

Raziskovalni članek / Research article

ZDRAVLJENJE AKUTNE LIMFOBLASTNE LEVKEMIJE PRI OTROCIH V SLOVENIJI**TREATMENT OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA IN SLOVENIA**S. Avčin¹, T. Prelog¹, M. Kavčič¹, L. Kitanovski¹, J. Anžič¹, M. Benedik Dolničar¹, V. Rajčič¹, L. Zadavec Zaletel², M. Debeljak¹, J. Jazbec¹*(1) Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija**(2) Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija***IZVLEČEK**

V obdobju 1967–2004 smo v Sloveniji oziroma na kliničnem oddelku za otroško hematologijo in onkologijo Pediatrične klinike v Ljubljani obravnavali 394 otrok in mladostnikov z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) in jih zdravili po šestih različnih protokolih. Njihovo preživetje smo poskušali ovrednotiti glede na razlike v protokolih zdravljenja, ki so se sčasoma spreminjali in dopolnjevali. V omenjenem obdobju je zdravljenje bolnikov z ALL doživelo velik napredek. Zmanjšala se je umrljivost, manj pa je bilo tudi ponovitev bolezni in primerov sekundarnih neoplazem. Bolnike smo vključili v randomizirane multicentrične študije in jih razporedili po enotnih merilih ter zdravili po enotnih protokolih, kar je odigralo pglavnitvo vlogo. Opisani rezultati našega centra so primerljivi z rezultati drugih evropskih centrov, ki pri zdravljenju ALL uporabljajo podobne protokole. Petletno celokupno preživetje \pm standardni odklon (5ICP), pojavnost ponovitve bolezni (PP) in pojavnost sekundarnih neoplazem (SN) smo ocenjevali glede na protokol zdravljenja, in starost bolnikov. Pri skupinah bolnikov, pri katerih je bilo mogoče, smo kazalnike ocenjevali tudi glede na skupino tveganja, določeno po merilih BFM, ter glede na število levkocitov in podtip bolezni. Za bolnike, ki smo jih zdravili po letu 1992, smo opredelili še 5-letno preživetje brez dogodka (5IPBD). Po protokolu pre-POG smo v Sloveniji zdravili 75 otrok z ALL. Petletno celokupno preživetje (5ICP) je znašalo 25,3 \pm 5,0 %, za zanesljivo oceno pojavnosti PP in SN pa nismo imeli na razpolago dovolj podatkov. Pri 91 bolnikih, ki smo jih zdravili po protokolu POG, je bilo 5ICP 61,6 \pm 5,1 %, do ponovitve bolezni je prišlo v 64 %, pri 5,5 % pa se je razvila SN. Z uporabo protokola ALL-BFM 83 smo dosegli 5ICP 74,3 \pm 7,4 % s PP 37 % in 8,5-odstotno pojavnostjo SN. 62 bolnikov smo zdravili po protokolu ALL-BFM 86, pri čemer je 5ICP znašalo 69,4 \pm 5,9 %, PP 33 %, do SN pa je prišlo v 3,2 %. Protokol ALL-BFM 90 smo uporabili pri 71 otrocih in mladostnikih, pri čemer je 5IPBD znašalo 77,3 \pm 5,2 %, 5ICP pa 81,8 \pm 4,8 %. PP je bila 17 %, SN pa 1,5 %. 56 bolnikov smo zdravili po protokolu ALL-BFM 95 in dosegli 5ICP 92,6 \pm 3,6 %, 5IPBD 83,0 \pm 5,2 %, PP 16 % in 1,7-odstotno pojavnost SN. Iz omenjenih podatkov je razvidno, da je z uvajanjem novih protokolov sčasoma prišlo do postopnega zvišanja CP, znižanja PP in SN, pri uporabi protokolov ALL-BFM 90 in ALL-BFM 95 pa

do zvišanja PBD. Omenjeni napredek je bil najizrazitejši pri uvedbi protokola BFM, pri čemer je bil najbolj očiten porast CP ter znižanje PP in SN.

Ključne besede: akutna limfoblastna levkemija, zdravljenje, preživetje, izkušnje enega centra.

ABSTRACT

Between 1967 and 2004, 394 patients (pts) were treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in the Haematology and Oncology Department of the Children's Hospital in Ljubljana, Slovenia, using six different therapeutic protocols. Survival and long-term outcome in these children and adolescents were evaluated with regard to differences in treatment protocols, which evolved over time. During the above period marked progress was achieved in the treatment of patients with ALL, resulting in decreased mortality and less relapses and secondary neoplasms. This was mainly due to the inclusion of patients in randomised multicentre studies in which the patients were divided by uniform criteria and treated using uniform protocols. The presented results from our Centre are comparable to those of other European centres that used similar treatment protocols. Retrospectively, the 5-year overall survival \pm standard deviation (5yOS), relapse rate (RR) and the rate of second neoplasm (SN) were estimated according to the treatment protocol, age, and where recorded, also according to the BFM risk group, white blood cell count and disease subtype. For treatment protocols used after 1992, the 5-year event-free survival \pm standard deviation (5yEFS) was added to our observations. Among the 75 pts enrolled in the pre-POG treatment protocol, the probability of 5yOS was 25.3 \pm 5.0%, while no data for RR and SN analysis were available. For 91 pts treated according to the POG protocol, the probability of 5yOS was 61.6 \pm 5.1%, with a 64% RR and 5.5% occurrence of SN. A probability of 5yOS of 74.3 \pm 7.4%, a RR of 37% and 8.5% occurrence of SN were achieved for 35 pts enrolled in the ALL-BFM 83 protocol. The ALL-BFM 86 protocol, which included 62 pts, resulted in a 69.4 \pm 5.9% probability of 5yOS, a 33% RR and 3.2% occurrence of SN. For the ALL-BFM 90 protocol, the 5yEFS and 5yOS for 71 pts was 77.3 \pm 5.2% and 81.8 \pm 4.8%, respectively, with a 17% RR and 1.5% occurrence of SN. 56 pts enrolled in the ALL-BFM 95 protocol achieved 83.0 \pm 5.2% 5yEFS and 92.6 \pm 3.6% 5yOS, with a 16% RR and 1.7% occurrence of SN. A stepwise rise in the OS, a decline in RR and SN and, for the ALL-BFM 90 and ALL-BFM 95 protocols, improvement in EFS, were observed over time with the introduction of different treatment protocols. General improvement in OS, RR and the occurrence of SN was most obvious after the introduction of the BFM protocol, with evident a continuous rise in OS and decline in RR and the occurrence of SN thereafter.

