktywności kinazy tyrozynowej, OR – iloraz szans

niekorzystnym czynnikiem wystąpienia niekorzystnego zdarzenia. Natomiast wiek 1-6 lat w momencie rozpoznania ALL był korzystnym czynnikiem rokowniczym. W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w grupie 2, zarówno w analizie jedno- jak i wielowariantowej wstępne zajęcie OUN oraz wiek poniżej 1 roku życia lub powyżej 6 roku życia stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy (tab. 3). Dla czynników ryzyka RFS żaden z parametrów nie uzyskał znamienności statystycznej (tab. 5).

Grupa 3

Analizując czas wolny od zdarzeń w grupie 3 (1988-1995), stwierdzono, że znaczenie prognostyczne miały czynniki zależne od odpowiedzi na początkową terapię. Pacjenci wykazujący steroidooporność w 8 dniu terapii indukcyjnej mieli 3-krotnie większe ryzyko wystąpienia niekorzystnego zdarzenia. Natomiast w analizie wielowariantowej czynnik ten nie wykazywał znamienności statystycznej. Z kolei występowanie szpiku M3 w 14 dniu leczenia było niekorzystnym czynnikiem prognostycznym (tab. 4). **Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia zgonu i wznowy w badanej grupie zarówno w analizie jedno-, jak i wielowariantowej była zła odpowiedź na leczenie sterydami oceniana w 8 dniu terapii onkologicznej** (tab. 3).

Grupa 4a

Wśród chorych leczonych programem BFM 90 (wraz z modyfikacją z 1993 roku) stwierdzono występowanie statystycznie istotnych czynników rokowniczych. W analizie jednowariantowej pEFS niekorzystnymi czynnikami były: steroidooporność, początkowa liczba leukocytów powyżej 20 G/L, hepatomegalia i splenomegalia ≥ 4 cm, fenotyp T-komórkowy, mielogram M3 w 14 dniu leczenia i M2/M3 w 33 dniu leczenia. W analizie wielowariantowej niezależnymi niekorzystnymi

czynnikami były grupa wysokiego ryzyka oraz splenomegalia (tab. 4). Analizując czynniki rokownicze dla OS w analizie jednowariantowej, stwierdzono osiem istotnych rokowniczo czynników (steroidooporność, WBC ≥ 20 G/L, hepato- i splenomegalia powyżej 4 cm, fenotyp T-komórkowy, szpik M3 w 14 i M2/M3 w 33 dniu leczenia, grupa ryzyka), natomiast w analizie wielowariantowej istotnymi okazały się: grupa HR i hepatomegalia (tab. 3). Biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia wznowy, to spośród niekorzystnych prognostycznie czynników ryzyka w analizie jednowariantowej **jedynie fenotyp T-komórkowy i splenomegalia okazały się istotnie zmiennymi w analizie wielowariantowej** (tab. 5).

Grupa 4b

W grupie 4b, tj. pacjentów zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka i leczonych programami New York, **ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń w analizie jedno- i wielowariantowej miały dwa czynniki: zajęcie węzłów chłonnych i mielogram M2/M3 w 15 dniu leczenia.** W przypadku ryzyka wystąpienia wznowy, istotnym czynnikiem rokowniczym wykazującym znamienność statystyczną w obu analizach statystycznych był mielogram M2/M3 w 15 dniu leczenia indukującego remisję.

Grupa 5

W grupie 5 w analizie jedno- i wielowariantowej dla pEFS **znaczenie prognostyczne miał tylko jeden czynnik – obecność rearanżacji BCR-ABL**, natomiast początkowa liczba leukocytów powyżej 20 G/L wykazywała trend (p = 0,054) w kierunku niekorzystnego zdarzenia (tab. 4). Analizując czynniki ryzyka wystąpienia zgonu, znamienność statystyczną w analizie jednowariantowej wykazywał czynnik ryzyka RF powyżej 1,7 oraz rearanżacja BCR-ABL. Ten ostatni czynnik wykazał też znamienność statystyczną w analizie wie-

lowariantowej (tab. 3). Biorąc pod uwagę RFS, niekorzystnymi prognostycznie czynnikami, zarówno w analizie jedno-, jak i wielowariantowej były fenotyp pro-B i rearanżacja BCR-ABL (tab. 5).

