



OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA U DZIECI I MŁODZIEŻY



1. RYS HISTORYCZNY

Pierwszy przypadek ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL) został opisany przez Virchowa w 1845 roku jako „*choroba białej krwi*” – *weisses blut*.

2. EPIDEMIOLOGIA

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęstszym nowotworem układu krwiotwórczego występującym u dzieci i stanowi 80–85% wszystkich białaczek w tej grupie wiekowej.

W Polsce wskaźnik zachorowań wynosi 3,5 na 100 000 dzieci (35,4 na 1 milion dzieci) rocznie, to znaczy, że spośród 1200–1300 nowych rocznych rozpoznań nowotworów u dzieci i młodzieży w całym kraju ostre białaczki stanowią aż 200–300 przypadków.

Na ostrą białaczkę można zachorować w każdym wieku, aczkolwiek największa częstość zachorowań występuje między 2. a 5. rokiem życia ze szczytem w 4. roku życia i jest ona 10-krotnie wyższa od zachorowalności w wieku 19 lat.

Częściej chorują chłopcy niż dziewczynki.



45/1 000 000
CHŁOPCÓW

—VERSUS—

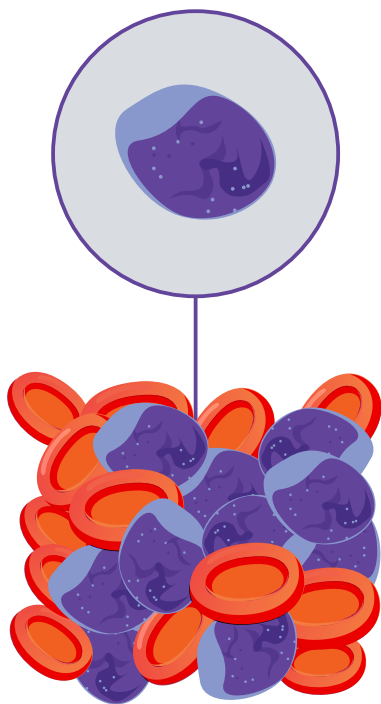


39/1 000 000
DZIEWCZYNEK

3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA

ALL należy do zróżnicowanych biologicznie nowotworów i charakteryzuje się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T.

Oznacza to w praktyce, że u chorych dochodzi w szpiku do niekontrolowanej i niepohamowanej produkcji niedojrzałych i nieprawidłowych komórek zwanych **limfoblastami**.



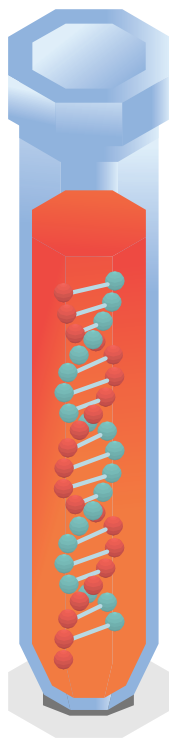
Limfoblasty wypierają prawidłowe komórki ze szpiku, co prowadzi do postępującego upośledzenia funkcji szpiku kostnego i jest przyczyną niedokrwistości, małopłytkowości i zaburzeń odporności.

Początkowo limfoblasty gromadzą się w szpiku kostnym i krwi obwodowej, a następnie migrują i zasiedlają inne części ciała:

- węzły chłonne,
- ośrodkowy układ nerwowy (OUN),
- nerki,
- jajniki,
- wątrobę,
- śledzionę i inne narządy.

Przyczyny rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej najczęściej są nieznane. Wystąpienie ALL jest związane z wieloma niezależnymi czynnikami ryzyka, które powodują uszkodzenie genomu zdrowej komórki, w wyniku czego dochodzi do niekontrolowanego i niepohamowanego wzrostu patologicznej linii komórkowej.

ALL częściej rozwija się u osób z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją, u których w czasie życia płodowego lub po urodzeniu zadziałają szkodliwe czynniki środowiskowe takie jak ekspozycja na promieniowanie jonizujące, infekcje wirusowe lub bakteryjne, środki chemiczne (np. farby, rozpuszczalniki, benzen, policykliczne węglowodory aromatyczne, niektóre leki).



Do znanych czynników ryzyka wystąpienia m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej należą także wrodzone zaburzenia genetyczne u dzieci, np.:

- zespół Downa,
- zespół Klinefeltera,
- niedokrwistość Fanconiego,
- zespół ataksji-teleangiektazji,
- zespół Blooma,
- zespół Nijmegen,
- wrodzone niedobory odporności.

Patogeneza ALL charakteryzuje się licznymi zaburzeniami genetycznymi obejmującymi:

- **MUTACJE PUNKTOWE**
– zmianę pojedynczego nukleotydu na inny w DNA lub RNA,
- **AMPLIFIKACJE**
– zwiększenie liczby kopii danego genu,
- **ZABURZENIA CYTOGENETYCZNE**
i innego rodzaju anomalie w budowie genów i chromosomów.

Analiza genetyczna pozwala ocenić dziedziczne oraz nabyte zmiany w genach krwiotwórczych komórek progenitorowych odpowiedzialnych za różnicowanie w kierunku komórek linii B i T, które mogą wpływać na rozwój ALL.

4. OBJAWY

Objawy ostrej białaczki limfoblastycznej są mało charakterystyczne i pojawiają się średnio od 2 do 6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Początek choroby jest najczęściej burzliwy i nagły, rzadko natomiast podstępny i powolny.

