

*Małgorzata Krawczyk-Kuliś, Sławomira Kyrz-Krzemień

Ostra białaczka limfoblastyczna – postępy w diagnostyce i leczeniu u dorosłych

Diagnostic and treatment advances of adults acute lymphoblastic leukemia

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrz-Krzemień

Streszczenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (OBL) według klasyfikacji WHO 2008 zaliczona jest do nowotworów z prekursorowych komórek limfoidalnych, które podzielono na: białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B (ok. 75% przypadków OBL) i białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii T/NK (do ok. 25%). Wyodrębnienie OBL od chłoniaka limfoblastycznego jest możliwe na podstawie stwierdzenia powyżej 20% nacieku limfoblastycznego w szpiku. Stwierdzenie przy diagnozie obecności t(9;22), t(4;11) oraz nieprawidłowego kariogramu uznaje się za czynniki o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym. W OBL siłę i rodzaj terapii dostosowuje się do wieku chorego, wydzielając osobne protokoły dla osób > 55. roku życia i dla młodszych. Nie ma natomiast różnic w terapii OBL z komórek B i z linii T. Stałymi elementami są: faza tzw. przedleczenia, indukcja remisji, konsolidacja remisji, a następnie albo leczenie podtrzymujące przez 2 lata albo przeszczepienie szpiku allogeniczne lub autologiczne. U wszystkich chorych podczas indukcji i konsolidacji dodatkowo stosuje się profilaktyczne podawanie cytotatyków do płynu mózgowo-rdzeniowego. Różnice w protokołach terapii wiążą się również z brakiem lub obecnością t(9;22) wykrywanej metodą PCR jako BCR-ABL. W przypadkach BCR-ABL dodatnich we wszystkich grupach wiekowych rekomenduje się stosowanie blokerów kinazy tyrozynowej łącznie z chemioterapią oraz podkreśla się konieczność dążenia do wczesnego allogenicznego przeszczepienia szpiku. Dodatkowe modyfikacje leczenia uzależnione są od obecności czynników ryzyka przy rozpoznaniu oraz uwzględniają status resztkowej choroby nowotworowej. Na podkreślenie zasługuje konieczność prowadzenia nowoczesnej terapii wspomagającej, której jakość ma wpływ na czas przeżycia dorosłych chorych. Aktualnie u dorosłych udaje się uzyskać od 74 do 92% całkowitych remisji, a 5-letnie przeżycie na poziomie 37%.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, fenotypizacja, cytogenetyka, leczenie, przeszczepienie szpiku

Summary

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) according the WHO 2008 classification is a type of precursor lymphoid neoplasms which is divided into leukemia/lymphoblastic lymphoma B type (75% ALL) and leukemia/lymphoblastic lymphoma T type (up to 25% of ALL cases). To establish diagnosis of ALL and differentiate it from lymphoma, over 20% infiltration with lymphoblasts in bone marrow is necessary. The adverse prognostic factors are t(9;22), t(4;11) and abnormal cytogenetics at the time of diagnosis. Treatment intensity of ALL is adjusted to patients age and different treatment protocols are used for older (> 55 years old) and younger patients. The same protocols are used for B or T lineage ALL. Treatment protocols consist of following phases: pretreatment, induction, consolidation and maintenance (2 years) or allotransplantation or autotransplantation. Prophylactic intrathecal administration of cytostatics during induction and consolidation is used for all patients. There are different treatment protocols for t(9;22) (PCR diagnosed as BCR-ABL by PCR) ALL patients. The combination of chemotherapy with tyrosine-kinase inhibitors and early allotransplantation is recommended for all BCR-ABL positive ALL patients. Other treatment modalities depend upon risk factors and status of minimal residual disease. Optimal supportive treatment is required in order to prolong overall survival (OS) in adult patients. Complete remission rates between 74 and 92% and 5 years OS of 37% were demonstrated after current treatment protocols.

Key words: lymphoblastic leukemia, immunophenotype, genetics, treatment, bone marrow transplantation

EPIDEMIOLOGIA

Ostre białaczki limfoblastyczne (OBL) wg aktualnie obowiązującej klasyfikacji WHO 2008 r. określane są jako nowotwory z prekursorowych komórek limfoidal-

nych (1). W tej klasyfikacji, której podstawą jest wyróżnianie podtypów nowotworów o zdefiniowanym ryzyku genetycznym, OBL są białaczkową postacią chłoniaka limfoblastycznego a nazwy białaczka używa się wów-

czas, jeżeli w szpiku stwierdza się powyżej 20% naciek limfoblastami. Zachorowalność na OBL u dorosłych oceniana jest na 0,39 na 100 000 na rok dla wieku 35-39 lat i stopniowo zwiększa się. Dla wieku powyżej 80 lat wynosi 2,1 na 100 000 na rok (2).

