

Spośród schorzeń nowotworowych występujących do 18. roku życia najczęstszą chorobą są ostre białaczki, stanowią one 30–35% wszystkich nowotworów u dzieci.

Cel pracy: Analiza niepowodzeń leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL) diagnozowanych i leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie w latach 1991–2007.

Materiał i metody: Badaniem objęto 113 dzieci (61 chłopców, 52 dziewczynki) w wieku 1,1–17,8 roku, mediana 5,5 roku, które były diagnozowane i leczone zgodnie z protokołami przyjętymi w odpowiednich okresach przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Przeprowadzono analizę niepowodzeń terapii.

Wyniki: Do czasu zakończenia badania u 24 (21%) dzieci odnotowano niekorzystne zdarzenia, w tym: 15 (13%) przypadków stanowiły wznovy (2 dziewczynki i 13 chłopców), u 5 doszło do wczesnych powikłań zakończonych zgonem, u 3 doszło do powikłań późnych i zgonu, a w jednym przypadku rodzice przerwali leczenie dziecka przed etapem konsolidacji remisji. Niepowodzenia leczenia znamienne częściej dotyczyły chłopców (ryzyko względne RR=4,6, 95% CI 1,72–12,5, p=0,003), głównie z powodu nawrotów oraz powikłań infekcyjnych. W całej grupie 113 dzieci prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło pOS=0,74±0,05, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń pEFS=0,72±0,05 oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu pRFS=0,81±0,05. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie dzieci ze wznową ALL wyniosło 0,14±0,09 (w 15-letniej obserwacji ośrodka).

Wnioski: Najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci jest wznowa choroby. Pomimo bardzo dobrych wyników terapii u dzieci z ALL *de novo*, efekty terapii dzieci z nawrotami w ośrodku olsztyńskim w porównaniu z wynikami międzynarodowymi były niezadowalające.

Słowa kluczowe: ostro białaczka limfoblastyczna, niepowodzenia terapii, wyniki leczenia, wznowa.

Analiza nawrotów u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną

Analysis of relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia

Wanda Badowska

Oddział Pediatryczny i Hematologiczno-Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie

Wstęp

Spośród schorzeń nowotworowych występujących w wieku do 18 lat najczęstszą chorobą są ostre białaczki. Stanowią one 30–35% wszystkich nowotworów u dzieci (tj. ok. 330 przypadków w Polsce rocznie). W województwie warmińsko-mazurskim (liczącym 1,42 mln mieszkańców) w latach 2000–2006 białaczki stanowiły średnio 29% (16–39%) nowotworów wieku dziecięcego, tj. 6–16 nowych zachorowań rocznie. W okresie ostatnich 4 dekad, ostro białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL) wieku dziecięcego zmieniła się z niemalże nieuleczalnej choroby w jedną z najlepiej wyleczalnych chorób rozrostowych. W raportach grup europejskich i amerykańskich, obecnie ok. 80% dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną udaje się wyleczyć, jednak ciągle u ok. 20% pacjentów rokowanie pozostaje niepomyślne [1–4].

Cel pracy

Celem ogólnym pracy jest analiza niepowodzeń terapii u dzieci z ostrymi białaczkami limfoblastycznymi leczonymi na Oddziale Hematologii i Onkologii Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Olsztynie w latach 1991–2008.

Materiał i metody

Badaniami objęto grupę dzieci diagnozowanych i leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym (WSSD) w Olsztynie. Od stycznia 1991 r. do końca grudnia 2007 r. na terenie województwa warmińsko-mazurskiego rozpoznano ALL u 118 dzieci. Pięcioro dzieci wykluczono z analizy: 3 leczono w innych ośrodkach klinicznych, u 1 rozpoznano ALL z dojrzałych komórek B, a jedno dziecko zmarło przed ustaleniem ostatecznej diagnozy (w 1992 r.). Do analizy zakwalifikowano ostatecznie 113 dzieci, w tym 61 chłopców i 52 dziewczynki. Wiek dzieci mieścił się w przedziale od 1,08 do 17,8 roku, mediana 5,4 roku.

Wszyscy pacjenci byli diagnozowani i leczeni oraz kwalifikowani do poszczególnych grup ryzyka zgodnie z protokołami, które w analizowanym okresie (1991–2007) zostały przyjęte przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Były to protokoły stosowane w latach:

- 1991–1994 – ALL-BFM-86 (n=18 dzieci),
- 1991–1999 – New York (n=13),
- 1995–2002 – ALL-BFM-90 (n=31),
- 2000–2002 – ALL-BFM-95 (n=16),
- 2005–2007 – ALL-IC 2002 (n=24).

