

HODNOCENÍ DIAGNOSTIKY A LÉČBY AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÉ LEUKÉMIE V DĚTSKÉM VĚKU

EVALUATION OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PEDIATRIC ONCOLOGY

MIHÁL V.

DĚTSKÁ KLINIKA LFUP A FN OLOMOUC

Souhrn: Monitorování účinnosti zdravotní péče je nikdy nekončící proces, který bude i nadále determinován novými a novými parametry, které budou definovány při konstrukci nových léčebných programů. Mezi základní cílové charakteristiky, které mají navigovat zlepšování zdravotní péče bude trvale patřit spolehlivost, rentabilita vynaložených finančních prostředků a v neposlední míře spokojenost samotného pacienta. Na příkladě protokolární léčby ALL IC-BFM 2002 akutní lymfoblastické leukémie u dětí autor popisuje závazně definované diagnostické parametry (vstupní charakteristiky pacienta a nemoci), které jsou vyžadovány pro stratifikaci pacientů do prognostických/rizikových skupin. Autor dále upozorňuje na některé překážky při diagnostice onemocnění a uvádí i příklady některých preventivních kroků. Pozornost je zaměřena i na dodržování jednotlivých fází léčebného protokolu, hodnocení dosažení léčebné odpovědi a na předepsané kontrolní vyšetření.

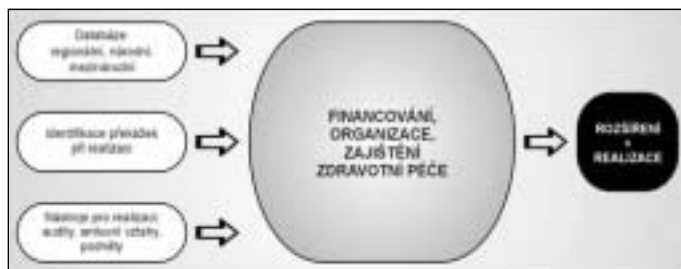
Klíčová slova: health technology assessment, akutní lymfoblastická leukémie u dětí, protokolární léčba, protokol ALL-IC-BFM 2002, diagnostické parametry, prognostické znaky, léčebná odpověď

Abstract: Monitoring of health care effectiveness is continual process which will be determined by new parameters which appear during construction of the treatment protocol. Basic requirements which navigate further improvement of the health care system are: safety, cost-effectiveness and patient compliance and satisfaction. Using example of protocolar treatment (ALL IC-BFM 2002) of the childhood acute lymphoblastic leukemia, I describe mandatory parameters (initial characteristics of the patient and leukemia) required for patient stratification of the patients into prognostic groups. I also underline frequent problems which appear in the course of diagnosis and propose appropriate solutions. The attention is equally focused on adherence to the treatment protocol, particularly on assessment of therapeutic response and obligatory control examinations.

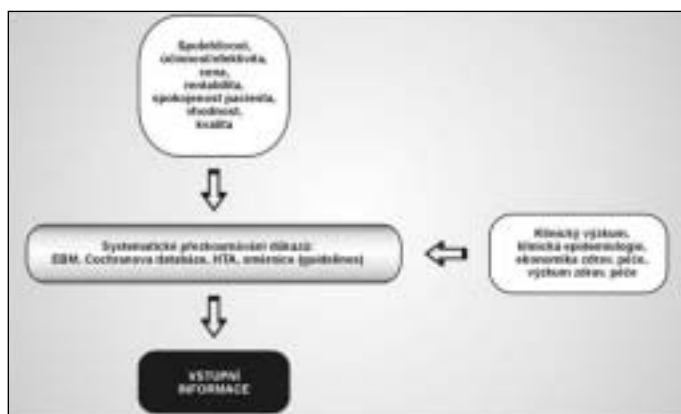
Key words: health technology assessment, childhood acute lymphoblastic leukemia, protocolar treatment, ALL IC-BFM 2000 protocol, diagnostic parameters, prognostic features, therapeutic response

