

USPEHI ZDRAVLJENJA AKUTNE LIMFOBLASTNE LEVKEMIJE ODRASLIH S PROTOKOLOM UKALL XII NA HEMATOLOŠKEM ODDELKU V LJUBLJANI

TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN ADULTS WITH UKALL XII PROTOCOL

Mojca Modic, Matevž Škerget

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525

Izvleček

- Izhodišča** *Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) je pri odraslih manj uspešno kot pri otrocih, zato je potrebna intenzivna kombinacija več citostatikov. Popolno remisijo dosežemo pri odraslih v 61–85 % in tri do petletno trajanje remisije v 35 %. Poskušali smo oceniti zdravljenje novoodkrivane ALL pri odraslih bolnikih po protokolu XII, ki ga uporabljamo na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani.*
- Bolniki in metode** *Od januarja 2000 do decembra 2007 smo zdravili 41 odraslih bolnikov z novoodkrivano ALL po shemi UKALL XII. Mediana starosti bolnikov je bila 33 let, razpon od 17 do 68 let. Pri 18 bolnikih smo opravili presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC). Naredili smo 9 avtolognih PKMC, 5 sorodnih alogeničnih PKMC in 4 nesorodne alogenične PKMC.*
- Rezultati** *Pri 33 bolnikih (81 %) smo dosegli popolno remisijo bolezni po prvem indukcijskem krogu citostatikov. Petletno preživetje za vse bolnike je znašalo 48 %. Za bolnike, mlajše od 30 let, 66 %, za bolnike, starejše od 30 let, pa 38 %. Štirje bolniki (10 %) so umrli v prvih šestih tednih od postavitve diagnoze. Vzrok smrti je bil septični šok in odpoved dihanja.*
- Zaključki** *Zdravljenje bolnikov z ALL s protokolom UKALL XII je zelo intenzivno. Izsledki citogenetskih in molekularnogenetskih preiskav predstavljajo zelo pomemben neodvisni napovedni dejavnik. Pri večini bolnikov dosežemo remisijo bolezni, vendar obstaja velika verjetnost ponovitve bolezni. Zato se odločamo za alogenično presaditev PKMC ali dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje. Mnenja glede uporabe avtologne PKMC pri zdravljenju odraslih bolnikov z ALL so zaenkrat še deljena.*

Ključne besede *akutna limfoblastna levkemija; zdravljenje; prognoza*

Abstract

- Background** *The prognosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults is far worse than that in children in terms of induction of complete remission (61–85 %) and leukemia-free survival 3–5 years (35 %). The UKALL XII regimen was studied at the Department of Haematology, University Medical Centre Ljubljana.*
- Patients and methods** *Between January 2000 and December 2007 41 adults patients with newly diagnosed ALL were eligible for induction chemotherapy (UKALL XII regimen). The median age of the patients was 33 years, range 17–68 years. We conducted 18 hematopoietic cell transplantation (HCT), including 9 autologous, 5 related donor HCT and 4 unrelated donor HCT.*

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

mag. Mojca Modic, dr.med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Results	<i>33 patients (81 %) achieved complete remission. Overall 5-year survival in all patients was 48 %. In those younger than 30 years in was 66 % and in those older than 30 years it was 38 %. 4 patients (10 %) died within 6 weeks of diagnosis. The cause of mortality proved to be infection.</i>
Conclusions	<i>The UKALL XII regiment is an aggressive approach. We conclude that cytogenetics is a strong independent prognostic factor. In most patients we can achieve a complete remission, but most patients relapse. Therefore allogeneic HCT or prolonged consolidation and maintenance treatment is warranted. There is probable no benefit of autologous HCT in patients with ALL.</i>
Key words	<i>acute lymphoblastic leukemia; treatment; prognosis</i>

