

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL - Acute Lymphoblastic Leukaemia) stanowi 80% wszystkich białaczek wśród dzieci. Choć większość pacjentów osiąga wstępną remisję, około 19 % chorych doświadczy wznowy, a przeżywalność wśród pacjentów ze wczesną wznową szpikową drastycznie spada. Hipotetycznym czynnikiem prognostycznym, może okazać się bezwzględna liczba limfocytów (ALC - Absolute Lymphocyte Count) w końcowym etapie terapii indukcyjnej. Wskazuje się na jej związek z całkowitą przeżywalnością, tj. czasem od diagnozy do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub do daty ostatniego spotkania kontrolnego (OS - Overall Survival) oraz okresem wolnym od zdarzeń niepożądanych – tj. zgon, wznowa, drugi nowotwór (EFS – Event-Free Survival).

Cel

Głównym celem pracy była ocena odnowy hematopoetycznej (wyrażonej poprzez ALC i inne wskaźniki tj. AMC – Absolute Monocyte Count, APC – Absolute Platelet Count), po indukcji remisji) u dzieci, u których rozpoznano ALL, leczonych zgodnie z programem ALL IC-BFM 2002 i 2009. Oceniano też związek odnowy z uznanymi czynnikami prognostycznymi ALL: rodzaj białaczki, grupa ryzyka, wiek dziecka przy rozpoznaniu, leukocytoza wstępna, status zajęcia centralnego systemu nerwowego, ocena odpowiedzi na leczenie, minimalna choroba resztkowa (MRD – Minimal Residual Disease) u części pacjentów, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), parametry kliniczne (obecność hepato- splenomegalii). Oceniono wpływ powyższych czynników na OS i EFS w grupie badanej.

Pacjenci i metody

Grupę badaną stanowiło 151 pacjentów (K : M – 71 : 80, średni wiek: 5.77 lat, mediana wieku: 4.27) z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej leczonych w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej w Białymstoku w latach 2002 – 2017. U wszystkich pacjentów oceniono parametry morfotyczne krwi oraz parametry biochemiczne w dniu diagnozy oraz dobach 8, 15 i 33 terapii indukcyjnej. Analizowano także rodzaj białaczki,

grupę ryzyka, status zajęcia centralnego układu nerwowego, odpowiedź na leczenie, ocenę MRD, parametry biochemiczne i kliniczne. W modelowaniu statystycznym i testowaniu hipotez wykorzystano techniki statystyki inferencyjnej odpowiednie dla charakterystyki analizowanych zmiennych. Analizę czasu przeżycia dla każdego z analizowanych punktów końcowych przeprowadzono z wykorzystaniem technik nieparametrycznych (estymator Kaplana-Meiera, metoda Mantela-Coxa) i parametrycznych (modele AFT). ALC oceniono jako zmienną ciągłą oraz skategoryzowaną (podzielono pacjentów zakwalifikowanych do badania na 2 grupy w oparciu o wartość ALC w dobie 33, jako cut-off zastosowano liczbę ALC 750 komórek/ μL). Podobnej analizie poddano parametry takie jak AMC, APC, stężenie hemoglobiny i WBC.

Wyniki

Średni okres follow-up wynosił 1791 dni (4 lata i 9 miesięcy). W modelu AFT dla przeżycia, zbudowanym w oparciu o predyktory ciągłe obserwowano istotną zależność między bezwzględną liczbą limfocytów w 33 dobie leczenia ALL, a czasem przeżycia ($P = 0.03$). W modelu AFT dla przeżycia, w oparciu o predyktory ciągłe również obserwowano istotną zależność między bezwzględną liczbą płytek krwi w 33 dobie leczenia, a czasem przeżycia ($P = 0.01$). Takiej zależności nie obserwowano w stosunku do liczby leukocytów i stężenia hemoglobiny (Hgb) w dobie 33. W przypadku modeli wieloczynnikowych, zbudowanych z jednoczesnym uwzględnieniem ALC oraz innego ze współliniowych predyktorów (WBC, Hgb, APC), w każdym z modeli wykazano istotność statystyczną dla relacji pomiędzy czasem do zgonu, a ALC. Potwierdza to wartość tego parametru w prognozowaniu czasu do zgonu niezależnie od pozostałych predyktorów. W modelu AFT dla przeżycia, zbudowanym w oparciu o predyktory w formie zmiennych skategoryzowanych, wykazano, że zachodzi pozytywna, istotna statystycznie relacja pomiędzy ALC ($\geq 750/\mu\text{L}$, $P = 0.03$), WBC ($\geq 2.25 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P = 0.01$) i APC ($\geq 190 \times 10^3/\mu\text{L}$, $P = 0.03$), a czasem przeżycia. Relacji takiej nie udowodniono dla AMC i stężenia Hgb. W analizie wieloczynnikowej, w której w postaci predyktorów wykorzystano również płeć, grupę ryzyka oraz odpowiedź na prednizon, nie uzyskano jednak istotności statystycznej dla żadnej z analizowanych zmiennych.

3-letni EFS i 3-letni OS dla całej grupy wynosiły odpowiednio 81.54% i 86.05%, a 5-letni EFS i OS odpowiednio 69.90% i 79%. Oceniono przeżycie całkowite pacjentów i okres wolny od zdarzeń niepożądanych w obserwacji 3, 5, 7 i 10-letniej w obu grupach (podział grup oparty o ALC w dobie 33, cut-off 750 komórek/ μ L). Ilość zgonów i zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie z ALC < 750/ μ L niezależnie od okresu obserwacji.

Wśród uznanych czynników ryzyka wpływ na przeżywalność (5-letnia OS) wykazano dla wieku, w stosunku do grup ryzyka oraz podtypu białaczki.

Ponadto nie uzyskano istotnych statystycznie zależności pomiędzy ALC w dobie 33 a znanymi czynnikami ryzyka. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (CNS 3) obserwowano częściej u dzieci z ALL z ALC >750 kom/ μ L w 33 dobie.

Wnioski

Mniejsza bezwzględna liczba limfocytów w dobie 33 wiąże się z gorszym rokowaniem i krótszym czasem przeżycia, wartość istotna statystycznie. Parametry ALC oraz APC po zakończeniu indukcji remisji są pozytywnymi predyktorami czasu przeżycia. Relacja ta utrzymuje się przy ocenie tych wartości zarówno jako zmienne ciągłe i zmienne skategoryzowane oraz niezależnie od bezwzględnej liczby leukocytów, płytek krwi i stężenia Hgb. Nie uzyskano istotnych statystycznie zależności pomiędzy ALC a znanymi czynnikami ryzyka.

Słowa kluczowe: ALL (Acute Lymphoblastic Leukaemia) – Ostra białaczka limfoblastyczna, ALC (Absolute Lymphocyte Count) – bezwzględna liczba limfocytów, EFS – Event - Free Survival – okres wolny od zdarzeń niepożądanych, OS – Overall Survival – całkowita przeżywalność, limfocyty, czynnik prognostyczny