Key words: acute lymphoblastic leukaemia, treatment, survival, single centre experience.

UVOD

Levkemija je pri otrocih najpogostejša rakava bolezen in predstavlja 25–30 % vseh na novo odkritih rakavih bolezni pri otrocih. Od prejšnjega stoletja, ko so pri otroku z akutno limfoblastno levkemijo (ALL) prvič dosegli remisijo, sta se dramatično izboljšala poznavanje bolezni in uspešnost zdravljenja, s tem pa se je bistveno povečala verjetnost njihovega preživetja (1–7). Sodobni načini zdravljenja tako danes omogočajo preživetje 75 %

vseh otrok, ki so zboleli za levkemijo, pri čemer so nekateri podtipi ALL ozdravljivi v 90 %, drugi pa v manj kot 10 %. Tveganje, da bo človek v času svojega otroštva zbolel za eno od oblik levkemije, je 1:2.000 (4, 5), pri čemer bo za ALL zbolelo približno 80 % otrok. V Sloveniji je v zadnjih 20 letih za to obliko levkemije zbolelo v povprečju 13 otrok na leto (6, 7).

V prispevku opredeljujemo preživetje otrok, ki so zboleli za ALL in smo jih zaradi majhne pogostosti

bolezni brez izjeme obravnavali na hemato-onkološkem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani. Ob tem smo opredelili protokol, po katerem so bili zdravljeni, in preživetje glede na uporabljene terapijske sheme. V analizo smo vključili vse bolnike, ki smo jih na našem oddelku obravnavali v obdobju 1967–2004.

BOLNIKI IN METODE

V analizo, s katero smo ocenjevali preživetje v povezavi s protokolom zdravljenja, smo vključili vse otroke (0–10 let) in mladostnike (11–17 let) z diagnozo ALL, postavljeno med letoma 1967 in 2004.

Podatke smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije in jo dopolnili s podatki iz lastnega arhiva. Vključili smo osnovne demografske podatke, podtip bolezni, protokol zdravljenja, pojavnost ponovitve bolezni (PP) in sekundarnih neoplazem (SN) ter čas zadnje kontrole ali čas smrti. Nato smo ocenili celokupno 5-letno preživetje \pm vrednost standardnega odklona (5ICP), petletno preživetje brez dogodka \pm vrednost standardnega odklona (5IPBD), pojavnost ponovitve bolezni (PP) in pojavnost sekundarnih neoplazem (SN). Pri skupinah bolnikov, pri katerih nismo mogli oceniti PBD, smo določili le verjetnost 5ICP \pm SD.

Bolniki med letoma 1967 in 1973 niso bili razporejeni v skupine tveganja, zdravljeni pa so bili po shemi, ki je temeljila na večjem številu protokolov. Za indukcijo remisije smo uporabljali tri zdravila (kortikosteroid, vinkristin (VCR) in antraciklin), za vzdrževalno zdravljenje pa purinski analog (6-merkaptopurin (6-MP)), metotreksat (MTX) in VCR.

Leta 1973 je prišel v veljavo protokol POG (angl. *Pediatric Oncology Group*; skupina za otroško onkologijo) (8) s pomembno novostjo – uvedbo profilaktičnega obsevanja centralnega živčnega sistema ter intratekalnim dajanjem MTX.

Protokol ALL-BFM 83, zasnovan v mednarodni evropski skupini Berlin-Frankfurt-Münster, je prišel v veljavo leta 1984. Pri tem so bili vsi bolniki zdravljeni po kontrolni ročici protokola, saj niso bili vključeni v omenjeno študijo, zdravljenje pa je vsebovalo 8 zdravil (pronizon, VCR, daunorubicin, asparaginaza, citozin arabinozid, ciklofosamid, purinetol in MTX). Glavne novosti so bile enotedensko citoreduktivno zdravljenje s pronizonom, štirje bloki zdravljenja s srednjim odmerkom MTX v kombinaciji z merkaptopurinom in znižanje profilaktičnega obsevanja ČŽS na 18 Gy za bolnike s standardnim tveganjem.

Tudi pri protokolu ALL-BFM 86, ki je bil v uporabi v obdobju 1988–1992 (9), so bili bolniki prav tako zdravljeni po kontrolni ročici. Ob tem je bila glavna novost skrajšanje vzdrževalnega zdravljenja na 54 tednov, kar pa se je v mednarodnih okvirih izkazalo kot neugodno, zato smo že leta 1992 prešli na nov protokol. Bolnike smo namreč pričeli zdraviti po protokolu ALL-BFM 90 (5), ki je v primerjavi s protokolom ALL BFM 86 vključeval desetkrat višje odmerke MTX in 74-tedensko vzdrževalno kemoterapijo. Med letoma 1999 in 2004 so bili otroci zdravljeni po protokolu ALL-BFM 95 (6), pri čemer pa smo vzdrževalno zdravljenje za dečke dodatno podaljšali na 124 tednov, odmerke profilaktičnega obsevanja glave pa zmanjšali na 12 Gy za oba spola.