DYSKUSJA

W ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci duże znaczenie prognostyczne mają różne czynniki ryzyka. Wpływają one na stratyfikację pacjentów do poszczególnych grup ryzyka oraz na ocenę ryzyka wznowy choroby. W różnych programach leczenia brano pod uwagę inne kryteria do stratyfikacji, co związane było z rozwojem medycyny, stosowaniem nowych metod diagnostycznych, np. cytometrii przepływowej i odkrywaniem nowych niekorzystnych rokowniczo czynników.

Analizy wielośrodkowe wskazują, że wiek pacjenta ma znaczenie jako czynnik prognostyczny (5, 18). Uważa się, że dzieci poniżej 1 roku życia i powyżej 6 roku życia mają gorsze rokowanie, a biologia ALL wieku niemowlęcego jest zdecydowanie odmieniana (19, 20). W analizie wielowariantowej wg modelu Coxa pacjentów leczonych w latach 1984-1988 (grupa 2) wykazano, iż istnieje trend do wystąpienia niekorzystnego zdarzenia w grupie wiekowej poniżej 1 roku życia i powyżej 6 roku życia ($p = 0,082$), 6-letnie EFS wynosiło 29%. Natomiast ryzyko zgonu było większe w tej grupie wiekowej ($p = 0,032$), a OS wynosił 33,3%. W publikacjach z Memphis wśród pacjentów leczonych w latach 1984-1988 najkorzystniejszym rokowniczo był wiek 1-9 lat, gdzie 5-letni EFS wynosił 76% i OS odpowiednio 82%, a w okresie niemowlęcym odpowiednio 45 i 64% (21). Podobne wyniki uzyskano w ośrodkach niemieckich (22, 23).

Wstępne zajęcie OUN jest kolejnym czynnikiem pogarszającym rokowanie. Prowadzona profilaktyka zajęcia OUN doprowadziła do zmniejszenia występowania ilości wznów, jednak ze względu na odległe powikłania postępowania ograniczono je do pacjentów z T-ALL oraz grupy HR (22). Zgodnie z publikacją Morricke i wsp. wśród pacjentów ze wstępnym zajęciem OUN leczonych w latach 1981-2000 5-letnie pEFS wyniosło 50 (BFM-81) do 64% (BFM-95) (23), a w ośrodkach amerykańskich (1983-2002) 5-letni EFS wzrósł w tym okresie z 59 do 64% (24). Wśród naszych pacjentów zanotowano EFS od 36,4% w grupie 1 do 82,2% w grupie 5. W analizie wielowariantowej brak zajęcia układu nerwowego było korzystnym czynnikiem, który osiągnął znamienność statystyczną u pacjentów grupy 1.

Hiperleukocytoza jest jednym z ważniejszych niekorzystnych prognostycznie czynników ryzyka (5). Za punkt odcięcia wśród naszej badanej grupy przyjęto liczbę 20 G/L, podobnie jak w publikacjach niemieckich i z obowiązującym obecnie w Polsce protokołem leczenia (22). W badanym materiale pacjenci leczeni w latach 1995-2010 (grupa 4 i 5) z leukocytozą powyżej 20 G/L mieli 5-letnie EFS $56,4 \pm 7,9\%$, a OS $63,2 \pm 7,8\%$ (BFM-90). Pacjenci leczeni wg programu ALL-IC-2002 osiągnęli lepsze wyniki zarówno w

zakresie EFS, jak i OS (odpowiednio 61 i 75%). Niemniej jednak w stosunku do ośrodków niemieckich są one gorsze (6-letnie EFS w programie BFM-90 wynosił 81%, a 66% przy leukocytozie powyżej 50 G/L) (22). W Polsce od 1987 roku u pacjentów z liczbą leukocytów powyżej 50 G/L wprowadzono protokół New York. EFS w badanej grupie wynosiła 63, a OS 76%. Wyniki leczenia w naszym ośrodku były nieco gorsze od opublikowanych przez PGPdsLBiC w raporcie z 2010 r. (5-letni EFS wyniósł 56% w New York I i 73% w New York II) (25).