Uvod

Akutna limfoblastna levkemija (ALL) je biološko in klinično heterogena skupina bolezni. Za natančno opredelitev ALL so danes najpomembnejše imunološke, citogenetske in molekularno genetske preiskave.^{1,2} Za razvrščanje akutnih levkemij sedaj uporabljamo klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Napovedno neugodni dejavniki glede trajanja popolne remisije so: starost bolnika, število levkocitov v krvi več kot 30×10^9 , čas, v katerem dosežemo popolno remisijo, ki je daljši od štirih tednov, imunološki podtip bolezni in prisotnost kromosoma Philadelphia in drugih citogenetskih sprememb.³ Na osnovi celičnih imunoloških označevalcev ločimo B-ALL (75 % pri odraslih) in T-ALL (25 % pri odraslih). B-ALL razdelimo pri odraslih na podvrste: pro-pre B-ALL (10 %), pre B-ALL (10 %), common ALL (50 %) in zrela B-ALL (5 %). Z novimi načini zdravljenja je napoved imunoloških tipov skorajda izenačena, v ospredje pa se postavlja prisotnost značilnih, ponavljajočih se citogenetskih sprememb. Te ugotavljamo pri 68–85 % bolnikov z ALL, 15–34 % bolnikov pa ima normalen kariotip. Bolniki z normalnim kariotipom imajo daljše preživetje kot tisti s kromosomskimi spremembami. Znotraj vseh citogenetičnih nepravilnosti pa obstajajo citogenetične podskupine, ki lahko pomenijo izrazito slabo napoved bolezni.⁴ Namen ugotavljanja citogenetskih sprememb pri ALL je razdelitev bolnikov v različne skupine glede na tveganje. Bolnike z dobro napovedjo bolezni zdravimo samo s kemoterapijo. Bolnikom s slabo napovedjo bolezni svetujemo nadaljevanje zdravljenja s sorodno ali nesorodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic.

Zdravljenje ALL še danes obsega štiri obdobja: indukcija remisije, konsolidacija remisije, preprečevanje levkemije centralnega živčevja in vzdrževanje remisije.¹ Bolniki z doseženo remisijo imajo še zmeraj rezidualne levkemične celice, zato je potrebno zdravljenje nadaljevati. Za uspešno zdravljenje ALL pri odraslih je potrebna intenzivna kombinacija več citostatikov. Čeprav dosežemo remisijo krvne bolezni pri odraslih bolnikih z ALL v 78 do 93 %, je dolgoletno preživetje teh bolnikov brez znakov bolezni le 40 %. S preprečevalnim zdravljenjem levkemije osrednjega živčevja zmanjšamo verjetnost ponovitve ALL v osrednjem živčevju z 20 do 60 % na 5–10 %. Po zaključenem konsolidacijskem zdravljenju se odlo-

čamo, ali bo bolnik nadaljeval vzdrževalno zdravljenje s citostatiki ali pa bo vključen v presaditev krvotvornih matičnih celic (alogenična sorodna ali nesorodna presaditev, pomen avtologne presaditve še ni povsem dorečen).¹ Ena največjih omejitev za alogenično presaditev je, da ima samo 1/3 bolnikov HLA ustreznega darovalca. Izsledki alogenične in avtologne presaditve krvotvornih matičnih celic so odvisni od starosti bolnika, stanja remisije in citogenetskih sprememb.

Namen našega dela je prikazati in oceniti zdravljenje ALL pri odraslih bolnikih po protokolu UKALL XII, ki poteka na Kliničnem oddelku za hematologijo od januarja 2000 do decembra 2007.