Nejlepší praxe v systému zdravotní péče je „nejlepší cesta“, která vede k identifikaci, sběru, vyhodnocení, rozšíření a realizaci informace a také k monitorování výsledků zdravotní péče pro pacienta/populační skupiny a k definici indikací nebo podmínek (1,5). Informace je vyžadována na nejlépe dostupném důkazu spolehlivosti, účinnosti, efektivnosti, realizovatelnosti, dosažitelnosti, sociálních a etických hodnot a kvality jednotlivých intervencí zdravotní péče. Nezbytnou součástí hodnocení diagnostického procesu je datový servis jednotlivých pacientů (databáze). Jasně definovaná minimální sada dat je kromě pro potřebu diagnózy onemocnění (iniciální diagnóza nebo recidiva onemocnění) i podmínkou pro rozhodování o strategii léčby a pro nezbytnou národní i mezinárodní spolupráci. Kvalitně a přehledně dokumentovaný datový servis pacienta se též stává ukazatelem při kontrole kvality léčebného procesu nebo akreditace pro specializovanou péči (odborný audit, kontroly pojišťovny aj.). Kromě definice minimálního diagnostického setu je žádoucí stanovit i jasné indikace pro opakovaná vyšetření. Některé biologické parametry mají totiž kromě skříninkové a diagnostické hodnoty rovněž hodnotu prognostickou a monitorovací (detekce minimální reziduální nemoci). Kvalitní datový servis pacienta se tak stává nezastupitelným zdrojem pro instituce, které zdravotní péči financují (pojišťovny), organizují (MZd, odborné společnosti) a zajišťují (zdravotnická zařízení). Je proto žádoucí snažit se identifikovat překážky, které se mohou při realizaci využitelných a relevantních charakteristik vyskytnout (Obr. 1).

Obr. 1: Systém podmínek financování, organizace a zajištění zdravotní péče.



Obr. 2: Systém získávání vstupních spolehlivých informací (důkazů) pro zlepšení zdravotní péče.

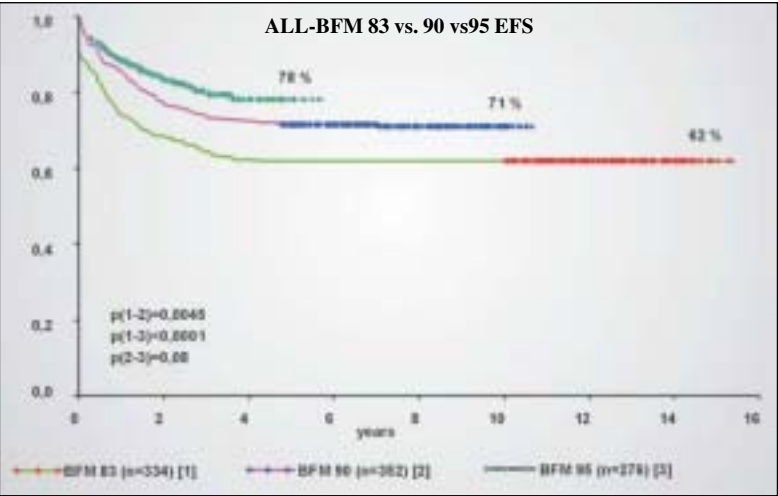


Popsaný proces hodnocení uceleného souboru parametrů popisujících charakteristiky jednotlivých pacientů (nemoci), jejich vývoj a dosažené výsledky jsou předpokladem pro jejich rozšíření a realizaci. Dobrým příkladem toho je přistoupení naší republiky do rodiny BFM protokolů a jejich realizace a rozšíření u nás. Je důležité si uvědomit, že vstupní informace (požadavky), které mají být základem pro zlepšení zdravotní péče musíme umět nejdříve přesně formulovat a následně mechanismem systematického přezkoumávání nejlepších důkazů vyhledat (Obr. 2).

Dětská onko-hematologie již více než jedno desetiletí zajišťuje diagnostiku a léčbu většiny onemocnění podle mezinárodně standardizovaných léčebných programů. Rovněž odpověď na léčbu, stupeň toxicity a léčebné výsledky mají protokolární validitu a garanci.