Leta 2004 smo postali člani razširjene mednarodne skupine BFM, s čimer so bili v študijo ALL IC-BFM 2002 vključeni tudi vsi naši člani. Bolnike smo v skupine razporedili naključno in jih glede na skupino tveganja zdravili bodisi po kontrolnem bodisi po študijskem kraku protokola.

Hkrati z razvojem in dopolnjevanjem kemoterapevtskih shem so se oblikovala tudi merila za razporeditev bolnikov v skupine tveganja za ponovitev bolezni. V posamezno skupino smo bolnike razvrstili glede na spol, starost, število blastov v periferni krvi in glede na ekstramedularno prisotnost bolezni. Ob uvedbi protokola BFM smo po letu 1983 bol-

nike razvrščali v skupine s standardnim, z visokim in vmesnim tveganjem (4). Poleg zgoraj navedenih meril smo upoštevali tudi imunofenotip blastov, citogenetiko, prizadetost centralnega živčnega sistema ter zgodnji odziv na zdravljenje oz. absolutno število blastov v periferni krvi 8. dan indukcijske kemoterapije s pronizonom in z metotreksatom (1 odmerek intratekalno).

Velik napredek smo dosegli tudi na področju diagnosticiranja bolezni. Citogenetske preiskave smo namreč do leta 2004 opravljali v laboratoriju, ki ni bil specializiran za hematološke preiskave, zato so bili rezultati borni. Leta 2004 pa je pričel delovati specializirani laboratorij za citogenetiko in hematološke maligne bolezni, kjer analizirajo tudi vzorce bolnikov internističnega hematološkega oddelka, izvidi pa so bistveno bolj natančni in klinično uporabni.

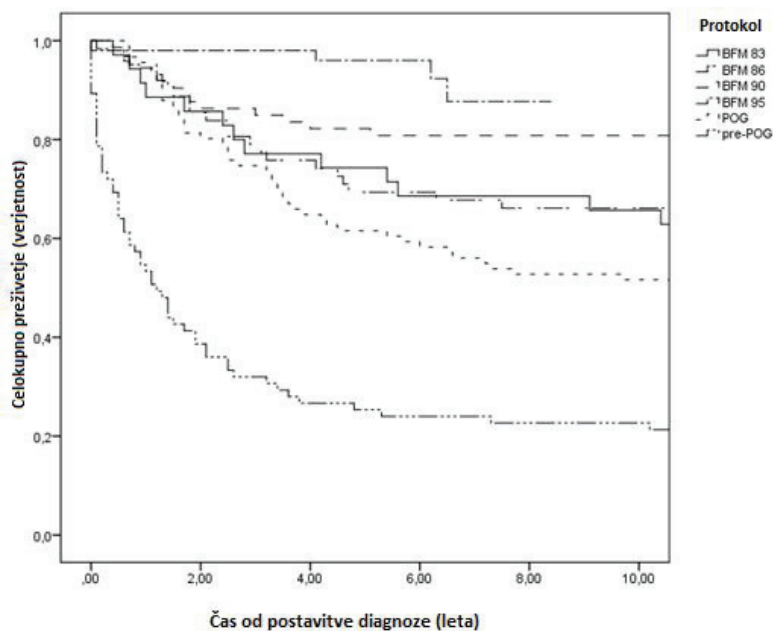
Prva presaditev krvotvornih matičnih celic pri otroku so v Ljubljani opravili leta 1991, prvo alogeno presaditev nesorodnega dajalca pa leta 2002.

Statistično smo podatke analizirali z računalniškim programom SPSS 19.0, programsko opremo za operacijski sistem Windows. Preživetje brez dogodka

smo opredelili kot čas od postavitve diagnoze do odpovedi indukcije remisije, ponovitve bolezni, smrti ali pojava sekundarne neoplazme. Celokupno preživetje smo definirali kot čas od postavitve diagnoze do datuma zadnje kontrole. Pri bolnikih, pri katerih se bolezen ni ponovila ali ni prišlo do pojava sekundarne neoplazme, za zaključek sledenja upoštevamo datum zadnje kontrole. Celokupno preživetje ter preživetje brez dogodka smo ocenili s pomočjo Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja. Pri ocenjevanju prognostičnih dejavnikov smo opravili analizo podatkov z eno samo spremenljivko, razlike med posameznimi skupinami z vrednostjo $p < 0,05$ pa obravnavali kot statistično značilne.

REZULTATI

V obdobju 1967–2004 smo na hemato-onkološkem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani obravnavali 394 otrok z ALL. V analizo rezultatov zdravljenja smo vključili vse bolnike, razen enega, ki je bil zdravljen po modificiranem protokolu. Preiskovano skupino je sestavljalo 198 dečkov in 195 deklic, ki so bili v času ob postavitvi diagnoze stari v povprečju 5,9 let (standardni odklon: 4,3).



Slika 1. Celokupno preživetje otrok, zdravljenih zaradi akutne limfoblastne levkemije v Sloveniji v obdobju 1967–2004 glede na uporabljeni protokol zdravljenja. Rezultati so obdelani s Kaplan-Meierjevo analizo.

Figure 1. Cumulative survival in Slovenian children treated for ALL in the period 1967–2004, with regard to the treatment protocol used. Kaplan-Meier analysis was applied.

Za obdobje pred uvedbo protokola POG, ko je zdravljenje potekalo po shemi pre-POG, so bili podatki za opredelitev PBD, PP in pojavnosti SN preskopi. V tem obdobju smo zdravili 75 bolnikov, pri katerih je bilo petletno preživetje (5ICP) 25,3±5,0 % neodvisno od spola in starosti bolnikov (Slika 1).