Bolniki, zdravljenje in metode

Bolniki

Od januarja 2000 do decembra 2007 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana zdravili 41 odraslih bolnikov z novoodkrita ALL po shemi UKALL XII. Razpredelnica 1 prikazuje značilnosti bolnikov ob pričetku zdravljenja. Zdravljenje je potekalo po objavljenem protokolu.^{1,2} Uporabljamo kombinacijo različnih citostatikov: daunorubicin, vinkristin, L-asparaginaza, deksametazon, metotreksat intratekalno, ciklofosamid in citarabin. Pri vseh bolnikih smo bolezen potrdili s pregledom krvnega razmaza in punktata kostnega mozga, barvanega po metodi May-Grunwald-Giemsa. Vsem bolnikom smo določili imunofenotip blastnih celic in jih uvrstili v ustrezne imunološke podskupine. Pri 36 (88 %) bolnikih smo odvzeli kostni mozeg ali periferno kri za standardno citogenetsko analizo. Preiskava je uspela pri 30 (83 %) bolnikih. Kariotip je bil odčitán v skladu s International System for Human Cytogenetic Nomenclature.⁵ Kariotip smo imeli za normalen ob odsotnosti klonalnih sprememb ob pregledu več kot 20 metafaznih jeder. Pri 36 (88 %) bolnikih smo opravili fluorescenčno in situ hibridizacijo (FISH) za BCR/ABL (Vysis, ZDA). Pri istih bolnikih smo napravili reverzno-transkriptazno verižno pomnoževalno reakcijo (RT-PCR) za dokazovanje BCR/ABL in presejalni preizkus z verižno pomnoževalno reakcijo za odkrivanje najpogostejših molekularnih sprememb pri akutnih levkemijah s paketom mDx HemaVision (BIO RAD, Velika Britanija).⁶

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov pred pričetkom zdravljenja.

Table 1. Characteristics of patients before treatment.

Značilnosti Characteristics	Število bolnikov ali mediana na vrednost (razpon) Number of patients or median number (range)
Starost - leta / Age - years	33 (17-68)
Spol / Gender	
Moški / Male	29
Ženski / Female	12
Število levkocitov / Leukocyte count, $\times 10^9$ /L	13 (0,7-549)
Hemoglobin / Hemoglobin, g/L	107 (59-162)
Število trombocitov / Platelet count, $\times 10^9$ /L	60 (15-208)
Imunofenotip / Immunophenotype	
pro-B / pro-B	3
obča-B / common-B	20
pre-B / pre-B	7
zrela-B / mature-B	3
T / T	8
Citogenetska skupina / Cytogenetic risk group*	
Skupina s prisotnostjo t(9,22) (t(9,22) / t(9,22) (t(9,22) group	6
Zelo visoko tveganje / Very high risk	3
Visoko tveganje / High risk	1
Standardno tveganje / Standard risk	26

*upoštevajo 30 (73 % vseh bolnikov) standardnih citogenetskih preiskav in 36 (88 % vseh bolnikov) fluorescenčnih in situ hibridizacij in verižnih pomnožitvenih reakcij.

* including 30 (73 % of all patients) results of standard cytogenetics and 36 (88 % of all patients) results of fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reactions.

Podskupine bolnikov glede na citogenetske spremembe

Bolnike smo na podlagi izsledkov citogenetskih in molekularnih preiskav razdelili v štiri podskupine. Skupine smo razdelili glede na objavljene podatke o petletnem preživetju pri določenih citogenetskih spremembah.⁴ Bolnike s prisotno translokacijo t(9,22) smo zaradi pogostosti pojavljanja te spremembe, izredno neugodne napovedi in možnosti tarčnega zdravljenja uvrstili v lastno skupino. Bolnike z odsotnostjo te translokacije smo razdelili v preostale tri skupine. V skupino bolnikov z zelo visokim tveganjem smo vključili bolnike s hipodiploidnim in skoraj triploidnim kariotipom, t(8,14) ter bolnike s 5 ali več spremembami v kariotipu brez drugih znanih translokacij. V skupino bolnikov z visokim tveganjem sodijo bolniki s prisotno t(4,11), z drugimi MLL spremembami, s t(1,19), z monosomijo 7, z del(6q), del(7p). V skupino bolnikov s standardnim tveganjem smo vključili tiste z normalnim kariotipom, visoko hiperdiploidnim kariotipom, del(9p) in s spremembami v kariotipu, ki jih ne opredeli v drugo skupino. Razporednica 1 prikazuje značilnosti bolnikov ob pričetku zdravljenja.