WIODĄCYMI OBJAWAMI ALL SĄ:

- BLADOŚĆ
- ZMĘCZENIE
- OGÓLNE OSŁABIENIE

- GORĄCZKA

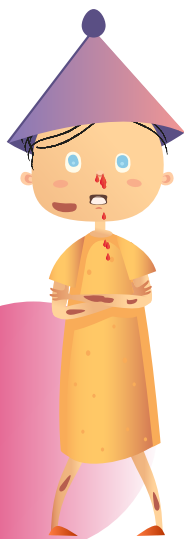
99,5%

85,5%

CHORYCH

OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄCE Z NIEPRAWIDŁOWEJ FUNKCJI SZPIKU KOSTNEGO

- **NIEDOKRWISTOŚĆ** (obniżony poziom hemoglobiny) – osłabienie, senność, apatia, zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, zaburzenia koncentracji, utrata apetytu, spadek masy ciała, duszność, omdlenia, błądność powłok, tachykardia;
- **MAŁOPŁYTKOWOŚĆ** (obniżona liczba płytek krwi) – krwawienia z nosa i dziąseł, wybroczyny i sińce / podbiegnięcia krwawe na skórze, wybroczyny na śluzówkach jamy ustnej, rzadziej krwawienia z przewodu pokarmowego (krew w stolcu), dróg moczowych lub dróg rodnych (np. przedłużające się krwawienia miesiączkowe);





- **NEUTROPENIA** (obniżona liczba neutrofili, czyli granulocytów obojętnochłonnych)
– nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe – anginy, zapalenia gardła, uszu, oskrzeli, płuc, opryszczka i inne, które niechętnie poddają się leczeniu.

OBJAWY KLINICZNE WYNIKAJĄCE Z ZAJĘCIA NARZĄDÓW PRZEZ NACIEK LIMFOBLASTÓW

- **LIMFADENOPATIA** – czyli powiększenie węzłów chłonnych (niebolesne, twarde, przesuwalne), które w podtypie T-komórkowym często tworzą pakiety w śródpiersiu powodujące ucisk na drogi oddechowe i przełyk (tzw. zespół żyły głównej górnej);

- **POWIEKSZENIE ŚLEDZIONY I WĄTROBY**
– hepatomegalia, splenomegalia;

- **OBJAWY NEUROLOGICZNE** (5% przypadków) – wynikające z zajęcia ośrodkowego układu nerwowego;

- **BÓLE GŁOWY, NUDNOŚCI I WYMIOTY, ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI, PORAŻENIE NERWÓW CZASZKOWYCH**
–znacznie częstsze w podtypie T-komórkowym;

- **NIEBOLESNE POWIEKSZENIE JĄDRA/JĄDER.**

- **BÓLE MIĘŚNI I STAWÓW**
szczególnie występujące w nocy.

Należy mieć na uwadze, że ostra białaczka limfoblastyczna rozwija się bardzo szybko i nieleczona doprowadza do śmierci chorego w ciągu kilku dni lub tygodni.

SZYBKIE PODJĘCIE LECZENIA W WYSPECJALIZOWANYM OŚRODKU ZNAMIENNIE POPRAWIA ROKOWANIE I SZANSE NA CAŁKOWITE WYLECZENIE DZIECKA.



5. DIAGNOSTYKA

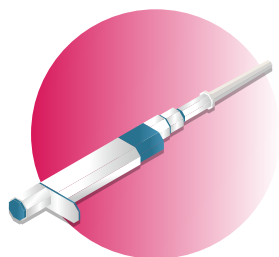
KRYTERIA ROZPOZNANIA

- ROZPOZNANIA OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ DOKONUJE SIĘ NA PODSTAWIE BADANIA SZPIKU KOSTNEGO POBRANEGO METODĄ PUNKCJI ASPIRACYJNEJ

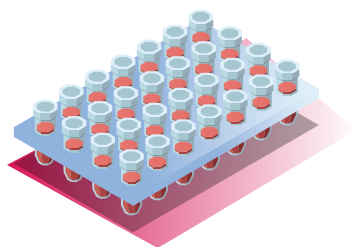
(za pomocą cienkiej igły) jednego z kołców talerza biodrowego lub kości piszczelowej (u niemowląt). Zabieg wykonuje się w krótkim znieczuleniu ogólnym albo w płytkiej sedacji dożylniej po to, aby zredukować niewielki ból, który może mu towarzyszyć, a także aby zminimalizować lęk i strach u dziecka. Szpik kostny powinien być pobrany przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia przeciwnowotworowego;

- BADANIE CYTOLOGICZNE SZPIKU (ocena rozmazu szpiku pod mikroskopem świetlnym) jest podstawą rozpoznania – za graniczną wartość blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę limfoblastyczną, uznano obecność minimum 25% limfoblastów. Badanie szpiku obejmuje również badania bardziej specjalistyczne, np. ocenę immunofenotypową i cytogenetyczną, analizę molekularną, które umożliwiają precyzyjną klasyfikację białaczki oraz określenie czynników rokowniczych (prognostycznych);

- OKREŚLENIE IMMUNOFENOTYPU LIMFOBLASTÓW ZA POMOCĄ CYTOMETRU PRZEPŁYWOWEGO (ang. *flow cytometry*, FCM) to integralna część wstępnej diagnostyki ALL, która jest niezbędna w przyszłej stratyfikacji



pacjentów do grup ryzyka oraz doborze optymalnej terapii, ale przede wszystkim pozwala określić podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej.