Do przeszczepu allogenicznego hematopoetycznych komórek macierzystych zakwalifikowano 13 dzieci (5 dziewcząt i 8 chłopców), w tym w pierwszej remisji 11, a w drugiej remisji 2 dzieci. Termin przekazania dziecka do jed-

Leukaemia is the most frequent malignant disease in childhood. It constitutes about 30-35% of all cancers under the age of 18 years.

The aim of the study was the analysis of therapy failure in children with lymphoblastic leukaemia (ALL) in the Voivodship Specialist Children's Hospital in Olsztyn.

Material and methods: A total of 113 children aged 11-17.8 years (median age 5.5 years) were diagnosed with ALL between 1991 and 2007. Children were treated with six consecutive protocols accepted by the Polish Paediatric Leukaemia and Lymphoma Study Group. Analysis of therapy failure included non-responsiveness to therapy, relapse or death in remission from any cause.

Results: Adverse events occurred in 24 (21%) children, including 15 (13%) cases of relapses (2 girls and 13 boys), 5 children had early deaths as a result of toxicity or severe infections during the induction chemotherapy, 3 children had late deaths in first remission (2 girls and 1 boy); in 1 case the parents refused to continue chemotherapy. Boys were at higher risk of adverse events (relative risk RR=4.6; 95% CI 1.72-12.5; p=0.003), mostly because of relapses and infections. The probability of overall survival was 0.74 ± 0.05 ; probability of event-free survival was 0.72 ± 0.05 and probability of relapse-free survival was 0.81 ± 0.05 of all 113 study patients. The overall survival in children with relapse was 0.14 ± 0.09 in 15-year follow-up.

Conclusions: The most common cause of therapy failure in childhood ALL was relapse. In spite of very good outcome of children with ALL de novo, the results of therapy in children with relapsed ALL were unsatisfactory in comparison with the international study groups.

Key words: acute lymphoblastic leukaemia, therapy failure, results of therapy, relapse.

nego z ośrodków transplantacji szpiku potraktowano jako datę zakończenia obserwacji.

Dzieci, u których stwierdzano nawrót choroby, były leczone zgodnie z protokołami opracowanymi przez grupę BFM. W poszczególnych kolejno stosowanych programach terapeutycznych wyróżniano grupy kliniczne różniące się intensywnością i czasem trwania leczenia chemicznego oraz wskazaniem do transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych. Kryteria kwalifikacji do poszczególnych grup klinicznych uwzględniały przede wszystkim czas trwania pierwszej remisji oraz umiejscowienie wznowy ALL (tab. 1).

Analizowano wyniki terapii dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, w tym wyniki odległe. Badano przyczyny niepowodzeń terapeutycznych (wznów i zgonów w remisji). Oceniono wyniki leczenia dzieci ze wznową choroby.

Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej oznacza ponowne wystąpienie objawów choroby po okresie całkowitej remisji. Najważniejsze znaczenie w definiowaniu rodzajów wznów ALL mają przedział czasowy, w jakim pojawiły się objawy nawrotu w stosunku do ustalenia pierwszego rozpoznania choroby, ewentualnie terminu odstawienia leczenia pierwszego rzutu, oraz lokalizacja nacieków białaczki. Biorąc pod uwagę lokalizację nacieków białaczkowych, w nawrocie ALL wyróżnia się przede wszystkim wznowy: izolowane oraz kombinowane. Szczegółowy podział nawrotów ALL przedstawiono w tab. 2. [5].

Analiza statystyczna

Średni czas przeżycia wolnego od zdarzeń określono metodą Kaplana-Meiera z 95-procentowym przedziałem ufności (95% CI, ang. *confidence interval*). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *probability of event-free survival* – pEFS), prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od wznowy (ang. *probability of relapse free survival* – pRFS), wyznaczono metodą Kaplana-Meiera, a różnice pEFS pomiędzy grupami określono testem *log-rank* (SPSS 15.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois). W pracy za statystycznie znamienne przyjęto wartości $p < 0,05$. Wartości p wyznaczano na podstawie dwustronnego krytycznego obszaru testu.

