

# Leczenie chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną

## Treatment of acute lymphoblastic leukemia in elderly patients

Sebastian Giebel

Pododdział Transplantacji Szpiku i Leczenia Chłoniaków, Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

### Streszczenie

*Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u pacjentów w starszej grupie wiekowej są gorsze niż u osób młodszych. Wiek, stan biologiczny i choroby towarzyszące ograniczają intensywność leczenia, co przekłada się na niższy odsetek całkowitych remisji i krótsze przeżycie. Wyniki badań prospektywnych wskazują, że u chorych na ALL bez translokacji (9;22), u których można zastosować radykalną terapię, dawki cytostatyków w leczeniu indukującym i konsolidującym powinny być zmniejszone. Konieczne jest leczenie podtrzymujące lub allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych z przygotowaniem niemieloablacyjnym (RIC-alloHSCT). U wszystkich chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia podstawą leczenia powinno być stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią o ograniczonej intensywności. Alternatywą dla leczenia podtrzymującego może być RIC-alloHSCT. Protokoły uwzględniające podawanie imatynibu pozwoliły na istotne zwiększenie odsetka całkowitych remisji i wydłużenie przeżycia. Postęp w leczeniu ALL u osób starszych może zależeć od wprowadzenia do terapii nowych leków cechujących się mniejszą toksycznością narządową przy zachowanej aktywności przeciwbiałaczkowej.*

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka limfoblastyczna, leczenie, chemioterapia, imatynib, transplantacja

**Hematologia 2010; 1: 41–48**

### Abstract

*Outcome in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is poor. Older age, biological status and the presence of concomitant diseases limit the possibility to apply intensive chemotherapy in this group of patients, and result in decreased chance to achieve and maintain complete remission. Patients with Philadelphia-negative ALL who are candidates for radical treatment should receive induction and consolidation therapy with reduced doses of cytostatics, followed by either maintenance or non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (RIC-alloHSCT). Those with Philadelphia-positive ALL should be treated with tyrosine kinase inhibitors alone or combined with reduced dose chemotherapy, followed by either maintenance or RIC-alloHSCT. The use of imatinib-containing protocols increases CR*

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med. Sebastian Giebel, Pododdział Transplantacji Szpiku i Leczenia Chłoniaków, Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice, tel.: 32 278 85 23, faks: 32 231 35 12, e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

*rates and prolongs survival. Progress in the treatment of elderly patients with ALL may depend on introduction of novel therapeutic agents with limited organ toxicity while maintained anti-leukemic activity.*

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, treatment, chemotherapy, imatinib, transplantation

*Hematologia 2010; 1: 41–48*

## Wprowadzenie

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) jest najczęstszym nowotworem złośliwym u dzieci. U dorosłych zachorowalność początkowo zmniejsza się z wiekiem i — jak wynika z danych rejestru amerykańskiego — wynosi 0,39 na 100 000 na rok wśród osób w wieku 35–39 lat, aby następnie się zwiększyć, osiągając 2,1 na 100 000 na rok po 80. roku życia [1]. W społeczeństwach krajów rozwiniętych pacjenci powyżej 60. roku życia stanowią około 30% wszystkich dorosłych chorych na ALL. Uwzględniając stałe wydłużanie oczekiwanego czasu przeżycia, należy się spodziewać zwiększenia tego odsetka w perspektywie najbliższych dekad.

Do niedawna problem starszych pacjentów z ALL pozostawał niedoceniany. Chorym tym rzadko oferowano udział w badaniach klinicznych. W niewielu badaniach koncentrowano się wybiórczo na pacjentach w starszym wieku, nie było zatem danych pozwalających na formułowanie zaleceń opartych na faktach naukowych. Wyniki analiz retrospektywnych wskazywały na zasadnicze różnice dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) i 5-letniego przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) u chorych poniżej i powyżej 60. roku życia, na niekorzyść tych ostatnich (tab. 1) [2–10]. Różnice te tłumaczono odmiennością cech biologicznych choroby oraz wynikającymi z wieku ograniczeniami w zakresie możliwości stosowania protokołów intensywnej chemioterapii, a w szczególności leczenia mieloablacyjnego z transplantacją macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). Najistotniejsza różnica biologiczna dotyczy obecności chromosomu Filadelfia (Ph+ ALL), który u starszych chorych występuje z częstością 35–54%, w porównaniu z około 20% u pacjentów młodszych [8, 11, 12]. Zainteresowanie ALL w starszej grupie wiekowej zwiększyło się w ostatnich latach wraz z wprowadzeniem nowych, mniej toksycznych, a zarazem bardziej ukierunkowanych form terapii. Doprowadziło to do

lepszego scharakteryzowania tej populacji chorych oraz zaprojektowania i przeprowadzenia specyficznych dla wieku prospektywnych badań klinicznych.