Na podstawie oceny cytomorfologicznej rozmazów szpiku, zgodnie z klasyfikacją FAB (French–American–British) wyróżnia się trzy typy ALL, na podstawie oceny wielkości komórek, postaci chromatyny jądrowej, kształtu jądra i jąderka, ilości cytoplazmy:

**LIMFOBLASTY
L1**

**85%
przypadków**

**LIMFOBLASTY
L2**

**10–15%
przypadków**

**LIMFOBLASTY
L3**

**1–3%
przypadków**

ZGODNIE Z KLASYFIKACJĄ IMMUNOLOGICZNĄ ROZRÓŻNIA SIĘ:

● **ALL z prekursorów limfocytów B**
(ang. *B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia*, BCP-ALL)

BCP-ALL
85-87%

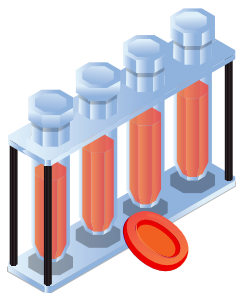
● **ALL z linii limfocytów T**
(ang. *T-cell acute lymphoblastic leukemia*, T-ALL)

T-ALL
13-15%

ostrych białaczek
limfoblastycznych

6. BADANIA POMOCNICZE

BADANIE KRWI OBWODOWEJ

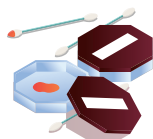


- **MORFOLOGIA KRWI**

W morfologii krwi obwodowej jako wynik zaburzenia prawidłowej hematopoezy (krwiotworzenia w szpiku) występuje niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia (obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych). Ogólna liczba leukocytów (krwinki białe; ang. *white blood cells*, WBC) może być prawidłowa, obniżona lub znacznie podwyższona.

- **ROZMAZ KRWI OBWODOWEJ**

Przeważa limfocytoza i pojawiają się komórki białaczkowe – limfoblasty, czyli komórki małej lub średniej wielkości (większe niż prawidłowe limfocyty), z cytoplazmą niezbyt obfitą, zasadochłonną, bez ziarnistości i z jądrem o zwartej strukturze, zawierającym zwykle 1–2 małe jąderka. Występuje neutropenia.



INNE BADANIA LABORATORYJNE

- **KWAS MOCZOWY, ELEKTROLITY**
(sód, potas, wapń, magnez, fosfor)

hiperurykemia

(podwyższony poziom kwasu moczowego)

hiperkaliemia

(stężenie potasu powyżej normy)

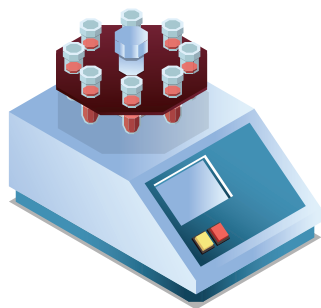
hipokalcemia

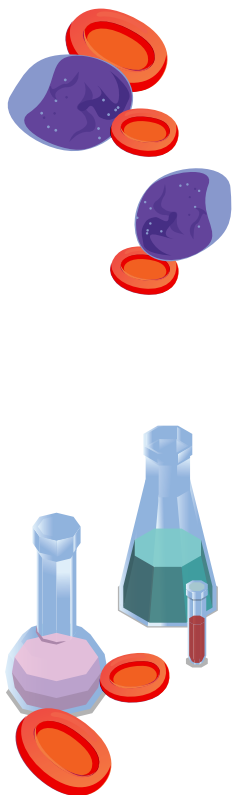
(stężenie wapnia poniżej normy)

hiperfosfatemia

(stężenie fosforu powyżej normy)

Są to laboratoryjne wykładniki zespołu lizy guza. Zespół lizy guza jest kombinacją we krwi pacjenta onkologicznego zaburzeń





biochemicznych, które są skutkiem gwałtownego rozpadu komórek nowotworowych i uwolnienia dużej ilości składników z wnętrza komórki nowotworowej. Zjawisko to może zachodzić samoistnie lub pod wpływem zastosowanego leczenia.

O zastosowaniu profilaktyki zespołu lizy guza należy pamiętać, szczególnie jeśli rozpoznaniu ALL towarzyszy hiperleukocytoza (tj. liczba leukocytów powyżej 50 G/l (50 000/ μ l) i znaczna organomegalia (powiększone węzły chłonne, powiększona wątroba, powiększona śledziona).

- **LDH (dehydrogenaza mleczanowa)**
Często obserwuje się podwyższoną aktywność tego enzymu.
- **PODWYŻSZONE PRÓBY WĄTROBOWE (aminotransferazy), ENZYMY TRZUSTKOWE (amylaza, lipaza), PARAMETRY NERKOWE (kreatynina, kwas moczowy, GFR)**
Są to biochemiczne wykładniki zajęcia narządów przez proces białaczkowy.

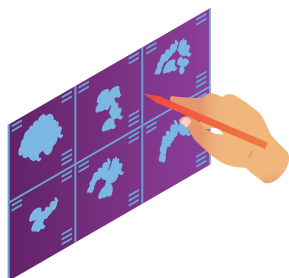
BADANIA OBRAZOWE

Lekarz prowadzący powinien zlecić wykonanie zdjęcia przeglądowego klatki piersiowej (RTG) w celu oceny śródpiersia – zajęcie śródpiersia (tj. powiększenie węzłów chłonnych w śródpiersiu, które potocznie nazywa się guzem śródpiersia) najczęściej towarzyszy ALL o immunofenotypie T-komórkowym.

Wykonanie:

- zdjęcia radiologiczne układu kostno-stawowego,
- badania ultrasonograficzne tkanek miękkich, jamy brzusznej

powinno być oparte na klinicznych przesłankach (takich jak bóle kostno-stawowe, pato-



logiczne złamania, ból brzucha, wyczuwalna palpacyjnie masa guzowata w powłokach jamy brzusznej).

