

Agata Szłapińska

**Wpływ wybranych czynników prognostycznych oraz metod
terapeutycznych na wyniki leczenia ostrej białaczki
limfoblastycznej u dzieci i młodzieży**

Promotor:

Prof. dr hab. n.med. Katarzyna Derwich

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej
II Katedra Pediatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Poznań 2020

Bardzo dziękuję

Pani Profesor

Dr hab. n.med. Katarzynie Derwich

Za nieocenioną pomoc we wszystkich sferach
pracy zawodowej, w szczególności naukowej,
oraz motywację i poświęcony czas.

Spis treści

1	Wykaz skrótów	7
2	Wstęp	13
2.1	Ostra białaczka limfoblastyczna – definicja i epidemiologia	13
2.2	Etiologia ostrej białaczki limfoblastycznej.....	14
2.3	Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej	15
2.4	Aberracje genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz czynniki prognostyczne	17
2.5	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej.....	24
2.6	Wczesne i odległe powikłania leczenia	25
2.7	Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.....	27
2.8	Opieka nad pacjentami po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej.....	28
2.9	Ostra białaczka limfoblastyczna wśród młodzieży i młodych dorosłych (ang. adolescents and young adults, AYA)	28
2.10	Niemowlęca ostra białaczka limfoblastyczna.....	29
3	Cele pracy	31
4	Pacjenci i metody	33
4.1	Pacjenci.....	33
4.1.1	Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej	33
4.2	Metody	33
4.2.1	Rutynowa diagnostyka wstępna.....	33
4.2.2	Badanie immunologiczne szpiku kostnego.....	35
4.2.3	Badania genetyczne.....	35
4.2.4	Protokół terapeutyczny stosowany w badanej grupie	35
4.2.5	Ocena odpowiedzi na leczenie	45
4.2.6	Zdarzenia niekorzystne.....	45
4.2.7	Badanie ankietowe	46
4.2.8	Analiza statystyczna.....	47
4.2.9	Zgoda Komisji Bioetycznej	48
5	Wyniki.....	49
5.1	Wyniki – badanie pacjentów z ALL leczonych według ALL IC-BFM 2002	49
5.1.1	Diagnostyka wstępna	49
5.1.2	Ocena odpowiedzi na leczenie	54
5.1.3	Niepowodzenia leczenia	60
5.1.4	Zespół Downa a ALL.....	66

5.1.5	Leczenie: radioterapia i allo-HSCT	67
5.1.6	Długofalowe wyniki leczenia	69
5.2	Wyniki badania ankietowego	97
6	Dyskusja.....	107
6.1	Omówienie wyników pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych zgodnie z ALL IC-BFM 2002.....	107
6.2	Omówienie wyników badania ankietowego	121
7	Wnioski	127
8	Streszczenie.....	129
9	Summary.....	133
10	Spis tabel	137
11	Spis rycin.....	141
12	Piśmiennictwo	143
13	Aneksy	149
13.1	Aneks 1 – Badanie ankietowe.....	149
13.2	Aneks 2 – Wzór listu informacyjnego:.....	155

1 Wykaz skrótów

ABC – bezwzględna liczba blastów, ang. absolute blast count

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, ang. acute lymphoblastic leukemia

allo-HSCT – allogeniczna transplantacja szpiku kostnego, ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

AML – ostra białaczka szpikowa, ang. acute myeloid leukemia

ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside

AYA – młodzież i młodzi dorośli, ang. adolescents and young adults

BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

BCR-ABL – breakpoint cluster region-Abelson leukemia viral proto-oncogene

b.d. – brak danych

BM – szpik kostny, ang. bone marrow

CGH – porównawcza hybrydyzacja genomowa, ang. comparative genomic hybridization

CML – przewlekła białaczka szpikowa, ang. chronic myeloid leukemia

CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system

CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide

CR – całkowita remisja, ang. complete remission

DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone

DNR – daunorubicyna, ang. daunorubicin

DOX – doksorubicyna, ang. doxorubicin,

EsPhALL – European Intergroup Study on Treatment of Ph+ALL

ETO – etopozyd, ang. etoposide

FAB – French-American-British

FCM-MRD – minimalna choroba resztkowa oznaczana metodą immunologiczną, ang. fluorocytometric minimal residual disease

FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, ang. fluorescent in situ hybridization

HD-ARA-C – wysokodawkowa cytarabina, ang. high dose – cytarabine

HD-MTX – wysokodawkowy metotreksat, ang. high dose - methotrexate

Hgb – hemoglobina

HR – wysokie ryzyko, ang. high risk

GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi wątroby, ang. graft versus host disease

K – kobieta

KOHITP – Klinika Onkologii Hematologii i Transplantologii Pediatricznej

IFO – ifosfamid, ang. ifophosphamide

IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk

i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal

i.v. – dożylnie, ang. intravenous

L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase

LR – związany z białaczką, ang. leukemia related

M – mężczyzna

max – maksymalnie

med – mediana

min – minimalnie

MLL – mixed lineage leukemia

MMD – dawca częściowo niezgodny, ang. mismatched donor

MSD – zgodny dawca rodzinny, ang. matched sibling donor

MUD – zgodny dawca niespokrewniony, ang. matched unrelated donor

MODS – zespół niewydolności wielonarządowej, ang. multiple organ dysfunction syndrome

MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia

MPO – mieloperoksydaza

MR – średnie ryzyko, ang. medium risk

MRI – rezonans magnetyczny, ang. magnetic resonance imaging

MRD – minimalna choroba resztkowa, ang. minimal residual disease

MTX – metotreksat, ang. methotrexate

m.ż. – miesiąc życia

n – liczba pacjentów

neg – negatywny, ang. negative

non-R – nie związany, ang. non-related

NR – brak remisji, ang. no remission; pacjent nieodpowiadający na chemioterapię, ang. non responder

OZT – ostre zapalenie trzustki

Pos – pozytywny, ang. positive

PB – krew obwodowa, ang. peripheral blood

PCR-MRD – minimalna choroba resztkowa oznaczana metodą molekularną, ang. polymerase chain reaction minimal residual disease

pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń, ang. probability event free survival

Peg-L-ASP – pegylowana L-Asparaginaza

PGR – dobra odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone good response

PLT – płytki krwi, ang. platelets

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy (lub CSF – ang. cerebrospinal fluid)

p.o. – doustnie, łac. per os

pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. probability of overall survival

PPGLBC - Polska Pediatryczna Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków

PPR – zła odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone poor response

PR – odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone reponse

PRED – prednizon, ang. prednisone

pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

RBC – erytrocyty, ang. red blood cells

RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction

RTX – radioterapia

RQ-PCR – real-time quantitative polymerase chain reaction

r.ż. – rok życia

SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation

SE – błąd standardowy, ang. standard error

SMN – drugi nowotwór złośliwy, ang. second malignant neoplasm

strong pos – silnie dodatni, ang. strong positive

SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z linii limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

TK – tomografia komputerowa

TR – związany z leczeniem, ang. treatment related

WBC – leukocyty, ang. white blood count

weak pos - słabo dodatni, ang. weak positive

VCR – winkrystyna, ang. vincristine

VDS – windezyna, ang. vindesine

6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

6-TG – 6-tioguanina, ang. 6-thioguanine

2 Wstęp

2.1 Ostra białaczka limfoblastyczna – definicja i epidemiologia

Nowotwory u dzieci stanowią około 1% wszystkich chorób, rocznie w Polsce rozpoznaje się 1200 – 1300 nowych zachorowań. Do najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego należą choroby rozrostowe układu krwiotwórczego stanowiąc 28% wszystkich nowotworów. Najczęstszą postacią ostrej białaczki występującą w dzieciństwie jest ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL), ponieważ stanowi 80% wszystkich białaczek. Rocznie w Polsce diagnozuje się około 200 przypadków ALL u dzieci. Wskaźnik zachorowalności na ALL wynosi 35,4 na 1 milion dzieci rocznie, według Głównego Urzędu Statystycznego populacja dzieci w Polsce liczy około 6 milionów (dzieci w wieku 0 – 14 r.ż.). [1, 2, 3] Dla porównania w Stanach Zjednoczonych Ameryki notuje się 42 nowe zachorowania na ALL na 1 milion dzieci poniżej 15 roku życia, jednak populacja dzieci w wieku 0 – 17 lat w Stanach Zjednoczonych Ameryki jest dużo liczniejsza, ponieważ stanowi aż 73,8 milionów dzieci. [4, 5] Najwięcej zachorowań obserwuje się w grupie wiekowej między 2 a 5 r.ż., ponadto częściej chorują chłopcy (chłopcy - 45/1 000 000 vs dziewczynki 39/1 000 000). [4]

Ostra białaczka limfoblastyczna jest nowotworem złośliwym układu krwiotwórczego. Stanowi heterogenną grupę chorób charakteryzującą się występowaniem niedojrzałych komórek limfoidalnych w szpiku kostnym, krwi oraz tworzących nacieki w różnych organach. W wyniku zmian w genomie komórek odpowiedzialnych za prawidłową hematopoezę dochodzi do nieprawidłowości w przebiegu procesów proliferacji, różnicowania i dojrzewania komórek wywodzących się z multipotencjalnej komórki hematopoetycznej szpiku. [6] Transformacja nowotworowa może wystąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej, a powstałe nieprawidłowe komórki cechuje zwiększona proliferacja oraz oporność na apoptozę. Nadmierny, monoklonalny, niekontrolowany rozrost niedojrzałych prekursorów limfocytów B i T poprzez zasiedlanie szpiku kostnego i krwi obwodowej prowadzi do wyparcia prawidłowych linii krwiotworzenia. [2,6] Niepohamowany rozrost komórek nowotworowych polega na namnażaniu się jednego typu komórek (o określonym immunofenotypie), dlatego mówimy o rozroście monoklonalnym, który nie ulega mechanizmom regulacyjnym organizmu i uzyskuje przewagę nad innymi komórkami. [6]

2.2 Etiologia ostrej białaczki limfoblastycznej

Nie określono jednego czynnika etiologicznego wywołującego ostrą białaczkę limfoblastyczną. [6] Wystąpienie ALL u dziecka jest związane najczęściej z wieloma, niezależnymi i współdziałającymi czynnikami ryzyka, które powodują uszkodzenia genomu zdrowej komórki, w wyniku czego dochodzi do zaburzeń jej metabolizmu. [7] Do powstania nowotworu może dojść u osobników z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją i podatnością (ze zmianami genów kodujących), u których w czasie życia płodowego lub po urodzeniu zadziałają szkodliwe czynniki środowiskowe. [1, 8]

Do szkodliwych czynników środowiskowych można zaliczyć ekspozycję na promieniowanie jonizujące, środki chemiczne (m.in. benzen i inne policykliczne węglowodory aromatyczne), leki alkilujące i pochodne podofilotoksyny, spaliny oraz infekcje wirusowe i bakteryjne. [6, 8] Istnieją silne epidemiologiczne przesłanki, że infekcje w pierwszych latach życia mogą zwiększyć ryzyko zachorowania na ALL w dzieciństwie. [9]

Do znanych czynników ryzyka wystąpienia nowotworów należą także wrodzone zaburzenia genetyczne u dzieci z rozpoznaniem zespołu Downa, zespołu Klinefeltera, anemii Fanconiego, ataksji-teleangiektazji, zespołu Blooma, czy zespołu Nijmehen. Jednak stanowią one zaledwie kilka procent przypadków ALL. [6] Cechami sprzyjającymi powstawaniu mutacji w opisanych zespołach są zaburzenia prowadzące do niestabilności chromosomowej. [10]

Istotną rolę w patogenezie ALL przypisuje się zmianom w genomie komórek białaczkowych, co jest bardzo ważnym aspektem w zrozumieniu oraz poznaniu biologii ALL. Dlatego obecnie szeroko przeprowadzana jest analiza całego genomu. Pozwala ona na ocenę dziedzicznych oraz nabytych zmian w genomie, które mogą wpływać na wystąpienie choroby, a także na odpowiedź na leczenie, czy toksyczność w trakcie chemioterapii. [11] Rozwój ALL jest związany ze zmianami w genach krwiotwórczych komórek progenitorowych, odpowiedzialnych za różnicowanie w kierunku komórek linii B i T oraz powodujących niepoohamowaną proliferację i zaburzenia dojrzewania. [6] Proces leukemogenezy opiera się na schemacie dwóch postępujących po sobie mutacji. [12] Zgodnie z prowadzonymi obserwacjami pojedyncza zmiana nie jest wystarczającym czynnikiem do wywołania ALL, niezbędna jest kolejna, towarzysząca zmiana. Jako przykład podawana jest rearanżacja t(12;21), *ETV6-RUNX1*, która występuje u około 22% dzieci z ALL, a jest obecna już kilka lat przed rozpoznaniem białaczki.

Dopiero kolejna, towarzysząca mutacja w trakcie cyklu komórkowego spowoduje powstanie klonu komórek białaczkowych. [13] ALL z rearanżacją genu *MLL* (ang. mixed lineage leukemia) do wielu odmiennych loci stanowi wyjątek, ponieważ anomalie te są zmianami onkogennymi nie wymagającymi dodatkowych zdarzeń genomowych, a proces nowotworzenia zależy od zmian epigenetycznych. [6, 12]

Patogeneza ALL charakteryzuje się licznymi zaburzeniami genetycznymi obejmującymi mutacje punktowe, amplifikacje czy zaburzenia cytogenetyczne. Zaburzenia kariotypu dzielimy na aberracje strukturalne (translokacja, delecje, duplikacje, inwersje) oraz aberracje liczbowe, takie jak hiperdiploidia (> 50 chromosomów) i hipodiploidia (< 44 chromosomów). [6,13]

2.3 Klasyfikacja ostrej białaczki limfoblastycznej

W latach 70.-80. XX wieku opracowano pierwszy podział ostrej białaczki limfoblastycznej na podstawie morfologii blastów. Jest to klasyfikacja FAB (French-American-British). Na podstawie oceny wielkości komórek, postaci chromatyny jądrowej, kształtu jądra i jąderka, ilości cytoplazmy, wyróżnia się trzy typy ALL:

- limfoblasty L1 – 85% przypadków,
- limfoblasty L2 – 10 – 15% przypadków,
- limfoblasty L3 – 1 – 3% przypadków.

Wówczas istotnym badaniem mającym na celu różnicowanie między ALL a ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukemia, AML) była ocena reakcji na mieloperoksydazę (MPO), który w przypadku ALL wypada ujemnie. [1, 6]

Wraz z rozwojem cytometrii przepływowej stworzona została kolejna klasyfikacja w oparciu o immunofenotyp komórek blastycznych. Cytometria przepływowa polega na analizie płynnej próbki szpiku kostnego lub krwi obwodowej, która umożliwia rozróżnienie populacji komórek, głównie pod względem składu antygenowego (fenotypu). Do analizy wykorzystuje się zjawisko fluorescencji oraz rozdział oparty na różnej charakterystyce morfologicznej (wielkość, ziarnistość komórek), na podstawie zjawiska rozpraszania światła. Na tej podstawie rozróżniamy ALL z prekursorów limfocytów B (ang. B-cell precursor acute

lymphoblastic leukemia, BCP-ALL) oraz ALL z linii limfocytów T (ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL). BCP-ALL stanowi 85-87%, natomiast T-ALL to 13-15% ostrych białaczek limfoblastycznych. [14, 15] Aktualną, obowiązującą od 2016 roku, klasyfikację immunologiczną ALL przedstawia Tabela 1. Natomiast wykorzystywaną wcześniej klasyfikację immunologiczną ALL przedstawia Tabela 2.

Tabela 1. Klasyfikacja immunologiczna podtypów ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci wg WHO z 2016 roku opracowana przez AIEOP-BFM. [16]

Podtyp	Ekspresja antygenowa	Uwagi
B-I (pro-B)	CD10 ^{neg}	spełnione kryteria dla BCP-ALL
B-II (common)	CD10 ^{pos}	-
B-III (pre-B)	iIgM ^{pos}	CD10 ^{neg/weak pos}
B-IV (mature B)	łańcuch λ- lub κ ^{-pos}	może towarzyszyć blastom L1/L2 wg FAB
T-I (pro-T)	tylko iCD3 ^{pos} i CD7 ^{pos}	spełnione kryteria dla T-ALL
T-II (pre-T)	≥1 z CD2 ^{pos} , CD5 ^{pos} , CD8 ^{pos}	dopuszczalny powierzchniowy (s) CD3 ^{weak pos}
T-III (cortical T)	CD1a ^{pos}	może występować się sCD3 ^{weak}
T-IV (mature T)	CD1a ^{neg} i sCD3 ^{pos}	sCD3 ^{strong} lub sCD3 ^{weak pos} z TCR ^{pos}
ETP (tylko dodatkowo T-I lub T-II)	CD1a ^{neg} , CD8 ^{neg} , zwykle CD5 ^{neg/weak pos} i ≥1 ^{pos} z HLADR, CD11b, 13, 33, 34, 65, 117	jeśli CD5 ^{strong pos} : ≥2 ^{pos} z HLADR, CD11b, 13, 33, 34, 65, 117, może wystąpić sCD3 ^{weak pos}

Legenda: neg – negatywny, ang. negative; pos – pozytywny, ang. positive; strong pos – silnie pozytywny, ang. strong positive; weak pos – słabo pozytywny, ang. weak positive

Tabela 2. Klasyfikacja immunologiczna dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej. [14]

Typ białaczki	Ekspresja antygenowa
Pro-B ALL (B-I)	CD10–, cylgm–, slg i/lub cylgk– lub cylgl–
Common-B ALL (B-II)	CD10+, cylgm–, slg i/lub cylgk– lub cylgl–
Pre-B ALL (B-III)	CD10+, cylgm+, slg i/lub cylgk– lub cylgl–
Pro-T ALL (T-I)	CD7+, CD2–, CD5–, CD8–, CD1a–, TCRab–, TCRgd–
Pre-T ALL (T-II)	CD7+, CD2+, CD5+, CD8+, CD1a–, TCRab–, TCRgd–
Cortical-T ALL (T-III)	CD7+, CD2+, CD5+, CD8+, CD1a+, TCRab–, TCRgd–
a/b+mature-T ALL (T-IVa)	CD7+, CD2+, CD5+, CD8+, CD1a–, TCRab+, TCRgd–
g/d+mature-T ALL (T-IVb)	CD7+, CD2+, CD5+, CD8+, CD1a–, TCRab–, TCRgd+

Należy zwrócić uwagę na występującą w około 4% ostrą białaczkę o mieszanym fenotypie (ang. mixed phenotype acute leukemia, MPAL) wcześniej nazywaną białaczką bifenotypową. Do rozpoznania MPAL konieczne jest spełnienie poniższych kryteriów:

- 1) obecność dwóch odrębnych populacji blastów (T-ALL lub BCP-ALL oraz monoblasty),
- 2) obecność jednej linii blastów z koekspresją antygenów linii limfoidalnej B lub T oraz antygenów linii mieloidalnej,
- 3) lub z koekspresją antygenów monocytów. [15, 17]

2.4 Aberracje genetyczne w ostrej białaczce limfoblastycznej oraz czynniki prognostyczne

Aberracje genetyczne w komórkach białaczkowych występują u około 80% pacjentów z rozpoznaniem ALL. Mają one najczęściej charakter strukturalny lub liczbowy. [1] W przypadku BCP-ALL do często występujących zaburzeń genetycznych należą: hiperdiploidia ($\geq 51-60$ chromosomów), czy translokacja *TEL-AML*. W przypadku T-ALL są to mutacje aktywujące *NOTCH1* i delecje *CDKNA2A*. Zaburzenia genetyczne najczęściej stwierdzane w przypadku BCP-ALL oraz T-ALL przedstawia Tabela 3 i 4. [6]

Tabela 3. Zaburzenia genetyczne występujące w ostrej białaczce limfoblastycznej z prekursorów limfocytów B u dzieci. [6]

Zaburzenie genetyczne	Częstość występowania
t(9;22)(q34;q11.1) <i>BCR-ABL1</i>	3–5%
Rearanżacje genu <i>MLL</i>	5–8% (ok. 70% niemowląt; ok. 2% dzieci > 1. r.ż.)
iAMP21 (wewnątrzchromosomalna amplifikacja chromosomu 21)	2–3%
Delecje, mutacje aktywujące gen <i>IKZF1</i>	10%
Rearanżacje genu <i>CRLF2</i> (translokacje <i>CRLF2-IGHa</i> , <i>CRLF2-P2RY8</i>)	7%
Mutacje aktywujące w genach dla kinaz <i>JAK1</i> , <i>JAK2</i> , <i>JAK3</i>	1% (10% w HR)
Hipodiploidia (< 44 chromosomów)	1%
Hiperdiploidia ($\geq 51-60$ chromosomów)	20–30%
t(12;21)(p13;q22) <i>ETV6-RUNX1</i>	20–25%
t(1;19)(q23;p13.3) <i>TCF3-PBX1</i>	5–8%
Translokacje <i>IGHa</i> i genów rodziny <i>CEBP</i>	2–3%

Tabela 4. Zaburzenia genetyczne występujące w ostrej białaczce limfoblastycznej T-komórkowej u dzieci. [6]

Zaburzenie genetyczne	Częstość występowania
Translokacje onkogenów (<i>TLX1</i> , <i>TLX3</i> , <i>LMO1</i> , <i>LMO2</i> , <i>HOXA</i>) do <i>locus</i> genu <i>TCR</i> : t(11;14)(p15;q11), t(11;14)(p13;q11), t(1;14)(p34;q11), t(10;14)(q24;q11), t(7;10)(q35;q24), inv(7)(p15;q34)	40–50%
Del(1)(p32) z fuzją <i>SIL-TAL1</i>	10–30%
t(5;14)(q35;q32) z fuzją <i>TLX3-BCL11B</i>	20%
t(10;11)(p12;q14) z fuzją <i>PICALM-MLLT10</i>	10%
Rearanżacje genu <i>MLL</i> , np. <i>MLL-ENL-AF10</i>	5–10%
<i>NUP214-ABL1</i> amplifikacja episomalna <i>locus</i> 9p34	5–6%
Mutacje aktywujące <i>NOTCH1</i>	40–50%
Delecje <i>CDKN2A</i> (9p21)	60–70 %

Gen *MLL* wykryto w 1991 roku u pacjenta z ALL. Rearanżacje genu *MLL* mogą powstać już w okresie prenatalnym i być wystarczającym czynnikiem patogennym białaczki. Patomechanizm indukcji translokacji z udziałem genu *MLL* w czasie ciąży pozostaje niewyjaśniony. Wyróżniamy różne mutacje genu *MLL*, między innymi: translokacja t(11;19) z fuzją genów *MLL-ENL*, translokacja t(9;11) z fuzją genów *MLL-AF9*, czy występująca najczęściej u dzieci translokacja t(4;11) z fuzją genów *MLL-AF4*. [2] ALL z rearanżacją 11q23 jest charakterystyczna dla niemowlęcej ALL i może występować w 70-80% przypadków. [7,8] Wystąpienie genu *MLL* jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym. Dotyczy to głównie niemowląt z rozpoznaniem ALL z rearanżacją 11q23, które osiągają gorsze wyniki leczenia aniżeli starsze dzieci z ALL i z tą mutacją genu *MLL*. [2, 11]

Hipodiploidia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, wiąże się z gorszym rokowaniem (8-letnie przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń [ang. event free survival, EFS] na poziomie 38,3%). Nie stwierdzono różnicy w wynikach leczenia u pacjentów z prawie haploidalnym kariotypem (24 – 27 chromosomów), z niską hipodiploidią (33 – 39 chromosomów), czy z wysoką hipodiploidią (40 – 43 chromosomów). Jednak istotna różnica w wynikach leczenia obserwowana jest u pacjentów z hipodiploidią poniżej 44 chromosomów, a pacjentami z 44 chromosomami, na niekorzyść hipodiploidii < 44 chromosomów. [2]

Obecność chromosomu Philadelphia jest także niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W przypadku dzieci jest rzadką aberracją genetyczną (ok. 3-5% przypadków), jednak wraz z wiekiem obserwuje się częstsze występowanie tej mutacji (aż 20-30% przypadków ALL u dorosłych). Chromosom Philadelphia powstaje w wyniku translokacji pomiędzy chromosomem 9 i 22 (t[9,22][q34;q11]), co powoduje utworzenie fuzji genów nazywanych *BCR-ABL* (ang. breakpoint cluster region-Abelson leukemia viral proto-oncogene). Powstałe w wyniku fuzji *BCR-ABL* białka to aktywne kinazy tyrozynowe, które są odpowiedzialne za pobudzanie komórek nowotworowych do wzrostu i proliferacji. Wyróżniamy białka o różnej wadze molekularnej. U większości pacjentów z ALL obecna jest ekspresja białka 190-kDa protein (p190), u innych pacjentów stwierdza się ekspresję białka 210-kDa (p210), którą często opisuje się w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (ang. chronic myeloid leukemia, CML). [18] Rola chromosomu Philadelphia jako niekorzystnego czynnika rokowniczego ulega zmianie na przestrzeni lat. Przed wprowadzeniem do leczenia inhibitorów kinazy tyrozynowej 5-letniego EFS wynosiło 38%. Obecnie przy użyciu leczenia celowanego 5-letnie EFS wynosi około 70%. [11]

BCR-ABL1-like ALL to podtyp wysokiego ryzyka ALL, w którym występuje profil ekspresji genów podobny do pacjentów z fuzją *BCR-ABL*, jednak bez obecności białka fuzyjnego *BCR-ABL*, oraz delecje i mutacje w genie *IKZF1*. [11, 19] Ponadto u tych dzieci występują rearanżacje chromosomalne oraz mutacje odpowiedzialne za zaburzenia regulacji genów receptorów cytokinowych i kinazy tyrozynowej. [19] Podobnie jak w przypadku chromosomu Philadelphia, występowanie *BCR-ABL1-like* ALL jest częstsze u młodzieży i młodych dorosłych (27%) aniżeli u dzieci (10%). [19] Pacjentów z *BCR-ALBL1-like* ALL charakteryzuje chemiooporność na daunorubicynę (ang. danunorubicin, DNR) oraz L-asparaginazę (ang. L-asparaginase, L-ASP), wysoki poziom MRD po leczeniu indukcyjnym oraz złe wyniki leczenia. [11]

Liczne badania potwierdzają, że gen *IKZF1* jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w ALL. Gen *IKZF1* koduje czynnik transkrypcyjny IKAROS, który jest regulatorem transkrypcji w procesie różnicowania wszystkich linii limfoidalnych oraz modelowania chromatyny. [12] U około 80% pacjentów z translokacją *BCR-ABL1* oraz u około 30% dzieci w grupie wysokiego ryzyka BCP-ALL stwierdzano delecje i mutacje punktowe w genie *IKZF-1*. W tej grupie

pacjentów stwierdzano podwyższony poziom MRD w 29. dobie leczenia oraz wyższe ryzyko wznowy. [6, 12]

Fuzja z genem TCF3 może być zarówno czynnikiem korzystnego rokowania, jak i niekorzystnego. Translokacja t(1;19), w której dochodzi do fuzji genów TCF3 oraz PBX1 uznaje się za korzystny czynnik prognostyczny. Fuzja występuje u około 5-10% pacjentów z BCP-ALL (szczególnie pre-B-ALL). Translokacja *TCF3-PBX1* to połączenie domeny aktywującej transkrypcję czynnika transkrypcyjnego TCF3 dla rozwoju limfocytów B z domeną wiążącą DNA PBX1. 5-letni pEFS pacjentów z powyższą translokacją osiąga nawet 78-85%. Translokacja t(17;19)(q22;p13) powodująca fuzję genów *TCF3-HLF* występuje u mniej niż 1% dzieci z rozpoznaniem ALL. Ten rzadki podtyp ALL wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem, wysokim ryzykiem wznowy, a nawet zgonem w ciągu dwóch lat od diagnozy. [20] Oba czynniki prognostyczne zostały ujęte w nowym protokole terapeutycznym dla ALL – AIEOP-BFM ALL 2017.

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest również ALL rozpoznana u pacjenta z zespołem Downa, która wiąże się z większym ryzykiem wznowy oraz zgonu z powodu powikłań związanych z leczeniem. U pacjentów z ALL i zespołem Downa rzadziej występują czynniki dobrego rokowania, fuzja *ETV-RUNX4* oraz wysoka hiperdiploidia, aniżeli u dzieci bez zespołu Downa, co może wpływać na wyższe ryzyko wznowy w tej populacji pacjentów. [11] W tej grupie dzieci u około 18% pacjentów obserwuje się mutacje w genie *JAK2 (R683)* oraz u około 60% występują rearanżacje w genie *CRLF2*. Współwystępowanie tych dwóch zmian, wywołuje nadekspresję *CRLF2*, co z kolei przejawia się aktywacją JAK-STAT i proliferacją komórek białaczkowych. [21]

ALL z limfocyta T należy do czynników niekorzystnego rokowania. Spośród wszystkich podtypów, cortical T-ALL wiąże się z lepszymi wynikami leczenia. Rozpoznaniu T-ALL częściej towarzyszy hiperleukocytoza, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz organomegalia. [22] U pacjentów z T-ALL częściej stwierdza się brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne oraz występowanie wznowy. Pomimo to źródła naukowe podają, że 5-letni pEFS w tej grupie pacjentów wynosi 76,7%. [11]

Glikokortykosteroidy są kluczowym lekiem w terapii ALL. Już w protokole terapeutycznym ALL BFM-83 odpowiedź na leczenie prednizonem (ang. prednisone, PRED) została uznana jako

czynnik prognostyczny dziecięcej ALL. Jednak dopiero w protokole ALL BFM-86 i ALL BFM-90 została zakwalifikowana jako czynnik stratyfikujący do grup ryzyka. Dobra odpowiedź na leczenie prednizonem (ang. prednisone good response, PGR) polega na stwierdzeniu bezwzględnej liczby blastów poniżej 1 G/l we krwi obwodowej w 8 dobie doustnej terapii prednizonem oraz jednej dawce dokanałowego metotreksatu (ang. methotrexate, MTX). Zła odpowiedź na leczenie prednizonem (ang. prednisone poor response, PPR), czyli obecność bezwzględnej liczby blastów powyżej 1 G/l w 8 dobie leczenia jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. PPR może dotyczyć nawet 20% pacjentów z rozpoznaniem ALL oraz częścię dotyczy pacjentów z T-ALL i hiperleukocytozą w chwili rozpoznania. [23]

Niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest brak odpowiedzi na leczenie indukcyjne, czyli brak remisji w 33 dobie chemioterapii. Niepowodzenie leczenia indukcyjnego występuje u 2-3% pacjentów z ALL. Dla tej grupy pacjentów charakterystyczne jest współwystępowanie także innych czynników ryzyka, takich jak starszy wiek, wysoka liczba leukocytów przy rozpoznaniu, T-ALL, czy fuzja genów *BCR-ABL*. [11]

W odróżnieniu do powyższych aberracji chromosomowych translokacja t(12;21), powodująca fuzję genów *TEL-AML* (inaczej nazywaną *ETV6-RUNX1*) należy do korzystnych czynników prognostycznych. Jest charakterystyczna dla młodszych dzieci i częściej występuje w przypadku BCP-ALL z ekspresją CD10. [24] Wraz z rozwojem techniki FISH (ang. fluorescent in situ hybridization) wykrywalność tej mutacji zwiększyła się (wcześniej około 0,05% dzieci przy ocenie kariotypu). Obecnie mutacja *TEL-AML* jest stwierdzana u około 17% dzieci z ALL, natomiast w przypadku BCP-ALL jest to około 21%. [25]

Minimalna choroba resztkowa (ang. minimal residual disease, MRD) jest to określenie komórek białaczkowych, które w śladowej ilości przetrwały leczenie przeciwnowotworowe. [26] Zarówno metoda molekularna RQ-PCR (ang. real-time quantitative polymerase chain reaction) jak i metoda immunologiczna cytometrii przepływowej są bardzo czułymi metodami diagnostyki oraz oceny remisji. [26,27] Oznaczenie MRD pod koniec leczenia indukcyjnego ma większą wartość prognostyczną niż kryteria oceniane na początku leczenia (takie jak wiek, leukocytoza, immunofenotyp, aberracje chromosomowe, ocena steroidowrażliwości). Wykazano, że obniżanie się poziomu MRD w trakcie leczenia do zera wiąże się z dobrym rokowaniem, natomiast utrzymywanie się jego wysokich wartości może prowadzić do

wznowy. Dlatego dąży się do zmniejszenia intensywności leczenia u dzieci z niewykrywalnym MRD po indukcji leczenia, a intensyfikację leczenia u pacjentów z wykrywalnym MRD w tym samym czasie. [26] Badanie MRD pozwala na dokładną stratyfikację pacjentów do grup ryzyka oraz indywidualizację leczenia. [27] Dlatego MRD jest uznanym na całym świecie niezależnym i nadrzędnym czynnikiem prognostycznym w leczeniu ALL. W Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) metoda immunologiczna MRD została wprowadzona wraz z protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2009 od 2011 roku. [11, 26, 27] Natomiast metoda molekularna MRD (PCR-MRD) w Polsce jest stosowana od 2018 roku wraz z wdrożeniem protokołu terapeutycznego AIEOP-BFM ALL 2017. [28]

Do innych, aczkolwiek nie uwzględnianych jeszcze w protokołach terapeutycznych, czynników prognostycznych należą genomowe determinanty lekooporności oraz genomowe determinanty toksyczności leków. Przy użyciu analizy ekspresji mRNA całego genomu, w przypadku niektórych genów w komórkach białaczkowych, można określić wrażliwość na glikokortykosteroidy, winkrystynę (ang. vincristine, VCR), DNR, L-ASP, odpowiedź na wysoką dawkę MTX, czy krzyżową lekooporność. Ta wiedza pozwala na dopasowanie leczenia oraz dawkowania leków w zależności od podtypu ALL. [11] A co za tym idzie na zwiększenie efektywności leczenia ALL. Dzięki ocenie genomu możliwe jest także określenie prawdopodobieństwa wystąpienia polekowej toksyczności, a w szczególności wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu L-ASP oraz toksyczności po MTX, czy opóźnionej eliminacji tego leku z organizmu. Przykładami wrodzonej zmienności genomowej, które wpływają na nasiloną toksyczność leczenia są: asocjacje genu *TPMT* oraz *NUDT15* i związana z nimi mielosupresja wyindukowana tiopuryną; polimorfizm *CEP72* powodujący neuropatię obwodową po podaniu VCR; polimorfizm *CRHR1* i obniżenie gęstości kości w trakcie glikokortykosteroidoterapii. [11] Znajomość powyższych zmian w genomie pozwala na dopasowanie leczenia do pacjenta i może stanowić istotny czynnik prognostyczny.

Na podstawie obecności lub braku czynników zarówno dobrego lub złego rokowania, pacjentów z ALL przydziela się do grup ryzyka. Z uwagi na postęp w diagnostyce i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie ALL, na przestrzeni lat zmieniały się kryteria stratyfikacyjne do grup ryzyka. Według poprzednich schematów leczenia pacjentów przydzielano do trzech grup ryzyka (nie uwzględniając immunofenotypu ALL): standardowego, pośredniego lub wysokiego. Ponadto w protokole ALL IC-BFM 2002 poszerzono kryteria o zaburzenia genetyczne (*BCR-ABL*,

MLL-AF4), natomiast w protokole ALL IC-BFM 2009 o ocenę remisji przy użyciu FCM-MRD. Aktualnie do kryteriów stratyfikacyjnych należą także: PCR-MRD, aberracje *TCF3-HLF*, *TEL-AML*, *TCF3-PBX1*, *IKZF1*. [29,30]

Porównanie kryteriów stratyfikacyjnych do grup ryzyka wg ALL IC-BFM 2002 i 2009 przedstawia Tabela 5. Natomiast zebrane czynniki korzystnego i niekorzystnego rokowania przedstawia Tabela 6.

Tabela 5. Porównanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka wg ALL IC-BFM 2002 i 2009. Zmiany w stosunku do poprzedniego protokołu zostały zaznaczone pogrubieniem. [29, 30]

Grupa ryzyka		Kryteria	
SR	ALL IC-BFM 2002	1. PB w 8 dobie < 1 G/l blastów 2. i wiek ≥ 1 r.ż. – < 6 r.ż., 3. i WBC < 20 G/l przy rozpoznaniu 4. i w 15 dobie szpik M1/ M2 5. i w 33 dobie szpik M1	Spełnione muszą być wszystkie kryteria.
	ALL IC-BFM 2009	1. PB w 8 dobie < 1 G/l blastów 2. i wiek ≥ 1 r.ż. – < 6 r.ż., 3. i WBC < 20 G/l przy rozpoznaniu 4. i w dobie 15 MRD < 0,1% lub szpik M1/M2 5. i w dobie 33 szpik M1	Spełnione muszą być wszystkie kryteria.
IR	ALL IC-BFM 2002	1. PB w dobie 8 < 1 G/l blastów 2. i wiek ≥ 6 r.ż. i/lub WBC przy rozpoznaniu ≥ 20 G/l 3. i w dobie 15 szpik M1/ M2 4. i w dobie 33 szpik M1	LUB Dwa kryteria SR, ale 1. w 15 dobie szpik M3 2. i w 33 dobie szpik M1
	ALL IC-BFM 2009		Wszyscy pacjenci, którzy nie spełniają kryteriów dla grupy SR i HR.
	ALL IC-BFM 2002	1. IR i szpik M3 w dobie 15 2. PB w dobie 8 ≥ 1 G/l blastów 3. w dobie 33 szpik M2 lub M3 4. Translokacja <i>BCR-ABL</i> [t(9;22)] lub <i>MLL-AF4</i> [t(4;11)]	Spełnione jest co najmniej jedno z kryteriów.

HR	ALL IC-BFM 2009	1. w dobie 15 IR i MRD > 10% lub szpik M3 2. w dobie 15SR i MRD >10% 3. PB w dobie $8 \geq 1$ G/l blastów 4. W dobie 33 szpik M2 lub M3 5. Translokacja <i>BCR-ABL</i> [t(9;22)] lub <i>MLL-AF4</i> [t(4;11)] 6. Hipodiploidia ≤ 44	Spełnione jest co najmniej jedno z kryteriów.
-----------	--------------------	---	---

Legenda: HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; MRD – minimalna choroba resztkowa, ang. minimal residual disease; PB – krew obwodowa, ang. peripheral blood; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk, szpik M1 - < 5% blastów w szpiku kostnym; szpik M2 - $\geq 5 - < 25$ blastów w szpiku kostnym; szpik M3 - ≥ 25 blastów w szpiku kostnym; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 6. Zebrane czynniki korzystnego i niekorzystnego rokowania ALL. [1]

Czynnik prognostyczny	Korzystny	Niekorzystny
Klasyfikacja wg FAB	L1	L2, L3
Immunofenotyp - pro-B ALL - T-ALL	nie nie	tak tak
WBC przy rozpoznaniu (G/l)	<20	≥ 20
Wiek	1 – 10 lat	>10 lat
ABC w 8 dobie leczenia (G/l)	<1	≥ 1
Ploidia	Hiperploidia (>50 chromosomów)	Hipoploidia (< 44 chromosomów)
Translokacje t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i> t(4;11)/ <i>MLL-AF4</i>	nie nie	tak tak
MRD po zakończeniu leczenia indukcyjnego	<0,01%	$\geq 0,01\%$
Remisja o czasie (33. doba leczenia indukcyjnego)	Tak	Nie

Legenda: ABC – bezwzględna liczba blastów, ang. absolute blast count, FAB – French-American-British; MRD – minimalna choroba resztkowa, ang. minimal residual disease; pro-B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna pro-B; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T

2.5 Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej

Obecnie leczenie ALL u dzieci w ramach PPGLBC jest prowadzone zgodnie z międzynarodowym, ujednoczonym protokołem terapeutycznym AIEOP-BFM ALL 2017. W latach 1994 – 2002 pacjenci z rozpoznaniem ALL byli leczeni w oparciu Protokół ALL-BFM

90 (dla grup SR i MR) oraz New York (dla grupy HR). Następnie w latach 2002 – 2012 ALL IC-BFM 2002, natomiast w latach 2012-2018 według schematu ALL IC-BFM 2009.

Proces terapeutyczny ALL jest realizowany w oparciu o wielolekową chemioterapię (leki podawane drogą dożylną, doustną i dokanałową), w niektórych przypadkach niezbędna jest radioterapia ośrodkowego układu nerwowego, czy allogeniczna transplantacja szpiku kostnego (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT). Intensywność leczenia oraz wysokość dawek cytostatyków są uzależnione od grupy ryzyka oraz stopnia zaawansowania choroby.

Należy zwrócić uwagę na leczenie celowane w przypadku ALL z fuzją genów *BCR-ABL*. Tacy pacjenci objęci są leczeniem według innego schematu terapeutycznego tak zwanego EsPhALL (European Intergroup Study on Treatment of Ph+ALL with IMATINIB). Powyższy protokół oprócz konwencjonalnej chemioterapii zakłada podaż inhibitora kinazy tyrozynowej, czyli imatynibu w dawce 300 mg/m²/dobę p.o. [31]

Szczegółowy opis Protokołu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002 został zawarty w dziale „Pacjenci i metody”.

