

A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia kezelésében elért hazai eredmények

Magyarosy Edina

és a Magyar Gyermekorvos Társaság Gyermekonkológiai Szekciója*

Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

1990-95 között 362 gyermekkori akut limfoblasztos leukémiás beteget kezelt a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport az ALL-BFM 90 protokoll alapján, melynek módosított formáját 1995 óta használjuk és ennek révén 257 beteget kezeltünk. Az alacsony és közepes rizikójú csoportokban a két protokoll használata hasonló eredménnyel járt. Ugyanakkor a magas rizikójú betegcsoportban az ALL-BFM 95 protokoll hatékonyabbnak bizonyult és 10%-os túlélés-javulást eredményezett a teljes beteganyag tekintetében. Eredményeink 10-15%-kal maradnak el a nyugat-európai átlagtól, aminek oka a korai halálozások még mindig viszonylag magas aránya (8-9%). Eredményeink javulása a diagnosztika fejlesztésétől és a terápia-rezisztens nagy rizikójú betegcsoport kezelési módjának további fejlesztésétől remélhető. *Magyar Onkológia 44:255-259, 2000*

The Hungarian Pediatric Oncology Study Group treated 362 acute lymphoblastic leukemia patients between 1990 and 1995 using the the ALL-BFM 90 protocol. The modified protocol, ALL-BFM 95, was used later to treat 257 patients. The two protocols were similarly successful to treat low and medium risk cases. However, the ALL-BFM 95 protocol was more efficient to treat high risk patients and resulted in 10% increase in survival. The Western-European results are superior by 10-15% compared to the Hungarian data mainly due to the relatively high proportion of the early death in Hungary. Improvement of these data can only be expected from the development of the diagnostic potentials and from further improvement of treatment of the high risk patients. *Magyarosy E, Hungarian Pediatric Oncology Study Group. Hungarian experience in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hungarian Oncology 44:255-259, 2000*



Bevezetés

A malignus tumorok nem gyakoriak gyermekkorban, 100 000 gyermekre mintegy 15 új tumoros megbetegedés esik évente. Jelentőségük mégis igen nagy, hiszen a daganatok a gyermekkori halálozásban a második helyen állnak a bal esetek után. A gyermekkori malignus megbete-

gedések közül a leukémia a leggyakoribb, az összes malignitás 35%-át teszi ki. A leukémiák döntő többsége az akut limfoblasztos leukémia típusába tartozik (kb. 80%), ezután a gyakorisági sorrendben az akut mieloid (kb. 15%) és a krónikus mieloid leukémia (kb. 0,5%) következik. Krónikus limfoblasztos leukémia csak kivételesen fordul elő gyermekkorban.

* Bartyik K, Megyeri P, Virág I (SZE Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged), Békési A. (Bethesda Gyermekkorház, Budapest), Kajtár P, Kardos M (PE Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs), Magyarosy E, Apjok E, Marosi A, Zimonyi I (Heim Pál Gyermekkorház, Budapest), Masát P (Vas megyei Markusovszky Kh. Gyermekosztály, Szombathely), Nagy K, Hunyadi K, Velkey L (Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc), Oláh É, Kiss Cs (DE Gyermekgyógyászati Klinika, Debrecen), Rényi I, Benyó G (SE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest), Schuler D, Kovács G, Babosa M, Török Sz., Koós R., Borsi J (SE II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest), Szokolai V, Péter Gy (Madarász u-i Gyermekkorház, Budapest)

Közlésre érkezett: 2000. október 20.
Elfogadva: 2000. november 2.

Levelezési cím: dr. Magyarosy Edina, Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorháza, 1089 Budapest, Üllői út 86. Tel: 333-7140, Fax: 209-5279, e-mail: tapolcai@sztaki.hu

Az elmúlt negyed század rendkívül lényeges változást hozott az akut limfoblasztos leukémiás gyermekek kezelésében is. A 60-as évek végén és a 70-es évek elején egy sor új citosztatikum jelent meg, amelyek jelentős része hatásosnak bizonyult a leukémiában. A kezdeti monoterápia helyett egyre inkább teret hódított a kombinált kemoterápia és egyre több gyermek került remisszióba (70-80%). Kezdetben a remissziók nem tartottak túlságosan hosszú ideig, néhány hónapon belül idegrendszeri és szisztémás recidíva jelentkezett, később bevezették az ún. meningeális prevenciót. Ennek során a koponya kobaltbesugárzása és az intrathecalisan adott metotrexát (MTX) révén a vér-agy-gáttal védett leukémiás sejtek is elpusztíthatókká váltak és a meningeális visszaesések száma csökkent. A központi idegrendszeri profilaxist követő fenntartó kezelés csökkentette a recidívák számát a reziduális leukémiás sejtek számának csökkentése révén. A kombinált terápia ilyen alkalmazása először tette lehetővé, hogy akut limfoblasztos leukémiás (ALL) gyermekek felénél hosszán tartó remissziót ill. gyógyulást érjenek el (13, 12).

A jelen közlemény célja, hogy a Gyermekonkológiai Szekció elmúlt kilenc évének eredményeit ismertesse az akut limfoblasztos leukémiá kezelésében.

nyeit ismertesse az akut limfoblasztos leukémiá kezelésében.

Beteganyag és módszerek

1990 januárja és 1999 decembere között **619** új akut limfoblasztos leukémiás gyermeket diagnosztizáltunk Magyarországon. 1990-95 között **362** beteget az ALL-BFM 90-es (11), 1995-1999 között **257** beteget az ALL-BFM 95-ös protokoll szerint kezeltünk. Az ALL-BFM 90-es és ALL-BFM 95-ös protokollok a Berlin, Frankfurt és Münster városok gyermekonkológiai klinikái által kezdeményezett nemzetközi munkacsoport (Magyarország is tagja) által kidolgozott protokollok. A BFM munkacsoport a gyermekkori malignus betegségek kezelésére vonatkozó protokollok kidolgozásán túl folyamatosan értékeli és ellenőrzi azok használatát, illetve újabb verziók kibocsátásával módosítja azokat.

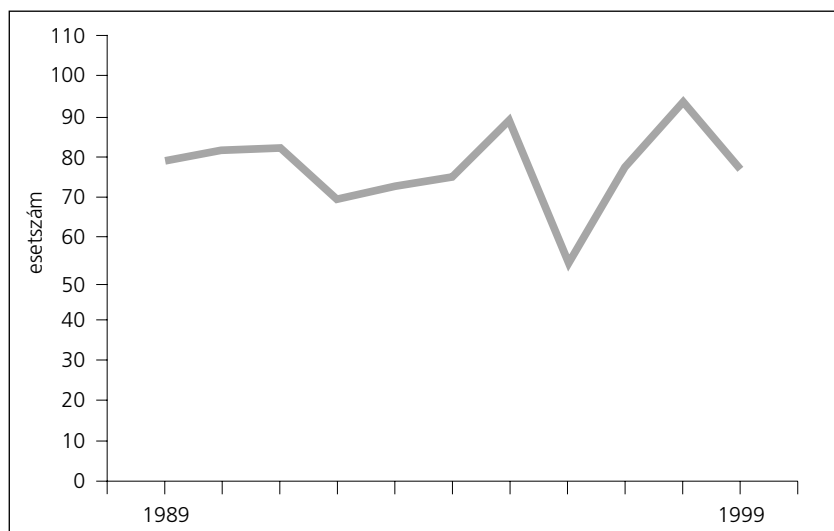
A gyermekkori leukémiás megbetegedések számának változásait mutatja az *1. ábra* az elmúlt években (1).

Diagnosztika

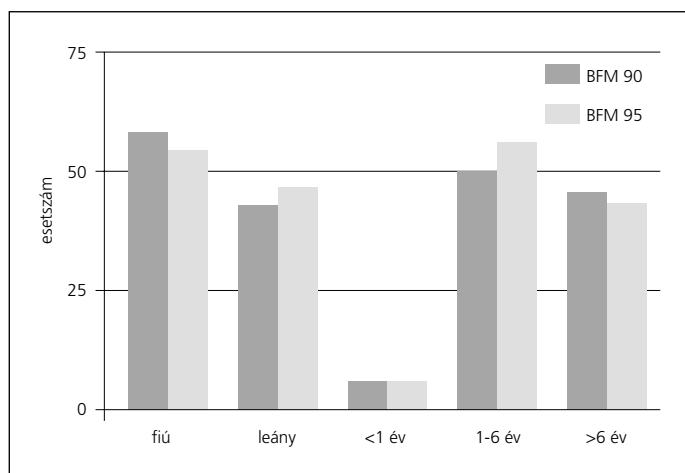
A leukémiás betegek ellátása olyan speciális centrumokban történik (Magyar Gyermekorvos Társaság Gyermekonkológiai Szekciója), ahol a diagnosztikus vizsgálatok elvégzésére az alábbi feltételek adottak:

- teljes vérkép, perifériás vérkenetek citomorfológiai vizsgálata,
- kromoszóma-vizsgálat perifériás vérből, sejtstimulálás nélkül ill. stimulálás után,
- perifériás vér flow cytometriás vizsgálata (DNS-tartalom, ploiditás, kinetika),
- perifériás vérsejtek immunfenotipizálása,
- csontvelő-aspiratio, csontvelői kenetek citomorfológiai vizsgálata,
- csontvelői sejtek (a leukémiás blasztok) immunfenotipizálása (immuncitokémiai vagy flow cytometriás módszerrel),
- csontvelői sejtek flow cytometriás vizsgálata (DNS-tartalom, ploiditás, kinetika) (8),

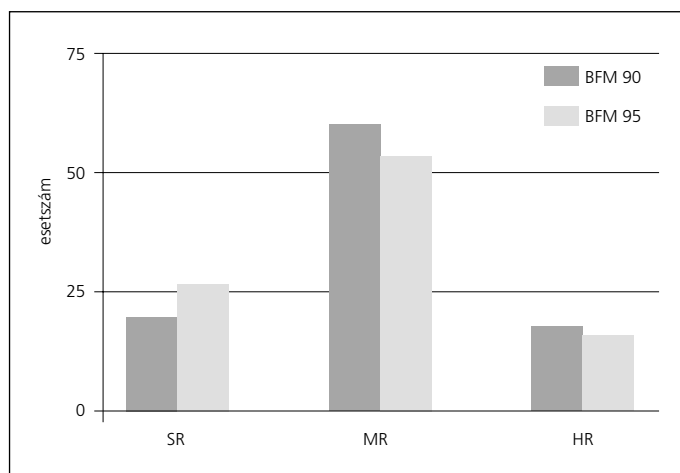
1. ábra. ALL-es esetek előfordulása Magyarországon 1989 és 1999 között 18 év alatt.



2.a. ábra. ALL-es esetek kor és nem szerinti megoszlása az ALL-BFM 90 és 95 protokollban.



2.b. ábra. ALL-es esetek megoszlása rizikócsoport szerint az ALL-BFM 90 és 95 protokollokban.



- csontvelői sejtek citogenetikai vizsgálata direkt kenetben ill. tenyésztés után (FISH),
- csontvelőbiopszia, csontvelőmetszet hisztológiai vizsgálata,
- lumbalpunkció, liquorcitológiai vizsgálat,
- egyes központokban molekuláris biológiai vizsgálatok: immunglobulin génátrendeződés, T-sejt receptor génátrendeződés kimutatása csontvelőből és perifériás vérből PCR módszerrel (10).

Terápia

A leukémiák indukciós kezelésének célja a remisszió létrehozása és annak fenntartása, a tumortömeg agresszív kezelésével eltüntetni a klinikailag észlelhető sejtömeget. A konszolidációs kezelés során az indukciós fázist túlélő 10^8 - 10^9 leukémiás sejtszám további csökkentése a cél. A fenntartó kezelés a megmaradt leukémiás sejtek elpusztítására törekszik, azzal a céllal, hogy a szövetek repopulása ne történjen meg.

A betegeket három terápiás csoportba soroljuk: átlagos (standard) rizikójú (SR), közepes rizikójú (MR) és magas rizikójú (HR) csoportba. A besorolás a következő kritériumokon alapul

- leukocitaszám a vérben a diagnózis felállításakor,
- életkor,
- Prednisolonra adott válasz – leukémiás sejtek száma a vérben a kezelés 8. napján $1000/\text{mm}^3$ alá csökken (3, 4),
- remissziós státusz (blasztszám a csontvelőben 5% alatti) a kezelés 33. napján,
- kromoszomális transzlokáció t[9,22], illetve BCR/ABL rekombináció,
- kromoszomális transzlokáció t[4,11], illetve MLL/AF4 rekombináció,
- immunológia (T-sejtes fenotípus a beteg SR csoportba való besorolásának kizáró kritériuma).

A rizikócsoportba való besorolás szempontjai eltérőek az elmúlt évtizedben használt két protokoll esetében. Az ALL-BFM 90-es protokollban a

kezdeti blasztszám (5), lép-, májmegnagyobbodás, az életkor, a Prednisolonra adott válasz (2, 3, 4) voltak a legfontosabb kritériumok a besorolásnál. Az ALL-BFM 95-ös protokoll az életkort, a kezdeti fehérvérsejtszámot és a prednisolonra adott választ veszi figyelembe, míg a tumortömeg nagyságát nem (14).

A leukémiák kezelése folyamatosan adott kombinált citosztatikus terápia, mely a következő főrészekből áll:

Indukció: időtartama 8 hét.

Alkalmazott gyógyszerek: Vincristin, Daunorubicin, L-Asparaginase, Prednisolon, Cyclophosphamid, Cytosinarabinosid, 6-Mercaptopurin.

Változás az ALL-BFM 95-ös protokollban:

- 25%-os Anthracyclin redukció az SR csoportban az indukcióban (11),
- az Asparaginase dózisének csökkentése az indukcióban,
- G-CSF profilaktikus adása az összes HR csoportba tartozó betegnél,
- a kemoterápia intenzívebbé tétele a HR csoportban a HR-1, HR-2 blokkok változtatásával és a konszolidáció bevezetésével.

Konszolidáció (6): időtartama 8 hét.

Nagy dózisú Methotrexate kezelés 4 alkalommal, 2 hetente, 6-mercaptopurin.

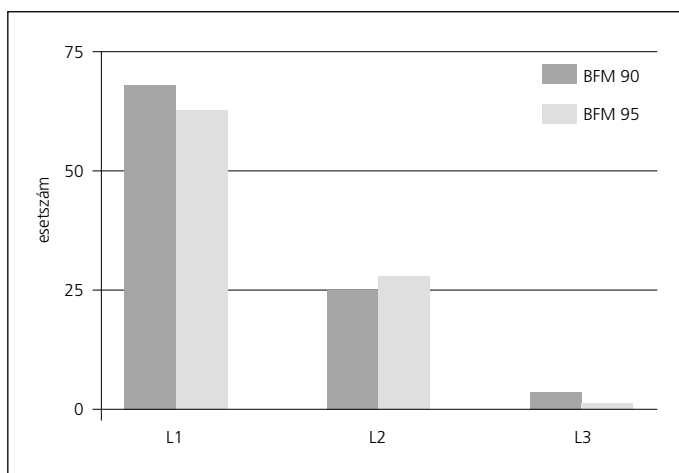
Intenzifikáció: időtartama 6 hét.

Alkalmazott gyógyszerek: Vincristin, Adriamycin

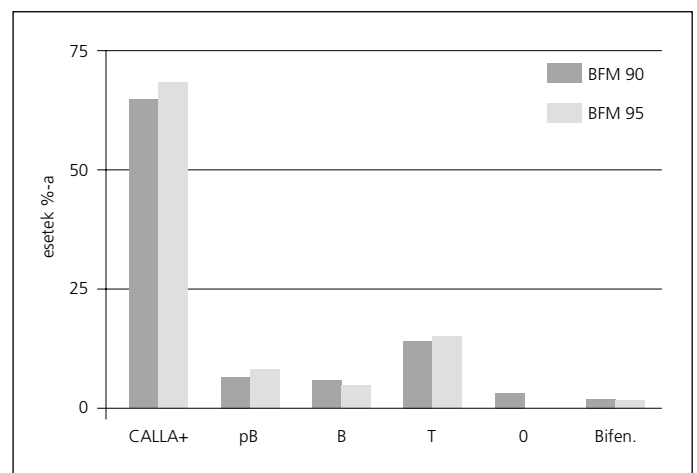
1. táblázat.
ALL-es betegek megoszlása remisszió és indukcióban történt elhalálozás szerint

	ALL-BFM 90	ALL-BFM 95
Összes beteg	362	257
Remisszióba került %	88,1	90,6
Indukcióban meghalt beteg %	8,1	7,4
Halál oka		
Progresszió %	34	36
Infekció %	47	64
Egyéb %	19	0

3.a. ábra. ALL-es esetek megoszlása morfológia alapján az ALL-BFM 90 és 95 protokollokban.



3.b. ábra. ALL-es esetek megoszlása az immunfenotípus alapján az ALL-BFM 90 és 95 protokollokban. (pB = pre-B sejtes)



cin, L-Asparaginase, Dexamethason, Cyclophosphamid, Cytosinarabinosid, 6-Thioguanin.

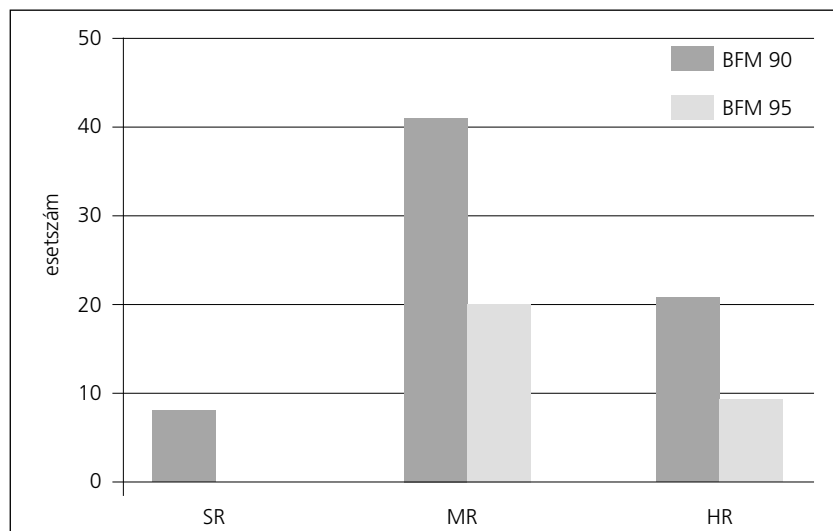
Központi idegrendszeri profilaxis

Intrathecalis Methotrexat, 11 alkalommal 2 hetente, „high risk” csoportban Methotrexat, Cytosinarabinosid, Prednisolon hármas kombinációja, a teljes agykoponya besugárzása: 12 Gy, időtartama: 2 hét.

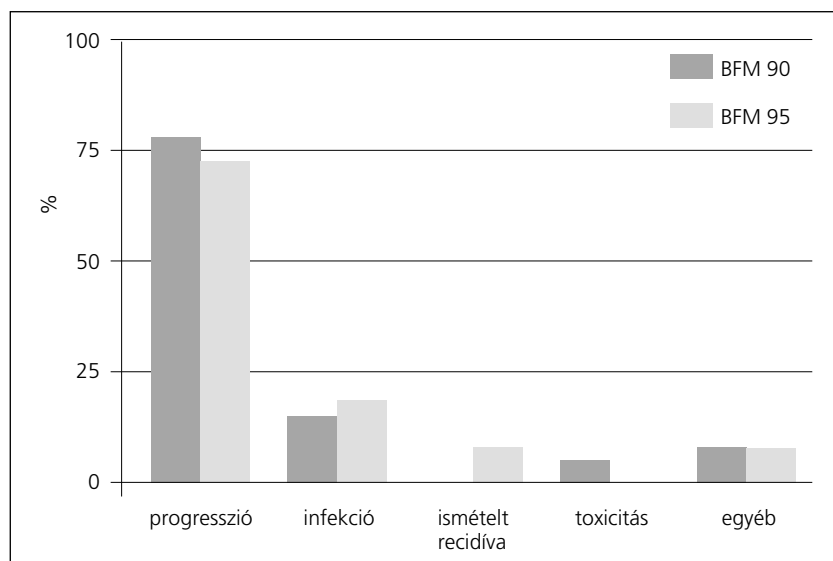
2. táblázat.
ALL-es betegek megoszlása a recidíva helye szerint

	ALL-BFM 90	ALL-BFM 95
Betegszám	69	30
Csontvelő %	79,7	56,6
Idegrendszer %	7,2	6,6
Here %	5,7	0
Többszörös %	6,0	36,8
Szem %	1,4	0
Diagnózis és recidíva között eltelt átlagos idő (nap)	699	383

4. ábra. Recidívák megoszlása rizikócsoportok szerint az ALL-BFM 90 és 95 protokollokban.



5. ábra. A recidívákban bekövetkezett elhalálozás okai az ALL-BFM 90 és 95 protokollokban.



Változás az ALL-BFM 95-ös protokollban:

- koponyabesugárzás mellőzése, kivéve a T-ALL-es, a magas rizikójú csoportba tartozó és az iniciális központi idegrendszeri érintettségű betegeket (2, 5,11).

Fenntartó kezelés: időtartama 1,5 év.

Gyógyszerei: 6-Mercaptopurin, Methotrexat.

Változás az ALL-BFM 95-ös protokollban:

- az SR csoportba tartozó fiúbetegek fenntartó terápiájának meghosszabbítása 12 hónappal,
- a Dexamethason és Vincristin reindukciós lökésterápia (6 alkalommal) randomizált vizsgálata az MR csoport fenntartó terápiájában.

Eredmények

A két protokollal kezelt betegek nem, korcsoport (2.a. ábra) és rizikó csoport (2.b. ábra) szerinti megoszlása hasonló és az irodalmi adatoknak megfelelően a leukémia fiúknál és 1-6 év közötti életkorban gyakoribb.

Hasonlóképpen, a leukémiák morfológiája és immunfenotípusa szerinti megoszlásban sem találtunk lényeges eltérést a két protokoll beteganyagában (3.a, b. ábrák), az L₁ forma gyakoribb, mint az L₂ és az L₃. Ez utóbbi ritkán fordul elő és kezelése speciális módon történik. Az immunológiai vizsgálatok során a jó prognózisú pre-B-sejtes CALLA-pozitív leukémia a leggyakoribb forma (3.b. ábra). Az értékelhető citogenetikai vizsgálatok száma az évek során emelkedett, így ezek prognosztikai jelentősége előtérbe került.

Az ALL-BFM 95-ös protokollal kezelt betegek remissziós rátája (90,6%) valamivel magasabb az előző protokollhoz viszonyítva (88,1%). Az össz-túlélés javulása a két csoport között nem szignifikáns. A korai halálozás változatlanul magas, ami főleg az alacsony és közepes rizikójú csoportot érinti. A korai halálokok között a fertőzések, a tumor progressziója és a kezelés toxikus mellékhatásai szerepelnek (1. táblázat).

A terápia szövődésményei közül a leggyakoribb a citosztatikus szerek okozta súlyos citopénia és ennek következtében kialakult infekciók. A megfelelő szupportív kezeléssel, és az infekciók azonnali széles spektrumú illetve célzott antibiotikus kezelésével a fertőzések száma, illetve súlyossága csökkenthető. A kezelés alatt illetve a kezelés befejezését követően a legnagyobb gondot a recidívák megjelenése okozza. A recidívák előfordulási helye a két protokollban lényegi eltérést nem mutat. Az izolált csontvelői, here- és idegrendszeri recidívák, valamint ezek kombinációja az irodalmi adatoknak megfelelő gyakorisággal fordult elő anyagunkban. A 90-es protokollal kezelt betegekénél az összes recidivált esetek száma magasabb, mint a későbbi protokollnál, de a 95-ös protokollal kezelt betegek késői recidívájával még számolni lehet (2. táblázat).

Abszolút értékben a legtöbb recidíva a szteroidra jól reagálók csoportjában található. Ezeknél a visszaeső betegeknél mindaddig semmilyen recidíva-rizikóra utaló jegyet nem sikerült találni.

A recidivált betegek döntő többsége a közepes malignitású csoportban fordult elő (4. ábra). A recidivált betegeknek több mint a fele meghalt, és a halálokok között a folyamat progressziója a leggyakoribb (5. ábra).

A gyermekkori akut limfoblasztos leukémiában a túlélés emelkedésével és a kezelés intenzívebbé válásával egyre jobban előtérbe kerülnek a korai és késői mellékhatások. A két protokoll szerint kezelt betegeknek a leggyakoribb korai súlyos (WHO grade III-IV) toxikus szövődmények közül az epilepsziás roham (MTX), centrális kóma (VCR, Asparaginase), perifériás neuropathia (VCR), vérzéses pancreatitis (Asparaginase), steroid diabetes, anaphylaxia (Asparaginase), vese- és májtoxicitás, stomatitis ulcerosa említhetők meg (9). A késői szövődmények között azonban a legsúlyosabb a második tumor megjelenése (9).

Megbeszélés

Eredményeink azt mutatják, hogy az akut limfoblasztos leukémiával kezelt betegek 90%-ban remisszióba hozhatók (ALL-BFM 90-es 95-ös protokoll). Az alacsony és közepes rizikócsoportú betegeknek az össztúlélésben nincs szignifikáns különbség a két protokoll alkalmazása esetében. Szerencsére a kevésbé jó prognózisú „high risk” ágon kezelt betegek száma az összes ALL-es betegnek csak kevesebb, mint 20%-át teszi ki. A kemoterápia intenzívebbé válásával a magas malignitású csoportban az ALL-BFM 95-ös protokollal kezelt betegek eredményei jobbak. Az elemszámra való tekintettel messzemenő következtetés nem vonható le, ugyanakkor kimutatható az ALL-BFM 95 csoport mintegy 10%-os javulása a túlélés tekintetében. A közepes malignitású betegségek esetén a recidívák előfordulása mind a két kezelési protokollban magas. Az ALL-BFM 95-ös protokollban, a közepes malignitású betegek fenntartó kezelésénél alkalmazott randomizálás eredményéről az eltelt rövid idő miatt még nem lehet érdemben nyilatkozni. Mindazonáltal a hazai betegek esetében a túlélési és halálozási eredményeink jónak tekinthetők (3. táblázat).

Jelenlegi túlélési eredményeink mintegy 10%-kal maradnak el a nyugat-európai átlagtól, aminek oka meghatározóan a korai elhalálozások magas száma, amely 8-9% között van a nyugat-európai 1-2%-kal szemben (7). A korai elhalálozások magas száma több okra vezethető vissza, mint a környezeti tényezők, illetve az, hogy a betegek később kerülnek diagnózisra, vagy megfelelő kórházi osztályra. Amennyiben ezen javítani tudnánk, úgy túlélési eredményeink csak néhány százalékkal maradnának el a nyugat-európai átlagtól. A gyermekkori akut limfoblasztos leukémia gyógyíthatóságának további javulása azonban csak a diagnosztikus eszközök kiszélesítésétől (a molekuláris technológiák szélesebb körű igénybevételétől) és a terápiaerezisztens, nagy rizikójú betegcsoport kezelési módjának további fejlesztésétől remélhető.

3. táblázat. A BFM protokollok alkalmazásának terápiai eredményei hazánkban

	ALL-BFM 90		ALL-BFM 95	
	Betegszám	%	betegszám	%
Él	252	69,6	203	79
Meghalt	110	30,4	54	21

Irodalom

1. Apjok E, Koós R, Borsi J, Schuler D, és a Gyermekleukémia Terápiás Munkacsoport. Leukémiás megbetegedések előfordulása és jellemző statisztikai sajátosságai a 0-18 éves korosztályban Magyarországon, az 1988 és 1992 közötti 5 éves periódusban. Népegészségügy 75:143-146, 1994
2. Arico M, Basso G, Mandelli F, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer 75:1684-1693, 1995
3. Berg H, van den Vet R, Ouden E, et al. Significance of lymphoblasts in cerebrospinal fluid in newly diagnosed pediatric acute lymphoblastic malignancies with bone marrow involvement: Possible benefit of dexamethasone. Med Pediatr Oncol 25:22-27, 1995
4. Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Pediatr Hemato-Oncol 17:1-12, 1995
5. Gilchrist GS, Tubergen DG, Sather HN, et al. Low numbers of CSF blasts at diagnosis do not predict for the development of CNS leukaemia in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia. J Clin Oncol 12:2594-2600, 1994
6. Land VJ, Shuster LL, Crist WM, et al. Comparison of two schedules of intermediate-dose methotrexate and cytarabine consolidation therapy for childhood B-precursor cell acute lymphoblastic leukaemia: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 12:1939-1945, 1994
7. Protocols and Committees Progress Reports of the 11th Annual Meeting of the International BFM Study Group, Groningen, The Netherlands, 2000
8. Rätei R, Sperling C, Karawajew L, et al. Immunophenotype and clinical characteristics of CD45-negative and CD45-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia. Ann Hematol 77:107-114, 1998
9. Rosso P, Terracini B, Fears TR, et al. Second malignant tumors after elective end of therapy for first cancer in childhood: a multicenter study in Italy. Int J Cancer 59:451-456, 1994
10. Schott G, Sperling C, Schrappe M, et al. Immunophenotypic and clinical features of T-cell receptor (TCR) gamma/delta+ T lineage acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 101: 753-755, 1998
11. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: result of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM - Study Group. Blood 95:3310-3322, 2000
12. Schuler D, és a Magyar Gyermekonkológiai Munkacsoport. A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat három éve (1994-1997). Gyermekgyógyászat 2:163-170, 1999
13. Schuler D. A magyar gyermekonkológia helyzete, eredményei és nemzetközi kapcsolatai. Magyar Onkológia 11:165-172, 1994
14. Tubergen DG, Cullen JW, Boyett JM, et al. Blasts in CSF with a normal cell count does not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: A Childrens Cancer Group Study. J Clin Oncol 12:273-278, 1994