Kolejnym analizowanym czynnikiem było zajęcie pozaszpikowe narządów. W publikacjach podkreśla się, że rokowniczo niekorzystne jest zajęcie śledziony i wątroby powyżej 4 cm (22). W materiale własnym wśród pacjentów leczonych wg programu BFM-90 powiększenie śledziony było 3-krotnie większym ryzykiem wystąpienia niepomyślnego zdarzenia, a 5-letni EFS wyniósł 48% w porównaniu do grupy niemieckiej, w której 5-letni EFS wyniósł 68%.

Wprowadzenie do diagnostyki białaczek różnicowania antygenów powierzchniowych pozwoliło wyodrębnić dwie główne linie komórkowe: T- i B-komórkową. Schuster, Pui oraz badacze niemieccy opisali w swoich publikacjach gorsze wyniki leczenia T-ALL, szczególnie współistniejącej z hiperleukocytozą powyżej 50 G/L, splenomegalią i wiekiem powyżej 10 lat (8, 18, 26). W analizie wielowariantowej wszystkich analizowanych bydgoskich dzieci w latach 1976-2010 nie wykazano znamienności statystycznej dla wystąpienia niekorzystnego zdarzenia, stwierdzono jednak, że 5-letni EFS był niższy i wynosił 50% w latach 1988-1995, 33,3% w latach 1995-2002 oraz 77,8% w okresie 2002-2010. Jednocześnie 5-letni OS wzrastał od 50% wśród pacjentów grupy 2 do 81,8% w grupie 5.

Kolejnym rokowniczo niepomyślnym czynnikiem było odkrycie aberracji chromosomalnych, z których najważniejsza okazała się rearanżacja BCR-ABL, związana z translokacją t(9;22) (9-11). Arico i wsp. wykazali, że dzieci powyżej 10 roku życia z obecnością BCR-ABL i hiperleukocytozą powyżej 50 G/L mają większe prawdopodobieństwo występowania niekorzystnego zdarzenia (5-letni EFS – 21%) i wymagają intensywniejszego leczenia (27). W materiale własnym 5-letni EFS wynosił 0%, a OS 41,7%. Jednak liczba pacjentów w badanej grupie wynosiła zaledwie osiem.

Jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w leczeniu dziecięcej białaczki limfoblastycznej jest wczesna odpowiedź na leczenie. Zgodnie z programami BFM i NOPHO oceny dokonywano w 8 dniu stosowania steroidoterapii (5), a zła odpowiedź na steroidoterapię jest niekorzystnym rokowniczo czynnikiem, który powoduje zmianę kwalifikacji pacjenta do grupy wysokiego ryzyka (12). W pracach autorów niemieckich czas wolny od zdarzeń dla grupy pacjentów ze złą odpowiedzią na wstępne leczenie prednizonem w BFM-90 wynosił 34,6%, a BFM-95 – 57,5%, w porównaniu do pacjentów z dobrą odpowiedzią: odpowiednio 83,3 i 82,7% (22-23). Tak więc pacjenci z dobrą

