

Rys historyczny badań nad ostrą białaczką limfoblastyczną wieku dziecięcego: co dotychczas osiągnęliśmy i dokąd zmierzamy?

Historical overview of studies on acute lymphoblastic leukemia in children: what has been achieved and where we tend towards?

Monika Barełkowska¹

Poznań

Streszczenie: Jeszcze w latach osiemdziesiątych XX wieku ostra białaczka limfoblastyczna była chorobą śmiertelną, natomiast dziś udaje się wyleczyć znakomitą większość pacjentów pediatrycznych, u których ją rozpoznano. Nadal jednak zdarzają się przypadki, że wobec kolejnej wznowy lub choroby opornej na leczenie, terapia obarczona jest niepowodzeniem. W jaki sposób udało się osiągnąć w tak krótkim czasie spektakularny wzrost wyleczalności ostrej białaczki limfoblastycznej? Które odkrycia okazały się przełomowe? Jakie kierunki badań wytyczyła współczesna wiedza o tej chorobie? Niniejsza praca to próba odpowiedzi na powyższe pytania i dowód, że prowadzone systematycznie badania kliniczne i współpraca lekarzy pozwala niekiedy osiągnąć nadspodziewanie duży sukces.

Abstract: Acute lymphoblastic leukemia used to be incurable in the 1980s, but now the majority of pediatric patients with this diagnosis have a chance to survive. However, there are still cases, when relapsed or refractory disease does not respond to the contemporary treatment strategy. How is it possible to achieve such a spectacular improvement of curability in the short period of time? Which discoveries occurred to be breakthrough? What further directions of studies are marked according to the latest knowledge? The review is an attempt to answer these questions and the argument that systematically carried clinical trials and clinicians' cooperation can lead to success better than expected.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, dzieci, rys historyczny białaczki

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, children, outline of the history of leukemia

Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna jest najczęściej występującym nowotworem w populacji pediatrycznej, stanowiącym jedną czwartą wszystkich chorób nowotworowych diagnozowanych u dzieci. Standaryzowany współczynnik zapadalności na białaczki wieku dziecięcego w Polsce według rejestru z 2004 r. wynosił

¹ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im. K. Jonschera, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań.

35,4/1 milion i utrzymywał się na podobnym poziomie w latach kolejnych. Jest zależny od wieku dziecka, a szczyt zapadalności na ostrą białaczkę limfoblastyczną przypada pomiędzy drugim a czwartym rokiem życia. Obecnie stosowane leczenie pozwala uzyskać trwałą remisję choroby u około 80% pacjentów, co stanowi olbrzymi postęp w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, ponieważ jeszcze w latach siedemdziesiątych XX w. leczenie tej choroby ograniczało się do postępowania paliatywnego². Mimo tak znacznej poprawy wyleczalności w dalszym ciągu na szeroką skalę prowadzone są badania nad patogenezą, biologią, genetyką białaczki oraz oddziaływaniem między komórkami nowotworowymi a organizmem pacjenta, ponieważ wraz z postępem wiedzy w tej dziedzinie badacze napotykać kolejne pytania. Ponadto, w dalszym ciągu u pacjentów z oporną na leczenie chorobą lub wznową, zastosowanie kolejnych linii terapii często obarczone jest niepowodzeniem³.

Co dotychczas osiągnęliśmy...

Ostra białaczka limfoblastyczna była traktowana jako choroba nieuleczalna aż do opublikowania w 1972 r. wyników badań, z których wynikało, że zastosowanie odpowiednich kombinacji chemioterapeutyków oraz profilaktycznego napromieniania ośrodkowego układu nerwowego może doprowadzić do trwałej remisji choroby u pewnej grupy chorych. Dziesięć lat wcześniej badacze z St. Jude Children's Research Hospital w Memphis (USA), którym przewodził Donald Pinkel, rozpoczęli pracę nad schematem terapeutycznym nazwanym „total therapy”, który zastosowali u pacjentów pediatrycznych. Sukces terapeutyczny w postaci przeżycia wolnego od choroby stwierdzono u 17% pacjentów, a wskutek otrzymanych rezultatów prognozowano, że dalsza poprawa wyników może doprowadzić do 50% wyleczalności choroby w populacji pediatrycznej, co rzeczywiście udało się uzyskać w ciągu kilku lat. Leczenie według „total therapy” stanowiło podwaliny współczesnych protokołów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Wyniki leczenia poprawiano w kolejnych badaniach dołączając kombinacje chemioterapeutyków, następnie profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego, a ponadto stosując dokanałową podaż metotreksatu. Odsetek pacjentów uzyskujących remisję wzrastał po każdej z interwencji⁴. Doniesienia o poprawie wyleczalności spowodowały lawinę badań klinicznych i powstanie w specjalizowanych ośrodków specjalizujących się w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego.