Definicja starszej grupy wiekowej w przypadku ALL nie jest oczywista. W badaniach klinicznych punkt odcięcia waha się w zakresie 55–65 lat. O ile definicja ta zależy od możliwości wykonania przeszczepienia HSCT z przygotowaniem mieloablacyjnym, za górną granicę wieku przyjmuje się zazwyczaj 55. rok życia. Jeśli natomiast decydującym kryterium jest stosowanie intensywnej terapii indukującej i konsolidującej, granica ta może być przesunięta do 60 lub 65 lat. Bez względu na definicję, „starszych” pacjentów z ALL należy uważać za populację heterogenną, ponieważ wiek metrykalny nie musi się przekładać na biologiczny. Możliwość stosowania określonej formy terapii zależy ponadto od obecności schorzeń towarzyszących, które w tej grupie pacjentów zdarzają się bardzo często. Zazwyczaj wyróżnia się trzy populacje chorych na ALL w starszym wieku. Pierwsza to osoby w wieku poniżej 80 lat, w dobrym stanie biologicznym, bez istotnych chorób współistniejących. W tej grupie możliwe jest zastosowanie chemioterapii indukująco-konsolidującej — analogicznej jak u pacjentów młodszych. Drugą kategorię stanowią chorzy, u których ze względu na wiek, stan biologiczny lub choroby współistniejące intensywność leczenia musi być mniejsza. Terapia wciąż może jednak mieć charakter radykalny z intencją uzyskania CR i ostatecznie wyleczenia. Trzecia grupa to pacjenci, których stan nie pozwala na intensywną chemioterapię. Leczenie ma wtedy głównie charakter paliatywny i zmierza do wydłużenia czasu przeżycia przy zachowaniu jego możliwie dobrej jakości. Powyższy podział ma charakter funkcjonalny i choć jest ogólnie akceptowany, nie wypracowano do tej pory spójnego systemu, służącego do klasyfikacji chorych w ramach badań klinicznych. Prace nad nim są prowadzone w ramach Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European Leukemia Net*).

Podjęwając decyzje terapeutyczne, należy brać pod uwagę fakt, że zarówno farmakokinetyka cytostatyków, jak i specyficzna dla poszczególnych na-

**Tabela 1.** Wyniki analiz retrospektywnych dotyczących chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną**Table 1.** The results of retrospective studies on elderly patients with acute lymphoblastic leukemia

Autor	Całkowita liczba pacjentów	Chorzy poddani leczeniu paliatywnemu			Chorzy poddani leczeniu radykalnemu		
		n	ORR (%)	Mediana OS (mies.)	n	ORR (%)	Mediana OS (mies.)
Delannoy i wsp., 1990 [2]	18	2	50	–	16	43	3
Taylor i wsp., 1992 [3]	49	27	27	1	22	36	3
Späth-Schwalbe i wsp., 1994 [4]	28	4	0	4,5	24	50	5
Ferrari i wsp., 1995 [5]	49	36	53	10	13	77	4
Legrand i wsp., 1997 [6]	46	21	34	nr	25	69	nr
Pagano i wsp., 2000 [7]	37	12	42	14	25	80	7
Thomas i wsp., 2001 [8]	69	1	–	–	64	62	7
Robak i wsp., 2004 [9]	87	6	0	1	75	45	5
O'Brien i wsp., 2008 [10]	122	–	–	–	122	85	nr (5 l. OS 20%)

ORR (overall response rate) — całkowity odsetek odpowiedzi; OS (overall survival) — całkowite przeżycie; nr — nie raportowano

rzędów toksyczność u osób starszych jest inna niż u młodych dorosłych. Objętość dystrybucji zmniejsza się z wiekiem wraz ze zmianami proporcji tkanki tłuszczowej do całkowitej masy ciała, zmianami stanu nawodnienia i stężenia białek osocza. Metabolizm leków może być upośledzony wskutek zaburzeń funkcji wątroby lub nerek. Niewydolność serca zwiększa ryzyko kardiotoxyczności związanej ze stosowaniem antracyklin. Błony śluzowe jamy ustnej i całego przewodu pokarmowego są bardziej wrażliwe na uszkodzenia powodowane przez cytostatyki. W końcu łatwiej dochodzi do upośledzenia funkcji układu odpornościowego, co zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych. Wszystkie te aspekty powinny być dokładnie rozważone w każdym przypadku, a szczegółowa ocena potencjalnych schorzeń współistniejących jest niezbędna przed włączeniem leczenia cytostatycznego.