Wyniki

W badanej grupie liczącej 113 pacjentów leczenie pierwszego rzutu choroby zakończyło się niepowodzeniem (zgon lub wznowa) w 24 (21,2%) przypadkach, z czego zmarło 19 (16,8%) dzieci. W pierwszej lub kolejnej remisji choroby nowotworowej do chwili zakończenia obserwacji pozostawało 92 (81,4%) dzieci. Czas obserwacji wahał się od miesiąca do 16,9 roku, mediana wynosiła 4,8 roku.

W całej grupie 113 dzieci określono prawdopodobieństwo przeżycia $pOS = 0,74 \pm 0,05$, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od zdarzeń $pEFS = 0,72 \pm 0,05$ oraz prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od nawrotu $pRFS = 0,81 \pm 0,05$.

Wznowy

Wznowę choroby rozpoznano w 15 (13,3%) przypadkach (u 13 chłopców i 2 dziewczynek). W analizowanej grupie przeważali chłopcy (86,7%). W okresie wznowy choroby u 6 dzieci rozpoznano ALL z komórek prekursorowych linii B, a u 4 pacjentów T-ALL. U pozostałych 5 pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił w latach 1991–1995, nie wykonywano badań immunofenotypu komórek białaczkowych. Wiek dzieci w chwili rozpoznania wznowy wahał się od 4 do 16 lat (mediana 6 lat i 2 mies.). Wśród najmłodszych dzieci, u których pierwszy rzut choroby rozpoznano w wieku poniżej 2 lat, nawrót ALL wystąpił w 3/6 (50%) przypadków, w grupie dzieci najliczniej reprezentowanej w wieku 2–6 lat wznowę rozpoznano w 8,9% (5/56) pacjentów i odpowiednio w grupie dzieci wieku 6–10 lat w 20% (4/20) oraz w grupie pacjentów w wieku ≥ 10 lat w 9,3% (3/32). Czas, który upłynął od ustalenia

Tabela 1. Zasady kwalifikacji do poszczególnych grup w kolejno stosowanych programach terapeutycznych w nawrotach ALL
Table 1. Principles of classification in consecutive therapy protocols for relapses of acute lymphoblastic leukaemia in children

Protokół terapii nawrotu ALL	Grupa	Warunki stratyfikacji do grup klinicznych
ALL-REZ-BFM87	A	bardzo wczesne i wczesne wznowy szpikowe
	B	późne wznowy szpikowe
	C	pierwotne izolowane wznowy pozaszpikowe
ALL-REZ-BFM 90	AB	izolowane lub kombinowane wznowy szpikowe
	C	pozaszpikowe wznowy bez zajęcia szpiku
ALL-REZ-BFM 96	S-1	izolowane, późne wznowy pozaszpikowe
	S-2	bardzo wczesne i wczesne wznowy pozaszpikowe
	S-3	wczesne izolowane wznowy szpikowe
	S-4	bardzo wczesne mieszane lub izolowane wznowy szpikowe
ALL REZ- BFM 2002	S-1	izolowane, późne wznowy pozaszpikowe
	S-2	bardzo wczesne i wczesne wznowy pozaszpikowe
	S-3	wczesne izolowane wznowy szpikowe
	S-4	bardzo wczesne mieszane lub izolowane wznowy szpikowe

Tabela 2. Rodzaje wznów ze względu na lokalizację nacieków ALL
Table 2. Types of relapses based on the localization of ALL

Rodzaj wznowy	Charakterystyka nawrotu
izolowana wznowa szpikowa	gdy stwierdza się $\geq 5\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i nie istnieje równoczesne zajęcie OUN, jąder i/lub innych narządów pozalimfatycznych; w przypadku izolowanej wznowy szpikowej może występować równoczesne powiększenie wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych
izolowana wznowa oponowa lub/i mózgowa	stwierdzenie komórek blastycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym $\geq 5/\mu\text{l}$ lub objawów neurologicznych, bez innych objawów ALL
izolowana wznowa jądrowa	stwierdzenie nacieków komórek białaczkowych w materiale biopcyjnym jednego lub obu jąder
kombinowana wznowa szpikowa	wznowa pozaszpikowa oraz stwierdzenie w szpiku kostnym $>5\%$ blastów
kombinowana wznowa szpikowo-oponowa lub mózgowa	stwierdzenie zmian ze strony OUN oraz liczby blastów w szpiku kostnym $\geq 5\%$
kombinowana wznowa szpikowo-jądrowa	wznowa jądrowa i równoczesne stwierdzenie w szpiku kostnym $>5\%$ komórek białaczkowych