Opredelitev izida bolezn

Popolno remisijo smo opredelili kot prisotnost manj kot 5 odstotkov blastov v kostnem mozgu s prisotnim normalnim dozorevanjem. Ob tem mora število nevtrofilcev v periferni krvi znašati več kot $1,5 \times 10^9$ /L in število trombocitov več kot 100×10^9 /L. Ne smejo biti prisotni znaki ekstrapredularne bolezn. Trajanje

preživetja smo opredelili kot čas od ugotovitve bolezn do smrti. Trajanje remisije smo opredelili s časom od ugotovitve remisije do relapsa bolezn ali smrti, povzročene zaradi dogodka z levkemijo, ki ni povezan. Petletno preživetje smo opredelili kot odstotek bolnikov, živih še 5 let po postavitvi diagnoze. Petletno preživetje brez bolezn smo opredelili kot delež bolnikov s trajanjem remisije 5 let. Zgodnjo umrljivost smo opredelili kot umrljivost v prvih šestih tednih po postavitvi diagnoze zaradi same bolezn ali posledic zdravljenja.

Statistična obdelava

Distribucijo trajanja preživetja in trajanja remisije smo ocenili z metodo Kaplan-Meier. Razlike v trajanju preživetja med opazovanimi skupinami smo opredelili z dvosmernim parametričnim preizkusom domneve o razliki med povprečjema dveh majhnih neodvisnih vzorcev. Analizo smo izpeljali z uporabo programa SPSS.

Rezultati

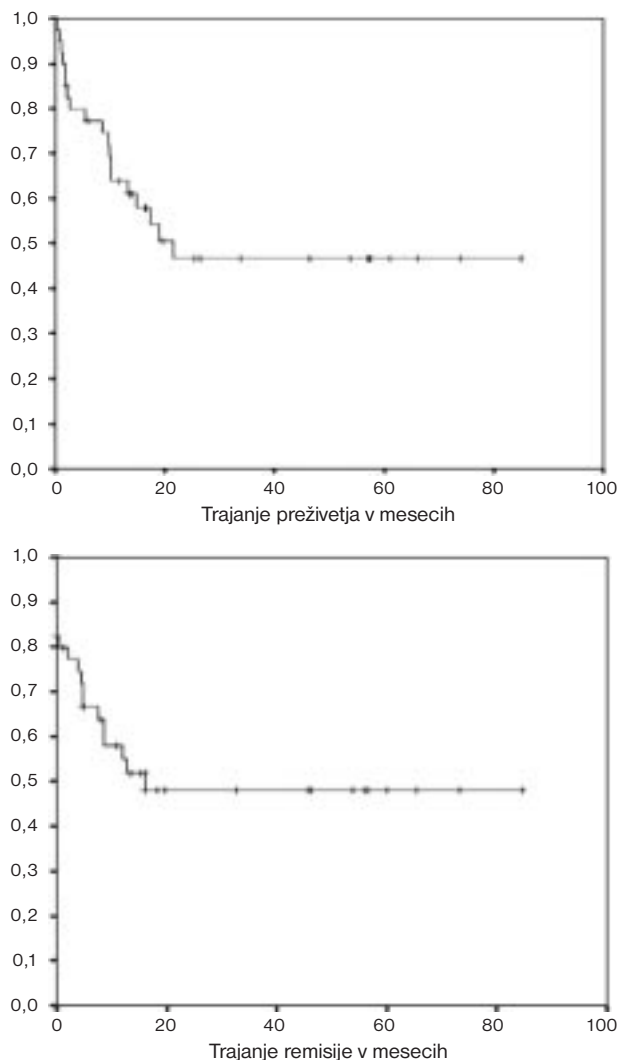
Zdravili smo 41 odraslih bolnikov z novoodkrito ALL po protokolu UKALL XII. Od tega smo pri 33 (81 %) bolnikih dosegli popolno remisijo bolezn. Petletno preživetje za vse bolnike znaša 48 %. Razporednica 2 prikazuje odstotek popolnih remisij in petletno preživetje za nekatere skupine bolnikov. Pri 8 (19 %) bolnikih s prvim indukcijskim krogom nismo dosegli remisije bolezn. Mediana preživetja pri tej skupini bolnikov je znašala 1.6 meseca. Pri dveh bolnikih smo dosegli remisijo z uporabo alternativne kemoterapije. Pri obeh smo napravili nesorodno alogenično