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětí a adolescentů. Incidence je 3,5/100 000 dětí do 15 let, s vrcholem výskytu mezi 1. – 6. rokem života. V České republice ročně onemocní 70-90 dětí. Před 25 lety bylo toto onemocnění fatální pro více než 80 % dětí (2). Zavedením účinných léčebných protokolů (programů) s efektivní prevencí leukemické poškození CNS a z kvalitním podpůrné léčby jsme dnes schopni dosáhnout v 95-98 % kompletní remisi a u 75-85 % z nich je předpoklad dlouhodobého přežití (vyléčení). Výrazného pokroku v léčbě dětské ALL v posledním desetiletí bylo dosaženo převážně adaptací intenzity i délky chemoterapie u pacientů se zvýšeným individuálním rizikem recidivy (relapsu). Dobré léčebné výsledky, kterých bylo celosvětově dosaženo použitím vysoce agresivních protokolů, přinesly i některé problémy k naléhavému řešení. Je to zejména nepřiměřeně vysoká toxicita a z ní pramenící tzv. fenomén sekundární malignity. Společnou snahou dětských hematologů je stratifikovat pacienty na základě prognosticky významných parametrů tak, abychom méně toxickou (agresivní) chemoterapii udrželi vysokou léčebnou odpověď, ale s daleko menšími vedlejšími nežádoucími účinky. Interindividuální variabilita účinků chemoterapeutik se v posledních letech daří lépe interpretovat zejména studiem genetické predispozice vnímavosti pacienta na protinádorovou léčbu. Bez využití moderních technologií molekulární genetiky by pokrok v oblasti farmakogenetiky nebyl tak velký. ALL je genetické onemocnění a úspěš-

Obr. 3: Léčebné výsledky u dětí s ALL v České republice.



nost léčby je pevně svázaná s genotypem nádorové buňky. Pinkel a spol. (3) u dětských pacientů s ALL navrhli cytogenetickou klasifikaci ALL, ve které určili vztah mezi genotypem nádorové buňky, biologickými a klinickými vlastnostmi dané formy ALL a stanovili i procento kurability a frekvence výskytu dané varianty onemocnění (Tab. 1).

Nezanedbatelnou podmínkou konstrukce a rozšíření nových léčebných protokolů je i jejich realizovatelnost, rentabilita (cost-effectiveness) a v neposlední řadě i přijatelnost pro pacienty.

Pracovní skupina pro dětskou hematologii (PSDH) ČR již v osmdesátých letech přistoupila na protokolární léčbu dětské leukémie a začala používat léčebné protokoly BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) skupiny. Používali jsme protokoly ALL-BFM 83, 90 a 95 (Obr. 3) a od listopadu 2002 jsme, kromě dalších 12 zemí zahájili léčbu ALL mezinárodním protokolem ALL IC-BFM 2002, na přípravě kterého se významně podílela i PSDH. Předpokládaný počet nově diagnostikovaných pacientů v jednom roku je 1200.

Vstupní kritéria protokolu ALL IC-BFM 2002:

1. věk < 18 let (kojenci < 1 rok jsou léčeny protokolem INTERFANT 99)
2. registrace od 1. 11. 2002 - zahájení indukční léčby
3. diagnostika ALL dle kritérií uvedených v protokolu
4. dostupný informovaný souhlas pacienta nebo jeho zástupce
5. přijetí, diagnóza a léčba v jednotlivých zúčastněných centrech (v České republice: Praha, Brno, Ostrava, Olomouc, Hradec Králové, Plzeň, Ústí nad Labem, České Budějovice)

Tab.1: Cytogenetická (molekulárně genetická) klasifikace ALL. Upraveno podle: Pinkel, B. (1997) Blood, 90: 185a.