Po protokolu skupine POG smo zdravili 91 bolnikov, pri katerih je bilo 5ICP 61,6±5,1 % ter RR 64 % (n=58). Do ponovitve bolezni je pri 25 bolnikih prišlo v kostnem mozgu, pri dveh bolnikih na testisah, pri treh bolnikih pa v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Pri 1 bolniku je prišlo do ponovitve ekstramedularno. 27 bolnikov je imelo kombinirano ponovitev bolezni ekstramedularno in v kostnem mozgu. Do razvoja SN je prišlo pri 5 bolnikih (5,5%), in sicer v obliki akutne mieloblastne levkemije (AML), osteosarkoma, glioblastoma, Hodgkinovega limfoma ter ne-Hodgkinovega limfoma (Tabela 1).

Po protokolu ALL-BFM 83 smo zdravili 35 bolnikov. Vse bolnike, razen štirih, smo v skladu s protokolom BFM razporedili v ustrezne skupine glede tveganja. Petletno preživetje (5ICP) je znašalo 74,3±7,4 %, PP pa 37 % (n=13). Do ponovitve bolezni v kostnem mozgu prišlo pri 6 bolnikih, pri enem je prišlo do ponovitve bolezni na testisah, 6 otrok pa je imelo kombinirano ponovitev bolezni. Pri treh bolnikih (8,5 %) je prišlo do SN, in sicer meningeoma, astrocitoma ter bazalnoceličnega karcinoma skalpa (Tabela 1).

Petletno preživetje pri 62 bolnikih, zdravljenih po ALL-BFM 86, je znašalo 69,4±5,9 %. Pri 6 otrocih se je bolezen ponovila v kostnem mozgu, pri enem v testisah, pri treh bolnikih pa v CŽS. V enajstih primerih se je bolezen ponovila v kombinirani obliki. Celokupno je PP znašala 33 %. SN (en primer glioblastoma in en primer neopredeljenega možganskega tumorja) se je pojavila pri 2 bolnikih (3,2 %) (Tabela 1).

Tabela 1. Uspešnost zdravljenja ALL pri skupinah bolnikov, zdravljenih po protokolih pre-POG, POG, ALL-BFM 83 in ALL-BFM 86.
Table 1. Treatment outcome in ALL subjects treated according to the pre-POG, POG, ALL-BFM 83 and ALL-BFM 86 protocols.

Protokol		Pre-POG	POG	ALL-BFM 83	ALL-BFM 86
Število bolnikov		75	91	35	62
Število živih bolnikov		15	47	21	40
Verjetnost 5ICP±SD (%)		25,3±5,0	61,6±5,1	74,3±7,4	69,4±5,9
Verjetnost 10ICP±SD (%)		22,7±4,8	51,6±5,2	65,7±8,0	66,1±6,0
Število bolnikov po skupinah tveganja	SR	/	/	16	30
	IR	/	/	/	/
	HR	/	/	15	32
Verjetnost 5ICP±SD (%) glede na skupino tveganja	SR	/	/	81,3±9,8	73,3±8,1
	IR	/	/	/	/
	HR	/	/	60±12,6	65,6±8,4
Št. bolnikov po starosti ob postavitvi diagnoze	<1	7	4	2	1
	1–9	56	79	24	50
	>10	12	8	9	11
Verjetnost 5ICP±SD (%) glede na starost ob postavitvi diagnoze	<1	28,6±17,1	50±25	*	0
	1–9	23,2±5,6	63,3±5,4	75±8,8	70±6,5
	>10	33,3±13,6	50±17,7	66,7±15,7	72,7±13,4
Število bolnikov s ponovitvijo bolezni (%)		/	58 (64 %)	13 (37 %)	21 (33 %)
Število bolnikov s sekundarno malignostjo		/	5	3	2

Legenda: Verjetnost petletnega celokupnega preživetja (5ICP) in 10-letnega celokupnega preživetja (10ICP), ponovitve bolezni, sekundarne neoplazme ter starost bolnikov ob postavitvi diagnoze v obdobju 1967–1992. Pri bolnikih, zdravljenih po protokolih ALL-BFM, smo vključili tudi razporeditev v skupine tveganja. *vsi bolniki so preživeli; razporeditev bolnikov po BFM: SR – skupina s standardnim tveganjem, IR – skupina z vmesnim tveganjem, HR – skupina z visokim tveganjem.

Po protokolu ALL-BFM 90 smo zdravili 71 otrok z ALL; petletno preživetje (51CP) je znašalo $81,8 \pm 4,8$ %, 51PBD pa $77,3 \pm 5,2$ %. Pri 12 bolnikih je prišlo do ponovitve bolezni (17 %); 10 otrok je ob ponovitvi umrlo. Poleg tega sta dva bolnika umrla zaradi okužbe ob poznem intenziviranju zdravljenja, en bolnik pa zaradi sekundarnega razvoja AML (SN 1,5 %) (Tabeli 2 in 3).

Pri 56 bolnikih, ki smo jih zdravili po protokolu ALL-BFM 95, smo dosegli $83,0 \pm 5,2$ % 51PBD in $92,6 \pm 3,6$ % 51CP. Do ponovitve bolezni je prišlo pri 9 bolnikih (16 %), pri treh v kostnem mozgu, pri treh v CŽS, pri treh pa do kombinirane ponovitve. En otrok je umrl zaradi sekundarne AML (Tabeli 2 in 4 (str. 248)).

Tabela 2. Uspešnost zdravljenja ALL pri skupinah bolnikov, zdravljenih po protokolih ALL-BFM 90 in ALL-BFM 95.

Table 2. Treatment outcome in ALL subjects treated according to the ALL-BFM 90 and ALL-BFM 95 protocols.

