

## PODSUMOWANIE

W latach 1986-2006 w Klinice Chemioterapii i Klinice Nowotworów Układu Chłonnego Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie leczono wg programów przeciwbiałaczkowych niemieckiej grupy ds. leczenia ostrych białaczek u dorosłych, GMALL 60 pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka/białaczki z prekursorowych limfocytów T (T-ALL/LBL). 52 pacjentów (87%) leczono po roku 1995. Grupę traktowano jako jednorodną ze względu na, jak wspomniano, wieloletnie ujęcie nomenklaturowe w klasyfikacji WHO chłoniaka i białaczki jako jednej jednostki kliniczno-patologicznej, z uwzględnieniem jednak pewnych odrębności prognostycznych i terapeutycznych dla pacjentów z ALL. Największa grupa 47 pacjentów (78%) była leczona wg programu GMALL 05/93 w latach 1995-2004. Wyjściowo ocenę fenotypu T-ALL/LBL na podstawie badania z zastosowaniem cytometrii przepływowej (FCM-flow cytometry) wykonano u 41 pacjentów. Na limfoblastach T-ALL/LBL najczęściej stwierdzano ekspresję antygenów CD7 (95%) i CD5 (80%). Częstość występowania pozostałych antygenów wynosiła: CD1a (47%), CD2 (69%), CD4 (54%), CD8 (56%), sCD3 (59%). Na podstawie stwierdzonej ekspresji antygenów pan-T podzielono chorych na trzy grupy wyrażone odpowiednio ekspresją 0-3, 4-5 lub 6-7 antygenów z panelu pan-T. Odsetek pacjentów w odpowiednich grupach wynosił 41%, 15% i 44%. Zgodnie z zaleceniem klasyfikacji WHO2008 rozpoznano u 10 pacjentów (24%) typ wczesny pro-T, u 6 pacjentów (15%) typ wczesny pre-T, u 20 (49%) typ cortical (korowy) i u 5 pacjentów (12%) typ medullary (rdzeniowy/późny/dojrzały). W odniesieniu do danych literaturowych prawie dwukrotnie częściej wystąpił podtyp wczesny 39%. Charakterystyka kliniczna opisanej grupy pozostaje w zgodzie z dostępnymi publikacjami dotyczącymi T-LBL/ALL, wskazując na młody wiek pacjentów (mediana 28 lat, 78% pacjentów <35 lat), dominację płci męskiej (73%), główną

lokalizację choroby w postaci zmiany w śródpiersiu przednio-górnym (95%), około 15-20% ryzyko zajęcia szpiku dla T-LBL oraz około 7% ryzyko zajęcia ośrodkowego układu nerwowego. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na indukcję był wysoki i wyniósł 98%. Na tym etapie leczenia 30 pacjentów uzyskało całkowitą remisję zmian (CR)50% i 29 pacjentów remisję częściową (PR)48%. Tylko jeden pacjent miał oporną chorobę i brak odpowiedzi na leczenie (SD)2%. Odpowiedź na indukcję była oceniana po zakończeniu 2 fazy indukcji tzn. zgodnie ze schematem programów po 8 tygodniach leczenia, ocena szpiku dodatkowo po 1 fazie indukcji tzn. po 4 tygodniach leczenia. W grupie 29 pacjentów, którzy po indukcji uzyskali PR w czasie dalszego leczenia konsolidującego, kolejnych 13 uzyskało CR. Ostatecznie na każdym etapie leczenia całkowitą remisję uzyskało 43 pacjentów (72%), średnio w czasie 50 dni leczenia (22-370), w tym 30 pacjentów (50%) CR po indukcji(wczesny CR) i 13 pacjentów (22%) po konsolidacji (późny CR). Dane literaturowe oraz doświadczenia własne z ostatnich lat, wskazują na potrzebę uwzględnienia w ocenie odpowiedzi na leczenie badania PET-CT z powodu istotnie często opisywanej w klasycznych badaniach radiologicznych CT zmiany rezydualnej w śródpiersiu. Kryterium remisji metabolicznej pozwoli uniknąć, jak się wydaje obecnie dodatkowej radioterapii na obszar zmian resztkowych co jest przedmiotem zainteresowania wielu grup badawczych. Mediana czasu obserwacji dla żyjących pacjentów wynosi 6,1 (2,1-15,4) lat. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w ciągu 5 lat dla całej grupy wyniosło 51% ( $\pm 6$ ). Mediana przeżycia całkowitego 5,3 lat. Nie zaobserwowano różnicy istotnej statystycznie przeżycia całkowitego pacjentów leczonych przed rokiem 1995 wg. GMALL 01/81 i 04/89 w porównaniu do programów GMALL 05/93 i 2004, 5-letnie OS odpowiednio 50%( $\pm 18$ ) i 51%( $\pm 7$ )  $p=0.91$ . W opracowaniu grupy GMALL z 2002 roku 5-letnie DFS i OS dla 45 pacjentów z T-LBL było niemal identyczne i wyniosło odpowiednio 62% i 51% [8]. Strategia leczenia oparta na intensywnej konsolidacji i włączeniu do programu allo-SCT pozwala uzyskać wieloletnie DFS i OS w granicach odpowiednio 62-71% i 63-70% [9, 10, 11, 91, 106, 112, 138]. Przeżycie

całkowite w zależności od rozpoznania T-ALL i T-LBL nie wykazało istotnych różnic, odpowiednio 5-letnie OS 40%(±11) i 57%(±8)  $p=0.18$ . Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby dla 43 pacjentów, którzy uzyskali CR wyniosło 68%(±8), co wskazuje na wysoką skuteczność programów przeciwbiałaczkowych GMALL w grupie pacjentów, którzy uzyskali CR. DFS w zależności od rozpoznania T-ALL i T-LBL odpowiednio 49%(±15) i 77%(±8)  $p=0.3$ . Przy medianie czasu obserwacji dla żyjących 6,1 (2,1-15,4) lat, nie osiągnięto mediany dla DFS. Prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu po 5 latach wyniosło 25%(±7%). W publikowanych danych odsetek nawrotów mieści się w granicach 18-36% [8, 9, 10, 11, 23, 91, 106, 112]. Progresja dotyczyła 15 pacjentów, 14 z częściową odpowiedzią (PR) na leczenie indukujące i 1 pacjenta bez obiektywnej odpowiedzi na indukację (SD), wysoki odsetek progresji świadczy o potrzebie wczesnego intensyfikowania leczenia i kwalifikacji pacjentów z grupy ryzyka do leczenia ratunkowego, w tym przeszczepienia. Żadna zmienna kliniczna i laboratoryjna (wiek, płeć, stan sprawności ogólnej (PS), objawy ogólne (A/B), obraz kliniczny z zajęciem płynu w opłucnej lub osierdziu, wartość LDH, liczba WBC, aaIPI) nie miała wpływu na prognozę uzyskania CR. Czas do uzyskania CR nie miał istotnego znaczenia dla ryzyka nawrotu. DFS(5lat±SE) dla pacjentów z CR<50 dni i ≥50 dni wyniosło odpowiednio 73±11% i 55±12% ( $p=0.24$ ). Wiek był jedynym czynnikiem kliniczno-laboratoryjnym, który wykazał wpływ na przeżycie całkowite i przeżycie wolne od choroby, 5-letnie OS i DFS dla pacjentów <35 lat> wyniosło odpowiednio 59% (±7) i 23% (±12), ( $p=0.004$ ) oraz odpowiednio 73% (SE±8) i 43% (SE±19),  $p=0.01$  [ryc.12]. 5-letnie przeżycie całkowite (OS) dla podtypów wczesny (pre-T CD2+) i korowy (CD1a+) wyniosło 67%(SE±19) i 70%(SE±10), dla podtypów wczesny (pro-T CD2-) i rdzeniowy odpowiednio 10%(SE±9) i 40%(SE±22)  $p=0.01$  [ryc.10]. Analogicznie, większa liczba antygenów z panelu pan-T miała istotny wpływ na przeżycie całkowite. 5-letnie OS dla przypadków z ekspresją co najmniej 4 lub więcej CD(+) vs mniej odpowiednio 75%(SE±9) i 18%(SE±9)  $p=0.0003$  [ryc.11]. Podobnie 5-letnie DFS dla

pacjentów z ekspresją co najmniej 4 lub więcej antygenów z panelu pan-T vs mniej odpowiednio 74% (SE±10) i 33% (SE±16 p=0.02 [ryc.17]. 5-letnie DFS dla podtypów wczesny (pre-T CD2+) i korowy (CD1a+) wyniosło odpowiednio 75%(SE±19) i 78% (SE±10), dla podtypu wczesny (pro-T CD2-) i korowy odpowiednio 20% (SE±18) i 50% (SE±25); p=0.1 [ryc.16]. W analizie wieloczynnikowej zmiennych ryzyka zgonu, jedynie wiek 35 lat i powyżej oraz brak ekspresji antygenu CD2(-) były związane z istotnie większym ryzykiem zgonu. Dla braku ekspresji antygenu CD2(-) współczynnik ryzyka zgonu (95%CI) 4.01 (1,54-10.45) p=0.005, dla wieku >35 lat ryzyko względne (95% CI) 3,53 (1,2-10,41) p=0,02. W analizie wielu czynników ryzyka niepowodzenia (nawrotu lub zgonu w remisji) również wiek >35 lat i brak ekspresji antygenu CD8(-) były istotne. Dla braku ekspresji CD8(-) ryzyko względne (95%CI) 5.14 (1.44-18.4) p=0.009. Doświadczenia grupy GMALL w grupie pacjentów leczonych GMALL 05/93 skutkowały włączeniem podtypów T-ALL wczesny/dojrzały do grupy wysokiego ryzyka. W kolejnych programach GMALL06/99 i 03/07 zastosowanie wczesnej intensyfikacji leczenia z SCT w tak stratyfikowanych podtypach immunologicznych pozwoliło w porównaniu do protokołu GMALL05/93 na poprawę 5-letnich OS w podtypie wczesnym z 33% do 40% i podtypie dojrzałym z 30% do 49%. Brak danych na temat roli immunofenotypu w leczeniu dorosłych chorych z T-LBL. Ostatnie dane grupy GMALL wskazują na niewielką różnicę w OS na korzyść fenotypu korowego vs wczesny/dojrzały odpowiednio 78% i 58% (p.0.05) w grupie 105 pacjentów z T-LBL (dane nie publikowane)[112]. Aktualnie model prognostyczny dla ALL oparty jest na monitorowaniu choroby resztkowej i analizie zaburzeń cytogenetycznych. Opisano pierwsze próby monitorowania MRD w grupie T-LBL (NILG-[91]), ocena taka jest prowadzona również w naszym ośrodku i opiera się na badaniu cytometrycznym oraz molekularnym. Kwalifikacja pacjentów do procedury przeszczepowej opiera się przede wszystkim na wynikach MRD w każdym przypadku, gdy możliwe jest pozyskanie odpowiedniego materiału zarówno dla

pacjentów T-ALL jak i T-LBL. W sytuacji braku możliwości monitorowania MRD decyzje podejmowane są na podstawie cech immunofenotypowych w oparciu o dane literaturowe i doświadczenia własne w konsultacji z ośrodkiem transplantologicznym. Kwalifikacja dotyczy pacjentów z cechą CD2(-)/CD1a(-) tzn. podtypu wczesnego pro-T oraz podtypu pre-T z cechą CD2(+) typ barwienia „weaker”-słaby, również indywidualnie dla podtypu dojrzałego.