Genotyp	Frekvence	Vlastnosti	Léčba	Kurabilita
Hyperdiploidie>52, trizomie 4,10, 21	25%	věk 2-10 CD10+	MTX + 6MP	80% 90%
TE/AML	20%			90%
MLL	6%	věk<1 CD10-	?	10%
E2A/PBX	5%	cIg+	MTX + 6MP ARA-C? antracykliny?	60%
BCR/ABL	5%	věk<6	? hyperleukocytóza	20%
Hypodiploidie	6%	nespecifické	?	30%
IL3/IGM	<1%	eosinofilie karditida	?	nízká
HLF/E2A	<1%	koagulopatie	?	?
TCR	15%	věk >8 hyperplazie tymu CD2,3,5,7+	cyklofosamid, ARA-C, L-ASP, antracykliny, HD MTX?	60%
Neklasifikovaný	15%	–	–	–

DIAGNÓZA A BIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA ALL

Kromě parametrického zhodnocení důležitých anamnestických údajů a standardního klinického vyšetření je cytologická morfologie (periferní krve (PB), kostní dřeně (BM) a mozkomíšního moku (CSF) včetně CSF cytopsinu) doplněna cytochemií i přes nesporný pokrok, který přinesly do hematologické diagnostiky metody imunologické, cytogenetické a molekulárně genetické základním kamenem, na němž je proces stanovení diagnózy ALL postaven. Nátěry jsou barveny panoptickým barvením May-Grünwaldova a Giemsa-Romanovského (MGG).

Kritérium diagnózy ALL: >25% buněk kostní dřeně s jádrem tvoří lymfoblasty. Histologické vyšetření vzorku získaného trepanační biopsií dřeně na rozdíl od cytologického vyšetření umožňuje posouzení prostorových vztahů a jejich změn u hematologických onemocnění. Je nezbytné pro diagnostiku některých typů leukémie (hypoplastická leukémie, nadměrná fibróza dřeně).

Regionální databáze (sada vyšetření v jednotlivých zúčastněných centrech při iniciační diagnóze nebo relapsu):

1. Cytomorfologie/ Cytochemie	● PB: KO + diff. rozpočet (MGG) ● BM: MGG, PAS, AcP, MPO, SBB, NACE, ANAE/ANBE ± NaF ● CSF: počet buněk (komůrka) + cytologie; CSF-cytospin (MGG)
2. Průtoková cytometrie	● BM/PB: imunofenotyp
3. Cytogenetika	● BM/PB: klasická cytogenetika (pruhování – G-banding)
4. Molekulární genetika	● FISH, M-FISH, CGH – indikace po dokonalém zvážení

Národní databáze (sada vyšetření v národním referenčním centru při iniciační diagnóze nebo relapsu):

1. Cytomorfologie/ Cytochemie	● PB: KO + diff. rozpočet (MGG) ● BM: MGG
2. Průtoková cytometrie	● BM/PB: imunofenotyp a DNA index
3. Cytogenetika/ Molekulární genetika	● BM/PB: Klasická cytogenetika (pruhování – G-banding) ● FISH, M-FISH, CGH – indikace po dokonalém zvážení
3. Molekulární genetika	● BM/PB: RT-PCR pro vybrané fúzní geny: BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1

Identifikace překážek a jejich prevence:

1. archivace nativních morfologických preparátů, případě kryokonzervace vzorků BM
2. validace morfologického nálezu v národních referenčních centrech
3. použití identického (akreditovaného) postupu při určení imunofenotypu (charakter a počet pro linie specifických protilátke)(7)
4. validace imunofenotypu v národní referenčním centru dostatek materiálu na cytogenetické vyšetření (>1ml BM)
5. hodnocení chromozómových změn na základě mezinárodně platného předpisu ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature)(8)
6. validace cytogenetického vyšetření v národních referenčních centrech
7. validace diagnózy, stratifikace pacientů do rizikových skupin a léčebné odpovědi při kvartálních zasedáních PSDH – tzv „blast show“

STANOVENÍ RIZIKOVÝCH SKUPIN

Poznání nových vlastností leukemické buňky a charakteristika jejího biologického chování v různých etapách nádorového procesu dovoluje rozdělit pacienty již při diagnóze onemocnění do většího počtu léčebných skupin, které se mezi sebou liší nejenom výší agresivity chemoterapie, ale i stupněm kurability. Jinými slovy, snahou je maximálně snížit nadměrné zatížení dětského organismu léčbou při zachování vysokého stupně léčebného úspěchu. Z pohledu dnešního poznání se individualizace léčebných protokolů nejeví již tak nereálným cílem.

