

Porównanie wyników leczenia u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych w latach 1994–2001 i 2002–2007

Olga Zając-Spychała, Katarzyna Derwich, Iwona Cizak-Staśkiewicz, Jacek Wachowiak

Cel. Celem niniejszej pracy była jednośrodkowa retrospektywna analiza porównawcza wyników leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci w latach 1994–2001 według protokołu ALL BFM-90/New York oraz w latach 2002–2007 według programu ALL IC-BFM 2002.

Pacjenci i metoda. W latach 1994–2001 leczonych było 103 dzieci chorych na ALL w wieku 1–17 lat, w tym 69 dzieci zostało zakwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka (SR) (Grupa I-1) i było leczonych według programu ALL BFM-90, zaś 34 zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka (HR) (Grupa II-1) i leczono wg programu New York. W latach 2002–2007 zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 leczono 96 dzieci z ALL w wieku 1–18 lat, w tym 60 dzieci z grupy SR i IR (pośrednie ryzyko; Grupa I-2) oraz 36 dzieci z grupy HR (Grupa II-2). Mediana okresu obserwacji w obu grupach — 50 miesięcy.

Wyniki. I całkowitą remisję (I CR) o czasie osiągnęto w Grupie I-1 — 94,2% dzieci i 98,3% w Grupie I-2 ($p = 0,225$), podczas gdy w Grupie II-1 — 87,9% i 91,4%, w Grupie II-2 ($p = 0,632$). Obserwowano następujące niepowodzenia terapii: zgony spowodowane powikłaniami leczenia 1,7% — w Grupie I-2, 6,5% w Grupie II-1, 8,6% w Grupie II-2, podczas gdy nie obserwowano zgonów spowodowanych powikłaniami w Grupie I-1 ($p = 0,944$ dla grup SR/SR+IR; $p = 0,945$ dla grupy HR); zgony spowodowane ALL oporną na leczenie wystąpiły u 2,9% dzieci w Grupie II-1 oraz 2,8% w grupie II-2; wznowa choroby wystąpiła u 9,2% dzieci w Grupie I-1 i 10,1% w Grupie I-2 ($p = 0,693$) oraz w 24,1% dzieci w Grupie II-1 i 12,5% w Grupie II-2 ($p = 0,046$). U dzieci leczonych wg ALL BFM-90/New York przeważały wznowy szpikowe, tj. 83,3% w grupie SR i 71,4% w grupie HR. Natomiast u dzieci leczonych według ALL IC-BFM 2002 wznowy szpikowe stanowiły 50% i 50% wznowy szpikowo-mózgowe w grupie SR+IR oraz 50% wznowy szpikowe i 50% wznowy mózgowe w grupie HR.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń po 4 latach wynosi w Grupie I-1 — 86,6% i w Grupie I-2 — 85,6% ($p = 0,237$) (grupy standardowego ryzyka), a w Grupie II-1 — 61,6% i w Grupie II-2 — 78,3% ($p = 0,047$) (grupy wysokiego ryzyka).

Wnioski. 1. Odsetki remisji o czasie, zgonów z powodu powikłań leczenia oraz zgonów z powodu ALL odpornej na leczenie są porównywalne w obu analizowanych grupach. 2. Obserwowano istotnie mniejszą liczbę wznów ALL wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy HR leczonych wg ALL IC-BFM 2002, niż wśród pacjentów leczonych wg programu New York ($p = 0,046$). 3. W grupie dzieci leczonych wg ALL BFM-90 spostrzegano istotnie mniej nawrotów mózgowych i nie obserwowano nawrotów jądrowych. 4. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń było porównywalne w grupach SR, natomiast w grupach HR było istotnie wyższe u pacjentów leczonych wg ALL IC-BFM 2002 niż u pacjentów leczonych wg New York ($p = 0,047$). 5. Dzięki ALL IC-BFM 2002 uzyskano istotną poprawę wyników leczenia pacjentów z grupy HR.

The comparison of treatment results in children with acute lymphoblastic leukemia treated between 1994–2001 and 2002–2007

Aim. The aim of this retrospective study was to compare treatment results in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated 1994–2001 according to ALL BFM-90/New York protocol and in children treated 2002–2007 according to ALL IC-BFM 2002.

Patients and method. For the period of 1994–2001, 103 children aged 1–17 years were newly diagnosed with ALL and were stratified into a standard risk group (SR; Group I-1, n = 69) and a high risk group (HR; Group II-1, n = 34). Due to the decision of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, the Group I-1 was treated according to the ALL BFM-90 Protocol, whereas Group II-1 was treated according to the New York protocol.

For the period of 2002–2007, 96 children aged 1–18 years with diagnosed *de novo* ALL were treated according to the ALL IC-BFM 2002 protocol and stratified into SR and IR (intermediate risk), (SR+IR, Group I-2) whereas 36 children were stratified into HR (Group II-2). Median time of observation was 50 months in both groups.

Results. The initial complete remission rate (l CR) was 94.2% in Group I-1 and 98.3% in Group I-2 ($p = 0.225$), whereas in Group II-1 it was 87.9% and 91.4% in Group II-2 ($p = 0.632$). Treatment failures observed were as follows: deaths due to therapy complications: 1.7% in Group I-2, 6.5% in Group II-1, 8.6% in Group II-2, but none were observed in Group I-1 ($p = 0.944$ for SR/SR+IR groups; $p = 0.945$ for HR groups). Deaths due to refractoriness of ALL were 2.9% in Group II-1 and 2.8% in Group II-2. Relapses occurred in 9.2% in Group I-1 versus 10.1% in Group I-2 ($p = 0.693$), and in 24.1% in Group II-1 versus 12.5% in Group II-2 ($p = 0.046$). Among children treated between 1994 and 2001 the bone marrow (BM) relapses were most frequent in SR (83.3%) and HR (71.4%) groups. Whereas in those treated between 2002 and 2007 there were 50% BM relapses and 50% BM-CNS relapses in the SR+IR groups, and 50% BM and 50% CNS relapses in the HR group. The probability of 4-year event-free survival (pEFS) in SR groups was 86.6% in Group I-1 and 85.6% in Group I-2 ($p = 0.237$), whereas in HR groups it was 61.6% in Group II-1 and 78.3% in Group II-2 ($p = 0.047$).

Conclusions. 1. The rates of remissions, deaths due to therapy complications and refractoriness of ALL were comparable in both our groups. 2. The rate of relapses in HR patients was significantly lower in those treated according to the ALL IC-BFM 2002 protocol than in patients treated according to the New York protocol ($p = 0.046$). 3. In children treated with the ALL BFM-90 protocol the rate of CNS relapse was significantly lower and no testicular relapse was observed. 4. Comparing the pEFS in children from SR groups and from the HR groups the pEFS was significantly higher in patients treated according to ALL IC-BFM 2002 than in those treated according to the New York protocol ($p = 0,047$). 5. Significant improvement of treatment results has been achieved in HR children treated according to ALL IC-BFM 2002 protocol.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 2: 94–100

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, wyniki leczenia, wznowa

Key words: acute lymphoblastic leukemia, treatment results, relapse

Wprowadzenie

Wśród dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) ponad 95% osiąga pierwszą całkowitą remisję (ICR), a ponad 80% może się spodziewać długiego okresu przeżycia bez objawów choroby [1–3]. U wielu pacjentów pojawiają się jednak poważne ostre i odległe powikłania, wynikające z działań ubocznych leczenia. Ponadto nawroty występują u około 20% pacjentów i stanowią najczęstszą przyczynę niepowodzeń leczenia [4]. Współczesne badania mają tu więc na celu poprawę skuteczności samego leczenia z jednoczesną redukcją jego działań toksycznych.

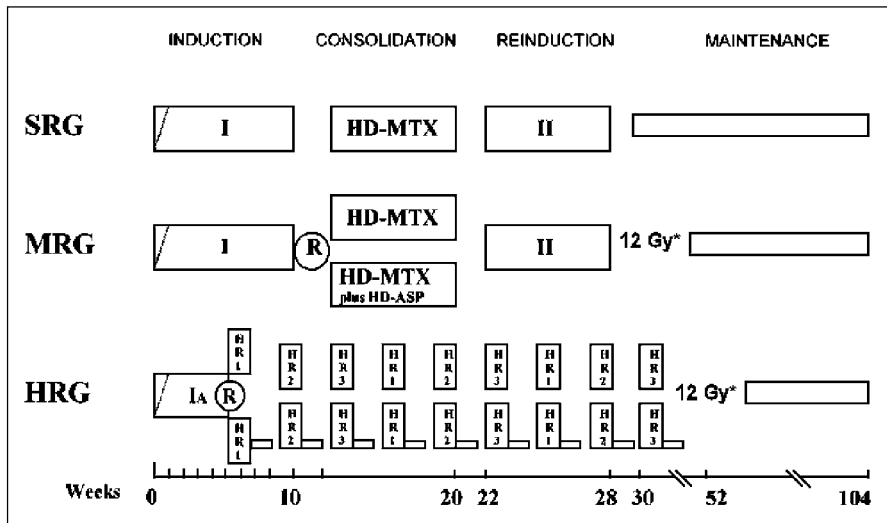
Zgodnie z decyzją Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków w Polsce w latach 1994–2001, pacjentów z nowo rozpoznaną ALL przydzielano do grupy ryzyka standardowego (SR) lub wysokiego (HR) i leczono według zmodyfikowanego programu ALL BFM-90 (ryc. 1) — grupa SR lub według programu New York (ryc. 2) — grupa HR. Kryteria stratyfikacji ryzyka podano w tabeli I.

Od listopada 2002 r. pacjentów z nowo rozpoznaną ALL leczono zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 (ryc. 3). Intensywność leczenia stopniowano zależnie od czynników ryzyka takich jak: wiek dziecka w momencie rozpoznania (< 6 lat), liczba leukocytów we krwi obwodowej (< $20 \times 10^9/L$), t(9;22) (*BCR/ABL+*), t(4;11) (*MLL/AF4+*), reakcja na wstępne leczenie kortykosteroidami (liczba blastów we krwi obwodowej w 8. dniu leczenia < $1 \times 10^9/L$) i czas uzyskania całkowitej remisji choroby (< 5% komórek blastowych w szpiku kostnym w dniu 33. lub później) [5, 6].

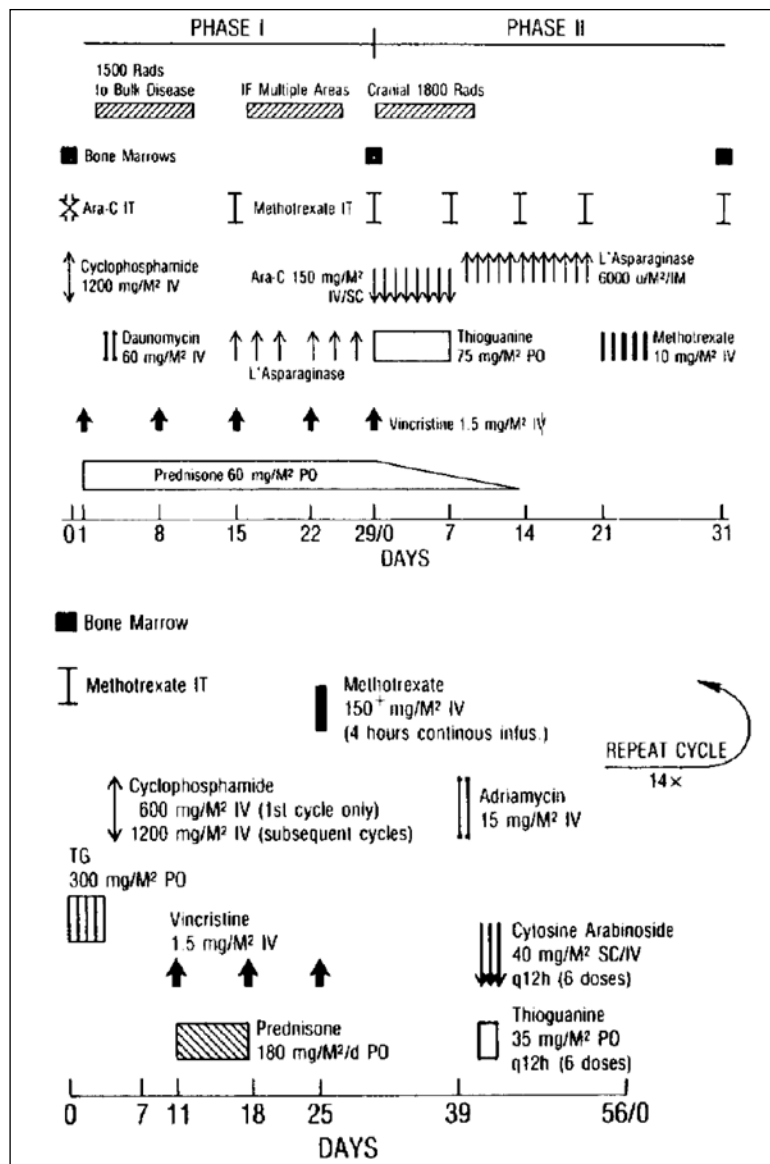
W celu poprawy wyników u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami złego rokowania oraz uniknięcia poważnej toksyczności u pacjentów z korzystnymi czynnikami rokowania, utworzono nową grupę średniego ryzyka (IR) (tab. I).

Cel

Celem niniejszego badania retrospektywnego było porównanie wyników leczenia ALL u dzieci leczonych w latach



Rycina 1. Schemat programu ALL BFM-90 [12]



Rycina 2. Schemat programu New York [15]

Tabela I. Kryteria prognostyczne i stratyfikacja do grup ryzyka dzieci z ALL leczonych według ALL-BFM 90 i ALL IC-BFM 2002

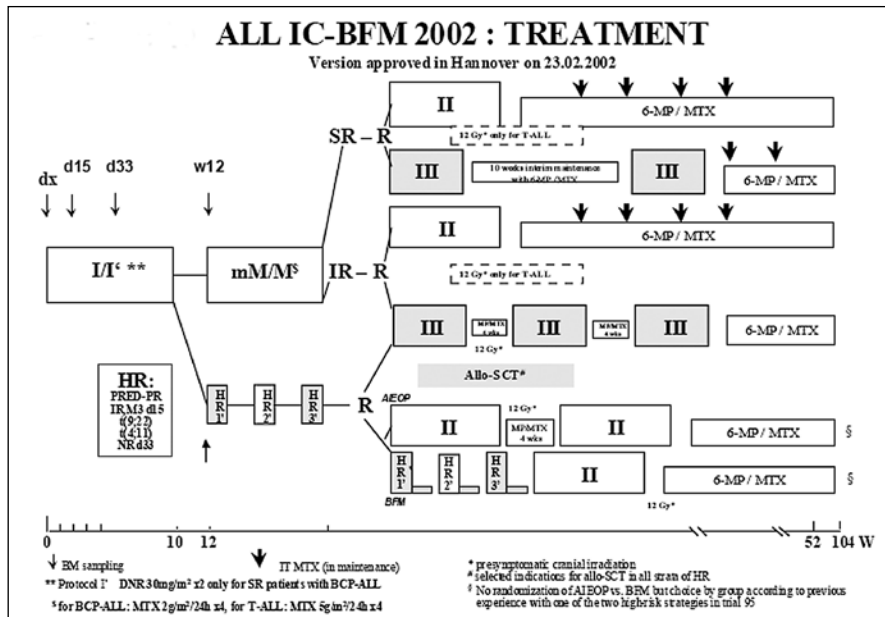
Grupa ryzyka	ALL-BFM 90	ALL IC-BFM 2002
Standardowe ryzyko	Wszystkie ALL z wyj. B-ALL Wiek powyżej 1 rż. i poniżej 18 rż. WBC < 50 000/μl PGR*	Wiek powyżej 1 rż. i poniżej 6 rż. WBC < 20 000/μl < 1000 blastów/μl w 8. dobie leczenia
Pośrednie ryzyko	—	Wiek powyżej 1 rż. i poniżej 6 rż. i/lub WBC > 20 000/μl < 1000 blastów/μl w 8. dobie leczenia
Wysokie ryzyko	WBC > 50 000/μl PPR**	Translokacja t(9;22) [BCR/ABL] lub t(4;11) [MLL/AF4] > 1000 blastów/μl w 8. dobie leczenia W 33. dniu leczenia szpik M2 lub M3 W 15. dniu leczenia szpik M3 w grupie IR

*PGR — steroidowrażliwość (liczba blastów we krwi obwodowej < 1000/μl w +8. dniu leczenia)

**PPR — steroidooporność (liczba blastów we krwi obwodowej > 1000/μl w +8. dniu leczenia)

M2 — 5–25% blastów w szpiku

M3 — więcej lub równo 25% blastów w szpiku



Rycina 3. Schemat programu ALL IC BFM-2002 [5]

1994–2001 zgodnie z protokołem ALL BFM-90/New York oraz u dzieci leczonych w latach 2002–2007 zgodnie z protokołem ALL IC-BFM 2002.

Pacjenci i metody

W latach 1994–2001 u 103 dzieci (48 dziewcząt, 55 chłopców) w wieku 1–18 lat rozpoznano ALL. Zgodnie z obowiązującymi kryteriami, pacjentów podzielono na grupy SR (n = 69; Grupa I-1) i HR (n = 34; Grupa II-1) (tab. I) i leczono odpowiednio według programu ALL BFM-90 i New York [7].

W latach 2002–2007 u 96 dzieci (45 dziewcząt, 51 chłopców) rozpoznano ALL. Pacjentów zakwalifikowano do jednej z trzech grup ryzyka, tj. SR (n = 21), IR (n = 39) i HR (n = 36; Grupa II-2) i leczono zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 [8]. Kryteria włączenia do grup SR i HR zgodnie z ALL

IC-BFM 2002 były podobne do kryteriów dla SR zgodnie z ALL BFM-90 i dlatego w niniejszej pracy pacjentów tych analizowano łącznie (n = 60; SR + IR; Grupa I-2). Kryteria kwalifikujące do grupy wysokiego ryzyka, zgodnie z protokołem New York, były podobne do kryteriów użytych w programie ALL IC-BFM 2002 (tab. I). Charakterystykę obu analizowanych grup przedstawiono w tabeli II. Mediana czasu obserwacji wyniosła w obu badanych grupach 50 miesięcy.

Analiza statystyczna

Ocenę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu chi-kwadrat i testu U Manna-Whitneya. Do analizy przeżycia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera i test logarytmiczny rang. Dla znaczenia statystycznego przyjęto prawdopodobieństwo błędu alfa równe 0,05. Dane przetworzono

Tabela II. Charakterystyka pacjentów

	1994–2001 (ALL BFM-90/ /New York)	2002–2007 (ALL IC-BFM 2002)
Liczba pacjentów	103 pacjentów (48 dziewczynek, 55 chłopców)	96 pacjentów (45 dziewczynek, 51 chłopców)
Wiek		
Zakres	1–17 lat	1–18 lat
Mediana	5 lat	5 lat
Grupy ryzyka		
SR (SR+IR)	69 pacjentów	60 pacjentów
HR	34 pacjentów	36 pacjentów
Okres obserwacji		
Zakres	14–81 miesięcy	12–73 miesięcy
Mediana	50 miesięcy	50 miesięcy

i przeanalizowano w programie Statistica wersja 6.0. Jako punkty końcowe przeanalizowano następujące czynniki: osiągnięcie remisji, zgonu w wyniku powikłań leczenia, ALL oporną na leczenie i wznowę ALL.

Wyniki

Uzyskanie remisji

Pierwszą całkowitą remisję (I CR) o czasie uzyskano u 65/69 (94,2%) dzieci w Grupie I-1 i u 59/60 (98,3%) dzieci w Grupie I-2 ($p = 0,225$) oraz u 29/33 (87,9%) dzieci w Grupie II-1 i u 32/35 (91,4%) dzieci w Grupie II-2 ($p = 0,632$). Opóźnioną całkowitą remisję uzyskano u 4/69 (5,8%) dzieci w Grupie I-1 i 1/60 (1,7%) dzieci w Grupie I-2, jak również u 4/33 (12,1%) dzieci w Grupie II-1 i u 3/35 (8,6%) dzieci w Grupie II-2.

Zgony w wyniku powikłań leczenia

Wśród dzieci leczonych w latach 1994–2001 zgon w wyniku powikłań leczenia zaobserwowano u 2/102 (2,0%) dzieci w 1. i 24. miesiącu leczenia. U pacjentów leczonych w latach 2002–2007 zgon w wyniku powikłań leczenia wystąpił u 4/95 (4,2%) ($p = 0,256$) dzieci w 1., 3., 16. i 24. miesiącu leczenia. Poza jednym zgonem (1,7%) w Grupie I-2 wszystkie pozostałe zgony wystąpiły w grupach HR, tj. 2/33 (6,1%) u dzieci z Grupy II-1 i 3/35 (8,6%) z Grupy II-2.

ALL oporna na leczenie

Pierwotną progresję ALL przed uzyskaniem remisji zaobserwowano u jednego (2,9%) dziecka z Grupy II-1 i jednego (2,8%) z Grupy II-2. Obaj pacjenci zakwalifikowani byli do grupy HR.

Wznowy

Wśród pacjentów leczonych w latach 1994–2001 wznowa choroby wystąpiła u 13/102 (12,7%) dzieci, w tym 6/69 (8,7%) wznów w Grupie I-1 i 7/33 (21,2%) wznów w Grupie II-1, z przewagą izolowanych wznów szpikowych (BM),

tj. 5/6 (83,3) w grupie SR i 5/7 (71,4) w grupie HR. Ponadto w grupie SR rozpoznano jedną mieszaną wznowę szpikowo-mózgową (BM-CNS), natomiast w grupie HR odnotowano jedną izolowaną wznowę mózgową (CNS) i jedną mieszaną wznowę szpikowo-jądrową.

U dzieci leczonych w latach 2002–2007 wystąpiło 10/95 (10,5%) wznów choroby, w tym 6/60 (10,0%) w Grupie I-2 i 4/35 (11,4%) w Grupie II-2. Wśród nich były 3/6 (50%) izolowane wznowy szpikowe i 3/6 (50%) mieszane wznowy szpikowo-mózgowe w grupie SR+IR oraz 2/4 (50%) izolowane wznowy szpikowe i 2/4 (50%) wznowy mózgowe w grupie HR.

Występowanie wznów w grupie HR leczonej zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 było znacznie rzadsze niż u dzieci w grupie HR leczonych zgodnie z programem New York ($p = 0,046$), podczas gdy u dzieci przydzielonych do grup SR (SR+IR) nie było znaczącej różnicy w częstości występowania wznów choroby ($p = 0,693$).

Przeżycie wolne od objawów choroby

U dzieci leczonych w latach 1994–2001 prawdopodobieństwo przeżycia 50 miesięcy bez objawów białaczki (pLFS) z grupy SR wyniosło 86,6%, natomiast u dzieci w grupie SR+IR leczonych w latach 2002–2007 wyniosło 88,4% ($p = 0,847$). U dzieci z grup HR, pLFS wyniosło odpowiednio: 66,3% u dzieci leczonych w latach 1994–2001 i 80,4% u dzieci leczonych w latach 2002–2007 ($p = 0,203$).

Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń

Prawdopodobieństwo przeżycia 50 miesięcy wolne od niekorzystnych zdarzeń (pEFS) wyniosło 86,6% w grupie SR leczonych według protokołu ALL BFM-90 i 85,6% w grupie SR+IR leczonej według ALL IC-BFM 2002 ($p = 0,237$); natomiast w grupach HR wyniosło 61,6% u pacjentów leczonych zgodnie z programem New York i 78,3% u pacjentów leczonych zgodnie z ALL IC-BFM 2002 ($p = 0,047$).

Dyskusja

Tradycyjnie, za najbardziej przydatne czynniki prognostyczne w dziecięcej ALL uważano wiek dziecka w momencie rozpoznania choroby, liczbę leukocytów we krwi obwodowej (WBC) i reakcję na wstępne leczenie kortykosteroidami. Stanowiły one podstawę przydziału pacjentów do grup standardowego i wysokiego ryzyka [2, 6]. Dalsze badania wykazały jednak inne czynniki prognostyczne, takie jak nieprawidłowości genetyczne (translokacje t(9;22) lub t(4;11)) czy uzyskanie remisji o czasie, tj. w dniu +33 leczenia indukującego remisję [3, 9]. W efekcie, w ostatnim dziesięcioleciu definicje kryteriów SR, IR i HR stratyfikacji do grupy terapeutycznej uległy zmianie, co doprowadziło do poprawy odsetka wyleczeń do ponad 80% [7, 11]. Obecnie, by uzyskać dalszą poprawę, wszystkie starania mają na celu indywidualizację leczenia i dopasowanie terapii do

rodzaju ALL, genotypu pacjenta i reakcji na leczenie, którą odzwierciedla poziom choroby resztkowej (MRD) mierzonej przy użyciu metod molekularnych lub cytofluorometrii wieloparametrowej.

Opracowany niedawno protokół ALL IC-BFM 2002 wprowadza nową grupę terapeutyczną, grupę IR, czego efektem jest zmniejszenie intensywności leczenia określonej grupy pacjentów bez pogarszania wyników leczenia ALL dzięki dostosowaniu intensywności leczenia do dokładniej określonych grup ryzyka.

W niniejszym badaniu najczęstszą przyczyną niepowodzenia leczenia była wznowa choroby, którą zaobserwowano u 13,8% i 11,0% dzieci leczonych odpowiednio zgodnie z programem ALL BFM-90/New York i ALL IC-BFM 2002. Wznowa występowała znacznie częściej w grupie HR, leczonej zgodnie z programem New York (21,2% pacjentów) niż w grupie SR, leczonej zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 (11,4% pacjentów). Co interesujące, występowanie różnych typów nawrotów było inne w każdej z badanych grup SR. Oznacza to, że u dzieci leczonych w latach 1994–2001 występowały głównie wznovy szpikowe (odnotowano tylko jedną wznowę szpikowo-mózgową), zaś natomiast u dzieci leczonych w latach 2002–2007 częstość występowania wznów szpikowych i szpikowo-mózgowych była jednakowa. Podobną częstość występowania wznów szpikowych opisał Arico i wsp. [6] i Einsiedel i wsp. [9] u dzieci leczonych zgodnie z programem ALL BFM-90. Należy też podkreślić, że w grupie SR, leczonej zgodnie z ALL BFM-90, nie stwierdzono izolowanych wznów mózgowych. Przyczyny tych różnic nadal są niejasne. Częstsze występowanie wznów mózgowych wśród dzieci zakwalifikowanych do grupy SR leczonych zgodnie z ALL IC-BFM 2002 może wynikać ze zmniejszonej dawki dożylnego metotreksatu (HD-MTX) [6, 12, 13]. Stanowi to również wyjaśnienie braku wznów mózgowych w grupie leczonej przy użyciu HD-MTX (SR z ALL BFM-90). Można więc wnioskować, że dawka metotreksatu 5,0 g/m², a nie 2,0 g/m², dawała skuteczną ochronę przed wznowami mózgowymi u dzieci z ALL [7].

W niniejszym badaniu nie stwierdzono różnicy w występowaniu wczesnych zgonów spowodowanych powikłaniami leczenia w porównywanych grupach pomimo tego, że w grupie pacjentów leczonych w latach 1994–2001 leczenie było bardzo intensywne. Odległe następstwa leczenia w omawianej grupie nie zostały jeszcze przeanalizowane. Zmniejszenie intensywności leczenia nie pogorszyło wyników leczenia ALL u dzieci, ale mogło przyczynić się do częstszego występowaniem wznów mózgowych u dzieci leczonych zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002.

U pacjentów leczonych zgodnie według ALL IC-BFM 2002 zaobserwowano wyższy odsetek remisji o czasie i rzadsze ogólne występowanie wznów białaczki (poza nawrotami mózgowymi), zwłaszcza w grupie HR oraz rzadsze

występowanie zgonów spowodowanych samym leczeniem. W związku z tym prawdopodobieństwo EFS w ciągu 50 miesięcy wyniosło 85,6% w grupie SR, czyli było porównywalne z odsetkiem osiągniętym przy zastosowaniu programu ALL BFM-90 (86,6%), i 78,3% u dzieci z grupy wysokiego ryzyka, czyli było znacznie niższe niż u dzieci z grupy HR leczonych według programu New York (61,6%). Podobny pEFS wykazał Schrappe i wsp. [12], natomiast Laks i wsp. [14] i Arico i wsp. [6] opisali znacznie niższe wartości. Różnice te mogą wynikać z małej grupy pacjentów w naszym badaniu.

Podsumowując, analiza wykazała, że program ALL IC-BFM 2002 pozwolił uzyskać poprawę wyników leczenia dziecięcej ALL, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Lepsze wyniki u pacjentów leczonych według ALL IC-BFM 2002 mogą wynikać z bardziej zindywidualizowanego przydziału do grup ryzyka na podstawie czynników zarówno klinicznych, jak i genetycznych.

Obecnie, nawet przy użyciu czynników genetycznych do stratyfikacji pacjentów do różnych grup terapeutycznych, dostrzega się różnice w odpowiedzi na leczenie w poszczególnych grupach [14, 15]. Z tego powodu w najbliższej przyszłości jednym z najważniejszych czynników prognostycznych będzie poziom MRD w określonych punktach czasowych leczenia, co umożliwi dalszą poprawę wyników leczenia u dzieci z ALL.

Wnioski

Występowanie remisji o czasie, zgonów w wyniku powikłań leczenia i oporności ALL na leczenie było w analizowanych grupach porównywalne.

Częstość występowania wznów u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka była znacznie niższa u pacjentów leczonych według programu ALL IC-BFM 2002, niż u do pacjentów leczonych według programu New York ($p = 0,046$).

U dzieci leczonych według programu ALL BFM-90 zaobserwowano istotnie mniej wznów mózgowych i nie obserwowano wznów jądrowych.

U dzieci z grup SR pEFS było porównywalne, natomiast w grupach HR pEFS było istotnie wyższe u pacjentów leczonych zgodnie z ALL IC-BFM 2002, niż u pacjentów leczonych według programu New York ($p = 0,047$).

U dzieci w grupie HR, leczonych zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002, osiągnięto znaczną poprawę wyników leczenia.

Lek. Olga Zajac-Spychała

*Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej
II Katedra Pediatrii UM w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
e-mail: olga_zajac@wp.pl*

Otrzymano: 25 sierpnia 2010 r.

Przyjęto do druku: 7 października 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M i wsp. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Oct 7. [Epub ahead of print].
2. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043.
3. Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 149–165.
4. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B i wsp. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia consortium study. *J Clin Oncol* 2009 Oct 19. [Epub ahead of print].
5. ALL IC-BFM 2002. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia 2002.
6. Aricò M, Valsecchi MG, Conter V i wsp. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* 2002; 100: 420–426.
7. Derwich K, Wachowiak J, Kaczmarek-Kanold M i wsp. Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej grupy standardowego ryzyka (ALL-SR) u dzieci z zastosowaniem wysokich dawek metotreksatu (HD-MTX 5,0 g/m²) — 11 lat doświadczeń Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Przegl Lek* 2006; 63: 7–10.
8. Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S i wsp. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008; 22: 989–997.
9. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R i wsp. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7942–7950.
10. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C i wsp. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366: 635–642.
11. Hill FG, Richards S, Gibson B i wsp. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172). *Br J Haematol* 2004; 124: 33–46.
12. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD i wsp. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310–3322.
13. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG i wsp. Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munster-based intensive chemotherapy: the Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2497–2502.
14. Laks D, Longhi F, Wagner MB i wsp. Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial. *J Pediatr* 2003; 79: 149–158.
15. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC i wsp. Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T-cell phenotype or other poor prognostic features: randomized controlled trial from the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998; 82: 600–612.