2.6 Wczesne i odległe powikłania leczenia

Powikłania są ubocznym efektem leczenia przeciwnowotworowego wpływającym na rokowanie pacjenta oraz jakość życia ozdrowieńców. Wczesne powikłania (obserwowane w trakcie realizacji chemioterapii wielolekowej) mogą niekorzystnie oddziaływać na efekt terapeutyczny prowadzonego leczenia, a w szczególności na uzyskanie przez dziecko remisji o czasie. Dlatego konieczne jest szybkie rozpoznawanie i leczenie wczesnych powikłań leczenia, które zostały wyszczególnione w Tabeli 7. [32] Grupa pacjentów z ALL wymaga skrupulatnego monitorowania oraz terapii odległych następstw choroby i leczenia przeciwnowotworowego. Konsekwencją przebytej choroby i jej leczenia (chemioterapia, radioterapia, zabiegi chirurgiczne) mogą być odległe i późne następstwa leczenia, które pojawiają się wiele lat po zakończonym leczeniu w dzieciństwie. Późne powikłania leczenia także przedstawia Tabela 7. [33]

Tabela 7. Wczesne i odległe powikłania leczenia ALL. [32]

Powikłania wczesne	Powikłania odległe
<ul style="list-style-type: none"> • infekcyjne (zakażenia oportunistyczne) • toksyczne (mukotoksyczność, hepatopatia, biegunka, nudności i wymioty) • koagulologiczne • endokrynologiczne (cukrzyca) • krążeniowe (nadciśnienie tętnicze) 	<ul style="list-style-type: none"> • krążeniowe (niewydolność serca, zaburzenia kurczliwości, zaburzenia rytmu) • oddechowe (nawracający kaszel, duszność) • endokrynologicznego (cukrzyca, bezpłodność, osteoporoza, niedoczynność tarczycy, zaburzenia wzrastania) • ze strony układu moczowego (zaburzenie czynności nerek prowadzące do niewydolności nerek) • ze strony układu pokarmowego (próchnica zębów, przewlekłe zapalenie jelit, marskość wątroby) • ze strony układu nerwowego (zaburzenia neuropoznawcze, neuropatia) • zaburzenia słuchu, wzroku • wtórne nowotwory

Zwraca uwagę związek częstości występowania powikłań leczenia z wiekiem pacjenta oraz intensywnością leczenia. Istotnie częściej zdarzenia niepożądane notuje się u dzieci powyżej 10 roku życia, co może być związane ze stratyfikacją do grup ryzyka. Według Houdgh i wsp. u pacjentów w wieku 1- 9 lat częściej występuje ostre zapalenie trzustki (OZT), infekcje bakteryjne, mukotoksyczności, hiperglikemia oraz encefalopatia indukowana podaniem MTX. Wraz

z wiekiem rośnie ryzyko pojawienia się zakrzepicy żył głębokich, zatorowości płucnej, psychozy indukowanej steroidami. Z podobną częstością, bez względu na wiek pacjenta, stwierdza się neurotoksyczność indukowaną VCR, nadwrażliwość na L-ASP oraz zakażenia cewnika centralnego. [34]

Działania niepożądane są ściśle związane z zastosowanymi cytostatykami, niektóre z nich powodują charakterystyczne powikłania. W przypadku L-ASP u 5 – 35% może wystąpić reakcja alergiczna, często obserwowane są zaburzenia koagulologiczne pod postacią

dysfunkcji produkcji anty- i prokoagulantów, obserwuje się również nieprawidłową funkcję trzustki (OZT, zaburzenie działania egzo- i endokrynnego trzustki). Cyklofosamid (ang. cyclophosphamide, CPM) podobnie jak ifosfamid (ang. ifosphamide, IFO) może powodować powikłania urologiczne i nefrologiczne (krwotoczne zapalenie pęcherza, zespół Fanconiego). Leczenie antracyklinami (DNR, dokсорubicyna, ang. doxorubicin, DOX) może być powikłane ostrą lub przewlekłą kardiotoxycnością z kardiomiopatią. W przypadku MTX często dochodzi do mukotoksycności, nefrotoksycności oraz neurotoksycności, która może objawiać się ostrą, podostrą i przewlekłą encefalopatią lub jedynie zaburzeniami widzenia. Terapia glikokortykosteroidami najczęściej wywołuje u pacjentów hiperglikemię, ale także indukuje wystąpienie zespołu Cushinga, nadciśnienia tętniczego, czy chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy. [30]

Chemioterapia predysponuje do wystąpienia drugiego/wtórnego nowotworu. Najczęściej jako wtórne nowotwory po zastosowanym leczeniu przeciwbiałaczkowym rozwijają się białaczki nielimfoblastyczne oraz raki pęcherza moczowego. Duże znaczenie ma wiek w chwili rozpoznania pierwszego nowotworu oraz rodzaj i dawki podawanych cytostatyków. Istotny wpływ na zwiększone ryzyko zachorowania na drugi nowotwór ma predyspozycja genetyczna (np. neurofibromatoza, zespół ataksja-teleangiektazja, zespół Li-Fraumeni), obciążenie w wywiadzie rodzinnym, czy zaburzenia immunologiczne po transplantacji szpiku kostnego. U pacjentów leczonych z powodu białaczki z towarzyszącą radioterapią ośrodkowego układu nerwowego najczęstszym drugim nowotworem są nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, których ryzyko wystąpienia wzrasta wraz z upływem lat. [33]

2.7 Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

W ostatnich dwudziestu latach nastąpił znaczny postęp w leczeniu ALL u dzieci. Obecnie 5-letnie EFS sięga 79%, a w wysoko rozwiniętych krajach przekracza nawet 90%. [29,7] Na sukces terapeutyczny składa się wiele czynników. Po pierwsze coraz lepsza stratyfikacja pacjentów do grup ryzyka przeprowadzona w oparciu o nowe czynniki korzystnego i niekorzystnego rokowania związana ze zrozumieniem biologii i przebiegu klinicznego ALL. Po drugie wprowadzenie czulszych metod oceny i monitorowania remisji choroby, co wiąże się z intensyfikacją i optymalizacją leczenia przeprowadzoną w oparciu o czynniki prognostyczne. Po trzecie doświadczenie zespołów terapeutycznych w prowadzeniu leczenia wspomagającego w oparciu o nowe leki, umiejętność zapobiegania i przeciwdziałania

powikłaniom leczenia, a także prowadzenie terapii w wyspecjalizowanych ośrodkach hematoonkologicznych dla dzieci.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest wznowa choroby. Wznowa rozpoznawana jest u około 13 – 15% dzieci z rozpoznaniem ALL. Drugą najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia ALL u dzieci są zgony, które występują u około 4 – 13,4% pacjentów z ALL. [35, 36]

2.8 Opieka nad pacjentami po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej

Dzięki postępowi w leczeniu ALL oraz osiągnięciu wysokiego odsetka pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej wytworzyła się nowa grupa pacjentów – tak zwanych ozdrowieńców. Są to zarówno dzieci po zakończonym leczeniu onkologicznym, jak i pacjenci dorośli, którzy po ukończeniu 18 roku życia nie mogą być już pod opieką lekarzy pediatrów. Ozdrowieńcy to grupa pacjentów szczególnych potrzeb. Po pierwsze są oni narażeni na wystąpienie odległych powikłań leczenia onkologicznego lub cierpią z powodu następstw wczesnych powikłań. Po drugie istnieje ryzyko wznowy choroby nowotworowej. W związku z powyższym wymagają częstszych wizyt kontrolnych, dostępu do lekarzy specjalistów, badań laboratoryjnych i obrazowych. Odrębnym problemem jest przejście pacjenta pediatrycznego pod opiekę lekarzy „dorosłych”, co często stwarza trudności zarówno organizacyjne, jak i psychologiczne.

2.9 Ostra białaczka limfoblastyczna wśród młodzieży i młodych dorosłych (ang. adolescents and young adults, AYA)

W literaturze od 2006r. funkcjonuje pojęcie AYA dotyczące nastolatków i młodych dorosłych, czyli grupy pacjentów w wieku 16 – 39 lat lub 15 – 30 lat, którzy stanowią wiekowy pomost pomiędzy dziećmi a osobami starszymi i jako odrębna grupa chorych są przedmiotem licznych badań i analiz. [37] W Polsce AYA to tak zwani pacjenci z „pogranicza” leczeni odrębnymi programami terapeutycznymi. Granica wieku między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi jest arbitralna i wynika z organizacji systemu ochrony zdrowia w Polsce. Pacjenci z rozpoznaniem ALL w wieku od 1 do 18 lat obecnie są leczeni wg protokołu terapeutycznego AIEOP-BFM ALL 2017 w ośrodkach pediatrycznych. Natomiast pacjenci dorośli (od 18 roku życia) są objęci leczeniem wg PALG ALL7, które prowadzone jest w ośrodkach hematoonkologicznych dla dorosłych.

Grupa AYA wzbudza szczególne zainteresowanie z uwagi na zauważalne różnice w etiologii, biologii i przebiegu leczenia ALL w tej grupie pacjentów. Pacjentów dorosłych z ALL cechuje częstsze występowanie czynników złego rokowania w porównaniu z pacjentami pediatrycznymi: hiperleukocytoza (WBC > 50 G/l), fenotyp T-ALL (20-25% dorosłych, 15% dzieci), obecność chromosomu Philadelphia (translokacja t(9;22) [*BCR-ABL*] 20-25% dorosłych, 3-5% dzieci). [38] U pacjentów dorosłych rzadziej niż u dzieci obserwuje się korzystne czynniki prognostyczne, takie jak: hiperploidia oraz fuzja genów *TEL-AML1* [t(12;21)]. [39] Wraz z wiekiem (już powyżej 10 r.ż.) wzrasta także tendencja do wielolekowej oporności blastów na chemioterapię, a szczególnie steroidów, antracyklin, 6-merkaptopuryny (ang. 6-mercaptopurine, 6-MP) oraz L-ASP. [37] Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych jest przyczyną częstszej kwalifikacji pacjentów dorosłych do grupy wysokiego ryzyka aniżeli pacjentów pediatrycznych. Tendencja ta znajduje odzwierciedlenie w gorszej odpowiedzi terapeutycznej na wczesnych etapach leczenia w tej grupie wiekowej chorych, u pacjentów dorosłych częściej obserwuje się glikokortykosteroidooporność oraz brak remisji w 15 dobie chemioterapii indukcyjnej. Ostatecznie całość przekłada się na gorsze wyniki leczenia AYA w porównaniu z dziećmi (5-letnie EFS 70-90% vs 30-40%). [37]

2.10 Niemowlęca ostra białaczka limfoblastyczna

Niemowlęca ALL stanowi poniżej 5% wszystkich nowych zachorowań ALL u dzieci i w 95% procentach wywodzi się z komórek prekursorowych limfocytów B. W niemowlęcej BCP-ALL charakterystyczny jest brak ekspresji antygenu CD10 na komórkach blastycznych oraz często stwierdza się koekspresję antygenów mieloidalnych CD13, CD15, CD33 i/lub CD65. Ponadto w 70-80% przypadkach niemowlęcej ALL stwierdzana jest rearanżacja genu *MLL* znajdującego się na chromosomie 11q23. ALL w tej grupie pacjentów cechuje znaczny stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz bardzo agresywny przebieg, zła odpowiedź na leczenie oraz gorsze wyniki leczenia (pEFS wynosi 28 – 54%). [2]

Niemowlęta z rozpoznaniem ALL w latach 2002 – 2012 były objęte leczeniem według odrębnego schematu terapeutycznego: Interfant-99 oraz Interfant-06. Dlatego pacjenci z tej grupy wiekowej nie zostali ujęci w rozprawie doktorskiej.

3 Cele pracy

3.1. Ocena wyników leczenia u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych w oparciu o protokół terapeutyczny ALL IC-BFM 2002 z uwzględnieniem niekorzystnych zdarzeń: wznowy choroby, zgony, drugi nowotwór.

3.2. Ocena wybranych czynników prognostycznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: wiek, liczba leukocytów, fenotyp i immunofenotyp ALL, zaburzenia genetyczne, remisja choroby i określenie ich wpływu na wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Identyfikacja czynników determinujących wystąpienie niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z ALL.

3.3. Analiza ostrej białaczki limfoblastycznej w grupie pacjentów z zespołem Downa.

3.4. Ocena wpływu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie na: aktualny stan zdrowia ozdowieńców z uwzględnieniem dobrostanu psychicznego, potrzeb w zakresie opieki lekarskiej oraz zidentyfikowanie problemów obecnych po zakończeniu opieki hematologa dziecięcego w oparciu o autorską ankietę.

3.5. Identyfikacja nowych czynników ryzyka rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej związanych z wywiadem okołoporodowym zebrany od ozdowieńców przy użyciu autorskiej ankiety.

4 Pacjenci i metody

4.1 Pacjenci

4.1.1 Charakterystyka pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej

W latach 2002 – 2012 w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej (KOHITP) Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera (Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu) ostrą białaczkę limfoblastyczną rozpoznano u 196 pacjentów w wieku od 1,1 do 17,9 lat (mediana 5,4 lat), którzy następnie zostali objęci leczeniem zgodnie ze schematem ALL IC-BFM 2002. Analizowana grupa obejmowała: 90 dziewcząt (45,9%) i 106 chłopców (54,1%). W chwili rozpoznania 111 (56,6%) pacjentów było w wieku < 6 lat (od 1,1 do 5,9 lat, mediana 3,3 lat), natomiast 85 (43,4%) ≥ 6 lat (od 6,2 do 17,9 lat, mediana 12 lat). W grupie < 6 lat było 54 dziewczynek (48,6%) i 57 chłopców (51,4%), a w grupie dzieci starszych, czyli ≥ 6 lat 36 dziewczynek (42,3%) i 49 chłopców (57,7%).

Rozpoznano następujące immunofenotypy ALL: ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B (n=173; 88,2%), ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T (n=17; 8,7%), ostra białaczka o mieszanym fenotypie (n=6; 3,1%). Pacjentów zakwalifikowano do grup ryzyka: standardowego (n=53; 27,2%), pośredniego (n=76; 39,0%), wysokiego (n=66; 33,8%). Jeden pacjent nie został zakwalifikowany do grupy ryzyka z powodu zgonu przed 33 dobą leczenia. W Tabeli 10 (Dział – Wyniki) zamieszczono rozkład wieku i płci pacjentów w odniesieniu do poszczególnych grup ryzyka. Do analizowanej grupy należało 4 pacjentów z rozpoznaniem zespołu Downa. Czas obserwacji wynosił od 0,5 do 187 miesięcy (mediana 99 miesięcy). Za początek obserwacji uznano dzień postawienia diagnozy, natomiast jako koniec obserwacji ustalono datę 01-12-2018.

4.2 Metody

4.2.1 Rutynowa diagnostyka wstępna

Ostrą białaczkę rozpoznawano po pozyskaniu szpiku kostnego na drodze biopsji aspiracyjnej przedniego lub tylnego górnego kolca biodrowego. Pobrany materiał analizowano poprzez ocenę mielogramu, badanie immunologiczne szpiku kostnego oraz badania cytogenetyczne. Zgodnie z ALL IC-BFM 2002 do rozpoznania ALL wymagane było stwierdzenie ≥ 25% blastów w szpiku kostnym.

W celu oceny stopnia zaawansowania choroby brano pod uwagę objawy, odchylenia w badaniu przedmiotowym, badaniach laboratoryjnych oraz badaniach obrazowych.

Wszystkim pacjentom wykonano:

- badania ultrasonograficzne jamy brzusznej, węzłów chłonnych oraz gonad (chłopcy),
- badania radiologiczne klatki piersiowej, nadgarstka ręki niedominującej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa, w celu weryfikacji lub poszerzenia diagnostyki badanie tomografii komputerowej (TK),
- badanie elektrokardiograficzne, ECHO serca.

Ponadto dla oceny zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przeprowadzono badania:

- badanie neurologiczne,
- badanie okulistyczne z oceną dna oka,
- badanie neuroobrazowe: TK głowy lub rezonans magnetyczny głowy (ang. magnetic resonance imaging, MRI),
- punkcja lędźwiowa z pobraniem PMR.

W zależności od zmian stwierdzanych w powyższych badaniach pacjentów kwalifikowano do trzech grup: CNS – 1, CNS – 2, CNS – 3. Kryteria zajęcia CNS przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Kryteria zajęcia ośrodkowego układu nerwowego według ALL IC-BFM 2002. [29]

CNS – 1	UJEMNY	<ul style="list-style-type: none"> • brak objawów klinicznych • brak zmian w badaniach neuroobrazowych (TK/MRI) • prawidłowy wynik oftalmoskopii • PMR bez blastów
CNS – 2	TRAUMATYCZNA PUNKCJA LĘDŹWIOWA	<ul style="list-style-type: none"> • blasty w PMR ze stosunkiem RBC:WBC \leq 100:1 w osadzie po zwirowaniu PMR z liczbą komórek \leq 5/μl • blasty w PMR ze stosunkiem RBC:WBC $>$ 100:1
CNS – 3	DODATNI	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w badaniu neuroobrazowym • lub/i obecność objawów klinicznych np. porażenie nerwów czaszkowych • lub/i izolowane zajęcie siatkówki • lub/i blasty w PMR $>$ 5/μl z czego większość stanowią blasty w preparacie cytospinowym

Legenda: CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; RBC – erytrocyty, ang. red blood cells; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

4.2.2 Badanie immunologiczne szpiku kostnego

Immunofenotyp blastów białaczkowych określano stosując standardowy panel przeciwciał monoklonalnych z wykorzystaniem cytofluorymetrii przepływowej. Oceniano powierzchniową ekspresję antygenów, jak i wewnątrzkomórkową. Jako dodatni antygen uznawano obecny na $\geq 20\%$ komórek blastycznych. W celu rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej z linii komórkowej B sprawdzano obecność następujących determinant antygenowych: intraCD79a, intraIgM, intraCD22, CD19, CD10, CD20, intraTdT, CD24; z linii komórkowej T: intraCD3, TCR, CD2, CD5, CD8, CD10, intraTdT, CD7, CD1a.

Badania immunologiczne szpiku kostnego były rutynowo wykonywane w Katedrze i Zakładzie Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Rokietnicka 50; 61-806 Poznań.

4.2.3 Badania genetyczne

W diagnostyce ALL niezbędne jest badanie cytogenetyczne całego kariotypu, które wykonywane jest metodą prążków G o wysokiej rozdzielczości. Badania genetyki molekularnej przeprowadzane były w oparciu o badanie RT-PCR (ang. Reverse Transcription-PCR), FISH (ang. Fluorescence in situ hybridization, fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*) lub CGH (ang. Comparative Genomic Hybridization, porównawcza hybrydyzacja genomowa). Dzięki genetyce molekularnej badano ważne prognostycznie geny fuzyjne (*BCR-ABL*, *MLL-AF4*, *TEL-AML*).

Badania genetyczne były rutynowo wykonywane w:

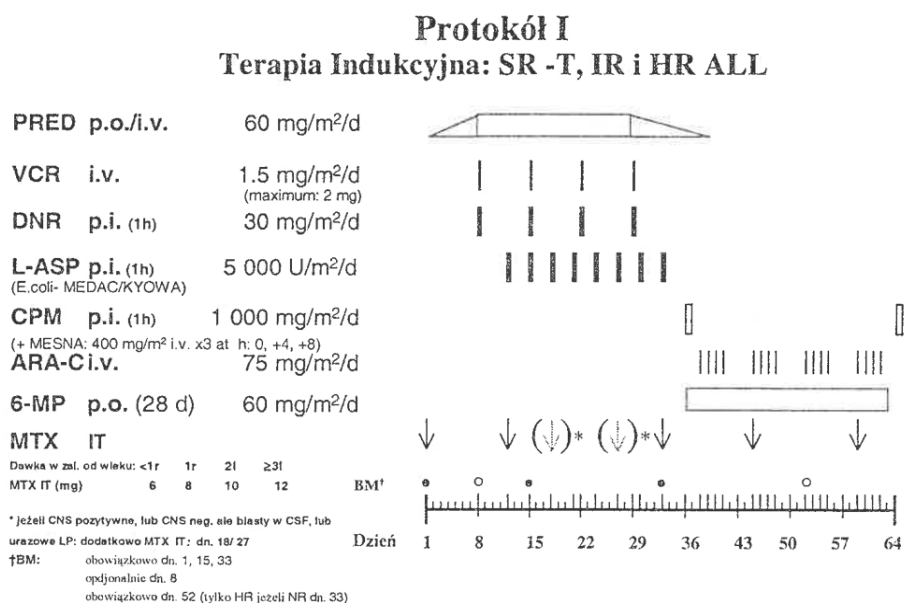
- *Zakładzie Diagnostyki Medycznej, ul Dobra 38, 60-595 Poznań;*
- *Zakładzie Genetyki Molekularnej i Klinicznej, Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań.*

4.2.4 Protokół terapeutyczny stosowany w badanej grupie

4.2.4.1 Protokół leczniczy ALL IC-BFM 2002

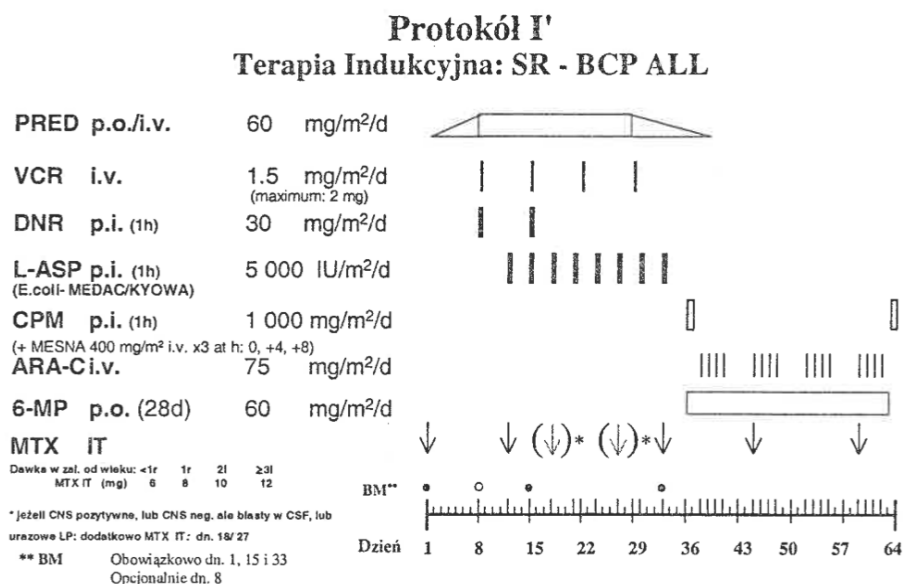
Leczenie ALL zgodnie z Protokołem ALL IC-BFM 2002 składało się z czterech etapów: indukcji, konsolidacji, reindukcji oraz chemioterapii podtrzymującej. Wszyscy pacjenci byli objęci

Rycina 2a. Chemioterapia indukcyjna – Protokół I według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide; CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy, ang. cerebrospinal fluid; d – dni; DNR – daunorubicyna, ang. daunorubicin; IT – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VCR – winkrystyna, ang. vincristine; 6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

Rycina 2b. Chemioterapia indukcyjna – Protokół I' według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide; CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy, ang. cerebrospinal fluid; d – dni; DNR – daunorubicyna, ang. daunorubicin; IT – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VCR – winkrystyna, ang. vincristine; 6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

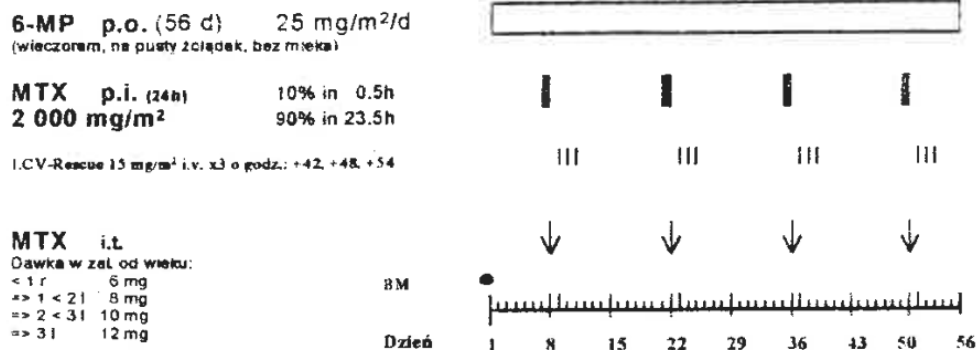
4.2.4.1.2 Konsolidacja (Protokół mM, M oraz bloki HR)

Pacjenci z SR/IR – BCP-ALL kontynuowali chemioterapię według Protokołu mM (Rycina 3), który opierał się na średniodawkowym MTX (2000mg/m²/d i.v.), 6-MP p.o. oraz MTX i.t. Natomiast pacjenci z SR/IR – T-ALL otrzymywali chemioterapię według Protokołu M (Rycina 4), czyli w oparciu o HD-MTX (5000 mg/m²/d i.v.), 6-MP p.o. oraz MTX i.t. Konsolidacja w grupach HR polegała na podaniu trzech bloków HR:

- Blok HR-1': deksametazon (ang. dexamethasone, DEXA) p.o., VCR, HD-ARA-C, HD-MTX, CPM, L-ASP i.v. oraz MTX/ARA-C/PRED i.t. (Rycina 5);
- Blok HR-2': DEXA p.o., VDS, HD-MTX, IFO, L-ASP, DNR i.v. oraz MTX/ARA-C/PRED i.t. (Rycina 6);
- Blok HR-3': DEXA p.o., HD-ARA-C, L-ASP, etopozyd (ang. etoposide, ETO), i.v. oraz MTX/ARA-C/PRED i.t. (Rycina 7).

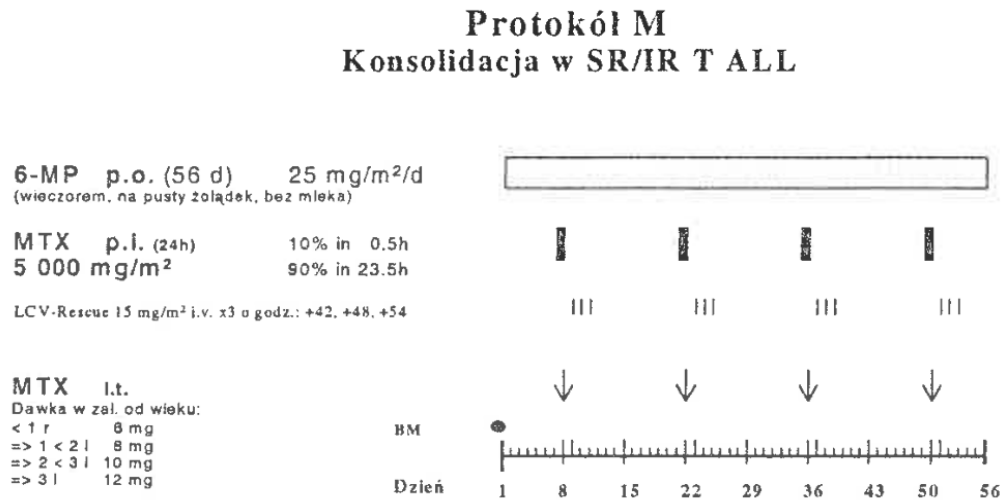
Rycina 3. Konsolidacja – Protokół mM według ALL IC-BFM 2002. [29]

Protokół mM Konsolidacja w SR/IR BCP ALL



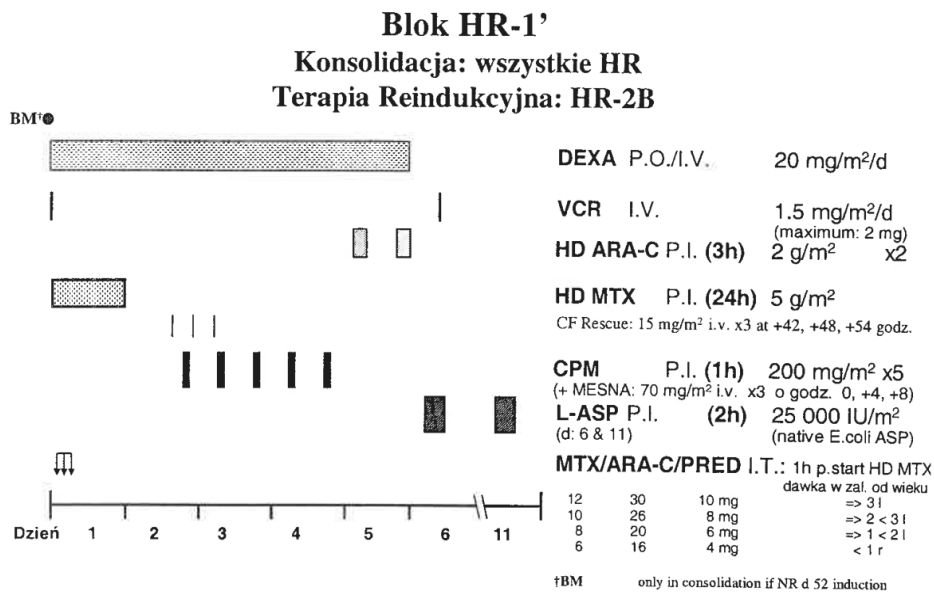
Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; d – dni; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; 6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

Rycina 4. Konsolidacja – Protokół M według ALL IC-BFM 2002. [29]



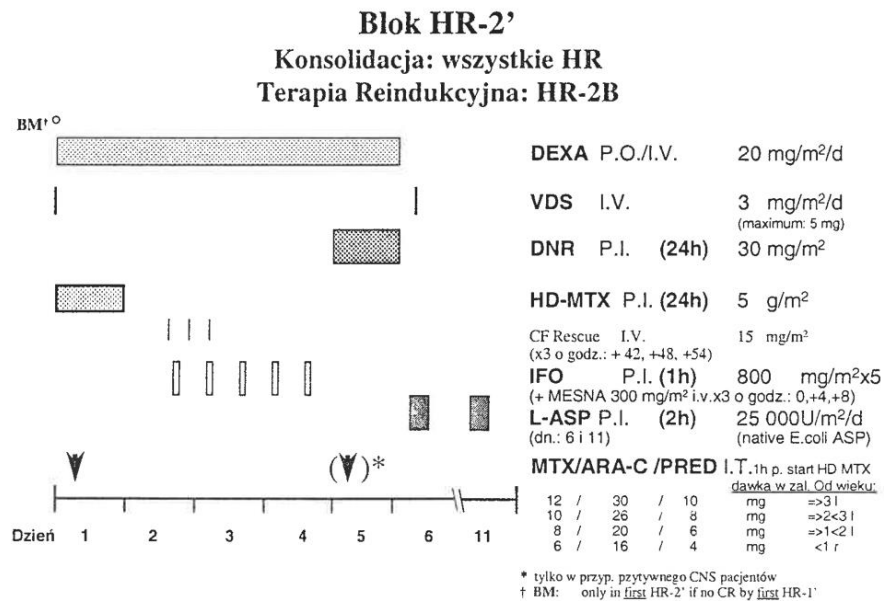
Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; d – dni; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; 6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

Rycina 5. Konsolidacja – Blok HR-1' według ALL IC-BFM 2002. [29]



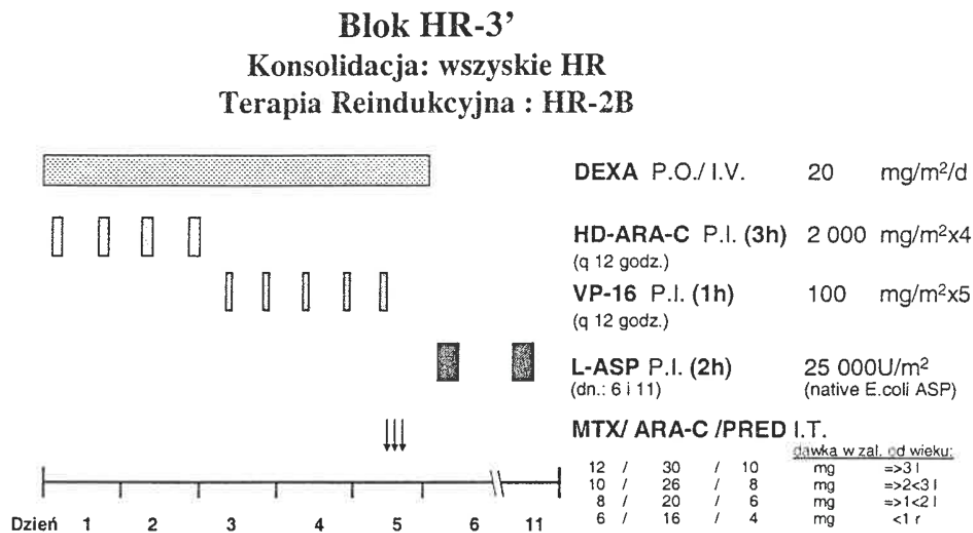
Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide; d – doba; DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone; HD ARA-C – wysokodawkowy arabinozyd cytozyny, ang. high dosed cytosine arabinoside; HD MTX – wysokodawkowy metotreksat, ang. high dosed methotrexate; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. Methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VCR – winkrystyna, ang. vincristine

Rycina 6. Konsolidacja – Blok HR-2' według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CR – całkowita remisja, ang. complete remission; d – doba; DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone; DNR – daunorubicyna, ang. daunorubicin; IFO – ifosfamid, ang. ifosfamide; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; HD MTX – wysokodawkowy metotreksat, ang. high dosed methotrexate; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VDS – windezyna, ang. vindesine

Rycina 7. Konsolidacja – Blok HR-3' według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; d – doba; DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone; HD ARA-C – wysokodawkowy arabinozyd cytozyny, ang. high dosed cytosine arabinoside; HD ARA-C – wysokodawkowy arabinozyd cytozyny, ang. high dosed cytosine arabinoside; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VP-16 (ETO) – etopozyd, ang. etoposide

4.2.4.1.3 Reindukcja (Protokół II, III, tymczasowe leczenie podtrzymujące oraz bloki HR)

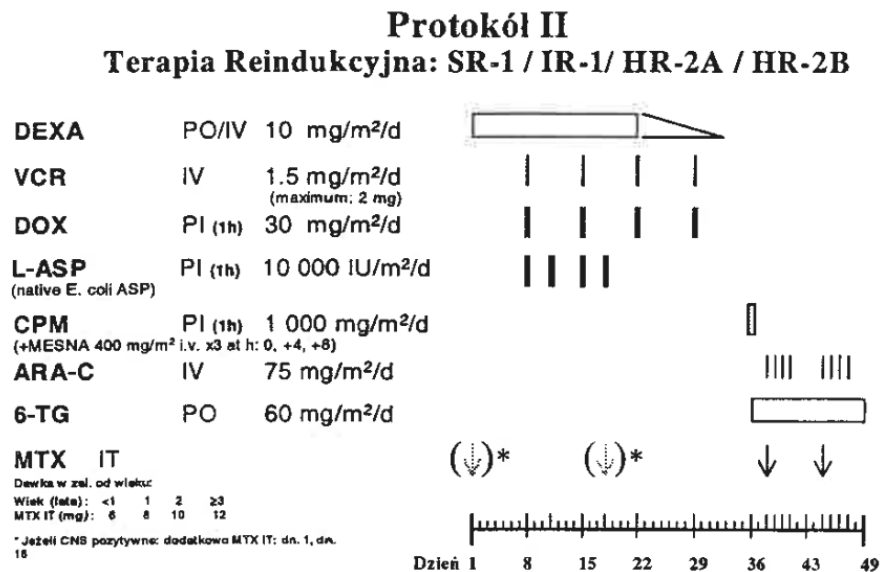
Przed etapem leczenia reindukcyjnego następowała randomizacja do grup SR-1 i SR-2, IR-1 i IR-2, HR-1, HR-2A i HR-2B. W zależności od randomizacji dobierano odpowiednie ramię terapeutyczne. Reindukcja dla pacjentów z grupy SR-1 i IR-1 to Protokół II (Rycina 8). Dla SR-2 to powtarzany dwukrotnie Protokół III przedzielony tymczasowym leczeniem podtrzymującym (10 tygodni), natomiast dla pacjentów IR-2 i HR-1 Protokół III (Rycina 9) powtarzano trzykrotnie, a pomiędzy poszczególnymi cyklami następowało tymczasowe leczeniem podtrzymujące (4 tygodnie). Grupa pacjentów HR-2A otrzymywała dwukrotnie Protokół II z tymczasowym leczeniem podtrzymującym (4 tygodnie), a pacjenci HR-2B kolejne 3 bloki HR oraz Protokół II.

Po zakończeniu randomizacji (grudzień 2007 roku) pacjenci z grupy SR leczeni byli jak SR-1, z grupy IR jak IR-1, a z grupy HR jak HR-2B. W opisanych protokołach pacjenci otrzymywali poniższe leki:

- Protokół II: DEXA, 6-tioguanina (ang. 6-thioguanine, 6-TG) p.o., VCR, DOX, L-ASP, CPM, ARA-C i.v. oraz MTX i.t.
- Tymczasowe leczenie podtrzymujące: 6-MP i MTX p.o.
- Bloki HR – jak wyżej

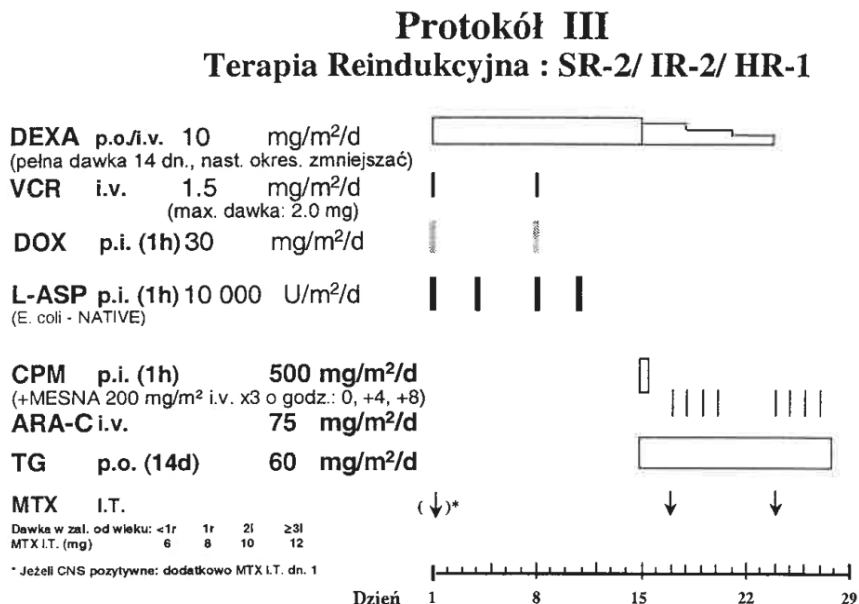
Z uwagi na małą liczbę pacjentów podlegających randomizacji oraz dużą różnorodność grupy (6 różnych schematów leczenia) w analizie statystycznej oceniającej wczesną odpowiedź na leczenie jak i odległych wyników leczenia nie wzięto pod uwagę randomizacji do podgrup: SR-1/SR-2, IR-1/IR-2 oraz HR1/HR-2A/HR-2B. Wyniki leczenia pacjentów analizowano zgodnie z przydziałem do grup SR/IR/HR.

Rycina 8. Reindukcja – Protokół II według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide; d – doba; DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone; DOX – doksorubicyna, ang. doxorubicin; IT – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VCR – winkrystyna, ang. vincristine; 6-TG – 6-tioguanina, ang. 6-thioguanine

Rycina 9. Reindukcja – Protokół III według ALL IC-BFM 2002. [29]

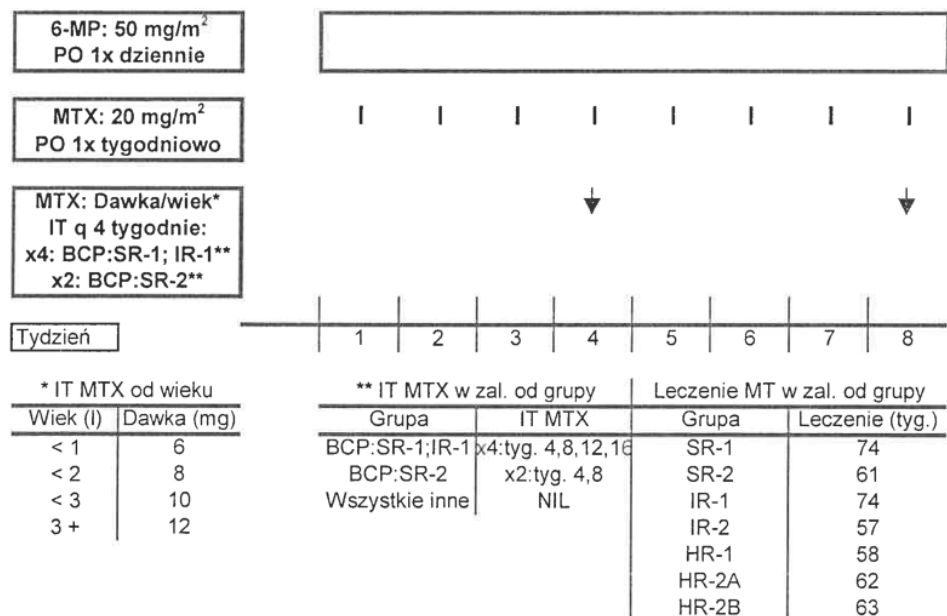


Legenda: ARA-C – arabinozyd cytozyny, ang. cytosine arabinoside; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CPM – cyclofosfamid, ang. cyclophosphamide; d – doba; DEXA – deksametazon, ang. dexamethasone; DOX – doksorubicyna, ang. doxorubicin; i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; i.v. – dożylnie, ang. intravenous; L-ASP – L-asparaginaza, ang. L-Asparaginase; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; PRED – prednizon, ang. prednisone; VCR – winkrystyna, ang. vincristine; 6-TG – 6-tioguanina, ang. 6-thioguanine

4.2.4.1.4 Chemioterapia podtrzymująca

Dwa tygodnie po zakończonej reindukcji pacjenci rozpoczynali podtrzymanie leczenia, którego czas trwania zależał od wcześniej zastosowanej intensywnej chemioterapii (dla przykładu grupy SR-1, IR-1 to 74 tygodnie, a dla grupy HR-1 – 58 tygodni). Pacjenci zakwalifikowani na wcześniejszym etapie do allo-HSCT nie otrzymywali chemioterapii podtrzymującej. Leczenie opierało się na doustnie podanych: 6-MP oraz MTX (Rycina 10). Dawka cytostatyku była uzależniona od wyników badań morfologii krwi oraz biochemii. Dodatkowo pacjentom SR-1 i IR-1 – BCP-ALL podawano czterokrotnie MTX i.t., a pacjentom SR-2 – BCP-ALL dwukrotnie.