² J. R. Kowalczyk, *Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci*, [w:] *Onkologia i hematologia dziecięca*, t. 1, (red. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.

³ J. R. Kowalczyk, *Ostra białaczka limfoblastyczna*, [w:] *Onkologia i hematologia dziecięca*, t. 1, red. A. Chybicka, K. Sawicz-Birkowska, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, s. 216.

⁴ D. Pinkel, J. Simone, H. O. Hustu, R. J. Aur, *Nine years' experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia*, "Pediatrics" 1972, R. 50, nr 2, s. 246-251.

Powstanie onkologii i hematologii dziecięcej w Poznaniu

W Poznaniu ośrodek hematologii dziecięcej powstał w 1972 r. pod kierownictwem docent Urszuli Radwańskiej w strukturze I Kliniki Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Poznaniu. Był pierwszym w Polsce ośrodkiem kompleksowego leczenia nowotworów u dzieci, a współpracował z: Kliniką Chirurgii Dziecięcej, Oddziałem Neurochirurgii Dziecięcej, Instytutem Ortopedii i Rehabilitacji AM w Poznaniu oraz Wielkopolskim Centrum Onkologii. W 1989 r. w ramach ośrodka powstał także Oddział Transplantacji Szpiku Kostnego. W 2004 r., wraz z uzyskaniem akredytacji na prowadzenie szkoleń specjalizacyjnych oraz rozwojem transplantologii, ośrodek uzyskał używaną do dziś nazwę - Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

W latach osiemdziesiątych lekarze poznańscy jako pierwsi w Polsce zastosowali intensywne leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej, wzorowane na osiągnięciach wspomnianej grupy z St. Jude Children's Research Hospital w Memphis. Ośrodek dążył do standaryzacji i ujednoczenia sposobu leczenia, mając na celu gromadzenie doświadczeń i dalszą poprawę wyników leczenia. Współpracował w tym zakresie z grupą BFM (nazwa od pierwszych liter trzech miast), powołaną w 1975 r. w Niemczech przez profesorów Riehma w Berlinie (B), Kornhubera we Frankfurcie (F) oraz Schellonga w Münster (M)⁵, biorąc udział w wielośrodkowym badaniu prowadzonym przez tę grupę oraz stosując jednolite protokoły terapeutyczne. Efektem współpracy był wzrost wyleczalności ostrej białaczki limfoblastycznej do 70% przypadków w końcu minionego stulecia⁶. Do dnia dzisiejszego w Poznaniu terapia oparta jest na protokole wypracowanym w ramach aktywności grupy BFM, a odsetek pięcioletnich przeżyć wolnych od choroby jest obecnie oceniany na 78%⁷.

Przełomy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Ośrodki specjalizujące się w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w różnych krajach biorą udział w badaniach klinicznych nadzorowanych między innymi przez grupę I-BFM (International BFM) w Europie oraz Children Oncology Group (COG) w obrębie Stanów Zjednoczonych, Kanady, Australii i Nowej Zelandii. Powołanie Children COG jako konsorcjum wspierającego finansowo oraz merytorycznie badania nad nowotworami wieku dziecięcego nastąpiło

⁵ <<https://bfminternational.wordpress.com/about-us/history/>>, dostęp 6 lipca 2017 r. o godz. 22:20.

⁶ J. Wachowiak, *Historia i osiągnięcia I Kliniki Chorób Dzieci, a następnie Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej i Kliniki Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1972-2006*, < http://www.pedhemonko.ump.edu.pl/teksty.php?plik=klinika_historia.php>, dostęp 6 lipca 2017 r. o godz. 21:30.