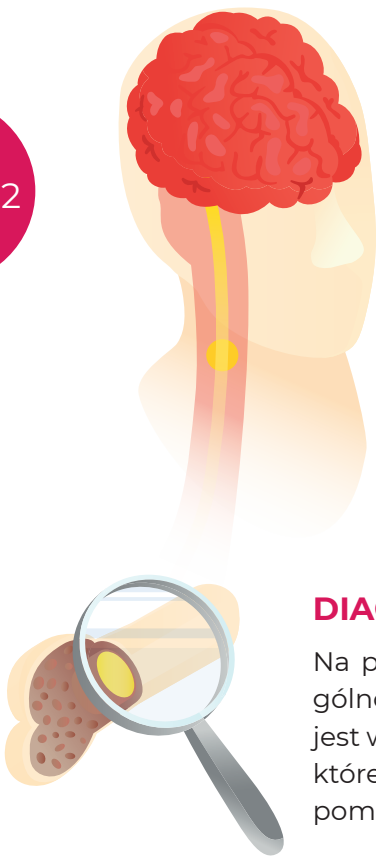
Takie samo postępowanie powinno być podjęte w przypadku zajęcia innych narządów pozaszpikowych (np. nerek, jajników, jąder, rdzenia kręgowego).

BADANIE PŁYNU MÓZGOWO-RDZENIOWEGO

Ocena liczby komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz analiza w komorze zliczającej i wykonanie preparatów cytologicznych są obowiązkowe we wstępnej diagnozie nacieczenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez komórki ALL oraz kwalifikacji statusu zajęcia OUN odpowiednio jako CNS1 (bez nacieków białaczkowych w OUN), CNS2 lub CNS3 (nacieki w OUN, tzw. białaczka OUN). PMR pozyskuje się do badania przez nakłucie (punkcję) lędźwiowe wykonywane u dziecka w znieczuleniu ogólnym lub w płytkiej sedacji.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Na podstawie powyższych badań, a w szczególności badania szpiku kostnego, możliwe jest wykluczenie innych stanów chorobowych, które w swoim obrazie klinicznym mogą przypominać ostrą białaczkę limfoblastyczną.





Należą do nich:

- zakażenia bakteryjne i wirusowe (mononukleoza zakaźna, cytomegalia),
- młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów,
- anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa,
- niezrębny chłoniak złośliwy,
- przerzuty nowotworowe do szpiku np. zwojak zarodkowy współczulny (neuroblastoma).

7. LECZENIE



Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej powinno być prowadzone w wyspecjalizowanych pediatrycznych ośrodkach onkologii i hematologii dziecięcej.

W Polsce aktualnie działa 18 takich ośrodków, zlokalizowanych w największych miastach. W większości krajów europejskich, także w Polsce od 2018 roku, leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej jest realizowane według międzynarodowego protokołu AIEOP-BFM 2017, zgodnie z którym stosuje się wielolekową chemioterapię potocznie nazywaną „chemią” (leki podaje się drogą dożylną, doustną i dokanałową, czyli dolędźwiowo). W niektórych przypadkach niezbędne są radioterapia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) czy allogeniczne przeszczepienie (transplantacja) komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.

Protokół terapeutyczny AIEOP-BFM 2017 przyjmuje podział na grupy leczenia na odsta-

wie genotypu oraz obecności choroby resztkowej w 15. i 33. dniu leczenia (TP1) oraz w okresie konsolidacji (TP2) ocenianych metodą cytometrii przepływowej i metodą molekularną. Intensywność leczenia oraz wysokość dawek cytotatyków są uzależnione od grupy ryzyka oraz stopnia zaawansowania choroby.

LECZENIE TRWA 2 LATA I SKŁADA SIĘ Z 4 FAZ:

1 PREFAZA CYTOREDUKCYJNA

w celu zmniejszenia masy nowotworu (trwa 5–7 dni)

2 INDUKCJA REMISJI

w celu uzyskania remisji choroby (ang. *complete remission*, CR) (4–8 tyg.), czyli ustąpienia wszystkich objawów białaczki

3 KONSOLIDACJA

w celu utrwalenia CR i zmniejszenia liczby rezydualnych (pozostałych) komórek nowotworowych

4 U CHORYCH Z GRUPY DUŻEGO RYZYKA LUB Z OBECNOŚCIĄ MINIMALNEJ CHOROBY RESZTKOWEJ

(ang. *minimal residual disease*, MRD) po indukcji lub konsolidacji jest wskazane zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation*, allo-HCT), u pozostałych – leczenie podtrzymujące remisję w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu

Schemat leczenia zamieszczono na **kolejnej stronie**.



Chemioterapia indukcyjna dla pacjentów z BCP-ALL składa się z:

- glikokortykosteroidoterapii doustnej (prednizon, PRED), podaży cytostatyków dożylnie (ang. *intravenous*, *i.v.*):
- VCR (winkrystyna),
- DNR (daunorubicyna),
- PEG-L-asparaginaza (PEG-L-ASP),
- MTX (metotreksat) dokanałowo (ang. *intrathecal*, *i.t.*).

Chemioterapia indukcyjna dla pacjentów z T-ALL (protokół IA-Dexa lub protokół IA-CPM) opiera się na glikokortykosteroidoterapii doustnej (PRED lub deksametazon, DEXA), podaży cytostatyków *i.v.*:

- VCR,
- DNR,
- PEG-L-ASP,
- cyklofosfamid (CPM),
- MTX – dodatkowo.