KLASYFIKACJA OBL

W klasyfikacji WHO 2008 wyodrębniono dwie zasadnicze grupy nowotworów limfoidalnych: nowotwory B-komórkowe i nowotwory T/NK (tab. 1). Cytomorfologiczna klasyfikacja FAB obecnie nie jest już stosowana a podtyp białaczki L3, zaliczany jest do białaczkowej postaci chłoniaka Burkitta.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO 2008, grupa nowotworów z prekursorowych komórek limfoidalnych.

I. Białaczki/ chłoniaki limfoblastyczne z linii B.	1. Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z limfoblastów B, inaczej nieokreślone
	2. Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z limfoblastów B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi: Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL 1 (p190kd, p210kd) Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(v;11q23); rearanżacje genu MLL Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(12;21)(p13;q22); TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1) Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z hyperdiploidią Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z hypodiploidią Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
II. Białaczki/ chłoniaki limfoblastyczne z linii T.	

U dorosłych najczęściej występuje białaczka limfoblastyczna B komórkowa inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), kolejno OBL z hyperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i następnie białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy OBL u dorosłych występują z rzadko, z częstością ok. 1%.

Białaczki limfoblastyczne T komórkowe wśród OBL stanowią do 25%.

DIAGNOSTYKA OBL

Dla ustalenia rozpoznania OBL zgodnie z klasyfikacją WHO 2008, niezbędnym jest przeprowadzenie badań cytomorfologicznych krwi i szpiku, oznaczenie fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływową, oceny kariogramu oraz aberracji genowych metodami bimolekularnymi (PCR).

BADANIA CYTOMORFOLOGICZNE KRWI I SZPIKU

Podejrzanie OBL wysuwane jest najczęściej z powodu stwierdzenia w krwi obwodowej podwyższonej leu-

kocytozy z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Potwierdzenie diagnozy uzyskujemy poprzez wykonanie mielogramu i stwierdzenie nacieku szpiku. Diagnostycznie istotne jest wykazanie powyżej 20%, a wg niektórych powyżej 25% nacieku komórkami nowotworowymi. W przypadkach OBL z linii B mogą występować postaci aleukemiczne z mniejszym niż 20% odsetkiem limfoblastów w szpiku. Wówczas rozpoznanie OBL opiera się o potwierdzenie klonalnego charakteru rozrostu, co można udokumentować w badaniach fenotypu lub cytogenetycznych. W OBL-T komórkowej w mielogramie z reguły stwierdza się wysoki odsetek limfoblastów. Wykazanie poniżej 20% komórek białaczkowych w szpiku przemawia za chłoniakiem T-komórkowym a nie OBL. Morfologia limfoblastów w OBL może być bardzo różna, od małych komórek podobnych do limfocytów do typowych komórek blastycznych. Badanie histopatologiczne szpiku (trepanobiopsja) dla udokumentowania nacieku limfoblastami w OBL wykonywane jest wyjątkowo, głównie z powodu zbyt długiego czasu do uzyskania wyniku.

BADANIA FENOTYPU KOMÓREK BIAŁACZKOWYCH

Standardowym badaniem diagnostycznym w OBL, wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej, jest ocena fenotypu komórek białaczkowych metodą fluorymetrii przepływową. Wynik badania fenotypowego pozwala na postawienie rozpoznania OBL, różnicowanie linii B od T (T/NK), różnicowanie OBL z ostrą białaczką szpikową i z innymi schorzeniami rozrostowymi układu krwiotwórczego, a także z postaciami białaczkowymi chłoniaków. W standardach diagnostyki immunofenotypowej, określono tzw. panele antygenów przydatnych w diagnostyce białaczek. Dla rozpoznania OBL – B komórkowej zalecane jest wykonanie oznaczeń antygenów: CD19, CD 79a, CD 22cytoplazmatyczny i błonowy, CD10, CD22, CD24, CD 34, Pax-5, TdT. W przypadkach OBL możliwa jest koekspresja antygenów występujących w ostrej białaczce szpikowej, CD13 i CD33. Natomiast stwierdzenie obecności mieloperoksydazy w komórkach blastycznych wyklucza rozpoznanie OBL.

Panel badań dla rozpoznania linii T komórkowej obejmuje: TdT, CD1a, CD2, CD3 cytoplazmatyczny i błonowy, CD5, CD7, CD8, CD99, CD34 oraz dodatkowo CD4, a także CD10, CD79a (u 10% może być dodatnie); okazjonalnie CD 13, CD33, CD 117(c-kit), które skojarzone są zwykle z występowaniem mutacji FLT3.

Badanie immunofenotypowe komórek przydatne jest również dla oceny obecności komórek białaczkowych w płynie mózgowo-rdzeniowym, co wykorzystywane jest w praktyce przy występowaniu zmian białaczkowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (3).