Razpr. 2. Odstotek popolnih remisij in petletno preživetje pri bolnikih.

Table 2. Number of complete remissions and 5-year survival in our patients.

Skupina Group	Število Number	Popolna remisija Complete remissions %	5-letno preživetje 5-years survival Est.
Vsi bolniki All patients	41	81 %	48 %
< 30	17	88 %	66 %
> 30	24	75 %	38 %
Standardno citogenetsko tveganje Standard cytogenetic risk	31	77 %	48 %
Zelo visoko tveganje, visoko tveganje in Ph+ Very high risk, high risk and Ph+	10	90 %	47 %
Presaditev krvotvornih matičnih celic - PKMC Hematopoietic cell transplantation - HCT	18	NP	80 %
Standardna konsolidacija po protokolu Standard consolidation by protocol	15	NP	0 %

NP. - ni smiselne podatka; Est. - ocenjeno preživetje po metodi Kaplan-Meier.
NP. - no logical data; Est. - Kaplan-Meier established survival.



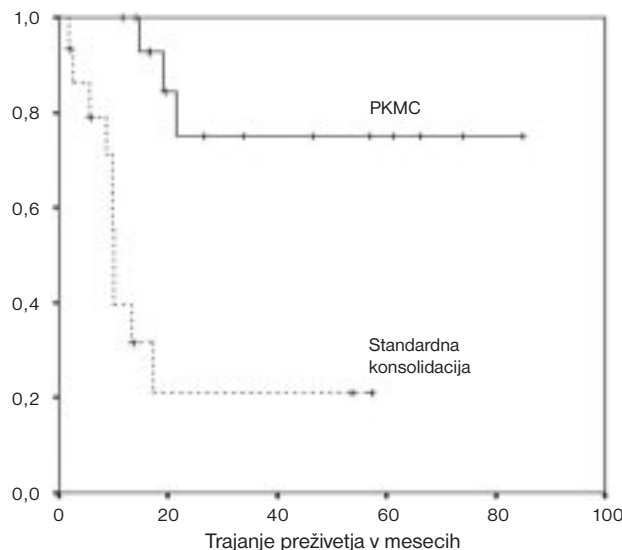
Sl. 1. Trajanje preživetja in trajanje remisije v mesecih za vse bolnike.

Figure 1. Overall and disease free survival in months for all patients.

PKMC. Oba bolnika sta še živa s trajanjem remisije 16 in 46 mesecev po PKMC. Slika 1 prikazuje trajanje preživetja (zgornja krivulja) in trajanje remisije (spodnja krivulja).

Pri 12 bolnikih (36 % bolnikov z doseženo remisijo) je prišlo do relapsa bolezni po medianem trajanju remisije 8 mesecev (razpon od 0,5 do 20 mesecev). Mediana preživetja po ponovitvi bolezni je znašala 4,2 mesece (razpon od 0,5 do 8 mesecev). V skupini 12 bolnikov so 3 (25 %) bolniki imeli prisotno t(9,22), 2 (17 %) sta imela citogenetsko zelo visoko tveganje in 1 (8 %) visoko tveganje. Pri 3 (25 %) bolnikih je prišlo do relapsa bolezni po avtologni PKMC in pri 1 (8 %) bolniku po sorodni alogenični PKMC. Pri 3 (25 %) bolnikih smo dosegli ponovno remisijo in opravili sorodno alogenično PKMC. Vsi 3 bolniki so imeli standardno citogenetsko tveganje. Pri 2 bolnikih je prišlo do ponovne ponovitve bolezni po 1 in 2 mesecih. 1 bolnik je še v remisiji 2 meseca po opravljeni PKMC.