Rycina 10. Chemioterapia podtrzymująca według ALL IC-BFM 2002. [29]



Legenda: i.t. – dokanałowo, ang. intrathecal; MTX – metotreksat, ang. methotrexate; p.o. – doustnie, łac. per os; 6-MP – 6-merkaptopuryna, ang. 6-mercaptopurine

4.2.4.1.5 Radioterapia ośrodkowego układu nerwowego

U niektórych pacjentów z ALL, oprócz chemioterapii, stosowano profilaktyczną lub terapeutyczną radioterapię CNS. Radioterapią profilaktyczną w dawce 12 Gy objęto pacjentów SR i IR – T-ALL oraz HR niezakwalifikowanych do allo-HSCT i ze statusem CNS-1/-2. Radioterapia profilaktyczna w zależności od ramienia terapeutycznego odbywała się po

zakończeniu Protokołu II (SR-1/IR-1 – T-ALL, HR-2B) lub podczas tymczasowego leczenia podtrzymującego (SR-2/IR-2 – T-ALL, HR-1).

Terapeutyczna radioterapia CNS przeznaczona była dla wszystkich pacjentów ze statusem CNS-3. Dawka promieniowania była zależna od wieku, dla pacjentów $\geq 1 < 2$ r.ż. – 12 Gy, pacjenci ≥ 2 r.ż. – 18 Gy. Czas przeprowadzenia terapeutycznej radioterapii CNS także był zależny od ramienia terapeutycznego: po zakończeniu Protokołu II (SR-1, IR-1, HR-2B) lub podczas tymczasowego leczenia podtrzymującego (SR-2, IR-2, HR-1).

4.2.4.1.6 Wskazania do allo-HSCT

Pacjenci kwalifikowani byli do zabiegu przeszczepu komórek krwiotwórczych według wskazań zawartych w protokole ALL IC-BFM 2002, a zmodyfikowanych przez grupę BFM (Tabela 9).

Tabela 9. Wskazania do HSCT u dzieci z ALL w I całkowitej remisji według ALL IC-BFM 2002 zmodyfikowane przez grupę BFM. [40]

Wskazania		MSD HSCT	MUD HSCT	MMD HSCT
NR BM33		+	+	+
PPR	+ T-ALL	+	+	-
	+ pro B-ALL	+	+	-
	+ WBC > 100 G/l	+	+	-
	+ t(9;22) lub BCR-ABL1	+	+	+
	+ t(4;11) lub MLL-AF4	+	+	-
PGR	+ t(9;22) lub BCR-ABL1	+	+	-
	+ t(4;11) lub MLL-AF4	+	-	-
HR	+ M3 BM15	+	+	-

Legenda: ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, ang. acute lymphoblastic leukemia; *BCR-ABL1* – gen fuzyjny utworzony w wyniku translokacji t(9;22)(q34;q11.2); BM – szpik kostny, ang. bone marrow; BM15 – status szpiku kostnego w 15 dniu leczenia, BM33 – w 33 dniu leczenia, M1 - < 5% blastów, M2 $\geq 5\%$, < 25% blastów, M3 $\geq 25\%$ blastów; HSCT – przeszczepienie komórek hematopoetycznych, ang. hematopoietic stem cell transplantation; *MLL* – gen białaczki mieszanokomórkowej występujący na chromosomie 11q23, ang. mixed lineage leukemia gene; *MLL-AF4* – rearanżacja genu *MLL*; MMD – dawca częściowo niezgodny, ang. mismatched donor; MUD – zgodny dawca niespokrewniony, ang. matched unrelated donor; MSD – zgodny dawca rodzinny, ang. matched sibling donor; NR – pacjent nieodpowiadający na chemioterapię, ang. non responder; PR – odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone response; PGR – dobra odpowiedź na leczeniem prednizonem, ang. prednisone good response, PPR – zła odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone poor response; pro-B-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z wczesnych prekursorów limfocyta B; RG – grupa ryzyka, ang. risk group; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

4.2.5 Ocena odpowiedzi na leczenie

Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono w trzech punktach czasowych: dobie 8, dobie 15 oraz dobie 33 (Rycina 11). W 8 dobie leczenia oceniano glikokortykosteroidooporność. Odpowiedź na leczenie prednizonem wyrażona była bezwzględną liczbą blastów białaczkowych (ang. absolute blast count, ABC) w 1 μ l PB. ABC wyliczano zgodnie ze wzorem:

$$\text{ABC}/\mu\text{l PB} = \text{blasty}(\%) \times \text{WBC}/\mu\text{l PB}.$$

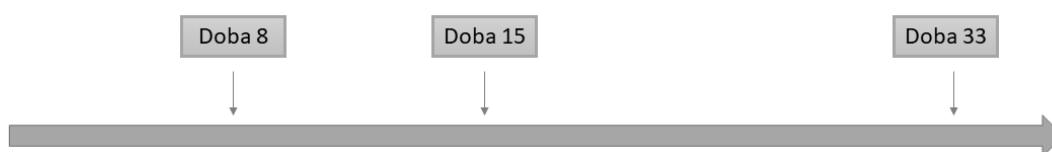
Jako dobrą odpowiedź na prednizon uznano $\text{ABC} < 1,0 \text{ G/l}$, a jako złą odpowiedź na prednizon $\text{ABC} > 1,0 \text{ G/l}$.

W 15 i 33 dobie leczenia indukcyjnego prowadzono ocenę cytologiczną mielogramów, posługując się następującymi kryteriami oceny remisji hematologicznej, gdzie szpik M1 oznaczał remisję choroby, a szpik M3 brak remisji:

- szpik M1 – $< 5\%$ blastów,
- szpik M2 – $\geq 5 - < 25$ blastów,
- szpik M3 – ≥ 25 blastów.

Oprócz remisji hematologicznej oceniano także remisję narządową (np. zajęcie CNS, jąder, guz śródpiersia) przy użyciu badań obrazowych.

Rycina 11. Punkty czasowe odpowiedzi na leczenie w trakcie chemioterapii indukcyjnej. [29]



4.2.6 Zdarzenia niekorzystne

Jako zdarzenie niekorzystne definiowano wznowę choroby, zgon oraz drugi nowotwór. Z uwagi na czas wystąpienia wznowę podzielono na:

- bardzo wczesną – wznowa po < 18 miesiącach od postawienia diagnozy ALL i < 6 miesiącach od zakończenia leczenia,
- wczesną – wznowa po ≥ 18 miesiącach od postawienia diagnozy ALL i < 6 miesiącach od zakończenia leczenia,
- późną – wznowa po ≥ 6 miesiącach od zakończenia leczenia. [41]

Ze względu na lokalizację wznowy dzielimy na wznowy izolowane oraz mieszane. Do wznów izolowanych zaliczamy wznowę szpikową (obecność > 25% blastów w szpiku kostnym), wznowę mózgową (kryteria zajęcia CNS jak w chwili pierwszej diagnozy) oraz narządową (zajęcie narządów Nielimfatycznych, potwierdzone wynikiem badania histopatologicznego). Wznowa mieszana to połączenie wznowy szpikowej z mózgową/narządową lub mózgowo-narządową.

Natomiast zgony podzielono na cztery grupy. Zgony, które wystąpiły w wyniku nieskuteczności chemioterapii indukcyjnej lub wznowy choroby to zgony powiązane z białaczką (ang. leukemia related, LR). Natomiast zgony, których nie można powiązać z nieskutecznością chemioterapii indukcyjnej lub wznową to zgony powiązane z leczeniem (ang. treatment related, TR). Wyróżniono także zgony wczesne, czyli przed uzyskaniem remisji o czasie oraz zgony niezwiązane z białaczką i leczeniem (ang. non-related, non-R).

4.2.7 Badanie ankietowe

Przeprowadzono badanie ankietowe wśród pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002 w latach 2002 – 2012 w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej. Ankiety zostały wysłane listownie do 150 z 196 pacjentów. Zwrotnie otrzymano 67 ankiet, co stanowiło 44,6% wysłanych listów. Ankiety zostały wypełnione przez Rodziców pacjentów w 42 przypadkach (62,7%), natomiast 24 (35,5%) wypełnili pacjenci. Od pozostałych pacjentów nie uzyskano wypełnionych ankiet z powodu zgonu, braku danych teleadresowych lub zwrotu listu.

Przeprowadzono także badanie ankietowe grupy kontrolnej liczącej 40 dzieci dotyczące części dodatkowej ankiety – wywiad okołoporodowy.

Aneks 1 – Ankieta dla pacjentów oraz Rodziców pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej według Protokołu ALL IC-BFM 2002.

4.2.8 Analiza statystyczna

Zmienne jakościowe przedstawiono za pomocą liczebności (n) oraz odsetka (%). Do porównań w tabelach dwudzielczych wykorzystano test χ^2 lub dokładny test Fishera w zależności od liczebności badanej grupy. Do porównań w tabelach wielodzielczych wykorzystano test χ^2 .

Zmienne ilościowe przedstawiono za pomocą średniej oraz odchylenia standardowego (ang. standard deviation, SD) a także wartości minimalnej, maksymalnej oraz mediany. Dla zmiennych tych sprawdzono zgodność ich rozkładu z rozkładem normalnym przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Test ten nie potwierdził zgodności z krzywą Gaussa dla większości zmiennych dlatego wszystkie analizy wykonano przy użyciu testów nieparametrycznych. Porównanie wyników między dwiema grupami wykonano stosując nieparametryczny test U Manna-Whitney'a, między trzema grupami natomiast użyto testu Kruskala-Wallisa.

Do wyznaczenia prawdopodobieństwa całkowitego przeżycia (ang. probability of overall survival, pOS), prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. probability of event free survival, pEFS) oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od wznowy (ang. probability of relapse free survival, pRFS) wykonano analizę metodą Kaplana–Meiera. Aby ocenić wpływ pewnych zmiennych nominalnych (kategorii/grup takich jak: grupy ryzyka, płeć, grupy wiekowe, poziom WBC w chwili rozpoznania, fenotyp i immunofenotyp blastów, obecność mutacji *BCR-ABL*, *TEL-AML*, *MLL-AF4*, odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie, ocenę szpiku w 15 dobie oraz w 33 dobie. W grupie HR także od HSCT) na czasy przeżycia (pOS, pEFS, pRFS) użyto testu log-rank.

Statystykę opisową oraz analizę porównawczą przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego STATISTICA, wersja 13 (StatSoft, Inc, Tulsa, OK, USA), natomiast analizę krzywych przeżycia przeprowadzono za pomocą programu MedCalc 11.5.1. Wyniki uznawano za istotne jeżeli $p < 0,05$.

4.2.9 Zgoda Komisji Bioetycznej

Komisja Bioetyczna na posiedzeniu w dniu 03 grudnia 2015r. wydała uchwałę o numerze 1072/15 o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku dotyczącego prowadzenia badań naukowych na temat: „Wpływ wybranych czynników prognostycznych oraz metod terapeutycznych na wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży”.

5 Wyniki

5.1 Wyniki – badanie pacjentów z ALL leczonych według ALL IC-BFM 2002

5.1.1 Diagnostyka wstępna

Liczebność, rozkład wieku, płci, przynależności do grup ryzyka, immunofenotypu ALL oraz czas obserwacji badanej grupy został częściowo przedstawiony w dziale „Pacjenci”. W Tabeli 10 przedstawiono rozkład wieku i płci w poszczególnych grupach ryzyka. Analiza testem wielokrotnych porównań wykazała, że istnieje statystycznie istotna różnica między wiekiem osób z grupy ryzyka SR a wiekiem osób z grupy ryzyka IR ($p < 0,0001$) oraz wiekiem z grupy ryzyka HR ($p = 0,0011$), a także różnica między wiekiem osób z grupy ryzyka IR a wiekiem osób z grupy ryzyka HR ($p = 0,0044$). Nie wykazano natomiast zależności między grupą ryzyka a płcią ($\chi^2 = 2,43$; $p = 0,2961$). Porównując liczebność w grupie SR z IR stwierdzono istotność statystyczną ($p = 0,0117$), której nie stwierdzono porównując grupę SR z HR ($p = 0,1444$) oraz IR z HR ($p = 0,2859$).

Tabela 10. Rozkład wieku i płci w poszczególnych grupach ryzyka.

Grupa ryzyka n=195	Wiek			Płeć	
	zakres	średnia \pm SD	Mediana	Dziewczynki	Chłopcy
	(w latach)			n; %	n; %
SR (53; 27,2%)	1,2 – 5,8	3,6 \pm 1,2	3,8	26; 13,3%	27; 13,8%
IR (76; 39%)	1,8 – 17,9	9,6 \pm 5,0	8,6	38; 19,4%	38; 19,4%
HR (66; 33,8%)	1,1 – 17,3	6,6 \pm 4,4	4,8	25; 12,7%	41; 20,9%

Legenda: IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk; n – liczba pacjentów

Parametry hematologiczne pacjentów w chwili rozpoznania przedstawia Tabela 11. Leukocytozę > 20 G/l w chwili rozpoznania stwierdzono u 34,2% pacjentów ($n=62$), w tym hiperleukocytozę > 100 G/l u 8,7% pacjentów ($n=17$). Natomiast leukopenia < 4 G/l wystąpiła u 24% pacjentów ($n=47$). Małopłytkowość ($PLT < 100$ G/l) rozpoznano u 74,5% pacjentów ($n=146$), natomiast niedokrwistość $< 7,5$ g/dl u 34,7% ($n=68$). Najczęściej w ocenie mikroskopowej mielogramu rozpoznawano blasty typu L1 (55,1%, $n=108$). Fenotypy blastów wg klasyfikacji FAB w chwili rozpoznania przedstawia Tabela 12, fenotyp blastów wg klasyfikacji FAB w zależności od grupy ryzyka przedstawia Tabela 13.

Tabela 11. Parametry hematologiczne pacjentów w chwili rozpoznania ALL.

	n	średnia	SD	max.	min.	med.
Blasty w BM (%)	193	86	14	100	26	90
Blasty w PB (%)	176	59	30	100	5	64
WBC (G/l)	196	35,42	78,24	654,99	0,17	9,15
PLT (G/l)	196	77,8	72,0	393,0	2,0	52,5
Hgb (g/dl)	196	8,3	2,3	14,1	3,1	8,4

Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; Hgb – hemoglobina; max. – maksymalnie; min. – minimalnie; med. – mediana; PB – krew obwodowa, ang. peripheral blood; PLT – płytki krwi, ang. platelets; SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 12. Fenotyp blastów białaczkowych w szpiku kostnym w badanej populacji wg klasyfikacji FAB.

Fenotyp blastów, n=196	n	%
L1	108	55,2
L2	14	7,3
L3	3	1,6
L1/L2	34	17,4
L2/L3	3	1,6
L1/L2/L3	1	0,5
L1/L3	1	0,5

Legenda: n – liczba pacjentów

Tabela 13. Fenotyp blastów wg klasyfikacji FAB w zależności od grupy ryzyka.

Fenotyp blastów	Grupa ryzyka	SR n=44 (%)	IR n=66 (%)	HR n=54 (%)	X²; p
L1		32 (73)	43 (65)	33 (61)	X ² =1,48, p<0,4773
L2; L3; inne*		12 (27)	23 (36)	21 (39)	

Legenda: IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; n – liczba pacjentów; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk; * L2, L3 i mieszane fenotypy blastów

W chwili rozpoznania oceniano także nacieczenie narządów przez komórki białaczkowe, najczęściej stwierdzano hepatomegalię (68,3%, n=134), a najrzadziej zajęcie gonad (zajęcie jąder u 2 chłopców, 1% wszystkich pacjentów). Ocenę stopnia zaawansowania białaczki (zajęcie CNS, hepatomegalię, splenomegalię, guz śródpiersia, gonad i innych narządów) przedstawia Tabela 14. Dodatkowo obserwowano limfadenopatię (22,4%, n=44), nacieczenie nerek (2%, n=4) oraz zajęcie kości (1%, n=2) i stawów (0,5%, n=1). Do grupy pacjentów ze statusem CNS-3 zakwalifikowano 4,1% (n=8) dzieci, CNS-2 5,6% (n=11), a CNS-1 90,3% (n=177).

Tabela 14. Stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, zmiany narządowe.

Zajęty narząd:	TAK		NIE	
	n	%	n	%
Zajęcie CNS:	8	4,1	188	95,9
• Blasty w PMR	3	1,5	193	98,5
• Nacieki CNS	4	2	192	98
• Zajęcie siatkówki	1	0,5	195	99,5
• Objawy neurologiczne	0	0	196	100
Hepatomegalia	134	68,3	62	31,7
Splenomegalia	116	59,2	80	40,8
Guz śródpiersia	10	5,1	186	94,9
Jądra/jajniki	2	1,2	194	99
Inne narządy*	50	25,5	146	74,5

Legenda: CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy; * - węzły chłonne, nerki, kości, stawy

W oparciu o badanie immunofenotypu komórek szpiku kostnego rozpoznano BCP-ALL, T-ALL oraz MPAL. Najczęstszym fenotypem był BCP-ALL, który występował jako BCP-ALL lub BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej, czy linii T-komórkowej. Zróznicowanie immunofenotypów pacjentów z rozpoznaniem ALL przedstawia Tabela 15. W koekspresji z linią mieloidalną najczęściej występowała ALL typu common B, natomiast z koekspresją linii T-komórkowej stwierdzono: pre-B-ALL z obecnością CD2 (n=1) oraz pre-B-ALL z obecnością CD7 (n=1).

BCP-ALL wystąpiła u pacjentów w wieku od 1,1 – 17,9 lat (mediana 5 lat), T-ALL u dzieci w wieku od 2,8 – 15,6 lat (mediana 6,4 lat), natomiast MPAL od 2,3 do 14,4 lat (mediana 5,04 lat). Tabela 16 przedstawia immunofenotyp ALL w badanej grupie w zależności od wieku. Wykazano zależność między immunofenotypem ALL (dla wszystkich trzech immunofenotypów: BCP-ALL, T-ALL, MPAL) a wiekiem ($\chi^2=21,19$; $p=0,0003$), jak i wyłącznie dla T-ALL i BCP-ALL ($\chi^2=17,38$, $p=0,0002$).

Poziom leukocytów w chwili rozpoznania w zależności od immunofenotypu ALL przedstawia Tabela 17a i 17b.

Tabela 15. Immunofenotyp ALL na podstawie badania cytometrii przepływowej.

Immunofenotyp (n=196)	n	%
BCP-ALL	173	88,2
T-ALL	17	8,7
MPAL	6	3,1
Podtypy BCP-ALL (n=173)		
common	95	54,9
pre-B-ALL	38	22,0
early-pre-B	2	1,2
pre-pre-B-ALL	2	1,2
pro-B-ALL	10	5,8
BCP-ALL z koekspresją linii T-komórkowej	2	1,2
BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej	24	13,9
Podtypy BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej (n=24)		
common z koekspresją linii mieloidalnej	13	54,2
pre-B-ALL z koekspresją linii mieloidalnej	6	25
pro-B-ALL z koekspresją linii mieloidalnej	5	20,8

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; n – liczba pacjentów; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

Tabela 16. Immunofenotyp ALL w zależności od wieku pacjentów.

Wiek w latach	1 - 9		10 - 14		15 - 18	
	n	%	n	%	n	%
BCP-ALL	133	67,8	23	11,7	17	8,7
T-ALL	7	3,6	9	4,6	1	0,5
MPAL	3	1,5	3	1,5	0	0

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; n – liczba pacjentów; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

Tabela 17a. Poziom leukocytów w chwili rozpoznania w zależności od immunofenotypu ALL, biorąc pod uwagę BCP-ALL, T-ALL, MPAL.

WBC w chwili rozpoznania (G/l)	BCP-ALL n=173 (%)	T-ALL n=17 (%)	MPAL n=6 (%)	X ² ; p
< 20	122 (70,5)	3 (17,6)	3 (50,0)	X ² =50,19; p<0,0001
20 – 100	44 (25,4)	5 (29,4)	2 (33,3)	
>100	7 (4,1)	9 (53,0)	1 (16,4)	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; n – liczba pacjentów; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 17b. Poziom leukocytów w chwili rozpoznania w zależności od immunofenotypu ALL, biorąc pod uwagę BCP-ALL, T-ALL.

WBC w chwili rozpoznania (G/l)	BCP-ALL n=173 (%)	T-ALL n=17 (%)	X ² ; p
< 20	122 (70,5)	3 (17,6)	X ² =50,62; p<0,0001
20 – 100	44 (25,4)	5 (29,4)	
>100	7 (4,1)	9 (53,0)	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; n – liczba pacjentów; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Najczęściej stwierdzaną fuzją genów była mutacja *TEL-AML*, następnie *BCR-ABL*, najrzadziej *MLL-AF4*. Częstość występowania zaburzeń genetycznych przedstawia Tabela 18. W badanej grupie u żadnego spośród dzieci w wieku ≥ 15 r.ż. nie stwierdzono charakterystycznych zaburzeń genetycznych. W grupie dzieci w wieku od 10 do 15 r.ż. mutację *BCR-ABL* zdiagnozowano u 4 pacjentów, *TEL-AML* u 3, *MLL-AF4* u żadnego. Wśród dzieci < 10 r.ż. fuzja genów *BCR-ABL* wystąpiła u 8 dzieci, *TEL-AML* u 21, *MLL-AF4* u 7.

Wśród pacjentów z T-ALL mutację *BCR-ABL* stwierdzono u 2 pacjentów (1%), mutację *TEL-AML* u jednego (0,5%), mutacji *MLL-AF4* u żadnego. U pacjentów z BCP-ALL mutacja *BCR-ABL* wystąpiła u 9 (4,6%), *TEL-AML* u 20 (10,2%) i *MLL-AF4* u 6 (3%). Natomiast w grupie pacjentów z MPAL mutację *BCR-ABL* oznaczono u 1 dziecka (0,5%), *TEL-AML* u 3 (1,5%), a *MLL-AF4* u żadnego.

Tabela 18. Zaburzenia genetyczne występujące w badanej grupie.

Gen fuzyjny		Obecna	Nieobecna	Nie do oceny	Inny	Nie badano	Brak danych
BCR-ABL	n	12	172	6	0	2	4
	%	6,1	87,8	3,1	0	1,0	2,0
TEL-AML	n	24	131	4	1	23	13
	%	12,2	66,8	2,0	0,5	11,7	6,6
MLL-AF4	n	7	135	11	1	27	15
	%	3,6	68,9	5,6	0,5	13,8	7,7
Kariotyp		46(XX)/ 46(XY)	Złożony, mozaikowy	Nie do oceny	Poliploidia/ Hipoploidia	Translokacje	Brak danych
	n	17/28	46	28	5/0	5	67
	%	8,7/14,3	23,5	14,3	2,6/0	2,6	34,2

Legenda: n – liczba pacjentów

5.1.2 Ocena odpowiedzi na leczenie

Wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dobie 8, 15 i 33 zostały przedstawione w Tabeli 19 i 20.

Tabela 19. Parametry laboratoryjne i wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dobie 8 i 15 dobie z krwi obwodowej.

	8 doba						
		n	średnia	SD	max	min	med.
PB	WBC (G/l)	195	6,39	18,05	173,88	0,40	2,20
	Blasty (%)	181	26	26	98	0	17
	PR			PPR		PGR	
				n	%	n	%
		47	24%	148	75,50%		
	15 doba						
	WBC (G/l)	194	2,55	3,36	34,50	0,30	1,91
Blasty (%)	177	11	19	96	0	3	

Legenda: max – maksymalnie; med. – mediana; min – minimalnie; n – liczba pacjentów; PB – krew obwodowa, ang. peripheral blood; PR – odpowiedź na leczenie prednizonem, ang. prednisone response, PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 20. Hematologiczna ocena mikroskopowa szpiku kostnego w 8, 15 i 33 dobie leczenia.

BM	8 doba		15 doba		33 doba	
	n	%	n	%	n	%
Morfologia szpiku kostnego						
Hypoplastyczny	42	57,0	142	72,4	120	61,5
Normalny	17	23,0	15	7,7	59	30,3
Aplastyczny	10	13,5	33	16,8	8	4,1
Nie do oceny	1	1,5	6	3,1	8	4,1
Ocena odpowiedzi na leczenie						
M1	5	7,0	119	60,7	190	97,4
M2	13	17,5	39	19,9	5	2,1
M3	38	50,0	20	10,2	0	0,0
M1/M2	1	1,5	3	1,5	0	0

Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; M1 – szpik M1; M2 – szpik M2; M3 – szpik M3; n – liczba pacjentów

W 8 dobie leczenia większość pacjentów uzyskała dobrą odpowiedź na terapię prednizonem [PGR – 75,5% (n=148) vs PPR – 24% (n=47)]. Biopsję szpiku kostnego w 8 dobie leczenia przeprowadzono u 37,9% pacjentów (n=74), spośród których mielogram najczęściej opisywano jako hypoplastyczny (21,5%, n=42), u 19% pacjentów (n=38) stwierdzono brak remisji – szpik M3. Odpowiedź na leczenie prednizonem w zależności od czynników rokowniczych przedstawiają Tabele 21 a – d.

Tabela 21a. Odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia w zależności od wieku i poziomu leukocytów w chwili rozpoznania.

	N	średnia	mediana	min.	Max.	SD	p
Wiek w chwili rozpoznania (w latach)							
PPR	47	6,7	4,6	1,1	17,3	4,7	p=0,5053
PGR	148	7,0	5,2	1,2	17,9	4,8	
WBC w chwili rozpoznania (G/l)							
PPR	47	86,983	26,5	2,9	645,99	140,426	p<0,0001
PGR	148	19,255	7,5	0,165	197,1	28,8	

Legenda: max. – maksimum; min. – minimum; n – liczba pacjentów; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; SD – odchylenie standardowe, ang. standard deviation; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 21b. Występowanie zaburzeń genetycznych w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia.

Gen fuzyjny		PGR (n)	PPR (n)	p
BCR-ABL	neg.	128	43	p=0,5081
	pos.	8	4	
TEL-AML	neg.	94	36	p=1,000
	pos.	18	6	
MLL-AF4	neg.	103	32	p=0,4467
	pos.	4	2	

Legenda: n – liczba pacjentów; neg. – negatywny, ang. negative; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; pos. – pozytywny, ang. positive; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response

Tabela 21c. Odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie w zależności od kariotypu pacjenta.

Kariotyp:	PGR	PPR	χ^2 ; p
• prawidłowy	36	14	$\chi^2=1,87$, p=0,3927
• złożony	34	12	
• hiperploidia	5	0	

Legenda: n – liczba pacjentów; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response

Tabela 21d. Odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia w zależności od immunofenotypu ALL: po lewej BCP-ALL, T-ALL, MPAL; po prawej BCP-ALL i T-ALL.

Immunofenotyp	PR		χ^2 ; p	Immunofenotyp	PR		p
	PGR	PPR			PGR	PPR	
ALL			$\chi^2=22,03$, p=0,0002	ALL			p<0,0001
BCP-ALL	138	34		BCP-ALL	138	34	
T-ALL	5	12		T-ALL	5	12	
MPAL	5	1		-	-	-	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; PR – odpowiedź na prednizon, ang. prednisone response; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; T-ALL – ostra białaczka z linii limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

W 15 dobie leczenia szpik kostny pobrano wszystkim pacjentom, najczęściej oceniano go jako hypoplastyczny – 72,4% (n=142), remisję hematologiczną – szpik M1 uzyskało 60,7% (n=119). Tabela 22 przedstawia wystąpienie zgonu oraz wznowy choroby w zależności od morfologii szpiku kostnego w 15 dobie leczenia. Tabela 23 przedstawia odpowiedź na leczenie w 15 dobie w zależności od korzystnych i niekorzystnych czynników rokowniczych. 15 doba leczenia u większości pacjentów nie uległa opóźnieniu. Jednak u 27,6% pacjentów (n=54) ocena odpowiedzi na leczenie w 15 dobie wydłużyła się powyżej 15 dni liczonych od dnia rozpoczęcia leczenia. W okresie 16 – 19 dni szpik kostny pobrano u 17,9% pacjentów (n=35), 20 – 25 dni u 9,2% dzieci (n=18), natomiast powyżej 25 dni u 0,5% pacjentów (n=1). Tabela 24. Przedstawia zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 15 doby leczenia.

Tabela 22. Wznowy i zgony w zależności od morfologii mielogramu w 15 dobie leczenia.

MIELOGRAM w 15 dobie leczenia	WZNOWA		X ² ; p	ZGON		X ² ; p
	NIE	TAK		NIE	TAK	
HYPOPLASTYCZNY	120	22	X ² =0,52; p=0,7705	126	16	X ² =2,55; p=0,9859
NORMALNY	12	3		13	0	
APLASTYCZNY	29	4		28	2	

Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie w 15 dobie a korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze.

Szpik w 15 dobie	M1	M2	M3	M1/M2	X ² ; p
Płeć:					
• K	55	16	8	3	X ² =4,18; p=0,2430
• M	64	23	12	0	
Wiek (w latach):					
• < 9	85	28	13	3	X ² =3,37; p=0,7615
• 10 – 15	21	7	6	0	
• >15	13	4	1	0	
WBC w chwili rozpoznania (G/l):					
• < 20	83	28	5	1	X ² =22,81; p=0,0009
• 20 – 100	29	7	9	2	
• >100	7	5	6	0	

Fenotyp blastów:					
• L1	71	20	8	11	X ² =5,58; p=0,1338
• L2, L3*	31	10	11	1	
Immunofenotyp ALL:					
• BCP-ALL	109	32	15	2	X ² =14,61; p=0,0235
• T-ALL	8	5	4	0	
• MPAL	2	2	1	1	
Karyotyp:					
• prawidłowy	32	12	4	0	X ² =6,07; p=0,4153
• złożony	28	8	6	2	
• hiperploidia	5	0	0	0	
BCR-ABL:					
• neg.	107	33	17	3	X ² =5,30; p=0,1511
• pos.	4	4	3	0	
TEL-AML:					
• neg.	77	27	15	2	X ² =1,93; p=0,5875
• pos.	15	6	1	1	
MLL-AF4:					
• neg.	86	30	8	2	X ² =8,06; p=0,0449
• pos.	4	0	1	1	
PR					
• PGR	97	29	7	3	X ² =21,6; p<0,0001
• PPR	21	10	13	0	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; K – kobieta; M – mężczyzna; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; neg – negatywny, ang. negative; pos – pozytywny, ang. positive; PR – odpowiedź na prednizon, ang. prednisone response; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocyty, ang. White blood cells; * L2, L3 I mieszane fenotypy blastów

Tabela 24. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 15 doby leczenia.

Opóźnienie dla 15 doby leczenia	ZGON		WZNOWA	
	NIE	TAK	NIE	TAK
15 doba	126	16	121	21
16 – 19 doba	33	2	31	4
20 – 25 doba	18	0	14	4
>25 doby	1	0	1	0
X ² ; p	X ² =3,16; p=0,3668		X ² =1,27; p=0,7349	

Tabela 25. Ocena odpowiedzi na leczenie w 33 dobie a korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze.

CR w 33 dobie	TAK	NIE	X ² ; p
Płeć:			
• K	85	4	p=0,1800
• M	105	1	
Wiek (w latach):			
• 1 – 9	137	5	X ² =1,19; p=0,3838
• 10 – 15	35	0	
• >15	18	0	
WBC w chwili rozpoznania (G/l):			
• < 20	123	4	X ² =0,69; p=0,7061
• 20 – 100	50	1	
• >100	17	0	
Fenotyp blastów:			
• L1	105	3	p=1,0000
• L2, L3*	55	1	
Immunofenotyp ALL:			
• BCP-ALL	167	5	X ² =0,69, p=0,7096
• T-ALL	17	0	
• MPAL	6	0	
Kariotyp:			
• prawidłowy	49	1	X ² =0,11; p=0,9465
• złożony	45	1	
• hiperploidia	5	0	
BCR-ABL:			
• neg.	167	4	p=0,2904
• pos.	11	1	
TEL-AML:			
• neg.	127	3	p=0,9584
• pos.	24	0	
MLL-AF4:			
• neg.	132	2	p=1,0000
• pos.	7	0	
PR			
• PGR	143	4	p=1,0000
• PPR	46	1	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursore acute lymphoblastic leukemia; CR – całkowita remisja, ang. complete remission; K – kobieta; M – mężczyzna; MPAL –

ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; neg – negatywny, ang. negative; pos – pozytywny, ang. positive; PR – odpowiedź na prednizon, ang. prednisone response; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; WBC – leukocyty, ang. white blood cells; * L2, L3 I mieszane fenotypy blastów

W ponad 2/3 przypadków ocena remisji w 33 dobie uległa opóźnieniu w stosunku do dnia rozpoczęcia leczenia. W 33 dobie leczenia szpik kostny pobrano u 28,7% pacjentów (n=56), w dniach 34 – 36 u 33,8% (n=66), w dniach 37-40 u 16,9% (n=33), w dniach 41 – 50 u 15,4% (n=30), powyżej 50 dni u 5,1% pacjentów (n=10). Tabela 26 przedstawia zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 33 doby leczenia.

Tabela 26. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 33 doby leczenia.

Opóźnienie dla 33 doby leczenia	ZGON		WZNOWA	
	NIE	TAK	NIE	TAK
33 doba	50	6	46	10
34 – 36 doba	59	7	57	9
37 – 40 doba	31	2	30	3
41 – 50 doba	28	2	24	6
>50 doba	10	0	9	1
X ² ; p	X ² =1,98; p=0,7389		X ² =2,16; p=0,7072	

5.1.3 Niepowodzenia leczenia

Stwierdzono 18 zgonów (9,1%), z tego u 5 (2,5%) dziewcząt oraz 13 (6,6%) chłopców w wieku od 1,4 do 15,4 lat (mediana 5,0 lat). Zgony w zależności od cech klinicznych, immunofenotypu oraz wczesnej odpowiedzi na leczenie przedstawia Tabela 27 oraz 28. Zgony stwierdzano od 0,5 do 115 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (mediana 17,5 miesiąca). Spośród 18 pacjentów do grupy SR należało 2 (1%), IR – 5 (2,5%), HR – 11 (5,5%) [X²=5,60; **p=0,0608**]. Z uwagi na przyczynę wystąpienia odnotowano: zgony związane z białaczką (LR) n=7 (3,5%), związane z powikłaniami leczenia (TR) n=9 (4,6%), niezwiązany z leczeniem i białaczką (zdarzenie losowe) n=1 (0,5%) oraz zgon wczesny n=1 (0,5%). Zgony związane z białaczką stwierdzono u 2 pacjentów z grupy SR (1%), 3 z grupy HR (1,5%) i 2 (1%) z grupy IR. Zgony związane z powikłaniami leczenia wystąpiły u 2 pacjentów (1%) z grupy IR i u 7 (3,6%) z grupy HR. Zgonów TR nie stwierdzono u pacjentów z grupy SR. Zgony w zależności od czasu wystąpienia

(wczesny, ICR, wznowa) i grup ryzyka przedstawia Tabela 29. Nie wykazano zależności między przynależnością do grupy ryzyka a czasem wystąpienia zgonu (I CR, wznowa) [$\chi^2=3,38$; $p=0,1849$].

Tabela 27. Zgony w zależności od cech klinicznych oraz wczesnej odpowiedzi na leczenie.

Cecha kliniczna:	ZGON		χ^2 ; p
	NIE	TAK	
Wiek w chwili rozpoznania (w latach):			
• 1 – 9	129	10	p=0,0968
• ≥ 10	39	8	
Płeć:			
• K	85	5	p=0,1376
• M	93	13	
WBC w chwili rozpoznania (G/l):			
• < 20	116	8	$\chi^2=5,92$; p=0,0517
• 20 – 100	41	6	
• >100	11	4	
Immunofenotyp ALL (BCP-ALL, T-ALL, MPAL):			
• BCP-ALL	153	15	$\chi^2=2,12$; p=0,3462
• T-ALL	11	3	
• MPAL	4	0	
Immunofenotyp ALL (BCP-ALL, T-ALL):			
• BCP-ALL	153	15	p=0,2076
• T-ALL	11	3	
PR:			
• PPR	38	9	p=0,0166
• PGR	139	9	
BM w 15 dobie:			
• M1	114	5	$\chi^2=12,89$; p=0,0016
• M2	30	9	
• M3	17	3	
Remisja w 33 dobie:			
• CR	173	16	p=0,4258
• NR	5	1	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursore acute lymphoblastic leukemia; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; K – kobieta; M – mężczyzna; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

Tabela 28. Wznowa i zgon w zależności od immunofenotypu: BCP-ALL i BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej.

Immunofenotyp ALL	WZNOWA		p	ZGON		p
	NIE	TAK		NIE	TAK	
BCP-ALL	126	18	p=0,7465	130	9	p=0,1164
BCP-ALL + MI	21	4		21	4	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocyta B, ang. B-cell precursore acute lymphoblastic leukemia; BCP-ALL + MI – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocyta B z koekspresją linii mieloidalnej

Tabela 29. Czas wystąpienia zgonu z podziałem na grupy ryzyka.

Zgony (n=18)	n (%)	SR	IR	HR
Wczesny	1 (0,5)	bez grupy ryzyka		
I CR	10 (5)	0	3	7
Wznowa	7 (3,5)	2	2	3

Legenda: CR – całkowita remisja, ang. complete remission; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk, n – liczba pacjentów; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

Najczęstszą przyczyną zgonów były powikłania leczenia onkologicznego. Zgony w zależności od przyczyny i czasu ich wystąpienia przedstawia Tabela 30.

Tabela 30. Przyczyny zgonów wraz z czasem ich wystąpienia.

ZGON n = 18	n	Czas diagnoza – zgon (miesiące)	Med. (miesiące)
Zgon wczesny*	1	0,5	-
Zgon w I CR:	10	5 – 115	24
• powikłania HSCT:**	6	9 – 25	24
• MODS	3	9 – 21	12
• GvHD	2	24 – 25	25
• zakażenia:	2	7 – 19	13
• L. monocytogenes	1	7	-
• N. meningitidis	1	19	-
• inne:	2	5 – 115	10
• OZT	1	5	-
• wypadek kom.	1	115	-
• MODS	1	10	-
Wznowa – progresja	7	14 – 64	24

Legenda: I CR – pierwsza całkowita remisja, ang. complete remission; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. graft versus host disease; HSCT – przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych, ang. hematopoietic stem cell transplant; L. monocytogenes – Listeria monocytogenes; med. – mediana; MODS – zespół niewydolności wielonarządowej, ang. multiorgan dysfunction syndrome; n – liczba pacjentów; N. meningitidis – Neisseria meningitidis; OZT – ostre zapalenie trzustki; wypadek kom. – wypadek komunikacyjny; * posocznica o etiologii bakteryjnej z zespołem Waterhousa-Friedrichsena; ** zgony związane z powikłaniami allo-HSCT stwierdzano od 1 do 16 miesięcy po zabiegu przeszczepienia szpiku kostnego, mediana 3 miesiące

Pierwszą wznowę choroby rozpoznano u 29 (14,8%) pacjentów. Wznowę rozpoznano u 13 (6,6%) dziewcząt i 16 (8,2%) chłopców w wieku od 1,3 do 17,6 lat (mediana 5,1 lat). Wznowa wystąpiła po 3 do 79 miesięcy od chwili rozpoznania (mediana 31 miesięcy). Najczęściej rozpoznawano wznowę późną, izolowaną, szpikową. Wznowa z równą częstością występowała u pacjentów z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka (n=11, 5,6% oraz n=11, 5,6%), natomiast najrzadziej standardowego (n=7, 3,6%). W odniesieniu do liczebności poszczególnych podgrup w grupie HR 16,6% (11/66), w grupie IR 14,5% (11/76) oraz SR 13,2% (7/53). Rodzaje i częstość występowania pierwszej wznowy z uwzględnieniem grup ryzyka przedstawia Tabela 31. Analiza statystyczna nie wykazała zależności między rodzajem wznowy a grupą ryzyka – $\chi^2=4,69$, $p=0,3210$. Częściej rozpoznawano wznowy izolowane niż mieszane (n=20; 10,2% vs n=9; 4,6%). Wznowy izolowane występowały najczęściej w grupie HR (n=9; 4,6%), następnie w grupie IR (n=7; 3,6%) i w SR (n=4; 2%). Izolowana wznowa narządowa dotyczyła jąder (n=1) oraz guza śródpiersia (n=1), bez pierwotnego nacieczenia powyższych narządów. Spośród wznów mieszanych najczęściej spotykano wznowę szpikowo-mózgową (n=6; 3,0%), ponadto występowały wznowy: szpikowo-jądrowa (n=1; 0,5%), mózgowo-jądrowa (n=1; 0,5%) oraz szpikowo-mózgowa-guz w jamie brzusznej (n=1; 0,5%). Tabela 32 przedstawia lokalizację wznów z uwzględnieniem grup ryzyka. Stwierdzono zależność między występowaniem wznowy izolowanej i mieszanej a grupą ryzyka – $\chi^2=7,52$, **p=0,0233**. Natomiast nie stwierdzono zależności między lokalizacją wznowy izolowanej (BM, CNS, narządowa) a grupą ryzyka – $\chi^2=4,78$, $p=0,5718$. Charakterystykę kliniczną pacjentów ze wznową przedstawia Tabela 33a i 33b.

Tabela 31. Częstość i rodzaje wznowy w badanej grupie z uwzględnieniem grup ryzyka.

Wznowa (n=29; 15,7%)	Ogółem n (%)	SR	IR	HR
Bardzo wczesna	9 (4,5)	2	2	5
Wczesna	5 (3)	1	1	3
Późna	15 (8)	4	8	3

Legenda: HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; n – liczba pacjentów, SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

Tabela 32. Lokalizacja wznowy z uwzględnieniem grupy ryzyka.

Lokalizacja wznowy	Izolowana n (%)			Mieszana n (%)
	Wznowa izolowana – BM	Wznowa izolowana – CNS	Wznowa izolowana – narządowa	
Ogółem	14 (7,1)	4 (2,0)	2 (1,0)	9 (4,5)
SR	3 (1,5)	1 (0,5)	0	2 (1)
IR	6 (3,0)	1 (0,5)	0	5 (2,5)
HR	5 (2,5)	2 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)

Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; n – liczba pacjentów, SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

Tabela 33a. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem wznowy.