pierwszego rozpoznania do wystąpienia wznowy, ważył się od 0,67 do 6,4 roku, mediana wynosiła 2 lata i 2 mies. W grupie dzieci leczonych w WSSD w Olsztynie dominowały wznowy bardzo wczesne ($n=11$), w dalszej kolejności wznowy wczesne ($n=3$) i późne ($n=1$). W 5 przypadkach (33%) rozpoznano wznowę szpikową, u kolejnych 5 dzieci wznowy izolowane pozaszpikowe (33%), w tym 2 przypadki wznowy hematologiczno-jądrowej, 2 przypadki wznowy hematologiczno-mózgowej i w 1 przypadku wznowa hematologiczno-śródpiersiowa. U pozostałych pięciorga dzieci wystąpiły wznowy mieszane (33%), w tym izolowane oponowe 3 i po jednej izolowanej jądrowej oraz izolowanej śródpiersiowej.

W grupie dzieci, u których stwierdzono nawrót ALL w czasie pierwszego rzutu choroby, 5 kwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka HRG, (3 leczono wg programu New York, 1 wg New York II i 2 wg ALL-BFM-95), 6 dzieci było w grupie pośredniego ryzyka MRG (3 leczonych wg ALL-BFM-86, 2 wg ALL-BFM-90 i 1 wg ALL-BFM-95) oraz 3 dzieci w gru-

pie niskiego ryzyka LRG (2 leczono wg ALL-BFM-86 i 1 wg ALL-BFM-90).

W czasie nawrotu choroby dzieci były leczone zgodnie z kolejno obowiązującymi protokołami dla wznów ALL:

- ALL-BFM-REZ-87 – 1 dziecko,
- ALL-BFM-REZ-90 – 7 dzieci,
- ALL-BFM-REZ-96 – 2 dzieci,
- ALL-REZ-BFM-2002 – 4 dzieci.

W jednym przypadku rodzice nie wyrazili zgody na konwencjonalną chemioterapię wznowy dziecka.

W 8 (53,3%) przypadkach uzyskano CR2, ale tylko u 3 pacjentów remisja była trwała i utrzymywała się do czasu zakończenia obserwacji. W pozostałych przypadkach po 4–25 mies. od uzyskania II remisji rozpoznawano kolejną wznowę. Wśród pacjentów, u których nie uzyskano remisji, w 5 (38,5%) przypadkach stwierdzano oporność na chemioterapię (postęp choroby, brak CR2), 1 dziecko zmarło z powodu powikłań toksycznych w trakcie realizacji 1. bloku chemioterapii, a w 1 przypadku rodzice nie wyrazili zgody

na leczenie wznowy ALL. Z badanej, liczącej 15 osób grupy, 11 (73,3%) dzieci zmarło w WSSD w Olsztynie. Wśród pozostałych 4 dzieci, u 2 utrzymywała się CR2 do momentu zakończenia obserwacji, a u kolejnych 2 obserwację zakończono w dniu skierowania do ośrodków transplantacyjnych po około 6 mies. intensywnego leczenia wznowy. Jeden z chłopców (bez CR2), poddany allogenicznej transplantacji hematopoetycznych komórek macierzystych, zmarł po zabiegu, a drugi nadal pozostaje pod opieką WSSD w Olsztynie.

Czas przeżycia dzieci ze wznową ALL wahał się, licząc od chwili pierwszego rozpoznania do zakończenia obserwacji, od 1,3 do 16,8 roku, mediana wynosiła 2,8 roku. Natomiast czas przeżycia, licząc od chwili rozpoznania wznowy do zakończenia obserwacji, wahał się od miesiąca do 14 lat i 4 mies., mediana wynosiła 6 mies. Ostateczne wyniki terapii wznowy ALL pokazały, że 5- i 15-letnie pOS wyniosło odpowiednio 0,27±0,13 i 0,14±0,09.