### Postępowanie u chorych na Ph- ALL, u których można zastosować radykalne leczenie

Pacjenci w starszym wieku z ALL byli zazwyczaj wyłączeni z prospektywnych badań klinicznych. W niektórych badaniach granicę ustalano jednak na poziomie 65. roku życia, w innych w ogóle nie zakładano górnego limitu wieku, opierając kryteria włączenia na ocenie stanu biologicznego pacjentów. W tych przypadkach możliwa była analiza wyników leczenia w podgrupie chorych powyżej 60 lat, choć ocena dotyczyła protokołów przewidzianych jednocześnie dla „młodych dorosłych”. W większości pro-

spektywnych badań publikowanych w latach 90. XX wieku nie różnicowano leczenia w zależności od podtypu ALL definiowanego obecnością lub nie chromosomu Filadelfia. Obecnie leczenie w podgrupie Ph+ ALL różni się zasadniczo od terapii chorych na ALL bez translokacji (9;22) (Ph- ALL), co należy uwzględnić przy interpretacji wyników badań klinicznych (tab. 1, 2) [2–10, 13–20].

Leczenie pacjentów z Ph- ALL jest oparte na stosowaniu skojarzonej chemioterapii, która tradycyjnie obejmuje fazę przedleczenia, indukcję remisji, konsolidację i leczenie podtrzymujące. W badaniu Kantarjian i wsp. [13] 52 pacjentów w wieku powyżej 60 lat otrzymywało, bez względu na obecność chromosomu Filadelfia, powtarzane kursy VAD (winkrystyna [VCR, vincristine], daunorubicyna [DNR, daunorubicin], deksametazon [DEXA, dexamethasone]). Odsetek CR po dwóch cyklach chemioterapii indukującej wyniósł 58%. Oporność białaczki stwierdzono u 29% chorych, a 12% pacjentów zmarło w czasie indukcji. Mimo zachęcających wczesnych wyników leczenia prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS, overall survival) po 3 latach wyniosło poniżej 10%.

W badaniu włoskiej grupy GIMEMA 77 pacjentów (Ph+ ALL i Ph- ALL) w wieku powyżej 60 lat włączono do prospektywnego protokołu ALL 0288 przewidzianego dla szerszej grupy dorosłych z ALL [15]. Po przedleczeniu obejmującym stosowanie glikokortykosteroidów chorych poddano indukcji (prednizon [PDN, prednisone], VCR, DNR, L-asparaginaza [ASP, asparaginase]) i jednemu kursowi konsolidacji. Potem stosowano leczenie podtrzymu-

**Tabela 2.** Wyniki badań prospektywnych dotyczących chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną**Table 2.** The results of prospective studies on elderly patients with acute lymphoblastic leukemia

	n	Protokół indukcji	CR (%)	OS
<b>Ph<sup>+</sup> i Ph<sup>-</sup></b>				
Kantarjian i wsp., 1994 [13]	52	VCR, DNR, DEXA	58	10% (3 lata)
Bassan i wsp., 1996 [14]	22	IDA, VCR, ASP, CY	59	Mediana 9,1 mies.
Mandelli i wsp., 1997 [15]	77	PDN, VCR, DEXA, ASP	47	19% (2 lata)
Delannoy i wsp., 1997 [16]	40	VCR, CY, DNR, PDN	40	Mediana 14 mies.
<b>Ph<sup>-</sup></b>				
Sancho i wsp., 2007 [17]	33	VCR, DNR, PDN, ASP, CTX	58 (70*)	39% (52%*) (2 lata)
<b>Ph<sup>+</sup></b>				
Delannoy i wsp., 2006 [18]	30	VCR, DNR, MPD, CTX, a następnie IM + MPD	72 (100 po leczeniu ratunkowym)	66% (rok)
Vignetti i wsp., 2007 [19]	30	IM + PDN	100	74% (rok)
Ottmann i wsp., 2007 [20]	55	Losowo: DEXA, VCR, IDA, CTX, ARA-C v. IM	50 v. 96	41% v. 57% (2 lata)