Cecha kliniczna:	WZNOWA		X ² ; p
	TAK	NIE	
Wiek w chwili rozpoznania (w latach):			
• 1 – 9	16	127	p=0,0246
• ≥ 10	13	40	
Status CNS:			
• CNS-1	28	148	X ² =1,84; p=0,3990
• CNS-2	1	10	
• CNS-3	0	8	
WBC w chwili rozpoznania (G/l):			
• < 20	14	114	X ² =4,58, p=0,1014
• 20 – 100	13	39	
• >100	2	13	
Immunofenotyp ALL:			
• BCP-ALL	23	149	X ² =2,93; p=0,2314
• T-ALL	4	13	
• MPAL	2	4	
PR:			
• PGR	21	126	p=0,6429
• PPR	8	39	

BM w 15 dobie:			
• M1	15	104	$\chi^2=1,47;$ $p=0,4782$
• M2	8	31	
• M3	3	17	
Remisja w 33 dobie:			
• CR	27	163	$p=0,1605$
• NR	2	3	

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; K – kobieta; M – mężczyzna; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

Tabela 33b. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem wznowy z uwzględnieniem wznowy izolowanej i mieszanej.

Cecha kliniczna		WZNOWA n = 29, 100%		WZNOWA IZOLOWANA		WZNOWA MIESZANA	
		n	%	n	%	n	%
Wiek	1 – 9	16	55,2	12	41,4	4	13,8
	≥ 10	13	44,8	8	27,6	5	17,2
Immunofenotyp ALL	BCP-ALL	23	79,3	16	55,2	7	24,1
	T-ALL	4	13,8	3	10,3	1	3,4
	MPAL	2	6,9	1	3,4	1	3,4
WBC przy rozpoznaniu	< 20 G/l	14	48,3	10	34,5	0	0
	≥ 20 G/l	13	44,8	8	27,6	9	31
	> 100 G/l	2	6,9	2	6,9	0	0
Status CNS	CNS-1	28	96,6	20	69	8	27,6
	CNS-2	1	3,4	0	0	1	3,4
	CNS-3	0	0	0	0	0	0
PR	PGR	21	72,4	13	44,8	8	27,6
	PPR	8	27,6	7	24,1	1	3,4
Geny fuzyjne	BCR-ABL	3	10,3	2	6,9	1	3,4
	TEL-AML	5	17,2	2	6,9	3	10,3
	MLL-AF4	1	3,4	0	0	1	3,4
BM – 15 doba	M1	15	51,7	10	34,5	5	17,2
	M2	8	27,6	5	17,2	3	10,3
	M3	3	10,3	3	10,3	0	0
Remisja w 33 dobie	CR	27	93,1	18	62,1	9	31
	NR	2	6,9	2	6,9	0	0

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocyta B; BM – szpik kostny, ang. bone marrow; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; CR – całkowita remisja, ang. complete remission; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; n – liczba pacjentów; NR – brak remisji, ang. no remission; PR – odpowiedź na prednizon, ang. prednisone response, PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

W tabeli 34 przedstawiono niepowodzenia leczenia w zależności od zaburzeń genetycznych.

Tabela 34. Zaburzenia genetyczne a wystąpienie zgonu lub wznowy w badanej populacji.

Aberracja chromosomowa:	ZGON			WZNOWA		
	NIE	TAK	χ^2 ; p	NIE	TAK	χ^2 ; p
Kariotyp:						
• prawidłowy	44	6	$\chi^2=6,51$; p=0,0387	45	5	$\chi^2=1,94$; p=0,3783
• złożony	46	0		38	8	
• hiperploidia	5	0		5	0	
BCR-ABL:						
• neg.	155	17	p=1,0000	148	23	p=0,6702
• pos.	11	1		10	2	
TEL-AML:						
• neg.	113	18	p=0,0774	113	17	p=0,3427
• pos.	24	0		19	5	
MLL-AF4:						
• neg.	123	12	p=1,0000	115	19	p=1,0000
• pos.	7	0		6	1	

Legenda: neg – negatywny, ang. Negative; pos – pozytywny, ang. Positive

Drugi/wtórny nowotwór rozpoznano u 1,1% pacjentów (n=2). Jednym z nich był chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy, rozpoznany po 64 miesiącach od pierwotnej diagnozy. Drugim guz gałęzi żuchwy, Carcinoma epidermoides, rozpoznany po 60 miesiącach od pierwotnej diagnozy.

5.1.4 Zespół Downa a ALL

W badanej grupie było 4 pacjentów z rozpoznaniem zespołu Downa (2%) w wieku od 4,5 do 17,7 lat (mediana 5,1 lat), 2 chłopców i 2 dziewczynki (1%,1%). Dwoje dzieci zakwalifikowano do grupy HR, po 1 do grupy SR i IR. Wszyscy pacjenci mieli status CNS-1. Immunofenotyp ALL: common (n=3), pre-B (n=1). Mutację *BCR-ABL* stwierdzono u 1 pacjenta, *TEL-AML* także u jednego. W 8 dobie leczenia PPR n=1 vs GPR n=3, w 15 dobie szpik M1 n=3 i M3 n=1, w 33 dobie szpik M1 n=4. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono zgonu, wznowy ani drugiego/wtórnego nowotworu.

5.1.5 Leczenie: radioterapia i allo-HSCT

Profilaktyczną radioterapię CNS w dawce 12 Gy przebyło 49 pacjentów (25%), z czego jeden pacjent należał do grupy IR z rozpoznaniem T-ALL, pozostali to pacjenci z grupy HR nie zakwalifikowani do HSCT. Terapeutyczną dawkę 18 Gy otrzymało 7 z 8 pacjentów ze statusem CNS-3, jeden pacjent otrzymał leczenie zajęcia CNS w trakcie kondycjonowania przed HSCT. Spośród pacjentów, którzy zostali poddani profilaktycznej radioterapii wznowę rozpoznano u 11 (22,5%), a u 4 (8%) wznowę mózgową (izolowana wznowa mózgową n=2, mieszana wznowa BM-CNS n=2). Wznowy u pacjentów poddanych profilaktycznej radioterapii (11 z 49 dzieci) z uwzględnieniem lokalizacji i czasu wystąpienia przedstawia Tabela 35. Nie wykazano zależności statystycznej między przeprowadzeniem profilaktycznej radioterapii a wystąpieniem wznowy mózgowej – p=0,4924 (Tabela 36). W grupie pacjentów leczonych dawką 18 Gy nie rozpoznano żadnej wznowy.

Tabela 35. Wznowy u pacjentów poddanych profilaktycznej radioterapii (11 z 49 dzieci) z uwzględnieniem lokalizacji i czasu wystąpienia.

Wznowy u pacjentów poddanych profilaktycznej RTX (n=11; 22,5%):		Czas wystąpienia (miesiące):		Mediana:
Lokalizacja wznowy	n (%)	od	do	
Wznowa izolowana:	9 (18)	3	41	19
• BM	5 (10)	3	31	24
• CNS	2 (4)	13	19	16
• Jądra	1 (2)	41	-	-
• Guz śródpiersia	1 (2)	13	-	-
Wznowa mieszana				
• BM-CNS	2 (4)	12	32	22

Legenda: BM – szpik kostny, ang. bone marrow; BM-CNS – szpik kostny – ośrodkowy układ nerwowy, ang. bone marrow – central nervous system; CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system; n – liczba pacjentów; RTX – radioterapia

Tabela 36. Wystąpienie wznowy mózgowej w zależności od przeprowadzenia profilaktycznej radioterapii ośrodkowego układu nerwowego.

Wznowa mózgowa (izolowana i mieszana)	Profilaktyczna radioterapia CNS		p
	NIE	TAK	
NIE	139	45	p=0,4924
TAK	8	4	

Legenda: CNS – ośrodkowy układ nerwowy, ang. central nervous system

Do procedury allo-HSCT zakwalifikowano 17 pacjentów, czyli 8,7% ogółu pacjentów i 25,7% pacjentów z grupy HR. Przeszczepienie szpiku kostnego od zgodnego dawcy spokrewnionego dotyczyło 7 pacjentów, natomiast od zgodnego dawcy niespokrewnionego 10 pacjentów (41% vs 59%). HSCT wykonywano w czasie od 7 do 18 miesięcy od dnia postawienia diagnozy (mediana 9 miesięcy), wiek pacjentów zakwalifikowanych do HSCT w chwili rozpoznania wahał się od 1,1 – 17,3 lat (mediana 5,0 lat). U żadnego z pacjentów, którzy byli poddani allo-HSCT nie rozpoznano wznowy choroby. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy w zależności od przeprowadzenia allo-HSCT w badanej populacji przedstawia Tabela 37.

Tabela 37. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy w zależności od przeprowadzenia allo-HSCT w badanej populacji.

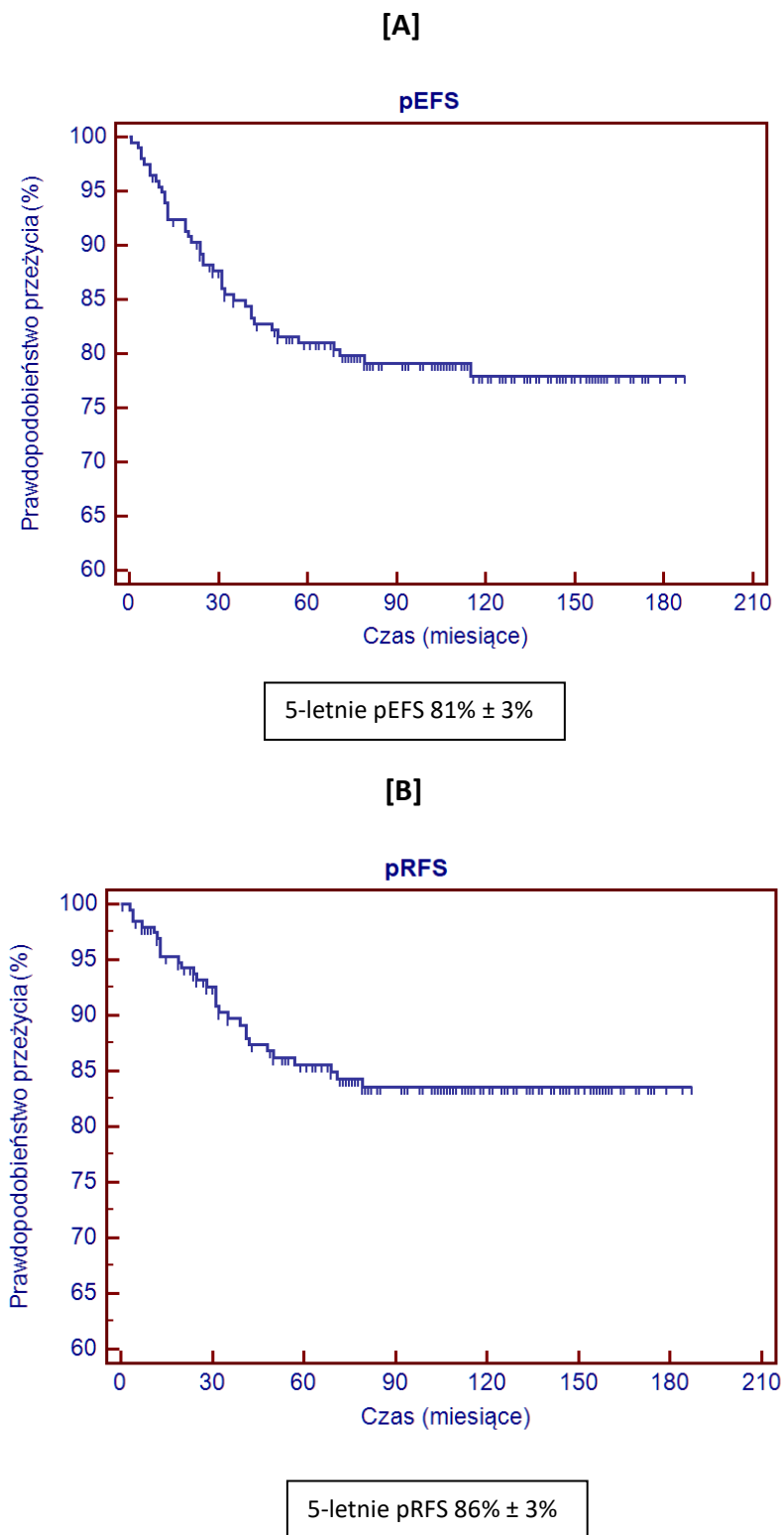
HSCT	ZGON		WZNOWA	
	NIE	TAK	NIE	TAK
NIE	166	13	150	29
TAK	12	5	17	0
p	0,0114		0,0817	

Legenda: HSCT – przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego, ang. hematopoietic stem cell transplantation

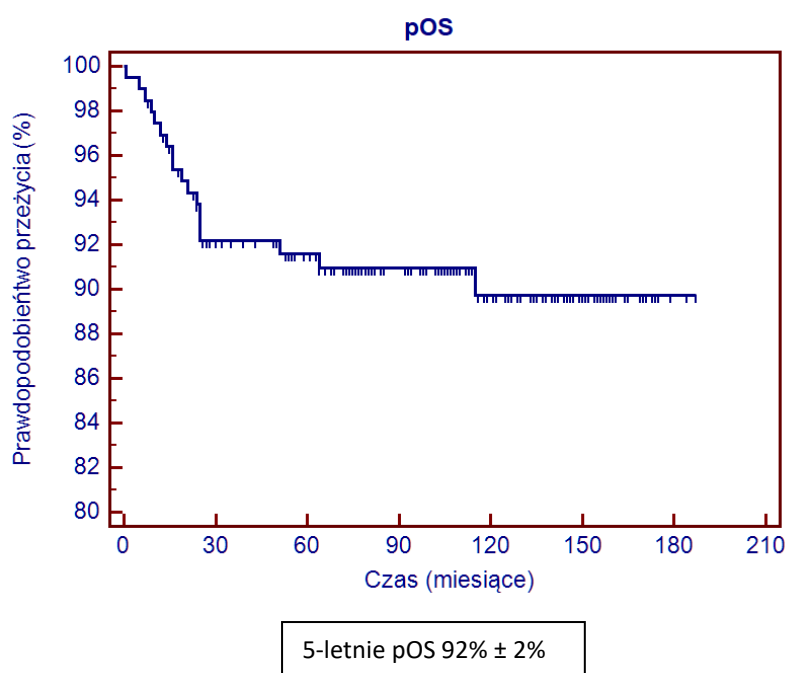
5.1.6 Długofalowe wyniki leczenia

Długofalowe wyniki leczenia dotyczące całej badanej populacji w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS, pOS) przedstawia Rycina 12. Podsumowanie zostało ujęte w Tabeli 38.

Rycina 12. Krzywe przeżycia dla badanej populacji (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).



[C]



Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Tabela 38. Średni czas przeżycia, prawdopodobieństwo 5-letniego i 10-letniego EFS, RFS, OS.

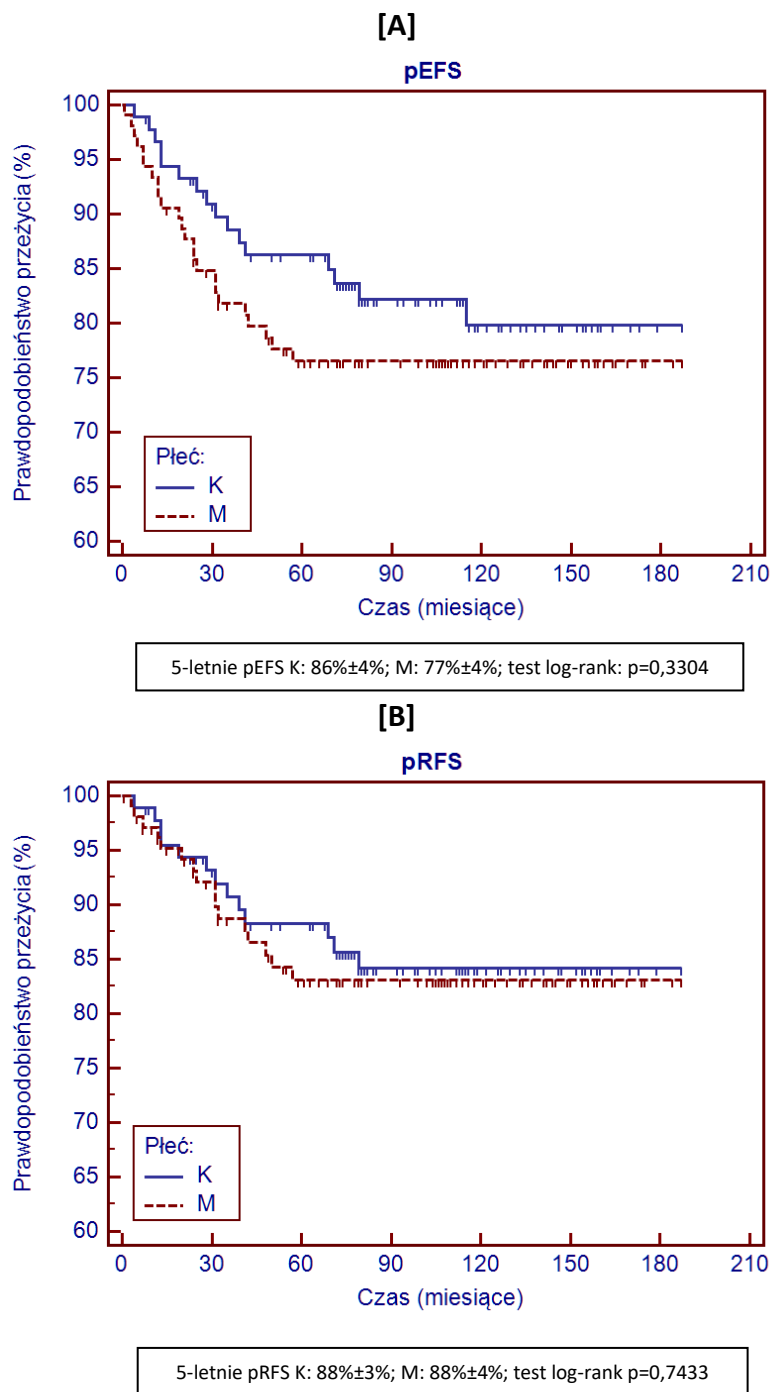
średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat	prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat
EFS		
152,82±4,82	0,81±0,03	0,78±0,03
RFS		
161±4,34	0,86±0,03	0,84±0,03
OS		
171,13±3,06	0,92±0,02	0,90±0,02

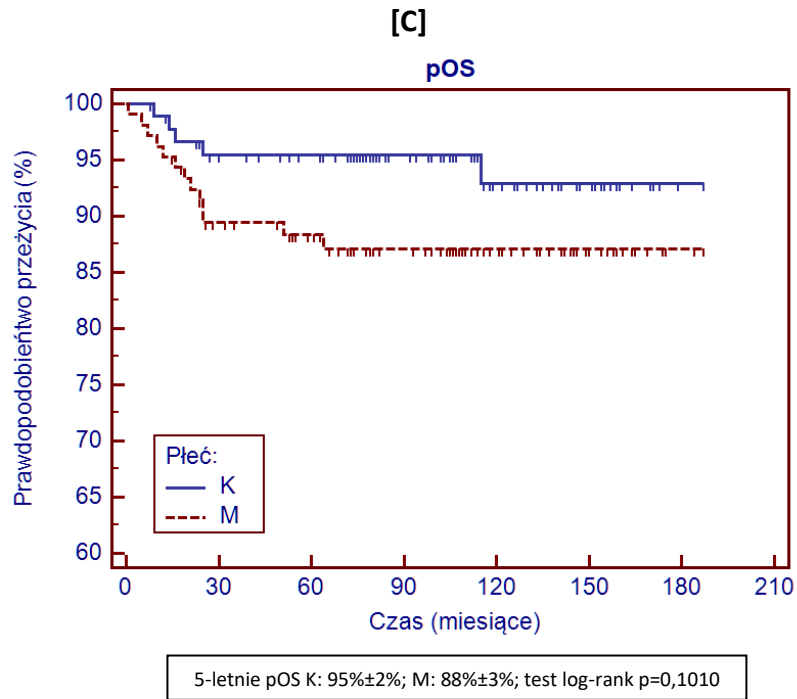
Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy, ang. standard error

Długofalowe wyniki leczenia w odniesieniu do płci, wieku pacjentów i poziomu WBC w chwili rozpoznania w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS, pOS) przedstawia Rycina 13, 14, 15. Podsumowanie zostało ujęte w Tabelach 39, 40, 41. Analiza statystyczna dla pEFS wykazała istotność statystyczną pomiędzy poziomem WBC < 20 G/l a 20 – 100 G/l (**p=0,0268**) oraz poziomem < 20 G a > 100 G/l (**p=0,0221**), zależność nie istnieje między poziomem 20 – 100 G/l

a > 100 G/l ($p=0,4219$). Dla pRFS istnieje zależność statystyczna dla poziomu WBC < 20 G/l a 20 – 100 G/l ($p=0,0137$), natomiast nie ma istotności statystycznej dla WBC < 20 G/l a > 100 G/l ($p=0,6479$) oraz 20 – 100 G/l a > 100 G/l ($p=0,4889$). Dla pOS istnieje zależność statystyczna dla poziomu WBC < 20 G/l a >100 G/l ($p=0,0135$), natomiast nie ma istotności statystycznej dla WBC < 20 G/l a 20 – 100 G/l ($p=0,2092$) oraz 20 – 100 G/l a > 100 G/l ($p=0,4889$).

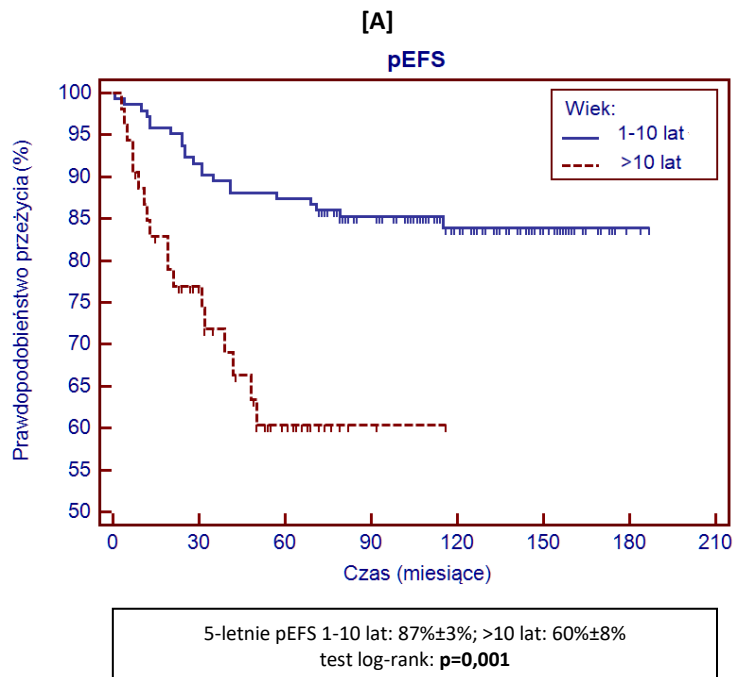
Rycina 13. Krzywe przeżycia w zależności od płci pacjenta (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

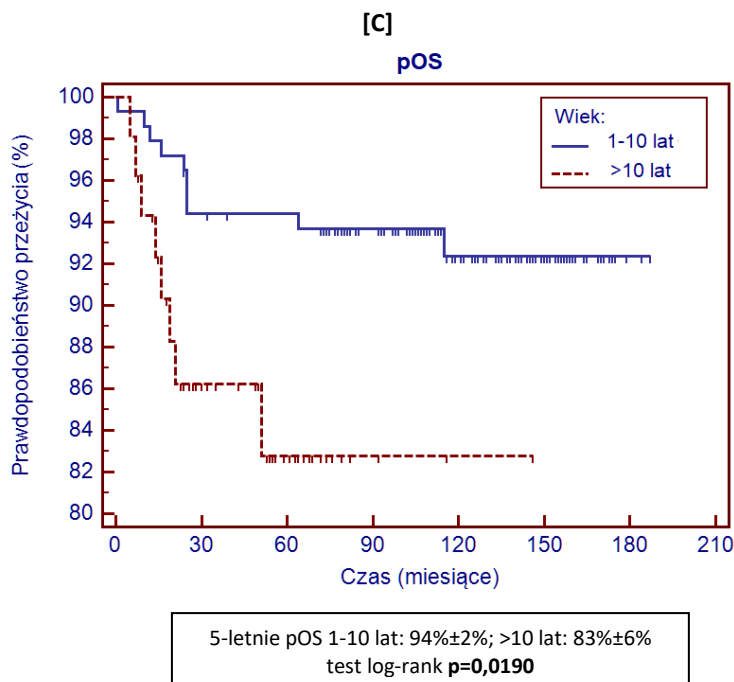
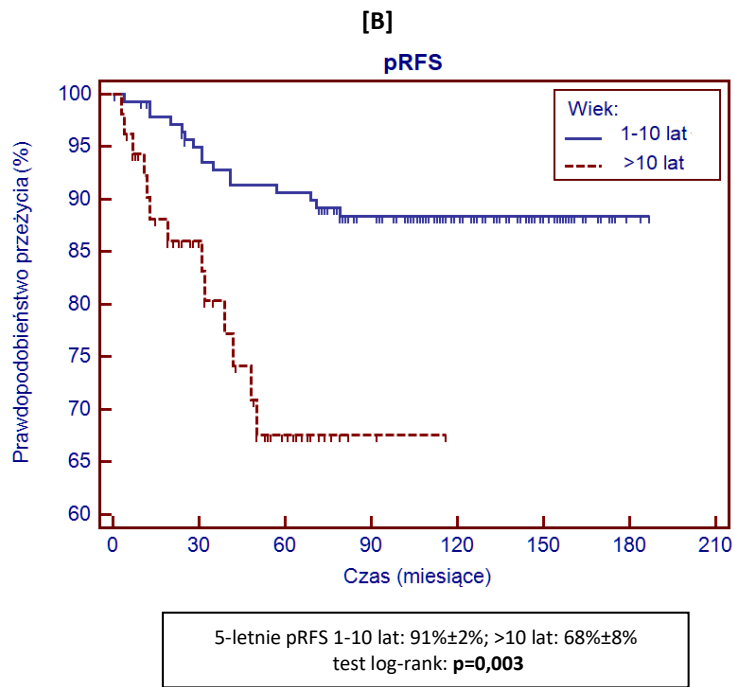




Legenda: K – kobieta; M – mężczyzna; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

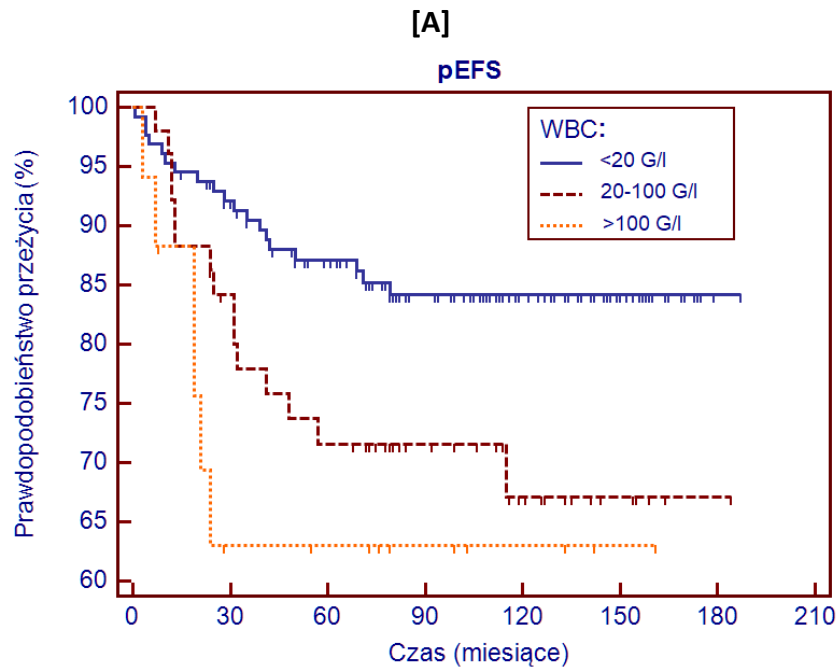
Rycina 14. Krzywe przeżycia w zależności od wieku w chwili rozpoznania (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).



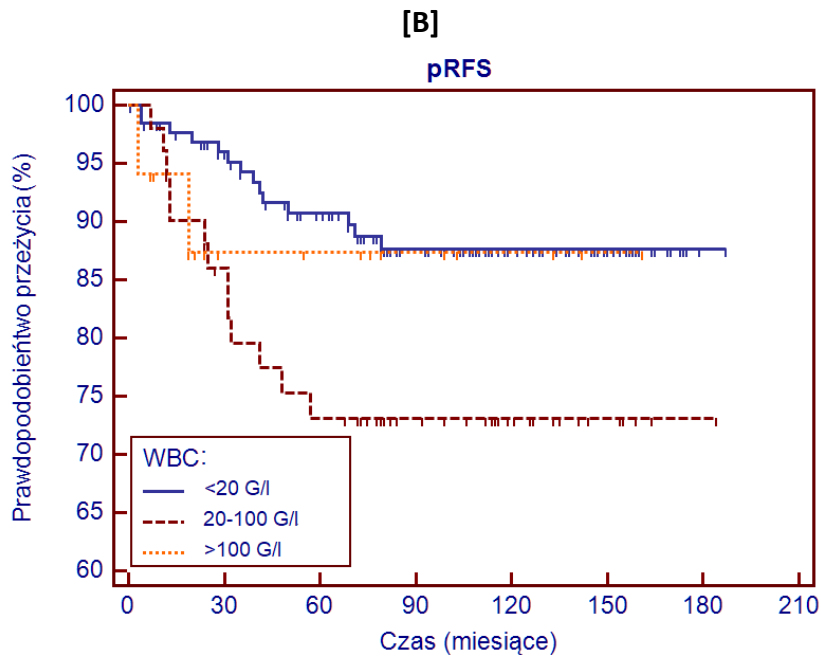


Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

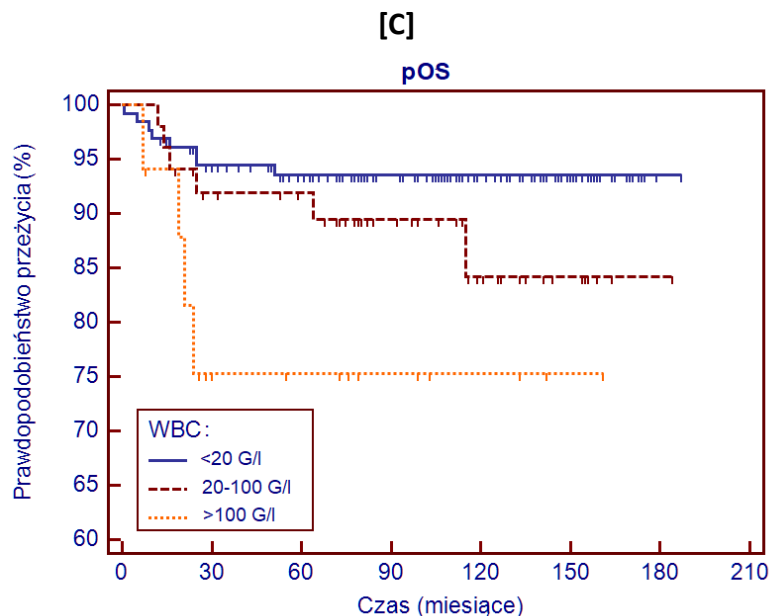
Rycina 15. Krzywe przeżycia w zależności od poziomu WBC w chwili rozpoznania (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).



5-letnie pEFS <20G/l: 87%±3%; 20-100G/l: 72%±6%; >100G/l: 63%±12%
test log-rank:
<20G/l - 20-100G/l: **p=0,0268**;
<20G/l - >100G/l: **p=0,0221**;
20-100G/l - >100G/l: p=0,4219



5-letnie pRFS <20G/l: 91%±3%; 20-100G/l: 73%±6%; >100G/l: 87%±8%
test log-rank:
<20G/l - 20-100G/l: **p=0,0137**;
<20G/l - >100G/l: p=0,6479;
20-100G/l - >100G/l: p=0,4889



5-letnie pOS <20G/l: 94%±2%; 20-100G/l: 92%±4%; >100G/l: 75%±11%
test log-rank:
<20G/l - 20-100G/l: p=0,2092;
<20G/l - >100G/l: **p=0,0135**;
20-100G/l - >100G/l: p=0,1818

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; WBC – leukocyty, ang. white blood cells

Tabela 39. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności płci pacjenta.

Płeć	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat	p
EFS			
K	158,05±6,57	0,86±0,04	p=0,3304
M	148,57±6,90	0,77±0,04	
RFS			
K	163,24±6,10	0,88±0,03	p=0,7433
M	160,21±6,14	0,83±0,04	
OS			
K	177,37±4,17	0,95±0,02	p=0,1010
M	165,86±5,49	0,88±0,03	

Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; K – kobieta; M – mężczyzna; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy, ang. standard error

Tabela 40. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od wieku w chwili rozpoznania.

Wiek	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat	p
EFS			
1 – 10	163,09±4,74	0,87±0,03	p=0,0001
> 10	79,31±6,90	0,60±0,08	
RFS			
1 – 10	169,55±4,14	0,91±0,02	p=0,0003
>10	87,29±6,71	0,68±0,08	
OS			
1 – 10	175,66±3,48	0,94±0,02	p=0,0190
>10	124,43±7,02	0,83±0,06	

Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy, ang. standard error

Tabela 41. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od poziomu WBC w chwili rozpoznania.

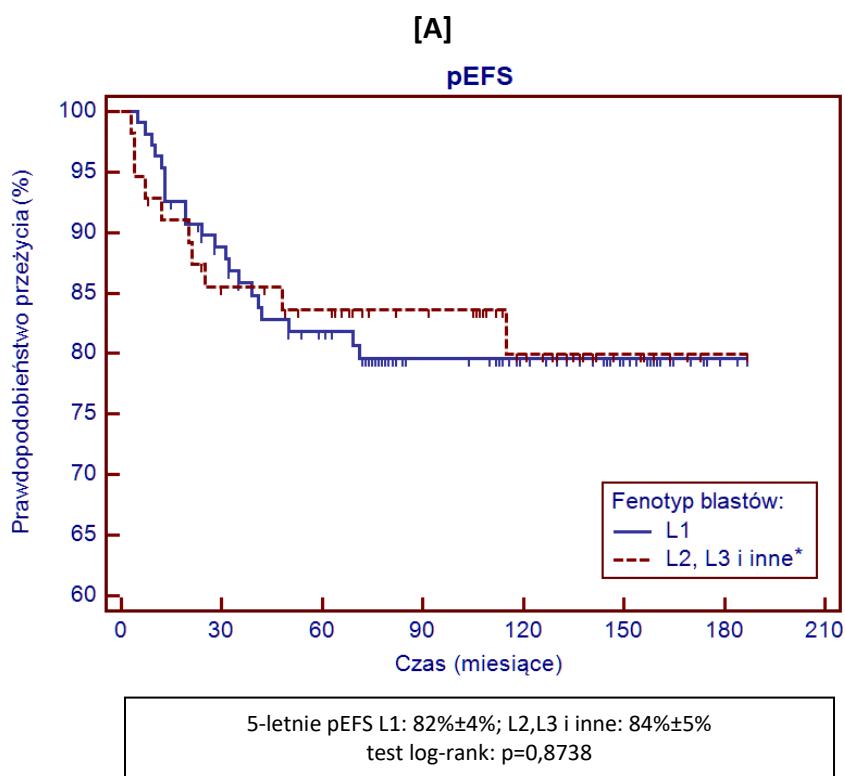
WBC (G/l)	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat
EFS *		
<20	162,47±5,21	0,87±0,03
20 – 100	136,00±10,38	0,72±0,06
>100	107,29±17,48	0,63±0,12
RFS **		
<20	168,82±4,58	0,91±0,03
20 – 100	141,80±10,07	0,73±0,06
>100	142,16±12,48	0,87±0,08
OS ***		
<20	176,16±3,72	0,94±0,02
20 – 100	163,91±7,67	0,92±0,04
>100	125,65±15,37	0,75±0,11

Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival; SE – błąd standardowy, ang. standard error; WBC – leukocyty, ang. white blood cells; *, **, *** - wyjaśnienie w tekście

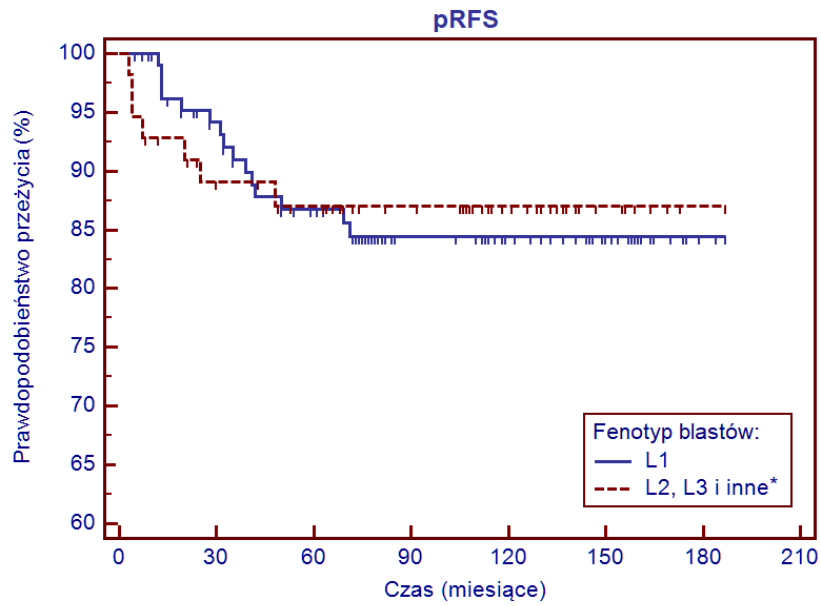
Długofalowe wyniki leczenia w odniesieniu do fenotypu i immunofenotypu blastów w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS, pOS) przedstawiają Ryciny 16 i 17. Podsumowanie zostało ujęte w Tabelach 42 i 43. Nie wykazano żadnej istotności statystycznej w przypadku 5-letniego pEFS, pRFS i pOS oraz immunofenotypu ALL (*, **, ***):

- pEFS: BCP-ALL i T-ALL: $p=0,0663$, BCP-ALL i MPAL: $p=0,3235$, T-ALL i MPAL: $p=0,9304$;
- pRFS: BCP-ALL i T-ALL: $p=0,1630$, BCP-ALL i MPAL: $p=0,1503$, T-ALL i MPAL: $p=0,7029$;
- pOS: BCP-ALL i T-ALL: $p=0,1825$, BCP-ALL i MPAL: $p=0,4781$, T-ALL i MPAL: $p=0,2558$.