Ke stratifikaci pacientů s ALL dnes využíváme různé vlastnosti leukemické buňky: její morfologické odlišnosti, rozdílný imunofenotyp, cytogenetické změny ve smyslu počtu chromozomů nebo jejich strukturálních abnormit a nejnověji i znaky, které jsou určovány pouze metodami molekulární genetiky. Hledají se vazby mezi zdánlivě nesouvisejícími vlastnostmi a vyhodnocuje se jejich statistická významnost. Správná stratifikace pacientů do rizikových skupin je základním předpokladem přiměřené (na riziko orientované chemoterapie). Jelikož se riziko může až do 33. dne změnit, musíme dodržet přesně stanovený čas na určení jednotlivých parametrů. Validace správné stratifikace je prováděna pravidelně při „blast show“ (viz výše). Nesprávné zařazení pacienta může významně pozměnit jeho prognózu na vyléčení.

1) Skupina se standardním rizikem - SR (musí být splněna všechna kritéria)

PB den 8: < 1 000 blastů/μl a věk > 1 rok - < 6 let a iniciační počet leukocytů < 20 000/μl a M1 nebo M2 BM den 15 a M1 BM den 33
--

2) Skupina se středním rizikem - IR

1. PB den 8: < 1 000 blastů/ml a věk > 1 rok - < 6 let a/nebo iniciační počet leukocytů < 20 000/μl a M1 nebo M2 BM den 15 a M1 BM den 33 nebo 2. kritéria pro standardní riziko ale M3 BM den 15 a M1 BM den 33
--

3) Skupina s vysokým rizikem – HR (nejméně jedno kritérium musí být splněno)

1. IR a M3 BM den 15 (ne SR a M3 den 15) 2. PB den 8 > 1 000 blastů/μl 3. M2 nebo M3 BM den 33 4. t(9;22) BCR/ABL nebo t(4;11) MLL/AF4
--

ZÁVAZNÁ KONTROLNÍ VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ V PRŮBĚHU LÉČBY

Každý léčebný protokol přesně stanovuje plán kontrolních vyšetření (kostní dřevě, mozkomíšní mok) pro pacienty z jednotlivých rizikových skupin, což lze vhodně použít při evaluaci compliance léčebného protokolu.

Populace pacientů	BM
Všichni pacienti: SR, IR, HR	Při diagnóze, den 8, 15, 33 Start konsolidace (mM/M, 1. HR-1') Konec udržovací léčby (týden 104)
HR: NR 33 (nedosažena remise v den 33)	Start 3. bloku ARA-C protokolu I (den 52)
HR: NR 52	Start 1. HR-1' bloku
HR: NR 1. HR-1'	Start 1. HR-2' bloku
HR: SCT (transplantace kmenových buněk)	Příprava, +30, +60, +100, +180, +360 (dny)
Všichni pacienti: MRD (flow-cytometrie)*	Při diagnóze, den 8, 15, 33 Start konsolidace (mM/M, 1. HR-1')
SR: MRD (flow-cytometrie)	Při diagnóze, start konsolidace (mM/M)

* volitelný: vědecký projekt

Mezi další základní parametry léčebného programu patří hodnocení posloupnosti kroků v diagnosticko léčebném procesu. Velký důraz je kladen kromě na pravidelná kontrolní vyšetření i na diagnostiku remise, recidivy nebo progresu onemocnění. Dle WHO kritérií je jasně charakterizována toxicita léčby a zejména parametry, kdy je léčba přerušena, nebo kdy může být zahájen další blok chemoterapie. Kvalita diagnostického i léčebného procesu může být hodnocena sumárně na vybrané kohortě nemocných a může se stát zdrojem velmi důležitých informací pro další zlepšení zdravotní péče. V tabulce 2 jsou uvedeny některé sledované parametry dětí s ALL, které podstoupily v letech 1995-2000 léčbu protokolem ALL-BFM 95. Výsledky demonstrují kromě jiných důležitých nálezů, vyšší procento úmrtí v indukci, což vedlo po důkladném rozboru a diskusi, že tento parametr se stal pro PSDHČR jedním z cílových parametrů pro zlepšení (4). Tabulka zároveň dokládá, že z 265 pacientů bylo ze studie vyřazeno pouze 5 pacientů z důvodu porušení léčebného protokolu nebo chybným zařazením do rizikové skupiny.