Wydaje się, że określanie podtypu OBL wg EGIL traci na znaczeniu (białaczki z linii B określano jako

podtyp: pro-B, common, pre-B i B aOBL z linii T jako: pro-T, pre-T, cortical T i mature T) chociaż w OBL T komórkowych znaczenie prognostyczne może mieć rozpoznanie podtypu CD1a+, który uważany był za korzystny czynnik prognostyczny (2).

Nieocenione znaczenie ma badanie fenotypu limfoblastów w celu monitorowania obecności resztkowej choroby nowotworowej (MRD) (4). W codziennej praktyce klinicznej właśnie ta metoda monitorowania MRD jest szczególnie przydatna w ustalaniu strategii leczenia poszczególnych przypadków (5, 6). Metoda immunofenotypowego monitorowania MRD jest znacznie prostsza i tańsza niż badania biomolekularne, które z kolei dają możliwość bardziej czułej oceny MRD na poziomie 10^{-5} (7). Badanie MRD metodą fenotypowania komórek pozwala uzyskać próg czułości na poziomie 10^{-4} . Uważa się, że stwierdzenie obecności MRD powyżej 0,1% wydaje się być wystarczające dla kwalifikowania chorych do grupy o zwiększonym ryzyku nawrotu bez względu na klasyczne czynniki prognostyczne w związku z czym w codziennej praktyce lekarskiej, bardzo ważne jest ścisłe przestrzeganie szczegółowych zaleceń dotyczących zasad monitorowania MRD (8). Należą do nich: wybór indywidualnego panelu antygenów służących do monitorowania MRD dla każdego pacjenta, określenie co najmniej dwóch zestawów aberrantnych antygenów, które będą monitorowane podczas leczenia, swobodne posługiwanie się przez fenotypistę metodą tzw. pustych pól (*Empty Spaces* – ES) i metodą Q (kwadrans), powtarzanie badań w odpowiednich momentach terapii, krytyczna interpretacja wyników. Wg wielu badaczy metoda immunofenotypowej oceny MRD jest porównywalna z oceną MRD w badaniach biomolekularnych. Takie znaczenie badania fenotypowego dla oceny MRD potwierdzono w obserwacjach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w grupie OBL u dorosłych, a także w grupie OBL u dzieci (9, 5).

BADANIA CYTOGENETYCZNE

Z zakresu badań cytogenetycznych dla diagnostyki OBL wykorzystywane jest badanie kariogramu metodą klasyczną, oznaczanie indeksu DNA metodą fluorymetrii przepływową i badanie FISH. Bez wyniku badania kariogramu nie można ustalić rozpoznania części podtypów OBL B komórkowej. Nieprawidłowy kariogram stwierdza się u większości chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną zarówno z linii B, jak i T (1, 10).

Niektóre aberracje uznawane są za korzystny lub niekorzystny czynnik prognostyczny (11).

Wyróżnioną w klasyfikacji WHO 2008 w podtypie OBL B komórkowej postać z hyperdiploidią można rozpoznać na podstawie zwiększenia liczby chromosomów ale częściej (> 90%) występuje u dzieci. Uważany jest za korzystny czynnik rokowniczy pod warunkiem, że dotyczy młodej grupy wiekowej i nie występują inne czynniki o niekorzystnym wpływie na rokowanie.

Za korzystne czynniki rokownicze uważane są również trisomie chromosomów: 4, 10 i 17.

OBL B komórkowa z hypodiploidią (< 45 chromosomów) występuje zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, z częstością < 1%. Rozpoznanie tego podtypu jest trudne wobec złożoności zmian cytogenetycznych i najczęściej potrzebne jest kojarzenie metody klasycznej cytogenetyki, FISH i badania indeksu DNA. Stwierdzenie tej postaci OBL jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym i co ważne, to niekorzystne rokowanie utrzymuje się nawet przy ujemnej MRD. Szczególnie niekorzystnie rokuje postacie z tzw. „near haploid” kariogramem tj. z liczbą chromosomów 23-29.

W OBL T komórkowych nieprawidłowy kariotyp stwierdza się w ok. 50-70% przypadków. W większości są to translokacje obejmujące gen 14 (TCR alfa i delta) oraz gen 7 (beta i gamma).

BADANIA GENETYCZNE

Klasyfikacja WHO 2008 wyróżniła w OBL B komórkowych 5 podtypów z określonymi zmianami genetycznymi (1).