odpowiedzią na steroidoterapię mają zdecydowanie lepsze rokowanie nawet w przypadku współistnienia takich niekorzystnych czynników rokowniczych, jak wiek poniżej 1 roku życia, T-ALL czy też obecność re-aranżacji BCR-ABL (23). W analizie danych własnych, wśród pacjentów leczonych programem NOPHO, EFS wynosił 23%, dla grupy z dobrą odpowiedzią 53,2% ($p < 0,001$), a OS odpowiednio 32 i 65% ($p < 0,001$). Ryzyko wystąpienia wznowy choroby było także większe i RFS wynosił 39,3%. Wśród wszystkich pacjentów grupy 4a leczonych wg programu BFM-90, u których stwierdzono steroidooporność, wystąpiły niekorzystne zdarzenia w stosunku do steroidowrażliwych, u których 5-letni EFS wynosił 72,1%. W analizowanej grupie 5, lezonej wg programu ALL-IC-2002, w analizie jednowariantowej nie uzyskano znamienności dla tego czynnika rokowniczego. Wśród badanej grupy 5 u 10,2% pacjentów stwierdzono steroidooporność.

Kolejnym etapem, w którym ocenia się odpowiedź na leczenie, jest 15 i 33 (dzień 28 w programach NOPHO) dzień chemioterapii. Ocenia się ilość blastów w szpiku (29). Obraz szpiku M2 i M3 w 33 dniu powoduje przesunięcie pacjentów do grupy wysokiego ryzyka i intensyfikację leczenia onkologicznego (30). W analizie danych niemieckich w programie BFM-95 w grupie dzieci ze szpikiem M3 w 15 dniu leczenia, 6-letni EFS wynosił 47,3%, a u pacjentów z brakiem całkowitej remisji w 33 dniu leczenia indukcyjnego 36,3% w porównaniu do grupy z dobrą odpowiedzią na leczenie – 80,6% (28). W analizowanej grupie w województwie kujawsko-pomorskim w grupie 3 (NOPHO 86) osiągnięto znamienność statystyczną dla odpowiedzi szpiku w dniu 14 w analizie jednowariantowej. Pacjenci ze szpikiem M3 mieli 5-letni EFS $25,0 \pm 12,5\%$ w

porównaniu z $51,7 \pm 9,3\%$ w grupie ze szpikiem M1, a 5-letni OS $41,7 \pm 14,2\%$ vs $51,7 \pm 9,3\%$ dla pacjentów z obrazem szpiku M1. W latach 1995-2002 (grupa 4a) 5-letni pEFS dla grupy ze szpikiem M3 wynosił 25,0% (podobnie jak w grupie 4) oraz 87,5% dla grupy ze szpikiem M1, natomiast OS wynosił 25,0% dla pacjentów z obrazem szpiku M2/M3 i 86,7% w grupie ze szpikiem M1. U wszystkich pacjentów leczonych wg programów New York, biorąc po uwagę obraz szpiku M2 w 15 dniu leczenia, wystąpiły niekorzystne zdarzenia i EFS wynosił 0,0% w stosunku do 58,3% w grupie z obrazem szpiku M1. Natomiast w grupie dzieci leczonych w latach 2002-2010 nie wykazano znamienności statystycznej dla tego czynnika, choć 5-letni EFS dla M3 wynosił 66,7%, a dla obrazu szpiku M1 – 76,5%. Obraz mielogramu w 33 dniu terapii (M2/M3 vs M1) miał znaczenie prognostyczne jedynie w grupach 4a (BFM-90) i 4b (New York).

WNIOSKI

W związku z postępowaniem diagnostyki oraz wiedzy dotyczącej leczenia ALL, obecnie ocenę remisji choroby opiera się także na nowym czynniku prognostycznym, jakim jest minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease* – MRD) (5, 31). Terminem tym określa się obecność przetrwałych komórek nowotworowych, których nie wykrywają klasyczne metody diagnostyczne. Obecnie celem wykrywania MRD stosuje się metodę cytometrii przepływowej oraz ilościową reakcją łańcuchową polimerazy (RQ-PCR) (32). Pozwalają one wykryć chorobę resztkową u 95% dzieci. Obecnie obowiązujący od listopada 2010 roku nowy programy leczenia ALL-IC-09 oparty jest na oznaczeniu i ocenie MRD w 15 i 33 dniu leczenia (33).