\*Dla podgrupy chorych, którzy nie otrzymywali ASP i CY w indukcji; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; VCR (*vincristine*) — winkrystyna; DNR (*daunorubicin*) — daunorubicyna; DEXA (*dexamethasone*) — deksametazon; IDA (*idarubicin*) — idarubicyna; ASP (*asparaginase*) — L-asparaginaza; CY (*cyclophosphamide*) — cyklofosfamid; PDN (*prednisone*) — prednizon; MPD (*methylprednisolone*) — metylprednizolon; IM (*imatinib*) — imatynib

jące (6-merkaptopuryna [MP, *mercaptopurine*], metotreksat [MTX, *methotrexate*]), przy czym łączny okres terapii wynosił 30 miesięcy. U 47% chorych uzyskano CR, u 12% stwierdzono oporność, a 42% pacjentów zmarło w trakcie leczenia indukującego. Prawdopodobieństwo OS po 2 latach wyniosło 19%, a LFS — 13%.

Wyniki pierwszego prospektywnego badania obejmującego wyłącznie pacjentów ze starszej grupy wiekowej przedstawili Bassan i wsp. [14]. W populacji 22 chorych, w tym 5 z Ph+ ALL, zastosowano protokół indukcji zakładający pojedynczą dawkę idarubicyny (IDA, *idarubicin*) w skojarzeniu z PDN, VCR i ASP. Odsetek CR wyniósł 59%, częściowych remisji — 9%, a oporności i wczesnych zgonów — odpowiednio 14% i 18%. Pacjenci, którzy uzyskali remisję, otrzymywali leczenie konsolidujące, obejmujące zmienną liczbę kursów chemioterapii z uwzględnieniem VCR, cyklofosfamidu (CY, *cyclophosphamide*), arabinozydu cytozyny (ARA-C, *cytosine arabinoside*) i tenipozydu. Leczenie podtrzymujące (MP, MTX) trwało 2 lata. Mediana czasu przeżycia wyniosła 9,1 miesiąca w całej grupie i 12 miesięcy u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące. Wyniki tego badania sugerowały, że u pacjentów w starszej grupie wiekowej mniej intensywne leczenie może się cechować podobną skutecznością, jak leczenie według bardziej intensywnych protokołów.

Próbę zmniejszenia intensywności leczenia zaproponowano też w badaniu Dellanoy i wsp. [16]. Czterdziestu chorych (31% z Ph+ ALL) w wieku powyżej 55 lat poddano fazie indukcji z zastosowaniem DNR w zmniejszonych dawkach ( $4 \times 30 \text{ mg/m}^2$ ) w skojarzeniu z VCR, CY, PDN, ARA-C i ASP. Pominięto etap konsolidacji, a terapia poremisyjna obejmowała 2-letnie podtrzymywanie z wykorzystaniem interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ), MP i MTX. Odsetek CR był wysoki i wyniósł 85% (82% wśród chorych > 60 lat), a mediana czasu przeżycia osiągnęła 14 miesięcy (10 miesięcy dla pacjentów > 60 lat).

Jedynie, jak dotąd, prospektywne badanie poświęcone starszym pacjentom z Ph- ALL przeprowadziła hiszpańska grupa PETHEMA [17]. Włączono do niego 33 chorych w wieku powyżej 55 lat. Protokół indukcji zakładał stosowanie VCR, DNR ( $30 \text{ mg/m}^2$ ), PDN, ASP i CY. Dwa kursy konsolidacji stosowano naprzemiennie z cyklami reindukcji. Okres leczenia podtrzymującego wynosił 2 lata. Po początkowych doświadczeniach, wskazujących na dużą wczesną śmiertelność, w 1999 roku wycofano z indukcji ASP i CY. Odsetek CR w całej grupie chorych wyniósł 58%, a oporności i wczesnych zgonów — odpowiednio 6% i 36%. Prawdopodobieństwo OS po 2 latach oszacowano na 39%, a LFS — 46%. Wybiórcza analiza chorych leczonych w drugim etapie (bez ASP i CY) wskazywała na jeszcze lepsze wyniki z odsetkiem CR 70% i prawdopodobie-

bieństwem OS — 52%, co było konsekwencją obniżenia ryzyka wczesnej śmiertelności (22%). Autorzy wnioskowali, że u chorych w starszym wieku z Ph- ALL mniej intensywne indukcyjne leczenie pozwala na uzyskanie CR i zastosowanie planowej konsolidacji, co ostatecznie przyczynia się do wydłużenia przeżycia.