U dorosłych najczęściej (średnio ok. 25% wszystkich przypadków OBL) występuje t(9;22) (q34;q11.2); BCR-ABL 1 skojarzona z wykrywaną w badaniu cytogenetycznym obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+). W badaniach PCR wykrywane jest białko fuzyjne p190kd. Podkreśla się, że u dorosłych nawet w 50% przypadków można stwierdzić obecność p210kd, produktu charakterystycznego dla przewlekłej białaczki szpikowej, na co należy zwrócić uwagę przy interpretacji wyników badań otrzymanych z laboratorium. Rozpoznanie podtypu OBL B, z obecnością BCR-ABL jest wskazaniem do leczenia z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib) (12).

Rearanżacje genu MLL na chromosomie 11 mogą być liczne i są stwierdzane częściej w białaczkach wieku dziecięcego. U dorosłych ważne praktycznie jest oznaczenie t(4;11). OBL B komórkowa z obecną t(4;11) zwykle ma charakterystyczny immunofenotyp pro-B: CD19+, CD10(-), CD24(-) z koekspresją CD15+. Rokowanie jest złe chociaż ostatnio proponuje się stosowanie zmodyfikowanej terapii Hyper-CVAD (13).

Kolejny podtyp OBL B komórkowej z: t(12;21) (p13;q22); TEL-AML 1 (ETV6-RUNX1) występuje głównie u dzieci, natomiast podtypy z: t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH oraz z t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3-PBX1) u dorosłych występują z częstością poniżej 1%. Ostatnio wyróżniono również niekorzystnie rokujący podtyp z ekspresją BALLC (14).

W OBL-T komórkowej prawie zawsze stwierdza się klonalne rearanżacje genów receptorów T (TCR), a w 20% mogą jednocześnie występować rearanżacje genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH@). Występujące translokacje TCR obejmują geny czynników transkrypcyjnych: HOX 11 (TLX1) (10q24) – u 30% OBL T u dorosłych, HOX11L2(TLX3) (5q35) – u 10-15%. Inne translokacje obejmują:

MYC (8q24.1), TAL1 (1p32), RBTN1 (LMO1)(11p15), RBTN2(LMO2)(11p13), LYL 1(19p13), LCK (1p34.3-35), t(1;14) (p32;q11), t(10;11) (p13;q14). Stwierdza się również delecje: del(9p) oraz mutacje genu NOTCH1 (15). Badania genetyczne w OBL T komórkowej w codziennej praktyce klinicznej wykorzystywane są rzadko, najczęściej dla potwierdzenia monoklonalnego charakteru nacieku limfoidalnego w przypadkach nasuwających wątpliwości diagnostyczne. W przypadkach OBL o podtypie prekursorowych komórek T może być obecna t(9;22), która uzasadnia zastosowanie celowanego leczenia blokerami kinazy tyrozynowej. Jak na razie wyniki tych badań mają ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej, próbuje się ustalać ich znaczenie w prognozowaniu, np. del (9p) należy do czynników o korzystnym wpływie rokowniczym (16, 17).

LECZENIE OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DOROSŁYCH

Leczenie OBL posiada stałe wydzielone elementy: tzw. przedleczenie, leczenie indukujące, konsolidacja i leczenie poremisyjne. Protokoły leczenia OBL u dorosłych są różnicowane zależnie od grupy badawczej, chociaż zasadnicze etapy leczenia są podobne. Strategia wyboru leczenia OBL opiera się o wiek chorego oraz rozpoznanie podtypu OBL z obecnością chromosomu Filadelfia (BCR-ABL) (ryc. 1). Ważnym jest stan kliniczny pozwalający na intensywną chemioterapię. Dla szczegółowego dostosowania siły i rodzaju leczenia większość protokołów dla chorych poniżej 55. roku życia, wykorzystywała ocenę czynników tzw. wysokiego ryzyka (8, 18) (tab. 2). Na podstawie wielu opublikowanych danych uważa się obecnie, że status MRD może zastępować klasyczne kryteria wysokiego ryzyka, gdyż odzwierciedla nie tylko ryzyko wynikające z białaczki, ale również skuteczność zastosowanego leczenia. Z reguły granicą wyznaczającą różne protokoły leczenia jest 55 lat (czasem 60 lat), gdyż pod uwagę bierze się stosowanie allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Tabela 2. Czynniki ryzyka OBL u dorosłych.

Standardowe ryzyko (<i>standard risk – SR</i>)	Wysokie ryzyko (<i>high risk – HR</i>)
Wszystkie	Co najmniej jedno z:
Wiek < 35 lat	Wiek ≥ 35 lat
WBC przy dgn <30G/l	WBC przy dgn ≥ 30G/l
Podtyp immunol comon, pre-B, cortical T	Prepre-B, Elary lub mature-T
BCR/ABL (-)	BCR/ABL +
t(4;11) nieobecna	t(4;11) obecna
MRD (-) po indukcji, w trakcie i po konsolidacji	MRD (+) po indukcji i/lub w trakcie konsolidacji i/lub po konsolidacji
	NR po indukcji

Standardowe programy leczenia przewidują różne zasady terapii dla białaczek BCR-ABL dodatnich i BCR-ABL ujemnych w każdej grupie wiekowej.