Następnie wszyscy pacjenci kontynuują leczenie zgodnie z protokołem IB (grupy wczesny SR i wczesny non-SR), podczas którego otrzymują *i.v.*:

- CPM,
- cytarabinę (ARA-C),
- doustnie: 6-merkaptopurynę (6-MP).

Pacjenci z BCP-ALL zakwalifikowani do grupy wczesny non-HR kontynuują leczenie konsolidujące, tzw. krótką konsolidację (CPM, ARA-C, 6-MP, MTX *i.t.*).

Natomiast pacjenci z grupy wczesny HR otrzymują tzw. rozszerzoną konsolidację (CPM, ARA-C, VCR, PEG-L-ASP, DEXA, 6-MP, MTX *i.t.*).

Aktualnie po 2 tygodniach od zakończenia indukcji lub protokołu IB zgodnie z wynikiem z punktu TP2 następuje aktualizacja podziału do grup ryzyka.

Pacjenci z grup SR i MR (BCP-ALL) oraz non-HR (T-ALL)

otrzymują leczenie zgodnie z protokołem M (MTX 5 g/m², 6-MP, MTX *i.t.*).

Natomiast pacjenci z grupy HR (BCP-ALL i T-ALL) otrzymują trzy następujące po sobie bloki HR (HR1, HR2, HR3) składające się z chemioterapii dożylniej:

HR1:

- MTX,
- VCR,
- wysokodawkowa cytarabina [HD-ARA-C],
- CPM,
- L-ASP;

HR2:

- metotreksat,
- windezyna [VDS],
- DNR,
- ifosfamid
- [IFO],
- L-ASP;

HR3:

- HD-ARA-C,
- etopozyd [ETO], L-ASP),
- trójkowej terapii do-
kanałowej (MTX, ARA-C,
prednizolon) glikokor-
tykosteroid podawany c-
doustnie (DEXA).

Kolejnym etapem leczenia dla grup SR i MR (BCP-ALL) oraz non-HR (T-ALL) jest protokół II.

Protokół II składa się z:

- glikokortykosteroidoterapii (DEXA),
- polichemioterapii (VCR, dokсорубина [DOX], PEG-L-ASP, CPM, ARA-C *i.v.*,
- 6-tioguanina [6-TG] *p.o.*) terapii dokanałowej z podaniem MTX.

Pacjenci z grupy HR, którzy nie zostali zakwalifikowani do allo-HSCT oraz u których po blokach HR poziom MRD wynosił $< 5 \times 10^{-4}$, otrzymują trzykrotnie chemioterapię według protokołu III naprzemiennie z przejściowym podtrzymaniem (2 razy).

Protokół III opiera się na chemioterapii dożylniej:

- VCR,
- DOX,
- PEG-L-ASP,
- ARA-C,
- CPM,
- doustnej 6-TG ,
- DEXA dokanałowej MTX.

W przejściowym podtrzymaniu pacjenci otrzymują MTX i 6-MP *p.o.*

Leczenie indukcyjne i konsolidujące oraz reindukcja są prowadzone głównie w warunkach szpitalnych.

Leczenie podtrzymujące jest ostatnim etapem leczenia ALL dla wszystkich pacjentów. Chemioterapia jest wówczas podawana w formie doustnej (6-MP i MTX).

Leczenie prowadzi się w warunkach ambulatoryjnych (poradnia onkologiczna) i trwa ono do 104 tygodni od postawienia diagnozy. W trakcie leczenia podtrzymującego (lub przejściowego podtrzymania) jest kontynuowana dokanałowa profilaktyka OUN (6 podań MTX *i.t.*).

DOKANAŁOWA PROFILAKTYKA ZAJĘCIA OUN DOTYCZY PACJENTÓW:

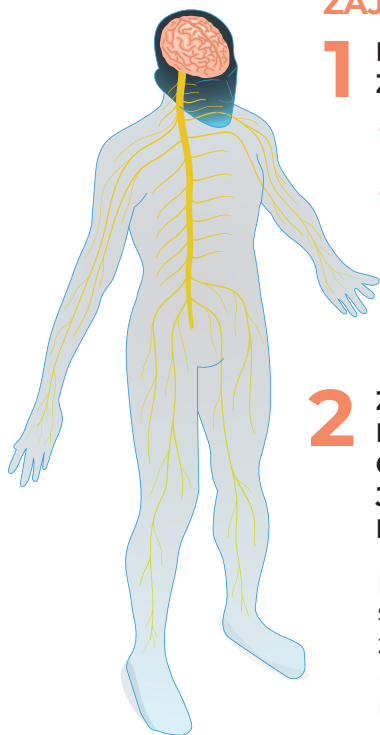
1 BEZ WYJŚCIOWEGO ZAJĘCIA OUN (CNS1) I Z:

- T-ALL HR i non-HR w wieku poniżej 4 lat w chwili rozpoczęcia radioterapii,
- T-ALL i WBC < 100 G/l w chwili diagnozy i w wieku ≥ 4 lat w chwili rozpoczęcia chemioterapii podtrzymującej (lub przejściowego podtrzymania),
- BCP-ALL (obejmuje również grupę HR).

2 Z ZAJĘCIEM OUN (CNS3) I W WIEKU < 4 LAT W CHWILI ROZPOCZĘCIA CHEMIOTERAPII PODTRZYMUJĄCEJ (LUB PRZEJŚCIOWEGO PODTRZYMANIA):

profilaktyczną radioterapią OUN (12 Gy) są objęci pacjenci z T-ALL ≥ 4 . roku życia, z WBC > 100 G/l w chwili rozpoznania (z wyłączeniem pacjentów zakwalifikowanych do allo-HCT).