Tab. 2: Celkové výsledky dětí ČR léčený protokolem ALL-BFM 95 (1995-2000).

Celkové výsledky	
CR dosažena u	265
žije celkem	236
1. CR	232
2. CR	3
3. CR	1
počet 1.relapsů	26
KD	17
CNS	0
testes	2
KD+CNS	5
KD+testes	0
jiný	2
počet 2.relapsů	9
KD	7
KD+CNS	1
jiný	1
zemřelo	45
v indukci	12
nonresponder	1
exitus v 1. CR	10
v indukci 2. remise	6
ve 2. CR	1
progrese onemocnění	15
příčiny úmrtí	
infekce	21
relaps	15
krvácení	3
jiné	6
vyřazeno	12
exitus před zahájením léčby	2
chybná zařazení do rizikové skupiny	2
sekundární malignita	1
porušení léčebného protokolu	3
Morbus Down	3
odmítnutí léčby	1

INDIKACE ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KMENOVÝCH BUNĚK (SCT)

Indikace pro transplantaci kmenových buněk od příbuzenského HLA identického dárce se v průběhu posledních dvou dekád změnila, proto je důležité respektovat protokolární doporučení. Stejně protokolárně je vedena i příprava (baterie specializovaných klinických a laboratorních vyšetření), ale i samotný průběh transplantace.

INDIKACE	MFD* SCT
NR den 33	+
PPR (prednisolone poor response) + T-ALL	+
PPR + pro B-ALL	+
PPR + WBC >100 000 /μl	+
PPR + t(9;22) nebo BCR/ABL	+
PPR + t(4;11) nebo MLL/AF4	+
PGR (prednisolon good response) + t(9;22) nebo BCR/ABL	+
HRG + M3 BM den 15	+

* MFD – matched family donor

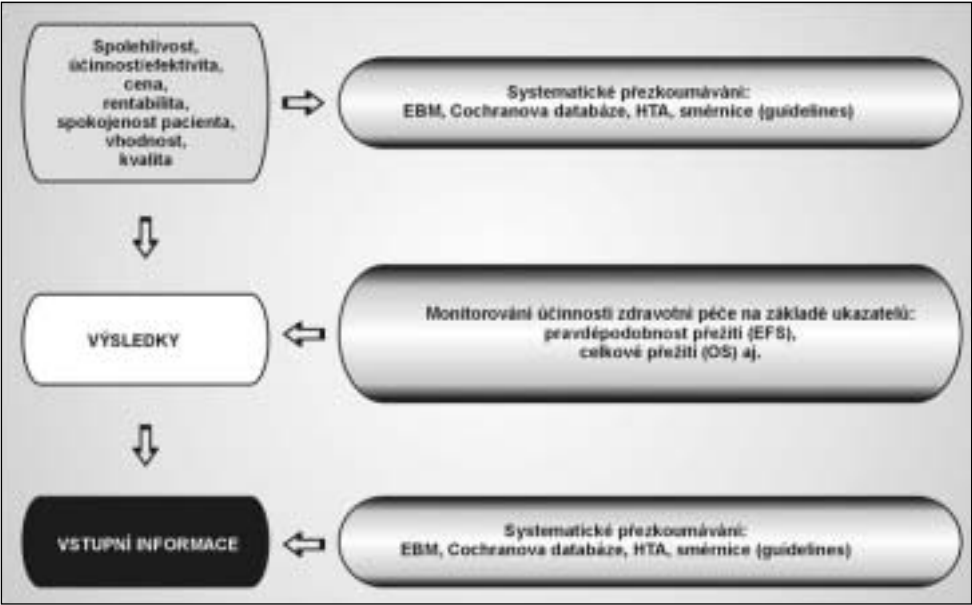
Po vzoru kolegů z jiných diagnosticko-léčebných center Evropy jsme se pokusili zavést i v PSDHČR hodnocení compliance s použitým léčebným protokolem u 2-3 náhodně vybraných dětských pacientů z každého onkohematologického centra ČR a v každém kalendářním roce vyhodnocovat procentuální úspěšnost a tím hodnotit dodržení standardního postupu léčby. Po prvním auditu jsme tento bezesporu velmi důležitý evaluační krok přechodně přerušili pro nejasně formulované a reprodukovatelné parametry hodnocení. Je žádoucí hodnotit standardní postup při vedení protokolární léčby, tak jak je protokolem vyžadován. Prvořadý musí být samozřejmě profit medicínský, ale nezanedbatelným není ani profit ekonomický. Např. vědomá změna L-asparaginázy (Kidroláza za Erwinázu) znamená kromě nerespektování protokolu (vyřazení z protokolu) také vědomé snížení efektivity cytostatické léčby a výrazné navýšení finančních nákladů.