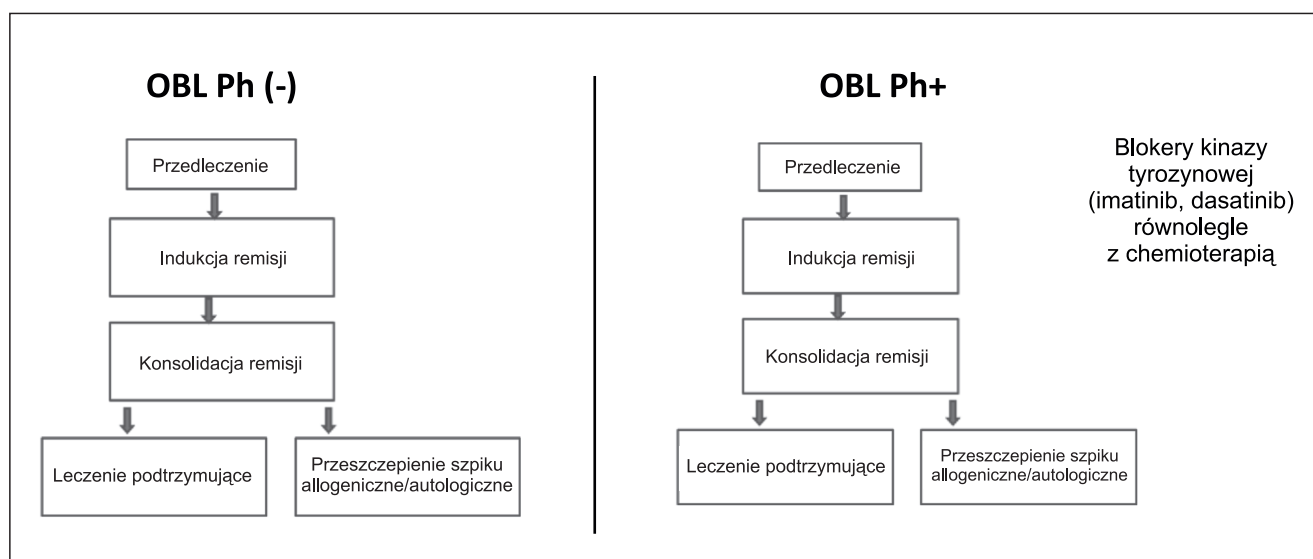
Leczenie OBL u chorych do 55. (60.) roku życia

FAZA PRZEDLECZENIA

Protokoły leczenia nie wyróżniają osobnych schematów dla białaczek B i T komórkowych. W większości protokołów stosowane jest tzw. „przedleczenie”. W okresie do 7 dni stosowana jest zwykle monoterapia sterydami, czasem w połączeniu z 1 dawką winkrystyny, a czasem dodatkowo cyklofosfamidem. Wg protokołu PALG 5-2007 (www.palg.pl) w fazie przedleczenia zaleca się: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥ 35 r.ż., 40 mg/m²) przez okres do 7 dni. Główną korzyścią tej fazy jest zapobieganie zespołowi lizy guza i związanej z tym niewydolności nerek u chorych z dużą masą nowotworową.

LECZENIE INDUKUJĄCE REMISJĘ

Inne protokoły stosowane u pacjentów do 55. roku życia (60) wiążą się z możliwością kwalifikacji tych cho-



Ryc. 1. Główne etapy leczenia OBL u dorosłych.

rych do alloprzeszczenia szpiku w fazie po uzyskaniu remisji. Czasami u tzw. młodych dorosłych (zwykle określanych do 21.-40. roku życia) bardziej intensywna chemioterapia z wysokimi dawkami asparaginazy prowadzona na wzór protokołów pediatrycznych daje lepsze efekty pomimo większej toksyczności. Udowodniono skuteczność takiego postępowania m.in. w badaniach FRALLE 93 i HOVON-70 (19, 20, 21, 22).

Leczenie indukujące ma na celu uzyskanie całkowitej remisji OBL z eradykacją MRD (8). Wg PALG 5-2007 w indukcji podawane są: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥ 35. r.ż., 40 mg/m²) przez 28 dni, oraz winkrystyna w dawce 2 mg + epirubicyna w dawce 50 mg/m² (≥ 35. r.ż., 40 mg/m²) w dniach 1, 8, 15, 22, a także asparaginaza od dnia 13 (rekomendowane stosowanie postaci pegylowanej) (23).