Rycina 16. Krzywe przeżycia w zależności od fenotypu blastów wg klasyfikacji FAB (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

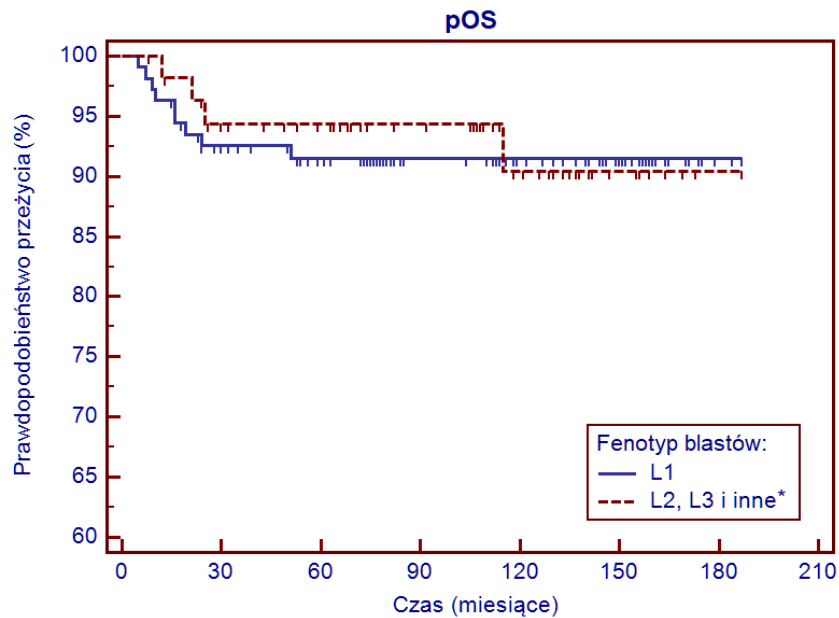


[B]



5-letnie pRFS L1: 87%±3%; L2,L3 i inne: 87%±5%
test log-rank: p=0,8564

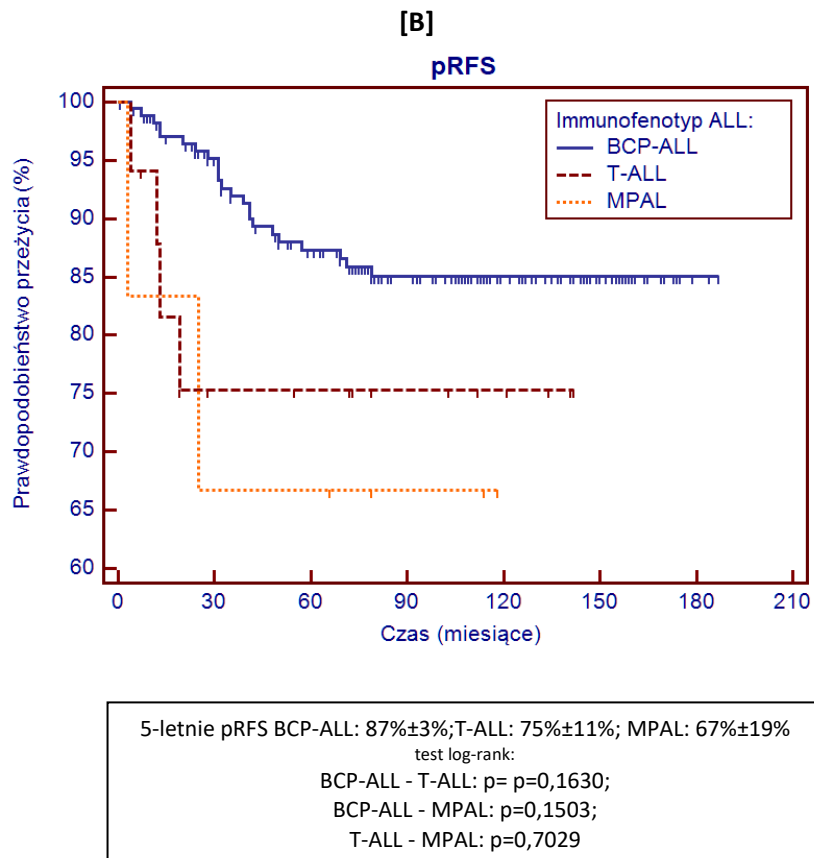
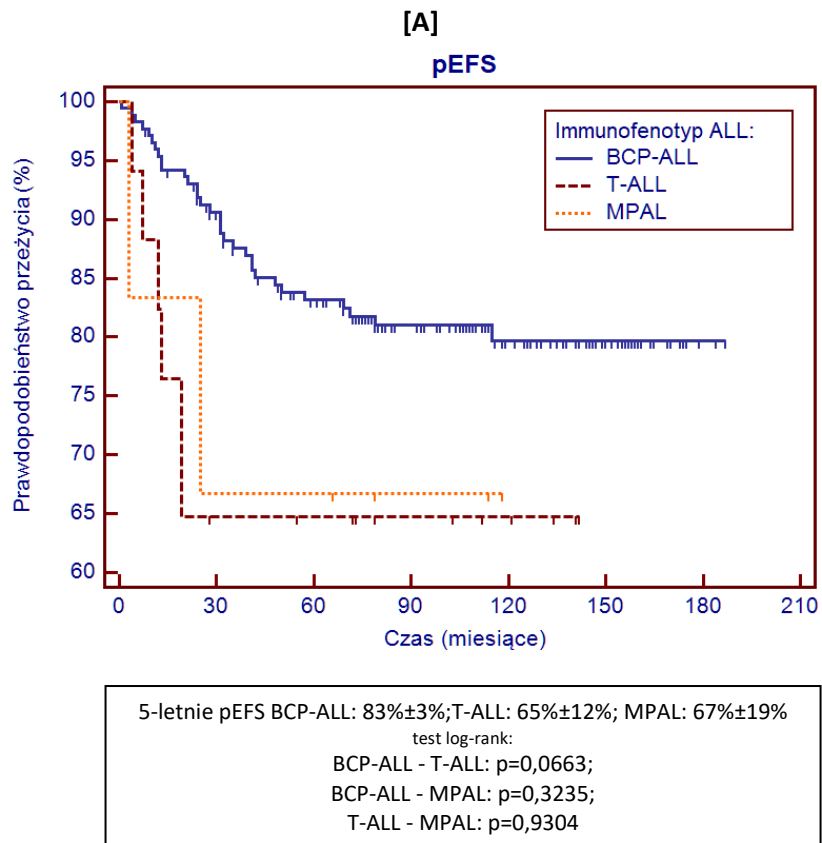
[C]

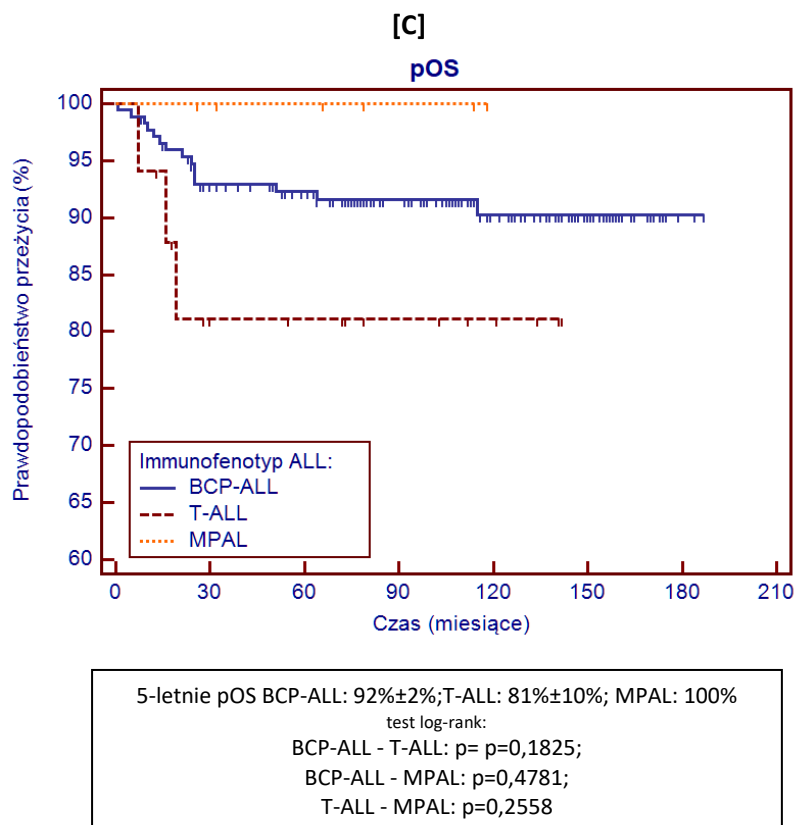


5-letnie pOS L1: 92%±3%; L2,L3 i inne: 94%±3%
test log-rank: p=0,7832

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; * - inne, czyli mieszane fenotypy

Rycina 17. Krzywe przeżycia w zależności od immunofenotypu ALL (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).





Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; n – liczba pacjentów; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia

Tabela 42. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od fenotypu blastów wg klasyfikacji FAB.

Fenotyp blastów	5 –letnie pEFS	p	5 –letnie pRFS	p	5 –letnie pOS	p
L1	0,82±0,04	p=0,8738	0,87±0,03	p=0,8564	0,92±0,03	p=0,7832
L2, L3, inne*	0,84±0,05		0,87±0,05		0,94±0,03	

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; * inne – mieszane fenotypy – L1/L2, L1/L3, L1/L2/L3

Tabela 43. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od immunofenotypu blastów.

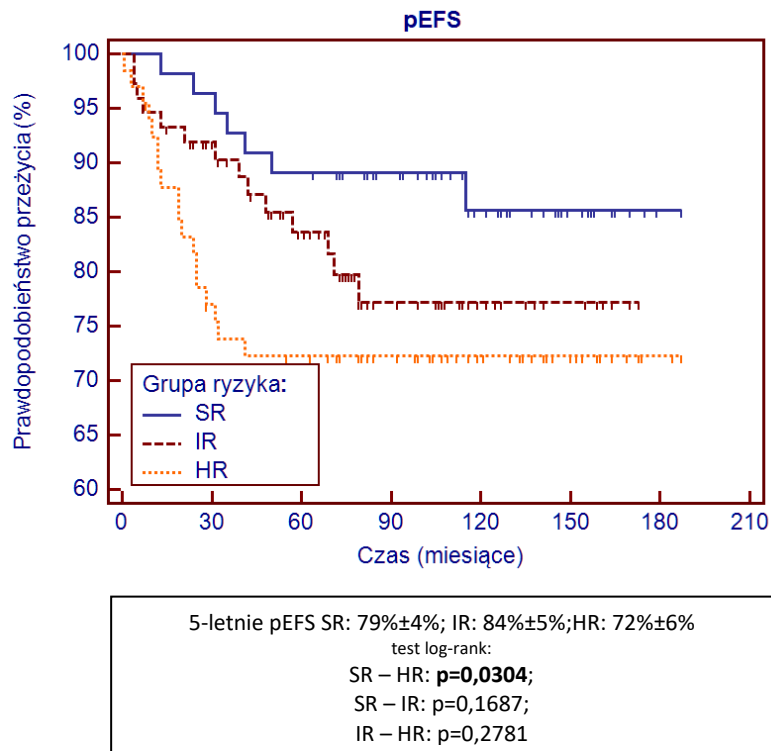
Immunofenotyp ALL	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat
EFS *		
BCP-ALL	156,41±4,88	0,83±0,03
T-ALL	96,24±15,05	0,65±0,12
MPAL	83,33±20,18	0,67±0,19
RFS **		
BCP-ALL	164,58±4,34	0,87±0,03
T-ALL	109,91±13,95	0,75±0,11
MPAL	83,33±20,18	0,67±0,19
OS ***		
BCP-ALL	172,18±3,66	0,92±0,02
T-ALL	117,84±15,05	0,81±0,10
MPAL	118±0	1

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; MPAL – ostra białaczka o mieszanym fenotypie, ang. mixed phenotype acute leukemia; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival; SE – błąd standardowy, ang. standard error; T-ALL – ostra białaczka z limfocytów T, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; *, **, *** - wyjaśnienie w tekście

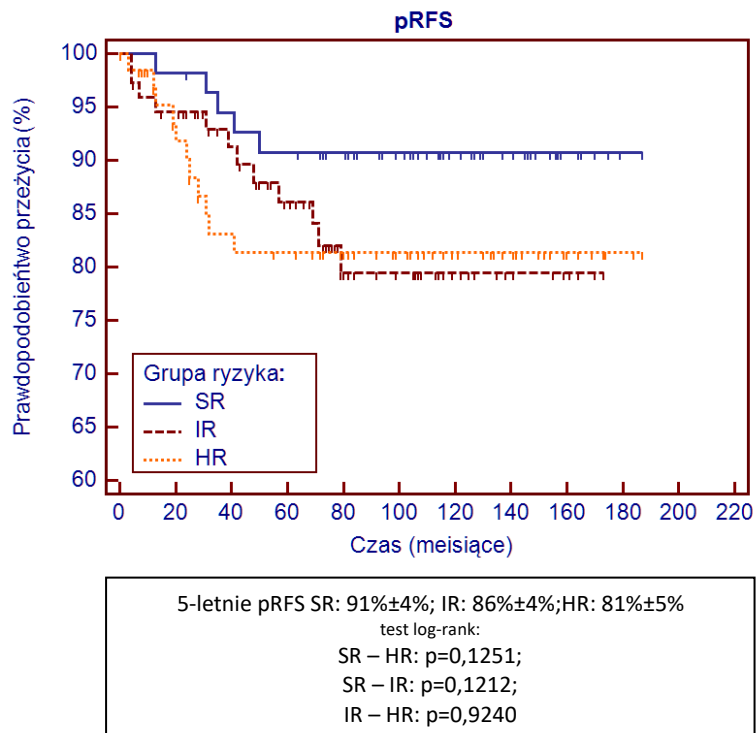
Długofalowe wyniki leczenia w odniesieniu do grup ryzyka w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS, pOS) przedstawia Rycina 18. Podsumowanie zostało ujęte w Tabeli 44. Analiza statystyczna dla pEFS wykazała istotność statystyczną dla grup SR vs HR (**p=0,0304**), nie wykazano zależności dla grupy SR vs IR (p=0,1687) oraz IR vs HR (p=0,2781) (*, **, ***). Dla pRFS nie wykazano istotności statystycznej dla poszczególnych grup ryzyka: SR vs IR p=0,1212; SR vs HR p=0,1251; IR vs HR p=0,9240. W przypadku pOS istnieje istotność statystyczna dla grup IR vs HR **p=0,0289**; której nie stwierdza się dla SR vs IR (p=0,5729); SR vs HR (p=0,1365).

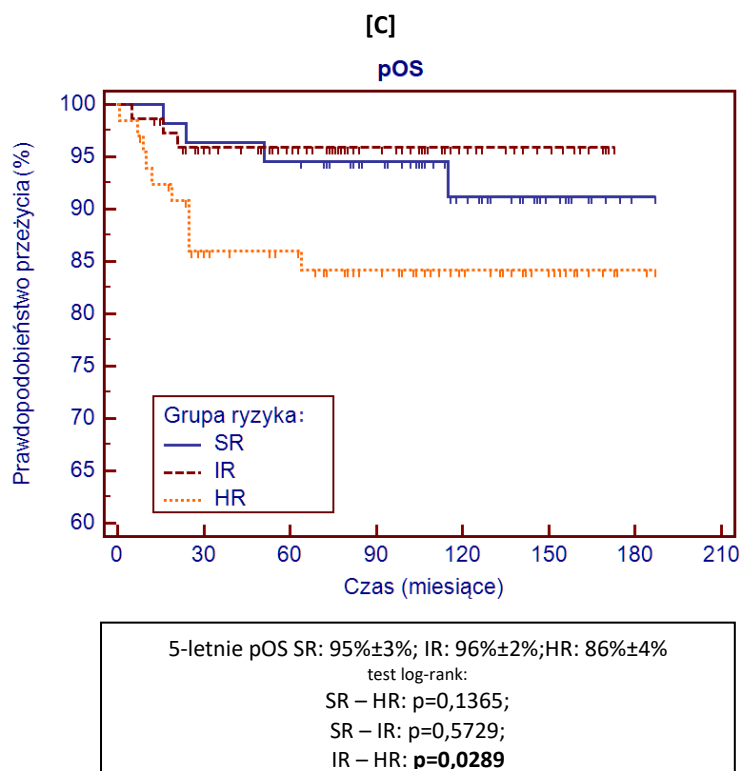
Rycina 18. Krzywe przeżycia w zależności od grup ryzyka (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

[A]



[B]





Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

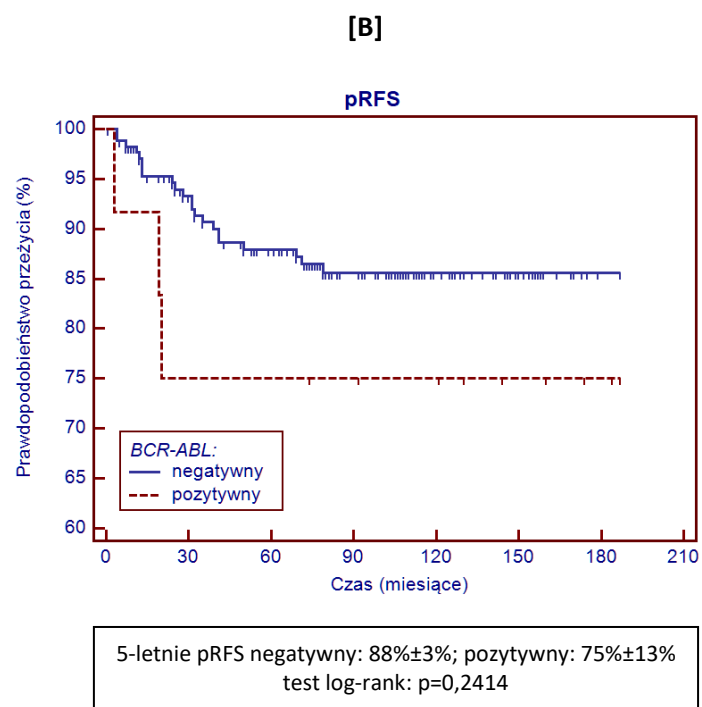
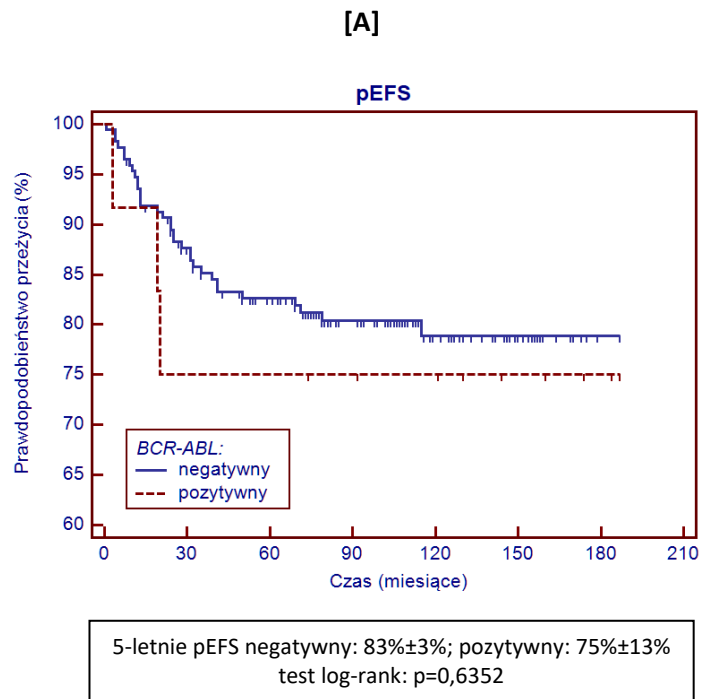
Tabela 44. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od grupy ryzyka.

Grupa ryzyka	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat
EFS *		
SR	167,66±6,85	0,79±0,04
IR	142,62±7,24	0,84±0,05
HR	140,26±9,39	0,72±0,06
RFS **		
SR	172,89±6,03	0,91±0,04
IR	146,41±6,04	0,86±0,04
HR	145,39±8,35	0,81±0,05
OS ***		
SR	176,02±5,31	0,95±0,03
IR	166,44±3,71	0,96±0,02
HR	160,62±7,68	0,86±0,04

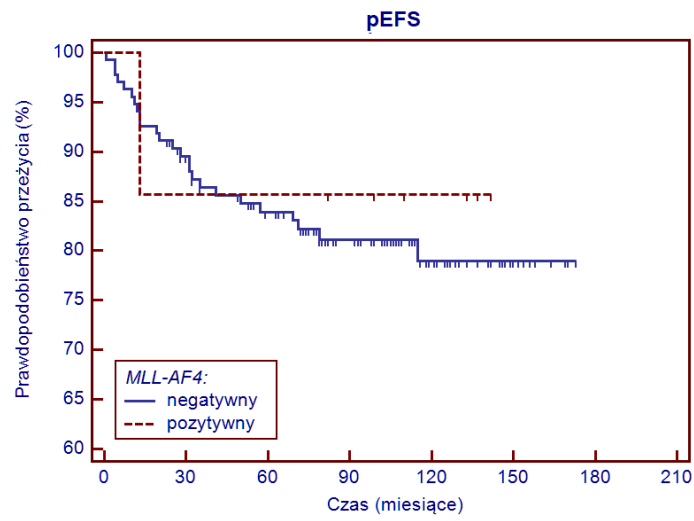
Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival; SE – błąd standardowy, ang. standard error; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk; *, **, *** - wyjaśnienie w tekście

Długofalowe wyniki leczenia w odniesieniu do obecności mutacji w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS) przedstawiają Rycina 19. Podsumowanie zostało ujęte w Tabeli 45.

Rycina 19. Krzywe przeżycia w zależności od obecności aberracji chromosomowych (pEFS, pRFS, pOS).

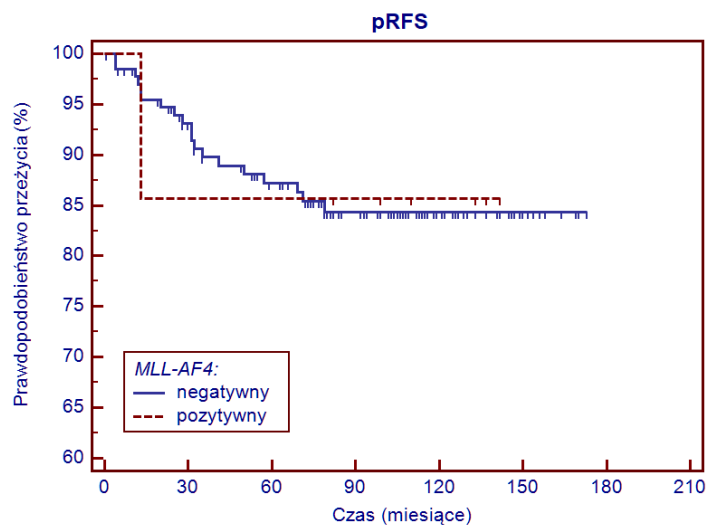


[C]



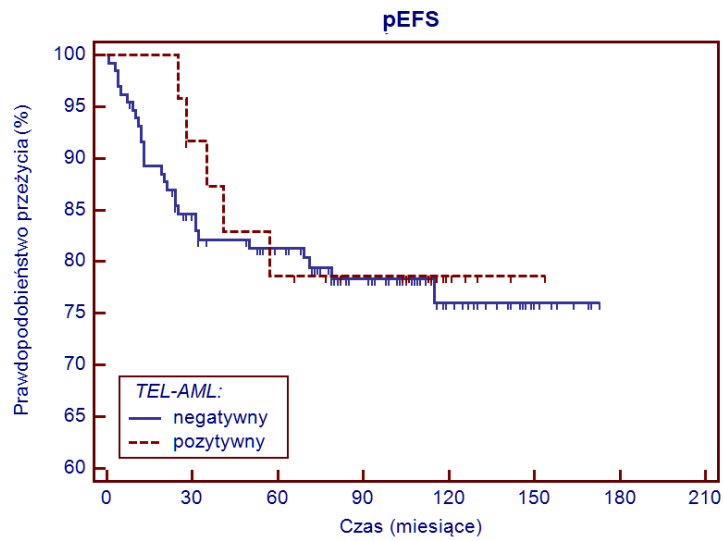
5-letnie pEFS negatywny: 84%±3%; pozytywny: 86%±13%
test log-rank: p=0,7391

[D]



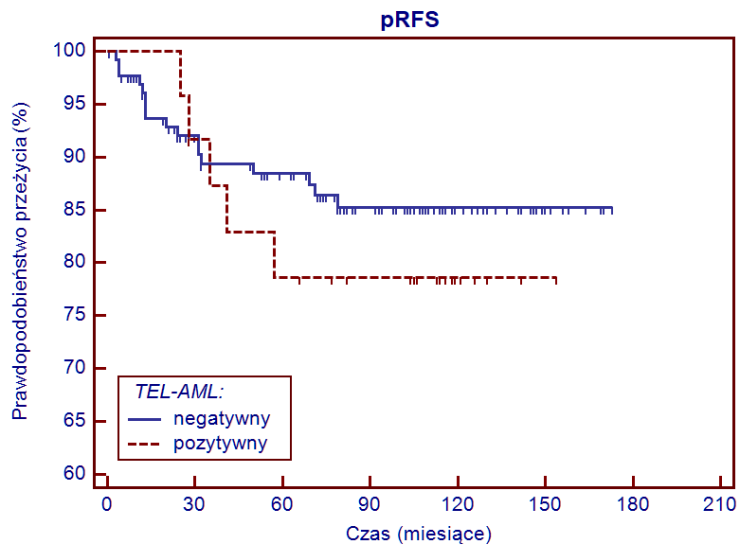
5-letnie pRFS negatywny: 87%±3%; pozytywny: 86%±13%
test log-rank: p=0,9523

[E]



5-letnie pEFS negatywny: $81\pm 3\%$; pozytywny: $79\pm 9\%$
test log-rank: $p=0,7910$

[F]



5-letnie pRFS negatywny: $88\pm 3\%$; pozytywny: $79\pm 9\%$
test log-rank: $p=0,4614$

Legenda: Rycina A i B: pEFS i pRFS dla pacjentów z mutacją *BCR-ABL*; Rycina C i D: pEFS i pRFS dla pacjentów z mutacją *MLL-AF4*; Rycina E i F: pEFS i pRFS dla pacjentów z mutacją *TEL-AML*; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

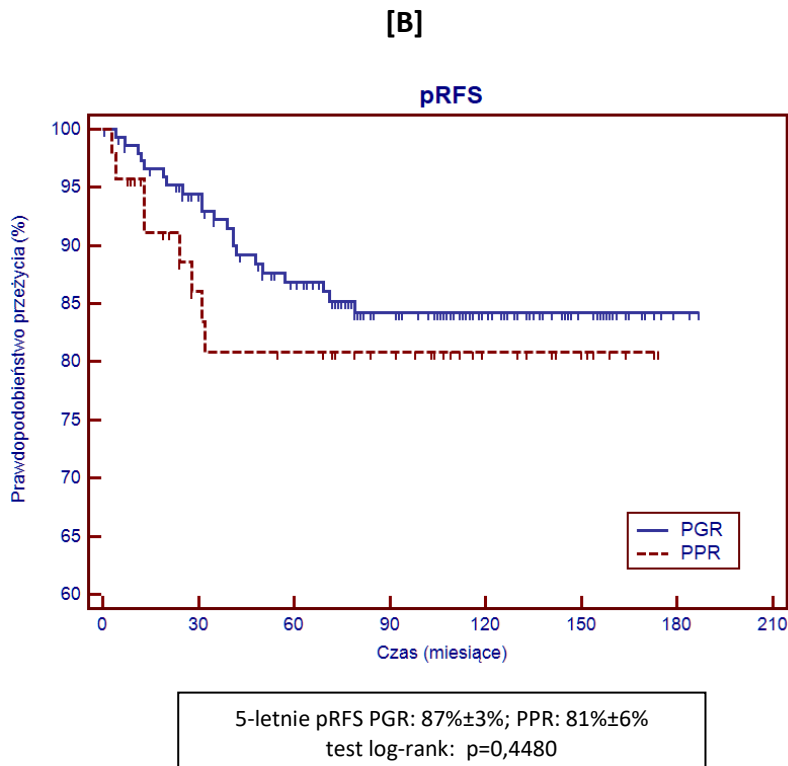
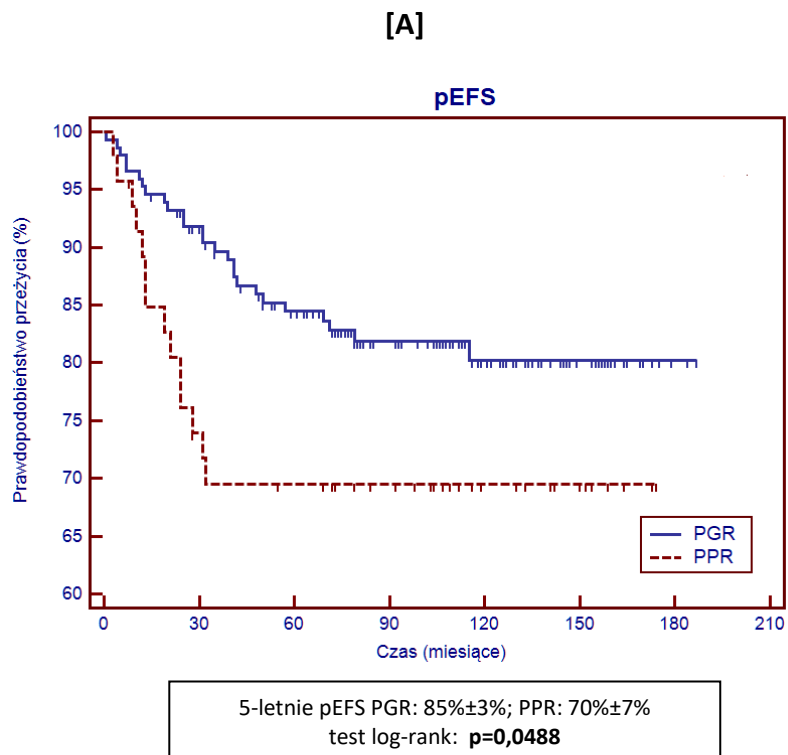
Tabela 45. Prawdopodobieństwo 5-letniego EFS i RFS w zależności od obecności mutacji.

Gen fuzyjny	5-letni pEFS	p	5-letni pRFS	p
BCR-ABL				
neg.	0,83±0,03	p=0,6352	0,88±0,03	p=0,2414
pos.	0,75±0,13		0,75±0,13	
MLL-AF4				
neg.	0,84±0,03	p=0,7391	0,87±0,03	p=0,9523
pos.	0,86±0,13		0,86±0,13	
TEL-AML				
neg.	0,81±0,03	p=0,7910	0,88±0,03	p=0,4614
pos.	0,79±0,09		0,79±0,09	

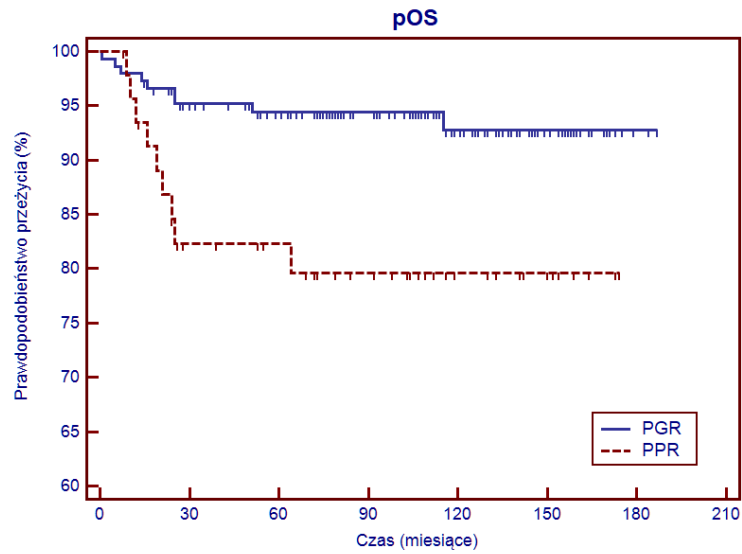
Legenda: neg – negatywny, ang. negative, pos – pozytywny, ang. positive; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Długofalowe wyniki leczenia w odniesieniu do wczesnej odpowiedzi na leczenie (w 8, 15 i 33 dobie leczenia) w postaci krzywych przeżycia (pEFS, pRFS, pOS) przedstawia Rycina 20 – 22. Podsumowanie zostało ujęte w Tabelach 46, 47, 48 (*, **, ***). W 15 dobie leczenia wykazano istotność statystyczną pomiędzy 5-letnim pEFS a szpikiem M1 a M2 (**p=0,0076**); brak zależności między M1 a M3 (p=0,2452) oraz M2 a M3 (p=0,4979). W badanej populacji nie istnieje zależność między oceną mielogramu a 5-letnim pRFS (M1 a M2: p=0,1937, M1 a M3: p=0,6745 i M2 a M3: p=0,6623). W przypadku 5-letniego pOS podobnie jak przy pEFS istnieje zależność statystyczna między pOS a szpikiem M1 i M2 (**p=0,0004**), a nie ma jej dla szpiku M1 i M3 (p=0,0539) oraz M2 i M3 (p=0,4946).

Rycina 20. Krzywe przeżycia w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).



[C]

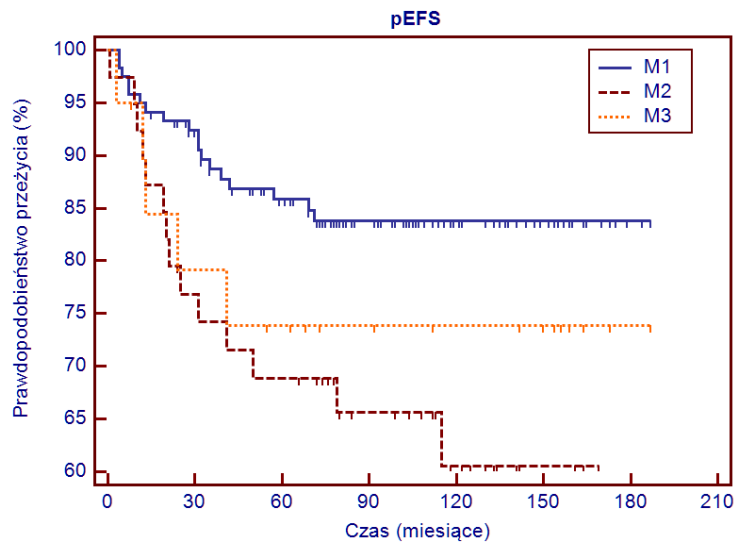


5-letnie pOS PGR: 94%±2%; PPR: 82%±6%
test log-rank: **p=0,0056**

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; PGR – dobra odpowiedź na prednizon, ang. prednisone good response; PPR – zła odpowiedź na prednizon, ang. prednisone poor response; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

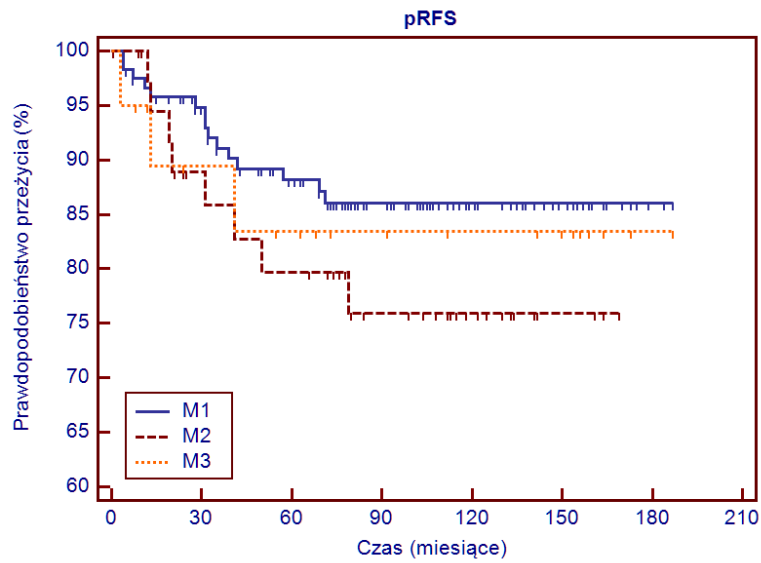
Rycina 21. Krzywe przeżycia w zależności od oceny mielogramu w 15 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

[A]



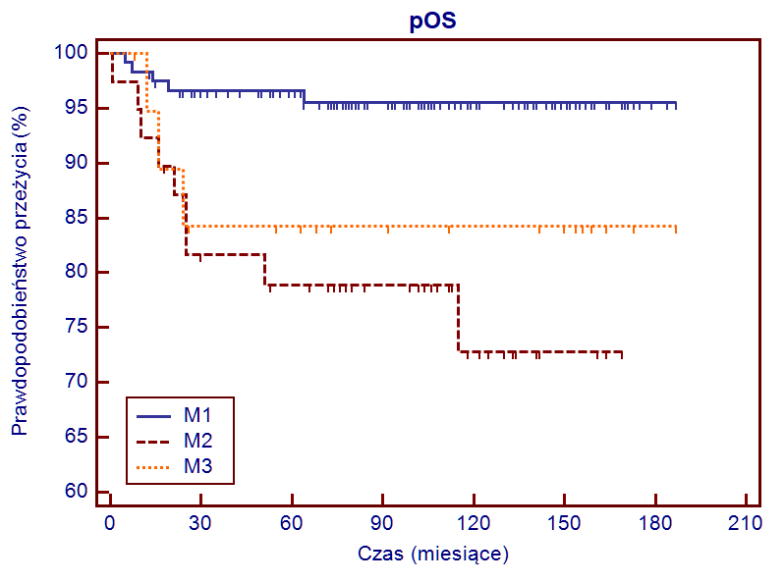
5-letnie pEFS M1: 86%±3%; M2: 69%±7%; M3: 74%±10%
test log-rank:
M1 – M2: **p=0,0076**
M1 – M3: p=0,2452
M2 – M3: p=0,4979

[B]



5-letnie pRFS M1: 88%±3%; M2: 80%±7%; M3: 84%±9%
test log-rank:
M1 – M2: p=0,1937
M1 – M3: p=0,6745
M2 – M3: p=0,6623

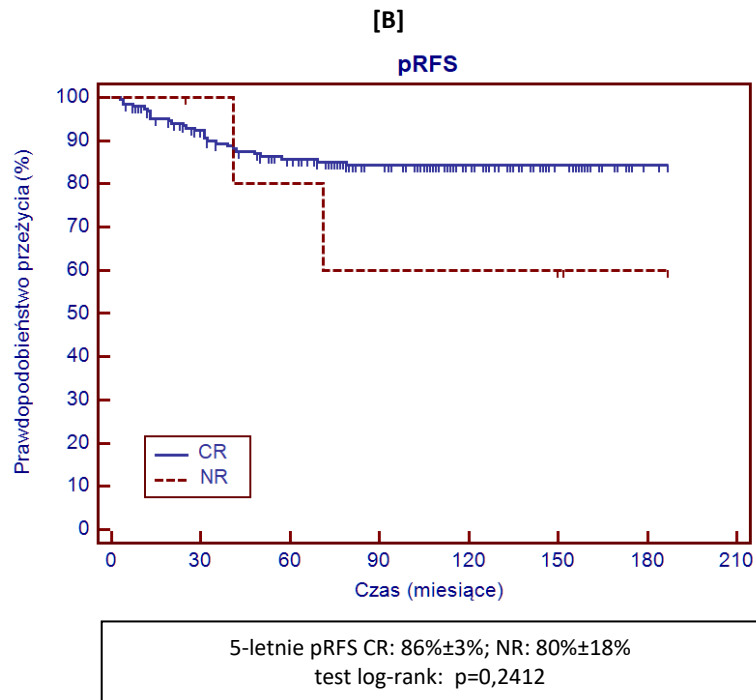
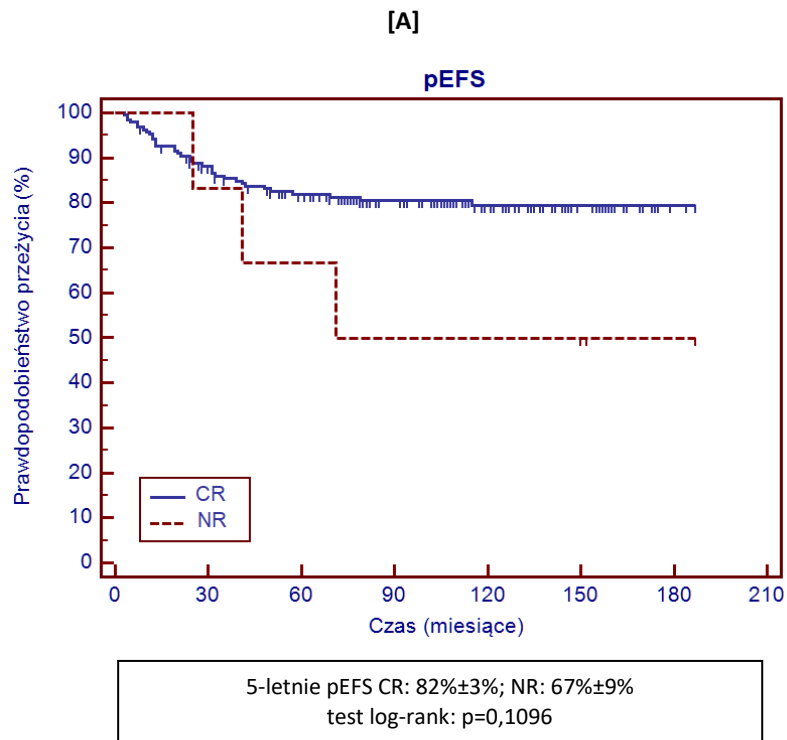
[C]

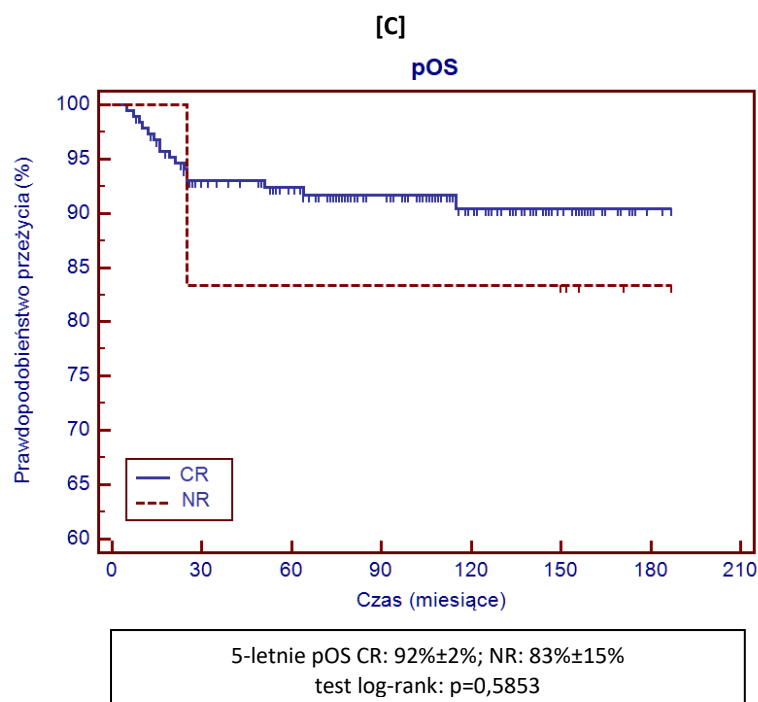


5-letnie pRFS M1: 97%±2%; M2: 79%±7%; M3: 84%±8%
test log-rank:
M1 – M2: **p=0,0004**
M1 – M3: p=0,0539
M2 – M3: p=0,4946

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Rycina 22. Krzywe przeżycia w zależności od remisji hematologicznej w 33 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).





Legenda: CR – całkowita remisja, ang. complete remission; NR – brak remisji, ang. no remission; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Tabela 46. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia.

PR	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat	p
EFS			
PGR	157,86±5,19	0,85±0,03	p=0,0488
PPR	126,26±10,67	0,70±0,07	
RFS			
PGR	163,35±4,77	0,87±0,03	p=0,4480
PPR	144,40±9,45	0,81±0,06	
OS			
PGR	176,38±3,43	0,94±0,02	p=0,0056
PPR	143,29±9,18	0,82±0,06	

Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy, ang. standard error

Tabela 47. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od oceny mielogramu w 15 dobie leczenia.

Szpic w 15 dobie	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat
EFS *		
M1	161,46±5,55	0,86±0,03
M2	117,32±11,15	0,69±0,07
M3	143,07±16,96	0,74±0,10
RFS **		
M1	165,50±5,18	0,88±0,03
M2	136,78±10,04	0,80±0,07
M3	159,37±14,64	0,84±0,09
OS ***		
M1	179,74±3,18	0,97±0,02
M2	134,23±10,16	0,79±0,07
M3	160,21±14,20	0,84±0,08

Legenda: EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy; *, **, *** - wyjaśnienie w tekście

Tabela 48. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od remisji w 33 dobie leczenia.