⁷ K. Derwich i in., *Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe*, „Acta Haematologica Polonica” 2011, R. 42, nr 3, s. 567-572.

w 2000 r. Powstało ono dzięki połączeniu czterech odrębnych grup: Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG), Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) oraz National Wilms' Tumor Study Group (NWTs), które wspierały badania kliniczne w onkologii i hematologii dziecięcej już od 1955 r.⁸.

Zoptymalizowanie leczenia próbuje się osiągnąć za pomocą zastosowania randomizacji w obrębie protokołów terapeutycznych, modyfikacji dawek chemioterapeutyków, a także indywidualizacji leczenia w zależności od grup rokowniczych. Rozwój badań klinicznych niewątpliwie przyczynia się do stałej poprawy wyników leczenia, ale w historii obserwowano kilka przełomowych odkryć, bez których ów postęp nie byłby możliwy. I tak, pod koniec lat 1990., gdy wyleczenie ostrej białaczki limfoblastycznej było celem u większości dzieci już realnym, zwrócono uwagę na fakt, że stosowanie terapii bardzo intensywnej wiąże się z szeregiem następstw, niekiedy znacząco pogarszających jakość życia ozdrowieńców, a nawet mogących prowadzić do zgonu. Wobec tego szukano metod identyfikacji chorych wymagających leczenia tak toksycznego ze względu na duże ryzyko wznowy choroby oraz pacjentów, których z dużym prawdopodobieństwem można byłoby wyleczyć za pomocą mniej intensywnych cykli chemioterapii. Jako czynniki złej prognozy uważano wiek chorego (1-9 lat) oraz wyjściowy poziom leukocytów – przy rozpoznaniu – większy niż 50 000/ul. Pozostali pacjenci byli kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka.

Kolejne badania przyniosły w tym zakresie nowe spostrzeżenia. Oprócz powyższych kryteriów, które dodatkowo zaostrzono, do oceny ryzyka włączono także indeks DNA blastów, ich immunofenotyp, określone translokacje oraz wczesną ocenę odpowiedzi na leczenie⁹. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu indukcji remisji uznano za najważniejsze narzędzie prognostyczne pozwalające na identyfikację pacjentów z dużym ryzykiem wznowy białaczki. Wobec tych dzieci zastosowane leczenie powinno być zintensyfikowane, by zapobiec wystąpieniu wznowy i zwiększyć szansę na wyleczenie¹⁰.

Algorytm klasyfikowania pacjentów do grup ryzyka ulegał modyfikacji oraz aktualizacji. Obecnie istnieją trzy grupy ryzyka: standardowego, pośredniego i wysokiego, w dalszym ciągu jest to jednak narzędzie niedoskonałe. Podczas gdy u dzieci z grupy wysokiego ryzyka spodziewamy się dużego odsetka wznów, wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy pośredniego ryzyka wskaźnik ten jest zaskakująco wysoki¹¹. Wobec tego jednym z działań na rzecz poprawy wyników leczenia jest poszukiwanie markerów dobrej i złej prognozy, by jeszcze skuteczniej

⁸ <<https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/history>>, dostęp 6 lipca 2017 r. o godz. 21:20.

⁹ M. Smith i in., *Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia*, "J. Clin. Oncol." 1996, vol. 14, s. 18-24.

¹⁰ H. Cavé i in., *Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, "N. Engl. J. Med." 1998, vol. 339, s. 591-598.

¹¹ Registry ALL IC-BFM 2009 – wersja ostateczna protokołu z 14 sierpnia 2009 r.

klasyfikować chorych i leczyć ich z odpowiednią intensywnością. Komplementarna analiza genomu każdego pacjenta z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej w momencie rozpoznania byłaby doskonałym narzędziem pozwalającym na identyfikację nieprawidłowości molekularnych wiążących się ze złym rokowaniem. Nadal jednak koszt takich działań jest zbyt wysoki, by wprowadzić je do codziennej praktyki.