Mimo prób dostosowania intensywności terapii do wieku, wyniki leczenia osób starszych są wciąż istotnie gorsze niż u młodych dorosłych, co odnosi się zarówno do odsetka uzyskiwanych CR, jak i przeżycia. Zmniejszenie dawek chemioterapii i wyboru stosowanych cytostatyków wiąże się, co prawda, z ograniczeniem wczesnej śmiertelności, zwiększa jednak ryzyko nawrotu u chorych, którzy uzyskali CR. Dalszy postęp wydaje się zależeć od wprowadzenia nowych leków o dużej aktywności przeciwbiałczkowej, cechujących się jednocześnie mniejszą toksycznością w stosunku do szpiku i innych narządów. Warunek ten może być spełniony przez wprowadzenie liposomalnych postaci leków, takich jak DNR czy VCR, co umożliwi stosowanie większych dawek bez wzrostu ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z formami „natywnymi”. Nadzieje wiąże się też z użyciem liposomalnej postaci cytarabiny w ramach profilaktyki dokanałowej. U chorych z ALL z linii limfocytów T może być korzystne włączenie nowych analogów purynowych, takich jak nelarabina czy forodezyna. Wreszcie, w przypadku ekspresji określonych antygenów błonowych, możliwe jest zastosowanie przeciwciał monoklonalnych niszczących komórki białczkowe w sposób wybiórczy (np. rytuksymab dla ALL z ekspresją CD20). Skuteczność tych form terapii wymaga jednak potwierdzenia w badaniach prospektywnych.

Bezpieczeństwo leczenia indukcyjnego i konsolidacyjnego zależy w dużym stopniu od odpowiedniego leczenia wspomagającego. Szczególną rolę przypisuje się profilaktycznemu stosowaniu czynników stymulujących krwiotworzenie, a zwłaszcza podawaniu czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-specific colony-stimulating factor*). Przyczynia się to do skrócenia okresu neutropenii poterapeutycznej, co ogranicza ryzyko powikłań infekcyjnych i ułatwia realizację założonego protokołu chemioterapii. Korzyści ze stosowania G-CSF u chorych powyżej 60. roku życia wykazano w randomizowanym badaniu, przeprowadzonym przez Larsona i wsp. [21].

Na podstawie danych dostępnych z literatury oraz niepublikowanych doświadczeń poszczególnych grup badawczych Europejska Grupa Robocza ds. Leczenia Ostrej Białaczki Limfoblastycznej u Dorosłych (EWALL, *European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*) opracowała

wspólny protokół chemioterapii dla pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność tego protokołu są obecnie przedmiotem prospektywnej oceny.

Jednym z głównych ograniczeń terapeutycznych wynikających ze starszego wieku jest niemożność zastosowania leczenia mieloablacyjnego z allogenicznym HSCT. W ostatniej dekadzie pojawiła się jednak alternatywna opcja, jaką jest transplantacja ze zredukowanym przygotowaniem. Mohty i wsp. [22] przedstawili raport obejmujący grupę 97 chorych na ALL, których mediana wieku wynosiła 38 lat (zakres 17–65 lat), poddanych przeszczepieniom niemieloablacyjnym. W analizie wielowariantowej zaawansowane stadium białaczki i brak przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi były czynnikami obciążającymi rokowanie. Takiego wpływu nie wykazano natomiast w odniesieniu do wieku. Wyniki tej analizy wskazują, że w wybranej grupie starszych pacjentów z ALL transplantacja ze zredukowanym przygotowaniem wykonana w pierwszej lub kolejnej CR może być cenną opcją terapeutyczną.

### Postępowanie u chorych na Ph+ ALL, u których można zastosować radykalne leczenie

Obecność translokacji (9;22), zwanej chromosomem Filadelfia, lub fuzji genowej BCR-ABL uznawano tradycyjnie za najbardziej obciążający czynnik prognostyczny u pacjentów z ALL. Wprowadzenie terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej u „młodszych” dorosłych pozwoliło na zwiększenie odsetka CR i wydłużenie przeżycia. Mimo to długoletnie wyniki u chorych niekwalifikujących się do allogenicznego HSCT pozostały niesatysfakcjonujące.