Protokol ALL-BFM	90	95
Leto	1990–1996	1996–2002
Število bolnikov	71	56
Živi	58	50
Zadnja kontrola v letu 2010	58	50
Zadnja kontrola med 2005 in 2009	0	0
Zadnja kontrola pred letom 2005	0	0
Prekinjeno sledenje	2	1
Neuspešno induksijsko zdravljenje	0	0
Preostale smrti v času induksijskega zdravljenja	0	1
Ponovitev bolezni (%)		
kostni mozeg	7 (9,8 %)	3 (5,3 %)
CŽS	1 (1,4 %)	3 (5,3 %)
kostni mozeg + CŽS	3 (4,2 %)	2 (3,5 %)
testisi	0	0
kostni mozeg + testisi	1 (1,4 %)	1 (1,8 %)
kostni mozeg + CŽS + testisi	0	0
drugo	0	0
Sekundarni malignom	1	1
Smrt v remisiji zaradi okužbe	2	0
5-letno preživetje brez dogodka \pm SD (%)	$77,3 \pm 5,2$	$83,0 \pm 5,2$
10-letno preživetje brez dogodka \pm SD (%)	$75,6 \pm 5,3$	$80,9 \pm 5,5$
5-letno celokupno preživetje \pm SD (%)	$81,8 \pm 4,8$	$92,6 \pm 3,6$
10-letno celokupno preživetje \pm SD (%)	$80,1 \pm 5,0$	$88,3 \pm 4,5$

Legenda: 5- in 10-letno celokupno preživetje in preživetje brez dogodka, pogostost ponovitve, čas zadnje kontrole, smrtnost, povezana z zdravljenjem, ter pojavnost sekundarnega malignoma pri bolnikih, zdravljenih po protokolih ALL-BFM 90 in ALL-BFM 95. Razporeditev bolnikov po BFM: SR – skupina s standardnim tveganjem, IR – skupina z vmesnim tveganjem, HR – skupina z visokim tveganjem.

V obdobju 1991–2004 smo pri 13 bolnikih opravili presaditev krvotvornih matičnih celic, od tega pri 5 dečkih in 8 deklicah. Enega izmed teh smo zdravili po protokolu ALL-BFM 86, štiri bolnike po protokolu ALL-BFM 90 in osem bolnikov po protokolu ALL-BFM 95. Alogeno presaditev krvotvornih matičnih celic nesorodnega dajalca smo

opravili pri 4 bolnikih, haploidentično presaditev pri enem bolniku, alogeno presaditev krvotvornih matičnih celic sorodnega dajalca pa pri osmih bolnikih. Izmed prejemnikov krvotvornih matičnih celic so trije bolniki umrli: en bolnik med samo presaditvijo, dva pa ob ponovitvi bolezni.

Tabela 3. Uspešnost zdravljenja bolnikov, vključenih v protokol ALL-BFM 90, glede na dejavnike tveganja.

Table 3. Treatment outcome in subjects treated according to the ALL-BFM 90 protocol, with regard to the risk factors.

Dejavnik	Št. bolnikov	Preživetje brez dogodka ± SD (%)			Vrednost p	Celokupno preživetje ± SD (%)			Vrednost p
		5 let	10 let	15 let		5 let	10 let	15 let	
Spol									
Dečki	35	69,8±8,0	66,3±8,3	66,3±8,3	0,09	72,5±7,8	68,9±8,2	68,9±8,2	0,04
Deklice	34	84,8±6,3	84,8±6,3	84,8±6,3		91,2±4,9	91,2±4,9	91,2±4,9	
Starost ob postavitvi diagnoze (leta)									
<1	2	50,0±35,4	50,0±35,4	50,0±35,4	0,16				0,45
1–9	47	84,5±5,4	82,1±5,7	82,1±5,7		84,3±5,5	81,9±5,8	81,9±5,8	
>10	20	63,2±11,1	63,2±11,1	63,2±11,1		73,9±10,1	73,9±10,1	73,9±10,1	
Število levkocitov v periferni krvi ob postavitvi diagnoze (x10⁹/L)									
<10	41	82,0±6,2	79,2±6,6	79,2±6,6	0,71	87,0±5,4	84,1±6,0	84,1±6,0	0,71
10–49	16	73,3±11,4	73,3±11,4	73,3±11,4		72,7±11,7	72,7±11,7	72,7±11,7	
50–99	4	75,0±21,7	75,0±21,7	75,0±21,7		75,0±21,7	75,0±21,7	75,0±21,7	
>100	8	62,5±17,1	62,5±17,1	62,5±17,1		75,0±15,3	75,0±15,3	75,0±15,3	
Celična linija									
B	47	82,0±5,8	82,0±5,8	82,0±5,8	0,21	88,6±4,8	88,6±4,8	88,6±4,8	0,04
T	13	69,2±12,8	60,6±13,8	60,6±13,8		69,2±12,8	60,6±13,8	60,6±13,8	
BFM skupina tveganja									
SR	32	86,8±6,2	86,8±6,2	86,8±6,2	0,07	90,0±5,5	90,0±5,5	90,0±5,5	0,08
MR	35	70,4±7,9	67,0±8,2	67,0±8,2		76,2±7,4	72,9±7,8	72,9±7,8	
HR	2	50,0±35,4	50,0±35,4	50,0±35,4		50,0±35,4	50,0±35,4	50,0±35,4	

Legenda: Uspešnost zdravljenja po protokolu ALL-BFM 90, prikazana s 5-, 10- in 15-letnim celokupnim preživetjem in preživetjem brez dogodka glede na spol, starost, število levkocitov, celično linijo in skupino tveganja po BFM. Razporeditev bolnikov po BFM: SR – skupina s standardnim tveganjem, IR – skupina z vmesnim tveganjem, H – skupina z visokim tveganjem.