Oprócz zmniejszenia intensywności chemioterapii u pacjentów z grupy standardowego i pośredniego ryzyka, profilaktyczne napromienianie ośrodkowego układu nerwowego ograniczono także do grupy pacjentów, u których ryzyko wznowy mózgowej było największe. Radioterapia wiązała się z istotnymi deficytami w zakresie rozwoju poznawczego dziecka, powodując zaburzenia pamięci, koordynacji wzrokowo-ruchowej, uwagi oraz obniżenie ilorazu inteligencji. W obecnie stosowanym w Polsce programie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci profilaktyczna dawka radioterapii została zmniejszona o połowę do 12 Gy i jest stosowana jedynie u dzieci z grupy wysokiego ryzyka wznowy oraz u dzieci z T-komórkową ostrą białaczką limfoblastyczną. U pozostałych pacjentów profilaktyka wznowy mózgowej polega na podawaniu metotreksatu dokanałowo. Nie wiąże się to z pogorszeniem wyleczalności czy zwiększeniem odsetka wznów¹².

Kilka spośród obecnie stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej farmaceutyków znacząco przyczyniło się do poprawy wyników terapii. Zastosowanie dożylnych dużych dawek metotreksatu (5g/m²) pozwoliło na zwiększenie przeżywalności o około 5% w stosunku do doustnej terapii mniejszymi dawkami leku¹³. Ponadto, bardzo ważnym chemioterapeutykiem, zwiększającym wyleczalność ostrej białaczki limfoblastycznej o około 15%, okazała się L-asparaginaza, która po doniesieniach z końca XX w. została na stałe włączona do protokołów terapeutycznych¹⁴. Obie interwencje są dobrze tolerowane w populacji pediatrycznej, natomiast ich zastosowanie u dorosłych chorych niesie za sobą często poważne działania niepożądane, co jest jedną z przyczyn gorszej wyleczalności ostrej białaczki limfoblastycznej u tej grupy pacjentów¹⁵.

¹² C. H. Pui i in., *Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation*, "N. Engl. J. Med." 2009, vol. 360, s. 2730-2741; O. Zając-Spychała i in., *Long-term brain structural magnetic resonance imaging and cognitive functioning in children treated for acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate chemotherapy alone or combined with CNS radiotherapy at reduced total dose to 12 Gy*, "Neuroradiology" 2017, vol. 59, s. 147-156.

¹³ D. H. Mahoney i in., *Intermediate-dose intravenous methotrexate with intravenous mercaptopurine is superior to repetitive low-dose oral methotrexate with intravenous mercaptopurine for children with lower-risk B-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group phase III trial*, "J. Clin. Oncol." 1998, vol. 16, s. 246-254.

¹⁴ M. D. Amylon i in., *Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study*, "Leukemia" 1999, vol. 13, s. 335-342.

¹⁵ T. N. Christ, W. Stock, R. W. Knoebel, *Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen*, "J. Oncol. Pharm. Pract." 2017, Jan 1:1078155217701291.

W latach 2000-2005 badania prowadzone przez COG wykazały poprawę pięcioletniego przeżycia wolnego od choroby z 83.7% do 90.4% w stosunku do lat 1990-1994¹⁶. Wyniki leczenia w Europie Zachodniej, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii i Nowej Zelandii są lepsze niż w Polsce ze względu na fakt, że istnieje tam możliwość zastosowania metod diagnostyki molekularnej i cytogenetycznej, jak między innymi ultraczułe monitorowanie minimalnej choroby resztkowej techniką RQ-PCR, dotychczas niedostępnych w naszym kraju ze względu na zbyt wysokie koszty.

Perspektywy dalszej poprawy wyników leczenia

Mimo tak spektakularnej poprawy wyleczalności ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci w dalszym ciągu borykamy się z sytuacjami, gdy kolejne linie leczenia nie pozwalają na osiągnięcie remisji lub wznowa choroby doprowadza do śmierci pacjenta. Wśród 15% dzieci, które doświadczają wznowy wskaźniki przeżycia wynoszą już zaledwie 40-50%, mimo że remisję udaje się uzyskać u 70% z nich¹⁷.

Badacze na całym świecie starają się doprowadzić do jeszcze lepszego poznania biologii oraz genetyki heterogennej choroby, jaką jest ostra białaczka limfoblastyczna, oraz poszukują nowoczesnych metod terapeutycznych, by przełamać oporność limfoblastów białaczkowych na standardowe leczenie. Kierunki działań skupiają się wokół poszukiwania nowych markerów prognostycznych, farmakogenomiki, terapii celowanej oraz immunoterapii¹⁸.