Stosowanie imatynibu u starszych chorych na Ph+ ALL było przedmiotem trzech prospektywnych badań klinicznych [18–20]. W protokole badania francuskiej grupy GRAALL AFR09, do którego włączono 30 pacjentów w wieku powyżej 55 lat, zakładano stosowanie opartego na glikokortykosteroidach przedleczenia i opartego na chemioterapii kursu indukcyjnego [18]. W konsolidacji chorzy otrzymywali imatynib w dawce 600 mg/dobę w skojarzeniu z metylprednizolonem. Leczenie podtrzymujące obejmowało 10 naprzemiennie stosowanych cykli chemioterapii z dwoma dodatkowymi 2-miesięcznymi kursami imatynibu. Odsetek CR wyniósł 100%, przy czym remisję uzyskano bądź po leczeniu indukcyjnym (72%), bądź po ratunkowym leczeniu imatynibem lub zastosowaniu chemioterapii. Praw-

dopodobieństwo OS po roku oszacowano na 66%, a LFS — na 58%. Mediana okresu remisji wyniosła 20 miesięcy. Wyniki, zarówno w odniesieniu do odsetka CR, jak i przeżycia, były znamienne lepsze niż w grupie historycznej, w której nie stosowano imatynibu.

Włoska grupa GIMEMA zaproponowała protokół, w którym leczenie indukujące zakładało stosowanie imatynibu (800 mg/d.) w skojarzeniu z PDN przez 45 dni [19]. Kontynuacją była monoterapia imatynibem (800 mg/d.) do progresji lub wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. W grupie 30 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres 61–83 lat), wszyscy uzyskali CR, a prawdopodobieństwo OS i LFS po roku wyniosło odpowiednio 74% i 48%. Mediana LFS wyniosła 8 miesięcy. Leczenie prowadzono w warunkach ambulatoryjnych i cechowało się bardzo dobrą tolerancją.

Pierwsze randomizowane badanie dotyczące osób w starszym wieku z Ph+ ALL przeprowadziła niemiecka grupa GMALL [20]. Pięćdziesięciu pięciu pacjentów w wieku powyżej 55 lat, niekwalifikujących się do allogenicznego HSCT, przydzielono losowo do grupy, w której leczenie indukujące oparto na chemioterapii (DEXA, VCR, IDA, CY, ARA-C) lub monoterapii imatynibem w dawce 600 mg/dobę przez 4 tygodnie. W ramach leczenia poremisyjnego wszyscy chorzy otrzymywali imatynib (600 mg/d.) w skojarzeniu z naprzemiennymi 5–6 kursami chemioterapii. W protokole nie sprecyzowano formy leczenia podtrzymującego, ale większość chorych otrzymywała imatynib stosowany w sposób ciągły. Odsetek CR wyniósł 96% u chorych leczonych w ramach indukcji imatynibem w porównaniu z 50% w grupie poddanej chemioterapii ( $p = 0,005$ ). Prawdopodobieństwo OS po 2 latach nie różniło się jednak istotnie w obu grupach, wynosząc odpowiednio 57% i 41%, z medianą czasu trwania remisji równą 14 miesięcy w obu grupach.

Wyniki powyższych badań wskazują, że monoterapia imatynibem jest skuteczną i bezpieczną metodą pozwalającą na uzyskanie CR u prawie wszystkich starszych chorych na Ph+ ALL. Leczenie konsolidujące i podtrzymujące oparte na stosowaniu imatynibu pozwala wydłużyć okresy remisji i przeżycia. Niestety, mimo zachęcających wczesnych wyników, pozostaje nierozstrzygnięte, czy taka strategia może doprowadzić do wyleczenia. U większości chorych dochodzi do nawrotu, co może być wyrazem niestabilności genetycznej komórek białaczkowych lub, jak wykazano w pracy Pfeifer i wsp. [23], obecności już w momencie rozpoznania klonów limfoblastów obarczonych mutacjami dome-

ny kinazy tyrozynowej, warunkującymi oporność na imatynib. Klony te, początkowo utajone, z czasem stają się dominujące i są źródłem nawrotu białaczki. W świetle tych faktów celowe może być włączenie do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej II generacji, takich jak dazatynib lub nilotynib. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej na stosowaniu dazatynibu u starszych chorych na Ph+ ALL jest obecnie przedmiotem prospektywnego badania EWALL. Dodatkową zaletą dazatynibu jest przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego, co ogranicza konieczność stosowania profilaktyki dokonałowej [24].