Remisja w 33 dobie	średnia±SE (miesiące)	prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat	p
EFS			
CR	154,93±4,81	0,82±0,03	p=0,1096
NR	116,33±29,37	0,67±0,19	
RFS			
CR	162,44±4,37	0,86±0,03	p=0,2412
NR	134,60±29,01	0,80±0,18	
OS			
CR	172,38±4,81	0,92±0,02	p=0,5853
NR	160±24,65	0,83±0,15	

Legenda: CR – całkowita remisja, ang. complete remission; EFS – przeżycie wolne od zdarzeń, ang. event free survival; NR – brak remisji, ang. no remission; OS – całkowite przeżycie, ang. overall survival; RFS – przeżycie wolne od wznowy, ang. relapse free survival, SE – błąd standardowy, ang. standard error

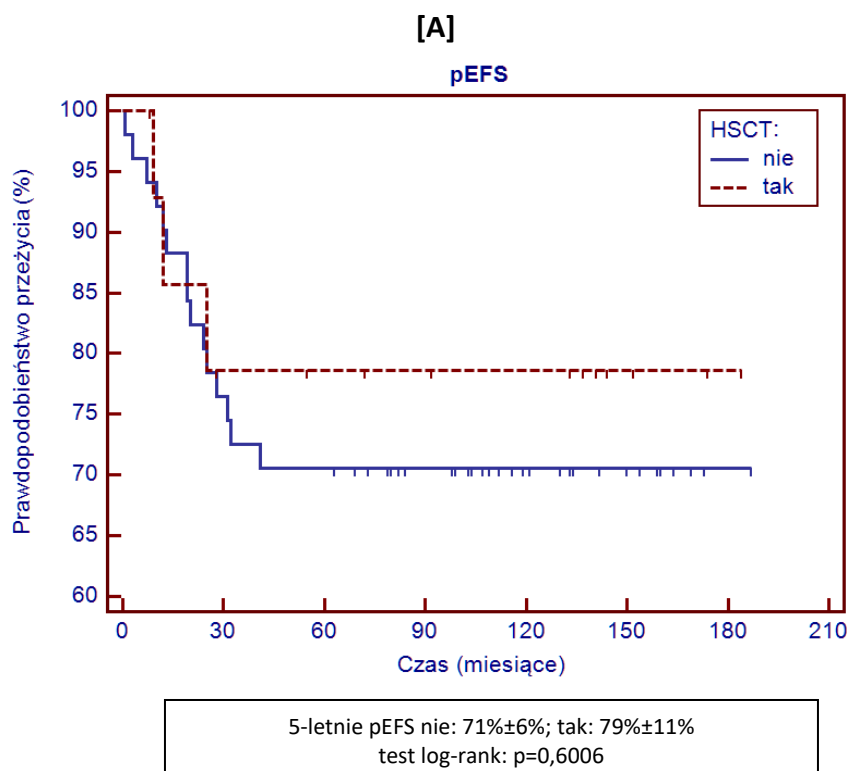
Odległe wyniki leczenia dla pacjentów z grupy HR w zależności od przeprowadzenia allo-HSCT przedstawia Tabela 49 i Rycina 23. Odległe wyniki leczenia w zależności od przeprowadzenia profilaktycznej radioterapii CNS w dawce 12 Gy przedstawia Tabela 50.

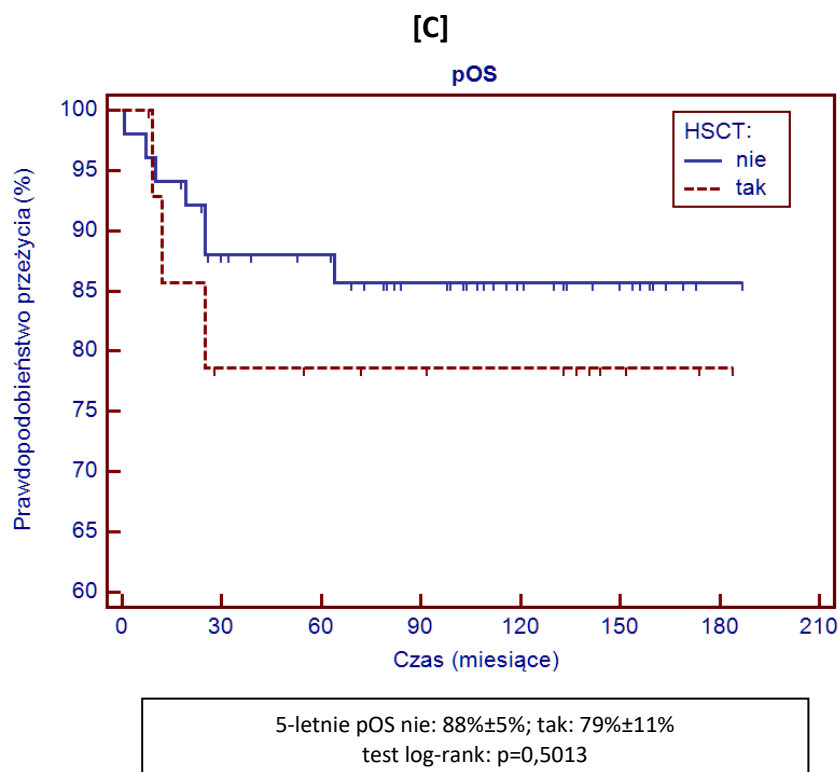
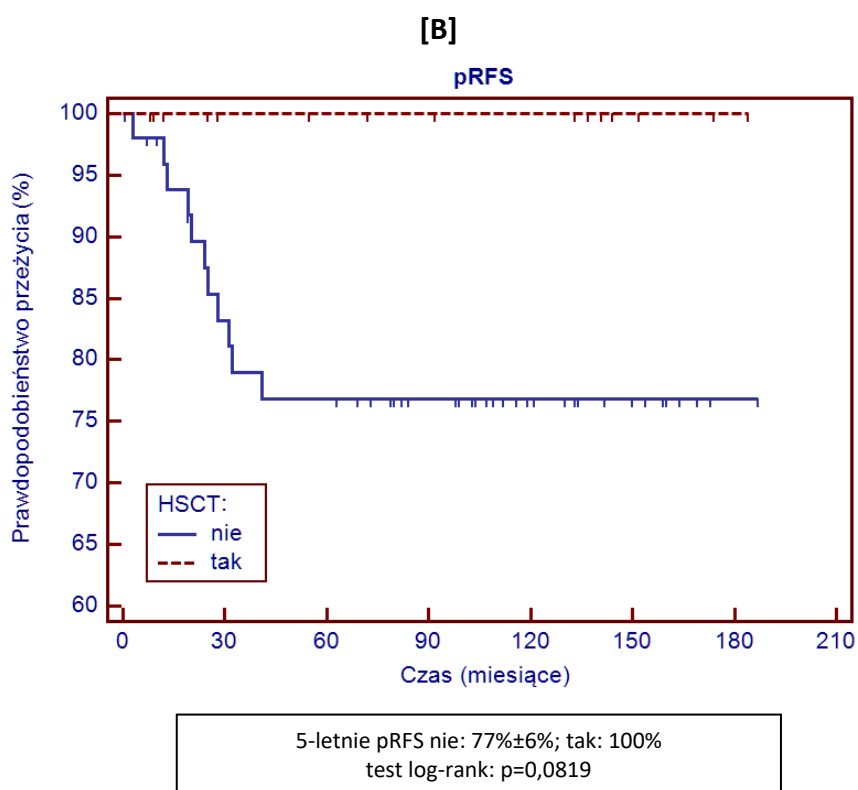
Tabela 49. Odległe wyniki leczenia dla pacjentów z grupy HR w zależności od przeprowadzenia HSCT.

HSCT	5-letni pEFS	5-letni pRFS	5-letni pOS
NIE	0,71±0,06	0,77±0,06	0,88±0,05
TAK	0,79±0,11	1	0,79±0,11
p	0,6006	0,0819	0,5013

Legenda: HSCT – przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego, ang. hematopoietic stem cell transplantation; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; ; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, and. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Rycina 23. Krzywe przeżycia w zależności od przeprowadzenia procedury allo-HSCT u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).





Legenda: allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego, ang. allogenic hematopoietic stem cell transplantation; pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pOS – prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia, ang. probability of overall survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival

Tabela 50. Odległe wyniki leczenia w zależności od przeprowadzenia profilaktycznej radioterapii CNS (12 Gy).

RTX 12 Gy	5-letnie pEFS	5-letnie pRFS	5-letnie pOS
NIE	0,83±0,03	0,88±0,03	0,92±0,02
TAK	0,75±0,06	0,78±0,06	0,91±0,04
p	0,3806	0,1842	0,7497

Legenda: pEFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń, ang. probability of event free survival; pRFS – prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od wznowy, ang. probability of relapse free survival; RTX 12 Gy – profilaktyczna radioterapia ośrodkowego układu nerwowego

5.2 Wyniki badania ankietowego

Wyniki na temat informacji ogólnych przedstawia Tabela 51. Komentarz: W punkcie 7 ankiety, na temat postawionego rozpoznania 12 pacjentów zaznaczyło odpowiedź „inna”: 10 pacjentów określiło chorobę jako ostra białaczka limfoblastyczna, jeden pacjent jako ostra białaczka limfoblastyczna z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, jeden pacjent jako „inna” bez wyjaśnienia.

Tabela 52 przedstawia wyniki części szczegółowej ankiety. Większość pacjentów (86,5%) wymagała wielospecjalistycznej opieki lekarskiej. Specjalistów lub grupy specjalistów, którzy objęli leczeniem ozdrowieńców, oraz przyczyny, dla których pacjenci się do nich zgłosili przedstawia Tabela 53. Większość pacjentów (69%) nie korzystała z pomocy psychiatry, psychologa bądź psychoterapeuty. Jednak spośród pacjentów wymagających opieki powyższych specjalistów 4 było leczonych zarówno przez psychiatrę, jak i psychologa, a jeden przez wszystkich trzech specjalistów.

58,5% pacjentów przez ponad 5 lat pozostawało pod opieką Poradni Chorób Rozrostowych przy Szpitalu Klinicznym im. K. Jonschera w Poznaniu. Okres opieki powyżej 5 lat wahał się od 6 lat do 14 lat (mediana 10 lat).

Po zakończeniu leczenia w Poradni Chorób Rozrostowych ozdrowieńcy pozostawali pod opieką: hematologa (n=5); pediatri i onkologa (n=6); pediatri i hematologa (n=2); lekarza rodzinnego i innych specjalistów (n=5); grupy specjalistów (n=5) w tym: endokrynologa, neurologa, pulmonologa, kardiologa, ortopedy, psychologa, ginekologa, reumatologa.

Trudności z kontynuacją opieki onkologicznej po zakończeniu leczenia w Poradni Chorób Rozrostowych przy Szpitalu Klinicznym im. K. Jonschera w Poznaniu nie napotkało 73% pacjentów. Natomiast pacjenci, którzy twierdzili przeciwnie, skarżyli się na długi czas oczekiwania na wizytę u specjalisty, długi czas oczekiwania na badania obrazowe, brak wiedzy na temat choroby dziecka, niechęć do wydawania skierowań na badania przez lekarzy, brak możliwości kontynuacji opieki onkologicznej w miejscu zamieszkania, brak przepływu informacji między szpitalami, trudności w dostępie do dokumentacji medycznej, brak informacji odnośnie dalszego postępowania po zakończeniu leczenia. Ocenę aktualnego stanu zdrowia, wpływu choroby na psychikę i dalsze życie w zależności od podanej przez

ankietowanego grupy ryzyka oraz wieku w chwili rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej przedstawia Tabela 54 i 55.

Część dodatkową ankiety, dotyczącą przebiegu ciąży, wywiadu okołoporodowego oraz żywienia w niemowlęctwie wypełniło 60 z 67 pacjentów. Wyniki ankiety przedstawia Tabela 56. Do wymienionych przez pacjentów powikłań ciąży należały: nadciśnienie tętnicze (n=3); cukrzyca (n=2), skurcze przedwczesne (n=1); zaburzenia tętna płodu (n=1); białkomocz (n=1), niewydolność szyjki macicy (n=1). Jeden pacjent określił żywienie w pierwszych 6 miesiącach jako „inny” w komentarzu dopisując „mleko krowie”.

Tabela 51. Informacje ogólne o ankietowanych pacjentach.

Płeć pacjenta		
	n	%
Kobieta	35	52
Mężczyzna	32	48
Aktualny wiek pacjenta (w latach)		
	n	%
10 – 15	31	46
16 – 20	21	31,5
21 – 25	10	15
26 – 30	3	4,5
31 – 35	2	3
36 – 40	0	0
Stan cywilny		
	n	%
kawaler/panna	58	86,5
żonaty/zamężna	2	3
rozwódziona/-a	1	1,5
wdowiec/wdowa	0	0
nie dotyczy	6	9,5
Potomstwo		
	n	%
tak	2	3
nie	56	84
nie dotyczy	9	13

Czas leczenia (rok)		
	n	%
2002 – 2004	4	6
2005 – 2006	14	21
2007 – 2009	21	31,5
2010 – 2012	28	41,5
nie pamiętam	0	0
Wiek rozpoczęcia leczenia (w latach)		
	n	%
2 – 6	45	67
7 – 13	14	21
14 – 18	8	12
nie pamiętam	0	0
Postawione rozpoznanie		
	n	%
BCP-ALL	38	56,5
T-ALL	5	7,5
inne	12	18
nie pamiętam	10	15
brak danych	2	3
Grupa ryzyka		
	n	%
SR	19	28,5
IR	13	19,5
HR	28	41,5
nie pamiętam	7	10,5
Otrzymane leczenie		
	n	%
Chemioterapia	67	100
Radioterapia	28	41
HSCT	8	12
W tym politerapia:		
Chemioterapia i radioterapia	22	33
Chemioterapia i HSCT	2	3
Chemioterapia, radioterapia i HSCT	6	9,5

Legenda: BCP-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorów limfocytów B, ang. B-cell precursore acute lymphoblastic leukemia; HSCT – przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kosntego, ang. hematopoeitic stem cel transplantation; HR – wysokie ryzyko, ang. high risk; IR – pośrednie ryzyko, ang. intermediate risk; T-ALL – ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkowa, ang. T-cell acute lymphoblastic leukemia; SR – standardowe ryzyko, ang. standard risk

Tabela 52. Wyniki części szczegółowej badania ankietowego.

Subiektywna ocena stanu zdrowia		
	n	%
bardzo dobry	22	33
dobry	32	47,5
średni	12	18
zły	0	0
bardzo zły	0	0
brak danych	1	1,5
Aktualna opieka specjalistyczna		
	n	%
tak	58	86,5
nie	8	12
brak danych	1	1,5
Rodzaj specjalisty		
onkolog	12	18
hematolog	11	16,5
neurolog	1	1,5
endokrynolog	4	6
grupa specjalistów	29	43
Opieka psychologa, psychiatry, psychoterapeuty		
	n	%
nie	46	69
tak	21	31
Rodzaj specjalisty:		
psycholog	21	31
psychiatra	5	8
psychoterapeuta	1	1,5
Czas trwania opieki w Poradni Chorób Rozrostowych (w latach)		
	n	%
poniżej 2	10	15
2 – 5	15	22
powyżej 5	39	58,5
brak danych	3	4,5
Kontynuacja opieki po Poradni Chorób Rozrostowych		
	n	%
pediatra	10	15

lekarz rodzinny	5	7,5
onkolog	20	30
grupa lekarzy	17	25
inny lekarz	6	9,5
brak opieki	7	8
brak danych	2	3
Problemy z kontynuacją opieki onkologicznej		
	n	%
nie	49	73
tak	10	12
nie wiem	3	4,5
nie dotyczy	4	6
brak danych	1	1,5
Rozpoznanie wznowy ALL		
	n	%
nie	59	88
tak	5	7,5
nie wiem	0	0
nie dotyczy	1	1,5
brak danych	2	3
Rozpoznanie drugiego nowotworu		
	n	%
nie	63	94
tak	1	1,5
nie wiem	1	1,5
nie dotyczy	1	1,5
brak danych	1	1,5
Kontynuacja pracy/nauki po leczeniu		
	n	%
nie	3	4,5
tak	58	86,5
przerwa	4	6
ośrodek dla dzieci niepełnosprawnych	1	1,5
brak danych	1	1,5
Wpływ ALL na życie		
	n	%
bardzo niekorzystny	8	12
niekorzystny	22	33
bez wpływu	20	30

korzystnie	4	6
nie wiem	13	19
Wpływ ALL na zdrowie		
	n	%
nie	20	30
tak	28	41
nie wiem	19	29
Wpływ ALL na psychikę		
	n	%
nie	20	30
tak	29	43
nie wiem	18	27

Tabela 53. Problemy zdrowotne ozdowieńców oraz leczący ich specjaliści.

Grupy specjalistów sprawujących opiekę nad ozdowieńcami	
Specjaliści:	n
onkolog, hematolog	4
endokrynolog, ginekolog	1
endokrynolog, neurolog	2
hematolog, alergolog, dermatolog, ortopeda	1
hematolog, endokrynolog, kardiolog	2
hematolog, ginekolog	1
hematolog, kardiolog, neurolog, ortopeda	1
hematolog, kardiolog, chirurg	1
neurolog, okulista, optometrysta, dermatolog	1
onkolog, chirurg	1
onkolog, endokrynolog	2
onkolog, hematolog, psychiatra	1
onkolog, hematolog, endokrynolog, laryngolog, dermatolog	1
onkolog, endokrynolog, kardiolog, gastroenterolog, pulmonolog, alergolog	1
onkolog, endokrynolog, neurolog, chirurg, logopeda, alergolog	1
onkolog, kardiolog	2
onkolog, kardiolog, okulista	1
urolog, dietetyk	1
ortopeda, rehabilitant	1
onkolog, neurolog	1
onkolog, reumatolog, laryngolog	1
onkolog, laryngolog	1

Pacjenci ogółem pod opieką poszczególnych specjalistów	
Specjalista:	n
onkolog	28
hematolog	23
endokrynolog	14
kardiolog	8
neurolog	4
chirurg	3
okulista	3
laryngolog	3
ortopeda	2
reumatolog	1
urolog	1
dietetyk	1
alergolog	1
pulmonolog	1
logopeda	1
psychiatra	1
ginekolog	2
gastroenterolog	1

Powody opieki specjalistycznej – oryginalne sformułowania ankietowanych	
powód	n
rutynowa kontrola	18
niedoczynność tarczycy	5
hipogonadyzm hipergonadotropowy, somatotropinowa niedoczynność przysadki	1
guzy tarczycy	1
zaburzenia tarczycy/problemy z tarczycą	2
niskorosłość	3
opóźnienie dojrzewania	2
otyłość	2
bezpłodność	1
dolegliwości z układu kostno-stawowego:	8
endoproteza stawu biodrowego (n=1); niska masa kostna (n=1), choroba zwyrodnieniowa stawów, endoproteza (nie określono jaka); odwapnienie w stawach skokowych, deformacja kostek stopy lewej, przykurcze ścięgna Achillesa (n=1); skrzywienie kręgosłupa, dolegliwości bólowe (n=1); choroba zwyrodnieniowa stawów (n=1); guz zapalny żuchwy (n=1); bóle stawów (n=1);	

dolegliwości z układu nerwowego:	5
stan po dwukrotnym krwawieniu do CNS z niedowładem połowicznym (n=1); zaburzenia unerwienia kończyn dolnych (n=1); brak koncentracji, spowolniona praca mózgu (n=1); nerwobóle (n=1); dziecko nie mówi, aktualnie poprawa, ale mowa niewyraźna (n=1)	
dolegliwości z układu krążenia:	3
ASD II (n=1), arytmia (n=2)	
poza tym:	
brak pracy nerek, złe odżywianie, złe wyniki	
zaburzenia lękowe, depresja	
hipogammaglobulinemia, przewlekła pokrzywka idiopatyczna	
częste infekcje górnych dróg oddechowych	
bóle podbrzusza, plamienia	

Tabela 54. Ocena aktualnego stanu zdrowia, wpływu choroby na psychikę i dalsze życie w zależności od podanej przez pacjenta grupy ryzyka.

Pytanie:	Grupa ryzyka			X ² ; p
	SR	IR	HR	
Jak ocenia Pan/Pani swój aktualny stan zdrowia?				
• Bardzo dobry	4	2	11	X ² =4,19; p=0,3815
• Dobry	11	9	11	
• Średni	4	2	5	
Czy Pana/Pani zdaniem choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne miały duży wpływ na Pana/Pani psychikę w chwili obecnej?				
• Tak	8	7	11	X ² =1,53; p=0,4655
• Nie	4	3	11	
Jak wpłynęło rozpoznanie choroby nowotworowej w wieku dziecięcym oraz leczenie onkologiczne na Pana/Pani dalsze życie?				
• Bardzo niekorzystnie	3	6	4	X ² =3,25; p=0,7774
• Niekorzystnie	6	5	10	
• Nie wpłynęło	4	4	8	
• Korzystnie	2	1	0	

Tabela 55. Ocena aktualnego stanu zdrowia, wpływu choroby na psychikę i dalsze życie w zależności od podanego przez pacjenta wieku w chwili rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej.

Pytanie:	Wiek w chwili diagnozy			X ² ; p
	2 – 6	7 – 13	14 – 18	
Jak ocenia Pan/Pani swój aktualny stan zdrowia?				
• Bardzo dobry	16	4	2	X ² =0,97; p=0,9179
• Dobry	21	6	5	
• Średni	8	3	1	
Czy Pana/Pani zdaniem choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne miały duży wpływ na Pana/Pani psychikę w chwili obecnej?				
• Tak	19	7	2	X ² =1,85; p=0,3962
• Nie	11	5	4	
Jak wpłynęło rozpoznanie choroby nowotworowej w wieku dziecięcym oraz leczenie onkologiczne na Pana/Pani dalsze życie?				
• Bardzo niekorzystnie	5	2	1	X ² =4,42; p=0,6199
• Niekorzystnie	17	4	1	
• Nie wpłynęło	11	4	5	
• Korzystnie	2	1	1	

Tabela 56. Wyniki części dodatkowej ankiety.

Analizowane pytanie:	Cała grupa n=100		Grupa badana n=60		Grupa kontrolna n=40	
	n	%	n	%	n	%
Wiek ciąży w chwili porodu (tygodnie)						
	n	%	n	%	n	%
41 – 42	26	26,0	15	25,0	11	27,5
39 – 40	44	44,0	27	45,0	17	42,5
37 – 38	22	22,0	10	16,7	12	30,0
35 – 36	3	3,0	3	5,0	0	0
poniżej 35	3	3,0	3	5,0	0	0
nie wiem	3	2,0	2	3,3	0	0
X ² ; p	X ² =7,36; p=0,1949					
Przebieg porodu						
Poród siłami natury	65	65,0	38	63,3	27	67,5
Poród siłami natury – zabiegowy	5	5,0	3	5,0	2	5,0
Poród drogą cięcia cesarskiego	30	30,0	19	31,7	11	27,5
nie wiem	0	0	0	0	0	0
X ² ; p	X ² =0,22; p=0,9035					

Przebieg ciąży						
powikłany	19	19,0	10	16,7	9	22,5
prawidłowy	81	81,0	50	83,3	31	77,5
nie wiem	0	0	0	0	0	0
X ² ; p	p=0,6037					
APGAR						
8 – 10	96	96,0	57	95,0	39	97,5
5 – 7	3	3,0	2	3,3	1	2,5
<5	1	1,0	1	1,7	0	0
X ² ; p	X ² =0,74; p=0,6915					
Żywienie w pierwszych 6 miesiącach życia						
karmienie piersią	49	49,0	27	45,0	22	55,0
karmienie mlekiem modyfikowanym	11	11,0	10	16,7	1	2,5
karmienie piersią i mlekiem modyfikowanym	38	18,0	22	36,7	16	40,0
inny sposób karmienia	2	2,0	1	1,7	1	2,5
nie wiem	0	0	0	0	0	0
X ² ; p	X ² =5,02; p=0,1702					

6 Dyskusja

6.1 Omówienie wyników pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych zgodnie z ALL IC-BFM 2002

Analizując rozkład wieku i płci w porównaniu z innymi badaniami uzyskamy podobne wnioski. Zauważalna jest przewaga płci męskiej 54,1 – 57,1% vs 42,9 – 45,9% żeńskiej, a mediana wieku w chwili rozpoznania to 5,3 – 5,4 lat. Podobnie jest z wiekiem pacjentów, najczęściej ALL rozpoznawano w grupie dzieci w wieku poniżej 6 lat – 51,9 – 56,6%. [36, 42, 43] Powyższe dane świadczą o tym, że badana przez nas grupa dzieci jest porównywalna do innych analizowanych populacji.

Stratyfikacja do grup ryzyka zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002 opierała się na ocenie odpowiedzi na leczenie: rozmaz krwi obwodowej w 8 dobie i szpiku kostnego w 15 oraz 33 dobie leczenia, jak i parametrów takich, jak wiek, WBC w chwili rozpoznania, czy obecność aberracji chromosomowych. W badanej populacji dzieci z ALL najczęściej kwalifikowano je do grupy IR, co zgadza się z innymi analizami. Jednak różnica w liczebności między grupą IR a HR jest nieduża – 39% a 33,8%, ($p=0,2859$ – brak różnic między liczebnościami obu grup), w innych badaniach grupa IR stanowiła około 48 – 52% wszystkich dzieci, natomiast grupa HR 17 – 19%. [36, 42] Taka różnica może wynikać z faktu, że w analizowanej grupie pacjentów odnotowaliśmy wyższe niż podają inne opracowania odsetki niekorzystnych czynników rokowniczych jakimi są aberracje chromosomowe.

W chwili rozpoznania ALL u wszystkich pacjentów oceniano poziom leukocytów we krwi obwodowej, który w przypadku leukocytozy > 20 G/l był czynnikiem wykluczającym stratyfikację do grupy SR, a tym samym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Ponadto leukocytoza > 100 G/l predysponuje do ostrych powikłań takich, jak zespół lizy guza, czy leukostaza. W badanej grupie liczbę leukocytów < 20 G/l w chwili rozpoznania stwierdzono u 65,8% pacjentów, a hiperleukocytozę > 100 G/l u 8,7% pacjentów. Powyższe wyniki są porównywalne z ogólnopolskimi, gdzie stwierdzono WBC < 20 G/l u 64,3%, a > 100 G/l u 10,1% oraz badaniem Stary i wsp.: WBC < 20 G/l – 63,3% oraz > 100 G/l – 11,2%. [36, 42] Należy zwrócić uwagę, że w prowadzonej analizie wykazano zależność między poziomem WBC < 20 G/l w chwili rozpoznania a BCP-ALL oraz hiperleukocytozy i T-ALL analizując zarówno wszystkie trzy immunofenotypy (BCP-ALL, T-ALL i MPAL), jak i jedynie BCP-ALL i T-ALL (w obu przypadkach $p<0,0001$) (Tabela 17a i 17b). W badanej populacji nie stwierdzono zależności

między leukocytozą a wznową choroby, jednak istnieje statystyczna zależność między leukocytozą a wystąpieniem zgonu ($p=0,0073$) (Tabela 27 i 33a). Co potwierdza, że leukocytoza > 20 G/l, a szczególnie > 100 G/l, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Wartości hemoglobiny są porównywalne z innymi badaniami, w naszej analizie Hgb $< 7,5$ g/dl stwierdzono u 34,7%, z wartością średnią 8,3 g/dl, dla porównania w badaniu Stary i wsp. Hgb < 7 g/dl wystąpiła u 35% pacjentów z wartością średnią 8,24 g/dl. [36] Małopłytkowość z poziomem PLT < 100 G/l w naszym badaniu w chwili rozpoznania prezentowało 74,5% pacjentów, dla porównania w innej grupie dzieci 65%. [43]

Fenotyp blastów według klasyfikacji FAB, był standardowo oceniany u wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania ALL. W badanej grupie przeważali pacjenci z fenotypem blastów L1 (55,2%), a dane literaturowe podają około 85% przypadków. [1] Zwraca uwagę wysoki odsetek 20% pacjentów, u których nie udało się jednoznacznie określić fenotypu blastów. Fenotyp blastów L1 był uznany jako korzystny czynnik rokowniczy, jednak w badanej populacji nie wykazano zależności pomiędzy fenotypem blastów a przynależnością do poszczególnych grup ryzyka, jak i odpowiedzią na leczenie w 15 i 33 dobie (Tabela 13, 23, 25), nie miał także wpływu na długofalowe wyniki leczenia (Tabela 40). Jako subiektywna, nieprecyzyjna, ocena cytomorfologiczna aktualnie została zastąpiona przez badanie immunofenotypu ALL.

Kolejnym etapem wstępnej diagnostyki w momencie rozpoznania ALL jest ocena zajęcia narządów przez komórki białaczkowe. Ilość pozaszpikowych nacieków ALL nie jest czynnikiem stratyfikującym do grup ryzyka, jednak ma istotne znaczenie w doborze leczenia w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego oraz oceny remisji niehematologicznej (m.in. guz śródpiersia, gonady). W badanej grupie obecność guza śródpiersia stwierdzono u 5,1%, jest to odsetek niższy niż podają inne badania (wg Kowalczyk i wsp. 7,8%, wg de Sousa i wsp. 11,8%). [42, 43] Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego CNS-3 dotyczyło 4,1% chorych, porównywalny odsetek odnotowano u innych badaczy - 3,6%; 5%; 6,5%. [36, 42, 43] Porównywalnie przedstawia się odsetek pacjentów w grupie CNS-1: 90,3% vs 88%; 88,6%. [36, 42] Należy zwrócić uwagę, że w latach 2002 – 2012 dostępność badania MRI głowy była mniejsza niż aktualnie. Część pacjentów miała wykonywane badanie TK głowy, które mogło nie wykazać wszystkich zmian w CNS w porównaniu z dokładnością jaką daje nam aktualnie MRI. Większość pacjentów z CNS-3 nie prezentuje objawów neurologicznych (w badanej grupie wszyscy byli bezobjawowi). Zajęcie CNS opierało się na badaniu PMR,

badaniach obrazowych i ocenie okulistycznej. Aktualnie przykładają się największą wagę do nowych metod oceny zajęcia CNS. Należy tutaj wspomnieć o możliwości wykonywania badania immunologicznego pobranych próbek PMR, które pozwala wykryć nawet 25% subklinicznego nacieczenia CNS. [44]

Ważnym klinicznie aspektem jest nacieczenie nerek, które jest uznawane za niekorzystny czynnik rokowniczy. Zajęcie nerek w przypadku ALL jest częstym zjawiskiem współtowarzyszącym zajęciu innych narządów, za to izolowane powiększenie nerek w przebiegu ALL jest bardzo rzadkie. W badanej grupie stwierdzono zajęcie nerek u 2% pacjentów, z czego izolowane tylko u jednego. [45]

Bóle kostno-stawowe są kolejnym częstym objawem ALL, w badanej grupie zajęcie kości i stawów odnotowano jedynie u 1,5% pacjentów. Dane literaturowe podają, że ponad 25% dzieci z ALL skarży się na bóle kostno-stawowe w momencie rozpoznania. Rzadziej udaje się stwierdzić zapalenie stawów, zmiany kostne, złamania kompresyjne, czy osteopenię. [46] Pomimo tak niskiego odsetka zmian kostno-stawowych w analizowanej grupie, pragnę zwrócić uwagę na dolegliwości bólowe kości i stawów, szczególnie dolegliwości bólowe pleców u dzieci, jako częsty prodromalny objaw ALL powodujący opóźnienie właściwego rozpoznania choroby nowotworowej.

W populacji pediatrycznej zdecydowanie przeważa ostra białaczka z prekursorów limfocytów B. W badanej populacji pacjentów także widoczna jest przewaga dzieci z BCP-ALL, które stanowiły aż 88,2%. Ten trend dobrze wpisuje się w dane literaturowe, gdzie występowanie BCP-ALL określano na 87% - 89,5%. [42, 47] To samo dotyczy T-ALL, w badanej grupie był to odsetek rzędu 8,7%, dla porównania w innych badaniach od 9% do nawet 15%. [42, 47, 48] BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej w badanej grupie to 13,9% przypadków, jest to odsetek niższy niż podawany w literaturze (do 25% pacjentów), według której wartość prognostyczna koekspresji z linią mieloidalną jest nieokreślona. [48] Wykonana analiza nie wykazała istotności statystycznej pomiędzy zgonem i wznową a BCP-ALL z obecnością lub brakiem koekspresji linii mieloidalnej (Tabela 28). T-ALL jest znanym czynnikiem niekorzystnego rokowania. W badanej grupie pacjenci z T-ALL w większości byli zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka, oprócz jednego pacjenta zakwalifikowanego do

grupy IR, u którego stwierdzono zgon w ICR z powodu powikłań leczenia (zakażenie *Listeria monocytogenes*).

Częstość występowania poszczególnych immunofenotypów ALL jest także charakterystyczna dla określonych grup wiekowych. Wraz z wiekiem częściej rozpoznaje się T-ALL, dotyczy to pacjentów powyżej 10 roku życia, a szczególnie powyżej 15 roku życia (AYA). [48] W naszej grupie nie jest widoczne zróżnicowanie odsetka T-ALL między grupami wiekowymi 1 – 9 lat, a 10 – 14 lat. Co więcej w najstarszej grupie wiekowej stwierdzono tylko 1 przypadek T-ALL. Analizując stosunek wystąpienia BCP-ALL do T-ALL w poszczególnych grupach wiekowych zauważalna jest różnica, ponieważ na 140 dzieci w wieku 1 – 9 lat u 133 rozpoznano BCP-ALL, a u 7 T-ALL (95% vs 5%). Natomiast w grupie wiekowej 10 – 14 lat liczącej 32 pacjentów u 23 rozpoznano BCP-ALL, a u 9 T-ALL (72% vs 28%). Wykazano istotność statystyczną dla powyższego zjawiska ($p=0,0002$).

Leczeniem według protokołu ALL IC-BFM 2002 objęto także pacjentów z rozpoznaniem MPAL (3,1%), jak podaje literatura MPAL stanowi około 3 – 4% wszystkich ostrych białaczek. [15, 17] Istotnym problemem jest dobór protokołu leczniczego dla tej grupy pacjentów. Czy słusznie byli leczeni protokołem dla pacjentów z ALL? W badaniu Lee i wsp. porównano wyniki leczenia pacjentów z rozpoznaniem MPAL, którzy otrzymywali chemioterapię indukcyjną jak dla ALL lub AML. Ogółem w cytowanym badaniu dla całej grupy pacjentów średnie 5-letnie pOS wyniosło 51,1%, a 5-letnie pEFS 51,9%. W porównaniu odległych wyników leczenia pacjentów leczonych chemioterapią indukcyjną dla ALL i AML korzystniejsze wyniki uzyskano stosując chemioterapię indukcyjną jak dla ALL: 5-letnie pOS 50,0% vs 41,7%, a 5-letnie pEFS 50,0% vs 44,4%. [17] Dla porównania w badanej grupie pacjentów z MPAL 5-letnie pEFS i pRFS wynosiło 67% (Tabela 47). Uzyskany wynik wskazuje na trafny wybór zastosowania chemioterapii przeznaczonej dla ALL w leczeniu MPAL. Aktualny protokół terapeutyczny AIEOP-BFM ALL 2017 nie zakłada leczenia pacjentów z MPAL [28].

Szacuje się, że mutacja *BCR-ABL* występuje u około 2 - 5% pacjentów z rozpoznaniem BCP-ALL, w badanej grupie pacjentów z rozpoznaniem BCP-ALL odsetek tych pacjentów stanowił 4,6%. Jednak mutację stwierdzono także u dzieci z T-ALL i MPAL osiągając sumarycznie odsetek 6,1%. [6, 12] W odniesieniu do wyników PPGLBC, prezentujących ogólnopolskie wyniki, stwierdzono wysoki odsetek pacjentów z mutacją *BCR-ABL* 6,1% vs 3,5%. [42] Rearanżacja genu *MLL*

wykazywana jest u około 2% dzieci z BCP-ALL i 5-6% z T-ALL. [6] Spośród wielu możliwych rearanżacji genu *MLL*, zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002 poszukiwano rearanżacji *MLL-AF4*, którą w grupie pacjentów z BCP-ALL spotykano częściej aniżeli podaje literatura (3%), natomiast w grupie T-ALL tylko w 0,5% przypadków. W porównaniu do danych ogólnopolskich w całej grupie pacjentów mutacja *MLL-AF4* także występowała częściej - 3,6% vs 2,2%. [42] Z kolei mutacja *TEL-AML* w badanej grupie była rzadziej spotykana aniżeli w danych z piśmiennictwa 12,2% vs 20 - 25%. [6] W interpretacji powyższych wyników badań genetycznych należy mieć na uwadze wysoki odsetek pacjentów, u których pobrany materiał nie był możliwy do oceny lub nie uzyskano danych o wyniku, co może wynikać z błędu pobrania, transportu i mieć wpływ na ogólny wynik. Ponadto protokół terapeutyczny ALL IC-BFM 2002 jako pierwszy zakładał obligatoryjne oznaczenia powyższych mutacji, wykonywane badania genetyczne nie miały jeszcze standaryzacji, co także mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Biorąc pod uwagę częstość występowania translokacji w odniesieniu do wieku dzieci, w badanej grupie nie stwierdza się charakterystycznego dla dzieci w wieku ≥ 15 r.ż. wzrostu odsetka mutacji *BCR-ABL* (do 4% według literatury), ponieważ nie oznaczono żadnej translokacji. Co więcej aż u 4% pacjentów w wieku < 10 r.ż. wystąpiła translokacja *BCR-ABL* (do 1% wg literatury). Z kolei jedynie u 10,5% dzieci w tym wieku oznaczono translokację *TEL-AML*, którego częstość występowania w tej grupie wiekowej szacuje się nawet do 24%. [48]

Ocena kariotypu w chwili rozpoznania wykazała kariotyp prawidłowy u 23% pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że u wysokiego odsetka dzieci preparat nie był możliwy do oceny lub odnotowano brak danych – łącznie 47,5% pacjentów (Tabela 18). Spośród pozostałych pacjentów nie odnotowano hipodiploidii jako niekorzystnego czynnika rokowniczego, który nie był uwzględniany przy stratyfikacji do grup ryzyka w protokole ALL IC-BFM 2002, a jego obecność w nowym protokole ALL IC-BFM 2009 kwalifikuje pacjenta do grupy HR. U pięciorga dzieci stwierdzono korzystny czynnik prognostyczny, czyli hiperploidię, nie wykazano zależności między hiperploidią a odpowiedzią na prednizon w 8 dobie (Tabela 21c).

W analizowanej grupie stwierdzono korzystniejsze rokowanie u pacjentów bez genu fuzyjnego *BCR-ABL* uzyskując pEFS rzędu 83% (vs 75% z *BCR-ABL*, $p > 0,05$, Tabela 43). W innych analizach 5-letnie pEFS dla pacjentów z obecnym chromosomem Philadelphia wynosiła 47-48% (przy

negatywnym – 75 - 81,5%). [36, 49] W badanej grupie rearanżacja genu *MLL* miała niewielki wpływ na rokowanie, w przypadku jej obecności 5-letnie EFS wynosiło 84%, a przy jej braku 86%. Co nie potwierdza wyników uzyskanych w innych badaniach, gdzie obecność mutacji w genie *MLL* skutkowała pEFS rzędu 59 – 64,5% vs 74 – 78,5% przy jej braku. [36,49] Translokacja *TEL-AML* jest uznanym korzystnym czynnikiem rokowniczym, czego nie udało się wykazać w przeprowadzonej analizie: 5-letnie pEFS przy obecności mutacji *TEL-AML* wynosiło 79%, przy jej braku 81%, co także nie jest zgodne z innymi analizami (pEFS dla *TEL-AML* pos. 89%, neg. 78,3%). [49] Zarówno fuzja genów *BCR-ABL*, jak i *MLL-AF4* były ważnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi kwalifikującymi pacjentów do grupy HR zgodnie z protokołami ALL IC-BFM 2002 i 2009 (nie brano pod uwagę translokacji *TEL-AML*). [29, 30] Warto nadmienić, że w aktualnie obowiązującym protokole leczniczym AIEOP-BFM ALL 2017 pacjenci z mutacją *MLL-AF4* nadal są pacjentami wysokiego ryzyka, co więcej w przypadku pacjentów z BCP-ALL protokół w kryteriach stratyfikacyjnych do grup ryzyka opiera się także na obecności mutacji *TEL-AML*. [28] Jak wspomniano we wstępie, aktualnie pacjenci z ALL z obecnym chromosomem Philadelphia są leczeni odrębnym protokołem terapeutycznym z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej (EsPhALL 2017). [31]

Zła odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia jest od dawna uznanym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. W badanej populacji aż 24% zaliczono do grupy pacjentów z PPR, dla porównania wg Kowalczyk i wsp. oraz Stary i wsp. było to około 10% pacjentów (10,9%; 9,8%). Jednak dane literaturowe pokazują, że PPR może dotyczyć nawet 20% pacjentów z rozpoznaniem ALL. [23] Należy podkreślić, że wszystkie rozmazy krwi obwodowej z 8 doby leczenia były poddawane centralnej weryfikacji. Podobnie jak w innych badaniach wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy hiperleukocytozą a PPR oraz T-ALL (Tabela 21a, 21d), jednak nie wykazano takiej zależności względem wieku oraz obecności mutacji (*BCR-ABL*, *TEL-AML*, *MLL-AF4*) (Tabela 21b i 21c). [23] Trudno wyjaśnić przyczynę tak wysokiego odsetka pacjentów PPR w badanej populacji, ponieważ odsetek pacjentów hiperleukocytozą oraz T-ALL był porównywalny, a nawet niższy niż w innych badanych grupach. Analiza krzywych przeżycia w zależności od PR w 8 dobie wykazała istotną statystycznie zależność pomiędzy PR a 5-letnim pEFS ($p=0,0488$) oraz 5-letnim pOS ($p=0,0056$) (Tabela 44). 5-letnie EFS w badanej grupie kształtuje się na poziomie 85% dla PGR oraz 70% dla PPR. Dla porównania w innych ośrodkach uzyskano długofalowe wyniki rzędu 75 – 82% dla PGR oraz 59 – 61% dla PPR.

[36, 50] Z biegiem czasu zmieniała się wartość prognostyczna PR jako czynnika stratyfikującego do grup ryzyka. W kolejnym protokole leczniczym ALL IC-BFM 2009 PPR nadal kwalifikowała pacjentów do grupy wysokiego ryzyka, jednak zgodnie z aktualnym programem terapeutycznym AIEOP-BFM ALL 2017, PR jest brana pod uwagę tylko u pacjentów z T-ALL. [28, 30]

Ocena mielogramu w 15 dobie leczenia stanowiła kolejny etap stratyfikacji do grup ryzyka. W badanej grupie szpik M1 stwierdzono u 60,7%, M2 – 19,9%, natomiast M3 – 10,2%. Są to wyniki porównywalne do innych analiz (Stary i wsp. M1 – 66,5%, M2 – 23,9%, M3 – 9,6%; Kowalczyk i wsp. M1 – 68,6%, M2 – 19,7%, M3 – 9,9%). [36,42] Wyższy odsetek pacjentów M1 (75,5%) opisał Cui i wsp., leczenie tych pacjentów opierało się na protokole CCLG-ALL 2008, jednak pacjenci ze szpikiem M3 to także grupa 11,0% pacjentów. [49]

Należy zwrócić uwagę, że w przeprowadzonej analizie wykazano zależność między odpowiedzią na leczenie w 15 dobie a niektórymi czynnikami rokowniczymi. Na leczenie gorzej odpowiadali pacjenci z hiperleukocytozą, T-ALL, PPR oraz obecnością mutacji *MLL-AF4* (Tabela 23).

W ocenie mielogramu w 15 dobie leczenia w 16,8% przypadkach rozmaz szpiku kostnego oceniono jako aplastyczny, co znacząco utrudniało prawidłową klasyfikację do podgrup M1/M2/M3 i trafną kwalifikację do grup ryzyka. Nie wykazano statystycznej zależności między morfologią szpiku w 15 dobie a częstością występowania wznowy i zgonu (Tabela 22). W kolejnych protokołach terapeutycznych (ALL IC-BFM 2009 oraz AIEOP-BFM ALL 2017) badanie FCM-MRD w ocenie odpowiedzi na leczenie na tym etapie choroby jest wystandaryzowanym i obiektywnym czynnikiem prognostycznym. W porównaniu do oceny mikroskopowej w 15 dobie leczenia, aby pozostać w grupie SR pacjent musiał spełnić kryterium szpiku M1/M2 (ogółem < 25% blastów w szpiku), a w przypadku badania FCM-MRD poziom choroby resztkowej musi być na poziomie < 0,1%, dla PCR-MRD wytyczne są jeszcze dokładniejsze – mianowicie 10^{-4} . [28, 30]

Opóźnienie 15 doby leczenia względem protokołu terapeutycznego najczęściej związane było z powikłaniami leczenia: toksycznością cytostatyków oraz powikłaniami infekcyjnymi. Należy dążyć do planowej realizacji chemioterapii zgodnie z programem, szczególnie na etapie leczenia indukcyjnego, ponieważ każde opóźnienie może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem

opóźnionego uzyskania remisji oraz wznowy. W pracy nie wykazano zależności między opóźnieniem chemioterapii dla 15 doby a wystąpieniem zgonu lub wznowy, podobnie jak i dla 33 doby leczenia (Tabela 24 i 26).

W piśmiennictwie wyraźnie zaznaczona jest różnica w odległych wynikach leczenia w zależności od liczby blastów w mielogramie w 15 dobie leczenia, i tak 5-letnie pEFS u pacjentów ze szpikiem M1 waha się między 78 – 84%, a u pacjentów ze szpikiem M3 w granicach 50 – 57%. [36, 49] W badanej populacji osiągnięto porównywalne wyniki dla pacjentów ze szpikiem M1 (86%), a wyższe aniżeli w danych literaturowych dla pacjentów ze szpikiem M3 (74%). Istotnie gorsze 5-letnie EFS osiągnęli pacjenci ze szpikiem M2 (69%), co może wynikać z niedoszacowania tej grupy pacjentów i potwierdza konieczność korzystania z obiektywnych metod oceny odpowiedzi na leczenie, jakim jest MRD.

Kolejnym etapem oceny odpowiedzi na leczenie, jak i ostatecznego przydziału do grupy ryzyka była 33 doba leczenia z ponowną oceną mielogramu. W badanej grupie, podobnie jak w innych doniesieniach, remisję o czasie uzyskało 97,4% dzieci (Stary i wsp. 96,9%, Kowalczyk i wsp. 96%). [36, 42] Dwóch pacjentów w badanej populacji uzyskało remisję hematologiczną bez remisji klinicznej – resztkowy guz śródpiersia. Ci pacjenci, podobnie jak dzieci bez remisji o czasie, kontynuowali chemioterapię jak dla pacjentów HR uzyskując remisję na późniejszym etapie choroby. Późną remisję uzyskało 3,1% pacjentów między 53 – 100 dobą leczenia.

W przeprowadzonej analizie nie wykazano zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie w 33 dobie a czynnikami rokowniczymi (Tabela 25). Podobnie jak w przypadku oceny mielogramu w 15 dobie leczenia, tak uzyskanie całkowitej remisji w 33 dobie leczenia ma istotny wpływ na wyniki leczenia. Jak podają dane literaturowe 5-letnie pEFS dla pacjentów, którzy nie uzyskali remisji o czasie wynosi 33 – 39%. [36, 49] A dla pacjentów, którzy tę remisję uzyskali odpowiednio 76 – 81 %. [36, 49] W badanej populacji 5-letnie pEFS dla pacjentów z CR w 33 dobie leczenia jest porównywalne do tych prezentowanych w piśmiennictwie (82%). Pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji w 33 dobie leczenia osiągnęli 5-letnie pEFS na poziomie aż 67% (bez istotności statystycznej, Tabela 46).

Zespół Downa należy do najczęstszych aberracji chromosomowych i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AML, jak i ALL. Dla ALL u pacjentów z zespołem Downa charakterystyczne są następujące cechy: częściej występuje u rasy kaukaskiej, rzadko

u niemowląt, rzadko spotyka się immunofenotyp T-ALL oraz mutacje *TEL-AML*, *MLL-AF4* oraz *BCR-ABL*. Leczenie ALL u pacjentów z zespołem Downa wiąże się także z wyższym ryzykiem zgonu związanego z leczeniem oraz gorszymi odległymi wynikami leczenia (pEFS 55-65%, pOS 70 - 80%). [51] Spośród badanej populacji czterech pacjentów miało stwierdzony zespół Downa. Podobnie jak podaje literatura u wszystkich rozpoznano BCP-ALL, jednak u dwojga stwierdzono dodatkowe mutacje, nie stwierdzono żadnego zgonu ani wznowy choroby.

W badanej grupie zgony stanowią drugą, główną przyczynę niepowodzeń leczenia ALL. Odnotowano 9,1% zgonów, co stanowi niższy odsetek pacjentów w porównaniu do ogólnopolskiego badania Kowalczyk i wsp. - 14,3%, natomiast nieznacznie wyższym od badania Stary i wsp. - 7,7%. [36, 42] W przeprowadzonej analizie, podobnie jak w innych badaniach dominują głównie zgony po uzyskaniu I CR, w naszym badaniu dotyczyło to 8,5% pacjentów, w badaniu Kowalczyk i wsp., Stary i wsp., Rubnitz i wsp. odpowiednio 12,8%, 5% i 2,2% (nie uwzględniono zgonów z powodu wznowy). [36, 42, 52] Zarówno w badaniu ogólnopolskim, jak i w analizowanym materiale zgony najczęściej stwierdzano u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, jednak w analizie Stary i wsp. zauważono nieznaczną przewagę zgonów w grupie IR. [36, 42] Wysoki odsetek zgonów w grupie HR w prowadzonej analizie wynika między innymi z występowania zgonów związanych z powikłaniami po HSCT (5 z 10 zgonów). Duże ryzyko powikłań po allo-HSCT oraz związanych z nimi zgonów uzasadnia rozterki przy kwalifikacji pacjentów do tej procedury. Dlatego wraz z kolejnym protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002 zmodyfikowano kryteria w oparciu o MRD, zgodnie z którymi można było wysublimować szczególną grupę dzieci z najwyższym ryzykiem wznowy choroby, tak aby zredukować liczbę powikłań związanych z HSCT. [40]

Należy zwrócić uwagę na bardzo niski odsetek zgonów wczesnych – 0,5%, w porównaniu do innych badań. Zgon spowodowany był posocznicą o etiologii bakteryjnej z zespołem Waterhousa-Friedrichsena. Dane literaturowe pokazują, że do najczęstszych przyczyn zgonów przed uzyskaniem remisji należą: zakażenia/posocznica, powikłania neurologiczne, MODS, czy brak odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe. [36, 52] Podobnie zgony w I CR najczęściej były wynikiem zakażenia/posocznicy, krwawień, MODS oraz wznowy choroby. Zgony z powodu wznowy choroby i jej progresji dotyczyły 3,5% w materiale własnym oraz 5,7% pacjentów z badania ogólnopolskiego, gdzie tym samym stanowiły najczęstszą przyczynę zgonów. [36, 42, 52] Rubnitz i wsp. stwierdzili, że wiek w chwili rozpoznania jest

istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu w trakcie chemioterapii indukcyjnej. Według ich badania 10-letnie całkowite ryzyko zgonu u dzieci w wieku 1 – 9 lat to 1,6%, a w wieku ≥ 10 lat 5,8%. [52] Podobny wniosek uzyskali Kowalczyk i wsp. dotyczący zgonu w ICR, gdzie prawdopodobieństwo zgonu było wyższe u dzieci ≥ 10 lat w stosunku do młodszych dzieci (9,3% vs 2,6%). [42] W naszym badaniu nie wykazano związku pomiędzy wiekiem w chwili rozpoznania a wystąpieniem zgonu (Tabela 28), jednak w przypadku 5-letniego pOS widoczna jest istotna statystycznie różnica między pacjentami w wieku 1 – 9 i ≥ 10 lat na korzyść dzieci młodszych ($p=0,0190$, Tabela 38). Rubnitz i wsp. doszukanali się także związku wyższego ryzyka zgonu u pacjentów z hiperleukocytozą > 100 G/L w chwili rozpoznania, czego nie udało się udowodnić w naszym badaniu (Tabela 27). Biorąc pod uwagę 5-letnie pOS wykazano lepsze wyniki u pacjentów z poziomem WBC < 20 G/l niż > 100 G/l w chwili rozpoznania ($p=0,0135$). [52] Wg analizy Kowalczyk i wsp. zgony częściej występowały u pacjentów z T-ALL vs BCP-ALL (9% vs 3,5%; $p < 0,001$), podobnie podaje Stary i wsp. (8% vs 5%, $p=0,001$), w naszym badaniu nie wykazano takiej zależności (Tabela 27). [36, 42] Podobnie jak w naszym badaniu, w pracy Stary i wsp. również nie wykazano zależności pomiędzy płcią pacjenta w wystąpieniu zgonu (Tabela 27). [42] Badano także występowanie zgonu w zależności od obecności zaburzeń genetycznych i nie wykazano związku z mutacjami *TEL-AML*, *BCR-ABL* ani *MLL-AF4*. Jednak potwierdzono, że hiperploidia jest korzystnym czynnikiem rokowniczym (Tabela 34).

Wznowa choroby to najczęstsze niepowodzenie leczenia w analizowanej grupie. Wznowę rozpoznano u 14,8%, podobnie jak w innych badaniach: 12,7 – 16,4%. [40, 42, 49] W porównaniu do pacjentów leczonych w KOHITP w oparciu o wcześniejszy protokół ALL BFM-90 odsetek wznów jest wyższy, ponieważ wówczas wynosił 12,7%. Należy zwrócić uwagę, że badana grupa dzieci była mniejsza (102 vs 196). [35] Zastanawiające jest występowanie takiej samej liczby wznów w badanej populacji zarówno w grupie IR, jak i HR ($n=11$; 5,6% pacjentów). Jednak w odniesieniu do liczebności poszczególnych podgrup widoczna jest przewaga wznów w grupie HR 16,6% (11/66), aniżeli w grupie IR 14,5% (11/76) oraz SR 13,2% (7/53) – nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy grupami. Do podobnego wniosku doszli Stary i wsp.: w całej badanej populacji najczęściej występowały w grupie IR – 8,5%, w grupie SR i HR odpowiednio 4% i 3,8%. Natomiast biorąc pod uwagę liczbę wznów w odniesieniu do liczebności danej grupy ryzyka – wznowy najczęściej występowały w grupie HR 23,2%, następnie IR – 16,3% i SR 12,9%. [36] Powyższe wyniki

pokrywają się także z doniesieniem PPGLBC. [42] We wszystkich analizach grupa IR należała do najbardziej licznych, być może z tego wynika najwyższy odsetek wznów w tej grupie ryzyka w odniesieniu do całej populacji. Biorąc pod uwagę lokalizację do najczęstszych wznów należały izolowane (około 10% pacjentów), w tym izolowane wznowy szpikowe, dotyczy to zarówno pacjentów leczonych w KOHITP, jaki i innych badań. [35, 36, 42, 49] Warto zwrócić uwagę, że wykazano zależność statystyczną między wystąpieniem wznowy izolowanej a grupą ryzyka ($p=0,0233$), wznowy izolowane najczęściej występowały w grupie HR, natomiast mieszane w grupie IR. Jednak izolowana wznowa szpikowa najczęściej występowała w grupie IR, podobnie jak w badaniu Stary i wsp. [36] Według badania Stary i wsp. izolowane wznowy mózgowie najczęściej dotyczyły pacjentów z grupy IR, co nie pokrywa się z przeprowadzoną analizą, w której izolowaną wznowę mózgową diagnozowano częściej u pacjentów z grupy HR. Natomiast w wieloośrodkowym badaniu chińskim izolowana wznowa CNS występowała porównywalnie w grupie IR i HR. [49] Należy pamiętać, że w badanej populacji stwierdzono 4 izolowane wznowy CNS (HR $n=2$, SR i IR $n=1$), co nie stanowi licznej grupy. Żaden z pacjentów z rozpoznaniem izolowanej wznowy CNS lub mieszanej z zajęciem CNS nie miał wyjściowego nacieczenia CNS. Co więcej tylko jeden z pacjentów ze wznową miał status CNS-2, ale rozwinął izolowaną wznowę BM. Nie stwierdzono także zależności statystycznej pomiędzy statusem CNS a wystąpieniem wznowy (Tabela 33a). Powyższe wyniki dowodzą, że redukcja dawki MTX w grupie SR do $2000\text{mg}/\text{m}^2$ pozwoliła ustrzec pacjentów przed wznową CNS, podobnie dawka $5000\text{mg}/\text{m}^2$ jest wystarczająca dla pacjentów w grupie HR. Zwraca uwagę fakt, że wszystkie wznowy pozaszpikowe, zarówno izolowane, jak i mieszane, dotyczyły narządów, które nie były pierwotnie uznane jako zajęte przez proces nowotworowy. Co zmusza do szczegółowej kontroli medycznej pacjentów pozostających w remisji hematologicznej. Biorąc pod uwagę czas występowania wznowy, w badanej grupie wahał się między 3 a 79 miesięcy od chwili rozpoznania (mediana 31 miesięcy). Dla porównania w badaniu ośrodka olsztyńskiego wznowę rozpoznawano między 8 a 76 miesięcy, a mediana wynosiła 26 miesięcy. [50] Są to wyniki porównywalne. Jednak w KOHITP najczęściej rozpoznawano wznowę późną, natomiast w ośrodku olsztyńskim przeważały wznowy wczesne. [50]

Wraz z postępem w zakresie uzyskiwanych wyników leczenia nowotworów u dzieci, w tym ostrej białaczki limfoblastycznej, napotykamy nowe problemy w grupie wyleczonych pacjentów, którymi między innymi są wtórne nowotwory (ang. secondary malignant

neoplasm, SMN). Szacuje się, że w grupie wszystkich leczonych dzieci z powodu nowotworu złośliwego wystąpienie SMN wynosi 1,81%, a w grupie dzieci z rozpoznaniem białaczki SMN dotyka 1,03% pacjentów. Ogółem najczęstszymi SMN są białaczki, nowotwory tarczycy oraz mięsaki. [53] W badanej grupie stwierdzono SMN u podobnego odsetka pacjentów (1,1%), jednak do wtórnych nowotworów należały: chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy oraz Carcinoma epidermoides – guz żuchwy.

Dzięki leczeniu ALL w oparciu o protokół terapeutyczny ALL IC-BFM 2002 udało się osiągnąć zadowalające długofalowe wyniki: 5-letnie pEFS na poziomie 81%±3%, 5-letnie pRFS 86%±3%, 5-letnie OS 92%±2% (Tabela 36). W przypadku 5-letniego pEFS jest to wynik porównywalny jak w populacji ogólnopolskiej (5-letnie EFS – 79%) oraz wyższy aniżeli prezentowany przez Stary i wsp. – 5-letni pEFS wynosił 71%. Prezentowane w literaturze wyniki są zależne od stosowanych protokołów terapeutycznych, i tak wyniki dzieci leczonych w latach 1990 – 2007 wahają się pomiędzy 72% a 83,3%, a w przypadku protokołu leczniczego CCLG-2008 opierającego się o ocenę MRD osiągnięto wynik aż 87,9%. [50, 52] 5-letnie pEFS różni się w zależności od grupy ryzyka leczonego pacjenta. Z przeprowadzonej analizy wynika, że najlepsze wyniki osiągnęli pacjenci z grupy IR (pEFS – 84%±5%). Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę dla 5-letniego pEFS między grupą SR a HR (p=0,0304). Dane literaturowe pokazują, że to pacjenci z grupy SR osiągają najlepsze wyniki w granicach 81 - 90%, w naszej analizie jest to wynik niższy – 79%. [36, 42] Natomiast w przypadku grupy HR osiągnięto wyższe wyniki aniżeli podaje piśmiennictwo, 72%. Dla porównania Stary i wsp. uzyskali w grupie HR wynik 5-letniego pEFS 55%, Kowalczyk i wsp.- 62%. Pacjenci leczeni w KOHITP wg historycznego protokołu ALL BFM-90 uzyskali 50-miesięczne pEFS - 61,6%. [35, 36, 42]

Uzyskany 5-letni pRFS wynoszący 86% jest bardzo korzystnym wynikiem porównywalnym do innych analiz (pRFS 80 – 85,5%). [47, 50] Nie wykazano zależności statystycznej pomiędzy pRFS a grupą ryzyka pacjenta, jak w przypadku pEFS. Najwyższy odsetek pRFS osiągnięto dla grupy SR (91%), najniższy dla grupy HR (81%). Jest to duża poprawa w stosunku do wyników uzyskanych w naszej Klinice przy użyciu protokołu ALL BFM-90, gdzie 50-miesięczne pRFS dla grupy SR wynosiło 86,6%, a dla grupy HR jedynie 61,6%. [35]

Osiągnięte 5-letnie pOS na poziomie 92% również jest bardzo dobrym wynikiem. Zarówno w pojęciu całej populacji, jak i poszczególnych grup ryzyka. Najlepsze wyniki osiągnęli pacjenci

SR i IR (95% i 96%), gorsze pacjenci z grupy HR (86%). Dla porównania w badaniu analizującym wyniki leczenia CCLG-2008 5-letnie OS wynosiło 85,3%, a dla poszczególnych grup ryzyka osiągnięto wyniki niższe: SR - 91,5%, IR - 87,7% oraz HR 68,1%. [49] Ponadto prezentowany wynik jest wyższy aniżeli w innych badaniach opierających się na protokole terapeutycznym ALL IC-BFM 2002, gdzie OS wahało się między 82 a 86%. [36, 42]

Biorąc pod uwagę inne czynniki rokownicze analizowano 5-letnie pEFS, pRFS i pOS w odniesieniu do wieku, poziomu WBC w chwili rozpoznania, płci oraz immunofenotypu ALL. Podobnie jak w innych analizach, nie wykazano różnic pomiędzy płcią pacjentów a 5-letnim pEFS, pRFS jak i pOS (Tabela 37). [49] Z kolei wiek oraz poziom WBC w chwili rozpoznania, tak jak w pozostałych badaniach, pozostaje istotnym czynnikiem prognostycznym. Pacjenci w wieku 1 – 9 lat oraz z leukocytozą < 20 G/l w chwili rozpoznania uzyskiwali wyższe pEFS, jak i pRFS, pOS (Tabela 38 i 39). [49, 54] Pacjenci z T-ALL osiągali gorsze wyniki leczenia aniżeli pacjenci z BCP-ALL, jednak bez istotności statystycznej, co potwierdzają dane literaturowe. [36, 49]

Procedurę allo-HSCT przeżyło aż 25% pacjentów z grupy HR badanej populacji. W badaniu Stary i wsp. do allo-HSCT podeszło 15,5% pacjentów z grupy HR, natomiast w badaniu Cui i wsp. (z wykorzystaniem FCM-MRD) jedynie 8,5%. Czas od rozpoznania ALL do wykonania HSCT był porównywalny jak w innych badaniach (2,5 – 20 miesięcy). [36, 49] Dowiedziono, że pacjenci z grupy HR poddani transplantacji szpiku kostnego w I CR uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci leczeni wyłącznie chemioterapią (5-letni pEFS 63 - 78% vs 59%), w badanej populacji 5-letni pEFS dla pacjentów grupy HR po przeszczepieniu szpiku kostnego był wyższy aniżeli dla pozostałych (79% vs 71%, bez istotności statystycznej – Tabela 47). Jednak allo-HSCT wiązała się z wyższym ryzykiem zgonu, ale niższym ryzykiem wznowy niż u pacjentów leczonych jedynie chemioterapią. [36, 49] W badanej grupie z powodu powikłań związanych z przeszczepieniem szpiku kostnego (MODS, GvHD) zmarło 5/17 pacjentów (wykazano zależność między wystąpieniem zgonu a procedurą allo-HSCT, Tabela 35), natomiast wznowy nie rozpoznano u żadnego z żyjących pacjentów. Zgodnie z ówczesnym protokołem terapeutycznym do allo-HSCT kwalifikowano pacjentów z grupy HR na podstawie immunofenotypu (T-ALL, pro-B-ALL), leukocytozy w chwili rozpoznania, odpowiedzi na leczenie prednizonem w 8 dobie, mielogramu w 15 i 33 dobie oraz obecności niekorzystnych aberracji chromosomowych. [40] Jak wspomniano wcześniej w kolejnych latach udoskonalono

kryteria kwalifikujące do allo-HSCT stosując ocenę FCM-MRD, ponadto dodano nowy punkt czasowy oceny remisji – 12 tydzień chemioterapii indukcyjnej. Tak skonstruowane kryteria pozwoliły na zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z powikłaniami przeprowadzonej procedury. [40]

Profilaktyczna radioterapia CNS miała na celu prewencję wznowy mózgowej u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi ALL (T-ALL, pacjenci z grupy HR bez allo-HSCT). Jak dowiodły wcześniejsze badania pacjenci z ALL niskiego ryzyka są skutecznie chronieni przed wznową mózgową poprzez intensywną chemioterapię systemową oraz dokanałową. Pozostali oprócz powyższego leczenia poddawani byli radioterapii w profilaktycznej dawce 12 Gy. [55] W badanej grupie 25% pacjentów przebyło profilaktyczną radioterapię CNS. Analiza statystyczna nie wykazała zależności między wystąpieniem wznowy mózgowej (zarówno izolowanej, jak i mieszanej) a profilaktyczną radioterapią CNS lub jej brakiem ($p=0,4924$). Należy pamiętać, że w przeprowadzonej analizie nie wykazano zależności pomiędzy statusem CNS a wystąpieniem wznowy. Analizując 5-letnie pEFS w odniesieniu do profilaktycznej radioterapii CNS w badanej populacji odnotowano lepsze wyniki dla pacjentów, u których jej nie przeprowadzono (75% vs 83%, Tabela 48). Należy pamiętać, że w grupie pacjentów po profilaktycznej radioterapii wystąpiło ogółem 11 wznów, w tym tylko 4 mózgowie. W badaniu Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology dla protokołów terapeutycznych ALL-92 and ALL-2000 stwierdzono korzystniejsze 5-letnie pEFS dla pacjentów poddawanych radioterapii (78% vs 68,5%). [56] Dzięki uzyskanym doświadczeniom w kolejnym protokole leczniczym ALL IC-BFM 2009 kwalifikacja do profilaktycznej radioterapii uległa modyfikacji, dzięki której przeprowadzano ją u jeszcze mniejszej grupy pacjentów (pacjenci z T-ALL i WBC > 100 G/l oraz pacjenci z grupy HR bez allo-HSCT z wyjątkiem BCP-ALL tylko PPR). [30]

Do 2007 roku pacjenci w KOHITP, jak i w całej Polsce byli leczeni zgodnie z centralną randomizacją, co miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia w oparciu o Protokół II oraz Protokół III wraz z tymczasowym leczeniem podtrzymującym. W przypadku grupy SR wprowadzenie Protokołu III i tymczasowego leczenia podtrzymującego miało na celu intensyfikację leczenia przy użyciu cytostatyków o słabszym działaniu mielosupresyjnym, by uniknąć powikłań. W grupie IR zastosowano sumarycznie wyższe dawki leków w celu poprawienia wyników leczenia, z kolei dla grupy HR zastosowano dłuższe, lecz mniej intensywne leczenie. Z uwagi na brak różnicy w wynikach leczenia, a występowanie

licznych toksyczności spowodowanych terapią zgodnie z Protokołem III, zaprzestano randomizacji i kontynuowano leczenie w oparciu o Protokół II. [36] Schemat ten był kontynuowany w protokole terapeutycznym ALL IC-BFM 2009. [30]

Z biegiem lat modyfikacji ulegały wyżej wymienione: kwalifikacja do profilaktycznej radioterapii CNS, schemat leczenia oraz wskazania do allo-HSCT. Warto wspomnieć o zmianach w stratyfikacji do grup ryzyka. Do kryteriów branych pod uwagę w schemacie ALL IC-BFM 2002 należały metody nieobiektywne, a prowadzone oznaczenia nie były wystandaryzowane. W kolejnych latach, między innymi dzięki rozwojowi cytofluorymetrii przepływowej (FCM-MRD), a obecnie badaniom molekularnym (PCR-MRD, oznaczenia zaburzeń genetycznych), jesteśmy w stanie dobierać rodzaj i intensywność leczenia w zależności od biologii ALL oraz niezależnych czynników rokowniczych.

6.2 Omówienie wyników badania ankietowego

Mniej niż 50% pacjentów odpowiedziało na wysłaną ankietę. Największy zwrot ankiet uzyskano od dzieci leczonych w latach 2008 – 2012 oraz od młodszych pacjentów (poniżej 15 roku życia). Może to wynikać z krótszego odstępu od leczenia oraz nadal sprawowanej przez rodziców opieki (większość ankiet została wypełniona przez Rodziców pacjentów).

Aż 15% pacjentów nie pamięta jaki rodzaj białaczki u nich rozpoznano, ponadto 18% nie potrafiło podać fenotypu ALL. Spośród ankiet, w których zaznaczono „nie pamiętam” przy rozpoznaniu 4 z 10 była wypełniona przez rodziców, a 6 z 10 przez pacjenta. Natomiast w przypadku odpowiedzi „inna” 5 z 11 przez rodzica, a 6 z 11 przez pacjenta. Ogółem widoczna jest nieznaczna przewaga pacjentów mających problem ze szczegółowym określeniem diagnozy.

10,5% ankietowanych nie pamiętało do jakiej grupy ryzyka zostali przydzieleni. Co więcej 21 ankietowanych pacjentów podało błędną grupę ryzyka. Jedną z 7 odpowiedzi „nie pamiętam” udzielił pacjent, pozostałe rodzic. Spośród błędnie udzielonych odpowiedzi 10 z 21 udzielili rodzice, a 11 z 21 pacjenci. Ogółem ponad 1/3 pacjentów nie potrafiła poprawnie podać grupy ryzyka ALL. Może to świadczyć o braku wpływu grupy ryzyka na postrzeganie choroby przez pacjentów i ich rodziców. Potwierdza to przeprowadzona analiza statystyczna, ponieważ nie stwierdzono związku pomiędzy wpływem przebytej ALL na aktualny stan zdrowia i jej wpływu

na psychikę i dalsze życie ozdowieńców a grupą ryzyka oraz wiekiem w chwili rozpoznania choroby (Tabela 52 i 53).

Warto zwrócić uwagę, że łącznie 80,5% ankietowanych pacjentów określa swój aktualny stan zdrowia jako dobry, a nawet bardzo dobry. Żaden z pacjentów nie ocenia swojego stanu zdrowia jako zły. Biorąc pod uwagę dwuletnią, intensywną chemioterapię, są to dane optymistyczne dla obecnych i przyszłych pacjentów. Z drugiej strony około 45% (n=30) pacjentów uważa, że ALL miało niekorzystny lub bardzo niekorzystny wpływ na ich obecne życie. Spośród tych 30 pacjentów żaden nie ocenił swojego aktualnego stanu zdrowia jako zły lub bardzo zły, a 10 oceniło jako średni. Jednak prawie połowa tych dzieci wymagała opieki psychologicznej bądź psychiatrycznej. Ogółem z opieki psychologa/psychiatry korzystało 31% pacjentów, ale aż 45% uważa, że ALL miało wpływ na ich aktualną psychikę. Zgodnie z badaniem przeprowadzonym przez E. Mess 25% pacjentów leczonych z powodu ALL zgłaszała wysoki poziom lęku związanego z chorobą, a około 30% pacjentów miało zaburzenia emocjonalne w trakcie leczenia (problemy z koncentracją uwagi, zmęczenie i wyczerpanie, przygnębienie i skłonność do agresji w stosunku do członków rodziny, lęk przed szkołą i brak akceptacji w grupie rówieśniczej). Autorka, podobnie jak przeprowadzone badanie ankietowe, nie wykazała wpływu przynależności do grupy ryzyka na sferę psychiczną pacjenta. [57] Ponadto, jak podaje literatura, ponad połowa dzieci po zakończonym leczeniu onkologicznym odczuwa lęk związany z chorobą, a ponad 60% pacjentów podaje, że choroba miała niekorzystny wpływ na ich rodzinę i życie rodzinne. [58] Powyższe wyniki pokrywają się z uzyskanymi w badaniu ankietowym informacjami. Analiza badania ankietowego potwierdza, że sfera psychiki jest bardzo ważnym aspektem zdrowia i czynnikiem wpływającym na samopoczucie u pacjentów wyleczonych z ALL. Problemy psychologiczne zależą zarówno od wieku jak i charakteru dziecka. Inne potrzeby mają pacjenci nastoletni, inne młodsze dzieci. Mówi się, że jakość życia dziecka z chorobą nowotworową w kontekście sfery psychicznej zależy od samego dziecka, które może różnie reagować. Powinno się zwrócić szczególną uwagę na opiekę psychologiczną zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu, ponieważ u wszystkich dzieci z rozpoznaniem choroby nowotworowej istnieje ryzyko rozwoju zaburzeń neuropsychologicznych. Szczególnie dotyczy to pacjentów po przebytej radioterapii CNS oraz leczonych wysokimi dawkami MTX oraz glikokortykosteroidów. [27] Z takimi właśnie pacjentami spotykamy się najczęściej w codziennej praktyce hematoonkologa dziecięcego, co

znajduje potwierdzenie w przeprowadzonym badaniu ankietowym. Na co dzień oprócz leczenia onkologicznego należy podejmować leczenie psychoonkologiczne, które musi polegać na współpracy lekarzy, psychologów oraz rodziny pacjenta. Wspomaganie pacjenta w chorobie nowotworowej to także taka organizacja leczenia, aby pobyt w oddziale był możliwie najkrótszy, a dzieci miały możliwość przebywania z rodzicami lub opiekunami, zapobieganie bólowi i cierpieniu, zakładanie cewników do żył centralnych, informowanie dziecka o chorobie, jej przebiegu oraz zaplanowanym leczeniu, kontynuacja zajęć szkolnych, zachęcanie do aktywności fizycznej i co najważniejsze prowadzenie szczerzej komunikacji między pacjentem, rodzicami a personelem medycznym. [59] Ponadto zwraca się szczególną uwagę na kontynuację leczenia psychoonkologicznego przez wiele lat po zakończonym leczeniu onkologicznym, tak by wspierać rozwój psychospołeczny pacjentów zapewniając im funkcjonowanie na poziomie zdrowych rówieśników. [59]

Po zakończonym leczeniu onkologicznym 86,5% ankietowanych wymagało opieki specjalistycznej. Najczęściej pacjenci korzystają z opieki kilku specjalistów. Szczególnie hematologa, onkologa, endokrynologa i kardiologa. Zarówno późna kardiotoxycytność, jak i zaburzenia endokrynologiczne stanowią jedne z najpoważniejszych i najistotniejszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. [27] Kardiotoxycytność najczęściej jest związana z terapią w oparciu o antracykliny, które są jednym z podstawowych leków stosowanych w protokole ALL IC-BFM 2002. Przeprowadzone badanie ankietowe pokazuje, że kardiolog to czwarty najczęściej odwiedzany przez ozdowieńców lekarz specjalista. W przypadku zaburzeń endokrynologicznych za najczęstsze późne powikłania leczenia onkologicznego uważa się, upośledzenie funkcji gonad oraz zaburzenia wzrastania. Zaburzenia funkcji tarczycy jest bardziej charakterystyczne dla pacjentów poddawanych radioterapii okolicy szyi i śródpiersia aniżeli samej chemioterapii. [27] Choroby tarczycy były najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami przez ozdowieńców. W dalszej kolejności zaburzenia wzrastania oraz opóźnione dojrzewanie płciowe. Spośród wszystkich ankietowanych pacjentów tylko u jednego rozpoznano bezpłodność, za to dwoje pacjentów posiada potomstwo. Jednak trzeba pamiętać, że pacjenci powyżej 20 roku stanowili niecałe 23% badanych. Ponadto z przeprowadzonej ankiety wynika, że pacjenci mają dostęp do opieki wielu specjalistów i większość nie miała problemów z kontynuacją opieki po zakończeniu leczenia

przeciwnowotworowego. Co więcej znakomita większość pacjentów, pomimo zastosowanego intensywnego leczenia, mogła dalej kontynuować naukę i pracę.

Opieka onkologiczna po zakończonej intensywnej chemioterapii trwa najczęściej 5 lat. Co ciekawe 58,5% ankietowanych pacjentów korzystała z opieki Poradni Chorób Rozrostowych ponad 5 lat. Należy to tłumaczyć obawą przed zakończeniem obserwacji przez hematologa dziecięcego, która daje poczucie bezpieczeństwa. Odrębnym problemem jest przejście pacjentów spod opieki pediatrycznej – pod opiekę „dorosłą”. Jak podkreśla Prof. J. Styczyński w wywiadzie dla HEMATOONKOLOGIA.PL przejście pod opiekę internistyczną często powoduje u młodych pacjentów szok psychiczny – pacjent musi sam podejmować decyzje, oczekiwać w kolejce, poświęca się mu mniej czasu. [60] Ponadto często dochodzi do problemów z komunikacją na linii pediatra – internista (podobne sytuacje zgłaszali ankietowani pacjenci). Dlatego konieczne jest opracowanie programów edukacyjnych oraz systemu przekazywania ozdrowieńców pod dalszą opiekę wielospecjalistyczną w celu poprawy jakości ich życia. [60, 61]

Z uwagi na rosnącą liczbę ozdrowieńców, czyli pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej, oraz mnogości problemów zdrowotnych, z którymi zmagają się nasi podopieczni chciałabym zaproponować wzór listu informacyjnego dla lekarzy kontynuujących opiekę nad pacjentami po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (Aneks 2). Jako lekarz pracujący zarówno w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej oraz w Poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej niezwykle cenię informacje, wskazówki, czy wytyczne od lekarzy specjalistów odnośnie dalszego postępowania z pacjentem. Dlatego list miałby być kierowany do pediatrów oraz lekarzy medycyny rodzinnej, do których najczęściej trafiają nasi pacjenci po zakończeniu 5-letniej obserwacji onkologicznej. List ma na celu zapoznanie z chorobą, jej leczeniem, powikłaniami leczenia jakie mogą wystąpić, informować o ryzyku wznowy oraz zawierać wskazówki dotyczące kontrolnych badań laboratoryjnych, obrazowych oraz zalecanych kontroli u lekarzy innych specjalizacji.

W trzeciej części ankiety zebrano dane na temat wywiadu okołoporodowego, które miało na celu poszukiwanie „nowych” czynników ryzyka rozwoju ALL. W literaturze pojawia się coraz więcej danych na temat wpływu karmienia piersią, czy porodu drogą cesarskiego cięcia na rozwój chorób nowotworowych, w tym białaczek u dzieci. [62, 63, 64] Zarówno zmniejszenie

ekspozycji na częste, powszechne infekcje, jak i wpływ na czynniki warunkujące rozwój prawidłowej mikrobioty jelitowej (rezygnacja z karmienia piersią, czy porodu siłami naturalnymi) może być związane z wystąpieniem ostrych białaczek u dzieci. [62] W badanej grupie niecałe 50% pacjentów było karmione wyłącznie piersią przez pierwsze 6 miesięcy życia, z przewagą dzieci w grupie kontrolnej, bez istotności statystycznej (Tabela 51). Z przeprowadzonej przez Amitay meta-analizy wynika, że karmienie piersią przez 6 miesięcy w porównaniu do krótszego karmienia piersią lub rezygnacji z karmienia piersią wiąże się z 14 – 20% niższym ryzykiem rozwoju ALL u dzieci. [63] 70% pacjentów z grupy badanej i kontrolnej urodziło się siłami natury, a w przypadku rozwiązania ciąży drogą cięcia cesarskiego nieznaczną przewagę zauważono w grupie badanej, bez istotności statystycznej (Tabela 51). Analiza przeprowadzona przez Childhood Leukemia International Consortium wykazała, że około 5% przypadków ALL może być związane z „planowym” porodem drogą cięcia cesarskiego (ang. prelabour caesarean delivery). Jednak nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększonego ryzyka rozwoju ALL z porodem drogą cięcia cesarskiego ogółem. [64] Przeprowadzone badanie ankietowe dotyczące wywiadu okołoporodowego i jego analiza nie potwierdziła niekorzystnego wpływu porodu drogą cięcia cesarskiego oraz rezygnacji z karmienia piersią na zwiększone ryzyko rozwoju ALL u dzieci. Należy pamiętać, że badana grupa dzieci z ALL to zaledwie 60 osób na przestrzeni 10 lat, dlatego odniesienie tych wyników do całej populacji może dawać zafałszowane wnioski. Niemniej warto dalej zgłębiać temat ochronnego wpływu karmienia piersią oraz porodu siłami natury na rozwój ALL w celu ich propagowania w społeczeństwie.

7 Wnioski

1. W analizowanej grupie dzieci z ALL leczonych za pomocą protokołu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002 osiągnięto korzystne długofalowe wyniki leczenia. Do najczęstszych niepowodzeń leczenia ALL w badanej populacji należą: wznowa choroby, zgon, drugi nowotwór. Najczęściej diagnozowano późną izolowaną wznowę szpikową, a najwyższy odsetek wznów stwierdzono w grupie HR. Zgony najczęściej występowały w I CR i były związane z powikłaniami leczenia. Odnotowano bardzo niski odsetek zgonów wczesnych.
2. Wykazano, że wiek pacjentów powyżej 10 lat, wysoka leukocytoza w chwili rozpoznania, immunofenotyp T-ALL (częściej rozpoznawany u dzieci z hiperleukocytozą oraz w wieku 10 – 15 lat), obecność translokacji t(9;22); *BCR-ABL* oraz t(4;11); *MLL-AF4*, zła odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie i szpik M2 w 15 dobie leczenia są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Korzystnym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie remisji w 33 dobie leczenia. Wykazano statystyczną zależność między odległymi wynikami leczenia a wiekiem pacjentów i poziomem leukocytów w chwili rozpoznania, grupą ryzyka oraz wczesną odpowiedzią na leczenie w 8 i 15 dobie leczenia. Ponadto wykazano związek między wiekiem pacjentów a ryzykiem wystąpienia wznowy oraz między steroidoopornością w 8 dobie leczenia i szpikiem M3 w 15 dobie leczenia a zgonem.
3. W grupie pacjentów z ALL i z zespołem Downa wyniki leczenia były korzystne (brak niepowodzeń leczenia).
4. Analiza badania ankietowego wykazała, że ozdrowieńcy wymagają wielospecjalistycznej opieki lekarskiej (z naciskiem na opiekę hematologa, onkologa, kardiologa oraz endokrynologa) oraz psychologicznej; większość ozdowieńców po przebytym leczeniu ALL w dzieciństwie określa swój stan zdrowia jako dobry lub średni i uważają, że leczenie ALL miało niekorzystny wpływ na ich dalsze życie. Zwraca uwagę duże przywiązanie pacjentów do macierzystego ośrodka leczącego. W oparciu o ankietę stwierdzono konieczność zacieśniania współpracy na linii hematoonkolog dziecięcy a pediatra, lekarz rodzinny, lekarz zajmujący się pacjentami po 18 r.ż.
5. Nie stwierdzono zależności pomiędzy rodzajem i czasem porodu, punktacją w skali APGAR, rodzajem żywienia niemowląt a wystąpieniem ALL w grupie badanej.

8 Streszczenie

Wprowadzenie: Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia, ALL) jest niezmiennie najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. Z biegiem lat zmieniały się metody diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz protokoły terapeutyczne dla ostrej białaczki limfoblastycznej. W latach 2002 – 2012 w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej (KOHTiP) Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczono w oparciu o protokół terapeutyczny ALL IC-BFM 2002, według którego przynależność do grup ryzyka opierała się na: wieku pacjenta oraz leukocytozie w chwili rozpoznania, odpowiedzi na leczenie w 8, 15 i 33 dobie leczenia oraz obecności zaburzeń genetycznych (*BCR-ABL*, *MLL-AF4*). W protokole terapeutycznym ALL IC-BFM 2002 nie korzystano z oceny odpowiedzi na leczenie przy użyciu metody minimalnej choroby resztkowej.