U chorych z obecnymi czynnikami wysokiego ryzyka (do których, oprócz klasycznych czynników zaliczono obecność MRD po indukcji) stosowano drugą 21-dniową indukcję.

Czas leczenia indukującego wynosi od 4 do 7 tygodni.

LECZENIE KONSOLIDUJĄCE

Czas trwania tego leczenia wynosi ok. 9 tygodni. Wg protokołu PALG składa się ono z: stosowanego przez 4 dni deksametazonu w dawce 10 mg/m², dwukrotnych podań: metotreksatu w dawce 1500 mg/m² i etopozydu 100 mg/m², dwóch podań cyklofosfamidu w dawce 100 mg/m² i 4 dawek Ara-C w dawce 3,0 g/m² oraz 4 dawek asparaginazy 6000 IU/m².

PROFILAKTYKA ZMIAN W OBREMBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

Wszystkie protokoły przewidują stosowanie profilaktyki zmian OUN, zalecając podawanie leków do płynu mózgowo-rdzeniowego od początku leczenia indukującego. Coraz rzadziej rutynowo stosowane jest profilaktyczne napromienianie rtg na podstawę czaszki. Ograniczenie profilaktyki zmian w OUN do podawania chemioterapii wynika głównie ze stosowania procedury TBI jako jednego z elementów leczenia warunkującego przeszczepienie szpiku (tzw. kondycjonowania). Podnoszone jest znaczenie przeprowadzenia pełnej zaplanowanej profilaktyki zmian OUN i dlatego podawanie pegylowanej postaci arabinozydu cytozyny (Depocyte) często zastępuje trójlekową terapię MTX+Ara-C+steryd (24, 25).

LECZENIE „POREMISYJNE”

Po zakończeniu konsolidacji i ocenie remisji wraz z MRD pacjent jest kwalifikowany albo do stosowania leczenia podtrzymującego, albo do leczenia z użyciem przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Leczenie podtrzymujące stosowane jest przez 2 lata u pacjentów MRD(-) z grupy standardowego ryzyka wg klasycznych kryteriów. Obejmuje doustne leki: merkaptopuryna w dawce 90 mg/m² – stale + metotreksat 15 mg/m² co tydzień. W odstępach 6-tygodniowych stosowane są dożylnie – winkrystyna 2 mg+epirubi-

cyna 50 mg/m² (≥ 35. r.ż., 40 mg/m²) oraz prednizon doustnie przez 7 dni w dawkach jak w indukcji.

W przypadkach z obecnością czynników wysokiego ryzyka nawrotu rekomendowane jest przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego albo w razie braku dawcy autoprzeszczepienie (ważne, by komórki krwiotwórcze do autoprzeszczepu uzyskano w fazie MRD ujemnej) (26).

Leczenie OBL u dorosłych pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u 74-92% chorych, a 5-letnie przeżycie całkowite (OS) utrzymuje się na poziomie ok. 37%. Opublikowane wyniki stosowanego w Polsce leczenia wg PALG ALL 4-2002 wykazały, że obecność MRD po leczeniu indukującym okazuje się być niezależnym czynnikiem prognostycznym co do występowania nawrotów i OS. Potwierdzono, że w planowaniu leczenia szczególnie ważną rolę odgrywa monitorowanie MRD, które może być prowadzone metodą immunofenotypizacji (27). Protokół PALG ALL 5-2007, który jest stosowany od 2008 roku (w skrócie przedstawiony powyżej) przewiduje indywidualizację stosowanej terapii dostosowując jej siłę i rodzaj do szacowanego ryzyka nawrotu, uwzględniając status MRD poniżej 0,1% ocenianej metodą fenotypową po indukcji i konsolidacji.

Leczenie chorych w tzw. starszej grupie wiekowej

Protokoły dla starszej grupy wiekowej (> 55 (60) lat) przewidują stosowanie leków o ograniczonej toksyczności (28). W protokołach European Leukemia Net (www.palg.pl) u chorych z postacią Ph(BCR-ABL) ujemną, przewiduje się w fazie indukcji stosowanie skojarzonego zestawu leków: deksametazon+idarubicyna+winkrystyna+cyklofosfamid; w konsolidacji: metotreksat, asparaginaza i wysokie dawki arabinozydu cytozyny, a w terapii podtrzymującej: deksametazon, winkrystyna, metotreksat i merkaptopuryna. W określonych wskazaniach kieruje się chorego do alloprzeszczepienia szpiku z niemieloablacyjnym przygotowaniem.