33 bolnikov je doseglo remisijo po indukcijskem zdravljenju. Pri 18 (55 %) smo opravili PKMC. Opravili smo 9 avtolognih PKMC, 5 sorodnih alogeničnih PKMC in 4 nesorodne alogenične PKMC. Pri preostalih 15 (45 %) bolnikih smo nadaljevali s standardnim konsolidacijskim zdravljenjem po shemi UKALL XII. Petletno preživetje za bolnike po presaditvi PKMC znaša 80 %, medtem ko noben bolnik s standardno konsolidacijo po 5 letih ni živ. Razlika je statistično pomembna ($p = 0,02$). Slika 2 prikazuje trajanje preživetja bolnikov z opravljenimi PKMC in bolnikov s standardnim konsolidacijskim zdravljenjem po shemi UKALL XII.



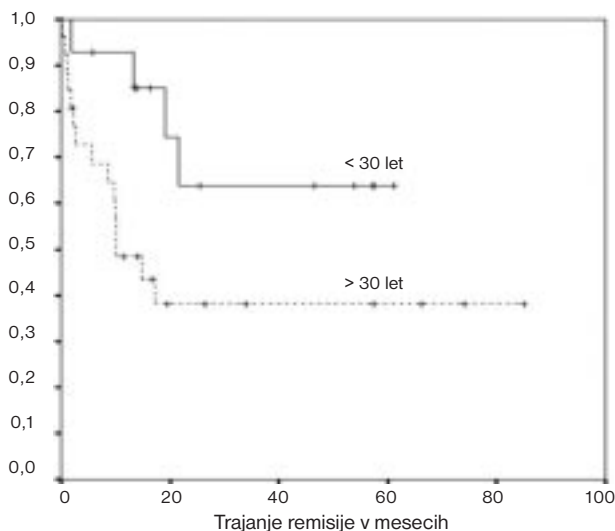
Sl. 2. Trajanje preživetja za bolnike z opravljenimi PKMC in zdravljenimi s standardnim konsolidacijskim zdravljenjem ($p = 0,02$).

Figure 2. Overall survival in patients treated with HCT and those receiving standard consolidation treatment ($p = 0.02$).

Slika 3 prikazuje preživetje bolnikov, mlajših in starejših od 30 let. Petletno preživetje za bolnike, mlajše od 30 let, znaša 66 %, za bolnike, starejše od 30 let, znaša 38 %. Razlika ni statistično pomembna. Petletno preživetje za bolnike s standardnim citogenetskim tveganjem znaša 48 %, medtem ko znaša za bolnike z zelo visokim, visokim in prisotno t(9,22)/BCR/ABL, 47 %.

Štirje bolniki (10 %) so umrli v prvih šestih tednih od pričetka zdravljenja (zgodnja umrljivost). Mediana starosti pri teh bolnikih je bila 53 let (razpon 39–68 let). Vzrok smrti je bil septični šok in odpoved dihanja. Pri enem bolniku je bil že ob postavitvi diagnoze pridružen poliradikulonevritis Guillain-Barre in septični šok.

Neželjeni učinki med zdravljenjem so bili: pri dveh bolnikih okvara jeter po peg-asparaginazi, pri enem bolniku ileus zaradi vinkristina, en bolnik je med zdravljenjem razvil poliradikulonevritis Guillain-Barre. V obdobju preprečevanja levkemije osrednjega živčevja ni bilo večjih zapletov.



Sl. 3. Preživetje za bolnike, mlajše in starejše od 30 let.
Figure 3. Overall survival in patients younger and those older than 30 years.