Cel pracy: Ocena wyników leczenia u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych w oparciu o protokół terapeutyczny ALL IC-BFM 2002 z uwzględnieniem niekorzystnych zdarzeń: wznowa choroby, zgon, drugi nowotwór. Ocena wybranych czynników prognostycznych u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną: wiek, liczba leukocytów, fenotyp i immunofenotyp ALL, zaburzenia genetyczne, remisja choroby i określenie ich wpływu na wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. Identyfikacja czynników determinujących wystąpienie niekorzystnych zdarzeń u pacjentów z ALL. Analiza ostrej białaczki limfoblastycznej w grupie pacjentów z zespołem Downa. Ocena wpływu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie na: aktualny stan zdrowia ozdowieńców z uwzględnieniem dobrostanu psychicznego, potrzeb w zakresie opieki lekarskiej, kontynuację pracy/nauki oraz zidentyfikowanie problemów obecnych po zakończeniu opieki hematoonkologa dziecięcego w oparciu o autorską ankietę. Identyfikacja nowych czynników ryzyka rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej związanych z wywiadem okołoporodowym zebranych przy użyciu autorskiej анкiety u ozdowieńców.

Pacjenci i metody: W latach 2002 – 2012 w KOHTiP leczono 196 pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną zgodnie z protokołem terapeutycznym ALL IC-BFM 2002. W badanej grupie ostrą białaczkę limfoblastyczną, jej biologię oraz stopień zaawansowania oceniano przy użyciu: badania morfologii krwi obwodowej, badania cytologicznego, immunologicznego i genetycznego szpiku kostnego oraz licznych badań obrazowych. Wczesną odpowiedź na

leczenie oceniano na podstawie: rozmazu krwi obwodowej w 8 dobie leczenia oraz mielogramu w 15 i 33 dobie leczenia. Jako niepowodzenia leczenia uznano zgon, wznowę choroby oraz wystąpienie drugiego nowotworu. Odległe wyniki leczenia przedstawiono w postaci prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od zdarzeń (pEFS), od wznowy (pRFS) oraz całkowitego przeżycia (pOS). Badanie ankietowe przeprowadzono u 67 ze 150 pacjentów z ALL oraz 40 pacjentów grupy kontrolnej. Badanie ankietowe składało się z części ogólnej – dotyczącego okresu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, części szczegółowej – na temat aktualnego stanu zdrowia oraz dodatkowej, dzięki której uzyskano informacje o wywiadzie okołoporodowym pacjenta.

Wyniki: Analizowano grupę pacjentów z ALL w wieku od 1,1 do 17,9 lat (mediana 5,4 lat): 90 dziewcząt (45,9%) oraz 106 chłopców (54,1%). Ostłą białaczkę prekursorów limfocytów B rozpoznano u 173 pacjentów (88,2%), ostłą białaczkę limfoblastyczną z limfocytów T u 17 pacjentów (8,7%), ostłą białaczkę o mieszanym fenotypie u 6 dzieci (3,1%). U 62 pacjentów (34,2%) w chwili rozpoznania stwierdzono leukocytozę > 20 G/l, w tym hiperleukocytozę > 100 G/l u 17 pacjentów (8,7%). Najczęściej spotykaną rearanżacją genów była *TEL-AML* (n=24; 12,2%), następnie *BCR-ABL* (n=12; 6,1%), najrzadziej *MLL-AF4* (n=7; 3,6%). U 8 pacjentów (4,1%) rozpoznano wstępne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, czyli status CNS-3. Pacjentów zakwalifikowano do trzech grup ryzyka: standardowego (n=53; 27,2%), pośredniego (n=76; 39,0%), wysokiego (n=66; 33,8%). Złą odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie leczenia stwierdzono u 47 pacjentów (24%); szpik w 15 dobie leczenia: M1 – 119 dzieci (60,7%), M2 – 39 (19,9%), M3 – 20 (10,2%); remisję o czasie uzyskano u 190 pacjentów (97,4%). Wznowę choroby rozpoznano u 29 (14,8%) pacjentów, dominowały późne, izolowane wznowy szpikowe. Wznowy podzielono na: bardzo wczesne (n=9; 4,5%), wczesne (n=5; 3%), późne (n=15; 8%) oraz na izolowane (n=20; 10%) i mieszane (n=9; 4,5%). Stwierdzono 18 zgonów (9,1%): zgon wczesny (n=1; 0,5%), zgon w I całkowitej remisji (n=10; 5%), zgon we wznowie (n=7; 3,5%). Wtórny nowotwór stwierdzono u 2 (1,1%) dzieci. Osiągnięte odległe wyniki leczenia: 5-letnie i 10-letnie pEFS 81% i 78%; 5-letnie i 10-letnie pRFS 86% i 84% oraz 5-letnie i 10-letnie pOS 92% i 90%.

Badanie ankietowe przeprowadzono u 35 (52%) kobiet oraz 32 (48%) mężczyzn. Rodzice pacjentów wypełnili 42 (62,7%) ankiet, pacjenci 24 (35,5%). Najczęściej odpowiadali pacjenci leczeni w latach 2007 – 2012, którzy w chwili rozpoznania osiągnęli wiek 2 – 6 lat. Ankietowani

najczęściej oceniali swój aktualny stan zdrowia jako dobry, w większości kontynuowali pracę lub naukę oraz wymagali wielospecjalistycznej opieki lekarskiej i psychologicznej. Nie wykazano różnic pomiędzy wywiadem okołoporodowym w grupie badanej i kontrolnej, tym samym nie stwierdzono jego wpływu na rozwój ostrej białaczki limfoblastycznej.

Wnioski: W analizowanej grupie dzieci z ALL leczonych za pomocą protokołu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002 osiągnięto korzystne długofalowe wyniki leczenia. Do najczęstszych niepowodzeń leczenia ALL w badanej populacji należą: wznowa choroby, zgon, drugi nowotwór. Najczęściej diagnozowano późną izolowaną wznowę szpikową, a najwyższy odsetek wznów stwierdzono w grupie HR. Zgony najczęściej występowały w I CR i były związane z powikłaniami leczenia. Odnotowano bardzo niski odsetek zgonów wczesnych. Wykazano, że wiek pacjentów powyżej 10 lat, wysoka leukocytoza w chwili rozpoznania, immunofenotyp T-ALL (częściej rozpoznawany u dzieci z hiperleukocytozą oraz w wieku 10 – 15 lat), obecność translokacji t(9;22); *BCR-ABL* oraz t(4;11); *MLL-AF4*, zła odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie i szpik M2 w 15 dobie leczenia są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Korzystnym czynnikiem rokowniczym jest uzyskanie remisji w 33 dobie leczenia. Wykazano statystyczną zależność między odległymi wynikami leczenia a wiekiem pacjentów i poziomem leukocytów w chwili rozpoznania, grupą ryzyka oraz wczesną odpowiedzią na leczenie w 8 i 15 dobie leczenia. Ponadto wykazano związek między wiekiem pacjentów a ryzykiem wystąpienia wznowy oraz między steroidoopornością w 8 dobie leczenia i szpikiem M3 w 15 dobie leczenia a zgonem. W grupie pacjentów z ALL i z zespołem Downa wyniki leczenia były korzystne (brak niepowodzeń leczenia). Analiza badania ankietowego wykazała, że ozdrowieńcy wymagają wielospecjalistycznej opieki lekarskiej (z naciskiem na opiekę hematologa, onkologa, kardiologa oraz endokrynologa) oraz psychologicznej; większość ozdrowieńców po przebytych leczeniu ALL w dzieciństwie określa swój stan zdrowia jako dobry lub średni i uważają, że leczenie ALL miało niekorzystny wpływ na ich dalsze życie. Zwraca uwagę duże przywiązanie pacjentów do macierzystego ośrodka leczącego. W oparciu o ankietę stwierdzono konieczność zacieśniania współpracy na linii hematoonkolog dziecięcy a pediatra, lekarz rodzinny, lekarz zajmujący się pacjentami po 18 r.ż. Nie stwierdzono zależności pomiędzy rodzajem i czasem porodu, punktacją w skali APGAR, rodzajem żywienia niemowląt a wystąpieniem ALL w grupie badanej.

9 Summary

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is constantly the most common neoplasm in childhood. Over the years diagnostic methods, risk factors and treatment protocols for acute lymphoblastic leukemia have changed. From 2002 to 2012 in the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology (Poznan University of Medical Sciences) patients with acute lymphoblastic leukemia were treated with ALL IC-BFM 2002 Protocol. According to this protocol stratification to the risk groups was based on: age of the patient and leukocytosis at the diagnosis, treatment response at day 8, 15, 33 and presence of genetic disorders (*BCR-ABL*, *MLL-AF4*). Minimal residual disease wasn't used for remission evaluation in ALL IC-BFM 2002 Protocol.

Aim: Evaluation of the treatment results in children with acute lymphoblastic leukemia treated according to ALL IC-BFM 2002 Protocol, taking into account adverse events: disease relapse, deaths, second neoplasm. Evaluation of the risk factors in patients with acute lymphoblastic leukemia: age, leukocytes level, ALL phenotype and immunophenotype, genetic disorders and their impact on treatment results of acute lymphoblastic leukemia. Identification of factors affecting on adverse effects in children with ALL. Analysis of acute lymphoblastic leukemia in patients with Down Syndrome. To analyze if childhood acute lymphoblastic leukemia treatment affects on: present health including mental state, medical needs, continuation of education/work and identification of problems connected with end of treatment in the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology based on author questionnaire. Identification of new factors of childhood acute lymphoblastic development connected with perinatal history of convalescents based on author questionnaire.

Patients and methods: From 2002 to 2012 in the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology 196 patients with acute lymphoblastic leukemia were treated according to ALL IC-BFM 2002 Protocol. Biology and stage of disease was evaluated by peripheral blood morphology, bone marrow cytology, blasts immunophenotype, presence of genetic aberrations and imaging examinations. Evaluation of early response to the treatment: peripheral blood smear at day 8 and bone marrow smear at day 15, 33. Adverse events included: relapse, death and second neoplasm. Long-term outcome was presented as

probability of event free survival (pEFS), relapse free survival (pRFS) and overall survival (pOS). Questionnaire was carried out in 67 from 150 patients with ALL and 40 control group patients. There are three parts of questionnaire: first – about acute lymphoblastic leukemia treatment, second – about present health and third with perinatal history of the patients.

Results: Among 196 patients with ALL at age 1,1 – 17,9 years (median 5,4 years) were 106 boys (54,1%) and 90 (45,9%) girls. 173 patients (88,2%) was diagnosed with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, T-cell acute lymphoblastic leukemia 17 patients (8,7%) and mixed phenotype acute leukemia 6 patients (3,1%). At the diagnosis 62 children (34,2%) had leukocytosis > 20 G/l, including 17 patients (8,7%) with hiperleukocytosis (>100 G/l). The most common gene rearrangement: *TEL-AML* (n=24; 12,2%), *BCR-ABL* (n=12; 6,1%), the rarest *MLL-AF4* (n=7; 3,6%). In 8 (4,1%) patients initial central nervous system involvement was noticed. Children have been qualified into three risk groups: standard (n=53; 27,2%), intermediate (n=76; 39,0%), high (n=66; 33,8%). Poor prednisone response (PPR) at day 8 was found in 47 patients (24%); bone marrow at day 15: M1 – 119 children (60,7%), M2 – 39 (19,9%), M3 – 20 (10,2%); complete remission (CR) achieved 190 patients (97,4%). ALL relapse occurred in 29 (14,8%) children with late isolated bone marrow relapse predomination. Relapse was divided into very early (n=9; 4,5%), early (n=5; 3%), late (n=15; 8%) and isolated (n=20; 10%) or mixed (n=9; 4,5%). There was 18 deaths (9,1%): early death (n=1; 0,5%), death in I CR (n=10; 5%), death in relapse (n=7; 3,5%). Second neoplasm was diagnosed in 2 children (1,1%). Long-term outcome: 5-years and 10-years pEFS - 81% and 78%; 5-years and 10-years pRFS - 86% and 84%; 5-years and 10-years pOS - 92% and 90%.

In questionnaire took part 35 (52%) female and 32 (48%) male. There was 42 parents (62,7%) and 24 patients (35,5%), who answered. Majority of respondents were treated in 2007 – 2012 and at diagnosis where 2 – 6 years old. In their opinion, predominantly, present health is good, most of them continued education or work and needed multidisciplinary health care including psychological care. There was no difference between perinatal history in both groups, there is no connection between perinatal history and ALL development.

Conclusions: Treatment according to ALL IC-BFM Protocol ensured favorable long-term outcome. The most common adverse events were: relapse, death and secondary neoplasm. Predominantly late, isolated bone marrow relapse was diagnosed, relapse mostly occurred in

HR group. Deaths most often appeared in I CR and were related to treatment complications, there was low level of early deaths. Analysis confirmed, that age over 10 years old, high leukocytosis and T-ALL immunophenotype (commonly diagnosed in patients with hiperleukocytosis and age 10 – 15 years old), presence of fusion genes (*BCR-ABL*, *MLL-AF4*), poor prednisone response and bone marrow M2 at day 15 were unfavorable risk factors. Complete remission at day 33 was favorable risk factor. There was statistical relation between long-term outcome and: age of the patients, leukocyte level at diagnosis, risk group and early response at day 8 and 15. Moreover relation between age and relapse, PPR, bone marrow M3 at day 15 and death was found. Outcome in patients with Down Syndrome and ALL were good (there was no side effects). Questionnaire analysis showed that majority of the survivors after ALL treatment in childhood describe their health as good or medium, and they notice, that ALL had unfavorable influence on their present life. Survivors need multidisciplinary health care (especially psychocologist, hematologist, oncologist, cardiologist and endocrinologist). There is strong affection to the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology. It is necessary to improve cooperation between hemato-oncologist and pediatrician, GP and other doctors taking care of adult patients. There was no connection between natural or caesarian section labor, APGAR scale and infant feeding and ALL development.

10 Spis tabel

1. Tabela 1. Klasyfikacja immunologiczna podtypów ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci wg WHO z 2016 roku opracowana przez AIEOP-BFM.
2. Tabela 2. Klasyfikacja immunologiczna dziecięcej ostrej białaczki limfoblastycznej.
3. Tabela 3. Zaburzenia genetyczne występujące w ostrej białaczce limfoblastycznej z prekursorów limfocytów B u dzieci.
4. Tabela 4. Zaburzenia genetyczne występujące w ostrej białaczce limfoblastycznej T-komórkowej u dzieci.
5. Tabela 5. Porównanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka wg ALL IC-BFM 2002 i 2009. Zmiany w stosunku do poprzedniego protokołu zostały zaznaczone pogrubieniem.
6. Tabela 6. Zebrane czynniki korzystnego i niekorzystnego rokowania ALL.
7. Tabela 7. Wczesne i odległe powikłania leczenia ALL.
8. Tabela 8. Kryteria zajęcia ośrodkowego układu nerwowego według ALL IC-BFM 2002.
9. Tabela 9. Wskazania do HSCT u dzieci z ALL w I CR według ALL IC-BFM 2002 zmodyfikowane przez grupę BFM.
10. Tabela 10. Rozkład wieku i płci w poszczególnych grupach ryzyka.
11. Tabela 11. Parametry hematologiczne pacjentów w chwili rozpoznania ALL.
12. Tabela 12. Fenotyp blastów białaczkowych w szpiku kostnym w badanej populacji wg klasyfikacji FAB.
13. Tabela 13. Fenotyp blastów wg klasyfikacji FAB w zależności od grupy ryzyka.
14. Tabela 14. Stopień zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, zmiany narządowe.
15. Tabela 15. Immunofenotyp ALL na podstawie badania cytometrii przepływowej.
16. Tabela 16. Immunofenotyp ALL w zależności od wieku pacjentów.
17. Tabela 17a. Poziom leukocytów w chwili rozpoznania w zależności od immunofenotypu ALL, biorąc pod uwagę BCP-ALL, T-ALL, MPAL.
18. Tabela 17b. Poziom leukocytów w chwili rozpoznania w zależności od immunofenotypu ALL, biorąc pod uwagę BCP-ALL, T-ALL.
19. Tabela 18. Zaburzenia genetyczne występujące w badanej grupie.
20. Tabela 19. Parametry laboratoryjne i wyniki oceny odpowiedzi na leczenie w dobie 8 i 15 dobie z krwi obwodowej.

21. Tabela 20. Hematologiczna ocena mikroskopowa szpiku kostnego w 8, 15 i 33 dobie leczenia.
22. Tabela 21a. Odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia w zależności od wieku i poziomu leukocytów w chwili rozpoznania.
23. Tabela 21b. Występowanie zaburzeń genetycznych w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia.
24. Tabela 21c. Odpowiedź na leczenie prednizonem w 8 dobie w zależności od kariotypu pacjenta.
25. Tabela 21d. Odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia w zależności od immunofenotypu ALL: po lewej BCP-ALL, T-ALL, MPAL; po prawej BCP-ALL i T-ALL.
26. Tabela 22. Wznowy i zgony w zależności od morfologii mielogramu w 15 dobie leczenia.
27. Tabela 23. Ocena odpowiedzi na leczenie w 15 dobie a korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze.
28. Tabela 24. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 15 doby leczenia.
29. Tabela 25. Ocena odpowiedzi na leczenie w 33 dobie a korzystne i niekorzystne czynniki rokownicze.
30. Tabela 26. Zależność między wystąpieniem zgonu i wznowy a opóźnieniem chemioterapii dla 33 doby leczenia.
31. Tabela 27. Zgony w zależności od cech klinicznych oraz wczesnej odpowiedzi na leczenie.
32. Tabela 28. Wznowa i zgon w zależności od immunofenotypu: BCP-ALL i BCP-ALL z koekspresją linii mieloidalnej.
33. Tabela 29. Czas wystąpienia zgonu z podziałem na grupy ryzyka.
34. Tabela 30. Przyczyny zgonów wraz z czasem ich wystąpienia.
35. Tabela 31. Częstość i rodzaje wznowy w badanej grupie z uwzględnieniem grup ryzyka.
36. Tabela 32. Lokalizacja wznowy z uwzględnieniem grupy ryzyka.
37. Tabela 33a. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem wznowy.
38. Tabela 33b. Charakterystyka kliniczna pacjentów z rozpoznaniem wznowy z uwzględnieniem wznowy izolowanej i mieszanej.
39. Tabela 34. Zaburzenia genetyczne a wystąpienie zgonu lub wznowy w badanej populacji.

40. Tabela 35. Wznowy u pacjentów poddanych profilaktycznej radioterapii (11 z 49 dzieci) z uwzględnieniem lokalizacji i czasu wystąpienia.
41. Tabela 36. Wystąpienie wznowy mózgowej w zależności od przeprowadzenia profilaktycznej radioterapii ośrodkowego układu nerwowego.
42. Tabela 37. Wystąpieniem zgonu i wznowy w zależności od przeprowadzenia allo-HSCT w badanej populacji.
43. Tabela 38. Średni czas przeżycia i prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS.
44. Tabela 39. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności płci pacjenta.
45. Tabela 40. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od wieku w chwili rozpoznania.
46. Tabela 41. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od poziomu WBC w chwili rozpoznania.
47. Tabela 42. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od fenotypu blastów wg klasyfikacji FAB.
48. Tabela 43. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla EFS, RFS i OS w zależności od immunofenotypu blastów.
49. Tabela 44. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia dla OS, RFS i DFS w zależności od grupy ryzyka.
50. Tabela 45. Prawdopodobieństwo 5-letniego EFS i RFS w zależności od obecności mutacji.
51. Tabela 46. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia.
52. Tabela 47. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od oceny mielogramu w 15 dobie leczenia.
53. Tabela 48. Średni czas przeżycia oraz prawdopodobieństwo 5-letniego EFS, RFS, OS w zależności od remisji w 33 dobie leczenia.
54. Tabela 49. Odległe wyniki leczenia dla pacjentów z grupy HR w zależności od przeprowadzenia allo-HSCT.
55. Tabela 50. Odległe wyniki leczenia w zależności od przeprowadzenia profilaktycznej radioterapii CNS (12 Gy).
56. Tabela 51. Informacje ogólne o ankietowanych pacjentach.

57. Tabela 52. Wyniki części szczegółowej badania ankietowego.
58. Tabela 53. Problemy zdrowotne ozdowieńców oraz leczący ich specjaliści.
59. Tabela 54. Ocena aktualnego stanu zdrowia, wpływu choroby na psychikę i dalsze życie w zależności od podanej przez pacjenta grupy ryzyka.
60. Tabela 55. Ocena aktualnego stanu zdrowia, wpływu choroby na psychikę i dalsze życie w zależności od podanego przez pacjenta wieku w chwili rozpoznania ostrej białaczki limfoblastycznej.
61. Tabela 56. Wyniki części dodatkowej ankiety.

11 Spis rycin

1. Rycina 1. Schemat protokołu terapeutycznego ALL IC-BFM 2002.
2. Rycina 2a. Chemioterapia indukcyjna – Protokół I według ALL IC-BFM 2002.
3. Rycina 2b. Chemioterapia indukcyjna – Protokół I' według ALL IC-BFM 2002.
4. Rycina 3. Konsolidacja – Protokół mM według ALL IC-BFM 2002.
5. Rycina 4. Konsolidacja – Protokół M według ALL IC-BFM 2002.
6. Rycina 5. Konsolidacja – Blok HR-1' według ALL IC-BFM 2002.
7. Rycina 6. Konsolidacja – Blok HR-2' według ALL IC-BFM 2002.
8. Rycina 7. Konsolidacja – Blok HR-3' według ALL IC-BFM 2002.
9. Rycina 8. Reindukcja – Protokół II według ALL IC-BFM 2002.
10. Rycina 9. Reindukcja – Protokół III według ALL IC-BFM 2002.
11. Rycina 10. Chemioterapia podtrzymująca według ALL IC-BFM 2002.
12. Rycina 11. Punkty czasowe odpowiedzi na leczenie w trakcie chemioterapii indukcyjnej.
13. Rycina 12. Krzywe przeżycia dla badanej populacji (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
14. Rycina 13. Krzywe przeżycia w zależności od płci pacjenta (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
15. Rycina 14. Krzywe przeżycia w zależności od wieku w chwili rozpoznania (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
16. Rycina 15. Krzywe przeżycia w zależności od poziomu WBC w chwili rozpoznania (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
17. Rycina 16. Krzywe przeżycia w zależności od fenotypu blastów wg klasyfikacji FAB ((pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
18. Rycina 17. Krzywe przeżycia w zależności od immunofenotypu ALL (pEFS, pRFS, pOS).
19. Rycina 18. Krzywe przeżycia w zależności od grup ryzyka (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C])/
20. Rycina 19. Krzywe przeżycia w zależności od obecności mutacji (pEFS, pRFS).
21. Rycina 20. Krzywe przeżycia w zależności od odpowiedzi na prednizon w 8 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
22. Rycina 21. Krzywe przeżycia w zależności od oceny mielogramu w 15 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).
23. Rycina 22. Krzywe przeżycia w zależności od remisji hematologicznej w 33 dobie leczenia (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

24. Rycina 23. Krzywe przeżycia w zależności od przeprowadzenia procedury allo-HSCT u pacjentów w grupie wysokiego ryzyka (pEFS [A], pRFS [B], pOS [C]).

12 Piśmiennictwo

1. Derwich K. Wczesne wykładniki rokownicze oraz powikłania terapii a odległe wyniki leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego z Poznaniu. Poznań 2010
2. Szczepański T, Kajdas L, Sędek Ł, Karpe J, Balwierz W et al. Charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna ostrej białaczki limfoblastycznej niemowląt. Postępy Nauk Medycznych 2013, 26: 9; 597 – 603
3. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/podstawowe-dane-demograficzne-o-dzieciach-w-polsce,14,1.html>
4. Singh SK, Lupo FJ, Scheuer ME, Saxena A, Kennedy AE et al. A childhood acute lymphoblastic leukemia genome-wide association study identifies novel sex-specific risk variants. Medicine 2016, 95: 46; 1 – 9
5. <https://www.childstats.gov/americaschildren/tables/pop1.asp>
6. Derwich K, Zając-Spychała O. Zaburzenia genetyczne w ostrej białaczkę limfoblastycznej u dzieci i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. Hematologia 2012, 3: 3; 221 – 230
7. Derwich K, Zając-Spychała O, Januszkiewicz-Lewandowska D, Dawidowska M et al. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe. Acta Haematologia Polonica 2011, 42: 3; 567 – 572
8. McKenzie LM, Allshouse WB, Byers TE, Bedrick EJ, Serdar B, Adgate JL. Childhood hematologic cancer and residential proximity to oil and gas development. Public Library of Sciences ONE 2017, 12: 2; e0170423.
9. Schmiegelow K, Vestergaard T, Nielsen SM, Hjalgrim H. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: the adrenal hypothesis. Leukemia 2008, 22; 2137 – 2141
10. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Gadner H 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
11. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters Rob, Schrappe M et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. Journal of Clinical Oncology 2015, 33: 27; 2938 – 2949

12. Pastorczak A, Młynarski W, Szczepański T. Prognostyczne i terapeutyczne implikacje zaburzeń genetycznych w dziecięcej ostrej białaczce limfoblastycznej. *Hematologia* 2011, 2; 1: 43 – 50
13. Zuckerman T, Rowe JM. Pathogenesis and prognostication in acute lymphoblastic leukemia. *F1000Prime Reports* 2014, 6 :59
14. Szczepański T, Kraszewska M, Derwich K, Dawidowska M. Biologia molekularna ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. *Hematologia molekularna*. Poznań 2009, 17
15. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2014, 6; 1: e2014073
16. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O et al. AIEOP-BFM Consensus Guidelines 2016 for Flow Cytometric Immunophenotyping of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2018, 94: 82 – 93
17. Lee HG, Baek HJ, Kim HS, Park SM, Hwang TJ, Kook H. Biphenotypic acute leukemia or acute leukemia of ambiguous lineage in childhood: clinical characteristics and outcome. *Blood* 2019, 54: 1; 63 – 73
18. Koo HH. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood. *Korean Journal of Pediatrics* 2011, 54: 3; 106 – 110
19. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang YL et al. Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2014, 371; 1005 – 1015
20. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S et al. Genomics and drug profiling of fatal *TCF3-HLF*-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nature Genetics* 2015, 47: 9; 1020 – 1029
21. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier Z, Heerema AH. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood* 2014, 123: 1; 70 –77
22. Chiaretti S, Foà R. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009, 94: 2; 160 – 162
23. Gao J, Liu WJ. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018, 22; 7858 – 7866

24. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, Valsecchi MG, Ludwig WD et al. Incidence and Clinical Relevance of TEL/AML1 Fusion Genes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials. *Blood* 1997, 90: 2; 571 – 577
25. Jamil A, Theil KS, Kahwash S, Ruymann FB, Klopfenstein KJ. TEL/AML-1 fusion gene: its frequency and prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2000, 122; 73 – 78
26. Szczepański T, Pituch-Noworolska A, Mazur B. Wykrywanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. *Postępy biologii komórki* 2008, 35: 24; 141 – 146
27. Paganin M, Fabbri G, Conter V, Barisone E, Polato K. Postinduction Minimal Residual Disease Monitoring by Polymerase Chain Reaction in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32; 3553 – 3558
28. AIEOP-BFM ALL 2017. International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted by the AIEOP-BFM study group
29. ALL IC-BFM 2002. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia
30. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia
31. EsPhALL2017/COGAALL1631. International phase 3 trial in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) testing imatinib in combination with two different cytotoxic chemotherapy backbones
32. Zając-Spychała O, Derwich K, Grajewska A, Stefankiewicz K, Sobkowiak A et al. Wczesne powikłania terapii indukcyjnej u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) leczonych według programu ALL IC-BFM 2002. *Journal of Oncology* 2009, 59: 6; 448 – 452
33. Stachowicz-Stencel T, Stefanowicz J, Bień E, Balcerska A. Odległe następstwa leczenia nowotworów złośliwych u dzieci. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, 3: 6; 485 – 493
34. Hough R, Rowntree C, Goulden N, Mitchell C, Moorman A et al. Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *British Journal of Haematology* 2016, 172; 439 – 451

35. Zając-Spychała O, Derwich K, Ciszak-Staśkiewicz I, Wachowiak J. Porównanie wyników leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w latach 1994–2001 i 2002–2007. *Journal of Oncology* 2012, 62: 2; 94 – 100
36. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32: 3; 174 – 185
37. Barry E, Silvermann L. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescents and Young Adults. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2008, 3: 3; 161 – 166
38. Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, Perel Y, Thomas X et al. Should Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Be Treated as Old Childer or Young Adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21: 5; 774 – 780
39. Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G, Orlando SM, Silvestri D. Clinico-biologic features of acute lymphoblastic leukemia patients enrolled in the Italian AIEOP and GINEMA Protocols and stratified in age-cohorts. *Haematologica* 2013, 98: 11; 1702 – 1710
40. Konatkowska B. Ostra białaczka bifenotypowa i ostra białaczka z komponentem linii limfoidalnej i mieloidalnej u dzieci leczonych w ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2010
41. IntReALL SR 2010. International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010. A randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group
42. Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, Drabko K, Samardakiewicz M et al. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *American Journal of Hematology* 2019, 94: 11; E307 - E310
43. de Sousa DWL, de Almeida Ferreira FV, Félix FHC, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescent: prognostic factors and analysis of survival. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2015, 37: 4; 223 – 229
44. Jin MW, XU SM, AN Q. Central nervous disease in pediatric patients during acute lymphoblastic leukemia (ALL): a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2018, 22; 6015 – 6019

45. Sabui TK, Sardar S, Laha S, Roy A. Bilateral nephromegaly and arthritis: A rare presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Open Journal of Pediatrics* 2013, 3: 257 – 259
46. Latha MS, Thirugnanasambandam RP, Venkatraman P, Scott JX. Back pain: An unusual manifestation of acute lymphoblastic leukemia – A case report and review of literature. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2017, 6; 657 – 659
47. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, Novak Z, Vrbkova J. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* 2016, 6: 3; 456 – 461
48. Styczyński J, Gil L. Ostra białaczka limfoblastyczna: różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi. *Acta Haematologica Polonica* 2006, 37: 2; 185 – 201
49. Cui L, Li ZG, Chai YH, Yu J, Gao J, Zhu XF. Outcome of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia treated with CCLG-ALL 2008: The first nation-wide prospective multicenter study in China. *American Journal of Hematology* 2018, 93; 913 – 920
50. Badowska W. Analiza nawrotów u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Współczesna Onkologia* 2008, 12: 9: 410 – 414
51. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijjiya N, Crispino JD. The Biology, Pathogenesis and Clinical Aspects of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with Down Syndrome. *Leukemia* 2016, 30: 9; 1816 – 1823
52. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood. The St. Jude experience. *Cancer* 2004, 101; 7: 1677 – 1684
53. Yavvari S, Makena Y, Sukhavasi S, Makena MR. Large Population Analysis of Secondary Cancers in Pediatric Leukemia Survivors. *Children* 2019, 6; 130
54. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE. 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
55. Schrappe M, Reiter A, Henze G, Niemeyer Ch, Bode U et al. Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: Results with reduced radiotherapy combined with

- CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM trials. *Klinische Pädiatrie* 1998, 210: 4; 192-199
56. Taskinen M, Oskarsson T, Levinsen M, Bottai M, Hellebostad M et al. The effect of central nervous system involvement and irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: Lessons from the NOPHO ALL-92 and ALL-2000 protocols. *Pediatric Blood & Cancer* 2017, 64: 2; 242 – 249
57. Mess E. Ocena stanu psychicznego dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003, 2; 1: 9 – 22
58. Gołębiowska A, Samardakiewicz M, Majkovicz M. Analiza wyznaczników powrotu do normalnego życia dzieci i młodzieży po leczeniu choroby nowotworowej. *Psychoonkologia* 2012, 2: 43 – 48
59. <https://www.zwrotnikraka.pl/wsparcie-psychoonkologiczne-dziecka/>
60. <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/2453-hematologiczny-pacjent-pediatryczny-na-progu-doroslosci60ci>
61. Krawczuk-Rybak M. Trudne rozstanie z onkologiem – pediatrą. Przekazanie wyleczonego pacjenta pod opiekę „dorosłych”. *Annales Academiae Medicae Silesinsis* 2016, 70: 1; 40 - VIII ZJAZD Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. Katowice, 2-4 czerwca 2016 r.
62. Wen Y, Jin R, Chen H. Interactions Between Gut Microbiota and Acute Childhood Leukemia. *Frontiers in Microbiology* 2019, 10; 1300
63. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breast feeding and Childhood Leukemia Incidence: A Meta-analysis and Systematic Review. *JAMA Pediatrics* 2015, 169: 6; e151025
64. Marcotte EL, Thomopoulos TP, Infante-Rivard C, Clavel J, Petridou ET. Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC). *The Lancet Haematology* 2016, 3; 176 – 185

13 Aneksy

13.1 Aneks 1 – Badanie ankietowe

Ankieta dla pacjentów oraz Rodziców pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej według Protokołu ALL IC-BFM 2002.

UPN

Ankieta zostanie wypełniona przez:

- Rodzica/Opiekuna prawnego pacjenta (dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia),
- Pacjenta (dotyczy pacjentów powyżej 18 roku życia).

I. Informacje ogólne :

1. Płeć:

- Kobieta
- Mężczyzna

2. Aktualny wiek:

- 10 – 15 lat
- 16 – 20 lat
- 21 – 25 lat
- 26 – 30 lat
- 31 – 35 lat
- 36 – 40 lat

3. Stan cywilny:

- kawaler/panna
- żonaty/zamężna
- wdowiec/wdowa
- rozwiedziony/-a
- nie dotyczy

4. Czy ma Pan/Pani dzieci:

- Nie
- Tak
- Nie dotyczy

**5. Kiedy Pan/Pani był/-a leczona w Klinice Onkologii, Hematologii i Transplantologii
Pediatricznej w Poznaniu?**

- 2002 – 2004
- 2004 – 2006
- 2006 – 2009
- Nie pamiętam

6. W jakim wieku rozpoczęto leczenie?

- 2 – 6 r.ż.
- 7 – 13 r.ż.
- 14 – 18 r.ż.
- Nie pamiętam

7. Rozpoznano u Pana/Pani:

- Ostrą białaczkę limfoblastyczną z limfocytów B
- Ostrą białaczkę limfoblastyczną z limfocytów T
- Inną (jaką?)

.....

- Nie pamiętam

8. Do jakiej grupy ryzyka został/-a Pan/Pani przydzielony/-a?

- Standardowego ryzyka – SR
- Pośredniego ryzyka – IR
- Wysokiego ryzyka – HR
- Nie pamiętam

**9. Jakie leczenie w wymienionym czasie Pan/Pani otrzymywał/-a? (proszę podkreślić
wszystkie pasujące odpowiedzi):**

- Chemioterapia:
 - tak
 - nie
 - nie pamiętam
- Radioterapia:
 - tak
 - nie
 - nie pamiętam
- Przeszczepienie szpiku kostnego:
 - tak
 - nie
 - nie pamiętam

II. Informacje szczegółowe:

1. Jak ocenia Pan/Pani swój aktualny stan zdrowia?

- Bardzo dobry
- Dobry
- Średni
- Zły
- Bardzo zły

2. Czy pozostaje Pan/Pani pod specjalistyczną opieką? (proszę zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi)

- Kardiologiczną
- Neurologiczną
- Nefrologiczną
- Gastroenterologiczną
- Pulmonologiczną
- Chirurgiczną
- Onkologiczną
- Hematologiczną
- Inną (jaką?)

3. Jeśli tak, to z jakiego powodu:

.....
.....
.....

4. Czy po zakończeniu leczenia korzystał/-a Pan/Pani z pomocy (proszę zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi):

- Psychologa
- Psychiatry
- Psychoterapeuty
- Innego specjalisty (jakiego?)

5. Jak długo był/-a Pan/Pani pod opieką Poradni Chorób Rozrostowych przy Szpitalu Klinicznym im. K. Jonschera w Poznaniu?

- Do 2 lat
- Do 5 lat
- Dłużej (jak długo?)

6. Kto kontynuował opiekę onkologiczną nad Państwem po upływie wyżej wymienionego czasu? (proszę zaznaczyć wszystkie pasujące odpowiedzi)

- Pediatria w Poradni Lekarza Rodzinnego
- Lekarz medycyny rodzinnej w Poradni Lekarza Rodzinnego
- Onkolog
- Grupa różnych specjalistów (jakich?)
-
- Inny lekarz (jaki?)
- Brak opieki

7. Czy napotkał/-a Pan/Pani problemy z kontynuacją opieki onkologicznej (np. długi czas oczekiwania do specjalisty, brak informacji odnośnie dalszej opieki, brak dostępu do badań laboratoryjnych lub obrazowych itp.)?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

8. Jakie były to problemy?
.....
.....

9. Czy po zakończeniu obserwacji w Poradni Chorób Rozrostowych doszło do wznowy choroby?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

10. Czy po zakończeniu obserwacji w Poradni Chorób Rozrostowych rozpoznano u Pana/Pani inny nowotwór?

- Tak
- Nie
- Nie wiem

11. Jeśli tak, jaki był to rodzaj nowotworu?
.....
.....

12. Czy pracuje Pan/Pani zawodowo lub czy kontynuuje Pani/Pani naukę?

- Tak
- Nie
- Pracowałem/-am, ale aktualnie nie pracuję
- Kontynuowałem/-am naukę, ale aktualnie ją przerwałem/-am

13. Jak wpłynęło rozpoznanie choroby nowotworowej w wieku dziecięcym oraz leczenie onkologiczne na Pana/Pani dalsze życie?

- Bardzo niekorzystnie
- Niekorzystnie
- Nie wpłynęło
- Korzystnie
- Nie wiem

14. Czy w Pana/Pani opinii choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne miały duży wpływ na Pana/Pani aktualny stan psychiczny?

- Tak
- Nie
- Nie mam zdania

15. Czy Pana/Pani zdaniem choroba nowotworowa i leczenie onkologiczne miały duży wpływ na Pana/Pani aktualny stan zdrowia?

- Tak
- Nie
- Nie mam zdania

III. Część dodatkowa (wywiad okołoporodowy leczonego pacjenta):

1. W którym tygodniu ciąży nastąpił poród?

- 41 – 42 tydzień ciąży
- 39 – 40 tydzień ciąży
- 37 – 38 tydzień ciąży
- 35 – 36 tydzień ciąży
- Przed 34 tygodniem ciąży
- Nie pamiętam

2. Jak odbył się poród?

- Poród siłami natury
- Poród siłami natury z użyciem kleszczy lub próżniociągu
- Poród drogą cesarskiego cięcia
- Nie pamiętam

3. Jaki był przebieg ciąży?

- Prawidłowy
- Powikłany (jakie powikłania wystąpiły i w którym tygodniu ciąży?)
.....
- Nie pamiętam

4. Ile punktów w skali APGAR pacjent uzyskał po porodzie?

- 8 – 10
- 5 – 7
- Poniżej 5
- Nie pamiętam

5. Jak karmiony był pacjent do 6 miesiąca życia?

- Mlekiem matki
- Mlekiem modyfikowanym
- Mleko matki + mleko modyfikowane
- Inne
- Nie pamiętam

Bardzo dziękuję za uzupełnienie ankiety!

13.2 Aneks 2 – Wzór listu informacyjnego:

„Szanowny Panie Doktorze, Szanowna Pani Doktor!

Zwracam się z uprzejmą prośbą o kontynuację leczenia oraz o objęcie dalszą opieką Pacjenta po zakończonej terapii oraz co najmniej 5-letniej obserwacji onkologicznej z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem wywodzącym się z układu krwiotwórczego oraz najczęstszym nowotworem wieku dziecięcego. W przebiegu ostrej białaczki limfoblastycznej dochodzi do zajęcia szpiku kostnego oraz innych narządów limfatycznych i pozalimfatycznych przez komórki nowotworowe, czyli blasty. Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej są poddawani 2-letniej terapii, na którą składa się polichemioterapia oraz w wybranych przypadkach radioterapia ośrodkowego układu nerwowego oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego. Pacjentów przydzielamy do trzech grup ryzyka, od których zależy intensywność leczenia oraz ryzyko wystąpienia wznowy choroby. Niestety leczenie onkologiczne wiąże się z występowaniem różnych powikłań, które dzielimy na wczesne i późne. W przypadku pacjentów po zakończonym leczeniu mamy do czynienia z powikłaniami późnymi, które mogą dotyczyć praktycznie każdego układu oraz zaburzeń psychologicznych.

Dlatego mając na uwadze zdrowie i dobro naszych pacjentów zwracam się z prośbą o szczególną uwagę. Poniżej przedstawione zostaną wskazówki dotyczące kontrolnych badań laboratoryjnych, obrazowych oraz wizyt w poradniach specjalistycznych.

Proponowany schemat badań laboratoryjnych:

- Morfologia krwi z rozmazem – dwukrotnie w ciągu roku;
- ALT, AST, bilirubina całkowita, kreatynina, kwas moczowy, stężenie witaminy D, TSH, FT4, badanie ogólne moczu – jeden raz w ciągu roku.

Proponowany schemat badań obrazowych:

- USG jamy brzusznej – co 1 – 2 lata;
- EKG, ECHO serca – co 1 – 2 lata;
- USG tarczycy – co 2 lata.

Proponowane kontrole w poradni specjalistycznej dla każdego pacjenta:

- Poradnia Hematologiczna;
- Poradnia Endokrynologiczna;
- Poradnia Kardiologiczna.

Pozostałe badania oraz kontrole w poradniach specjalistycznych będą zależały od indywidualnych potrzeb pacjenta oraz przebytych wcześniej powikłań leczenia.

Bardzo dziękuję za poświęcony czas i uwagę,

Hematoonkolog Dziecięcy.”