Analiza zgonów

Do czasu zakończenia badania w całej grupie liczącej 113 dzieci u 24 (21%) odnotowano niekorzystne zdarzenia, w tym 15 (13%) przypadków stanowiły wznowy (2 dziewczynki i 13 chłopców), 5 to powikłania wczesne zakończone zgonem (chłopcy), 3 to powikłania późne ze zgonem (2 dziewczynki i 1 chłopiec) i w przypadku 1 dziecka rodzice przerwali leczenie przed etapem konsolidacji remisji. Zmarło 19 dzieci (4 dziewczynki i 15 chłopców), z czego 11 we wznowie ALL, 5 z powodu powikłań wczesnych leczenia pierwszego rzutu choroby przed zakończeniem leczenia według indukcji remisji, 3 z powodu powikłań późnych w całkowitej remisji hematologicznej po zakończonym leczeniu profilaktycznym. W jednym przypadku, dotyczącym dziecka z wczesną wznową mieszaną szpikowo-mózgową, rodzice nie wyrazili zgody na podjęcie chemioterapii konwencjonalnej. Niepowodzenia leczenia zamiennie części dotyczyły chłopców (ryzyko względne RR=4,6, 95% CI 1,72–12,5, p=0,003), głównie z powodu nawrotów oraz powikłań infekcyjnych.

Dyskusja

Analiza niepowodzenia w leczeniu ALL wykazała, że najczęstszą przyczyną niepowodzenia w leczeniu jest wznowa choroby, która wg różnych źródeł występuje w ok. 20–30% przypadków dzieci z ALL. W WSSD w Olsztynie w grupie dzieci z ALL objętej badaniem odnotowano 15 (13,2%) wznów. Troje dzieci leczonych z powodu nawrotu ALL (20%) pozostaje w wieloletniej CR2 (okres obserwacji 15-, 14- oraz 5-letni). W 2005 r. ukazały się wyniki wieloośrodkowych badań klinicznych (Acute Lymphoblastic Leukemia – Relapse Study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group – ALL-REZ BFM-87) dotyczących dzieci z nawrotami ALL z terenu Niemiec oraz Austrii i obejmujących lata 1987–1990 [6]. Drugą pełną remisję trwającą co najmniej 10 lat uzyskano u ponad 30% pacjentów, z istotną różnicą w zależności od grup strategicznych. Dla całej badanej grupy 15-letni pEFS=0,30, a pDFS=0,37 i odpowiednio:

- w grupie A – dzieci z wczesną wznową szpikową, pEFS=0,18, pDFS=0,20,
- w grupie B – dzieci z późną wznową szpikową, pEFS=0,44, pDFS=0,52,

- w grupie C – dzieci z izolowaną wznową pozaszpikową, pEFS=0,35, pDFS=0,42.

Czynnikami związanymi z najbardziej niepomyślnym rokowaniem była wczesna wznowa (do 6 mies. od zakończenia pierwszej terapii) oraz immunofenotyp T-komórkowy białaczki [6, 7]. W grupie dzieci z WSSD w Olsztynie tylko 1 dziecko było leczone wg programu ALL-REZ-BFM-87 w grupie C z powodzeniem. Chłopiec ten pozostawał do czasu zakończenia obserwacji spowodowanej wyjazdem poza granice kraju przez ponad 12 lat w drugiej CR.

Wstępne wyniki PPGLBC dotyczące leczenia dzieci ze wznową ALL wg programu ALL-REZ-BFM-90 zostały opublikowane w 1998 r. Wśród dzieci z rozpoznaną bardzo wczesną wznową ALL 30-miesięczny pEFS uzyskano w 29,2% przypadków, w grupie z wczesną wznową pEFS był na poziomie 59%, we wznowie późnej 73,2% [8]. W grupie pacjentów leczonych w Olsztynie zgodnie z programem ALL-REZ-BFM-90 było 7 dzieci, z czego u 4 (57%) uzyskano CR2, w tym tylko u 1 z nich (z wczesną wznową mózgową) utrzymuje się ona ponad 14 lat.

We wspólnym raporcie francuskich, portugalskich i belgijskich pediatrycznych towarzystw hematologii i onkologii dziecięcej przedstawiono wyniki leczenia wg protokołu ALL-REZ-BFM-96. Najkorzystniejsze wyniki leczenia uzyskano w grupie S-1, gdzie pEFS wynosiło 0,75±0,6, a najgorsze wyniki w grupie S-3 pEFS=0,2±0,02. W pozostałych grupach, tj. w S-2 i S-4, pEFS wynosiły odpowiednio: 0,38±0,2 i 0,4±0,2 [9, 10]. U 2 dzieci leczonych w WSSD zgodnie z programem ALL-REZ-BFM-96 nie uzyskano II CR.