Razpravljanje

V opazovanem obdobju smo na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra zdravili 41 odraslih bolnikov z ALL po protokolu UKALL. Popolno remisijo smo dosegli pri 81 % bolnikov. Pri 36 % bolnikov je po doseženi popolni remisiji prišlo do ponovitve bolezni. 5-letno skupno preživetje je znašalo 48 %. Zgodnja umrljivost je znašala 10 % in je bila posledica okužb. Dobljeni rezultati se ujemajo z rezultati večjih raziskav (UKALL, GMALL, GIMEMA ALL).^{1, 7, 8} Izhod zdravljenja je tudi ugodnejši kot rezultat na našem oddelku v obdobju 1994–2000 (2). Večje število popolnih remisij je pripisati manjši umrljivosti. Ta je v letih 1994–2000 znašala 17 %. Manjša umrljivost je najverjetneje posledica intenzivnejšega podpornega zdravljenja, ki vključuje široko delujoče antibiotike in novejšje azolne antimikotike.

Naši podatki in podatki iz literature potrjujejo veliko število popolnih remisij pri odraslih bolnikih, zdravljenih z novejšimi protokoli. 5-letno preživetje pa je na račun ponovitve bolezni še zmeraj majhno. To je pri opazovanih bolnikih po ponovitvi bolezni znašalo le 4,2 mesece. Le pri redkih bolnikih z uporabo intenzivnega citostatskega zdravljenja uspemo doseči ponovno remisijo. To smo dosegli le pri 3 (25 %) bolnikih. Vsi trije so imeli citogenetsko standardno tveganje. Pri bolnikih s citogenetsko neugodnimi oblikami ponovne remisije nismo uspeli doseči. Od vseh bolnikov, pri katerih je v opazovanem obdobju prišlo do ponovitve bolezni, je živ samo še eden, pri njem pa je opazovalni čas izredno kratek.

Pri bolnikih v popolni remisiji smo se odločali o nadaljnjem zdravljenju. Pri tistih s primernim sorodnim dajalcem smo se odločili za sorodno alogenično presaditev PKMC (5 bolnikov), pri bolnikih brez sorodnega dajalca pa večinoma za avtologno presaditev PKMC (9 bolnikov) oziroma za nadaljnje zdravljenje po protokolu. Pri bolnikih z neugodnimi napovedni-

mi dejavniki in odsotnostjo sorodnega darovalca smo se odločali za nesorodno alogenično PKMC (4 bolniki). Novejše raziskave dokazujejo slabše preživetje pri bolnikih zdravljenih z avtologno PKMC, kot pri tistih, ki so prejeli celoten krog zdravljenja po shemi UKALL.⁹ Zaradi majhnega števila bolnikov smo se kljub temu odločili, da bomo bolnike z opravljeno PKMC obravnavali kot enotno opazovano skupino (avtologna, sorodna in nesorodna alogenična PKMC) in jo primerjali s standardnim citostatskim zdravljenjem. Med skupinami ostaja statistično pomembna razlika v preživetju v prid bolnikov z opravljeno PKMC ($p = 0,02$). (Razpr. 2 in Sl. 2.) Zaradi majhnega števila bolnikov nismo primerjali avtologne PKMC s standardnim zdravljenjem in z alogenično PKMC. Tako dobljeno razliko težko nadalje opredelimo. Ne moremo ovrednotiti doprinosu avtolognih in alogeničnih PKMC v dobljeno razliko v preživetju. Prav tako je možno, da smo se za avtologno PKMC odločali pri mlajših bolnikih, medtem ko so standardno citostatsko zdravljenje prejeli predvsem starejši. Tako je za morebitno daljše preživetje bolnikov po avtologni PKMC kriva predvsem nižja starost, ki velja za ugoden napovedni dejavnik.