LECZENIE OBL FILADELFIA DODATNIEJ

Leczenie przypadków OBL z obecnym chromosomem Filadelfia, (BCR-ABL +) zarówno u chorych do 55. (60.) roku życia, jak i powyżej tego wieku powinno zawsze być oparte o skojarzone stosowanie blokerów kinazy tyrozynowej razem z chemioterapią. U chorych w wieku < 55 (60) lat, w OBL BCR-ABL+ imatinib w dawce 600 mg/dobę jest kojarzony w indukcji z winkrystyną i deksametazonem, w konsolidacji – z metotreksatem, asparaginazą i wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny, a w podtrzymywaniu remisji, jeżeli nie zastosowano alloprzeszczepienia, stosowany jest z deksametazonem i winkrystyną. Podawanie imatinibu jest rekomendowane w pierwszej linii leczenia, w drugiej linii dobre efekty uzyskano przy stosowaniu dasatynibu (12). W przypadkach wystąpienia toksycz-

ności podczas prowadzenia terapii skojarzonej należy utrzymać dawkę blokera kinazy tyrozynowej natomiast zredukować chemioterapię. Zawsze w OBL BCR-ABL+ trzeba rozważać wczesną kwalifikację do allogenicznego przeszczepienia szpiku.

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE

W bezpiecznym stosowaniu intensywnego leczenia pomocne są cytokiny (G-CSF podawany jako profilaktyka pierwotna i wtórna) (29) oraz optymalne leczenie wspomagające, które powinno być prowadzone wg zasad dostosowanych indywidualnie do programu chemioterapii.

PRZESZCZEPIENIA SZPIKU W LECZENIU OBL

Korzyści stosowania przeszczepiania allogenicznego szpiku w leczeniu OBL u dorosłych nie budzą wątpliwości (30). W przypadkach z wysokim ryzykiem nawrotu zalecane jest wykonywanie tego zabiegu już w pierwszej remisji (26), z przygotowaniem mieloablacyjnym lub, głównie u osób starszych, z kondycjonowaniem o ograniczonej toksyczności (31, 32). Zastosowanie napromieniania całego ciała (TBI) w leczeniu warunkującym przeszczep okazało się mieć znamienny wpływ na wydłużenie EFS i wykazywać korzystny wpływ (choć bez znamienności statystycznej) na przeżycie całkowite w porównaniu z leczeniem kondycjonującym z zastosowaniem busulfanu (33). U dorosłych możliwe jest również użycie do przeszczepu komórek krwiotwórczych z krwi pępowinowej (34).

PERSPEKTYWY

Rozważając nowe możliwości terapii OBL u dorosłych oprócz rozwoju i postępu w zakresie chemiotera-

pii (Clofarabina, Nelarabina, Forodezyna) metod transplantacji szpiku na podkreślenie zasługują możliwości wykorzystania tzw. terapii celowanych, a szczególnie stosowanie przeciwciał monoklonalnych. Aktualne doniesienia uzasadniają racjonalne podstawy stosowania alemtuzumabu i rituximabu (35), a nowe generacje przeciwciał tzw. bispecyficznych (do grupy tej należy Blinatumomab) lecząc MRD mogą mieć korzystny wpływ na wydłużenie OS.

PODSUMOWANIE

1. Współczesna diagnostyka OBL wykorzystuje metody cytomorfologicznej oceny krwi i szpiku, immunofenotypizację komórek, klasyczną cytogenetykę oraz metody badań biomolekularnych. W ośrodku hematologicznym w Polsce jest możliwe ustalenie diagnozy OBL według klasyfikacji WHO 2008.

2. Klasyczne czynniki ryzyka jakkolwiek są nadal określane, tracą na znaczeniu przy ustaleniu strategii leczenia wobec udokumentowanego znaczenia prognostycznego MRD. W standardowej terapii OBL należy określać status MRD po indukcji oraz po konsolidacji.

3. Rozpoznanie OBL z t(9;22) czyli BCR-ABL+, jest wskazaniem do równoczesnego stosowania blokerów kinazy tyrozynowej i chemioterapii oraz do wczesnego poszukiwania dawcy do alloprzeszczepienia szpiku.

4. Przypadki MRD dodatnie, wysokiego ryzyka, w pełni uzasadniają zastosowanie alloprzeszczepienia komórek krwiotwórczych w CR1. Autologiczne przeszczepienia mogą być zalecane w przypadkach MRD negatywnych zarówno u chorych ze standardowym, jak i wysokim ryzykiem.