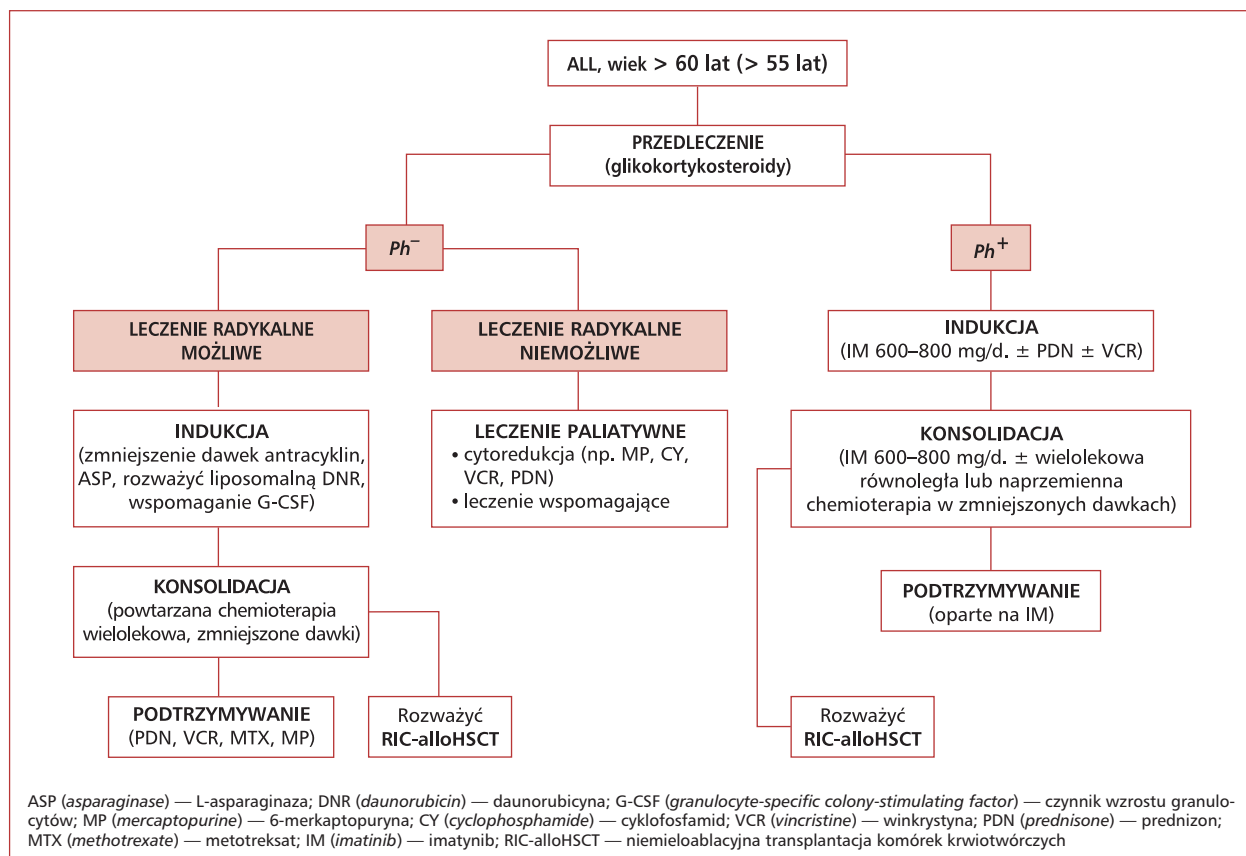
Podobnie jak w przypadku Ph- ALL, u pacjentów obciążonych obecnością chromosomu Filadelfia należy rozważyć zastosowanie allogenicznego HSCT ze zredukowanym przygotowaniem. U chorych posiadających odpowiednie dawcę terapia oparta na stosowaniu imatynibu może służyć jako „pomost” do transplantacji.

### Postępowanie u chorych, u których nie można zastosować radykalnego leczenia

Definicja chorych, u których nie można zastosować leczenia zmierzającego do uzyskania CR i wyleczenia, zmieniła się wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. Ponieważ prawie wszyscy pacjenci kwalifikują się do monoterapii imatynibem, decyzja o zastosowaniu leczenia paliatywnego dotyczy obecnie wyłącznie chorych na Ph- ALL. Może być podyktowana złym stanem biologicznym i chorobami towarzyszącymi. Postępowanie w tej grupie zmierza do przedłużenia życia z zachowaniem jego możliwie dobrej jakości. Szczególnie istotne jest unikanie postępowania warunkującego konieczność długotrwałych pobytów szpitalnych. Zasadnicze znaczenie ma zatem terapia wspomagająca, obejmująca przetoczenia składników krwi, leczenie przeciwniekcyjne i zapewnienie odpowiedniego odżywienia. Stosowanie cystostatyków jest uzasadnione tylko w przypadku dużej masy guza i obejmuje zazwyczaj glikokortykosteroidy, VCR, MP i małe dawki CY. Dane z piśmiennictwa wskazują, że takie postępowanie może w niektórych przypadkach pozwolić nawet na 2-letnie przeżycie mimo obecności aktywnej choroby [12].