PIŚMIENNICTWO

- Greaves MF: Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988; 2: 120-125.
- Jemal A, Siegel R, Ward E et al.: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Kaatsch P: Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 277-285.
- Kowalczyk JR, Balwierz W: Incidence of childhood cancers in Poland in 1995-1999. *Med Sci Monit* 2002; 8: 587-590.
- Schrapppe M: Prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 817-824.
- Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A et al.: Prognostic study of continuous variables (white blood cell count, peripheral blast cell count, haemoglobin level, platelet count and age) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Analysis of a population of 1545 children treated by the French Acute Lymphoblastic Leukaemia Group (FRALLE). *Br J Cancer* 2000; 83: 1617-1622.
- Chessells JM, Richards SM, Bailey CC et al.: Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 1995; 89: 364-372.
- Shuster J, Falletta J, Pullen D et al.: Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990; 75: 166-173.
- Pui C-H, Evans WE: Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-178.
- Armstrong SA, Look AT: Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306-6315.
- Lazic J, Tosic N, Dokmanovic L et al.: Clinical features of the most common fusion genes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Oncol* 2010; 27: 449-453.
- Sirvent N, Suci S, Bertrand Y et al.: Overt testicular disease (OTD) at diagnosis is not associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the EORTC CLG Study 58881. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 344-348.
- Riehm H, Reiter A, Schrapppe M et al.: Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Padiatr* 1987; 199: 151-160.
- Cario G, Fetz A, Bretscher C et al.: Initial leukemic gene expression profiles of patients with poor *in vivo* prednisone response are similar to those of blasts persisting under prednisone treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2008; 87: 709-716.
- Cario G, Stanulla M, Fine BM et al.: Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 821-826.
- Luo XQ, Ke ZY, Huang LB et al.: High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in China: factors influencing the treatment and outcome. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 191-195.

17. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M et al.: Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and an initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. *Klin Padiatr* 2001; 213: 169-174.
18. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al.: Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005; 217: 310-320.
19. Ishii E, Okamura J, Tsuchida M et al.: Infant leukemia in Japan: Clinical and biological analysis of 48 cases. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 28-32.
20. Chen S-H, Yang C-P, Hung I-J et al.: Clinical features, molecular diagnosis, and treatment outcome of infants with leukemia in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1264-1271.
21. Pui CH, Pei D, Sandlund JT et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24: 371-382.
22. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-3322.
23. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24: 265-284.
24. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: A Children's Oncology Group Report 2009; 24: 285-297.
25. Kwiecińska K, Balwier W, Moryl-Bujakowska A et al.: Long-term observations of children with acute lymphoblastic leukemia and high leukocytosis treated according to modified "New York" protocols (1987-2003). *Przegl Lek* 2010; 67: 350-354.
26. Pui CH, Behm FG, Singh B et al.: Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990; 75: 174-179.
27. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B et al.: Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 342: 998-1006.
28. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477-4489.
29. Ratei R, Basso G, Dworzak M et al.: Monitoring treatment response of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in the AIEOP-BFM-ALL 2000 protocol with multiparameter flow cytometry: predictive impact of early blast reduction on the remission status after induction. *Leukemia* 2009; 23: 528-534.
30. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN et al.: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109: 926-935.
31. Cui L, Li Z, Wu M et al.: Combined analysis of minimal residual disease at two time points and its value for risk stratification in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2010; 34: 1314-1319.
32. Szczepański T, Harrison CJ, Dongen van JJ: Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol* 2010; 11: 880-889.
33. Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S et al.: Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008; 22: 989-997.

otrzymano/received:
zaakceptowano/accepted:

Adres/address:
*Jan Styczyński
Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii
Collegium Medicum UMK
ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
tel.: +48 (52) 585-48-60
e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl