

GRAŻYNA WRÓBEL¹, BERNARDA KAZANOWSKA¹, ALICJA CHYBICKA¹, MICHAŁ JELEŃ²,
JADWIGA MAŁDYK³, ANNA BALCERSKA⁴, WALENTYNA BALWIERZ⁵, HALINA BUBAŁA⁶,
TERESA DEPOWSKA⁵, BEATRYCZE KOŁAKOWSKA-MROZOWSKA⁷, ANDRZEJ KOŁTAN⁸,
MARIA KORZON⁹, JERZY KOWALCZYK¹⁰, MARYNA KRAWCZUK-RYBAK¹¹,
LUCYNA MACIEJKA-KAPUŚCIŃSKA⁴, MICHAŁ MATYSIAK⁷, STEFAN POPADIUK⁹,
ELŻBIETA SOLARZ¹¹, DANUTA SOŃTA-JAKIMCZYK⁶, BARBARA SOPYŁO⁷, ELŻBIETA STAŃCZAK⁷,
JOLANTA STEFANIAK¹⁰, KATARZYNA STEFAŃSKA¹², JACEK WACHOWIAK¹²,
MARIA WIECZOREK¹³, MARIUSZ WYSOCKI⁸

Raport Polskiej Pediatrycznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych u Dzieci. Część II. Przyczyny niepowodzeń w leczeniu nieziarniczych chłoniaków limfoblastycznych linii T- komórkowej u dzieci na podstawie wieloośrodkowych badań klinicznych

The Report of Polish Pediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. Part II. The Reasons of Failures in the Treatment of T-Cell Lymphoblastic Lymphoma in Children on the Basis of Multicenter Clinical Study

¹ Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM we Wrocławiu

² Zakład Anatomii Patologicznej AM we Wrocławiu

³ Zakład Patomorfologii Wieku Rozwojowego AM w Warszawie

⁴ Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii AM w Gdańsku

⁵ Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej CM UJ w Krakowie

⁶ Katedra i Klinika Hematologii Dziecięcej i Chemioterapii Śl. AM w Katowicach

⁷ Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Warszawie

⁸ Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Bydgoszczy

⁹ Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Onkologii AM w Gdańsku

¹⁰ Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie

¹¹ Klinika Onkologii Dziecięcej AM w Białymstoku

¹² Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu

¹³ Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii

Streszczenie

Wprowadzenie. W nieziarniczych chłoniakach limfoblastycznych u dzieci, w odróżnieniu od ostrych białaczek, nie udało się dotąd wyodrębnić istotnych czynników rokowniczych.

Cel pracy. Określenie przyczyn niepowodzeń leczenia u dzieci chorych na nieziarnicze chłoniaki złośliwe typu T w Polsce w latach 1993–2002 według protokołu BFM-90.

Materiał i metody. Badaniami objęto grupę 54 dzieci, którą przedstawiono w I części pracy. W celu analizy danych klinicznych posłużono się metodami opisanymi w tej pracy.

Wyniki. W materiale PPG ds. LBiC, w porównaniu do grupy BFM, uzyskano niższy odsetek RC (87% vs. 97%), przy dużej liczbie dzieci (12,2%) źle odpowiadających na leczenie. EFS po 2 latach i 7/12 w 2 grupach chorych z planową RC w 33. dniu leczenia i brakiem tej remisji w tym czasie wynosiły 84% vs. 68%, ale nie różniły się

istotnie statystycznie. Wiek dzieci, stadium kliniczne, rodzaj lokalizacji pierwotnej oraz wstępna masa guza nie wpływały na rokowanie. Oprócz dużej liczby pacjentów nieodpowiadających na leczenie stwierdzono wysoki odsetek (17%) nawrotów, które rozwinęły się najczęściej w czasie leczenia. W grupie osób, u których wystąpił nawrót choroby 50% nie uzyskało RC w 33. dniu protokołu, u 87% wprowadzono istotne modyfikacje leczenia.

Wnioski. 1. Zasadniczą przyczyną niepowodzeń w leczeniu NHL-T u dzieci jest wysoki odsetek chorych nieodpowiadających na leczenie i wznowienie choroby. 2. Wznowienie choroby ma na ogół charakter miejscowy i występuje najczęściej przed ukończeniem leczenia. 3. Wykazano, że wiek dzieci, stadium kliniczne, typ lokalizacji pierwotnej, wielkość masy guza, odpowiedź na leczenie w 33. dniu terapii nie stanowią w tej grupie chłoniaków istotnych czynników prognostycznych. 4. Dzieci z zespołem żyły częściej górnej można zakwalifikować do grupy zwiększonego ryzyka niepowodzeń (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 921–925).

Słowa kluczowe: dzieci, chłoniak limfoblastyczny, niepowodzenia leczenia.

Abstract

Background. In children with lymphoblastic lymphomas, distinct from acute leukaemias, many examinations failed to identify a group of patients with significantly increased risk of failures.

Objectives. The aim of this study was to analyse the reasons of failures in the treatment of children with lymphoblastic lymphoma registered in Poland between 1993 and 2003 and treated according to the BFM-90 protocol.

Material and Methods. The study was performed in the analogous group of 54 patients, who was presented in I part of work. To evaluate the clinical data the authors used the methods described earlier.

Results. In children treated in Poland the percentage of complete remissions was lower as compared to BFM Group (87% vs. 97%) and the authors observed a great number of nonresponders (12.2%). The probabilities of EFS at 2 years and 7/12 for children, who achieved remission in time (on 33th day of treatment) and for patients without remission in the same period were 84% and 68% (no significant). The age of children, stage, primary site of the disease, the extensive of tumour had no prognostic values. Apart from the great number of nonresponders the authors observed high percentage of relapses (17%) developing the most frequently during treatment.

Conclusions. The authors observed two basic forms of failures: partial (5.6%) or no response to initial treatment (5.6%) and relapses (17%). The recurrences were found the most frequently during the therapy. In patients, who relapsed 50% did not achieve the remission on 33th day of the protocol and in 87% the treatment regimen was significantly modified. The authors failed to predict significant prognostic factors. It seems that children with vena cava compression syndrome have the increased risk of failures (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 921–925).

Key words: children, lymphoblastic lymphoma, treatment failures.

Zastosowanie nowoczesnych metod terapii pozwala obecnie na wyleczenie około 75–90% dzieci chorych na nieziarnicze chłoniaki limfoblastyczne linii T-komórkowej (NHL-T) [1–4]. Odsetek ten jest również wysoki u dzieci w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby [1, 2]. W odróżnieniu od ostrych białaczek limfoblastycznych i szpikowych, w chłoniakach nieziarniczych typu limfoblastycznego nie udało się dotąd wyodrębnić znamienych czynników rokowniczych [1, 2]. Wiąże się to prawdopodobnie ze znacznie mniejszą dostępnością materiału z guza do wielokierunkowych badań oraz mniejszą niż w przypadku białaczek możliwością monitorowania szybkości odpowiedzi na leczenie oraz choroby resztkowej. Nadzieje budzą badania genetyczne i molekularne, które być może wskażą nowe czynniki rokownicze w tej grupie chorych [5].

Aby poprawić wyniki leczenia dzieci z chłoniakami limfoblastycznymi typu T-komórkowego, w 11 ośrodkach Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych u Dzieci (PPG ds. LBiC) wprowadzono w 1987 r. jednolity i oparty na niemieckich doświadczeniach protokół BFM-90. W I części pracy wykazano, że mimo postępu w leczeniu NHL typu T, nie uzyska-

no wyników zadowalających i porównywalnych z oryginalnym protokołem grupy BFM.

Celem pracy była próba określenia przyczyn niepowodzeń leczenia dzieci z nieziarniczym chłoniakiem złośliwym typu T zarejestrowanych w 11 ośrodkach onkohematologicznych w Polsce w latach 1993–2002.

Materiał i metody

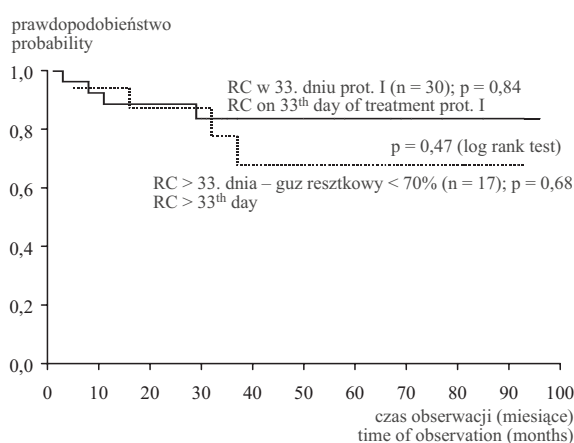
Badaniami objęto podobną grupę 54 dzieci, którą opisano w I części pracy. Zastosowane metody diagnostyczne, oceny stopnia zaawansowania klinicznego chorych, terapii, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie i metody analizy statystycznej były zgodne z opisanymi w I części artykułu.

Wyniki

Wstępna analiza odpowiedzi na leczenie wykazała w ośrodkach polskich niższy niż w grupie BFM odsetek uzyskanych remisji całkowitych (87% vs. 97%). Spośród 54 dzieci 6 całkowicie lub częściowo nie odpowiedziało na leczenie, co stano-

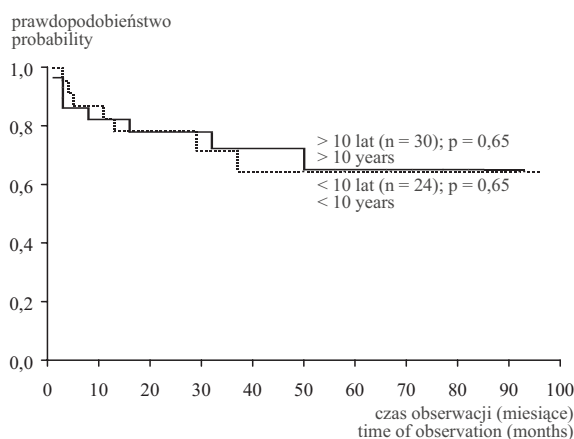
wiło 12,2%. Z wcześniej przedstawionych danych wynika, że 2 spośród 6 pacjentów z tej grupy miało nietypową lokalizację guza (1 – rdzeń kręgowy, 1 – żołądek), u wszystkich pozostałych chorych stwierdzono olbrzymi guz śródpiersia, w 3 przypadkach obarczony ciężkimi powikłaniami (zespołem żyły czczej górnej – 2, zespołem lizy guza – 1). Troje dzieci zmarło w progresji choroby, a u 3 pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie uzyskano remisję całkowitą, którą wzmocniono u 1 dziecka megachemioterapią z następową autotransplantacją, a u 2 chorych blokami HR zgodnie z protokołem leczenia białaczki wysokiego ryzyka. Dzieci te żyją bez objawów choroby 4–6,5 lat od zakończenia leczenia. Duży odsetek pacjentów od początku źle re-

agujących na leczenie skłonił autorów do oceny przeżycia wolnego od choroby w 2 grupach dzieci: z planową i potwierdzoną remisją całkowitą choroby oraz z brakiem tej remisji w 33. dniu protokołu (ryc. 1). Odsetek 2,7-letniego przeżycia w powyższych grupach chorych wyniósł odpowiednio: 84% oraz 68%, ale nie różnił się istotnie statystycznie ($p = 0,47$). W następnych badaniach porównano prawdopodobieństwo przeżycia dzieci bez objawów choroby w zależności od wieku (ryc. 2), stadium zaawansowania klinicznego (ryc. 3), rodzaju lokalizacji pierwotnej oraz od wielkości masy guza w przypadku lokalizacji śródpiersiowej (ryc. 4). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wyżej analizowanymi wskaźnikami a rokowaniem.



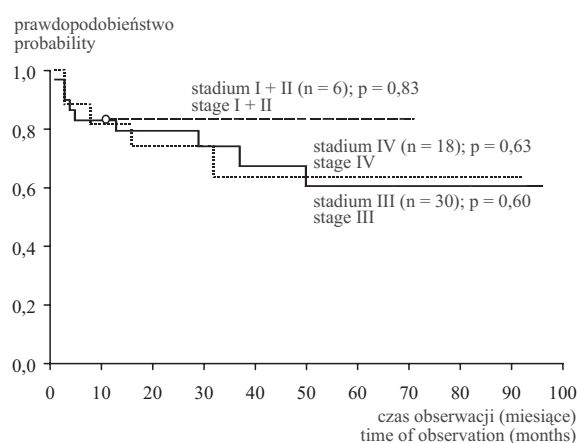
Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby dzieci z NHL-T w zależności od uzyskania RC w 33. dniu leczenia

Fig. 1. The probability of event-free survival in children with NHL-T according to the achievement of complete remission on 33th day of the treatment



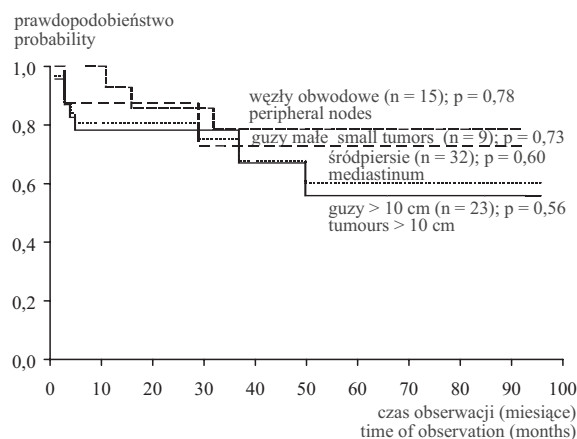
Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby dzieci z NHL-T w zależności od wieku

Fig. 2. The probability of event-free survival in children with NHL-T according to age



Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby dzieci z NHL-T w zależności od stadium klinicznego

Fig. 3. The probability of event-free survival in children with NHL-T according to clinical stage



Ryc. 4. Prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby dzieci z NHL-T w zależności od lokalizacji pierwotnej i wielkości masy guza w śródpiersiu

Fig. 4. The probability of event-free survival in children with NHL-T according to primary localization and size of the tumour in mediastinum

Drugim istotnym elementem, który w sposób niekorzystny wpłynął na końcowe wyniki leczenia był wysoki odsetek nawrotów w badanej grupie chorych 17% (8/54). W grupie tej chłoniak wznowił się u 7/8 dzieci w czasie leczenia, u 1 pacjenta 5 miesięcy po zakończeniu terapii, w 7/8 przypadkach wznowienie procesu chorobowego stwierdzono w miejscu ogniska pierwotnego, w 3 – dodatkowo wystąpił rozsiew chłoniaka do szpiku, u 1 chorego nawrót rozwinął się w ośrodkowym układzie nerwowym i w szpiku. W poszukiwaniu przyczyn wystąpienia nawrotów choroby analizie poddano przebieg leczenia i charakter wczesnej odpowiedzi na chemioterapię u poszczególnych chorych. Wykazano, że tylko 4/8 pacjentów uzyskało planowo remisję w 33. dniu leczenia i aż w 7/8 przypadkach występowały istotne przerwy w leczeniu, u 6 chorych – spowodowane toksycznym uszkodzeniem narządów, powikłaniami zakrzepowymi i infekcyjnymi (tab. 1). Wznowienie choroby odnotowano u 7 dzieci w latach 1993–1996 i u 1 dziecka w pozostałym okresie obserwacji.

Odrębnej analizie poddano grupę 12 chorych z zespołem żyły czczej górnej, które stanowiły 22,2% badanych. W grupie tej stwierdzono wyso-

nie oraz dużą liczbą nawrotów. W podobnych badaniach przeprowadzonych przez grupę BFM i SFOP odsetek chorych nieodpowiadających wahał się 1–3% [1–3, 6]. Brak zadowalającej odpowiedzi na leczenie w materiale własnym mógł być spowodowany między innymi: rzadką lokalizacją chłoniaka, dużą masą guza oraz utrudnioną realizacją planowej chemioterapii we wczesnej fazie choroby na skutek współistniejących i zagrażających życiu powikłań.

W opracowaniach dotyczących wyników leczenia chłoniaków limfoblastycznych typu T-komórkowego poszczególne grupy onkologów dziecięcych jako zasadniczą przyczynę niepowodzeń podają występowanie wczesnych (12–17 miesięcy od rozpoznania) nawrotów miejscowych [1–4]. Wyniki obserwacji własnych są zgodne z doniesieniami grupy BFM i SFOP, ale obserwowany odsetek nawrotów jest w porównaniu z innymi niepokojąco wyższy (BFM – 8%, SFOP – 12%) [1, 6]. Należy podkreślić, że większość niepowodzeń dotyczy chorych leczonych w I połowie lat 90. XX w., co mogło być spowodowane brakiem we wszystkich ośrodkach możliwości monitorowania i profilaktyki powikłań zakrzepowych podczas leczenia L-asparaginazą i zwiększoną częstością zakażeń wewnątrzszpitalnych na oddziałach onkologicznych.

Ideą współczesnego leczenia przeciwnowotworowego jest dostosowanie rodzaju i intensywności terapii do grup ryzyka. Podjęta przez autorów próba określenia czynników prognostycznych w chłoniakach limfoblastycznych u dzieci nie powiodła się, ale podobne wyniki, choć w znacznie szerszym zakresie, opublikowała niemiecka grupa BFM [1, 2]. Wykazano, że wyłącznie występowanie objawów ogólnych (tzw. objawów B) zwiększa ryzyko wystąpienia niepowodzenia, natomiast takie wskaźniki, jak: wiek, płeć, stadium zaawansowania choroby, immunofenotyp, obecność guza śródpiersia, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, hepatosplenomegalia, LDH, wstępna wartość hemoglobiny, liczba leukocytów i płytek krwi, nie mają znaczenia prognostycznego [1]. Dyskusyjna jest natomiast ocena szybkości reakcji chorego na chemioterapię. W badaniach własnych oraz grupy BFM [2] obecność guza resztkowego w 33. dniu leczenia (najczęściej w śródpiersiu) nie zwiększa ryzyka niepowodzenia. Badania Pinkertona [7] dowodzą, że istotny wpływ na rokowanie chorego ma wykrycie choroby resztkowej w 60. dniu leczenia. Niejednoznaczność wyników dotychczasowych badań oraz brak ścisłych kryteriów prognostycznych w grupie chorych na chłoniaki limfoblastyczne typu T-komórkowego powinna skłaniać do podejmowania dalszych poszukiwań, np. z wykorzystaniem nowoczesnych badań genetycznych i molekularnych oraz diagnostyki obrazowej.

Tabela 1. Przyczyny modyfikacji leczenia u dzieci z nawrotem choroby

Table 1. The reasons of treatment modifications in children with relapses

Rodzaj toksyczności (Type of toxicity)	Liczba dzieci/rok (Number of children/year)
Wątrobowo-trzustkowa po L-asparaginazie (Hepatopancreatic after L-asparaginase)	1 (1996)
Zakrzepowa po L-asparaginazie (Thrombotic after L-asparaginase)	1 (1994)
Hematologiczna + infekcyjna (Hemathological and infections)	3 (1994–1996)
Z przewodu pokarmowego (Relating to alimentary tract)	1 (2000)

ki odsetek niepowodzeń (33,3%) spowodowany: u 1 chorego brakiem odpowiedzi na leczenie, u 1 dziecka – brakiem uzyskania RC o czasie, u 2 dzieci nawrotem choroby.

Omówienie

Przeprowadzona analiza przyczyn niepowodzeń w leczeniu nieziarniczych chłoniaków limfoblastycznych typu T-komórkowego wykazała, że w ocenianej grupie 54 dzieci istotną rolę odegrały: wysoki odsetek pacjentów nieodpowiadających na lecze-

Piśmiennictwo

- [1] **Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H:** Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM Group report. *Blood* 2000, 95, 2, 416–421.
- [2] **Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H, Riehm H, Reiter A:** BFM-Group. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* 2001, 80, Suppl. 3, B73–B76.
- [3] **Patte C, Kalifa C, Flamant F, Hartmann O, Brugieres L, Valteau-Couanet D, Bayle C, Caillaud JM, Lemerle J:** Results of the LMT81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high-dose methotrexate, on 84 children with non-B-cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992, 20, 2, 105–113.
- [4] **Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N:** Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003, 98, 6, 1283–1291.
- [5] **Renedo M, Martinez-Delgado B, Arranz E, Garcia MJ, Urioste M, Martinez-Ramirez A, Rivas C, Cigudosa JC, Benitez J:** Chromosomal changes pattern and gene amplification in T cell non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia* 2001, 15, 1627–1632.
- [6] **Bergeron C, Gomez F, Pacquement H, Perel Y, Mechinaud CF, Schmitt C, Vanier JP, Gandemer V, Couil-lault G, Leverger G, Baruchel A, Patte C on behalf SFOP, France:** Treatment of childhood T lymphoblastic lymphoma (TLL) – Results of the SFOP LMT 96. *Ann Oncol* 2002, 13, Suppl. 2: 8th International Conference on Malignant Lymphoma, Abstract 095, 32
- [7] **Shepherd SF, Hern A, Pinkerton CR:** Childhood T-cell lymphoblastic lymphoma – does early resolution of mediastinal mass predict for final outcome? *Br J Cancer* 1995, 72, 752–756.

Adres do korespondencji:

Grażyna Wróbel
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej AM
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 2.02.2004 r.

Po recenzji: 7.05.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 7.05.2004 r.

Received: 2.02.2004

Revised: 7.05.2004

Accepted: 7.05.2004