### Podsumowanie

U wszystkich osób starszych z ALL należy rozważyć przedleczenie glikokortykosteroidami. Pacjenci z Ph- ALL, u których można stosować leczenie radykalne, powinni zostać poddani leczeniu indukującemu, a następnie konsolidacji z powtarzanymi



**Rycina 1.** Proponowany algorytm leczenia pierwszej linii u chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL)

**Figure 1.** The proposed algorithm of the first line treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL)

kursami chemioterapii wielolekowej. Zarówno w indukcji, jak i w konsolidacji dawki cytostatyków powinny być zmniejszone. Chorych z  $Ph^-$  ALL, u których ze względu na wiek, stan biologiczny i choroby współistniejące stosowanie terapii radykalnej jest niemożliwe, należy poddać leczeniu paliatywnemu obejmującemu leczenie wspomagające i, w razie potrzeby, cytoredukcyjne. Prawie wszyscy pacjenci z  $Ph^+$  ALL są kandydatami do leczenia indukującego opartego na stosowaniu imatynibu w dawce 600–800 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i/lub VCR. Imatynib powinien być też stosowany w konsolidacji i leczeniu podtrzymującym. U każdego pacjenta z ALL, niezależnie od podtypu choroby, należy rozważyć allogeiczną transplantację komórek krwiotwórczych z przygotowaniem niemieloablacyjnym (ryc. 1).

## Piśmiennictwo

1. Annino L., Gökbüget N., Delannoy A. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Hematol. J.* 2002; 3: 219–223.
2. Delannoy A., Ferrant A., Bosly A. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Eur. J. Haematol.* 1990; 45: 90–93.
3. Taylor P.R., Reid M.M., Bown N. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood* 1992; 80: 1813–1817.
4. Späth-Schwalbe E., Heil G., Heimpele H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. Experience in a single center over a 10-year period. *Ann. Hematol.* 1994; 69: 291–296.
5. Ferrari A., Annino L., Crescenzi S. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of two different treatment approaches in 49 patients during a 25-year period. *Leukemia* 1995; 9: 1643–1647.
6. Legrand O., Marie J.P., Marjanovic Z. i wsp. Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1997; 97: 596–602.

7. Pagano L., Mele L., Casorelli I. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study. *Haematologica* 2000; 85: 1327–1329.
8. Thomas X., Olteanu N., Charrin C. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: the Edouard Herriot Hospital experience. *Am. J. Hematol.* 2001; 67: 73–83.
9. Robak T., Szmigielska-Kapłon A., Wrzesień-Kuś A. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in elderly: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) experience. *Ann. Hematol.* 2004; 83: 225–231.
10. O'Brien S., Thomas D.A., Ravandi F. i wsp. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 113: 2097–2101.
11. Gökbuget N., Hoelzer D., Arnold R. i wsp. Subtypes and treatment outcome in adult acute lymphoblastic leukemia less than or greater than 55 years. *Hematol. J.* 2001; 1 (supl. 1): 186.
12. Pagano L., Mele L., Trapè G., Leone G. The treatment of acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 117–123.
13. Kantarjian H.M., O'Brien S., Smith T. i wsp. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br. J. Haematol.* 1994; 88: 94–100.
14. Bassan R., Di Bona E., Lerede T. i wsp. Age-adapted moderate-dose induction and flexible outpatient postremission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1996; 22: 295–301.
15. Mandelli F., Annino L., Vegna M.L. i wsp. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly: results of the GIMEMA ALL 0288 > 60 years trial. W: Büchner i wsp. (red.). *Acute Leukemias VI. Prognostic factors and treatment strategies.* Springer-Verlag, Berlin 1997: 688–694.
16. Delannoy A., Sebban C., Cony-Makhoul P. i wsp. Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 1429–1434.
17. Sancho J.M., Ribera J.M., Xicoy B. i wsp. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 102–110.
18. Delannoy A., Delabesse E., Lhéritier V. i wsp. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526–1532.
19. Vignetti M., Fazi P., Cimino G. i wsp. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676–3678.
20. Ottmann O.G., Wassmann B., Pfeifer H. i wsp. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068–2076.
21. Larson R.A., Dodge R.K., Linker C.A. i wsp. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92: 1556–1564.
22. Mohty M., Labopin M., Tabrizzi R. i wsp. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93: 303–306.
23. Pfeifer H., Wassmann B., Pavlova A. i wsp. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007; 110: 727–734.
24. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. i wsp. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–1012.