O ile wyniki leczenia nowo rozpoznanych przypadków dzieci z ALL uzyskane przez olsztyński ośrodek były porównywalne do ogólnych wyników leczenia grup BFM i PPGLBC, o tyle ostateczne wyniki terapii wznowy ALL daleko od nich odbiegały: 5- i 10-letnie pOS osiągnęły odpowiednio 28,7±12% i 15,8±10% [2, 11–14]. Główną przyczyną niepowodzeń w grupie dzieci ze wznową choroby była oporność na chemioterapię w przypadku 46,7% dzieci, co skutkowało brakiem uzyskania CR2. W przypadku chłopca z bardzo wczesną wznową T-ALL zaobserwowano oporność na wszystkie kolejno stosowane programy chemioterapii, takie jak: program ALL-REZ-BFM-2002, następnie IDA-FLAG, wysokie dawki cyklofosfamidu 4 g/m², alemtuzumab i francuski protokół Vanda [9]. Kolejnym problemem w terapii chorych ze wznową ALL było to, że pomimo uzyskania II CR część dzieci (5 spośród 8, które osiągnęły CR2) nie udało się uratować z powodu braku zgodnego rodzinnego dawcy szpiku kostnego. Wobec przedłużającej się w latach 1991–2002 procedury poszukiwania niespokrewnionego dawcy komórek macierzystych nie udało się przekazać chorych do ośrodków transplantacji szpiku przed wystąpieniem kolejnej opornej na leczenie wznowy. Saarinen-Pihkala i wsp. również podjęli temat tych wyników leczenia dzieci z nawrotem ALL, u których nie udało się przeprowadzić transplantacji szpiku kostnego w krótkim czasie po uzyskaniu II remisji [2]. Do czasu zakończenia obserwacji badanej grupy 11 (73,3%) spośród 15 dzieci zmarło. Dwoje dzieci po ok. 6 mies. leczenia wznowy przekazano do ośrodków transplantacyjnych, w tym 1, które nie uzyskało CR2 zmarło po zabiegu transplantacji komórek hematopoetycznych, a drugie od 5 lat po-

zostaje w CR2. Z kolejnych 2 pacjentów, u których nie wykonywano zabiegu transplantacji komórek macierzystych, 1 nadal pozostaje pod opieką WSSD w Olsztynie (od 7 lat), a u drugiego obserwację zakończono po 12 latach od rozpoznania wznowy, w związku z wyjazdem poza granice kraju.

Wnioski

Niepowodzenia leczenia zamiennie częściej dotyczyły chłopców, głównie z powodu nawrotów oraz powikłań infekcyjnych. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia w ostrych białaczkach pozostaje wznowa choroby. Pomimo bardzo dobrych wyników terapii dzieci z ALL *de novo*, efekty terapii dzieci z nawrotami ALL w WSSD w Olsztynie w porównaniu z wynikami międzynarodowymi były niezadowalające.

Składam podziękowania dr. hab. Janowi Styczyńskiemu z Katedry i Kliniki Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikotaja Kopernika w Toruniu za liczne porady w trakcie pisania tej pracy.

Piśmiennictwo

- Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008; 111: 4477-89.
- Saarinén-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, et al. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5750-62.
- Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-22.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-43.
- ALL-REZ: Program leczenia wznów ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci; Polska Pediatryczna Grupa ds Leczenia Białaczek i Chłoniaków. Wrocław 1997.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7942-50.
- von Stackelberg A, Hartmann R, Bührer C, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 111: 2573-80.
- Chybicka A, Bogusławska-Jaworska J, Górczowska E, et al. The efficacy of BFM-90 program in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in the studies of Polish pediatric leukemia/lymphoma group. *Wiad Lek* 1998; 51 Suppl 4: 25-32.
- Rohrlich Pierre NB, Lambret Oscar: Recommandations pour le traitement des 1eres rechutes de leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. La Société Française contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et l'Adolescent (SFCE). La Société Pédiatrique Belge d'Hémo-Oncologie (BSPHO). La Société Pédiatrique Portugaise d'Hémo-Oncologie, 2006.
- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 2005; 217: 310-20.
- Roy A, Cargill A, Love S, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia – lessons from the United Kingdom R2 trial. *Br J Haematol* 2005; 130: 67-75.
- Arico M, Valsecchi MG, Rizzari C, et al. Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 283-9.
- Paolucci G, Vecchi V, Favre C, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001; 86: 478-84.
- Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 591-7.

Adres do korespondencji

lek. **Wanda Badowska**
Oddział Pediatryczny i Hematologiczno-Onkologiczny
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy
ul. Żołnierska 18
10-561 Olsztyn