Leczeniem radioterapią (12 Gy) są objęci wszyscy pacjenci z zajęciem OUN (CNS3) ≥ 4 . roku życia.



OCENA ROKOWANIA (WYJŚCIOWA OCENA GRUPY RYZYKA)

Protokół terapeutyczny AEIOP-BFM ALL 2017 przyjmuje podział na grupy ryzyka na podstawie wyników badań genetycznych szpiku (genotyp) oraz obecności choroby resztkowej (MRD), czyli małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych w 15. i 33. dniu leczenia indukcyjnego (TP1) oraz w okresie konsolidacji (TP2) ocenianych metodą cytofluorymetryczną (FCM-MRD) i molekularną (PCR-MRD).

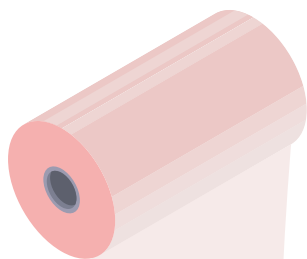
Ponowne nakłucie szpiku kostnego w celu przeprowadzenia oceny PCR-MRD jest obowiązkowe u wszystkich pacjentów w następujących punktach czasowych:

1 **TP1** – NA KOŃCU PROTOKOŁU IA (33. DOBA). TEN PUNKT CZASOWY JEST DECYDUJĄCY DLA STRATYFIKACJI DO:

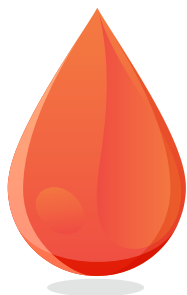
- wczesnego HR (ang. *high risk*; grupa wysokiego ryzyka),
- wczesnego braku HR w pB-ALL lub wczesnego SR (ang. *standard risk*; grupa ryzyka standardowego),
- wczesnego braku SR w T-ALL przy braku jakichkolwiek kryteriów HR w TP1. U pacjentów bez kryteriów TP1 HR i negatywnych wyników PCR-MRD w TP1 z zakresem ilościowym $< 10^{-4}$ MRD-TP1 jest wystarczający do stratyfikacji do grupy SR.

2 **TP2** – 78. DOBA / 92. DOBA, PO KONSOLIDACJI LUB PROTOKOLE IB, TJ. NA PO-CZĄTKU PROTOKOŁU M LUB HR-1'.

Ten punkt czasowy jest decydujący dla ostatecznej stratyfikacji pacjentów bez kryteriów TP1 HR, z wyjątkiem tych, któ-



rzy mogli już zostać zakwalifikowani do SR w TP1. W przypadku pacjentów z kryteriami HR według TP1, TP2 decyduje o wskazaniach do przeszczepienia komórek krwiotwórczych.



3 PACJENCI Z HR:

• TP HR1:

po HR1, gdy hematopoeza powróciła do normy,

• TP HR2:

po HR2, gdy hematopoeza powróciła do normy,

• TP HR3:

po HR3, gdy hematopoeza powróciła do normy.

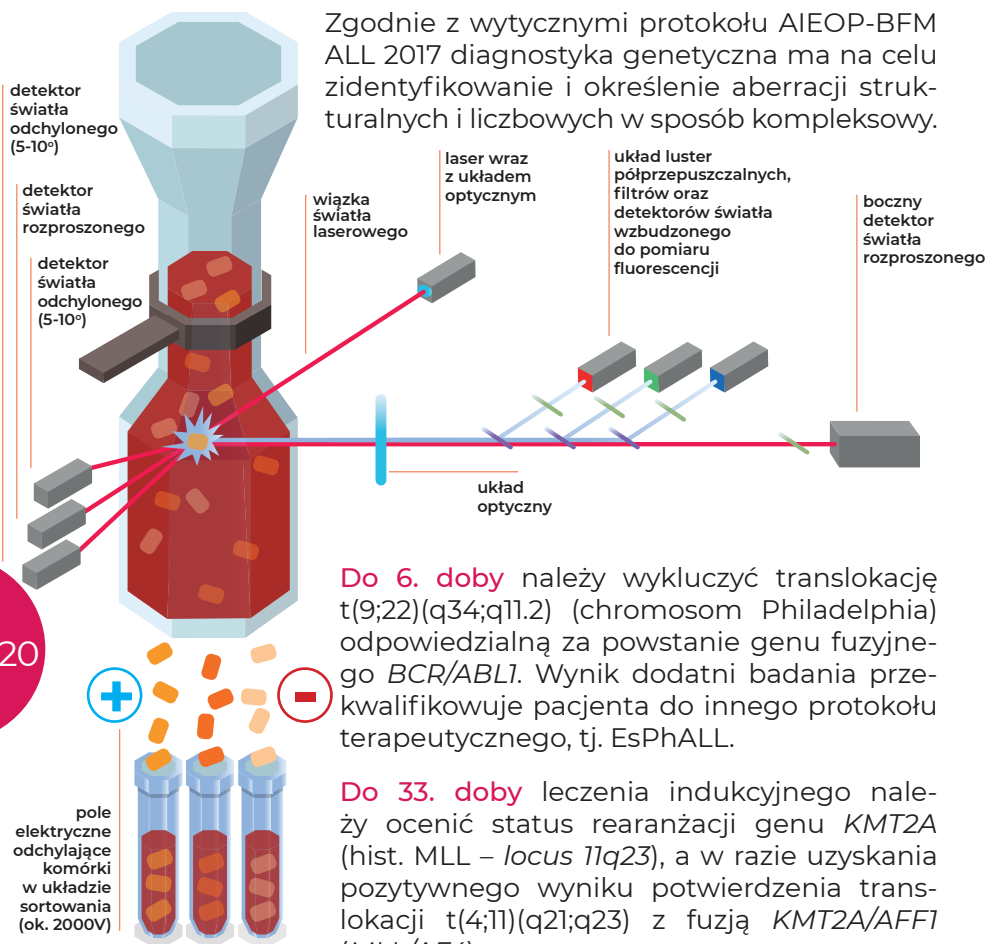
INNE PUNKTY CZASOWE

1 PRZED allo-HCT

Ocena MRD metodą cytometrii przepływowej (FCM-MRD) w 15. dniu jest obowiązkowym badaniem dla wszystkich pacjentów i ma znaczenie w przypadku stratyfikacji do grup ryzyka w określonych sytuacjach:

1. pacjenci z FCM-MRD $\geq 10\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym w 15. dniu protokołu 1A, z wyjątkiem pacjentów z dodatnim wynikiem dla ETV6-RUNX1 (*TEL-AML1*) kwalifikują się do grupy terapeutycznej HR, niezależnie od statusu PCR-MRD;
2. pacjenci z brakującymi lub niejednoznacznymi wynikami PCR-MRD kwalifikują się do leczenia jako SR, jeśli FCM-MRD w szpiku kostnym w 15. dniu wynosi poniżej 0,1%.





ROZSZERZONA DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

Celem rozszerzonej diagnostyki genetycznej jest identyfikacja potencjalnych molekularnych celów terapeutycznych dla inhibitorów kinaz u pacjentów z pozytywnym wynikiem PCR-MRD w punkcie czasowym TP1 i bez fuzji *ETV6/RUNX1* czy rearanżacji genów *KMT2A*, rearanżacji *TCF3* lub hipodiploidii.

ANALIZA MOLEKULARNA

zaburzenia struktury genu (mutacje), PCR, sekwencjonowanie, NGS

8. ROKOWANIE

W ostatnich trzydziestu latach odnotowano znaczącą poprawę wyników leczenia ALL u dzieci.

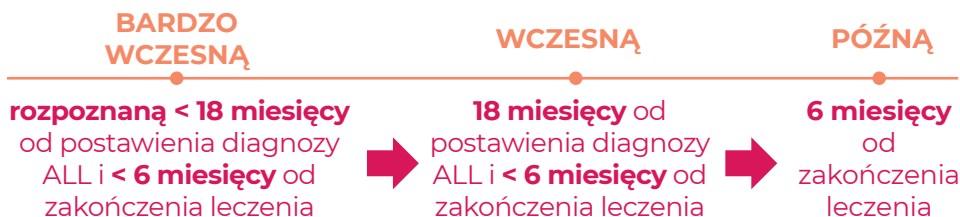
Obecnie 5-letnie przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS) wynosi 79%, a w wysoko rozwiniętych krajach przekracza nawet 90%.

Na powyższy sukces terapeutyczny składa się coraz lepsza stratyfikacja pacjentów do grup ryzyka przeprowadzana na podstawie nowych, niezależnych i obiektywnych czynników korzystnego oraz niekorzystnego rokowania, wprowadzenie czulszych metod oceny i monitorowania remisji choroby (ocena minimalnej choroby resztkowej), a dzięki temu – możliwość optymalizacji leczenia i właściwej intensyfikacji chemioterapii.

Ogromną rolę odgrywa także prowadzenie leczenia w wyspecjalizowanych ośrodkach onkohematologii dziecięcej oraz doświadczenie zespołów terapeutycznych w stosowaniu leczenia wspomagającego bazującego na nowych lekach, a ponadto umiejętność zapobiegania i przeciwdziałania wczesnym oraz odległym powikłaniom leczenia i przeciwdziałania im.

Najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia jest wznowa choroby. Wznowę rozpoznaje się u około 13–15% dzieci z ALL.

ZE WZGLĘDU NA CZAS WYSTĄPIENIA WZNOWY WYRÓŻNIA SIĘ WZNOWĘ:



Z uwagi na lokalizację wyróżnia się wznowy izolowane:

- szpikową,
- narządową,
- mózgową,
- mieszane: szpikowo-mózgową, szpikowo-narządową, szpikowo-narządowo-mózgową.

Drugą najczęstszą przyczyną niepowodzeń leczenia ALL u dzieci są zgony, które występują u około 4–13% pacjentów i które są spowodowane najczęściej zakażeniami i powikłaniami krwotocznymi.

Prowadzenie leczenia dziecka w wysokospecjalistycznym ośrodku, w którym cały personel medyczny ma gruntowne doświadczenie w leczeniu choroby, pozwala na wczesne wykrywanie i leczenie ewentualnych działań niepożądanych i powikłań terapii, co poprawia rokowanie dziecka.

Pacjenci po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego pozostają pod opieką poradni onkologicznych przez pięć lat, a następnie są przekazywani pod opiekę lekarzy pierwszego kontaktu.

Do poradni onkologicznych pacjenci wraz z opiekunami zgłaszają się zgodnie z harmonogramem wyznaczonym przez lekarza poradni – specjalistę onkologii i hematologii dziecięcej.

9. NIEMOWLĘCA ALL



NIEMOWLĘCA ALL

(rozpoznanie choroby między 1. a 12. miesiącem życia dziecka) stanowi poniżej 5% wszystkich nowych zachorowań ALL u dzieci.

Tę postać ALL charakteryzuje hiperleukocytoza w chwili rozpoznania, znaczna organomegalia, a w leczeniu kortykosteroidooporność obserwowana u blisko 35% chorych.

U niemowląt z ALL częściej w porównaniu z chorymi powyżej 1. roku życia spotyka się niekorzystne cechy immunofenotypowe oraz genetyczne.

