

# LECZENIE PODTRZYMUJĄCE W OSTREJ BIAŁACZCE LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI

## MAINTENANCE TREATMENT OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tomasz Szczepański

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### STRESZCZENIE

Leczenie podtrzymujące remisję jest bardzo ważnym elementem terapii ostrej białaczki limfoblastycznej, najczęstszego nowotworu złośliwego u dzieci. Choć jest to chemioterapia o niskiej intensywności, możliwość jej długotrwałego stosowania (co najmniej rok do kilku lat) pozwala na stopniową eliminację pojedynczych przetrwałych komórek białaczkowych i pełne wyleczenie. Dostępność zawiesin 6-merkaptopuryny i metotreksatu umożliwia precyzyjne ich dawkowanie i pozwala na redukcję niepożądanych toksyczności hematologicznych i wątrobowych.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka limfoblastyczna, leczenie podtrzymujące remisję, 6-merkaptopuryna, metotreksat

### ABSTRACT

Maintenance treatment is a very important part of therapy for acute lymphoblastic leukemia, the most frequent childhood malignancy. Although, this is low-intensity chemotherapy, the possibility of long-term administration (at least one year up to several years) enables gradual elimination of persistent leukemic cells and cure for children. The availability of oral suspensions of 6-mercaptopurine and methotrexate allows precise drug dosing, which diminish the risk for adverse drug-related hematological and liver toxicities.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, maintenance treatment, 6-mercaptopurine, methotrexate

Ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL) jest najczęstszym nowotworem złośliwym wieku dziecięcego. Dzięki wieloletnim doświadczeniom onkologów dziecięcych na całym świecie udało się stworzyć standardy postępowania w ALL u dzieci, które umożliwiają obecnie wyleczenie prawie 90% pacjentów [1, 2]. Również standardy diagnostyki i leczenia w ALL u dzieci w Polsce są dokładnie opracowane na podobnych zasadach jak w krajach Europy Zachodniej i USA [3, 4]. Na podstawie stanu klinicznego pacjenta (wiek dziecka, wstępna liczba leukocytów, zajęcie ośrodkowe-

go układu nerwowego), charakterystyki komórek białaczkowych (immunofenotyp, genetyka, biologia molekularna) i odpowiedzi na leczenie poprzez kontrolną ocenę szpiku kostnego i monitorowanie tzw. minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) można określić grupy ryzyka niepowodzenia leczenia [4-6].

Całość leczenia pierwszej linii ALL u dzieci można podzielić na dwie części: fazę intensywnej polichemioterapii i fazę leczenia podtrzymującego remisję. Jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka po fazie intensyw-

nej chemioterapii przechodzi się bezpośrednio do kondycjonowania (megachemioterapia lub naświetlania całego ciała) i przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. Czas fazy intensywnej to 7-8 miesięcy u pacjentów standardowego i pośredniego ryzyka i do 11 miesięcy w grupie wysokiego ryzyka. W trakcie tej fazy dochodzi do spektakularnej eliminacji komórek białaczkowych, zwykle poniżej poziomu czułości technik monitorowania MRD (1 komórka białaczkowa wśród  $10^5$ - $10^6$  komórek prawidłowych). Nie jest to jednak równoznaczne z wyleczeniem pacjenta. Nadal pojedyncze komórki białaczkowe znajdują się w organizmie, często w słabo dostępnych niszach szpiku kostnego. Celem leczenia podtrzymującego remisję jest dotarcie właśnie do tych miejsc i zniszczenie pozostałych resztkowych komórek białaczkowych. W większości krajów europejskich leczenie podtrzymujące remisję trwa do 2 lat od rozpoczęcia terapii, tj. od 13 miesięcy (grupa wysokiego ryzyka) do 17 miesięcy (grupa standardowego i pośredniego ryzyka). Co ciekawe, wszelkie dotychczasowe próby skrócenia czasu leczenia podtrzymującego związane były ze zwiększonym ryzykiem wznowy choroby [7]. Co więcej, w niektórych krajach, np. w Wielkiej Brytanii, leczenie u chłopców jest wydłużone do ponad 3 lat od rozpoczęcia terapii [8].

Typowo leczenie podtrzymujące remisję polega na codziennym podawaniu doustnie 6-merkaptopuryny w dawce  $50 \text{ mg/m}^2$  i do tego raz w tygodniu metotreksatu w dawce  $20 \text{ mg/m}^2$ . Próbowano dodawać do tego schematu pulsy prednizonu z winkrystyną, ale nie wpłynęło to na poprawę wyników leczenia [9]. Natomiast w grupie dzieci z ALL z translokacją t(9;22) i fuzją genów *BCR-ABL1* stosuje się przez cały okres leczenia, w tym także w leczeniu podtrzymującym, inhibitor kinazy tyrozynowej – imatynib [10]. Celem leczenia podtrzymującego jest utrzymanie liczby leukocytów w granicach  $2000$ - $3000/\mu\text{l}$ . W przypadku utrzymywania się liczby leukocytów powyżej  $3000/\mu\text{l}$  dawki leczenia podtrzymującego zwiększa się do 150%. Natomiast jeśli spadek liczby leukocytów jest znaczniejszy do wartości  $1000$ - $2000/\mu\text{l}$ , dawki leczenia podtrzymującego redukuje się do 50%. W przypadku leukopenii  $< 1000/\mu\text{l}$  leczenie podtrzymujące przerywa się, aż do wzrostu liczby leukocytów. Leczenie podtrzymujące przerywa się również w przypadku infekcji przebiegającej z gorączką. Jednym z najczęstszych po-

wikłań toksycznych leczenia podtrzymującego jest hepatopatia. Obecnie toleruje się nawet 10-20-krotne podwyższenie stężeń ALAT i AspAT, pod warunkiem że parametry te utrzymują się na stałym poziomie i nie narastają. Leczenie podtrzymujące należy przerwać, gdy stężenie bilirubiny przekroczy trzykrotnie normę dla wieku. Na toksyczności hematologiczne i wątrobowe są szczególnie narażeni pacjenci z uwarunkowaną genetycznie obniżoną aktywnością enzymów TPMT i NUDT15, co powoduje przedłużone działanie aktywnych pochodnych 6-merkaptopuryny [11]. Częstym objawem ubocznym leczenia podtrzymującego jest wysypka grudkowo-plamista, zlokalizowana na twarzy, nasilająca się pod wpływem ekspozycji na światło słoneczne.

Biorąc pod uwagę zakres dawek leków przy konieczności ich modyfikacji przy jednoczesnej minimalizacji objawów toksycznych, niezmiernie istotne jest precyzyjne dawkowanie 6-merkaptopuryny i metotreksatu. Do niedawna leki te były dostępne w formie tabletek w ograniczonym zakresie dawek – 6-merkaptopuryna tabletki *a* 50 mg, metotreksat tabletki *a* 2,5, 5 i 10 mg. Z jednej strony u części pacjentów, zwłaszcza najmłodszych dzieci, mogą wystąpić obiektywne trudności w polykaniu tabletek. Tabletki nie są wskazane u dzieci poniżej 2. roku życia. Z drugiej strony bardzo ważna jest dokładność dawkowania leku. Coraz rzadziej można zamawiać leki cytostatyczne w formie proszków. Innym sposobem dawkowania było obliczanie sumarycznej dawki tygodniowej i podział na poszczególne dni z dokładnością do 1/2 tabletki. Powodowało to jednak zróżnicowanie dawek w ciągu tygodnia, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Dlatego ważnym krokiem dla poprawy jakości leczenia podtrzymującego w ALL u dzieci stała się dostępność preparatów w formie zawiesin doustnych [12, 13]. Umożliwia to bardzo precyzyjne dawkowanie leku i podawanie go w niewielkiej ilości w formie akceptowalnej dla wszystkich dzieci. Mamy nadzieję, że w najbliższej przyszłości zawiesiny 6-merkaptopuryny i metotreksatu do leczenia podtrzymującego będą w pełni refundowane dla polskich dzieci z ALL. Niektóre apteki, najczęściej przyszpitalne, są w stanie przygotować zawiesiny na bazie tabletek [12]. Tu jednak objętości podawanych leków są większe, a forma zawiesiny nie tak przyjazna dla dzieci, zwłaszcza tych najmłodszych.

## PIŚMIENICTWO

1. Pui C.H., Yang J.J., Hunger S.P. i wsp.: Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2938-2948.
2. Kowalczyk J.R., Zawitkowska J., Lejman M. i wsp.: Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol* 2019; 94: E307-E310.
3. Kowalczyk J., Balwierz W., Szczepański T. i wsp.: Standardy postępowania diagnostyczno-leczniczego w białaczkach u dzieci. *Przegl Pediatr* 2018; 47 (2): 7-14.
4. Derwich K., Lejman M., Taha J. i wsp.: Standardy postępowania diagnostycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej. *Przegl Pediatr* 2019; 48 (3): 12-18.
5. Szczepański T., Harrison C.J., van Dongen J.J.M.: Genetic aberrations in paediatric acute leukaemias and implications for management of patients. *Lancet Oncol* 2010; 11: 880-889.
6. Szczepański T.: Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 2007; 21: 622-626.
7. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: overview of 42 trials involving 12,000 randomized children. *Lancet* 1996; 347: 1783-1788.
8. Vora A., Goulden N., Mitchell C. i wsp.: Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 809-818.
9. Moricke A., Zimmermann M., Reiter A. i wsp.: Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24: 265-284.
10. Biondi A., Gandemer V., De Lorenzo P. i wsp.: Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol* 2018; 5: e641-e652.
11. Lee S.H.R., Yang J.J.: Pharmacogenomics in acute lymphoblastic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2017; 30: 229-236.
12. Mulla H., Leary A., White P., Pandya H.C.: A step toward more accurate dosing for mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (10): 1610-1613.
13. Peacock G.F., Sauvageot J., Hill A., Killian A.: Evaluation of the stability of mercaptopurine suspension compounded in a commercial vehicle and the determination of an appropriate beyond-use date. *Int J Pharm Compd* 2016; 20: 81-85.

**Adres do korespondencji:****Prof. dr hab. n. med. TOMASZ SZCZEPAŃSKI**

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej  
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
 ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze  
 tel.: 32 370 43 72, faks: 32 370 43 79  
 e-mail: szczep57@poczta.onet.pl