Immunoterapia w ostrych białaczkach jest obecnie stosowana w ramach allotransplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego i infuzji limfocytów dawcy w celu potencjalizacji odpowiedzi immunologicznej. Jest to metoda dobrze udokumentowana i stosowana od dawna¹⁹. Istnieją natomiast inne, bardzo obiecujące zastosowania leków modulujących odpowiedź immunologiczną, które obecnie są stosowane w innych nowotworach – guzach litych czy rozsiałym czerniaku. Przykładami są przeciwciała monoklonalne anty-CTLA-4, ipilimumab, którego zastosowanie pozwala ominąć mechanizmy stosowane przez komórki nowotworowe, mające na celu ucieczkę spod nadzoru układu immunologicznego, jak również inhibitor PD-1, który działa synergistycznie²⁰.

¹⁶ S. P. Hunger i in., *Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group*, "J. Clin. Oncol." 2012, vol. 30, s. 1663-1669.

¹⁷ R. H. Ko i in., *Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study*, "J. Clin. Oncol.". 2010, vol. 28, s. 648-654.

¹⁸ A. Thomas, *How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL?* "Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program". 2015, s. 414-419.

¹⁹ K. Ishii, A. J. Barrett, *Novel immunotherapeutic approaches for the treatment of acute leukemia (myeloid and lymphoblastic)*, "Ther. Adv. Hematol.". 2016, vol. 7, s. 17-39.

²⁰ M. S. Davids i in., *Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation*, "N. Engl. J. Med." 2016, vol. 375, s. 143-153.

Ponadto, niezwykle obiecującym narzędziem walki z nowotworem okazała się terapia CAR-T (chimeric antygen receptor T-cells), czyli limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym, wprowadzonym do komórki za pomocą metod inżynierii molekularnej. Są one skierowane są przeciwko komórkom z antygenem CD19, czyli limfoblastom pochodzącym z prekursorów limfocytów B. Opisy przypadków w literaturze wskazują na skuteczność tej metody w obliczu braku innych możliwości terapii, u pacjentów ze wznową ostrej białaczki limfoblastycznej²¹. Leczenie za pomocą CAR-T nie jest jeszcze dostępne dla polskich pacjentów, a jej zastosowanie jest ograniczone ze względu na ogromny koszt. Jednakże istnieje możliwość zakwalifikowania chorych do badań klinicznych, by mogli skorzystać z tej rewolucyjnej metody.

Przeciwciała monoklonalne są znane od dawna i stosowane powszechnie w chłoniakach niezłośliwych. Obecnie bada się intensywnie zastosowanie zarówno samych przeciwciał, jak również skonjugowanych z toksyną lub lekiem, obserwując poprawę wyników leczenia u pacjentów ze wznową lub oporną na leczenie białaczką. W toku są badania kliniczne mające na celu ustalenie, czy włączenie przeciwciał monoklonalnych do aktualnie stosowanych protokołów i skojarzenie z chemioterapią będzie miało pozytywny skutek, zwłaszcza u grup pacjentów z niekorzystną prognozą²². Szczególnie interesującym przeciwciałem, które można nazwać rewolucyjnym jest blinatumomab, czyli bispecyficzne przeciwciało jednocześnie aktywujące limfocyty T oraz wiążące się z komórką białaczkową. Lek został w trybie przyspieszonym zarejestrowany przez amerykańską agendę rządową FDA (Food and Drug Administration) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną²³.

Niezmiernie ciekawym kierunkiem badań jest również terapia celowana, której wzorem jest zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej inhibitor kinazy tyrozynowej – imatinib, który sprawił, że nieuleczalną wówczas chorobę udało się opanować i dobrze kontrolować, a przeżycie chorych jest długotrwałe. W ostrej białaczce limfoblastycznej T-komórkowej opisano działanie leku nelarabine, który także można uznać za terapię celowaną ze specyficzną cytotoksycznością przeciwko limfoblastom pochodzącym z prekursorów komórek T. Środek jest zatwierdzony przez FDA i może stanowić pomost między leczeniem indukującym remisję a transplantacją w tym bardzo opornym na leczenie podtypie ostrej białaczki limfoblastycznej²⁴.

Wreszcie, szczególnie interesujące jest zagadnienie roli mikrośrodowiska komórek szpiku kostnego w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej i jego znaczeniu

²¹ S. L. Maude i in., *Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia*, "N. Engl. J. Med." 2014, vol. 371, s. 1507-1517.

²² E. Jabbour i in., *Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia*, "Blood" 2015, vol. 125, s. 4010-4016.

²³ N. Bumma, N. Papadantonakis, A. S. Advani, *Structure, development, preclinical and clinical efficacy of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia*, "Future Oncol." 2015, vol. 11, s. 1729-1739.

²⁴ T. M. Cooper, *Role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma*, "Ther. Clin. Risk Manag." 2007, vol. 3, s. 1135-1141.

w indukowaniu oporności na leczenie. Badając guzy lite badacze zauważyli, że hipoksja w otoczeniu guza, jak również różne mediatory wysyłane przez komórki nowotworowe i tkanki otaczające odgrywają dużą rolę w oporności na chemioterapię. Zidentyfikowano nanopecherzyki, egzosomy, które zawierają microRNA, mRNA, DNA, lipidy oraz białka. Cząstki te zawierają informacje, które limfoblasty przekazują między sobą, a także wpływające na ich otoczenie. Badając rodzaje microRNA zawarte w egzosomach dowiedziono, że stanowią one ważne ogniwo w patogenezie, proliferacji komórek nowotworowych, ucieczce spod nadzoru układu immunologicznego, jego modulacji, inwazji tkanek otaczających i przerzutowaniu. Rola egzosomów w ostrej białaczce limfoblastycznej jest zagadnieniem nowym, słabo poznanym, a prawdopodobnie umożliwiającym wgląd w kluczowe procesy leukemogenezy²⁵.

Podsumowanie

Historia leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej dowodzi, jak wiele można osiągnąć za pomocą współpracy, wspólnego gromadzenia doświadczeń i realizowania wielośrodkowych badań klinicznych. Kolejne obserwacje przynoszą cenne informacje, otwierają nowe perspektywy i wskazują ciekawe kierunki dalszych działań. Mimo, że aktualne wyniki leczenia pozwalają na wyleczenie znakomitej większości dzieci, trzeba dążyć do tego, by szansę miało każde z nich. Śledząc ekscytujące doniesienia ze świata można mieć nadzieję, że wkrótce stanie się to możliwe.

Wykaz literatury:

1. Amylon M. D. i in., *Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study*, "Leukemia" 1999, vol. 13, s. 335-342.
2. Bumma N., Papadantonakis N., Advani A. S., *Structure, development, preclinical and clinical efficacy of blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia*, "Future Oncol." 2015, vol. 11, s. 1729-1739.
3. Cavé H. i in., *Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, "N. Engl. J. Med." 1998, vol. 339, s. 591-598.
4. Chiarini F. i in., *Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting*, "Biochim. Biophys. Acta" 2016, vol. 1863, s. 449-463;
5. Christ T. N., Stock W., Knoebel R. W., *Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen*, "J. Oncol. Pharm. Pract." 2017, Jan 1:1078155217701291.
6. Cooper T. M., *Role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma*, "Ther. Clin. Risk Manag." 2007, vol. 3, s. 1135-1141.
7. Davids M. S. i in., *Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation*, "N. Engl. J. Med." 2016, vol. 375, s. 143-153.

²⁵ F. Chiarini i in., *Advances in understanding the acute lymphoblastic leukemia bone marrow microenvironment: From biology to therapeutic targeting*, "Biochim. Biophys. Acta" 2016, vol. 1863, s. 449-463; R. Ramani i in., *Integrative Analysis of MicroRNA-Mediated Gene Signatures and Pathways Modulating White Blood Cell Count in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*, "Biomark. Insights" 2017 Apr 12;12:1177271917702895.

8. Derwich K. i in., *Wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą protokołu ALL IC BFM 2002. Badanie jednośrodkowe*, „Acta Haematologica Polonica” 2011, R. 42, nr 3, s. 567-572.
9. Hunger S. P. i in., *Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children’s Oncology Group*, “J. Clin. Oncol.” 2012, vol. 30, s. 1663-1669.
10. Ishii K., Barrett A. J., *Novel immunotherapeutic approaches for the treatment of acute leukemia (myeloid and lymphoblastic)*, “Ther. Adv. Hematol.”. 2016, vol. 7, s. 17-39.
11. Jabbour E. i in., *Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia*, “Blood” 2015, vol. 125, s. 4010-4016.