RAZPRAVLJANJE

V obdobju 1967–2004 se je v svetu preživetje otrok, ki se zdravijo zaradi akutne limfoblastne levkemije, izrazito povečalo. V Sloveniji smo s prehodom na sheme zdravljenja, ki so jih oblikovali v okviru mednarodnih študij, sledili trendu izboljšanja. S tem smo v zadnjih letih dosegali rezultate, ki so primerljivi z objavami v strokovni literaturi.

Dejstvo, da v Sloveniji otroke z rakom v Sloveniji zdravimo le v enem centru, nam omogoča natančno analiziranje podatkov in sledenje bolnikom (10). Po zaključenem zdravljenju ALL bolnike prvo leto v ambulanti sledimo enkrat mesečno, drugo leto imajo kontrolne preglede enkrat na dva meseca, v tretjem in četrtem letu po zaključenem zdravljenju pa opravijo pregled v ambulanti vsake pol leta. Po 4 letih od zaključka zdravljenja poteka

sledenje le enkrat letno. V ambulanti za pediatrično onkologijo bolnike vodimo do dvajsetega leta oziroma do treh let po zaključenem zdravljenju, nato pa jih predamo onkologom na onkološkem inštitutu. Na ta način je mogoče pri večini bolnikov dolgotrajno sledenje. V obdobju 1967–2004 smo stik z bolnikom izgubili samo pri treh otrocih (od 394 otrok), zdravljenih zaradi ALL. Ob kontrolnih pregledih na Pediatrični kliniki v Ljubljani izvajamo rentgenološke in endokrinološke preglede, psihološko obravnavo in ovrednotenje ter ocenimo tudi druge pomembne parametre. Na ta način lahko bolnikom natančno sledimo in ugotovljamo pozne zaplete zaradi zdravljenja. Vse naštetu nam omogoča, da morebitne zaplete prepoznamo zgodaj in jih čim prej tudi zdravimo. Na ta način skušamo zagotoviti najvišjo možno kakovost življenja bolnikov po zaključku zdravljenja ALL (11–13).

Tabela 4. Uspešnost zdravljenja bolnikov, vključenih v protokol ALL-BFM 95, glede na dejavnike tveganja.

Table 4. Treatment outcome in subjects treated according to the ALL-BFM 95 protocol, with regard to the risk factors.

Dejavnik	Št. bolnikov	Preživetje brez dogodka ± SD (%)			Vrednost p	Celokupno preživetje ± SD (%)			Vrednost p
		5 let	10 let	15 let		5 let	10 let	15 let	
Spol									
Dečki	26	91,3±5,9	91,3±5,9	91,3±5,9	0,09	95,8±4,1	95,8±4,1	95,8±4,1	0,15
Deklice	30	76,4±7,8	72,6±8,3	72,6±8,3		89,9±5,5	82,4±7,2	82,4±7,2	
Starost v času postavitve diagnoze (leta)									
<1	/				0,045	/			0,004
1–9	40	89,6±4,9	87,0±5,4	87,0±5,4		94,7±3,6	94,7±3,6	94,7±3,6	
>10	15	65,5±12,6	65,5±12,6	65,5±12,6		72,2±11,9	72,2±11,9	72,2±11,9	
Število levkocitov v periferni krvi ob postavitvi diagnoze (x10⁹/L)									
<10	32	80,6±7,1	76,7±7,8	76,7±7,8	0,007	90,2±5,4	82,7±7,1	82,7±7,1	0,39
10–49	13	*				**			
50–99	4	*				**			
>100	6	40,0±21,9	40,0±21,9	40,0±21,9		83,3±15,2	83,3±15,2	83,3±15,2	
Celična linija									
B	50	81,5±5,6	79,1±5,9	79,1±5,9	0,59	91,9±3,9	87,2±4,9	87,2±4,9	0,75
T	4	*		0		**			
BFM skupina tveganja									
SR	19	89,5±7,0	89,5±7,0	89,5±7,0	0,50	94,7±5,1	94,7±5,1	94,7±5,1	0,51
MR	27	80,5±7,8	75,5±8,8	75,5±8,8		88,6±6,2	83,7±7,6	83,7±7,6	
HR	9	76,2±14,8	76,2±14,8	76,2±14,8		88,9±10,5	88,9±10,5	88,9±10,5	
Citogenetika									
t(4;11)	/								***
BCR/ABL, t(9;22)	1	0				0			
>50 kromosomov	1	*				**			
<44 kromosomov	/								
TEL/AML1+	13	84,6±10,0	76,2±12,1	76,2±12,1		91,7±8,0	91,7±8,0	91,7±8,0	

Legenda: Uspešnost zdravljenja ALL po protokolu ALL-BFM 95, prikazana s 5-, 10- in 15-letnim celokupnim preživetjem in preživetjem brez dogodka glede na spol, starost, število levkocitov, celično linijo in skupino tveganja po BFM. Vključeni so tudi izsledki citogenetskih preiskav. *brez dogodka, **vsi bolniki so živi, ***zaradi pomanjkanja podatkov ni statistično relevantnih zaključkov; razporeditev bolnikov po BFM: SR–skupina s standardnim tveganjem, IR–skupina z vmesnim tveganjem, HR–skupina z visokim tveganjem. Statistično relevantni podatki so natisnjeni s krepko pisavo.

Prvi napredek v preživetju bolnikov z ALL sovpada z uvedbo protokola POG leta 1973, ko smo poleg kortikosteroidov, antraciklinov, 6-MP in VCR pričeli uporabljati tudi asparaginazo. S tem se je 5ICP s 25,3±5,0 % zvišalo na 61,6±5,1 %. Zaradi majhnega števila razpoložljivih podatkov preživetja v takratnem času sicer ne moremo natančno oceniti, vendar je porast v preživetju kljub temu očiten. Dodaten napredek smo dosegli z uvedbo profilaktičnega obsevanja ČŽS, pri čemer se je 5IPBD

zvišalo z 18 % (pri neobsevanih skupinah) na 45 % (8, 14).