PIŚMIENNICTWO

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4-th edition. Red., S.H.Swerdlow i wsp., Wyd. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2008; 157-178.
2. Hoelzer D: Acute lymphoblastic leukaemia in adults. in L.Degos, D.C. Linch, B. Lowenberg editors. Textbook of Malignant Haematology, M. Dunitz Ltd, UK 1999; 539-562.
3. Bromberg JE, Breems DA, Kraan J et al.: CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007; 68: 1674-9.
4. Campana D: Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010, ASH Education Program Book, 7-12.
5. Stow P, Key L, Chen X et al.: Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115: 465-4663.
6. Rhein P, Mitlohner R, Basso G et al.: CD11b is a therapy resistance – and minimal residual disease-specific marker in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115: 3763-3771
7. Conter V, Bartram CR, Valsecchi M et al.: Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115: 3206-3214.
8. Hołowiecki J, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S et al.: Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol* 2008; 142: 227-37.
9. Giebel S, Krawczyk-Kuliś M, Kyrzcz-Krzemień S et al.: Could cytogenetics and minimal residual disease replace conventional risk criteria in adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukaemia? *Br J Haematol* 2009; 144: 970-2.
10. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al.: A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115: 206-214.
11. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, and Estrov Z: Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1998; 91: 3995-4019.
12. Tanguy-Schmidt A, de Labarthe A, Rousselot Ph et al.: Long-Term Results of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly-Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2009; (ASH Annual Meeting Abstr) 114: 3080.
13. Li Y, D Zou, Y Zhao J Wang, Qiu L: Clinical characteristics and treatment outcome of adult acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) using a modified Hyper-CVAD regimen. *Acta Haematol* 2009; 122: 23-26.
14. Kühnl A, Gökbüget N, Stroux A et al.: High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lympho-

- blastic leukemia. *Blood* 2010; 115: 3737-3744.
15. Ashworth TD, Pear WS, Chiang MY et al.: Deletion-based mechanisms of Notch 1 activation in T-ALL: key roles for RAG recombinase and a conserved internal translational start site in Notch 1. *Blood* 2010; 116: 5455-64.
 16. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al.: T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136-5145.
 17. Jeannot R, Mastio J, Macias-Garcia A et al.: Oncogenic activation of the Notch 1 gene by deletion of its promoter in Ikaros-deficient T-ALL. *Blood* 2010; 116: 5443-54.
 18. Rowe JM: Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2009; 144: 970-2.
 19. Rijnveld AW, van der Holt B, Daenen SMG J et al.: High Dose Intensive Chemotherapy, as Is Standard in Childhood Leukemia, Is Feasible and Efficacious in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) up to the Age of 40: Results From the Dutch-Belgian HOVON-70 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 323.
 20. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M et al.: and for the German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group.: 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.
 21. Stock W: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010, ASH Education Program Book 21-29.
 22. Haiat S, Marjanovic Z, Lapusan S et al.: Outcome of 40 adults aged from 18 to 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with double-delayed intensification pediatric protocol. *Leukemia Research* 2011; 35: 66-72.
 23. Piątkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kuliś M, Giebel S et al. of Polish Adult Leukemia Group. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 664-9.
 24. Giebel S, Krawczyk-Kuliś M, Adamczyk-Cioch M et al.: Profilaktyka i leczenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym w przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. Rekomendacje Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 356-361.
 25. Hołowiecka-Goral A, Hołowiecki J, Giebel S et al.: Liposomal cytarabine in advanced-stage acute lymphoblastic leukemia and aggressive lymphoma with central nervous system involvement: experience of the Polish Acute Leukemia Group. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 478-80.
 26. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al.: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-33.
 27. Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kuliś M et al.: on behalf of the Study Group for Adult ALL (EWALL) of the European Leukemia Net: Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1095-1101.
 28. Marks DI: Treating the "older" adult with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010, ASH Education Program Book 13-20.
 29. Giebel S, Hołowiecki J, Krawczyk-Kuliś M et al.: Impact of granulocyte colony stimulating factor administered during induction and consolidation of adults with acute lymphoblastic leukemia on survival: long-term follow-up of the Polish adult leukemia group 4-96 study. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1050-3.
 30. Apperley J, Carreras E, Gluckman E et al.: Haematopoietic Stem Cell Transplantation. *The EBMT Handbook*. 5-th ed. ESH and EBMT Forum Service editore. Paris 2008; 372-79.
 31. Marks DI, Wang T, Pérez WS et al.: The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2008; 111: 4477-4489.
 32. Mohty M, Labopin M, Tabrizzi R et al.: Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303-306.
 33. Kalaycio M, Howell B, Rybicki L et al.: BU- vs TBI based conditioning for adult patients with ALL. *Bone Marrow Transplant* 2010; doi:10.1038/bmt.2010.314
 34. Bachanova V, Verneris MR, DeFor T et al.: Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood* 2009; 113: 2902-2905.
 35. Nijmeijer BA, van Schie MLJ, Halkes CJM et al.: A mechanistic rationale for combining alemtuzumab and rituximab in the treatment of ALL. *Blood* 2010; 116: 5930-40.

otrzymano/received: 04.05.2011
 zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:
 *Małgorzata Krawczyk-Kuliś
 Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
 ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
 tel: (32) 259-13-45, 602-535-704
 e-mail: klinhem@sum.edu.pl