Pomen avtologne PKMC v zdravljenju še ni povsem dorečen. Podatki kažejo na vpliv obsevanja celotnega telesa z določenim odmerkom na preživetje.¹⁰ Tako bi uporaba avtologne PKMC v kombinaciji z nadaljnjim citostatskim zdravljenjem lahko doprinesla k daljšem preživetju in manjši umrljivosti kot posledici zdravljenja predvsem pri starejših bolnikih. Vendar trenutni rezultati velikih prospektivnih raziskav⁹ uporabe avtologne PKMC pri zdravljenju odraslih bolnikov z ALL ne opravičujejo.

Neugodni napovedni dejavnik pri bolnikih z ALL je starost. Tako je število popolnih remisij in 5-letno preživetje za bolnike, mlajše od 30 let, ugodnejše kot pri bolnikih, starejših od 30 let. Razpredelnica 2 in Slika 3. Za razliko nismo dosegli statističnega pomena. Novejše raziskave predvsem upoštevajo citogenetske spremembe kot prognostično neugodne napovedne dejavnike.⁴ Pri naši skupini bolnikov nismo našli razlike v preživetju glede na citogenetske napovedne dejavnike. Odsotnost razlike je najverjetneje posledica malega vzorca bolnikov (10 bolnikov s prisotno $t(9,22)$, zelo visokim in visokim tveganjem). Glej Razpredelnico 1. Dodatno smo se pri večini bolnikov s citogenetsko neugodnimi napovednimi dejavniki odločili za nadaljevanje zdravljenja z alogenično PKMC. Posebej je potrebno poudariti, da večina podatkov o zdravljenju bolnikov s prisotno $t(9,22)$ izhaja iz obdobja pred uporabo imatiniba v zdravljenju ALL, medtem ko je večina bolnikov v naši skupini (4 od 6) s to spremembo prejela imatinib v zdravljenju. Tako dobljeni rezultati ob majhnem številu bolnikov ne dopuščajo zaključkov, vendar nakazujejo možnost boljšega preživetja bolnikov s prisotno $t(9,22)$ ob uporabi imatiniba in novejših zaviralcev tirozinske kinaze.

Zaključki

Dobljeni rezultati so primerljivi s podatki nekaterih večjih raziskav. Izid zdravljenja je v opazovanem ob-

dobju 2000–2007 bistveno boljši kot je bil v letih 1994–2000. Izboljšanje je najverjetneje posledica intenzivnejšega podpornega zdravljenja z novjšimi antibiotiki in antimikotiki. Danes se ukvarjajo pri skupini odraslih bolnikov z ALL predvsem s preprečevanjem ponovitve bolezni. Tudi naši rezultati potrjujejo daljše preživetje pri bolnikih z opravljeno PKMC kot pri tistih s standardnim citostatskim zdravljenjem po protokolu. Poleg starosti bolnika so danes najpomembnejši napovedni dejavniki citogenetske spremembe. Razlike v preživetju med citogenetsko neugodno in standardno obliko bolezni nismo dobili. To je najverjetneje posledica uporabe imatiniba pri bolnikih s prisotno t(9,22) in majhnega vzorca bolnikov.

Literatura

1. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richardset SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL-XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 103: 3760–7.
2. Modic M. Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije odraslih s protokolom UKALL XII. *Med Razgl* 2000; 39 S5: 109–16.
3. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Heilet G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 86: 123–31.
4. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GAN, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 Trial. *Blood* 2007; 105: 3189–97.
5. Mitelman F. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: S. Karger; 1995.
6. Pajic T, Ljutic E, Černelč P. Prepoznavanje značilnih kromosomskih preureditev z reagenčnim kompletom mDx HemaVision pri bolnikih z levkemijo. *Zdrav Vestn* 2004; 73; 9–12.
7. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14: 1307–25.
8. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL0288 randomized study. *Blood* 2002; 100: 863–71.
9. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplant in first complete remission (CR) and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in All patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993). *Blood* 2008; 106: 1827–33.
10. Marks D, Forman S, Blume KG, Pérez WS, Weisdorf DJ, Keating A, et al. A Comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006: 438–53.

Prispelo 2008-02-22, sprejeto 2008-03-04