Do nadaljnega napredka v preživetju je prišlo ob uvedbi protokola ALL-BFM 83 s kombinacijo 8 zdravil, ki se še danes uporabljajo v najnovejših različicah tega protokola (pronizon, vinkristin, daunorubicin, asparaginaza, citozin arabinozid, ciklofosfamid, purinetol in metotreksat). Na ta način smo uspeli doseči bistveno zmanjšanje deleža

ponovitev osnovne bolezni na 37 %, medtem ko je v skupini POG znašal kar 64 %. Primerjava 5IPBD za bolnike, zdravljeni v Sloveniji, z objavljenim 6IPBD bolnikov v skupini, zdravljeni po protokolu ALL-BFM 83 ($64\% \pm 2,0$), je zaradi pomanjkljivih podatkov prav tako nemogoča (15). Vse bolnike na našem oddelku smo zdravili po kontrolni ročici protokola ALL-BFM 83, v skladu študijo ALL BFM pa pri nobenem izmed njih ni prišlo do izolirane ponovitve bolezni v CŽS (9).

Ob uporabi protokola ALL-BFM 86 se je v primerjavi s protokolom ALL-BFM 83 preživetje rahlo zmanjšalo, pri čemer smo bolnike ponovno zdravili po kontrolni ročici protokola.

Podobno kot pri predhodnih protokolih smo tudi ob uporabi protokola ALL-BFM 86 dobili premalo podatkov o PBD, da bi lahko izsledke zanesljivo primerjali z objavami rezultatov zdravljenja po omenjenem protokolu (16). Ponovitve bolezni so bile pri bolnikih, ki so se zdravili v našem centru (33 %), nekoliko pogostejše kot v skupini BFM (23,3%); najpogosteje se je bolezen ponovila v kostnem mozgu. Izolirana ponovitev bolezni v CŽS se je pri naših bolnikih pojavila v 4,8 %, v skupini BFM pa le v 1,8 %. Ob tem se je bolezen v CŽS ponovila celokupno (izolirani in kombinirani relapsi) v 22,5 %, v skupini BFM pa v 4,6 % primerov (16). Razlog za omenjeno razliko je težko opredeliti, verjetno pa ni le posledica zmanjšanja obsevanja CŽS, saj je bila po objavah A.Reiterja et al. v skupini BFM pogostost ponovitve bolezni v CŽS med obsevanimi in neobsevanimi bolniki primerljiva (16).

Pri bolnikih, ki so se zdravili po standardni ročici protokola ALL-BFM 90, smo dosegli 5IPBD v vrednosti $77,3 \pm 5,2$ %, kar je primerljivo z rezultati skupine BFM (6IPBD $78 \pm 1,0$ %) (5). Med skupinami z različnim tveganjem (SR in IR) v 5- oz. 6-IPBD sicer ni bilo statistično značilnih razlik ne v naši skupini ne v skupini v BFM, pri čemer je vrednost p znašala 0,07 (5, 17). se Med skupinami, razvrščenimi bodisi po spolu, starosti, številu levko-

citov ter celični liniji, se 5-, 10- in 15-IPBD ni razlikovalo, kar lahko tudi tokrat pripišemo majhnemu številu bolnikov. Medtem so M.Schrappe et al. za protokol ALL-BFM 90 opisovali pomembne razlike v 6IPBD med omenjenimi skupinami bolnikov, temu pa dodali še pomen odzivnosti na pronizon, citogenetiko, prizadetost CŽS, hepatomegalijo in splenomegalijo ter minimalno rezidualno bolezen (5). Smrtnost zaradi okužbe v prvi popolni remisiji je v naši skupini znašala 2,8 % in je v primerjavi s poročili ALL-BFM 90 (0,8 %) višja, PP pa s 17 % primerljiva z ALL-BFM 90. Pogostost ponovitve bolezni v CŽS, tako izolirane (1,4 %) kot kombinirane (4,2 %), je bila pri bolnikih v naši skupini sicer manjša kot pri zdravljenju po protokolu ALL-BFM 86, vendar še vedno višja kot pri skupini, zdravljeni po protokolu ALL-BFM 90 (1,0 % in 1,9 %).

Ob prehodu na zdravljenje po kontrolni ročici protokola ALL-BFM 95 sta se 5IPBD in 5ICP sicer zvišala na $83,0 \pm 5,2$ % oziroma $92,6 \pm 3,6$ %, kar je bilo celo nekoliko bolje, kot navajajo podatki skupine ALL-BFM 95 ob 6IPBD oz. 6ICP ($79,6 \pm 0,9$ % ter $87,0 \pm 0,7$ %) (6). Ob tem se pri naših bolnikih 5-, 10- in 15-IPBD med skupinami z različnim tveganjem ni bistveno razlikovalo, spol, starost in število levkocitov pa so se izkazali za prognostično pomembne dejavnike. Pri skupini BFM je medtem zaznati velik vpliv skupine tveganja na 6IPBD, neujemanje njihovih in naših podatkov pa lahko spet razložimo z majhnim številom bolnikov, ki so se zdravili na našem oddelku (6). Ob tem ni bilo nobene zabeležene smrti zaradi okužbe v popolni remisiji. PP je znašala 16 % in je tako primerljiva s podatki, objavljenimi s strani A.Möricke et al. oziroma ALL-BFM 95. Kombinirana in izolirana ponovitev bolezni v CŽS se je pojavila v 5,3 % oziroma 3,5 %, kar je več kot v skupini BFM, pri kateri je pogostost ponovitve bolezni v CŽS znašala 1,8 % oz. 4,1 %.