LECZENIE NIEMOWLĘCEJ ALL POLEGA NA STOSOWANIU POLICHEMIOTERAPII DOŻYLNEJ W SKOJARZENIU Z DOUSTNĄ GLIKOKORTYKOSTEROIDOTERAPIĄ ORAZ CHEMIOTERAPIĄ DOKANAŁOWĄ JAKO PROFILAKTYKĄ WZNOWY W OBRĘBIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO.

Wybrane dzieci z grupy wysokiego ryzyka są kwalifikowane do **allo-HCT**.

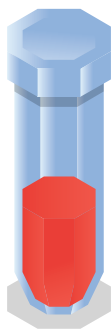
allogeniczne, czyli od niespokrewnionego dawcy, przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Wyniki leczenia niemowlęcej ALL są istotnie gorsze niż u dzieci powyżej 1. roku życia. Niemowlęta w wieku poniżej 6 miesięcy uzyskują gorszy EFS (przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem) w porównaniu do dzieci w wieku 6–12 miesięcy życia (8–40% vs 40–71%).

Gorsze wyniki leczenia uzyskują chorzy z rearanżacją genu *MLL* (EFS 28–40% vs 48–96%), a także ze złą odpowiedzią na kortykosteroidoterapię (4-letni EFS 30% vs 57%).

Aktualnie 4-letnie EFS dla niemowląt z ALL wynosi około 47–55%.

Najczęstszym niepowodzeniem leczenia niemowlęcej ALL, podobnie jak u starszych dzieci, jest wznowa choroby. Przeważa wczesny nawrót, który dotyczy około 30–50% niemowląt. Niemowlęta z rozpoznaniem ALL są leczone według protokołu AIEOP–2017.



ALL Z CHROMOSOMEM PHILADELPHIA – T(9;22), *BCR-ABL*

Pacjenci z rozpoznaniem ALL z fuzją genów *BCR-ABL* są leczeni z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej w połączeniu z terapią celowaną. Tacy pacjenci są objęci leczeniem według innego schematu terapeutycznego zwanego EsPhALL (*European Intergroup Study on Treatment of Ph+ALL with IMATINIB*).

**POWYŻSZY PROTOKÓŁ, OPRÓCZ KONWENCJONALNEJ
CHEMIOTERAPII, ZAKŁADA DOUSTNĄ PODAŻ INHIBITORA
KINAZY TYROZYNOWEJ, CZYLI IMATYNIBU W DAWCE
300 MG/M²/DOBĘ P.O.**

10. ALL U DZIECKA Z ZESPOŁEM DOWNA (DS-ALL)

U dzieci z zespołem Downa ALL jest wykrywana 10–35 razy częściej i stanowi około 3% wszystkich rozpoznanych ALL, a także ma cięższy przebieg w porównaniu do pacjentów bez trisomii 21.

Początkowa manifestacja choroby przebiega podobnie jak u dzieci bez zespołu Downa. U pacjentów z zespołem Downa występuje niemal wyłącznie białaczka z prekursorów komórek B, a zapadają na nią dzieci po ukończonym 1. roku życia. Mimo początkowej dobrej odpowiedzi na leczenie DS-ALL charakteryzuje się niższym EFS tj. gorszymi wynikami leczenia.

MPAL

Jest to ostra białaczka o mieszanym fenotypie. Stanowi 4% wszystkich ostrych białaczek. Do rozpoznania MPAL jest konieczne spełnienie poniższych kryteriów:

- 1 OBECNOŚĆ DWÓCH ODREBNYCH 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 KOEKSPRESJA ANTYGENÓW MONOCYTÓW**

OSTRA BIAŁACZKA MŁODOCIANYCH I MŁODYCH DOROSŁYCH

W literaturze od 2006 roku funkcjonuje pojęcie AYA (ang. *adolescents and young adults*) dotyczące nastolatków i młodych dorosłych, czyli grupy pacjentów w wieku **16–39 lat lub 5–30 lat**, którzy stanowią wiekowy pomost pomiędzy dziećmi a osobami starszymi i jako odrębna grupa chorych są przedmiotem licznych badań i analiz.

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 roku do 18 lat** obecnie są leczeni według protokołu terapeutycznego AIEOP-BFM ALL 2017 w ośrodkach pediatrycznych. Natomiast pacjenci dorośli (**od 18. roku życia**) są objęci leczeniem według PALG, które jest prowadzone w ośrodkach hematologicznych dla dorosłych.



Piśmiennictwo:

1. 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. Protocol version 1.3. Date: 01.02.2018.
2. Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014; 6(1): e2014073.
3. Derwich K, Lejman M, Taha J i wsp. Standardy postępowania diagnostycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. *Przegląd Pediatryczny* 2019; 3: 7–12.
4. Dmoszyńska A. (red). *Hematologia*. Medical Tribune, Warszawa 2011.
5. EsPhALL – an open-label study to evaluate the supply and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) – version 01.12.2009.
6. Muffly MS, Reizine N, Stock W. Management of acute lymphoblastic leukemia in young adults. *Clin Advances in Hematol Oncol* 2018; 16(2): 138–146.
7. Kowalczyk JK. Wprowadzenie dla lekarzy specjalizujących się w onkologii i hematologii dziecięcej. CMKP, Warszawa 2006.
8. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S i wsp. Biology, risk stratification and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5): 551–565.
9. Szczepański T, Kajdas L, Sędek Ł i wsp. Charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna ostrej białaczki limfoblastycznej niemowląt. *Postępy Nauk Medycznych* 2013; XXVI(9): 597–603.