DISKUSE

Vzhledem ke zkušenostem získaných při léčbě jednotlivých typů ALL je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti nebudou existovat všeobecně platná léčebná schémata, ale že léč-

ba jednotlivých subtypů ALL i rizikových skupin nemocných s ALL bude probíhat podle individuální, každému nemocnému „na míru ušité“ strategie. Další vývoj konstrukce nových léčebných protokolů bude zřejmě kromě jiných molekulárně genetických znalostí vycházet i ze znalostí farmakogenetiky. Individualizace léčby zřejmě povede ke zmírnění rizika nadměrné toxicity, která je hlavní příčinou fatálních infekčních kom-

Obr. 4: Vztah mezi monitorováním účinnosti zdravotní péče a dosaženými výsledky, které se stávají předpokladem pro nové vstupní informace pro zkvalitnění léčebného procesu.



plikací nebo v ojedinělých případech i faktorem, který se podílí na vzniku sekundární malignity.

Závěrem lze konstatovat, že zavedení léčebných protokolů s jasně vymezenou (protokolární) diagnostikou nemoci, stratifikací pacientů do rizikových skupin, s vymezením krizových (uzlových) bodů léčebného protokolu (přerušení léčby pro nadměrnou toxicitu, standardní diagnostika a léčba závažných klinických komplikací, přesné vymezení remise, recidivy nebo progresu) přispělo v posledních dvou dekadách k významné-

mu zlepšení diagnosticko léčebného procesu akutní leukémie u dětí. Jak je vidět na obr. 4, monitorování účinnosti zdravotní péče je proces, který nikdy neskončí a který bud i nadále determinován novými a novými parametry, které budou definovány při konstrukci nových léčebných programů. Mezi základní cílové parametry, které mají navigovat zlepšování zdravotní péče bude trvale patřit spolehlivost, rentabilita vynaložených finančních prostředků a v neposlední míře spokojenost samotného pacienta.

Literatura

1. Perleth M, Jakubowski E, Busse R. What is „best practice“ in health care? State of the art and perspectives in improving the effectiveness and efficiency of the European health care systems. *Health Policy*, 2001; 56: 235-250.
2. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *NEJM*, 1998; 339: 605-615.
3. Pinkel D. Genetic classification of childhood acute lymphoid leukemia (ALL). *Blood*, 1997; 90: 185a.
4. Starý J, a spol. Výroční zpráva: ALL-BFM 95 – Česká republika (1995-2000).
5. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy*, 2003; 63: 121-132.
6. Jarošová M, et al. Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000; 123: 114.
7. Bene MC, Castoldi G, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, 1995; 9: 1783-1786.
8. ISCN 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995). Mitelman F, ed. Basel: Karger Verlag, 1995.