Ne glede na protokol zdravljenja pa najslabšo napoved izida bolezni srečujemo med dojenčki. Pri adolescentih je bilo preživetje bistveno boljše, če smo jih zdravili po pediatričnih protokolih in če

nismo uporabljali shem za odrasle bolnike (18, 19).

Pojavnost SN se je v skladu s pričakovanji z leti postopoma zmanjševala, predvsem zaradi prilaganja kemoterapije skupini tveganja in s tem povezanega zmanjšanja zgodnjih in poznih toksičnih posledic zdravljenja. Ob tem je treba izpostaviti tudi dejstvo, da bolnikom, ki so bili zdravljeni po novejših protokolih, tudi krajši čas sledimo (11, 20, 21).

Od osemdesetih let prejšnjega stoletja smo pri zdravljenju otrok z ALL dosegli velik napredek. Pomembno vlogo pri tem nedvomno igra dejstvo, da smo režim zdravljenja povzeli po aktualnih protokolih, ki so bili osnovani na mednarodnih multicentričnih randomiziranih raziskavah. Ob tem smo vpeljali standardne diagnostične postopke, stratifikacijo bolnikov v skupine tveganja, zdravljenje pa prilagodili tveganju za ponovitev bolezni. Bolje smo opredelili tudi podporno zdravljenje. Zdaj je naš center polnopravni član študijske skupine IC-BFM, vsi pediatrični bolniki z ALL v Sloveniji pa so vključeni v kontrolirano randomizirano študijo (BFM ALL-IC 2002), s čimer sledimo najnovejšim trendom pri zdravljenju otrok z ALL.

Žal vsi otroci z ALL, med katerimi se nekateri zdravijo tudi v Evropi, niso vključeni v BFM ALL-IC 2002 in tako nimajo možnosti, da bi jih zdravili po protokolih, ki imajo priznano najboljšo uspešnost zdravljenja. Zato poskuša skupina BFM v študijo ALL IC vključiti čim več bolnikov in tudi zagotoviti čim manjši vpliv na verodostojnost končnih podatkov, ki so potrebni za nadaljnje izpopolnjevanje protokolov zdravljenja ALL. Razloga sta dva. Otroci z ALL, ki se zdravijo zunaj okvirov aktualnih protokolov, ne prejemajo zdravljenja po protokolih, ki so najbolj uspešni, in tudi niso vključeni v standardizirani način zdravljenja. Na ta način so izgubljeni viri podatkov, na podlagi katerih temelji nadgradnja zdravljenja že tako relativno redke bolezni.

V bližnji prihodnosti bomo po pričakovanjih največjo pozornost usmerili k še boljšemu in natanč-

nejšemu prepoznavanju dejavnikov, na podlagi katerih lahko predvidimo tveganje za neuspešnost zdravljenja oz. ponovitev bolezni, saj predvsem na področju molekularne genetike, farmakogenetike in farmakodinamike ostaja še precej odprtih vprašanj. Tudi izboljšanje tehnik za odkrivanje minimalne rezidualne bolezni in predvsem za razumevanje pomena prisotnosti in dinamike rezidualnega klona bosta dodatno prispevala k boljšim rezultatom zdravljenja. Pri zdravljenju ALL danes namreč predstavljajo največjo uganke bolniki, ki jih po vseh dosedanjih merilih uvrščamo v skupino s standardnim tveganjem za recidiv, pri katerih pa do ponovitve bolezni vseeno pride. Ker je skupina s standardnim tveganjem najštevilčnejša, je največ bolnikov s ponovitvijo ALL prav iz te skupine. Če bomo z novimi pristopi omenjeno podskupino bolnikov uspeli prepoznati in njim prilagodili način zdravljenja, bomo morda uspeli preprečiti večino ponovitev ALL.

LITERATURA

1. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4- Aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *New Engl J Med* 1948; 238: 787.
2. Neglia JP, Robinson L. Epidemiology of the childhood leukemias. *Ped Clin North Am* 1988; 35: 675-92.
3. Pui CH. Childhood leukemias. *New Engl J Med* 1995; 323: 1618-29.
4. Rhiem H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V et al. Die Corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindersalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). *Klin Pädiat* 1986; 199: 151-60.
5. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-

- BFM 90. *Blood* 2000; 95: 3310-22.
6. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gardner H, Stanulla 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.
 7. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24: 265-84.
 8. Simone JV, Aur RJ, Hustu O et al. Combined modality therapy of acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975; 35: 25-35.
 9. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80: 2471-8.
 10. Perme MP, Jereb B. Treatment in survival after childhood cancer in Slovenia between 1957 and 2007. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 240-51.
 11. Jazbec J, Ecimovic P, Jereb B. Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 574-81.
 12. Rajic V, Aplenc R, Debeljak M et al. Influence of the polymorphism in candidate genes on late cardiac damage in patients treated due to acute leukemia in childhood. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 1693-8.
 13. Velensek V, Mazic U, Krzisnik C et al. Cardiac damage after treatment of childhood cancer: a long term follow-up. *BMC Cancer* 2008; 20: 141.
 14. Medical Research Council. Treatment of acute lymphoblastic leukemia-Effect of 'prophylactic' therapy against central nervous system leukemia. *Br Med J* 1973; 2: 381-4.
 15. Riehm H, Gardner H, Henze G et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus* 1990; 33: 439-50.
 16. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-33.
 17. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205-22.
 18. Sallan SE. Myths and lessons from adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 128-32.
 19. Afvani AS, Hunger SP, Burnett AK. Acute leukemia in adolescents and young adults. *Semin Oncol* 2009; 36: 213-26.
 20. Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20: 67-78.
 21. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99: 4257-64.

Kontaktna oseba / Contact person:

Simona Avčin, dr. med.
 Klinični oddelek za hematologijo in onkologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva 20
 SI-1000 Ljubljana
 Slovenija

Prispelo / Received:
 Sprejeto / Accepted: