

WALENTYNA BALWIERZ

WIELOLETNIE REMISJE W OSTREJ BIAŁACZCE  
LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI

Promotor: doc.dr habil. JERZY ARMATA  
z II Kliniki Pediatricznej Instytutu Pediatrii  
Akademii Medycznej w Krakowie

Bibl. Medyczna CM UJ



1816104121

Praca na stopień doktora medycyny  
Akademia Medyczna w Krakowie

1978

Panu Docentowi

dr habil. Jerzemu Armacie

Kierownikowi II Kliniki Pediatrycznej

Instytutu Pediatrii AM w Krakowie

mojemu Nauczycielowi

składam gorące podziękowania za

wszechstronną pomoc i opiekę, którymi

darzył mnie w pracy zawodowej i naukowej,

a przede wszystkim za cenne wskazówki

i rady w opracowaniu niniejszej pracy

## ALFABETYCZNY WYKAZ SKRÓTÓW I OZNACZEŃ

ALL	- acute lymphoblastic leukaemia
ARA-C	- arabinozyd cytozyny
BOUN	- białaczka ośrodkowego układu nerwowego
C.C.	- ciężar ciała
Chi <sup>2</sup>	- test Chi <sup>2</sup>
Cy	- cyklofosfamid /endoksan/
DAR	- daraprim
DEX	- deksametason
E	- krwinki czerwone
ENC	- enkorton
Hb	- hemoglobina
i.m.	- intra musculorum
i.v.	- intra venosum
ith.	- intra thecae
L	- krwinki białe
L-ASPA	- l-asparaginaza
M	- płeć męska
mies.	- miesiąc
6MP	- 6-merkaptopuryna
MTX	- metotreksat
o	- opóźniony
¶	- % paraimfoblastów
p	- poziom istotności statystycznej
Pł	- płytki krwi
p.o.	- per os
pr	- prawidłowy
Rtg-th	- radioterapia
RUB	- rubidomycyna
ryc.	- ryцина
tab.	- tabela
VCR	- winkrystyna
z	- zaburzony
Ż	- płeć żeńska
+	- cecha dodatnia
-	- cecha ujemna

# S P I S T R E Ś C I

## ALFABETYCZNY WYKAZ SKRÓTÓW I OZNACZEŃ

I. WSTĘP	str. 1
II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	4
III. MATERIAŁ I METODY	9
IV. PRZEDSTAWIENIE I EPIKRYZY 21 PRZYPADKÓW OSTREJ BIAŁACZKI LIMFOBLASTYCZNEJ U DZIECI Z WIELOLETNIMI REMISJAMI	14
V. ZBIORCZE OMÓWIENIE PRZEDSTAWIONYCH DZIECI	79
1. Wiek	79
2. Płeć	79
3. Dane z wywiadu, stan ogólny w chwili rozpoznania i niektóre wstępne dominujące objawy kliniczne	79
4. Wyniki badań laboratoryjnych	81
5. Leczenie	82
A. Indukcja remisji	82
B. Zapobieganie białaczce opon	83
C. Leczenie podtrzymujące remisję	84
6. Przyczyny zgonów dzieci	85
7. Dzieci pozostające nadal w leczeniu lub w obserwacji	86
A. Utrzymujące się remisje całkowite	86
B. Utrzymujące się remisje hematologiczne	86
C. Dzieci z wznowami szpikowymi	87
8. Występowanie wznów	87
A. Pozaszpikowych	87
B. Wznowy szpikowe	88
a. Wznowa zagrażająca	88
b. Wczesne pełne wznowy szpikowe	89
c. Późne wznowy szpikowe w trakcie leczenia	89
d. Wznowy szpikowe po odstawionym leczeniu	89

9. Powikłania leczenia podtrzymującego remisję	str. 90
A. Zakażenia	90
B. Neutropenie i pancytopenie	91
C. Inne powikłania	92
10. Stan psychiczny i społeczne funkcjonowanie dzieci chorych na białaczkę	93
VI. ZNACZENIE NIEKTÓRYCH WSTĘPNYCH CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH	99
1. Wiek dziecka w chwili rozpoznania ALL	99
2. Płeć	100
3. Wstępna liczba krwinek białych	100
4. Liczba płytek na początku choroby	101
VII. DYSKUSJA	102
VIII. WNIOSKI	109
IX. STRESZCZENIE	111
X. TABELE, RYCINY I ANKIETA	113
XI. PIŚMIENNICTWO	132

## I. WSTĘP

Ostra białaczka limfoblastyczna /ALL/ jest najczęstszym nowotworem w wieku dziecięcym. Wzrost zachorowań na ostrą białaczkę w populacji dziecięcej /3,6,68,73,78,83,105/, a także znaczna jeszcze śmiertelność z powodu tej choroby powodują, że stanowi ona obecnie jeden z podstawowych problemów współczesnej pediatrii /6,78,83,105/.

Wśród postaci morfologicznych ostrej białaczki u dzieci najczęstszą stanowi limfoblastyczna /80-90%/. ALL u dzieci wyróżnia się od innych postaci, największą wrażliwością na stosowane leczenie oraz najdłuższym czasem przeżycia.

Pierwszym celem leczenia ALL jest uzyskanie remisji całkowitej. Remisje w ostrej białaczce u dzieci mogą występować również samoistnie. Remisje samoistne obserwowane poprzednio występowały u 10-18% dzieci z tą chorobą /19,78/. Były one zwykle poprzedzane przez zakażenia, zwłaszcza ropne, rzadziej wirusowe. Wystąpienie takiej remisji wyprzedzała znaczna leukopenia i hipoplazja szpiku. Samoistne remisje całkowite cechowały się nietrwałością, bo utrzymywały się około 2 miesięcy /19,33/.

Najważniejszym a zarazem najtrudniejszym następnym zadaniem jest jak najdłuższe utrzymanie pierwszej remisji wielolekową chemioterapią. Wieloletnie remisje dają nadzieje na możliwość uzyskania wyleczeń dzieci z ALL /14,15,17,23,25,31,54,57,63,66,74,90,140/.

W 1947 roku Bessis i Bernard zastosowali w ostrych białaczkach wymienne tranfuzje krwi i uzyskali remisję /19/. Nową erę w terapii stanowi rok 1948, wtedy to ukazała się praca Farbera i wsp. opisująca leczenie tej choroby aminopteryną

/19,86/. O dalszym postępie w leczeniu ALL przesądzało wprowadzanie coraz to nowszych leków /tab.1/.

W ostatnich 10 latach postęp chemioterapii ALL i innych nowotworach osiągany jest przez doskonalenie metod leczenia /19,25,67,86,102,146/.

Udowodniono i powszechnie uznano, że optymalne warunki dla współczesnego leczenia ostrej białaczki uzyskuje się w odpowiednio wyposażonych ośrodkach specjalistycznych /25,93,113/- tabela 2.

Na wydłużenie czasu trwania pierwszej remisji decydujący wpływ miało wprowadzenie programów skojarzonego leczenia oraz zapobiegania występowaniu BOUN /19,23,31,40,43,52,54,57,62,66,75,82,89,103,125,133,138,139/.

Przed 30 laty białaczka u dziecka trwała przeciętnie 3 miesiące a więc w tej chorobie dziecko nie opuszczało szpitala. Obecnie w miarę jak wydłużają się pierwsze remisje ALL coraz bardziej staje się chorobą przewlekłą. Dzieci w tej chorobie są leczone przeważnie w domu /22/. Skuteczność terapii prowadzonej w okresie remisji w domu zależy w dużej mierze od współpracy rodziców z lekarzem domowym /25,40/ i poradnią hematologiczną specjalistycznego ośrodka.

ALL przestała być chorobą zawsze nieuleczalną. Statystyki sprzed 10 laty wykazywały, że wieloletnie przeżycia zdarzały się u 1% leczonych /39,81,136/. Obecne zestawienia pochodzące z ośrodków hematologicznych, które prowadzą intensywne leczenie w ALL u dzieci wykazują, że ponad 4-5 letnie przeżycia występują u 10-50% leczonych /66,81,125,126,136/.

Na przestrzeni ostatnich lat publikowane są liczniejsze prace przedstawiające wieloletnie remisje i przeżycia w tej chorobie.

Za długie przeżycia w ostrej białaczce przyjmuje się okres choroby trwający ponad 4 lub 5 lat /17,33,39,65,66,75,101a, 115,136/.

Wśród dzieci z ALL z wieloletnimi przeżyciami można wyróżnić dwie grupy. Pierwsze obejmuje dzieci, które osiągnęły długie przeżycia pomimo wznowy lub powtarzających się nawrotów choroby. Drugą grupę tworzą przypadki ALL, u których przez cały czas utrzymuje się pierwsza remisja.

W rokowaniu co do wyzdrowienia zachodzą pomiędzy obiema tymi grupami istotne różnice. Mianowicie w drugiej grupie przypadków rokowanie jest znacznie lepsze /81,116,136/. Długie utrzymywanie pierwszej remisji jest więc najważniejszym zadaniem w leczeniu ALL u dzieci.

Pojęcie długiej remisji nie jest ustalone jednoznacznie. I tak np. Bernard, Till i wsp. przyjęli za długą remisję trwającą 4 lata, Rosen utrzymującą się 5 lat, Pochedly rozciągającą się na 7 lat /33,106,116,136/. Inni autorzy za wystarczające kryterium długiej remisji przyjęli 3 lata i po tym okresie odstawiają leczenie /31,93,126,128/. Po zakończeniu leczenia prowadzonego przez 3 lata w Ośrodku Memphis, a opracowanego na dużym materiale chorych, większość nowotworów występuje w pierwszym roku po przerwaniu terapii /31,86,128/.

W związku z tym a także na podstawie spostrzeżeń poczynionych w naszej Klinice, w oparciu o mniejszą grupę chorych dzieci, przyjęliśmy za długą remisję całkowitą lub hematologiczną taką, która utrzymuje się ponad 4 lata. Kryteria remisji całkowitej i hematologicznej zostały w ostatnich latach ujednolicone i na nich oparto się w pracy /14,26,67,105/.



## II. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Dane na temat wieloletnich remisji w ALL pochodzą z dwóch typów publikacji:

- 1/ zbiorcze zestawienia ze specjalistycznych ośrodków hematologicznych, które przedstawiają grupy dzieci z ALL z ponad 4-5 letnimi remisjami /23,31,39,40,66,76a,78,86,93,101a,116,136,146/.
- 2/ doniesienia na temat pojedynczych przypadków ostrej białaczki z różnych ośrodków hematologicznych omawiające szczegółowo przebieg choroby i leczenia w tych przypadkach /65,98,114/.

Zbiorcze zestawienie dotyczące grup przypadków wyróżniających się wieloletnimi remisjami w ALL są znacznie liczniejsze. Przedstawiają one interesujące dane na temat terapii przy użyciu różnych programów leczniczych. Natomiast w tych łącznych zestawieniach nie mogą być uwzględnione indywidualne cechy choroby u pojedynczego dziecka.

Wydaje się przeto celowe szczegółowe przedstawienie indywidualnych danych klinicznych i hematologicznych oraz dotyczących leczenia u liczniejszych dzieci z wieloletnimi remisjami.

Przed omówieniem poszczególnych przypadków w rozprawie, powołujemy się na opinię Włodzimierza Mikułowskiego: "Jeden przypadek dobrze zaobserwowany jest równie wartościowy dla poznania całości jak ujawnienie jednej cząstki czy zajęcia człowieka jest wartościowe dla poznania całego człowieka"/87/.

Przed podaniem danych o rokowaniu, epikryzie i leczeniu w wybranej grupie dzieci z ostrą białaczką przypominamy zdanie Mikułowskiego: "Zarówno prognoza, epikryza jak terapia jest

większą sztuką omawiającą możliwość niż ścisłym wywodem pewności matematyczno-przyrodniczej. W leczeniu jak w dyplomacji środek słuszny w danej sytuacji politycznej nie musi być zgodny z prawdą bo i nieprawdziwy może okazać się skuteczny....."/87/.

Od lat dyskutowane jest znaczenie wstępnych objawów klinicznych i hematologicznych, pojawiania się wznów pozaszpikowych a zwłaszcza trwania okresu pierwszej całkowitej remisji, dla występowania wieloletnich bezobjawowych okresów i uzyskiwania wyleczeń u dzieci z ALL/23,34,51,58,60,63,76,81,90,109/. Można założyć, że w miarę jak leczenie w tej chorobie staje się intensywniejsze, część objawów rokowniczych traci stopniowo na znaczeniu.

Coraz mocniejsze leczenie stosowane w ostrej białaczce u dzieci łączy się z występowaniem wczesnych i późnych powikłań. Na pierwszy plan wysuwają się zakażenia, zwłaszcza wirusowe, które w niektórych zestawieniach stają się przyczyną zgonu u 16% leczonych /124/. Późne powikłania mogą stanowić zahamowanie wzrostu, występowanie wtórnych nowotworów, uszkodzenia wątroby, gonad i ośrodkowego układu nerwowego. Dzieci leczone na ostrą białaczkę umierają niekiedy z powodu czynnika jatrogennego w okresie kiedy są już wyleczone z nowotworu /116,124,135,138/. Dlatego niesłychanie ważna jest próba odpowiedzi na pytanie, kiedy w przebiegu pierwszej remisji ALL u dziecka można decydować o zakończeniu leczenia. Obecnie olbrzymia większość dzieci z tą chorobą na świecie jest leczona według określonych schematów. W poszczególnych ośrodkach hematologicznych próbuje się ustalić optymalny okres leczenia.

Badania nad użytecznością niektórych schematów leczenia przyczyniły się do postępu w terapii ALL. Jednakże w interesie

chorego dziecka zachodzi często potrzeba odchodzenia od schematów w wyborze leków i od wstępnej decyzji co do czasokresu leczenia. Na podstawie obserwacji przeprowadzonych w wielu ośrodkach hematologicznych udowodniono i powszechnie przyjęto następujące "prawa" odnoszące się do remisji w ALL:

1. Tylko pierwsze całkowita wieloletnia remisja łączy się z nadzieją na wyleczenie.
2. Druga remisja całkowita jest zawsze krótkotrwała.
3. Remisja szpikowa/hematologiczna/jest ciągle nietrwała.

Jeżeli te "prawa" odnoszące się do remisji oparte na licznych doświadczeniach obowiązują nadal to powinny one stanowić wytyczne dla postępowania lekarskiego, od których uchylać się nie należy.

Czy wobec faktu, że u dziecka wystąpiła wznowa choroby<sup>x</sup> kładąca kres pierwszej remisji, należy zmienić leczenie na mniej intensywne?

Czy wówczas musi być bezwzględnie porzucony zasadniczy cel terapii w ALL u dziecka, jakim jest uzyskanie wyleczenia?

Jednym z celów rozprawy jest poszukiwanie odpowiedzi na pytania i wyjaśnienie czy cytowane powyżej opinie na temat nietrwałości innych remisji, jak pierwsza całkowita, są nadal prawami ogólnymi czy tylko regułami obowiązującymi w przeważającej liczbie przypadków.

Ma to znaczenie dla planowania leczenia, które w określonych etapach choroby, uznanych za późne, powinno być przede wszystkim oszczędne t.j. oszczędzające dziecko przed powikłaniami, które można uniknąć.

---

<sup>x</sup>Sprawę tą przedyskutowano w rozdziale V /str.88/ i przedstawiono we wnioskach

Starając się zebrać jak najwięcej danych z wstępnego okresu choroby i jej dalszego przebiegu w przypadkach, które wyróżniały się długimi remisjami zdajemy sobie sprawę, że ważne fakty mogą ujść naszej uwadze.

We wstępie wspomniano o remisjach "samoistnych", dlatego, że również przy wieloletnich remisjach nie można nie brać pod uwagę działania innych poza lekami, czynników ze strony ustroju dziecka, które współdziałają w niszczeniu komórek nowotworowych i przyczyniają się do utrzymania długich remisji.

Poznanie zachowania się swoistych przeciwnowotworowych mechanizmów odpornościowych miałoby istotne znaczenie dla rozwoju immunoterapii w ALL /32,34,37,38,85/. W tej postaci ostrej białaczki na podstawie badań zwłaszcza immunologicznych próbuje się wyodrębnić podgrupy, które mogą mieć znaczenie w rokowaniu /34,38/.

#### Cel pracy

1. Przedstawienie przypadków ALL, u których ponad 4-letnie remisje całkowite bądź hematologiczne utrzymywały się bądź trwają. U każdego z nich zostanie wykonana:
  - a/ analiza wstępnych objawów klinicznych i hematologicznych choroby a zwłaszcza tych, które mają znaczenie w rokowaniu,
  - b/ uwidocznienie ważniejszych dalszych etapów choroby,
  - c/ rozpatrzenie leczenia stosowanego na początku choroby oraz prowadzonego w celu podtrzymywania pierwszej i ewentualnie drugiej remisji hematologicznej,
  - d/ zwrócenie uwagi na terapię zapobiegawczą BOUN i ewentualne leczenie białaczki opan oraz innych pozaszpikowych umiej-

scowień choroby występujących w okresie remisji hematologicznej,

e/ wymienienie ważniejszych powikłań związanych z leczeniem,

f/ omówienie każdego przypadku i przedstawienie jego indywidualnych cech wyróżniających go wśród innych dzieci z remisjami ponad 4-letnimi a niekiedy i z przypadkami ALL u dzieci leczonych w latach 1965-1972, które nie uzyskały remisji 4-letnich,

g/ analiza elementów postępowania leczniczego mogącego wpłynąć na trwałość remisji u poszczególnych chorych. W niektórych przypadkach spróbujemy wytypować leki i/lub sposoby odrębnej terapii, która przesądzała o wynikach.

2. Zbadanie znaczenia ważniejszych klinicznych i hematologicznych objawów prognostycznych, w związku ze zmieniającymi się metodami postępowania leczniczego.

Zgromadzenie powyższych danych może posłużyć pomnożeniu naszej wiedzy odnośnie terapii w ALL i przyczynić się do uzyskiwania lepszych rezultatów u dzieci leczonych obecnie. Jeżeli to zamierzenie uda się zrealizować w najmniejszym bodaj stopniu to zostanie zarazem osiągnięty najważniejszy cel pracy.

### III. MATERIAŁ I METODA

Materiał do pracy stanowi 21 dzieci z remisjami całkowitymi lub hematologicznymi, które ponad cztery lata utrzymywały się bądź trwają /tab.3/. Ta grupa dzieci została wyodrębniona wśród 115 przypadków ALL leczonych w II Klinice Pediatrycznej Instytutu Pediatrii AM w Krakowie w latach 1965-1972. Materiał porównawczy stanowi grupa 94 dzieci leczonych w tym samym okresie czasu, które nie osiągnęły 4-letniej remisji całkowitej bądź hematologicznej. Badaniem objęto przypadki ALL leczone od 1.I.1965 roku, ponieważ w tym roku po raz pierwszy uzyskano ponad czteroletnią remisję. Badania zakończono z końcem lipca 1977 roku.

ALL rozpoznano na podstawie ogólnie przyjętych kryteriów klinicznych i hematologicznych. Stały zespół lekarski oceniał obrazy krwi obwodowej i szpiku przed wprowadzeniem leczenia i ustalał rozpoznanie postaci morfologicznej ostrej białaczki. W wątpliwych przypadkach przeprowadzono badania cytochemiczne /reakcja PAS, reakcja peroksydazowa, oznaczenie fosfatazy kwasnej /123/. Wśród 21 dzieci z remisją całkowitą lub hematologiczną ponad 4-letnią wyodrębniono dwie grupy przypadków.

Grupę pierwszą stanowi 7-ro dzieci zmarłych z powodu kolejnych nawrotów ostrej białaczki /tab.4/.

Druga grupa obejmuje 14 dzieci pozostających w obserwacji lub w leczeniu /tab.5/. U 11 dzieci tej grupy remisja hematologiczna lub całkowita utrzymuje się od 5 do 9i9/12 lat i obecnie one pozostają bez leczenia.

Łącznie w naszej Klinice zakończono dotąd leczenie u 14 dzieci z ALL. Decyzję o zakończeniu leczenia podjęli lekarze

z Kliniki w 12 przypadkach. Dwa razy przesądzieli o tym rodzice. U trojga dzieci wystąpiła później wznowa choroby po 17,29 i 37 miesiącach /tab.6/. U dwojga dzieci wznowę opanowano i druga remisja całkowita utrzymuje się nadal. U jednego dziecka leczonego nie systematycznie również w II remisji /brak zgody rodziców na stosowanie niektórych leków/ doszło do kolejnych wznów choroby. Chłopiec ten zmarł w lipcu 1977 r.

Wśród przypadków ALL leczonych w okresie 1965-1972 obserwowano w poszczególnych latach niejednakową liczbę dzieci, u których wystąpiły ponad 4-letnie remisje. Poddano analizie stosowane w tym okresie leczenie, które nie było jednolite. Na przestrzeni lat 1965-1972 zmieniało się leczenie szczególnie stosowane w okresie pierwszej remisji i stawało się coraz bardziej intensywne. Dadzą się wyodrębnić trzy okresy, w których dochodziło do większych zmian w terapii szczególnie w okresie remisji /tab.7/.

Okres I obejmuje lata 1965-1966. W tym czasie na początku choroby stosowano: ENC w dawce 3 mg/kgc.c. i 6MP w dawce 2,5 mg/kgc.c./dobę. Uwzględniano niektóre objawy wstępne źle rokujące i dlatego w części przypadków celem uzyskania remisji stosowano również VCR i/lub MTX. Leczenie uzupełniające stanowiła dieta niskobiałkowa i bezpurynowa /59/. Uzyskiwano około 81,5 remisji /15/.

W tym okresie czasu stosowano w remisji tylko jeden lek doustnie: 6MP, rzadziej dwa leki naprzemiennie /6MP i MTX/, co dotyczyło zwłaszcza przypadków z wstępną leukocytozą ponad 20 000/mm<sup>3</sup>. Nie zapobiegano wówczas białaczce ośrodkowego układu nerwowego.

Okres II obejmuje lata 1967-1969. W tym czasie celem uzyskania pierwszej remisji prowadzono zawsze leczenie skojarzone. Oprócz ENC i 6MP w I fazie choroby podawano VCR a w części przypadków celem utrwalenia remisji stosowano również RUB i L-ASPA. W remisji podawano z reguły naprzemiennie co 6 tygodni: 6MP i MTX w dawkach jak poprzednio. Tylko niektórym dzieciom wstrzykiwano RUB lub VCR co 3-6 tygodni. Zapobieganie BOUN polegało na pojedynczych lub kilkakrotnych MTX-ith.

Okres III zmian w leczeniu stanowią lata 1970-1972. Na początku choroby postępowano podobnie jak w poprzednim okresie. Od 1970 r. wprowadzono jednolite schematy leczenia w pierwszej remisji. Do listopada 1970 r. podawano naprzemiennie doustnie: 6MP w dawce 2,5 mg/kgc.c/dobę i MTX 0,5 mg/kgc.c 2 razy w tygodniu. Dożylnie wstrzykiwano naprzemiennie co 3-4 tygodni VCR /0,05-0,07mg/kgc.c, RUB/0,5-1 mg/kgc.c/lub 10mg/kgc.c. CY.

W listopadzie 1970 r. wprowadzono do leczenia w okresie pierwszej remisji tzw. schemat III /15/. Schemat ten polegał na następującym postępowaniu. Równocześnie podawano leki "podstawowe" i "uderzeniowe." Leki "podstawowe", jak: 6MP i MTX były stosowane naprzemiennie co 6 tygodni. W razie nietolerancji na któryś z tych leków wprowadzono w zastępstwie CY /3mg/kgc.c./dobę/. Leki "uderzeniowe" stanowiły: CY, VCR i RUB. Dwa ostatnie leki były podawane i.v. naprzemiennie co 3 tygodnie w dawkach odpowiednio 0,05-0,07mg/kgc.c. i 0,5-1 mg/kgc.c. Wstrzyknięcie VCR i RUB poprzedzało stosowanie przez tydzień ENC. Podawanie leków było uzależnione od liczby neurocytów /15/. Jeżeli liczba neutrocytów wynosi od 1000 do 1500/mm<sup>3</sup> to podawano połowę mniejsze dawki leków podstawowych. Natomiast gdy liczba neutrocytów była



niższa od  $1000/\text{mm}^3$  to żaden z leków z wyjątkiem ENC nie był stosowany.

W zakażeniach i współistniejącej neutropenii wprowadzono wcześniej antybiotyki. Ze względu na stosowaną RUB wykonywano co 3-4 miesiące elektrokardiogram.

Do 1970 r. remisję całkowitą rozpoznawano na podstawie kryteriów, które dopuszczały większą liczbę parablastów i blastów w szpiku /równą lub niższą od 10%/, potem zastosowano bardziej zaostrzone kryteria /14/. Ścisłejsza niż poprzednio współpraca z rodzicami chorych dzieci umożliwiła eliminowanie nieuzasadnionych przerw w podawaniu leków. Przeprowadzano bardzo częste kontrole lekarskie, morfologii i rozmazów krwi obwodowej. W obrazie krwi liczone 250 krwinek białych /5,9/. Ten sposób postępowania miał na celu wcześniejsze rozpoznanie wznowy na podstawie pojedynczych parablastów w krwi obwodowej /5,9,15,16/.

W niektórych ośrodkach hematologicznych zaleca się wykonywanie badania szpiku co 2 miesiące w okresie remisji. U nas liczbę tych bolesnych zabiegów mogliśmy zmniejszyć wydatnie przez co dzieci w okresie remisji miały większe poczucie zdrowia.

W III okresie leczenia wprowadzono rutynowo zapobieganie wystąpieniu BOUN, które wtedy polegało przede wszystkim na MTX-ith  $0,5\text{mg}/\text{kgc.c.}/$ , rzadziej ARA-C-ith/ $1-1,5\text{ mg}/\text{kg c.c.}/$ . W przypadkach kiedy istniały przeciwwskazania do nakłuć lędźwiowych lub dokanałowych wstrzyknięć leków /25/, albo również wtedy, gdy rodzice dziecka nie wyrazili zgody na ten zabieg podawano zapobiegawczo DAR p.o. w dawce  $1-2\text{ mg}/\text{kg c.c}$  przez 7 dni. Kuracje powtarzano co 2-3 miesiące /13/.

U kilku dzieci zastosowano zapobiegawczo RTG-th na czaszkę i kręgosłup w dawce łącznej 1000-1200 r. Niekiedy napromienianie

wprowadzano po ujawnieniu się BOUN celem zapobiegania dalszym nawrotom.

W kolejnych latach okresu 1965-1970 łatwiej było leczyć ostrą białaczkę w jej początkowej fazie ponieważ chorobę rozpoznawano wcześniej i rychlej kierowano dzieci do Kliniki /88/.

Nowe leki wprowadzone do terapii okazywały się skuteczne w nawrotach szpikowych choroby /10,25/ i przyczyniły się do opanowywania pozaszpikowych umiejscowień ALL /44/ a niekiedy przesądzały o dłuższym okresie trwania drugiej remisji hematologicznej.

Wyniki leczenia ALL u dzieci w okresach zmniejszającej się terapii przedstawiono w tabeli 8. Stwierdzono wydłużenie okresu przeżycia i zwiększenie liczby dzieci z przeżyciem i remisją ponad czteroletnią.

Szczegółową analizę przypadków z ponad 4-letnią remisją omawiamy w dalszej części pracy.

Leczenie ALL jest niemożliwe bez wcześnie rozpoczętej i stale kontynuowanej psychoterapii, której ważnym elementem był fakt występowania wieloletnich remisji.

IV. PRZEDSTAWIENIE I EPIKRYZY 21 PRZYPADKÓW OSTREJ BIAŁACZKI  
LIMFOBLASTYCZNEJ Z WIELOLETNIMI REMISJAMI

Przypadek I

Dziewczynka R.U., ur.2.I.1963 r., zamieszkała na wsi. Leczenie rozpoczęto<sup>x</sup> 6.VIII.1965 r. Siedem mies. wcześniej u tej dziewczynki wystąpiły bóle stawów. Rozpoznano wówczas chorobę reumatyczną i przez kilka tygodni podawano ENC. Dwukrotnie w tym czasie stwierdzono niedokrwistość /Hb:10,1g%, E:3 110 000/. Miesiąc po odstawieniu ENC wystąpił nawrót objawów rzekomo-reumatycznych. W obrazie krwi stwierdzono wtedy 12P, dlatego wykonano punkcję szpiku. W obrazie szpiku było 76P. Stan ogólny dziewczynki w chwili stwierdzenia u niej ALL był dosyć dobry. Wątroba wystawała pod łukiem żebrowym na 2 cm. Hb:9,0g%, E: 4 800 000/mm<sup>3</sup>, L:17 400/mm<sup>3</sup>, Pł:288 600/mm<sup>3</sup>.

W leczeniu I fazy choroby zastosowano ENC i 6MP. Remisję szpikową uzyskano 22.VIII.1965 r. a całkowitą 3 tygodnie później. W remisji podawano naprzemiennie: 6MP i MTX. Nie przeprowadzono zapobiegania BOUN. W 22 mies. utrzymującej się remisji szpikowej stwierdzono BOUN. Pozaszpikową wznowę choroby opanowano Rtg-th i MTX-ith/8 razy/.

7 mies. później rozpoznano drugą pozaszpikową wznowę ALL umiejscowioną w śledzionie i zastosowano RTG-th /100 r./.

W dalszym okresie choroby występowały częste nawroty BOUN, guza śledziony i szpiku /tab.9/.

---

x/ W tym i innych przypadkach za początek choroby przyjęto dzień, w którym ustalono rozpoznanie ALL w Klinice i rozpoczęto leczenie.

Pierwsza remisja szpikowa u tej dziewczynki utrzymywała się do 6.XI.1969 r. Następne wznowy choroby występowały po sobie w krótkich odstępach czasu /tab.9/.

W okresie pierwszej remisji z powodu wystąpienia znacznej neutropenii /2 razy/ i pancytopenii /4 razy/ miały miejsce przerwy w leczeniu. Łącznie przez około 6 mies. leki u tego dziecka nie były podawane. Dziewczynka kilkakrotnie przebyła zapalenie oskrzeli i płuc oraz odrę o nieciężkim przebiegu.

Dziecko zmarło w domu 7.VII.1970 r. w okresie VI uogólnionej wznowie choroby. Pierwsza remisja hematologiczna utrzymywała się przez 50 mies. a okres rozpoznania choroby do zgonu /czas przeżycia/ trwał 59 mies.

#### Omówienie

Dziewczynka przed rozpoznaniem ALL przez kilka tygodni brała ENC z powodu rozpoznania choroby reumatycznej. Ze względu na współistniejącą niedokrwistość w przebiegu objawów rzekomoreumatycznych, które wyprzedzały rozpoznanie ALL, nasuwa się przypuszczenie, że pierwszy jej rzut był opanowany przez ENC /67,105/ bez właściwej diagnozy. Wobec tego można przyjąć, że ostrą białaczkę rozpoznano dopiero w pierwszej wznowie choroby.

U tej dziewczynki nie wprowadzono zapobiegania BOUN zarówno przed jej wystąpieniem jak i po jej ujawnieniu.

Leczenie w okresie pierwszej remisji było małointensywne zarówno przez dobór leków jak i z powodu przerw /6 mies./ w ich podawaniu /neutropenie i pancytopenie/.

Wśród przedstawionych 21 przypadków ALL z wieloletnimi remisjami tylko u jednego dziecka /przypadek IV/ zdarzył się dłuższy

łączny okres przerw w leczeniu z powodu szkodliwości hematologicznych.

U tej dziewczynki ciężkie powikłanie ze strony krwi /pancytopenia/ powtórzyło się czterokrotnie.

Tak znaczne uszkodzenie polekowe w okresie remisji było wówczas obserwowane nierzadko w innych przypadkach ALL leczonych w klinice. W dalszych latach tak nasilone szkodliwości hematologiczne w okresie remisji były coraz rzadziej obserwowane.

## Przypadek II

Dziewczynka B.B., ur.19.VIII.1964., ze środowiska wiejskiego. Dwa mies.przed rozpoznaniem ALL wystąpiły u dziecka bóle kończyn. Rozpoznano wtedy chorobę reumatyczną i przez 4 tygodnie podawano ENC. Miesiąc później wystąpił nawrót dolegliwości stawowych oraz postępująca bladość. Dziecko zostało przyjęte do rejonowego szpitala, skąd po tygodniowym pobycie z podejrzeniem ostrej białaczki skierowano do naszej Kliniki.

Stan dziewczynki w chwili rozpoznania /16.IX.1966 r./ był dosyć dobry. Wątroba wystawała pod łukiem żebrowym na 2 cm. Hb: 12g%, E:2 360 000/mm<sup>3</sup>, L:3000/mm<sup>3</sup> w tym: mielocyty-1%, metamielocyty-2%, pałeczki-2%, segmenty-19%, limfocyty-74%, komórki siatki-1%, Pł: 612 000/mm<sup>3</sup>. W mielogramie stwierdzono 89P.

W leczeniu indukcyjnym zastosowano: ENC, 6MP, VCR/5x i.v./ i MTX/5 razy i.m./. Remisję szpikową uzyskano 24.X.1966 r. a całkowitą 7.XI.1966r. W remisji przez 28 mies. podawano naprzemienne: 6MP i MTX. Zapobiegania BOUN nie przeprowadzono.

W 13 mies. utrzymującej się remisji szpikowej wystąpiła u tego dziecka wznowa choroby umiejscowiona w lewej śliniance przyusznej. Zastosowano Rtg-th na śliniankę /50 r/. Stwierdzono wtedy również zagrażającą wznowę szpikową /w mielogramie 13,8P/. Po podaniu VCR kontrolne obrazy szpiku odpowiadały kryterium remisji /14/.

15 mies. później stwierdzono /19.II.1969 r./ znaczne powiększenie węzłów chłonnych szyi i rozpoznano drugą wznowę pozaszpikową. Zastosowano Rtg-th na węzły /50/. Od tego czasu wzmocniono również leczenie podtrzymujące remisję szpikową wprowadzając okresowe wstrzyknięcia VCR lub RUB co 3-6 tygodni. W okresie pierwszej remisji w łącznych dawkach w mg/kgc.c. podano odpowiednio 0,97 i 9,5 tych leków.

Pierwsza remisja szpikowa u tej dziewczynki utrzymywała się przez 70 mies. W okresie pierwszej remisji czteroletnie przerwano leczenie z powodu znacznych leukopenii. Raz powodem przerwania leczenia na 3 tygodnie były objawy uszkodzenia wątroby. Łączny okres, w którym odstawiono z tych powodów leki wynosił ponad 2 mies. Dziecko często przechodziło zapalenie dróg oddechowych, niektóre o uporczywym przebiegu.

W dniu 20.IX.1972 r. w kontrolnym obrazie szpiku stwierdzono 89P. Rozpoznanie tej wznowy poprzedzone było wystąpieniem u dziecka bóli kończyn i gorączką. Stwierdzono równocześnie BOUN. Wznowę opanowano: ENC, L-ASPA, RUB, 6MP oraz MPX-ith. Później w ciągu roku wystąpiły dwie kolejne szpikowe wznowy. Dziecko zmarło w domu w okresie III wznowy ALL w dniu 21.X.1973 r. Czas przeżycia wynosił 85,0 mies., a pierwsza remisja hematologiczna trwała 70 mies.

## Omówienie

W grupie dzieci z wieloletnimi remisjami tylko w jednym przypadku /XIX/ stosowano mocniejsze leczenie celem uzyskania remisji. Nie rozstrzygnięto jeszcze czy intensywne leczenie na początku ALL może zwiększyć trwałość remisji /61,101/. Wiadomo natomiast, że takie leczenie łączy się z niebezpieczeństwem wystąpienia ciężkich zakażeń /124,135/. U tej dziewczynki w okresie indukcji remisji wystąpiło ciężkie zapalenie płuc. W naszej Klinice obserwowano dwoje dzieci, u których po zastosowaniu intensywnego leczenia w pierwszej fazie choroby, pierwsza remisja bez leczenia podtrzymującego /rodzice odstawili leki/ utrzymywała się około 2 lat /20/.

Dziewczynka ta przed rozpoznaniem ALL przez jeden mies. była leczona ENC. W tym przypadku błędne rozpoznanie choroby reumatycznej i maskujące działanie ENC opóźniło właściwe rozpoznanie. Wobec tego nie można wykluczyć, że lecząc rzekomą gorączkę reumatyczną, opanowano wtedy pierwszy rzut nie rozpoznanej wówczas ostrej białaczki. Wiadomo, że ENC zastosowany sam w pierwszym rzucie ALL, powoduje uzyskanie remisji u 60% leczonych /67,105/, które zwykle pojawiają się po miesięcznym leczeniu.

U tego dziecka bóle stawowe wystąpiły zarówno na początku choroby jak i dwukrotnie później zapowiadały nawrót ostrej białaczki. Na powtarzanie się we wznowach niektórych objawów spotrzeganych na początku choroby zwrócimy uwagę również i u innych dzieci.

Podkreślimy także, że w innych przypadkach mylne rozpoznanie choroby reumatycznej opóźnia nieraz właściwą diagnozę a przez to przesądza o gorszych wynikach leczenia.

### Przypadek III

Chłopiec Z.R., ur. 28.III.1962 r., zamieszkały w mieście. Leczenie rozpoczęto 29.III.1967 r. W czwartym mies. życia chłopiec był hospitalizowany z powodu biegunki, dystrofii i niedokrwistości /Hb:8g%, E: 3 530 000/mm<sup>3</sup>/. Otrzymywał wtedy między innymi jednorazowo przetoczenie krwi. Od lipca 1962 do stycznia 1963 wykonano u dziecka 9 razy badanie morfologii i obrazu krwi, które wykazały umiarkowaną niedokrwistość i neutropenię /mediana 1730/mm<sup>3</sup>/. W dalszym okresie chłopiec przeciętnie co dwa mies. zapadał na zakażenia /zwłaszcza anginy/. Dziecko było leczone antybiotykami /dwukrotnie detreopalem/.

Pół roku przed przyjęciem do kliniki zauważono postępującą bladość, utratę łaknienia i powtarzające się bóle kończyn dolnych. Tydzień przed rozpoznaniem białaczki dziecko wysoko gorączkowało.

Przy przyjęciu do Kliniki stan dziecka był ciężki. Stwierdzono znaczną bladość, rozsiane wybroczyny na tułowiu i kończynach, węzeł potyliczny wielkości fasoli, nieco powiększoną prawą śliniankę. Wątroba wystawała pod łukiem żebrowym na 3 cm a śledziona 4,5 cm. Hb: 5,0g%, E: 2 060 000/mm<sup>3</sup>, L:1850/mm<sup>3</sup>, w tym: metamielocyty-1, pałeczki-3, s-2, limfocyty-92, limfomonocyty-2, Pk: 12 360/mm<sup>3</sup>. Mielogram był średnio bogatokomórkowy, w którym było 94P.

Leczenie indukcyjne stanowiły: ENC i 6MP. Remisję szpikową osiągnięto 29.IV.1967 r. Celem podtrzymania remisji podawano na przemienne: 6MP, MTX lub CY. Po- 2-ch latach wprowadzono ponadto VCR /co 3 tygodnie/. Na przestrzeni 4 lat wstrzyknięto ten lek w dawce łącznej 1,78mg/kgc.c.



Celem zapobiegania BOUN podano dwa nardzeniowe wstrzyknięcia leków. W okresie pierwszej remisji 5 razy przerwano podawanie leków z powodu znacznych neutropenii. Przerwa w terapii podtrzymującej remisję wynosiła łącznie około 3,5 mies. Dziecko przebyło anginy, zapalenie oskrzeli i płuc a także różyczkę.

Wobec utrzymującej się całkowitej remisji przez ponad 6 lat przerwano leczenie 7.VI.1973 r.

Dziecko nadal pozostawało w kontroli. Nadsyłane często wyniki badań morfologii krwi nie wykazywały nieprawidłowości.

23.IX.1975 r. stwierdzono powiększenie obu jąder, szczególnie lewego. Stan ogólny dziecka był dobry. Morfologia i obraz nie odbiegały od normy. Natomiast wykonany wtedy mielogram był opanowany przez paralimfoblasty /81,0%/. Rozpoznano pierwszą wznowę choroby i zastosowano: L-ASPA /10 razy/, RUB /4 razy/ i VCR /2 razy/ oraz RTG-th /800r/ na oba jądra.

Po osiągnięciu II remisji /6.XII.1975 r./ rozpoczęto zapobieganie BOUN, które polegało na telegammaterapii na czaszkę /2400r/ i wstrzykiwaniu MTX-ith /3 razy/. II remisja jest podtrzymywana lekami wg schematu V-tego. W tej metodzie podawany jest tylko jeden lek: 6MP /50mg/m<sup>2</sup>/ a raz w tygodniu dwa leki: CY/200mg/m<sup>2</sup>/ i MTX /20mg/m<sup>2</sup>. Zastosowanie obu tych leków poprzedza obfita podaź płynów i badanie liczby krwinek białych przed lub w dniu podania tych leków. Co trzy mies. przerwywa się na 15 dni podawanie 6MP, MTX oraz CY i wprowadza się inne leki. Mianowicie ENC w dawce 40 mg/m<sup>2</sup>, VCR 3 razy i.v. w dawce 1,5 mg/m<sup>2</sup>, jednorazowo MTX-ith. Po zakończeniu kuracji ENC i VCR powracamy do podawania codziennego 6MP a w 7 dniu od ostatniej VCR CY i MTX /25,106/.

Pierwsza remisja całkowita trwała 8 i 1/2 lat, a druga utrzymuje się od 6.XII.1975 r.

#### Omówienie

Przy zbieraniu wywiadu o występowaniu zakażeń u dzieci w okresie poprzedzającym ujawnienie się ALL zauważono, że dają się wyróżnić trzy grupy przypadków /24/:

I grupa- najliczniejsza obejmuje dzieci cechujące się przeciętną zapadalnością na zakażenia.

II grupę stanowią dzieci wyróżniające się wyjątkową odpornością na zakażenia. Rodzice mówią, że dzieci te dotąd nigdy lub prawie nigdy nie chorowały zakaźnie. Tę "odporność" łatwiej wykazać w wielodzietnych rodzinach przez porównanie częstości zachorowań z rodzeństwem. Matki podają nieraz, że dziecko obecnie chore na białaczkę wyróżniało się od rodzeństwa najlepszym stanem zdrowia i przypominają sobie, iż z innymi dziećmi musiały znacznie częściej odwiedzać na przestrzeni lat ośrodek zdrowia, z powodu powtarzających się zakażeń.

III grupa obejmuje dzieci, u których wcześniej występowały częste zakażenia.

Ten chłopiec /przypadek III/ może zaliczyć się do III grupy. Interesującym jest, że pierwsze przewlekłe zakażenia u dziecka łączyły się z występowaniem przewlekłej neutropenii. Zachodzi pytanie, czy stwierdzoną w pierwszym roku niedokrwistość a zwłaszcza neutropenię nie należy traktować jako objawów stanu przedbiałaczkowego /131/. Przeciw temu zdaje się przemawiać długi okres czasu rozciągający się od wystąpienia neutropenii do ujawnienia się białaczki.

Rozwój choroby u tego dziecka cechował się wolnym, około półrocznym narastaniem objawów, co stanowi korzystny objaw rokowniczy w ostrej białaczce /58/, podobnie jak niska liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia /6,34,50,60,63,70,90,109,127/.

Niepomyślnym przejawem była natomiast nasilona skaza krwotoczna w chwili rozpoznania choroby /6,96,109,116,136/.

W okresie pierwszej remisji dziecko przeżyło kilka razy zakażenia dróg oddechowych o nieciężkim przebiegu.

Chłopiec ten był na początku choroby i przez pierwsze dwa lata remisji małointensywnie leczony. Po tym okresie wzmocniono leczenie, wprowadzając oprócz 6MP i MTX, VCR. Pomimo, że w zapobieganiu BOUN zastosowano tylko dwa nardzeniowe wstrzyknięcia leków, nie stwierdzono umiejscowienia choroby w centralnym systemie nerwowym przez 8 i 1/2 lat. Intensywne zapobieganie BOUN /23,43,72,97,117,132/ wprowadzono dopiero po wystąpieniu wznowy szpikowej ALL /wrzesień 1975 r./.

Matka tego dziecka, z pomocą lekarzy z miejscowego ośrodka zdrowia szczególnie, przestrzegała zaleceń o konieczności stałego podawania leków i troskliwie unikała niepotrzebnych przerw.

Wobec utrzymującej się przez 6 lat pierwszej remisji całkowitej przerwano leczenie 7.VI.1973 r.

Po 29 mies. od zakończonej terapii wystąpiła u tego chłopca wznowa szpikowa ALL z równoczesnym zajęciem gonad.

Pierwsza remisja u tego chłopca trwała 8 i 1/2 lat. Obecnie utrzymuje się druga remisja /od 6.XII.1975 r./.

Chłopiec jest nadal intensywnie leczony /25,106/.

#### Przypadek IV

Chłopiec S.S., ur. 25.VIII.1956 r. zamieszkały na wsi. Leczenie rozpoczęto w Klinice 9.XI.1967 r. Dwa miesiące wcześniej dziecko przebyło anginę, po której zaobserwowano narastającą bladłość i osłabienie. Później dołączyły się bóle w stawach biodrowych. W chwili przyjęcia stwierdzono znaczną bladłość, powiększenie węzłów chłonnych obwodowych oraz ślinianek przyusznych i wątroby /4 cm/. Hb: 5,4g%, E: 1 510 000/mm<sup>3</sup>, L:2350/mm<sup>3</sup>, w tym P-6. Szpik był bogatokomórkowy, stwierdzono w nim P- 91.

W leczeniu indukcyjnym zastosowano: ENC i 6MP lub CY w dawkach ogólnie przyjętych. U tego chłopca zaobserwowano znaczną nadwrażliwość na leki a szczególnie na 6MP. 7 razy wystąpiły przewlekłe i znaczne leukopenie /raz 800/mm<sup>3</sup>/ a jednorazowo pancytopenia z objawami skazy krwotocznej. Leukopenie występowały szczególnie w pierwszych dwóch latach leczenia. Łączny czas przerwy w terapii z powodu tych szkodliwości hematologicznych wynosił około 8 mies.

U tego chłopca nie zapobiegano BOUW.

W pierwszym mies. utrzymującej się remisji szpikowej stwierdzono wznowę choroby ograniczoną do ślinianek przyusznych, którą opanowano RTG-th/100 r/. Powtarzane wielokrotnie badania szpiku potwierdzały utrzymywanie się remisji hematologicznej.

Leczenie zakończono w listopadzie w 1973 r. Hematologiczna remisja utrzymuje się od 26.XI.1967 r. Nasz były pacjent od grudnia 1975 r. pracuje jako operator w hali produkcyjnej w kombinacie Nowej Huty.

## Omówienie

Spośród dzieci z ALL przedstawionych w rozprawie chłopiec S.S. ma najdłużej utrzymującą się remisję hematologiczną. Wyróżnia się on także najskąbszym leczeniem przeprowadzonym w okresie remisji. Było ono mniej intensywne przez dobór leków /jedynie leki doustne podawane naprzemiennie/ a także małych ich łącznych dawek z powodu znacznej tendencji do spadku liczby krwinek białych szczególnie w dwóch pierwszych latach leczenia. W grupie przedstawionych dzieci /tab.3/ ten chłopiec miał najdłuższy okres przerw w terapii zwłaszcza z powodu neutropenii /8 mies./.

Biorąc pod uwagę opinię /33,39,81,136/, że w przypadkach utrzymującej się remisji ponad 10-11 lat nie obserwuje się nawrotów ALL, można wyrazić przypuszczenie o wyleczeniu tego chłopca.

Powszechnie przyjmuje się, że trwałość remisji w ALL zależy przede wszystkim od intensywnego leczenia podtrzymującego /25,31,54,63,66,78,89,103,125,139/. Z drugiej strony znane są sporadyczne przypadki wieloletnich remisji u dzieci i dorosłych, w których zarówno na początku jak i w dalszym jej okresie podawano tylko pojedyncze leki. Bernard zwraca uwagę na szczególną trwałość w tych przypadkach /34/. Ta indywidualna obrona ustroju mimo wielokierunkowych badań immunologicznych nie została jeszcze dostatecznie poznana.

## Przypadek V

Dziewczynka W.J., ur.29.IX.1962 r., zamieszkała na wsi. Leczenie rozpoczęto 27.I.1968 r. Cztery mies. wcześniej wystąpiły u dziecka bóle brzucha, wymioty a potem nasilająca się bladość i

i osłabienie.

Stan dziecka w chwili rozpoznania choroby był bardzo ciężki. Stwierdzono znacznie nasiloną /woskową/ bladość, liczne wybroczyny na skórze, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wątroby /10 cm/ i śledziony /3 cm/. Hb: 1,8 g%, E: 690 000/mm<sup>3</sup>, Pł: 690/mm<sup>3</sup>, L: 12 050/mm<sup>3</sup> w tym 52P. Szpik był średniobogatokomórkowy, stwierdzono w nim 84,5P. Do leczenia wprowadzono: ENC i 6MP, uzyskując remisję szpikową 10.II.1968 r. a całkowitą 3,5 mies. później. Terapię podtrzymującą remisję stanowiły leki: 6MP i CY podawane naprzemiennie a po tym czasie również VCR lub RUB. W łącznej dawce w okresie pierwszej remisji /przez 66 mies./ dziewczynka w mg/kgc.c<sup>a</sup> <sup>otrzymała</sup> VCR-1,63 i RUB-5,9.

Profilaktyka BOUN ograniczyła się do MTX-ith /jednorazowo/. W 10 mies. utrzymującej się remisji szpikowej stwierdzono pierwszy rzut BOUN. Wstrzyknięto wtedy MTX-ith/4 razy/. Wobec utrzymującej się nadal wysokiej pleocytozy blastycznej zastosowano 5 razy ARA-C-ith. Później w celu utrwalenia remisji wprowadzono RTG-th na czaszkę i kręgosłup /1200 r/ oraz MTX-ith.

Mimo prowadzonej profilaktyki /MTX-ith-15 razy/ po 15 mies. wystąpiła wznowa BOUN oraz pojawiła się równocześnie znaczne powiększenie lewej nerki. Rozpoznano drugą pozaszpikową wznowę choroby o podwójnym umiejscowieniu<sup>i</sup> zastosowano RTG-th na nerkę /1000 r/, L-ASPA i.v. /6 razy/, MTX-ith/ dwukrotnie/.

W późniejszym okresie choroby /w ciągu 44 mies./ stwierdzono u tego dziecka 8 kolejnych nawrotów BOUN i 11 wznów guzów białaczkowych jednej/lewej/lub obu nerek. Guz nerki prawej rozpoznano po raz pierwszy w czwartym roku remisji szpikowej. Guzy nerek były wykrywane badaniem fizykalnym i potwierdzone radiologicznie. Przez długi czas zajęcie nerek nie przejawiało się

objawami ich niewydolności. Kolejne wznowy opanowywano chemio i/lub radioterapią, kontynuując leczenie podtrzymujące remisję szpikową.

W okresie remisji hematologicznej z powodu wystąpienia znacznych neutropenii a raz pancytopenii 7-krotnie przerwano podawanie leków /łączny okres bez leczenia około 3 mies./.

Dziewczynka w pierwszych 2 latach remisji szpikowej przebyła anginę i dwukrotnie zapalenie płuc. W trakcie 11 wznowy białaczki nerek a w 6 roku utrzymującej się remisji hematologicznej wystąpiła u dziecka mocznica.

Dziecko zmarło w domu 28.XI.1973 r. najprawdopodobniej w utrzymującej się remisji szpikowej. Pierwsza remisja hematologiczna trwała 69 i 1/2 mies. a czas przeżycia wynosił 70 mies.

#### Omówienie

Wśród wszystkich omawianych przypadków ALL z wieloletnimi remisjami u tej dziewczynki w chwili rozpoczęcia leczenia stwierdzono największą niedokrwistość /Hb: 1,8g%, E: 690 000/mm<sup>3</sup>. Wydaje się, że wynikało to z późniejszego rozpoznania ostrej białaczki u tego dziecka.

Dalszy etap choroby wyróżniał się tym, że utrzymywała się remisja szpikowa pomimo wystąpienia licznych wznów BOUN i ponawiania się guzów białaczkowych nerek.

Guzy białaczkowe nerek występują często w fazie blastycznej choroby a w remisji pojawiają się sporadycznie /44/. W tym przypadku powiększoną białaczkową nerkę stwierdzono w 3 roku utrzymującej się remisji hematologicznej /potwierdzonej licznymi mielogramami/.

Wznowy białaczkowe nerek leczone były powtarzanymi wstrzyknięciami L-ASPA i/lub RTG-th. Uzyskiwano remisję, lecz efekt leczniczy był coraz bardziej nietrwały. W ciągu 3 i 1/2 lat wystąpiło 11 wznów guza białaczkowego jednej lub obu nerek.

W okresach ustępowania tych wznów, w utrzymującej się pierwszej remisji szpikowej, dziewczynka nie wykazywała objawów chorobowych, uczęszczała do szkoły oraz z koleżankami jeździła na rowerze.

Leczenie podtrzymujące remisję szpikową było 7 razy przerywane z powodu znacznych leukopenii a raz pancytopenii. Łączny okres, w którym nie podawano cytostatyków wynosił 3 mies.

U tej dziewczynki pierwsza remisja hematologiczna utrzymywała się długo /69 i 1/2 mies./ a czas przeżycia wynosił 70 mies.

Z spostrzeżeń lekarzy pracujących od dłuższego czasu w oddziale hematologii wynika, że przed kilkoma laty guzy białaczkowe nerek u dzieci zarówno w okresie początkowym choroby jak i w przebiegu I remisji były częściej stwierdzane.

Znacznie rzadsze obecnie występowanie tych pozaszpikowych umiejscowień ALL stanowiących przeszkodę w utrzymywaniu remisji wynika zarówno z wcześniejszego rozpoznania jak i intensywniejszego leczenia tej choroby.

#### Przypadek VI

Chłopiec G.H., ur. 19.I.1963 r., zamieszkały na wsi. W kwietniu 1968 r. pojawiły się bóle brzucha i kończyn dolnych oraz gorączka. Dziecko przebywało w rejonowym szpitalu, gdzie rozpoznano odmiedniczkowe zapalenie nerek i leczono go między innymi ENC.



po dwóch mies. z powodu nawrotu dolegliwości dziecko ponownie hospitalizowano. Później, ponieważ rozpoznano epidemiologiczne zapalenie ślinianek, przeniesiono chłopca na oddział zakaźny, gdzie po wykonaniu badania krwi obwodowej oraz szpiku, rozpoznano ostrą białaczkę /6.IX.1968 r./ i wprowadzono: ENC i 6MP. Chłopiec został przyjęty do naszej Kliniki /11.IX.1968 r./, gdzie stwierdzono ALL.

Z odpisu historii choroby ze szpitala terenowego wynika, że stan ogólny dziecka w chwili rozpoznania ostrej białaczki był dosyć dobry. Stwierdzono powiększenie obu ślinianek przyuszných i wątroby /3 cm/. Hb: 8g%, E: 2 820 000/mm<sup>3</sup>, L: 3 500/mm<sup>3</sup>, w tym 5% blastów, Pł: 155 000/mm<sup>3</sup>. Szpik badany w naszej Klinice był bogatokomórkowy, 88P. W klinice kontynuowano leczenie indukcyjne i remisję całkowitą uzyskano 25.X.1968 r.

Remisję podtrzymywano: 6MP i MTX/naprzemiennie p.o./. Co 4-6 tygodni wstrzykiwano i.v. VCR lub RUB. W pierwszej remisji dziecko otrzymało w łącznej dawce w mg na kg/c.c. odpowiednio 1,29 i 23,6 tych leków. Nie przeprowadzono zapobiegania BOUN.

W 25 mies. utrzymującej się remisji szpikowej /25.XI.1970r/, stwierdzono BOUN. Zastosowano MTX-ith /4 razy/ a potem RTG-th /1200 r/. Miesiąc później rozpoznano zagrażającą wznowę szpikową /w szpiku 14,5P/. Następne mielogramy wykonano po jednorazowym wstrzyknięciu VCR odpowiadały kryteriom remisji.

Rok później /11.XI.1971 r./ wystąpiła druga wznowa pozaszpikowa umiejscowiona tym razem w jądrach, którą opanowano L-ASPA /5 razy/ i RTG-th na oba jądra /1200r/.

W okresie I remisji hematologicznej z powodu znacznych neutropeni dwukrotnie przerywano leczenie, łącznie na okres 4 tygodni.

W pierwszym roku remisji dziecko przebyło 2 razy anginę i raz zapalenie płuc.

14.I.1973 r. stwierdzono u chłopca wznowę szpikową poprzedzoną wystąpieniem bóli w stawach biodrowych. Wykonane nakłucia lędźwiowe ujawniło II rzut BOUN. Zastosowano wówczas: ENC, L-ASPA /7 razy/, VCR /jednorazowo/, MTX-ith /1 raz/. Uzyskano drugą remisję szpikową. Chłopiec zmarł w domu /27.I.1973 r./, najprawdopodobniej w kolejnej wznowie ALL wśród objawów nasilonego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Pierwsza remisja hematologiczna /51 mies./ w tym przypadku była niewiele krótsza od czasu przeżycia /53 mies./.

#### Omówienie

U tego chłopca niska liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia stanowiła objaw korzystnej bezpośredniej prognozy /6,7, 34,50,58,60,63,90/.

Właściwe rozpoznanie choroby zostało późno ustalone, a wcześniej chłopiec otrzymywał ENC /nieregularnie przez dwa mies./, który maskował wstępne objawy białaczki.

W tym przypadku utrzymywała się dosyć długa remisja szpikowa /26 mies./ po wystąpieniu BOUN a ponad 14 mies. po pojawieniu się guzów białaczkowych obu jąder.

BOUN i guzy białaczkowe gonad wpływają niekorzystnie na dalszy przebieg choroby i zwykle zapowiadają wystąpienie w niedługim czasie wznowy szpikowej choroby /21,28,43,114,122,136,145/. Zagadnienie to zostanie omówione później /w epikryzach przypadków XI i XV/.

U tego chłopca podobnie jak u dziewczynki B.B./ przypadek II/ bóle stawowe występowały zarówno na początku choroby jak i

stanowiły później dominujący objaw wznowy szpikowej. ALL cechuje się polimorfizmem objawów w początkowym okresie i w dalszym przebiegu. Jednakże w poszczególnych przypadkach tej choroby można obserwować powtarzanie się i/lub wysuwanie na pierwszy plan określonych symptomów. U tego chłopca w pierwszym rzucie i we wznowie choroby dominowały objawy rzekomoreumatyczne.

Pojawienie się w remisji objawów klinicznych podobnych do tych, które stwierdzono przed rozpoznaniem ostrej białaczki, nasuwa przypuszczenie wznowy, co ułatwia wcześniejsze jej uchwycenie /5/. Rychlejsze rozpoczęcie leczenia może przesądzić o lepszych efektach terapeutycznych.

Bóle kostne w ostrej białaczce leczonej, mogą być powodowane wystąpieniem osteoporozy wskutek przewlekłego stosowania ENC oraz stanowić powikłania terapii MTX /6,105/.

U tego chłopca pierwsza remisja hematologiczna utrzymywała się przez 51 mies. a czas przeżycia wynosił 53 mies.

#### Przypadek VII

Dziewczynka M.R., ur.11.V.1966 r., zamieszkała w mieście. Dziecko ma ciężkie warunki rodzinne ponieważ ojciec stale nadużywa alkoholu.

Choroba uwidoczniła się 6 tygodni przed rozpoznaniem ALL /9.IV. 1969r/. Wystąpiła wtedy wysoka gorączka, postępująca bladeść i osłabienie. Cztery tygodnie później dołączyły się bóle nóg a potem pojawiły się liczne sińce.

Stan ogólny dziecka w chwili przyjęcia do kliniki był ciężki.

Stwierdzono znaczną bladość, na kończynach liczne sińce i wybroczyny oraz powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, wątroby /5 cm/ i śledziony /2cm/. Hb: 7,5g%, E: 2 490 000/mm<sup>3</sup>, L: 18 400/mm<sup>3</sup>, w tym 75P. Szpik był bogatoróżnorodnokomórkowy, w którym było 92P.

Leczenie indukcyjne stanowiły: ENC i VCR /2 razy i.v./.

W trakcie leczenia wystąpiła znaczna leukopenia /800/mm<sup>3</sup>/, utrzymująca się przez jeden mies. Z tego powodu drugi etap terapii rozpoczęto w 4 tygodniu remisji, którą uzyskano 29.IV.1969 r.

W leczeniu remisyjnym używano naprzemiennie: 6MP, MTX i CY.

Ponadto dziewczynka otrzymywała okresowo VCR lub RUB. W okresie 6 lat w łącznej dawce w mg/kgc.c. otrzymała odpowiednio 1,27 i 11,8 tych leków. BOUN zapobiegano MTX-ith /4 razy/.

W okresie pierwszej remisji z powodu znacznych i przewlekłych leukopenii 13 razy przerwano leczenie /łączny okres bez terapii około 4 mies./.. U dziewczynki występowały częste zakażenia, jak: ropnie mnogie skóry, zapalenia oskrzeli i płuc oraz ospa wietrzna o łagodnym przebiegu.

Wobec utrzymującej się remisji całkowitej od 6 lat, w dniu 18.III.1975 r., przerwano leczenie.

Po zakończonym leczeniu w pierwszej remisji dziewczynka nadal pozostawała w naszej obserwacji. W okresie między kontrolami nadawano wyniki badań krwi obwodowej.

W maju 1975 r. pojawiły się u dziewczynki bóle głowy i tiki co wydawało się być związane z trudną sytuacją rodzinną.

W sierpniu 1976 r. wystąpiła u chorej ponownie bladość i narastające osłabienie a potem ból w okolicy szczęki i nóg. Dziecko wezwano do kliniki, gdzie stwierdzono /24.VIII.1976r./ wznowę szpikową ALL /po 17 mies. od przerwanego leczenia/.

Stan ogólny dziecka w chwili rozpoznania II rzutu choroby był dosyć dobry. Stwierdzono bladość, na skórze rozsiane wybroczyny i sińce, w okolicy podżuchwowej prawej guz wielkości jaja kurzego mogący odpowiadać powiększonym węzłom chłonny lub naciekzonej śliniance. Hb:10,8g%, E: 3 960 000/mm<sup>3</sup>, L: 23 000/mm<sup>3</sup>, w tym 65P.

Wprowadzono: ENC, 6MP, L-ASPA /4 razy/, ARA-C /6 razy/ i uzyskano II remisję szpikową /27.IX.1976 r./ a całkowitą 15.X.1976r. Celem utrzymania dalszej remisji wprowadzono do leczenia tzw. schemat V, przedstawiony uprzednio /przypadek III/. Zapobieganie BOUN polegało na cobaltoterapii /2400 r/ i MTX-ith/5 razy/.

U tej dziewczynki pierwsza remisja całkowita utrzymywała się przez 7 lat i 4 mies. Druga remisja całkowita trwa od 15.X.1976r.

#### Omówienie

Między omawianymi w pracy przypadkami dziecko wyróżnia się tym, że w pierwszej remisji leczenie prowadzono długo.

U tego dziecka planowano leczenie intensywniejsze a zrealizowano słabsze z powodu występowania znacznych i przewlekłych leukopenii. Te szkodliwości hematologiczne były przyczyną 13 przerw w terapii łącznie przez 4 mies. Ponadto często z powodu leukopenii obniżano dawki leków.

Z analizy sposobów leczenia podtrzymującego remisję u dzieci w poszczególnych okresach /tab.7 i 8/ wynika, że o wzroście długich przeżyć zadecydowało w dużej mierze wprowadzenie okresowych, naprzemiennych wstrzyknięć VCR i RUB. W grupie dzieci leczonych w remisji tylko 6MP i MTX liczba przypadków z remisjami ponad 4-letnimi była mniejsza /tab.7 i 8/.

Celem analizy intensywności leczenia w tym przypadku przebadano grupę 15 dzieci z wieloletnimi remisjami, u których prowadzono podobną terapię. Przypadki te zebrano w tab.10 a uwzględniono tylko leki podawane i.v. U 3 dzieci /przypadki IX, X i XI/ z tej grupy w początkowym okresie leczenia remisyjnego /od 12-18 mies./ zamiast RUB wstrzykiwano CY.

Czas leczenia tych dzieci wynosił od 26-72 mies. Tylko dwoje dzieci /przypadki IX i XI/ miało nieco dłuższy /o 1 mies./ okres leczenia remisyjnego do omawianej dziewczynki.

Łączna dawka leków w mg/kgc.c. podanych i.v. w tej grupie dzieci wynosiła dla VCR od 0,2-2,06 a RUB od 2,00 do 27,2. Wśród tych 15 dzieci tylko jedno /przypadek IX/ miało mniejszą łączną dawkę RUB a dwoje /przypadki III i XIII/ VCR od omawianego obecnie dziecka /pozycja 2 w tab.10/.

W zakresie łącznych dawek podanej RUB największe różnice zachodzą przy porównaniu tego dziecka z dziewczynką K.H. /remisja ponad 8 lat/. Omawiana teraz dziewczynka na przestrzeni 6 lat otrzymała 1,5 razy mniejszą łączną dawkę tego leku od podanej u chorej K.H. w ciągu dwu lat /tab.12/.

Dziewczynka M.R. mimo przewłocznego leczenia remisyjnego otrzymała stosunkowo małą łączną dawkę wszystkich leków.

W okresie pierwszej remisji w celu zapobiegnięcia BOUN podano tylko cztery razy MTX-ith. Mimo tej słabej profilaktyki, w ciągu 7 lat i 4 mies., nie wystąpiła białaczka opon. Pełne zapobieganie BOUN /25,106/ podjęto dopiero po uzyskaniu drugiej remisji szpikowej.

Wznowa szpikowa u tej dziewczynki ujawniła się po 17 mies. od zakończenia leczenia. U innych przedstawionych dzieci /przypadki III i XIII/ wznowy miały miejsce odpowiednio po 29 i 37 mies. od zakończenia leczenia.

Po intensywnej terapii trwającej w Ośrodku w Memphis 2-3 lat, u 132 dzieci zakończono leczenie. Wznowy wystąpiły u 21 dzieci /16%/ i pojawiły się głównie w pierwszym roku od zakończenia leczenia /31%. Natomiast nie było nawrotów po upływie trzech lat od zakończenia terapii /31,128/.

U tej dziewczynki pierwsza remisja całkowita rozciągała się na 88 mies. Obecnie pozostaje w leczeniu podtrzymującym drugą remisję całkowitą /od 15.X.1976 r./.

#### Przypadek VIII

Dziewczynka K.H., ur. 24.XI.1956 r., zamieszkała na wsi. ALL rozpoznano i rozpoczęto leczenie 26.IX.1969 r.

Dwa tygodnie przed przyjęciem do kliniki wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych szyjnych oraz bóle przy połykaniu. Stan dziecka ogólny w chwili ustalenia rozpoznania był dosyć dobry. Hb-9,6g%, E-3 250 000/mm<sup>3</sup>, L-143 000/mm<sup>3</sup>, w tym 78P. Pł-2700/mm<sup>3</sup>. Szpik był bogatokomórkowy, stwierdzono w nim 94P.

W pierwszej fazie choroby zastosowano: ENC /3 mg/kgc.c./, dwa razy MTX d.m. po 0,6 mg/kgc.c. oraz 6MP po 2,5 mg/kgc.c. przez 7 dni. Uzyskano /15.X.1975 r./ całkowitą remisję, którą podtrzymywano podając naprzemiennie: 2 razy w tygodniu MTX po 0,4/kgc.c., 6MP 2,5 mg/kgc.c. co 24 lub 48 godzin oraz CY 4 mg/kgc.c. co 48 godz. Ponadto co 3-4 tygodnie wstrzykiwano RUB w dawce 0,5-1,0 mg/kgc.c. W ciągu dwu lat podano łącznie 15,5 mg/kgc.c. tego leku. VCR otrzymała ta dziewczynka tylko 4 razy po 0,05 mg/kgc.c.

Aby przeciwdziałać wystąpieniu BOUN wprowadzono 2 razy MTX-ith i raz ARA-C ith. Na dalsze nakłucia lędźwiowe rodzice dziecka nie wyrazili zgody.

W remisji pojawiły się u dziecka 2 razy nasilone neutropenie, które przesądziły o konieczności przerwania leczenia /łącznie przez 2 tyg./.

W 12 mies. utrzymującej się remisji dziewczynka zapadła na wirusowe zapalenie wątroby. Była wtedy leczona w oddziale zakaźnym /3 tyg./. Z tego powodu przerwano podawanie cytostatyków /4 tyg./.

U dziewczynki prowadzono leczenie w remisji przez 26 mies. Później rodzice samowolnie przerwali terapię i nie podjęli jej mimo licznych perswazji. Poprzednio zgłaszano dziecko regularnie do kolejnych kontroli a wszystkie zlecenia były skrupulatnie przestrzegane, z jednym zastrzeżeniem, że kilka razy opuszczano podanie MTX. Następnie przedstawiono dziewczynkę do kontroli w miejscowym ośrodku zdrowia. Przysyłane wyniki badań lekarskich i morfologii nie odbiegały od normy. Halinka K. ukończyła Państwowe Technikum Rolnicze. Uczyła się dobrze. Obecnie pracuje jako inwentyzator księgowy, jest zadowolona ze swojej pracy. Co kilka mies. zgłasza się do naszej Kliniki a ponadto utrzymuje z nami łączność korespondencyjną.

Ta dziewczynka jest prawdopodobnie wyleczona /I całkowita remisja trwa od 15.X.1969 r./. Leków stosowanych w białaczce nie otrzymuje od grudnia 1971 r.

#### Omówienie

Dziecko K.H. zasługuje na szersze omówienie ze względu na najdłuższą utrzymującą się nadal remisję całkowitą wśród analizowanych dzieci.



Według opinii Bernarda remisję utrzymującą się ponad 7 lat można uznać za trwałą /34/. U tej dziewczynki pierwsza remisja całkowita utrzymuje się blisko 8 lat, w tym bez leczenia ponad 5 lat.

U Halinki K. wstępne objawy choroby wydawały się świadczyć o niepomyślnym bezpośrednim rokowaniu. Mianowicie występowała wtedy wysoka liczba krwinek białych oraz zanotowano krótki okres trwania objawów wstępnych choroby /6,7,34,50,58,60,63,90/.

Wśród znanych nam prac dotyczących leczenia ALL jedynie w trzech podano, że liczba krwinek białych nie ma wpływu na wyniki terapii w tej chorobie /4,73,129/. W jednym z ośrodków terapia podtrzymująca pierwszą remisję była szczególnie intensywna /129/. U tej dziewczynki zastosowano indywidualne, bardziej intensywne leczenie, opierając się na obserwacjach przebiegu przypadków wykazujących podobne objawy początkowe. Stwierdzono, że mediana czasu przeżycia dzieci z leukocytozą wstępną powyżej 20 000/mm<sup>3</sup> jest znacznie krótsza niż w przypadkach grupy kontrolnej cechującej się liczbą krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia niższą od 20 000/mm<sup>3</sup>/tab.11/.

Powszechnie przyjmuje się, że trwałość remisji wywołanej leczeniem w ALL zależy przede wszystkim od intensywnego leczenia /14, 19,20,23,31,54,57,63,76,78,89,101,103,110a,125,130,138,139/.

W latach 1967-1975 u wielu dzieci stosowano podobne zestawy leków. W historii choroby dziecka K.H. poszukiwano tych elementów terapii, które wyróżniły się od innych. Zdawało się to wiązać z RUB.

W związku z tym, zestawiono grupę 14 dzieci leczonych w latach 1968-1972, u których wstrzykiwano RUB dłużej niż dwa lata, gdyż tyle wynosił okres podawania tego leku w omawianym przypadku /tab.12/.

Te dzieci w remisji były leczone podobnie: 6MP, MTX i CY, ale różniły się liczbą iniekcji RUB i VCR. RUB była wstrzykiwana co 2-4 tygodni w dawkach jednorazowych 0,5-1 mg/kg c.c.

Z przeprowadzonych badań wynika, że dziewczynka K.H. otrzymała na przestrzeni okresu dwu lat najwyższą dawkę tego leku.

Spośród leków stosowanych w terapii ostrej białaczki RUB wyróżnia się największą toksycznością. Szkodliwe działanie tego leku dotyczy zwłaszcza układu krwiotwórczego i krążenia /10,141, 142/. Niebezpieczeństwo uszkodzenia mięśnia sercowego wzrasta przy stosowaniu dużych łącznych dawek a szczególnie wtedy, gdy ogólna dawka leku dochodzi do 25-30 mg/kgc.c. /10,142/.

Toksyczności hematologiczne występują głównie wtedy kiedy RUB stosowana jest we wstrzyknięciach powtarzanych często w leczeniu pierwszego rzutu choroby lub nawrotu. W opisywanym przypadku wystąpiły 2 razy krótkotrwałe leukopenie, o których mogły przesądzić podawane w remisji oprócz RUB inne leki. U tego dziecka nie stwierdzono objawów uszkodzenia mięśnia sercowego.

W latach 1970-1976, pomimo coraz intensywniejszej terapii podtrzymującej remisję w grupie 12 dzieci z leukocytozą wstępną ponad 100 000/mm<sup>3</sup> czas trwania pierwszej remisji nie przekroczył nigdy 18 miesięcy.

Na podstawie powyżej przedstawionych danych można wyrazić przypuszczenie o szczególnej skuteczności RUB stosowanej w okresie remisji, w leczeniu ALL u tej dziewczynki.

RUB była stosowana w niektórych programach leczniczych używanych dla podtrzymania remisji w ALL /15,33,67,78,86,105/.

Autorzy, których opinie są cytowane w licznych publikacjach dotyczących leczenia tej choroby u dzieci, wyrażają przekonanie, że

lek ten nie przyczynia się do wydłużenia czasu trwania remisji /78,86/. Przypadek ten wydaje się świadczyć za skutecznością RUB w leczeniu skojarzonym stosowanym w remisji.

Halinka cieszy się tym, że jest zdrowa i jest szczęśliwa ponieważ od dawna /grudzień 1971 r./ leczenie u niej skończono.

#### Przypadek IX

Chłopiec S.Z., ur. 9.II.1964 r., zamieszkały w mieście, po raz pierwszy przyjęty do Kliniki 19.X.1969 r. Trzy tygodnie przed tem dziecko kaszlało, gorączkowało i skarżyło się na bóle w stawie kolanowym prawym. Poprzednio /od 2 roku życia/ często zapadał na kurczowe zapalenie oskrzeli. Z tego powodu był leczony licznymi antybiotykami /chloromycetyny nie brał/ oraz dwukrotnie /w 1968 roku/przez kilka dni enkortonem. W latach 1968-1969 trzykrotnie badano morfologię krwi i w dwóch badaniach wykryto nieznaczną niedokrwistość.

Przy przyjęciu dziecko wykazywało znaczną bladość i pojedyncze ropnie na skórze. Nie stwierdzono powiększenia wątroby, śledziony ani skazy krwotocznej. Hb: 6,6 g%, E: 2 250 000/mm<sup>3</sup>, L: 2600/mm<sup>3</sup>, w tym 98% limfocytów i 2% monocytów, Pł.:121500/mm<sup>3</sup>. Szpik pobrany z trzech różnych odcinków układu kostnego był ubogokomórkowy, a w nim dominowały limfocyty. Stwierdzono przeciętnie 3,2% blastów, które nie dały się różnicować oraz 6,6% komórek które wydawały się odpowiadać paralimfoblastom.

Dziecko leczono: ENC 3 mg/kg c.c., antybiotykami i przetoczeniami krwi. Po dwóch tygodniach leczenia ustąpiła agranulocytoza a pojawiła się limfocytopenia /490/mm<sup>3</sup>/. Przeprowadzono wtedy badania szpiku nie wykazywały odbiegnięć od normy.

Stopniowo zmniejszano dawkę ENC, który polecono podawać również po wypisie dziecka do domu /11.XII.1970 r./. Prowadzono systematyczne kontrole ambulatoryjne a ponadto często badano nadsyłane szkiełka z rozmazami krwi obwodowej i liczono co najmniej 250 krwinek białych. W przesłanym pod koniec lutego 1970 r, rozmazie krwi obwodowej stwierdzono 1 komórkę, która wydawała się odpowiadać paralimfoblastowi. Wezwane telegraficznie dziecko zgłosiło się bez żadnych objawów chorobowych. Również badanie fizyczne nie stwierdziło u chłopca odchyień od stanu prawidłowego. Morfologia, obraz krwi obwodowej i płytki były w granicach normy. Natomiast w bogatokomórkowym obrazie szpiku stwierdzono 20,8P.

Rozpoznano wówczas pierwszą wznowę ALL. Przyjęto chłopca do kliniki /2.III.1970 r./ i rozpoczęto leczenie ENC a później również 6MP i VCR /3 razy i.v./.

W pierwszym tygodniu leczenia samym ENC liczba parablasterów zwiększyła się dwukrotnie, a po trzech tygodniach skojarzonej terapii uzyskano remisję całkowitą /23.III.1970 r./ i wypisano dziecko do domu.

W okresie remisji prowadzono skojarzone leczenie. Mianowicie podawano naprzemiennie doustnie: 6MP, MTX lub CY. Ponadto przez pierwsze 16 miesięcy remisji dziecko otrzymywało naprzemiennie /co 3 tygodnie/ VCR i CY. W dalszym okresie czasu naprzemiennie /co 3 tygodnie/ wstrzykiwano VCR lub RUB. W okresie tej drugiej remisji dziecko otrzymywało w dawkach łącznych w mg/kg c.c. VCR 1,64, CY 9,6, RUB-21,5.

W 20 mies. utrzymującej się remisji szpikowej /10.XII.1970r./ stwierdzono BOUN. Remisję tej pozaszpikowej wznowy uzyskano stosując MTX-ith /3 razy/ i Rtg-th /1200 r./.

Później w ciągu dalszych 2 lat, w trakcie rutynowych nakłuć lędźwiowych połączonych z zapobiegawczym wstrzykiwaniem MTX, rozpoznano trzykrotnie BOUN, która przejawiała się jedynie pleocytozą blastyczną. Kolejne wznowy BOUN leczono: MTX-ith, ponadto w czwartym rzucie, podobnie jak i w pierwszym, zastosowano Rtg-th.

Na przestrzeni 2 1/2 lat zastosowano łącznie 24 MTX-ith. Do wykonywania punkcji lędźwiowych chłopiec był przyjmowany na oddział z powodu występowania znacznych objawów ubocznych po tym zabiegu. Już po pierwszym nakłuciu lędźwiowym dziecko skarżyło się na bóle głowy i kręgosłupa i kilkakrotnie wymiotowało. Po kolejnych punkcjach objawy oponowe tak się nasiliły, że dalsze nakłucia lędźwiowe i wstrzykiwanie dokanałowo leków zdawały się zagrażać życiu dziecka. Z tego względu celem zapobiegania dalszym nawrotom BOUN /maj 1974 r./ wprowadzono DAR. Przez 18 mies. przeprowadzano 7 kuracji tym lekiem, który z reguły podawano w dawce 2-3 mg/kgc.c. co 2-3 mies. Przed leczeniem DAR, ani po nim bezpośrednio, nie używano MTX doustnie. W jednej kuracji podawano DEX, w związku z obniżeniem się liczby leukocytów i płytek. Wtedy wstrzyknięto również leukoworin. Innych objawów szkodliwych nie obserwowano.

U chłopca z powodu znacznych leukopenii dwukrotnie /przez parę dni/ przerwano podawanie leków w remisji. Kuracje DAR były powodem siedmiokrotnych przerw w leczeniu remisyjnym.

W utrzymującej się remisji, potwierdzonej licznymi badaniami szpiku, wystąpiły u dziecka częste zakażenia dróg oddechowych.

Chłopiec został ponownie przyjęty do kliniki /3.III.1976 r./ z powodu zapalenia ropnego opon mózgowordzeniowych, które rozwinęło się gwałtownie. Dziecko było nieprzytomne przez 3 dni, stwier-

dzono ropny płyn mózgowordzeniowy, z którego wyhodowano dwoinkę gramujemną. Pod wpływem antybiotyków o szerokim spektrum stan chłopca szybko poprawiał się. Po 6 tygodniach został on wypisany do domu /12.IV.1976 r./ w stanie dobrym, bez odbiegnięć od normy w badaniu fizycznym i neurologicznym.

Przerwane leczenie podtrzymujące remisję w dniu wystąpienia objawów ropnego zapalenia opon mózgowordzeniowych /3.III.1976 r./ nie podjęto również po ustąpieniu tego nadostrego zakażenia.

Chłopiec pozostaje nadal w obserwacji ambulatoryjnej naszej kliniki. Druga remisja hematologiczna utrzymuje się od 26.III.1970 r.

#### Omówienie

W pierwszej krótkiej remisji /4 mies./, chłopiec nie był leczony ponieważ w pierwszym pobycie dziecka w klinice nie ustalono właściwego rozpoznania. Początkowo białaczka przejawiała się dyskretnymi objawami fizycznymi i hematologicznymi: w szpiku odsetek blastów i parablastów był mniejszy od 10%. Stwierdzono niedokrwistość i agranulocytozę. Po wprowadzeniu ENC wystąpiła szybka poprawa wartości morfologicznych krwi co sugerowało rozpoznanie fazy przedbiałaczkowej. Retrospektywnie ustalono, że pierwszy rzut choroby u tego dziecka wystąpił pod postacią "tłącej się białaczki" /16/. O przebiegu choroby mogło w pewnej mierze przesądzić to, że kilkanaście miesięcy przed ujawnieniem się białaczki dziecko dwukrotnie otrzymywało ENC, z powodu kurczowego zapalenia oskrzeli. O szybkim uchwyceniu drugiego etapu choroby zadecydowało powtarzane często badania kontrolne krwi obwodowej polegające na zliczaniu 250 krwinek białych w rozmazach krwi obwodowej /5,16/.

Wśród dzieci z ALL objętych leczeniem w latach 1965 do 1972 w żadnym przypadku nie spotkano się z tak niską parablastozą w szpiku w momencie rozpoczęcia leczenia jak u przedstawionego dziecka.

Podjęcie leczenia we wznowie choroby rozpoznanej przy niezna-  
cznej parablastozie w szpiku może mieć wpływ na szybkie wystąpie-  
nie i trwałość remisji.

Wśród dzieci leczonych w naszej klinice w latach 1965-1972 tylko w dwu przypadkach: w IX i XVII uzyskano ponad czteroletnie drugie remisje hematologiczne. U przedstawionego powyżej chłopca druga remisja hematologiczna jest trwalsza bo rozciąga się od 23.III.1970 r.

Powszechnie wiadomo, że pierwsza remisja ALL utrzymuje się z reguły najdłużej, druga jest mniej trwała a kolejne coraz krótsze /14,31,79/. Niekiedy jednak zdarza się rozciągnąć drugą remisję na dłuższy okres czasu niż pierwszą. Ma to miejsce zwłaszcza wtedy kiedy leczenie w pierwszej remisji było mało intensywne lub wcześniej przerwane, a w drugiej remisji wprowadzono mocniejszą terapię /14,79/. Znane są wyjątkowe przypadki drugich remisji o wieloletnim trwaniu, w którym można przypuszczać, iż wydarzyły się wyleczenia /79,95,98/.

Na uwagę w tym przypadku zasługuje również fakt utrzymywania się remisji szpikowej pomimo wystąpienia trzech nawrotów BOUN. Ze względu na występowanie niebezpiecznych objawów po wstrzyknięciach dokamłowych leków wprowadzono później u chłopca zapobiegawcze kuracje DAR.

Cztery rzuty BOUN wystąpiły u chłopca na przestrzeni 2 i pół lat /ostatni rzut XII.1973 r./ Po zastosowaniu kuracji nawroty BOUN nie powtórzyły się dotąd.

Dziecko w drugiej remisji było intensywnie leczone przez okres 6 lat. Zaplanowana terapia podtrzymująca remisję szpikową była dodatkowo wzmocniona dwoma lekami: MTX i DAR, które stosowane w białaczce opon /leczenie i zapobieganie/ mogły również przyczynić się do trwałości remisji szpikowej.

Występowanie częstych zakażeń u chłopca należy wiązać zarówno z intensywnym jak i bardzo przewlekłym leczeniem. Dowodu na to dostarcza fakt, że w ciągu 16 mies. po zakończeniu podawania leków działających immunosupresyjnie, zakażenia już nie pojawiły się.

Wśród różnorodnych powikłań wczesnych leczenia w białaczce na pierwsze miejsce wysuwają się zakażenia, które są najczęstszą przyczyną zgonów w okresie remisji /8,33,80,81,124,135,143/.

Nie łatwo ustalić czas optymalnego leczenia w pierwszej całkowitej wieloletniej remisji, tym bardziej trudno podjąć decyzję o zakończeniu terapii w drugiej niepełnej /hematologicznej/ remisji.

U tego dziecka wobec możliwości powtórzenia się zagrażającego życiu zakażenia przesądzono o tym, że chemioterapia nie może być już stosowana.

Dziecko pozostaje nadal w obserwacji naszej kliniki. Druga remisja hematologiczna utrzymuje się /od 23.III.1970 r./.

Ostatni rzut białaczki centralnego systemu nerwowego miał miejsce w grudniu 1973 r.

#### Przypadek X

Dziewczynka J.W., ur. 28.IV.1964 r. ze środowiska wiejskiego. ALL rozpoznano i rozpoczęto leczenie w Klinice 5.II.1970 r.

Miesiąc wcześniej wystąpiły bóle kończyn i postępująca bladłość i osłabienie. Po czterech dniach leczenia w szpitalu rejo-



nowym /gdzie chorobę prawidłowo rozpoznano/ została przeniesiona do kliniki celem kontynuacji terapii.

Stan dziecka w chwili przyjęcia był dość dobry. Stwierdzono bladeść, powiększenie węzłów chłonnych i wątroby /2 cm/. Hb.: 8,2g%, E.: 2 900 000/mm<sup>3</sup>, L: 4800/mm<sup>3</sup>, w tym 6P, Pł: 101 200/mm<sup>3</sup>.

Wprowadzono ENC i 6MP w dawkach ogólnie przyjętych i uzyskano remisję całkowitą /26.II.1970 r./. Remisję podtrzymano używając naprzemiennie: 6MP, MTX oraz okresowo  $\angle$  co 3 tygodnie/ w pierwszym roku remisji VCR lub CY. Potem zamiast CY wprowadzono RUB. W łącznych dawkach w mg/kg c.c. w okresie leczenia remisyjnego dziecko otrzymywało CY-85, VCR-1,98 i RUB- 19,1. Przed każdą VCR podawano przez 7 dni ENC.

Wszystkie zalecenia lecznicze były przez matkę tego dziecka szczególnie skrupulatnie przestrzegane.

BOUN zapobiegano MTX-ith /14 razy/ i ARAC-ith /3 razy/ w ciągu pierwszych dwu lat leczenia. Terapię ALL zakończono 17.VII. 1975 r. W okresie prowadzenia leczenia /65 mies./ poza dwukrotną krótkotrwałą nieznaczną neutropenią, nie wymagającą odstawienia cytostatyków nie obserwowano innych powikłań. Pierwsza remisja całkowita u tego dziecka utrzymuje się od 26.II.1970 r.

#### Omówienie

U tej dziewczynki niska liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczeniem była bezpośrednio dobrze rokującym objawem.

W grupie 21 omawianych przypadków to dziecko wyróżnia się tym, że zaprogramowane dawki leków wprowadzono niemal w pełnym zakresie.

Należy podkreślić, iż przewlekłe podawane cytostatyki nie powodowały znacześniejszych neutropenii, które by przesądzały o konieczności odstawienia leków. Nieznaczne neutropenie w sporadycznych wypadkach stanowiły przyczynę krótkotrwałego zmniejszania dawek 6MP i MTX.

Drugą cechą wyróżniającą ten przypadek jest duża liczba narzeniowych zapobiegawczych wstrzyknień MTX i ARA-C /łącznie 17 razy/, podanych w ciągu 2-ch pierwszych lat remisji.

Dziewczynka ta nie miała Rtg-th zapobiegawczej. Wśród omawianych przypadków tylko jedno dziecko /przypadek XIV/ miało większą liczbę dokanałowych wstrzyknień leków, ale były one przeprowadzone w ciągu 3 lat. Ponadto u R.A. /przypadek XIV/ stosowano zapobiegawczo Rtg-th.

Obecnie najskuteczniejsza metoda zapobiegania BOUN polega na napromienianiu czaszki tzw. dawką optymalną /2400 r/ w ciągu 2 1/2 tygodnia z równoczesnym pięciokrotnym MTX-ith /29,30,102, 103/.

W jednym ośrodku onkologicznym zapobiegania BOUN ogranicza się do wstrzykiwania dokanałowego MTX, którego iniekcje powtarza się w ciągu trzech lat co dwa mies. /57/. Autorzy ci uważają, że metoda wprowadzana przez ośrodek w Memphis /103/ skuteczniej zapobiega białaczce opon, nie stosują jednak napromieniania z powodu obaw przed późnymi szkodliwościami /48,57,63/.

U tego dziecka ten sposób zapobiegania wystąpieniu białaczki opon okazał się skuteczny. Remisja całkowita utrzymuje się od 26.II. 1970 r. Leczenie zakończono 17.VII.1975 r.

Skuteczność programów leczniczych służących do utrzymania remisji zależy w dużej mierze od stałego podawania dawek leków.

U tej dziewczynki takie postępowanie było możliwe zarówno ze względu na nie występowanie znacznych szkodliwych objawów hematologicznych jak i dzięki bardzo dobrej współpracy matki, polegającej na rzetelnym wypełnianiu przez nią zaleceń lekarskich. Pomysłny wynik leczenia zależy także od wczesnego rozpoznania choroby w szpitalu terenowym. Poprzednio hospitalizacje przedkliniczne były niejednokrotnie długie /przypadek I i VI/.

#### Przypadek XI

Dziewczynka I.D., ur. 10.V.1960 r., zamieszkała na wsi.  
Leczenie rozpoczęto 24.II.1970 r.

Miesiąc wcześniej wystąpiły u dziewczynki objawy grypowe a potem postępująca bladość. W chwili przyjęcia do kliniki stan ogólny chorej był dosyć dobrym. Stwierdzono bladość, nieznacznie powiększone węzły chłonne szyjne i pojedyncze sińce na kończynach. Wątroba była wyczuwalna pod łukiem żebrowym. Hb: 5g%, E:2320000/mm<sup>3</sup>, L:2000/mm<sup>3</sup>, w którym 2P. Szpik był bogatokomórkowy /80F/.

Lekami indukcyjnymi były: ENC i 6MP. Remisję całkowitą uzyskano 8.III.1970 r. i zaraz wprowadzono 6MP i MTX, /naprzemiennie/. Początkowo /przez 18 mies./ wstrzykiwano naprzemiennie i.v. /co 3-4 tygodnie/ CY lub VCR, a w dalszym okresie VCR lub RUB. W dawkach łącznych w mg/kg c.c. otrzymała CY-96, VCR-1,58 i RUB-19,6. Jednorazowo zapobiegawczo dziecko to otrzymało ARAC-ith. W okresie remisji dwukrotnie z powodu znacznych leukopenii przerywano leczenie, za każdym razem przez około 2 tygodni.

Dziewczynka była przyjęta po raz drugi /25.III.1970 r./ do kliniki z powodu znacznego powiększenia ślinianki podżuchwowej lewej.

Rozpoznano wtedy pierwszą pozaszpikową wznowę choroby, umiejscowioną w śliniance. Zastosowano Rtg-th na śliniankę /2700 r/. Kontrolowany szpik był prawidłowy. Po kilku miesiącach leczenia remisyjnego zaobserwowano u dziewczynki patologiczny przyrost wagi. Z tego powodu ostawiono "wstawki" z ENC.

W 20 mies. utrzymującej się remisji hematologicznej u dziecka stwierdzono białaczkę opon i wprowadzono Rtg-th /na czaszkę i kręgosłup w łącznej dawce 1000 r./ oraz 3 razy MTX-ith a raz ARAC-ith.

Po dalszych dwu mies. /20.I.1972 r./ wystąpił drugi rzut BOUN opanowany przez MTX-ith.

Nasilone odczyny, występujące u dziewczynki po punkcjach lędźwiowych i dokanałowym podawaniu leków, w postaci uporczywych bóli kręgosłupa i wymiotów oraz brak zgody rodziców na ten zabieg, były przyczyną wprowadzenia DAR celem zapobiegania dalszym nawrotom białaczki opon.

Lek ten podawano doustnie przez 7-10 dni w dawce 1-2,5 mg/kg c.c. co 6-8 tygodni. Po 8 mies. wydłużono odstęp między kuracjami co 3 mies. Łącznie dziewczynka otrzymała 14 kuracji tego leku w ciągu 3 i pół lat. Bezpośrednio przed leczeniem DAR ani po nim nie stosowano MTX ogólnie. W czasie i po kuracji tym lekiem powtarzano badania morfologii, obrazu krwi obwodowej i płytek.

W czterech kuracjach równocześnie z DAR stosowano DEX. Objawy szkodliwe daraprimu przejawiały się nieznacznymi leukopeniami. W pojedynczych kuracjach występowały sporadyczne wymioty.

Wobec długo utrzymującej się pierwszej remisji hematologicznej od /8.III.1970 r./ i nie występowania nawrotów białaczki opon

/od 20.I.1972 r./ zakończono leczenie ALL /3.III.1976 r./.

Dziewczynka nadal pozostaje w kontroli ambulatoryjnej kliniki.

Badania fizykalne i neurologiczne oraz hematologiczne nie wykazują żadnych nieprawidłowości.

#### Omówienie

Przypadek ten wyróżnia utrzymującą się długą remisją szpikową pomimo wystąpienia dwukrotnie BOUN oraz wczesnej wznowy pozaszpikowej umiejscowionej w śliniance.

Pojawienie się w ALL białaczki opon z reguły wyprzedza na krótki okres czasu uogólniony nawrót choroby /14,23,25,43,45,57, 66,93,97,102,103/. Znane są tylko nieliczne przypadki ALL, w których mimo wystąpienia w remisji szpikowej BOUN dalsza remisja hematologiczna utrzymuje się przez lata /21,66,136/.

W leczeniu BOUN i w zapobieganiu jej nawrotom stosuje się MTX-ith lub ARA-C-ith albo oba te leki łącznie /13,25,43,57/. Jeżeli napromienianie nie było dotąd przeprowadzone to chemioterapię można kojarzyć z Rtg-th.

W ostatnich latach częściej opisywane są ciężkie a nawet śmiertelne powikłania związane z tym leczeniem /35,42,48,49,71, 94,118/.

W przypadkach kiedy istnieją przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowych lub dokonałowego podawanie leków, albo również wtedy, gdy rodzice dziecka nie wyrażają zgody na ten zabieg, nie należy rezygnować z prób zapobiegania kolejnym nawrotom BOUN.

Tylko w takich sytuacjach uzasadnione jest użycie zapobiegawcze DAR podawanego doustnie /25/.

Zarówno u tej dziewczynki jak i chłopca S.Z. /przypadek IX/ zaistniały poważne przeszkody do nardzeniowego wstrzyknięcia leków. Wobec tego celem zapobiegania kolejnym wznowom białaczki opon wprowadzone u tych dzieci kuracje DAR. Lek ten w obu przypadkach zapobiegał wystąpieniu następnych rzutów BOUN i przyczynił się do trwałości remisji szpikowej. U obu dzieci objawy szkodliwe DAR były niewielkie.

DAR /Pirimethamine/, analogicznie jak MTX jest antagonistą kwasu foliowego i wywołuje podobne objawy szkodliwe. Mogą wystąpić ciężkie uszkodzenia układu krwiotwórczego. Po DAR obserwowano również drgawki /13,111/. Celem zmniejszenia szkodliwości należy przed wprowadzeniem DAR w trakcie i po kuracji tym lekiem badać morfologię i obraz krwi oraz liczbę płytek. Bezpośrednio przed i po kuracji DAR nie można stosować MTX. W razie wystąpienia nasilonych objawów szkodliwych zaleca się stosowanie calcium leukovorin /13/.

Chociaż w obu przypadkach po zastosowaniu kuracji DAR nie wystąpiły dalsze nawroty białaczki opon, to ocena efektywności takiego postępowania wymaga dalszych badań. Jak już podano znane są obecnie skuteczniejsze metody zapobiegania białaczce opon /25, 102,103/.

U przedstawionej dziewczynki pierwsza remisja hematologiczna utrzymuje się /od 8.III.1970 r./, a ostatni epizod meningozy miał miejsce w marcu 1972 r. Leczenie ALL zakończono /3.III.1976r/. Dziewczynka wykazuje dobry stan fizyczny i psychiczny.

### Przypadek XII

Chłopiec S.A., ur.10.VI.1964 r., zamieszkały w mieście  
Do naszej Kliniki został przyjęty 14.I.1971 r. ze szpitala tere-  
nowego gdzie rozpoznano ostrą białaczkę i rozpoczęto podawanie ENC.  
Na podstawie mielogramu badanego w klinice ustalono ALL. Przed  
wprowadzeniem leczenia stan ogólny dziecka był średniociężki. Skaza  
krwotoczna przejawiała się licznymi wybroczynami na skórze i krwa-  
wieniami z nosa. Wątroba wystawała pod łukiem żebrowym na 3 cm a  
śledziona była tylko wyczuwalna. Hb.: 5,3g%, E: 2 666 000/mm<sup>3</sup>.  
L: 30 800/mm<sup>3</sup>, w tym 2% pałeczek, 1% wielojądrzastych, 94% limfo-  
cytów i 3% komórek niezróżnicowanych, Pk- poj. w preparacie.  
Mielogram wykonany w klinice /po 8 dniach stosowania ENC/ był  
średniobogatokomórkowy, /69,8%

Remisję całkowitą uzyskano /31.X.1971 r./, podając ENC i  
6MP doustnie oraz wstrzyknięcie VCR /jednorazowo/.

W leczeniu remisyjnym zastosowano schemat III. W dawkach łącz-  
nych w mg/kg c.c. podano: VCR-1,275 i RUB-20,2.

Postępowanie zapobiegawcze BOUN stanowiły: nardzeniowe wstrzy-  
knięcie leków /4 razy/ oraz dwie kuracje DAR.

W 25 mies. utrzymującej się remisji szpikowej stwierdzono  
BOUN oraz guz białaczkowy umiejscowiony w lewym jądrze. Tej pierwszej  
pозaszpikową wznowę opanowano przy pomocy chemioterapii/MTK-ith-  
4 razy/ i Rtg-th/ na czaszkę - 1200 r. a na jądra 600 r./.  
Po ustąpieniu objawów tej wznowy podawano zapobiegawczo MTK-ith  
/12 razy/.

Drugą pozaszpikową wznowę ALL u tego chłopca rozpoznano  
/16.IX.1974 r./, po stwierdzeniu powiększenia u niego obu jąder.

W leczeniu zastosowano L-ASPA i Rtg-th na jądra /600 r./. Siedem mies. później /30.IV.1975 r./ stwierdzono wznowę szpikową choroby, która przejawiała się skazą krwotoczną związaną z małopłytkowością. Drugą remisję uzyskano skojarzoną chemioterapią.

W ciągu 6 dalszych mies. wystąpiły u chłopca dwie kolejne wznowy szpikowe. Dziecko zmarło w trzecim nawrocie szpikowym ALL /5.XII.1975 r./.

W okresie pierwszej remisji szpikowej, która u tego dziecka utrzymywała się przez 51 mies., występowały, szczególnie w pierwszym roku jej trwania, częste zakażenia bakteryjne a raz wirusowe /odra/.

Czas przeżycia u tego chłopca wynosił 58,5 mies.

#### Omówienie

U chłopca S.A. liczba krwinek białych przed rozpoczęciem leczenia była wyższa od 20 000/mm<sup>3</sup>. Jak wykazano w opracowaniu opartym na dużej liczbie dzieci z ostrą białaczką hiperleukocytoza blastyczna tego rzędu występuje u 1/3 ogółu przypadków /34/.

W przypadkach ALL w której przed rozpoczęciem leczeniem występowała hiperleukocytoza blastyczna, BOUN pojawia się częściej i we wcześniejszym okresie /6,43/. U tego chłopca zapobieganie BOUN w ciągu dwu lat, do momentu ujawnienia się meningozy było mało intensywne /cztery razy MTX- lub ARAC-ith, dwie kuracje DAR/.

Natomiast po opanowaniu BOUN prowadzono intensywne zapobieganie jej nawrotom. Polegało ono między innymi na systematycznych nardzeniowych wstrzyknięciach MTX. Przez 34 mies. od opanowania pierwszego rzutu białaczki opan nie stwierdzono wznowy choroby o tym umiejscowieniu.



W tym przypadku wznowę szpikową ostrej białaczki stwierdzono po 23 mies. od rozpoznania rzutu oponowego a po 7 mies. od ujawnienia drugiego rzutu guza białaczkowego jąder.

Rozpoznanie wznowy szpikowej u chłopca ustalono dopiero po wystąpieniu małopłytkowości i skazy krwotocznej, która ma stanowić typowy objaw nawrotu ostrej białaczki /105/. W naszej klinice w ostatnich latach wznowy tej choroby rozpoznawane są z reguły we wcześniejszym okresie, przed ujawnieniem się małopłytkowości a zwłaszcza przed pojawieniem się skazy krwotocznej.

Pierwsza remisja hematologiczna w tym przypadku trwała 51 mies., a czas przeżycia wynosił 58 1/2 mies.

#### Przypadek XIII

Chłopiec B.M., ur. 20.IX.1964 r.,-ze środowiska miejskiego. Po raz pierwszy został przyjęty do kliniki 15.VI.1971 r. Rozpoznano wtedy ALL i rozpoczęto leczenie.

Trzy mies. przed przyjęciem do kliniki u chłopca przeprowadzono szczepienie BCG a nieco później przeciw ospie prawdziwej.

W tym okresie czasu dziecko przeżyło zapalenie oskrzeli i zapalenie ropne migdałków.

Dwa tygodnie przed rozpoczęciem ostrej białaczki wystąpiły u chłopca bóle stawów, stany podgorączkowe, postępująca bladeść i osłabieniem. Wątroba wystawała pod łukiem żebrowym około 5 cm, śledziona była badalna. Hb: 8,0 g%, E: 2 540 000/mm<sup>3</sup>, L:2900/mm<sup>3</sup>, w tym 1P, Pł: 62000/mm<sup>3</sup>. Szpik był średniobogatokomórkowy, w którym było 91,5P.

W leczeniu indukcyjnym użyto: ENC i 6MPp.o., a VCR dwukrotnie i.v. Remisję całkowitą stwierdzono 1.VII.1971 r. Jej podtrzymanie stanowiły leki wg programu III.

W łącznej dawce w mg/kg c.c. w okresie pierwszej remisji dziecko otrzymało VCR-0,57 a RUB-12. Celem zapobiegania BOUN wprowadzono MTX-ith oraz ARA-C-ith /łącznie 2 razy/ a następnie wobec braku zgody rodziców na nakłucia lędźwiowe kuracje DAR /trzykrotnie/.

U chłopca z powodu znacznych neutropenii 3-krotnie krótkotrwale przerywano leczenie remisyjne. W drugim roku remisji rodzice realizowali tylko część zleceń lekarskich, zwłaszcza nie systematycznie podawali dziecku MTX. Swoje postępowanie uzasadniali rzekomą złą tolerancją tego leku. Podawali, że zaraz po zażyciu tabletki MTX występowały u chłopca gwałtowne bóle brzucha i wymioty. W 19 mies. remisji /styczeń 1973 r./ rodzice samowolnie przerwali leczenie dziecka. Nie zmienili swojej decyzji mimo licznych telegramów i listów.

W przeciągu następnych dwu lat rodzice przedstawiali chłopca do okresowych kontroli lekarskich i badań laboratoryjnych w rejonowym ośrodku zdrowia. Pod koniec 1975 r. wystąpiła u chłopca skrajna neutropenia. Wobec występowania w tym okresie czasu ospy wietrznej w naszej klinice, dziecko hospitalizowano w innym ośrodku, gdzie rozpoznano pierwszą wznowę choroby /luty 1976 r./. Uzyskano drugą remisję całkowitą. Rodzice dziecka znowu pomimo licznych perswazji, w którym brali udział również przedstawiciele naszej kliniki, nie wyrazili zgody na zapobieganie BOUN. W niedługim czasie u chłopca wystąpiła białaczka opon, a wkrótce potem drugi uogólniony nawrót choroby. Dziecko zmarło 10.VII.1977 r.

Pierwsza remisja całkowita u tego chłopca wynosiła 56 mies. Pierwsza wznowa szpikowa wystąpiła po 37 mies. od momentu odstawienia leków przez rodziców. Czas przeżycia wynosił 73 mies.

#### Omówienie

O tym, że przy konsekwentnym leczeniu można było uzyskać w tym przypadku trwalszą remisję świadczy fakt, że mimo krótkotrwałej terapii /19 mies./ pierwsza remisja utrzymywała się długo /56 mies./. Poprzednio przedstawiono 2 przypadki ALL, w których pomimo wcześnie przerwane go leczenia podtrzymującego remisję, bezobjawowy okres choroby utrzymywał się około 2 lat /20/. Również w tym przypadku rodzice samowolnie przerwali leczenie i nie podjęli go mimo wielu perswazji lekarzy. Wobec tego, że w remisji chłopiec sprawiał wrażenie zdrowego, ojciec dziecka, pracownik naukowy wyższej uczelni technicznej, nie przyjął do wiadomości istnienia ciężkiej choroby u dziecka.

Namawiany do współpracy w leczeniu dziecka poszukiwał dla niego ratunku na innej drodze. Kiedy konsultacje w innych ośrodkach hematologicznych, gdzie przedstawiał mielogramy, nie były po jego myśli, sam rozczytywał się w książkach medycznych i znajdował argumenty, że rozpoznanie białaczki u syna jest nieuzasadnione.

Gdy u dziecka w czasie ferii, które spędzał na nartach w Zakopanym, wystąpiły bóle kończyn dolnych, ojciec nie powiadomił lekarzy o podstawowej chorobie dziecka. Spowodowało to mylną diagnozę i leczenie chłopca opatrunkiem gipsowym. Dopiero nasilanie się bóli w układzie ruchu zmusiło rodziców do wykonania badań, ustalających rozpoznanie wznowy ALL. Również w tym przypadku, tak

jak u innych dzieci /przypadki II i IV/ kolejne rzuty choroby manifestowały się podobnymi objawami.

Wobec tego, że ostra białaczka w dużej jeszcze liczbie przypadków pozostaje chorobą nieuleczalną trudno rozstrzygnąć, o ile rodzice swym postępowaniem przesądzili o dalszym losie dziecka.

#### Przypadek XIV

Dziewczynka R.A., ur. 7.III.1968 r., zamieszkała na wsi. ALL rozpoznano w Klinice 3.VII.1971 r., trzy tygodnie wcześniej wystąpiła bladość, brak łaknienia, gorączka. Wobec stwierdzonej znacznej niedokrwistości i hiperleukocytozy skierowano dziecko do kliniki. W chwili przyjęcia stan dziecka był ciężki. Dziewczynka była bardzo blada, miała powiększone ślinianki przyuszne i podżuchwowe. Na skórze tułowia stwierdzono pojedyncze sińce i wybroczyny. Hb: 4,0g%, E: 1 960 000/mm<sup>3</sup>, L: 88 000/mm<sup>3</sup>, w tym 77P. Pł: pojedyncze w preparacie. Szpik był bogatokomórkowy, stwierdzono w nim 95P.

Pierwszą fazę choroby opanowano po użyciu leków: ENC, 6MP, MTX /dwa razy i.m./. W trakcie jego leczenia wystąpiła znaczna leukopenia /550/mm<sup>3</sup>/. Remisję całkowitą uzyskano 28.VII.1971 r.

W zapobieganiu meningozie stosowano: Rtg-th na czaszkę i kręgoszyp /1200 r./ oraz 18 razy MTX-ith i trzykrotnie ARAC-ith.

Celem podtrzymania pierwszej remisji przez 4 lata i 8 mies. używano leki wg. schematu III. Dziewczynka w tym okresie otrzymała w łącznej dawce w mg/kgc.c. VCR-1,9, RUB-21,8. W drugim roku leczenia, po 13 wstrzyknięciu RUB kolejny elektrokardiogram wykazał zmiany budzące podejrzenie uszkodzenia mięśnia sercowego.



Z tego powodu dziewczynka nie otrzymała przez okres 4 mies. RUB. Następne kontrole elektrokardiogramu i badań lekarskich nie wykazywały zmian w układzie krążenia<sup>i</sup> dlatego wznowiono RUB i.v.

W czasie terapii prowadzonej w remisji parę razy przerywano podawanie leków z powodu znacznej neutropenii /łącznie około 1 1/2 mies./.

W grudniu 1974 r. u dziecka wystąpiło wirusowe zapalenie wątroby i w tym czasie również /przez dwa tygodnie/ nie otrzymywało cyto-  
statyków. W lutym 1975 r. dziewczynka przebyła ospę wietrzną o łagodnym przebiegu.

Dziecko to było leczone ściśle według wskazań lekarzy z kliniki, ponieważ ojciec dziecka skrupulatnie przestrzegał wypełniania wszystkich zleceń. Dziewczynka zawsze w wyznaczonym terminie zgłaszała się do kontroli. Ponadto ze względu na znaczną odległość kliniki od miejsca zamieszkania tej dziewczynki /wieś pod Sanokiem/ rodzice pozostawali w stałej łączności telefonicznej, telegraficznej i listownej. W ciągu 5 lat wysłali ono 112 listów, w których przekazywali wyniki: badania lekarskiego, morfologii, szkiełka z rozmazami krwi oraz informacje o stanie dziecka i o stosowanych lekach. Klinika przekazywała wiele razy telegraficznie wiadomość, że przerywano krótkotrwale leczenie może być znowu podjęte. Również z tego powodu nie było nieuzasadnionych przerw w terapii.

Wobec trwałości pierwszej remisji całkowitej /od 28.VII.1971 r./ zadecydowano /12.IV.1976 r./, że leczenie można zakończyć.

## Omówienie

U tej dziewczynki, przed rozpoczęciem leczenia ostrej białaczki, stwierdzono podobnie jak w dwóch poprzednio przedstawionych przypadkach /VIII i XII/ hiperleukocytozę blastyczną.

Ta dziewczynka w okresie pierwszej remisji była mocno leczona. Zapobieganie meningozie również było intensywne /leki - ith oraz Rtg-th/.

W grupie przedstawionych w pracy dzieci dziewczynka ta wyróżnia się: a/ największą liczbą cytostatyków podanych-ith zapobiegawczo /21 razy/, b/ nadzwyczaj skrupulatną współpracą rodziców z Kliniką co przesądziło o tym, że w ciągu całego okresu leczenia nie było nieuzasadnionych przerw w terapii.

Zarówno to dziecko jak i poprzednio przedstawiona dziewczynka K.H. /przypadek VIII/ w remisji przebyło wirusowe zapalenie wątroby o nieciężkim przebiegu. W obu przypadkach utrzymuje się wieloletnia remisja całkowita.

Wirusowe zapalenie u dziecka z ostrą białaczką może mieć przebieg ciężki a nawet śmiertelny /8,80/. Uszkodzenie wątroby może wynikać z samej choroby jak i być spowodowane już działaniem leków używanych w ALL, z których wiele działa hepatoksycznie /8,91/. Znane są sporadyczne przypadki ostrej białaczki, w których po przebyciu mononukleozy zakaźnej utrzymywały się wieloletnie remisje /12/. Wiadomo, że między wirusowym zapaleniem wątroby i mononukleozą zakaźną zachodzi szereg podobieństw /12,83/ a między innymi w mononukleozie dochodzi zawsze do uszkodzenia wątroby. Na zasadzie tylko dwu obserwowanych przypadków ALL, u których w początkowym okresie remisji wystąpiło wirusowe zapalenie wątroby a potem

przede wszystkim w czasie remisji /21/. Wystąpienie guzów białaczkowych gonad w okresie remisji zapowiada z reguły wznowę choroby. Opisano jednak wyjątkowe zdarzenia, w których mimo wystąpienia wznowy umiejscowionej w gonadach, remisje hematologiczne utrzymują się przez wiele lat /114,136/. Znane są ponad 7 i 11-letnie bezobjawowe okresy choroby od momentu wznowy umiejscowionej w gonadach /114/. Guzy białaczkowe gonad leczono napromienianiem i/lub operacyjnie. Ponadto w niektórych przypadkach wstrzykiwano L-ASPA /44,114,122/.

U tego dziecka remisja hematologiczna utrzymuje się nadal, mimo że stwierdzono guz białaczkowy umiejscowiony w jądrze /kwiecień 1972 r./. W tym przypadku dla uzyskania remisji tej wznowy zastosowano naświetlanie promieniami rentgenowskimi na zajęte jądro. Ponadto wstrzyknięto /raz i.v./ L-ASPA. Równocześnie nadal kontynuowano leczenie celem podtrzymania remisji hematologicznej. W tym przypadku intensywne i systematyczne leczenie w remisji było prowadzone przez około 3 i 1/2 lat. Po tym czasie chłopiec wyzwolił się spod opieki ojca /matka ciężko chora psychicznie/ i stopniowo coraz rzadziej godził się na przyjmowanie leków stosowanych doustnie wreszcie /kwiecień 1975/ przestał je zupełnie zażywać.

Mimo, że u tego chłopca pierwsza remisja całkowita została przerwana po ośmiu miesiącach przez wystąpienie guza białaczkowego jąder remisja hematologiczna utrzymuje się nadal /od 26.VII.1971r./. Leczenie zakończono /wrzesień 1976 r./.

#### Przypadek XVI

Chłopiec R.P., ur. 26.I.1967 r., zamieszkały na wsi. Leczenie ALL rozpoczęto /1.X.1971 r./ w terenowym szpitalu na podstawie

przez lata utrzymywał się bezobjawowy okres choroby nie można sugerować, że to zakażenie przyczyniło się do trwałości remisji.

Niemniej zdarzenie takie warto zanotować.

U tej dziewczynki pierwsza całkowita remisja utrzymuje się /od 28.VII.1971 r./. Leczenie zakończono /12.IV.1976 r./.

Dziecko pozostaje nadal w obserwacji ambulatoryjnej naszej kliniki.

#### Przypadek XV

Chłopiec K.M., ur. 28.VIII.1958 r., zamieszkały w mieście z ciężkich warunków rodzinnych, gdyż jego matka choruje na ciężką schizofrenię. Matka tylko okresowo przebywała w domu ale wtedy swoim chorobowym zachowaniem sprawiała dużo kłopotów otoczeniu. Leczenie rozpoczęto 7.VIII.1971 r. Trzy tygodnie przed rozpoznaniem wystąpiły bóle stawów, postępujące osłabienie i bladeść. Stan dziecka w chwili przyjęcia był średnio ciężki. Stwierdzono liczne wybroczyny na tułowiu. Wątroba /4 cm/ i śledziona /1,5 cm/ wystawały pod łukiem żebrowym. Hb: 14,0 g%, E: 4 400 000/mm<sup>3</sup>, L: 13 000/mm<sup>3</sup>, w tym 29P, Pł: 32 240/mm<sup>3</sup>. Szpik był całkowicie opanowany przez paralimfoblasty. W leczeniu indukcyjnym zastosowano ENC i 6MP. Remisję całkowitą uzyskano 26.VIII.1971 r.

W okresie remisji chłopiec był leczony według schematu III. Celem zapobiegania BOUN wprowadzono Rtg-th na czaszkę i kręgosłup /w dawce łącznej 1200 r/. Ponadto wstrzyknięto raz nardzeniowo ARA-C. Wobec braku zgody na dalsze nakłucia lędźwiowe zastosowano jednorazową kurację DAR.

W trakcie stosowanego leczenia w pierwszych dwóch latach wystąpiły u chłopca nasilone neutropenie. Z tego powodu 5 razy



przerywano terapię, za każdym razem około 20 dni.

W kwietniu 1972 r. u tego chłopca stwierdzono guz białaczkowy umiejscowiony w jądrze prawym. Tę pozaszpikową wznowę choroby opanowano Rtg-th /400 r./. Ponadto dziecko otrzymało i.v. L-ASPA /250 j/kg c.c.- jednorazowo/.

Przez okres ponad dwuletni leczenie było skrupulatnie przestrzegane a po tym czasie chłopiec zażywał leki mniej regularnie a od kwietnia 1975 r. w ogóle nie brał już leków doustnych. Chłopiec jednak nadal zgłaszał się w wyznaczonych terminach do kontroli, w czasie których była wstrzykiwana ambulatoryjnie VCR. Podano 57 wstrzyknięć tego leku w dawce łącznej 1,82 mg/kg c.c. We wrześniu 1976 r. postanowiono przerwać leczenie gdyż podawanie tylko jednego leku dożylnie wydawało się niecelowe dla podtrzymania remisji.

U tego chłopca utrzymuje się pierwsza remisja hematologiczna /od 26.VIII.1971 r./. Pozostaje on nadal w obserwacji naszej kliniki.

#### Omówienie

Ważną przeszkodą w utrzymaniu pierwszej remisji w ALL są pozaszpikowe wznowy tej choroby a między innymi umiejscowione w gonadach /21,77/. W materiale obejmujących 1500 przypadków ostrej białaczki leczonych w latach 1960-1974 stwierdzono 111 przypadków guzów białaczkowych gonad /122/. Mediana czasu przeżycia po wznowie umiejscowionej w jądrach wynosiła 14 mies. /122/. ALL oraz mięsak chłonny i siateczki u dzieci często umiejscawiają się w gonadach. W obu wymienionych chorobach guzy jąder mogą stanowić jeden ze wstępnych objawów choroby /21/. Natomiast w ALL pojawiają się one

obrazu szpiku ocenionego w naszej klinice.

Miesiąc wcześniej u chłopca wystąpiły bóle stawów i stany podgorączkowe oraz zwiększająca się bladość i osłabienie. Stan dziecka w chwili rozpoznania był dosyć dobry. Stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych i wątroby /4 cm/. Hb: 7,5 g%, E: 2 670 000/mm<sup>3</sup>, L: 2700/mm<sup>3</sup>, Pł: 120 000/mm<sup>3</sup>. Szpik był bogatokómkowy, stwierdzono w nim 90P. Do naszej Kliniki dziecko zostało przyjęte 20.X.1971 r. Remisję całkowitą uzyskano /19.X.1971 r./ ENC i 6MF. Remisję podtrzymywano początkowo lekami wg. tzw. programu III-ciego. Od września 1976 wprowadzono schemat V. W ciągu 5 lat w łącznych dawkach w mg/kg c.c. podano VCR-2,06 i RUB-21,4.

Tydzień po uzyskaniu remisji całkowitej rozpoczęto zapobieganie BOUN. Po pierwszym MTX-ith /26.X.1971 r./ wystąpiły u chłopca objawy oponowe a w kilka dni później pojawiło się lewostronne porażenie nerwu twarzowego.

3.XI.1971 r. wykazano w płynie mózgowordzeniowym pleocytozę blastyczną. Po chemioterapii /dokanałowo/ i radioterapii uzyskano remisję /4.II.1972 r./.

23.III.1972 r. stwierdzono u dziecka powiększenie śledziony /2 cm/ i wprowadzono Rtg-th na ten narząd /200 r./ . Dwa mies. później /17.V.1972 r./ rozpoznano u dziecka II rzut BOUN, który opanowano czterema dokanałowymi wstrzyknięciami leków. Pomimo zapobiegawczych MTX-ith /12 razy/ wystąpiła kolejna /trzecia/ wznowa choroby o tym umiejscowieniu opanowana takim samym leczeniem jak poprzednio. Czwarty rzut białaczki opon miał miejsce również w utrzymującej się pierwszej remisji szpikowej /58 mies./.

W okresie pierwszej remisji hematologicznej z powodu znacznych leukopenii u chłopca, pięciokrotnie przerywano leczenie. Łączny okres <sup>bez</sup> leczenia - 2 1/2 mies.

U dziecka szczególnie w pierwszych dwu latach remisji hematologicznej występowały częste zakażenia dróg oddechowych. Odra powikłana zapaleniem płuc i odmą opłucną stanowiła bezpośrednią przyczynę śmierci dziecka /22.XII.1976 r./. Badanie anatomopatologiczne wykazało uogólnioną wznowę ALL.

U tego dziecka przeprowadzone badania stwierdziły, że pierwsza remisja hematologiczna utrzymywała się przez 62 mies. Chłopiec zmarł w okresie pierwszej wznowy szpikowej, którą rozpoznano dopiero w badaniu pośmiertnym. Czas przeżycia w tym przypadku wynosił 63 mies.

#### Omówienie

U tego chłopca w pierwszej remisji hematologicznej, w okresie około 62 mies. wystąpiło pięć wznów pozaszpikowych /cztery rzuty BOUN a jedna w śledzionie/. Pierwsza wznowa oponowa, która wystąpiła wcześniej, charakteryzowała się opornością na stosowane leczenie. Remisję uzyskano dopiero po 3 mies. /po chemio-i radio-terapii/.

Następne nawroty BOUN i wznowa umiejscowiona w śledzionie łatwo poddały się leczeniu.

U chłopca w okresie pierwszej remisji hematologicznej występowały częste zakażenia przebiegające niezależnie od neutropenii. Do zakażeń tych usposabiała przewlekła intensywna terapia zarówno podtrzymująca remisję szpikową jak i służąca opanowywaniu wznów pozaszpikowych. W grupie przedstawionych dzieci chłopiec otrzymał największą łączną dawkę VCR w celu podtrzymania remisji. Należy podkreślić iż o długim przeżyciu tego dziecka zdecydowała rów-

nież skrupulatna współpraca rodziców w leczeniu. Do kontroli zgłaszało się regularnie mimo znacznej odległości kliniki od jego miejsca zamieszkania. W 62 mies. remisji hematologicznej wystąpiła u dziecka odra z powikłaniami /zapalenie płuc, odma opłunnowa/.

Bezpośrednią przyczyną zgonu dziecka było odrowe zapalenie płuc, którego ciężki przebieg był spowodowany przewlekłym leczeniem oraz uogólnionym rozsiewem choroby.

Okresy pierwszej remisji hematologicznej i przeżycia wynosiły odpowiednio: 62 i 63 mies.

#### Przypadek XVII

Chłopiec, T.B., ur. 4.XI.1968 r., zamieszkały na wsi.

Rok przed rozpoznaniem ostrej białaczki wystąpiło u tego chłopca powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Węzły te zmniejszyły się po zastosowaniu leków /prawdopodobnie antybiotyków/ a w maju 1971r. "obrzęki" ponownie. Okresowo dziecko wysoko gorączkowało. Narastała bledość i osłabienie.

Dziecko przyjęto do szpitala terenowego /17.VI.1971 r./. Stan dziecka był wówczas ciężki a dominowała u niego bledość. Stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i pachowych, wątroby /5 cm/ i śledziony /3 cm/. Hb: 4,0 g%, E: 1 620 000/mm<sup>3</sup>, L: 5000/mm<sup>3</sup>, w tym 98% komórek nieprawidłowych, Pł: 90 720/mm<sup>3</sup>. Wprowadzono: ENC, metanabol i 6MP oraz tranfuzję krwi /dwa razy/. 26.VI.1971 r. dziecko zostało przyjęte do naszej Kliniki z rozpoznaniem ostrej białaczki. Po weryfikacji rozmazów krwi obwodowej, wykonanych przed podaniem ENC, komórki nieprawidłowe okazały się być limfocytami. Przesłane rozmazy szpiku, źle technicznie wykonane, były

nieczytelne. Badania wykazały: Hb: 8,2 g%, E: 1 980 000/mm<sup>3</sup>, L: 1450/mm<sup>3</sup>, w tym pałeczek 1%, limfocytów 98% i komórek niezróżnicowanych 1%. Szpik był wtedy aplastyczny. Wprowadzono: ENC i metanabol. Wykonany ponownie, w 12 dniu pobytu dziecka w klinice, obraz szpiku nie odbiegał od stanu prawidłowego a po 22 dniach wartości morfologiczne krwi obwodowej. Dziecko wypisano do domu z zaleceniem częstych kontroli w ambulatorium kliniki, w czasie których przeprowadzano badania morfologiczne krwi. W obrazie krwi badano 250 krwinek białych śledząc czy nie występują parablasty. Nie zalecano podawania leków.

W czasie kolejnej kontroli /28.XII.1971 r./ stwierdzono u chłopca uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, prawej ślinianki przyusznej oraz obu jąder. Hb: 18,0 g%, E: 5 000 000/mm<sup>3</sup>, L: 38000/mm<sup>3</sup> w tym 5P. Szpik był bogatokomórkowy i dominowały w nim paralimfoblasty /67%/. Rozpoznano wtedy ALL, po wykonaniu punkcji lędźwiowej również BOUN.

W tym przypadku retrospektywnie ustalono, że leczenie ALL rozpoczęło się wcześniej /17.VI.1971 r./. Wprowadzone wówczas leki /ENC i 6MP/ zamaskowały obraz choroby. Nie wykonanie podstawowego badania hematologicznego /odpowiedniego mielogramu/ opóźniło rozpoznanie ostrej białaczki. Wobec tego w powtórnej hospitalizacji /28.XII.1971 r./ stwierdzono u chłopca wznowę tej choroby.

Leczenie indukcyjne stanowiły: ENC, L-ASPA, VCR /2 razy/ i MTX-ith /2 razy/, po którym uzyskano normalizację pleocytozy. Drugą remisję szpikową uzyskano po 25 dniach leczenia /22.I.1972 r./ a dwa tygodnie później całkowitą /5.II.1972 r./.

W zapobieganiu wznowie białaczki opon zastosowano u chłopca naświetlania promieniami rentgenowskimi na czaszkę i kręgosłup /1200 r/ a w dalszym okresie MTX-ith /15 razy/.

Celem podtrzymania remisji stosowano leczenie według schematu III. Po 44 mies. leczenia RUB /dawka łączna 23 mg/kg c.c./ zaprzestano podawać ten lek.

W 44 mies. utrzymującej się nadal drugiej remisji szpikowej stwierdzono u dziecka pierwszą wznowę białaczki opon /28.X.1975r/. Celem opanowania tej wznowy wprowadzono najpierw MTX-ith /2 razy/ a potem kobaltoterapię na czaszkę /2400 r/. Następnie w zapobieganiu kolejnej wznowie BOUN powtarzano wstrzyknięcia MTX-ith.

W okresie remisji 2 razy przerwano leczenie z powodu znacznej leukopenii /łącznie 15 dni/ oraz kilkakrotnie zmniejszono dawki leków stosowanych doustnie. W okresie nasilonych neutropenii a także niezależnie od liczby krwinek białych występowały u dziecka częste zakażenia dróg oddechowych. Ponadto chłopiec przebył zanokcicę rąk, półpasiec i odrę.

Pierwsza remisja u tego chłopca trwała 5 mies. i nie była podtrzymywana lekami. Druga remisja hematologiczna utrzymuje się /od 22.I.1972 r./ . Leczenie zakończono /19.V.1977 r./ . Bezobjawowy okres choroby trwa nadal od drugiego rzutu białaczki opon /28.X.1975 r./ .

#### Omówienie

U chłopca T.B. utrzymuje się wieloletnia druga remisja hematologiczna. W pierwszym pobycie w klinice u tego dziecka rozpoznano mylnie niedokrwistość aplastyczną.

Przeciw temu rozpoznaniu świadczyły zarówno splenomegalia stwierdzona na początku choroby jak i szybkie ustąpienie pancytopenii po leczeniu ENC /78/. Opóźnione rozpoznanie w tym przypadku było spowodowane niewykonaniem odpowiedniego mielogramu przed wprowadzeniem leków immunosupresyjnych.

Pierwszą wznowę choroby u tego chłopca charakteryzowała się znacznym rozsiewem komórek nowotworowych w ustroju. Stwierdzono wówczas: hiperleukocytozę blastyczną /38 000/mm<sup>3</sup>, zajęcie węzłów chłonnych, ślinianki przyusznej, jąder i ośrodkowego układu nerwowego.

Niektórzy autorzy sugerują, że po trzyletnim bezobjawowym okresie choroby, leczenie ALL może być zakończone /93,126,128/. Wydaje się jednak, że okres leczenia ALL powinien być ustalany indywidualnie, a terapia powinna być prowadzona dłużej w przypadkach z niekorzystnymi objawami wstępnymi i w drugiej remisji szpikowej.

W tym przypadku w pierwszej wznowie choroby wystąpiła równocześnie BOUN. Zastosowano wtedy Rtg-th i MTX-ith, który wstrzykiwano również później zapobiegawczo /18 razy/. Mimo tej profilaktyki BOUN ponowiła się w 44 mies.

W nawrocie BOUN /28.X.1975 r./ wprowadzono ponownie intensywniejsze od poprzedniego napromienianie na czaszkę /2400 r/ oraz znowu stosowano MTX-ith, Kolejnej wznowy w ośrodkowym układzie nerwowym dotąd nie obserwowano. Przeprowadzone leczenie i postępowanie zapobiegawcze polegające między innymi na ponownej Rtg-th ośrodkowego układu nerwowego może stanowić przyczynek do toczącej się dyskusji odnośnie metod terapeutycznych w podobnych przypadkach. Znane są ciężkie uszkodzenia układu nerwowego związane z napromienianiem /48/.

Mimo, że u tego chłopca w pierwszej wznowie choroby stwierdzono szczególne, nie spotykane w innych przypadkach nagromadzenie się objawów świadczących o niepomyślnym bezpośrednim rokowaniu II remisja hematologiczna cechuje się trwałością /od 22.I.1972 r./.

Bezobjawowy okres choroby /od II-go rzutu BOUN/ utrzymuje się /od 28.X.1975 r./. Leczenie zakończono w maju 1977 r.

### Przypadek XVIII

Chłopiec S.J., ur. 24.VII.1969 r. zamieszkały w mieście, Podobnie jak w innych przypadkach w wywiadzie nie podano o chorobach krwi i nowotworach w rodzinie. W lutym 1972 r. wystąpiły u chłopca bóle kończyn dolnych a następnie zaburzenie chodu. Po wykonaniu zdjęcia rentgenowskiego kręgosłupa i konsultacji neurologicznej dziecko zostało przyjęte /27.IV.1972 r./ do Kliniki Chirurgii Dziecięcej I.P. AM w Krakowie z podejrzeniem guza kanału kręgowego. Po punkcji lędźwiowej i mielogramie wykluczono możliwość tej choroby. Na podstawie wykonanego mielogramu /3.V.1972 r./ rozpoznano ALL i przeniesiono dziecko do naszej Kliniki.

Stan dziecka w chwili rozpoznania tej choroby był średnio-ciężki. Zaburzenie chodu przejawiało się tym, że dziecko chodziło na szerokiej podstawie. Na skórze tułowia stwierdzono pojedyncze wybroczyny. Węzły chłonne podżuchwowe i pachowe oraz wątroba były nieznacznie powiększone. Hb: 9,6g%, E: 3 140 000/mm<sup>3</sup>, L: 3600/mm<sup>3</sup>, w tym pałeczek 6%, wielojądrzastych 7%, limfocytów 84% i limfomonocytów 5%, Pł: 34 200/mm<sup>3</sup>. Szpik był bogatokomórkowy w nim 84P. Badanie neurologiczne i płynu mózgowodzeniowego nie wykazały zmian świadczących o zajęciu centralnego systemu nerwowego. Zdjęcie rentgenowskie kręgosłupa wykazało spłaszczenie i niekształcenie trzonów kręgow.

Leczenie indukcyjne stanowiły: ENC, 6MP oraz /2 razy/ RUB. Remisję całkowitą stwierdzono 29.V.1972 r. Celem jej utrzymania wprowadzono leki wg programu III. BOUN zapobiegano: Rtg-th na



czaszkę i kręgosłup /1000 r/ a później MTX-ith- 5 razy w ciągu pierwszych 6 mies. remisji.

Na dalsze nakłucia lędźwiowe matka dziecka nie wyraziła zgody Dlatego w dalszym zapobieganiu BOUN wprowadzono DAR. W okresie 3 lat przeprowadzono 7 kuracji tym lekiem.

U chłopca z powodu znacznych leukopenii 5-cio krotnie przerywano leczenie remisyjne /7-20 dni/. W pierwszym roku leczenia chłopiec przeżył ospę wietrzną i odrę o nieciężkim przebiegu,

Wobec utrzymującej się u tego dziecka /od 29.V.1972 r./ pierwszej remisji całkowitej leczenie zakończono /13.IV.1977 r./. Czas leczenia w tym przypadku wynosił 59 mies.

#### Omówienie

Ostra białaczka w okresie początkowym może przejawiać się różnorodnymi objawami<sup>i</sup> nasuwać podejrzenie wielu chorób /2,3,6,36, 46,78,83,105/.

U tego dziecka wystąpiły symptomy sugerujące guz kanału kręgowego. Chorobę tę szybko wykluczono i rychło również postawiono właściwe rozpoznanie.

W okresie kiedy rozpoczęto leczenie tego dziecka w zapobieganiu BOUN stosowaliśmy Rtg-th na czaszkę i kręgosłup /w dawce łącznej 1000 lub 1200 r/ oraz powtarzane nardzeniowe wstrzyknięcia leków /15/. U chłopca zrealizowano tylko część tego programu: MTX-ith wstrzyknięto 4 razy a ARA-C-ith jednorazowo, gdyż na dalsze nakłucia lędźwiowe matka dziecka nie wyraziła zgody. Dlatego wprowadzono DAR.

Być może, że lek ten przesądził w pewnej mierze o tym, że BOUN nie pojawiła się.

U J.S. ALL nie przejawia się żadnymi objawami klinicznymi i hematologicznymi /od 29.V.1972 r./, dlatego przyjmując wyleczenie /13.IV.1977 r./ zaprzestano podawania i wstrzykiwania cyto-  
statyków.

#### Przypadek XIX

Dziewczynka S.E., ur. 6.VII.1967 r., zamieszkała w mieście. W kwietniu 1972 r. dziecko przeżyło zapalenie krtani i oskrzeli. Miesiąc później wystąpiły bóle kręgosłupa. Dziecko przyjęto do naszej Kliniki /10.V.1972 r./. Rozpoznano ALL i rozpoczęto leczenie. Stan dziecka w chwili przyjęcia do kliniki był ciężki. Wątroba była znacznie powiększona /8 cm/ a jeszcze bardziej śledzioną. U dziecka stwierdzono również na podstawie zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej i elektrokardiogramu powiększenie serca wywołane najprawdopodobniej naciekami białaczkowymi. Hb: 6,2 g/l, E: 2 900 000/mm<sup>3</sup>, L: 4800/mm<sup>3</sup>, w tym 6P, Pk: 2890/mm<sup>3</sup>. Wszpiku 96P.

W leczeniu pierwszej fazy choroby stosowano: DNC, GMP, nRA-C /4 razy/, VCR /3 razy/ oraz L-ASPA /sześciokrotnie/. Ze względu na guz serca i śledziony stosowano również Rtg-th /odpowiednio 3000 r i 1000 r/.

W trakcie leczenia indukcyjnego wystąpiła nasiloną neutropenia /neutrocytów 600/mm<sup>3</sup>/ a w czasie jej trwania pojawiło się ropienie mostka, które opanowano antybiotykami. Remisję całkowitą u tego dziecka uzyskano dopiero 1.VII.1972 r., a podtrzymywano ją lekami według schematu III. Zapobieganie BOUN polegało na Rtg-th

na czaszkę i kręgosłup /1200r/ oraz nardzeniowych wstrzyknięciach leków /17 razy MTX, 2 razy ARAC/.

W 6 mies. utrzymującej się remisji ponowiła się splenomegalia. Rozpoznano wznowę umiejscowioną w tym narządzie. Zastosowano wtedy Rtg-th na śledzionę oraz l-asparaginazę /7 razy/. BOUN ujawniono w 38 mies. remisji szpikowej i opanowano stosunkowo szybko /MTX-ith - 2 razy/. Potem wstrzykiwano ten lek zapobiegawczo /w dłuższych odstępach czasu /5 razy/. Kontrolowane kilkakrotnie mielogramy wykazywały stan utrzymującej się nadal remisji szpikowej. Toksyczności hematologiczne /leukopenie/ przesądziły o koniecznych czasowych /7-14 dni/ odstawieniach cytostatyków. Po półrocznym podtrzymaniu remisji stwierdzono u dziewczynki zmiany patologiczne w elektrokardiogramie nasuwające podejrzenie uszkodzeń toksycznych po RUB. Dlatego dziecko przez okres dwu następnych miesięcy nie otrzymywało tego leku. Wykonane później elektrokardiogramy a także rentgenogramy klatki piersiowej nie wykazywały odbiegnięć od normy a badanie fizyczne nie stwierdzało żadnych zmian w narządzie krążenia. Wobec tego wzmożono okresowe wstrzyknięcia RUB.

W remisji u tego dziecka występowały częste zakażenia dróg oddechowych, niektóre uporczywe oraz półpasiec o ciężkim przebiegu.

U tej dziewczynki utrzymuje się nadal pierwsza remisja szpikowa /od 1 lipca 1972 r./. Czas leczenia wynosił 5 lat. Dziewczynka uczęszcza do szkoły i wykazuje dobre postępy w nauce.

#### Omówienie

Wśród przedstawionych w rozprawie przypadków ALL, choroba u tego dziecka w początkowym okresie wyróżniała się największymi guzami śledziony, wątroby oraz zajęciem serca. To umiejscowienie

częściej występuje w późnym opornym na leczenie okresie ostrej białaczki, rzadziej w okresie remisji a wyjątkowo bywa spostrzeżone w pierwszej fazie i wówczas pogarsza rokowanie /11,56,64,78, 104,105/.

W opanowaniu pierwszej fazy choroby zastosowano intensywniejszą niż u innych dzieci terapię /5 leków oraz Rtg-th/, mimo to remisję osiągnięto późno /po 50 dniach/.

Pomimo szczególnie mocnego leczenia indukującego remisję i intensywnego zapobiegania BOUN/Rtg-th i chemioterapia/ a także skrupulatnie przestrzeganej przez rodziców terapii podtrzymującej remisję /wg schematu III/ w 6 i 38 mies. remisji szpikowej doszło do wznów /śledziona, później BOUN/. Oba nawroty łatwo poddały się leczeniu.

Remisja hematologiczna u tej dziewczynki utrzymuje się długo /od 1.VII.1972 r./ . Natomiast w BOUN opanowano niedawno /sierpień 1975 r./ . Wobec tego istnieje możliwość nawrotu u dziecka, które po przerwaniu leczenia /czerwiec 1977/ nie wykazują żadnych objawów choroby.

#### Przypadek XX

Chłopiec M.E., ur. 9.III.1969 r., zamieszkały na wsi. Po anginie /lipiec 1972/ zaobserwowano u dziecka zwiększającą się bledność i osłabienie. Stwierdzono u dziecka znaczną niedokrwistość. Z tego powodu przyjęto go do szpitala terenowego, a następnie z podejrzeniem ostrej białaczki do naszej kliniki /12.VIII. 1972 r./ . Stan dziecka w chwili przyjęcia był średnio ciężki. Stwierdzono znaczną bledność, węzły chłonne szyjne wielkości fasoli.

Wątroba wystawała na 4 cm a śledziona była wyczuwalna pod łukiem żebrowym. Hb: 9,2g%, E: 2 620 000/mm<sup>3</sup>, L:31100/mm<sup>3</sup>, w tym 74P, Pł: 34 060/mm<sup>3</sup>. Szpik był bogatokomórkowy, stwierdzone w nim 89P. Rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną.

Pierwszą fazę choroby opanowano lekami: ENC, 6MP, VCR / dwa razy/ i po 20 dniach uzyskano remisję całkowitą.

Dalszą terapię stanowiły leki wg programu III oraz Rtg-th na czaszkę i kręgosłup /1200r/ a także MTX-ith /6 razy/ i ARA-C-th /1 raz/. Wobec braku zgody rodziców na dalsze nakłucia lędźwiowe wprowadzono /od 23.II.1974 r./ DAR. Łącznie 7-kuracji /każda przez tydzień/ w ciągu 32 miesięcy. Znaczne leukopenie pojawiły się 7 razy i ze względu na nie łącznie przez 50 dni chłopiec nie otrzymywał cytostatyków w remisji.

Okres remisji u tego dziecka był powikłany zakażeniami dróg oddechowych o nieciężkim przebiegu.

U tego chłopca nadal utrzymuje się pierwsza remisja całkowita /od 31.VIII.1972 r./. Leczenie remisyjne zakończono 13.VI.1977r. Czas leczenia wynosił 58 miesięcy.

#### Omówienie

Mamy w obserwacji 11 dzieci z utrzymującą się wieloletnią remisją. U tego chłopca a także w dwóch poprzednio opisanych dzieci /przypadki VIII i XIV/ na początku choroby wystąpiła znaczna hiperleukocytoza blastyczna. Jednakże u tamtych dziewczynek wstępne leukocytozy były wyższe /odpowiednio 143000 i 31000/mm<sup>3</sup>.

Całkowity czas leczenia tego dziecka jest znacznie dłuższy niż dziecka z największą leukocytozą /przypadek VIII/ a równy okresowi leczenia dziewczynki R.A. /przypadek XIV/.

Chłopiec ten jest jednym z czterech przypadków ALL z długimi remisjami, u których użyto DAR w zapobieganiu BOUN. Wprowadzenie tego leku w tym przypadku było konieczne ze względu na brak zgody matki dziecka na wykonanie nakłuć lędźwiowych i wstrzykiwania tą drogą leków. Być może, że lek ten przesądził w pewnej mierze o trwałości remisji całkowitej. Remisja całkowita w tym przypadku utrzymuje się od 31.VIII.1972 r. W czerwcu 1977 r. wobec utrzymującej się remisji całkowitej /od 31.VIII.1972 r./, zakończono leczenie. Czas leczenia u tego chłopca wynosił 4 lata i 10 miesięcy.

#### Przypadek XXI

Dziewczynka K.E., ur. 3.III.1966 r., zamieszkała w mieście. Od początku sierpnia zauważono u niej postępującą bladłość i osłabienie. U dziecka rozpoznano wstępnie zakażenie dróg moczowych i leczoną je antybiotykami /oksyterracyną, penicyliną oraz detremomycyną/. Wystąpienie i nasilanie się bóli w zakresie kończyn a zwłaszcza pojawienie się obrzęku okolicy lewego nadgarstka przesądziło o hospitalizacji w rejonowym szpitalu /22.IX.1972 r./. W następnym dniu po wykonaniu mielogramu oraz innych badań rozpoznano ostrą białaczkę i rozpoczęto leczenie /ENC, 6MP i MPX/. W chwili przyjęcia do szpitala stan dziecka był dosyć dobry. Stwierdzono: obrzęk okolicy lewego nadgarstka, na skórze kończyn dolnych kilka sińców, powiększenie wątroby i śledziony /3 cm pod łukiem żebrowym/. Hb: 8g%, E: 3 010 000/mm<sup>3</sup>, L: 4100/mm<sup>3</sup>, w tym 60P, Pł: 48200/mm<sup>3</sup>.

Dziewczynka została przyjęta do naszej Kliniki /24.X.1972 r/, gdzie na podstawie mielogramu wykonanego przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono ALL.

Remisję u tej dziewczynki uzyskano po 24 dniach leczenia. W remisji stosowano leki wg. schematu III. RUB po raz ostatni wstrzyknięto 26.VII.1976 r., ponieważ łączna dawka tego leku wynosiła wtedy 25 mg/kg c.c.

W zapobieganiu BOUN zastosowano początkowo Rtg-th na czaszkę i kręgosłup /1200 r/ a później w dalszym okresie remisji MTX-ith /17 razy/.

Leczenie remisyjne u tej dziewczynki było 10 razy przerywane z powodu znacznych leukopenii, za każdym razem w okresach od 7-14 dni /łącznie przez około 3 mies/. Neutropenie występowały częściej w pierwszym roku leczenia /5 razy/.

W okresie remisji dziewczynka przebyła zapalenie gardła, oskrzeli i płuc. W czwartym roku utrzymującej się remisji mimo stosowania kilku antybiotyków stan zapalny w płucach utrzymywał się ponad dwa mies.

W 52 mies. utrzymującej się remisji całkowitej /18.I.1977 r./ w czasie kolejnej kontroli ambulatoryjnej stwierdzono u tej dziewczynki zagrażającą wznowę szpikową /w szpiku 10P/. Dziewczynkę przyjęto na oddział. Badaniem fizykalnym nie stwierdzono u dziecka żadnych odstępstw od normy.

Zastosowano: L-ASPA /6 razy/ i ARA-C /3 razy/. Wykonane później dwa kontrolne mielogramy z różnych odcinków szpiku kostnego, wykazały 3,1 i 0,5P. Wobec tego stwierdzono, że pierwsza remisja

utrzymuje się nadal. Celem jej dalszego podtrzymania wprowadzono do leczenia tzw. schemat V.

Dziewczynkę ponownie przyjęto do kliniki 21.IV.1977 r., z powodu ospy wietrznej utrzymującej się od tygodnia a cechującej się ciężkim przebiegiem i krwotocznymi wykwitami. W chwili wystąpienia ospy odstawiono leki podtrzymujące remisję. Po pięciu tygodniach pobytu na oddziale dziecko wypisano /29.V.1977 r./, do domu w stanie ogólnym dobrym. Z powodu znacznej neutropenii celem podtrzymania remisji wprowadzono tylko jeden lek, 6MF. Dwa tygodnie później stwierdzono pierwszą wznowę /w obrazie krwi obwodowej 50P/. Stan ogólny dziecka był dosyć dobry. Stwierdzono tylko nieznacznie powiększone węzły chłonne obwodowe.

Po miesięcznym leczeniu /ENC, MTX, ARA-C i VCR/ uzyskano II remisję całkowitą /13.VI.1977 r./. Celem jej dalszego podtrzymania wprowadzono schemat V.

Dwa miesiące później wystąpił drugi szpikowy nawrót choroby.

#### Omówienie

Okres objawów wstępnych u tego dziecka był stosunkowo długi /3 mies/. Tuż przed rozpoznaniem ostrej białaczki wystąpiły u dziewczynki objawy rzekomoreumatyczne. Postać kostno-stawowa ostrej białaczki przebiega z reguły z niską liczbą krwinek białych i ma łączyć się z lepszą prognozą /6,7/. W grupie przedstawionych w pracy dzieci ta postać ALL wystąpiła również w trzech innych przypadkach /I,IV,VI/.

Dziecko to w okresie pierwszej remisji było leczone wg schematu III, później w związku z wystąpieniem zagrażającej wznowy



szpikowej /styczeń 1977 r./, wzmocniono to leczenie nowym zestawem leków /L-ASPA i ARA-C/ a w dalszym okresie prowadzono terapię wg schematu V.

U tej dziewczynki podobnie jak i u innych wcześniej przedstawionych dzieci /przypadki I,IV,VII/ występowały częste neutropenie, które przesądziły o przerwach w leczeniu. Łączny okres przerw w podawaniu leków w tych przypadkach wynosił od 3-8 mies. W okresie nasilonych neutropenii a także niezależnie od liczby krwinek białych występowały u dziecka częste zakażenia dróg oddechowych szczególnie uporczywe było zapalenie płuc, które wystąpiło w czwartym roku remisji. W piątym roku remisji dziewczynka przebyła ospę wietrzną o bardzo ciężkim przebiegu. Dwa tygodnie po wygaśnięciu wysypki ospowej stwierdzono u dziecka pierwszą pełną wznowę szpikową ostrej białaczki.

Półpasiec i ospa wietrzna u dzieci chorych na ALL może mieć bardzo ciężki przebieg /18,80,83,84/. W części przypadków a zwłaszcza w remisji ostrej białaczki obie te choroby wirusowe mogą przebiegać niegroźnie, tak jak u innych zdrowych dzieci /18/. Niebezpieczeństwo ospy wietrznej i półpaśca jest większe w fazach blastycznych choroby /84/. Obraz kliniczny wiatrówki może wtedy upodabiać się do ospy prawdziwej. Wysypka przyjmuje charakter krwotoczny, mogą pojawiać się objawy neurologiczne /18,83/. Wiadomo, że niektóre zakażenia /m.in. wirusowe/ na początku choroby mogą powodować samoistną remisję ALL /19,78/. Z drugiej strony ospa wietrzna pojawiająca się w remisji ostrej białaczki może przesądzić o ujawnieniu się wznowy tej choroby lub przyspieszyć jej wystąpienie /84/.

U tej dziewczynki wznowę choroby stwierdzono dwa tygodnie po wygaśnięciu wysypki ospy wietrznej, w piątym roku remisji. W tym wypadku to zakażenie wirusowe mogło przesądzić o pojawieniu się wznowy ostrej białaczki lub przyspieszyć jej wystąpienie. Nie można jednak wykluczyć, że o ciężkim przebiegu ospy wietrznej zdecydowała równocześnie rozwijająca się wznowa ostrej białaczki, której wtedy jeszcze nie ujawniono. Za tym ostatnim przypuszczeniem przemawia to, że 4 mies. wcześniej u dziecka stwierdzono zagrażającą wznowę choroby.

Wznowę zagrażającą rozpoznaje się wówczas gdy liczba parablastów w szpiku waha się od 5 do 25% a limfocytów od 35-70%. Natomiast kiedy taki "stan szpiku" utrzymuje się mimo wzmocnionego leczenia, lub gdy liczba parablastów zwiększa się ponad 25% stwierdzamy pełną wznowę /14/.

Zagrażającą wznowę szpikową stwierdzono także w trzech innych przypadkach /I, II i VI/.

U tej dziewczynki pełna wznowa szpikowa pojawiła się w krótkim odstępie czasu /4 mies./ od momentu uchwycenia wznowy zagrażającej. Natomiast u trzech pozostałych dzieci ten odstęp czasu był znacznie dłuższy /odpowiednio 15,46 i 25 mies./.

W celu zbadania znaczenia prognostycznego zagrażającej wznowy szpikowej przeprowadzono następujące porównania:

1. W dwóch przypadkach wystąpienie wcześniej pełnej wznowy szpikowej łączyło się później z długim bezobjawowym okresem choroby. Można zatem stwierdzić, że późno pojawiająca się zagrażająca wznowa szpikowa ma gorsze rokowanie niż wczesna pełna wznowa ALL.

2. Wśród przedstawionych 21 przypadków u 9 dzieci /I,V,VI,IX,XI, XII,XVI,XVII,XIX/ w okresie pierwszej remisji szpikowej wystąpiło BOUN. W 4 przypadkach po ujawnieniu się BOUN w ciągu dalszych 7 do 59 mies. doszło do szpikowej wznowy choroby. Między pozostałymi 5 chorymi jedno dziecko /przypadek V/ zmarło prawdopodobnie w remisji hematologicznej. U czterech dzieci /przypadki IX,XI,XVII i XIX/ mimo wystąpienia meningozy dalsza remisja hematologiczna utrzymuje się odpowiednio /30,64,21,23 mies./.

W monografii Fochedly: "The child with leukemia" czytamy, że "Białaczka opon jest znaczną przeszkodą w uzyskiwaniu wyleczeń w tej chorobie" /105%.

W oparciu o mały liczbowo materiał sugerujemy, że zagrażająca wznowa szpikowa pojawiająca się w remisji podtrzymywanej przez lata skojarzonym leczeniem stanowi o gorszej prognozie niż wystąpienie meningozy.

Pierwsza remisja całkowita u tej dziewczynki utrzymywała się przez 56 mies. Druga remisja była krótka, bo utrzymywała się przez 2 mies.

Dziecko pozostaje w leczeniu naszej Kliniki.

## V. ZBIORCZE OMÓWIENIE PRZEDSTAWIONYCH DZIECI

Poprzednio zwracano uwagę na indywidualne cechy obrazu klinicznego i terapii w omawianych kolejnych przypadkach a w ich epikryzach przeprowadzono niekiedy porównania. W tym rozdziale zestawiamy niektóre cechy wspólne 21 przypadków ALL wyróżniających się ponad czteroletnimi remisjami.

### 1. Wiek

Najmłodsze dziecko w chwili rozpoznania ALL miało 2 i 1/2 lat a najstarsze 13. Mediana wieku wynosiła 6 lat. ALL gorzej rokuje u dzieci jeżeli pojawi się w pierwszych dwóch latach życia oraz u chorych ponad 10-letnich /6,75,83,85,126/.

Wśród 7 przypadków, które zmarły z powodu wznowy choroby, było jedno dziecko, które w chwili rozpoczęcia leczenia ALL miało ponad 10 lat /tab.4/. Natomiast między 14 przypadkami pozostającymi w obserwacji lub w leczeniu /tab.5/ troje dzieci miało wtedy ponad 10 lat.

### 2. Płeć

Wśród 21 przypadków ALL z remisjami ponad czteroletnimi było 11 chłopców. Siedmiu chłopców i 7 dziewczynek pozostaje nadal w leczeniu lub w obserwacji. Ostra białaczka występuje częściej u chłopców natomiast nieco lepiej rokuje u dziewczynek co obszerniej omówiono w następnym rozdziale.

### 3. Dane z wywiadu. Stan ogólny dzieci w chwili rozpoznania i niektóre dominujące wstępne objawy kliniczne

U wszystkich dzieci w okresie początkowym ALL zanotowano w historiach choroby występowanie bladości i gorączki. Czas trwania

objawów wstępnych choroby do chwili rozpoznania ALL wynosił od 1 do 12 mies. /mediana 2 i 1/2 mies./.

W 17 przypadkach z leukocytozą wstępną poniżej 20 000/mm<sup>3</sup>, anamnez rozciągała się średnio na 3 mies. a u pozostałych dzieci wywiad trwał przeciętnie trzy tygodnie. Dłuższy, w części przypadków, okres trwania objawów wstępnych choroby wydaje się łączyć z wolniejszym narastaniem przejawów białaczki. Niekiedy jednak nie zależy to od dynamizmu choroby, ale od późnych rozpoznań. Szczególnie niewczesna diagnoza miała miejsce w 5-ciu przedstawionych przypadkach /I, III, V, IX i XVII/. U trojga z tych dzieci ALL rozpoznano w latach 1965-1968. W późniejszym okresie rozpoznanie tej choroby stawiano rychlej.

Wśród 9-ciu dzieci objętych leczeniem w latach 1965-1969 ciężki stan ogólny w chwili rozpoznania ostrej białaczki stwierdzono w 5 przypadkach. Między 12 przypadkami, u których rozpoczęto terapię w późniejszym okresie /1970-1972/ zdarzyło się to rzadziej /3 dzieci/. W chwili ustalenia rozpoznania bladeść była dominującym i najczęstszym objawem, stwierdzonym u wszystkich dzieci. Częstymi przejawami klinicznymi choroby były również:

powiększenie wątroby stwierdzone u 18 dzieci /w 2 przypadkach powyżej 5 cm/

powiększenie śledziony stwierdzone u 8 dzieci /w 2 przypadkach masywne/

powiększenie węzłów chłonnych obwodowych stwierdzone u 8 dzieci

nasiloną skaza krwotoczna stwierdzona u 5 dzieci

Rzadziej występowały powiększone ślinianki /3 dzieci/ a tylko u jednego chorego rozpoznano guz serca.

Masywne powiększenie narządów a zwłaszcza śledziony łączy się z regułą ze znaczną hiperleukocytozą blastyczną /6,105/. Jednakże

u dwojga dzieci /przypadki VIII i XIV/ z najwyższymi liczbami krwinek białych, w chwili rozpoznania ALL nie stwierdzono splenomegalii. W żadnym przypadku na początku choroby nie stwierdzono guza białaczkowego śródpiersia i gonad ani umiejscowienia się choroby w centralnym systemie nerwowym.

#### 4. Wyniki badań laboratoryjnych

Niedokrwistość stanowi typowy objaw ostrej białaczki. Tylko u jednego dziecka na początku choroby stwierdzono prawidłowy poziom hemoglobiny i liczbę krwinek czerwonych /przypadek XV/. U pozostałych najniższy poziom Hb wynosił 1,98g%, a najwyższy 9,6g%. Liczba erytrocytów w tej grupie dzieci wynosiła odpowiednio: 690000 i 4000000/mm<sup>3</sup>.

W materiałach obejmujących dużą grupę dzieci z ALL leukocytozę ponad 20000/mm<sup>3</sup> wykazano w 30-40% przypadkach /89,116/. Wśród 115 dzieci z ALL leczonych w naszej Klinice w latach 1965-1972 u ponad połowy przypadków /55%/ stwierdzono hiperleukocytozę blastyczną tego rzędu. Natomiast między przypadkami i wieloletnimi remisjami częstość wstępnych leukocytoz przedstawiała się następująco:

Wstępna liczba L w mm <sup>3</sup>	Liczba /odsetek/ przypadków
do 10 000	14 /66,7/
10 000 - 20 000	3 /14,3/
powyżej 20 000	4 /19,0/

Liczba krwinek białych w początkowym okresie ALL stanowi ważny objaw rokowniczy. Znaczna leukocytoza blastyczna występująca w tym okresie choroby, jest prawie zawsze zbieżna z niekorzystnym

przebiegiem choroby. Wyjątki z tej reguły omówiono przedstawiając dziecko ze wstępną leukocytozą powyżej 100 000/mm<sup>3</sup>, obecnie 20-letnią dziewczynę, u której choroba rozpoczęła się przed 8 laty a remisja całkowita utrzymuje się nadal /przypadek VIII/.

W naszym materiale było 4 chorych z wstępną liczbą krwinek białych ponad 20 000/mm<sup>3</sup> /tab. 4 i 5/ u jednego z nich wystąpił zgon z powodu wznowy choroby a w trzech pozostałych wieloletnie remisje całkowite trwają od 59 do 92,5 mies.

W chwili rozpoznania ALL stwierdza się z reguły obniżoną liczbę płytek, a wyjątkowo obserwuje się zwiększoną ich liczbę /3,6,83, 105/. Według zestawień opartych na dużym materiale obejmującym wszystkie przypadki ostrej białaczki, liczbę płytek krwi poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> stwierdzono u 80% chorych /105,116/. Natomiast wśród przedstawionych w rozprawie 21 przypadków - liczbę płytek krwi tego rzędu wykazano w 12 przypadkach /57%. Dlatego uważamy, że nie występowanie małopłytkowości stanowi korzystny objaw rokowniczy.

## 5. Leczenie

### A. Indukcja remisji

U wszystkich dzieci w indukcji remisji stosowano BNC. W 10 przypadkach podawano również drugi lek - 6MP. U 9-ciu dzieci pierwszą fazę choroby opanowano trzema lekami. Oprócz dwu wymienionych wyżej była to VCR/w 5-ciu przypadkach/, MTX /w 2 przypadkach/ a RUB i ARA-C w pojedynczych przypadkach. U dwojga dzieci /przypadki II i XIX/ celem uzyskania pierwszej remisji zastosowano większą liczbę leków. W obu tych

przypadkach na początku choroby występowały szczególnie niekorzystne objawy bezpośredniej prognozy.

Remisję całkowitą u 18 chorych uzyskano w okresie czasu około jednego mies. W trzech pozostałych przypadkach czas indukcji remisji był dłuższy /50-120 dni/. U tych dzieci na początku choroby stwierdzono bardzo ciężki stan ogólny i/lub obecność przejawów świadczących o niepomyślnym rokowaniu.

#### B. Zapobieganie białaczce opon

Od wielu lat zapobieganie BOUN stanowi podstawowe zagadnienie w postępowaniu leczniczym u dzieci z ALL. W miarę przeżycia wzrasta częstość zajęcia przez tą chorobę ośrodkowego układu nerwowego /43,45,105,137,139/. W naszej Klinice ujednolicony sposób zapobiegania BOUN w chwili uzyskania remisji wprowadzono dopiero od 1970 r. /15,43/.

Zarys postępowania zapobiegawczego BOUN w 21 przypadkach przedstawiono w tabeli 13. Dadzą się wyodrębnić dwie grupy przypadków. Pierwsza grupa obejmuje 4 dzieci, u których nie zapobiegano białaczce opon i 7 przypadków, w których zastosowano pojedyncze dokanałowe wstrzyknięcia leków. Wśród pozostałych 10 chorych /druga grupa/ zapobieganie BOUN było intensywniejsze. W 9-ciu przypadkach leczenie było skojarzone: dokanałowe wstrzyknięcia leków, RTG-th i/lub doustne kuracje DAR. U jednego dziecka profilaktyka polegała jedynie na dokanałowych wstrzyknięciach cytostatyków /przypadek X/ ale liczba ich była znaczna /17 razy/.

W I grupie /11 dzieci/ białaczka opon wystąpiła w 6 przypadkach

W II " /10 dzieci/ " " " " 3 "



Wprowadzenie intensywniejszej terapii zapobiegającej białaczce opan zmniejszyło występowanie choroby o tym umiejscowieniu a tym samym poprawiło rokowanie ALL u dzieci /30,41,43, 45,103,107,132,133/.

### C. Leczenie podtrzymujące remisję

Leczenie w remisji ALL nie było jednolite a w miarę upływu lat stawało się coraz bardziej intensywne. Stopniowo wzrastała liczba leków stosowanych w tym okresie choroby. Częstsze kontrole ambulatoryjne i coraz lepsza współpraca rodziców w leczeniu dziecka spowodowało to, że leki były rzetelnie stosowane i unikało się nieuzasadnionych przerw w leczeniu.

U 19 dzieci w okresie pierwszej remisji były stosowane więcej niż dwa leki. W dwu przypadkach remisję podtrzymywano tylko 2 lekami: 6MP i MTX naprzemiennie doustnie. U trojga dzieci podobne leczenie było stosowane przez około dwa lata a następnie terapię wzmocniono wprowadzając okresowe wstrzyknięcia RUB i/lub VCR. 16 dzieci w całym okresie remisji było leczonych sposobami, które można określić jako intensywne.

Celem oceny skuteczności leczenia w remisji przeprowadzono badania porównawcze w dwu grupach dzieci z ALL leczonych w naszej Klinice w latach 1965-1972. Pierwszą grupę stanowi 50 dzieci, u których leczenie w okresie remisji było intensywne. Grupę kontrolną stanowi 65 przypadków, których leczenie podtrzymujące remisję polegało tylko na jedno lub dwulekowej terapii /6MP i MTX/. Za pomocą testu  $\chi^2$  /121/ porównano częstość występowania remisji ponad czteroletniej w obu grupach dzieci i wykazano, że liczba chorych z wieloletnią remisją była znacznie większa wśród dzieci intensywnie leczonych w porównaniu

z grupą kontrolną /tab.14/.

Obecnie większość dzieci z ALL leczonych jest wg określonych schematów. W poszczególnych ośrodkach hematologicznych próbuje ustalić się optymalny okres leczenia tej choroby. Decyzję o zakończeniu leczenia w większości przypadków podejmują lekarze ale niejednokrotnie rodzice dziecka przerywają terapię.

Do końca lipca 1977 r. zakończono u nas leczenie u 14 dzieci. W dwunastu przypadkach o przerwaniu terapii zdecydowali lekarze kliniki po 48-72 mies. a w dwóch rodzice dosyć wcześnie /po 19 i 26 mies./ zaprzestali podawania cytostatyków. Trudno jest zdecydować kiedy należy zakończyć leczenie w przypadkach z wieloletnią remisją, ponieważ zwłaszcza przy niejednolitym postępowaniu leczniczym nie łatwo jest określić ryzyko nawrotu. Nie sposób jednak nie brać pod uwagę faktu, że przewlekająca się terapia w ostrej białaczce łączy się z narastającym niebezpieczeństwem szkodliwości polekowych /47,69,81,112,135/. W okresie remisji zagrażają życiu dziecka przede wszystkim zakażenia /55,92,99,108,124,143/ a w niektórych złośliwych chorobach krwi u dzieci intensywnie leczonych występują wtórne nowotwory /26,31/. Ostatnio opisano występowanie ziarnicy złośliwej w remisji ostrej białaczki limfoblastycznej /Woodruff R.R. i inni, Lancet 1977.2,900; Lampert F., Boosen K., Klin. Paediatr. 1977,189,292 oraz Garwicz S. i inni, Lancet 1978, 1,269/.

#### 6. Niektóre dane dotyczące dzieci zmarłych

Zgony wystąpiły w 7 przypadkach /tab.4/ a ich przyczynę stanowiła zaawansowana białaczka w późnych wznowach choroby.

Czas trwania pierwszej remisji w tej grupie dzieci wynosił od 49,5 do 69,0 mies. a czas przeżycia od 53,0 do 70 mies.

Wśród tych chorych u 3 dzieci /przypadki I,II,VI/ leczenie w okresie pierwszej remisji było małointensywne a u czwartego /przypadek XIII/, z powodu decyzji rodziców, krótkotrwałe /19 mies./. Terapia podtrzymująca pierwszą remisję w tej grupie dzieci, w porównaniu z pozostającymi w leczeniu lub w obserwacji była mniej intensywna. Wśród 14 dzieci będących w leczeniu lub obserwacji w 12 przypadkach w okresie pierwszej remisji prowadzono intensywne skojarzone leczenie.

#### 7. Dzieci pozostające nadal w leczeniu lub w obserwacji

14 chorych pozostaje w leczeniu lub w obserwacji naszej Kliniki. Czas trwania pierwszej remisji w tych przypadkach wynosi od 56,5 do 110,0 mies. /tab.5/.

##### A. Utrzymujące się remisje całkowite

Wśród 11 dzieci pozostających w obserwacji po zakończonej terapii ALL w 5 przypadkach utrzymuje się pierwsza całkowita remisja od 56,5 do 92 mies.

U trojga z tych dzieci przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono wysokie liczby krwinek białych /od 31000 do 143000/mm<sup>3</sup>/ Największą hiperleukocytozę blastyczną wykazywała dziewczynka K.H. /przypadek VIII/, u której przeprowadzono szczególnie intensywne leczenie podtrzymujące pierwszą remisję przez krótki okres czasu /26 mies./. Również pozostałych 4 chorych otrzymało w okresie remisji mocne, skojarzone leczenie.

##### B. Utrzymujące się remisje hematologiczne

Między 14 przypadkami wieloletnie remisje hematologiczne utrzymują się u 6 dzieci, w tym dwu przypadkach są to ponad

czteroletnie drugie remisje.

U 4 chorych /przypadek IX, XI, XVII, XIX/ remisję całkowitą przerwało wystąpienie białaczki opon /odpowiednio w 20, 30, 38 i 45 mies./ . Należy podkreślić, że u jednego z tych dzieci /przypadek XI/ mimo dwukrotnego rzutu białaczki opon a i innego /przypadek IX/ trzykrotnego nawrotu choroby o tym umiejscowieniu, remisja hematologiczna utrzymuje się nadal. Również długo utrzymującą się remisję u dwojga dalszych dzieci, u których remisję całkowitą przerwały wznovy pozaszpikowe o innym umiejscowieniu: w śliniance przyuszej /przypadek IV/ i w gonadach /przypadek XV/.

Dalszy bezobjawowy okres choroby, po uzyskaniu remisji wznovy poza szpikowej wynosi w tych przypadkach od 2 do 9,5 lat.

U wszystkich dzieci tej grupy zakończono leczenie, które w 5-ciu przypadkach było intensywne.

#### C. Dzieci z wznowami szpikowymi

Troje dzieci, u których wystąpiła wznowa szpikowa choroby po wieloletnim trwaniu pierwszej remisji pozostaje nadal w leczeniu. U dwojga z nich /przypadki III i VII/ wznowa choroby miała miejsce po odstawieniu cytostatyków a druga remisja całkowita utrzymuje się /19 i 10 mies./.

U trzeciego dziecka wznowa choroby wystąpiła w piątym roku leczenia /przypadek XXI/ a wkrótce dalsze nawroty choroby.

### 8. Występowanie wznów

#### A. Pozaszpikowych

Występowanie wznów pozaszpikowych w grupie dzieci z utrzymującymi się nadal remisjami hematologicznymi przedstawiono powyżej /punkt 7 B/. Wśród 7 dzieci zmarłych, w 6 przypadkach

remisje całkowite przerywały po 1-25 mies. wznowy pozaszpikowe. U 5-ciu chorych wyprzedzały one nawrót choroby /13-61 mies./. W tych przypadkach po pierwszej wznowie pozaszpikowej występowały nawroty choroby a coraz krótszych odstępach czasu i różnej lokalizacji. Największa liczba rzutów pozaszpikowych /11 wznów guza białaczkowego nerek/ wystąpiła u dziewczynki W.J. /przypadek V/. Dziecko to zmarło najprawdopodobniej w okresie pierwszej remisji szpikowej w trakcie kolejnego nawrotu guza białaczkowego nerek.

Wystąpienie wznowy pozaszpikowej zapowiada z reguły pojawienie się w niedługim czasie uogólnionego nawrotu choroby /23, 43,66,97,103,122/. Wśród 12 przypadków z wieloletnimi remisjami, w których stwierdzono pozaszpikową wznowę choroby, uogólniony nawrót wystąpił u 5 dzieci, które zmarły w trakcie kolejnych wznów choroby. Jedno dziecko zmarło w przebiegu 11 nawrotu guza nerki. W 6 przypadkach utrzymuje się ponad pięcioletnia remisja hematologiczna.

Zatem wystąpienie pozaszpikowej wznowy choroby nie zawsze prowadzi do uogólnionego nawrotu ostrej białaczki. Przy odpowiednio intensywnym leczeniu istnieje i w takich przypadkach szansa na dalszy bezobjawowy okres choroby tak długi, że można sądzić o wyleczeniu.

## B. Wznowy szpikowe

### a/ wznowa zagrażająca

Wznowę tę stwierdzono w 4 przypadkach /I,II,VI i XIX/. W każdym z nich w późniejszym okresie choroby doszło do uogólnionego nawrotu choroby.

b/ wczesne pełne wznowy choroby

W dwu przedstawionych przypadkach /IX i XVII/ z wieloletnią remisją hematologiczną pierwszy bezobjawowy okres choroby wynosił 4 i 5 mies. U tych dzieci w okresie pierwszej remisji podawano tylko krótkotrwałe ENC. Po opanowaniu pierwszego nawrotu ALL w obu tych przypadkach utrzymuje się wieloletnia druga remisja hematologiczna.

c/ późne wznowy szpikowe w trakcie leczenia

Wznowy szpikowe choroby po wieloletnim trwaniu remisji pojawiające się w trakcie leczenia miały miejsce w 6 przypadkach /I, II, VI, XII, XVI, XXI/. Pięcioro dzieci z tej grupy zmarło z powodu kolejnych nawrotów choroby. Jedno dziecko /przypadek XXI/ pozostaje w leczeniu w kolejnej wznowie ALL.

d/ wznowy szpikowe po odstawionym leczeniu

Wśród 14 dzieci, u których zaprzestano podawania cytostatyków w trzech przypadkach wystąpiła później wznowa szpikowa /17-35 mies./. Dwoje z tych dzieci /przypadek III i VII/ pozostaje w drugiej remisji całkowitej /18 i 10 mies./. Trzecie dziecko /przypadek XIII/ leczone krótko w pierwszej remisji /19 mies./ i niesystematycznie w następnych okresach choroby, zmarło w kolejnej wznowie ALL.

Jak wynika z doniesień ośrodka w Memphis, obejmującego opieką liczne dzieci z ALL, zakończenie intensywnej terapii po 2-3 latach łączy się z ryzykiem wznów w 16% przypadków. Nawroty pojawiły się głównie w pierwszym roku po zakończonym leczeniu. Natomiast nie było wznów choroby po upływie trzech lat /26, 126, 128/.

Wśród 11 naszych dzieci z utrzymującymi się remisjami i odstawionym leczeniem w 6 przypadkach okres bez terapii jest dłuższy od roku, w tym 2 dzieci /przypadki IV i VIII/ pozostaje bez leczenia ponad trzy lata. Najbardziej obawiamy się możliwości pojawienia się nawrotu choroby w 5 przypadkach /XV, XVII, XVIII, XIX i XX/, w których okres bez leczenia jest krótszy od roku.

W obecnym stanie terapii ALL najgorzej rokują późne wznowy szpikowe pojawiające się w trakcie intensywnego leczenia. Natomiast wśród dzieci z ALL, u których doszło do wczesnej szpikowej wznowy choroby a także u tych, u których wznowa choroby wystąpiła po zakończeniu wieloletniego mocnego leczenia rokowanie jest lepsze. Spostrzeżenia te jednak wymagają potwierdzenia w oparciu o liczniejsze obserwacje.

## 9. Powikłania leczenia podtrzymującego remisję

### A. Zakażenia

Wśród bezpośrednich powikłań leczenia immunosupresyjnego na pierwszy plan wysuwają się zakażenia /31,124/143/. Zwrócono uwagę na częstość występowania zakażeń u przedstawionych dzieci w okresie remisji. Dane na ten temat uzyskano z historii chorób i ze zeszytów kontroli ambulatoryjnej zawierających listy od rodziców oraz pisemne informacje od lekarzy opiekujących się dzieckiem w terenie. W pierwszym roku remisji przeważały zakażenia bakteryjne a później wzrastała liczba wirusowych lub mieszanych. Wśród chorób wirusowych stwierdzono następujące: odrę/ w pięciu przypadkach/, ospę wietrzną /4 razy/, półpasiec /2 razy/, wirusowe zapalenie wątroby /2 razy/, wirusowe zapalenie ślinianek /3 razy/.

W przedstawionej grupie dzieci nie obserwowano zakażeń pierwotniakowych i grzybiczych.

W przebiegu części zakażeń notowano występowanie leukopenii.

Analiza zakażeń w zależności od liczby krwinek białych wykazała, że 14,1% wszystkich notowanych infekcji przebiegało z granulocytopenią /poniżej 1500/mm<sup>3</sup>/. W niektórych przypadkach mimo przewlekłej /2-4 tygodniowej leukopenii/ zakażenia nie występowały /przypadek IV/. W przedstawionej grupie dzieci zakażenia w okresie remisji niecechowały się ciężkim przebiegiem. Jednakże u dwojga dzieci, w jednym przypadku ropne zapalenie opon mózgowodzeniowych /przypadek IX/ a w innym ospa wietrzna /przypadek XXI/ stanowiły bezpośrednie zagrożenie życia.

#### B. Neutropenie i pancytopenie

Częstym ubocznym objawem przewlekłego leczenia cytostatykami w przedstawionej grupie dzieci było występowanie neutropenii które zmuszały do przerw w podawaniu leków. Tylko u jednego dziecka /przypadek X/ w czasie pięcioletniego leczenia nie stwierdzono leukopenii skłaniającej do chwilowego odstawiania leków. U pozostałych 20 dzieci z powodu tego ubocznego objawu łączne przerwy w leczeniu w poszczególnych przypadkach wynosiły od kilku dni do 8 mies. W 8 przypadkach okres ten był dłuższy od 2 mies. Niekiedy przewlekające się neutropenie łączące się z koniecznością dłuższych przerw w podawaniu leków, przesądziły o niekorzystnym wyniku leczenia /przypadek VII/.

Niebezpiecznym ubocznym objawem związanym z leczeniem cytostatykami w remisji jest pancytopenia. To powikłanie zdarzyło się w trzech przypadkach /II, IV i V/, w których rozpoczęto leczenie w latach 1966, 1967 i 1968. Natomiast w późniejszym okresie



czasu nie obserwowano tego powikłania, pomimo bardziej intensywnej terapii.

W związku z występowaniem pancytopenii przerywano leczenie na okres conajmniej jednomiesięczny. Natomiast w przypadkach leukopenii niejednokrotnie wystarczyła kilkudniowa przerwa w leczeniu, na to by wartości leukocytozy wróciły do normy i wznowić terapię.

### C. Inne powikłania

U dwojga dzieci /przypadek XIV i XIX/ leczonych przez dłuższy czas okresowymi wstrzyknięciami RUB, wykonany kontrolnie elektrokardiogram wykazał zmiany, które sugerowały uszkodzenie mięśnia sercowego. Natomiast badania fizykalne u żadnego z dzieci nie wykazało nieprawidłowości nasuwających podejrzenie szkodliwości RUB na układ krążenia. Przerwanie wstrzyknięć RUB w obu tych przypadkach spowodowało normalizację elektrokardiogramów a po wznowieniu tego leku nie stwierdzono żadnych objawów uszkodzenia mięśnia sercowego.

Tylko sporadycznie obserwowano występowanie wymiotów po podaniu doustnym 6MP i MTX.

U dwojga dzieci uporczywe wymioty i bóle głowy i nasilone objawy oponowe po dokanałowych wstrzyknięciach cytostatyków zmusiły do zaprzestania podawania tą drogą leków i wprowadzenie doustnych kuracji DAR celem kontynuacji zapobiegania nawrotom białaczki opon.

Nie często spostrzegano owrzodzenia jamy ustnej związane z leczeniem MTX.

Przeżędzenie włosów lub czasowe ich wypadanie po VCR i/lub po radioterapii obserwowano u 11 przedstawionych dzieci.

10. Stan psychiczny i społeczne funkcjonowanie dzieci chorych na ostrą białaczkę<sup>x/</sup>

W okresie poprzedzającym ujawnienie się choroby, dzieci te na ogół rozwijały się prawidłowo i nie sprawiały trudności wychowawczych. We wstępnej rozmowie z rodzicami bywały przez nich określone, jako bardzo miłe, serdeczne nad wiek rozwinięte umysłowo i dojrzałe w swoich reakcjach oraz kontaktach z otoczeniem. Poza nielicznymi wyjątkami, tak właśnie dzieci z białaczką przedstawiały się w okresie hospitalizacji, co potwierdza wiarygodność relacji rodziców.

W analizie psychologicznej przeprowadzonej w Krakowie w 1963 r. na materiale dorosłych chorych na białaczkę zwrócono uwagę, że chorzy w większości oceniali siebie, jako ludzi pracowitych, obowiązkowych, uczuciowych, wrażliwych, uступliwych, dbających o innych, pogodnych. Ocena ta była zgodna z oceną najbliższego otoczenia /1/.

O dzieciach chorych matki mówią: "dlaczego choroba ta atakuje najlepszych? Rysiek był taki zdolny, pracowity, tak dobrze się uczył, nie mieliśmy z nim nigdy żadnego kłopotu". "Mam 9-ro dzieci. Janek był wśród nich zupełnie wyjątkowym dzieckiem... taki zawsze dobry..., tak mi pomagał... tak mnie pocieszał, taki był zawsze zdrow".... "Bartuś taki mały jeszcze, a można z nim rozmawiać jak z dorosłym".

---

x/ zredagowano przy współpracy psychologa II Kliniki Pediatricznej AM IP w Krakowie, mgr S.Zdebskiej.

W czasie choroby jeśli coś wyróżnia te dzieci od innych leczonych w szpitalu, to właśnie to, że tak szybko dorosleją. Powściągliwe w słowach, oszczędne w ruchach, w zaawansowanym stadium choroby zdają się patrzeć na wszystko, co je otacza, jakby z pewnego oddalenia. Mądrość ludzi dojrzałych wyziera z nich spojrzenia a na twarzy coraz rzadziej pojawia się uśmiech.

Ale, gdy tylko uda się poprzez leczenie opanować postęp choroby, gdy zacznie się remisja, dzieci ożywiają się, interesują się wszystkim, co się wokół nich dzieje, uczestniczą w zabawach, zabierają się do nauki szkolnej. Zdumiewające jest jak szybko w tej społeczności wytwarza się swoista odporność na ból i różnego rodzaju ograniczenia, okresowe unieruchomienie itp.

Niektóre dzieci zwracają uwagę na wyniki badań laboratoryjnych, znają je na pamięć, porównują je u siebie i u drugich, co stwarza konieczność zaszyfrowanego sposobu notowania wyników w karcie gorączkowej, którą zwykle po wizycie lekarskiej starsze dzieci biorą do rąk i studiują. Zauważają też między sobą podobieństwa leków. Porównania te wypadają czasem korzystnie, ale bywa i odwrotnie. Nigdy nie wiemy napewno co z tej ostatecznej prawdy dociera do nich, mimo czynionych wysiłków, by jak najmniej wiedziały. W postępowaniu z dziećmi przyjmuje się zasadę nie informowania ich o istocie choroby i jej przebiegu.

W sytuacjach wyjątkowych, gdy zachodzi tego potrzeba rozmowy ze starszymi dziećmi przeprowadza lekarz indywidualnie w sposób bardzo oględny i dostosowany do ich możliwości umysłowych, podając konieczne wyjaśnienia, zawsze zgodnie z prawdą, ale nigdy jednoznacznie pesymistycznie. Najczęściej jednak sami rodzice wprowadzają dziecko we wspólne rozważania nad jego losem i wciągają je w dodatkowe, podejmowane już z własnej inicjatywy środki zapobiega-

nia i leczenia.

Zawsze nawet wtedy, gdy choroba nie jest nazwana jej własnym imieniem dzieci, zwłaszcza starsze, orientują się w stopniu zagrożenia właśnie na podstawie zachowania się rodziców. Małym dzieciom właściwie obojętne jest jak nazywa się ich choroba. Dla nich ważniejszy jest kontakt emocjonalny z rodzicami a każde przerwanie tego kontaktu w okresie hospitalizacji jest tym, co najbardziej niepokoi i boli. Nadto jeszcze ograniczenie ruchu, swobody działania i inne dolegliwości natury społeczno emocjonalnej np. utrata włosów w przebiegu leczenia lub blizny po napromienieniu są niekiedy trudniejsze do zniesienia niż sam ból przy zabiegach diagnostycznych i leczeniu. U dzieci szkolnych dołącza się do tego jeszcze troska o gromadzenie załębłości w nauce, lęk przed repetitionem klasy i wypadnięciem z grupy, w której mają oparcie i określoną pozycję wzmacniającą poczucie ich własnej wartości. Dlatego bardzo ważną rzeczą jest kontynuowanie w chorobie i w remisji tych działań i czynności, które z racji wieku i potrzeb rozwojowych dziecku się należą. Dostosowane do poziomu dziecka formy zabaw, interesujące zajęcia świetlicowe i szkolne prowadzone w szpitalu a w okresie remisji szybkie włączenie do normalnych zajęć i obowiązków w szkole macierzystej jest uzasadnione i konieczne. W okresie remisji dzieci chętnie chodzą do szkoły i stosunkowo łatwo poddają się normalnemu trybowi obowiązków szkolnych. Na ogół też nie wymagają stosowania "taryfy ulgowej" w ocenie wyników nauczania. W poszczególnych przypadkach może jedynie zaistnieć potrzeba odpowiedniego rozłożenia materiału nauczania w czasie, a tylko niekiedy konieczne jest przydzielenie nauczyciela do pracy indywidualnej z dzieckiem w domu celem wyrównania braków powstałych np. z powodu dłuższej nieobecności w szkole i/lub w

krótkich ale częstych przerw związanych z leczeniem i prowadzeniem badań kontrolnych. Obarczanie dzieci chorych na białaczkę w okresie remisji normalnymi obowiązkami szkolnymi, jakim podlegają ich zdrowi rówieśnicy daje chorym dzieciom poczucie powrotu do zdrowia, sprzyja wytwarzaniu i utrzymaniu równowagi psychicznej w rodzinie, powstaje bowiem dodatkowy punkt zainteresowania i troski rodziców skoncentrowanych pierwotnie na stanie zdrowia dziecka przede wszystkim.

Tabela 15 uwidacznia powyższe tezy. Zebrane w niej informacje dotyczące 14 dzieci z pstrą białaczką, których czas obserwacji wynosi 5-10 lat. W tabeli uwidoczniono między innymi ilość czasu spędzonego w szpitalu sumując czasokresy każdego pobytu. Aktualny wiek dziecka i klasa, którą ukończyło w roku szkolnym 1976/77 dają orientację co do stopnia opóźnienia w nauce szkolnej lub jego braku. Co do części dzieci uzyskano też drogą specjalnej ankiety<sup>x/</sup> rozesłanej do szkół, ocenę postępów w nauce a także charakterystykę postaw dziecka i rodziców. Na ogół dane obiektywne uzyskane za pomocą tej analizy pokrywają się z tymi informacjami, które gromadzono na bieżąco w kontaktach z dziećmi, i ich rodzicami.

Wśród 14 dzieci chorych na białaczkę nie ma ani jednego, którego rozwój psychiczny byłby zahamowany. Czwooro ukończyło w normalnym czasie szkołę podstawową a następnie 2 chłopców szkołę zawodową i już pracuje. Jedna pacjentka ukończyła Technikum Rolnicze i także pracuje a jedna rozpoczęła Liceum Ogólnokształcące. Pozostałe dzieci są w różnych klasach szkoły podstawowej - na ogół zgodnych z ich wiekiem. Tylko jeden chłopiec, u którego stwierdzono dysleksję, miał opóźnienie w początkowym okresie nau-  
czenia a w wyższych klasach przechodził już normalnie/poz.5 w

---

x/ Wzór ankiety podano w rozdziale X

tab.15/, u jednego zaś w początkowym okresie nauczania stwierdzono zaburzenie /poz.3 w tab.15/. Matka tego dziecka jest ciężko chora psychicznie. Inne dzieci, nawet te często hospitalizowane, uczą się równoległe ze zdrowymi rówieśnikami uzyskując pozytywne wyniki i rozwijają normalne zainteresowania /kolekcjonerstwem, sportem itp./ związane z wiekiem.

Takie osiągnięcia nie byłyby możliwe bez odpowiedniej współpracy rodziców których nadzieja na wyzdrowienie dziecka, wyraża się najdobitniej w trosce o jego rozwój /120,144/.

W naszych obserwacjach nie potwierdzają się opinie o chorych dorosłych np. Danbara, że "osobowości zagrożone chorobą nowotworową są ..."lękliwe, wrażliwe na ból, bierne, przeprasające... Odnosi się wrażenie, że ludzie ci cierpią, że przez całe swe życie nie mogli być sobą" /wg 2/.

Chore dzieci, mimo wszystko mogą być sobą i mogą się prawidłowo rozwijać, jeżeli tylko opieka rodzicielska i nieuzasadnione ochranianie z "zaleceń lekarskich" nie stawia przeszkód ich naturalnym tendencjom rozwojowym.

Intensywne leczenie budzące tyle obaw nie odbija się ujemnie na stanie psychicznym i rozwoju dziecka, które skutecznie zwyciężyło chorobę.

Dla przykładu wyjątki 2 skrajnych opinii wyrażonych w ankiecie przez wychowawców dzieci z białaczką.

"I.D. /przypadek XI./ z większości przedmiotów posiada oceny bdb. Jest spokojna. Czasem zauważa się u niej jakiś wewnętrzny bunt, którego jednak nie ujawnia na zewnątrz. Jest taktowna, usłużna, bardzo czynna, bierze udział w różnych imprezach. Pełni funkcję w samorządzie szkolnym, ambitna. Jest pomocnikiem w roli asystenta nauczyciela języka polskiego, przygotowuje się do olim-

piady. Przez grono nauczycielskie wytypowana jest do miana najlepszej uczennicy w klasie ..."

"B.M. /przypadek XIII/ opuszcza lekcje z powodu kataru, gorączki, przeziębień. Nigdy nie odrabia zaległych lekcji i nie usprawiedliwia obecności. Nauką interesował się raczej mało /od I-IV kl./.

Interesował się natomiast techniką /kosmonauci, rakiety/ i popisывał się tymi wiadomościami przed kolegami, którzy słuchali tego z przywrózeniem oka. Był raczej nie lubiany. Bardzo konfliktowy. Zarozumiały. Z wyższością traktował skromniej ubrane dzieci itp. Odpowiedzialność za jego zachowanie, agresywność, brak samodzielności ponoszą rodzice. Do przesady adorowali go. We wszystkich czynnościach wyręczali go, tłumaczyli syna we wszystkich konfliktach chorobą"...

Rodzice dziecka B.M. mieli też trudności w kontynuowaniu współpracy z Ośrodkiem Hematologicznym. Chcąc uniknąć proponowanego im leczenia intensywnego szukali innych sposobów.

Współczesne postępowanie lecznicze w ostrej białaczce nie może obejść się bez psychoterapii, która powinna zacząć się już w chwili rozpoznania u dziecka tej choroby /119,120,144/.

W reakcjach psychicznych rodziców na rozpoznanie u ich dziecka choroby nowotworowej dadzą się wyróżnić 4 fazy: przeczenia, protestu, przyjęcia i reorganizacji, co omówione zostało w innych pracach /144/. Doniosłym zadaniem dla ekipy leczącej jest wcześnie wprowadzenie rodziców w fazę reorganizacji, w której mogą podjąć współpracę w fizycznym i psychicznym leczeniu dziecka.

## VI. ZNACZENIE NIEKTÓRYCH WSTĘPNYCH CZYNNIKÓW ROKOWNICZYCH

Powszechnie przyjmuje się, że trwałość pierwszej remisji jest jednym z najlepszych kryteriów oceny wyników leczenia /17,23, 25,31,54,63,66,76,89,136/. Dlatego celem oceny znaczenia wybranych wstępnych czynników rokowniczych przeprowadzono badania porównawcze w grupie dzieci, które uzyskały ponad czteroletnią remisję i w kontrolnej.

Grupę kontrolną stanowiło 94 przypadków ALL z krótszymi niż 4-letnimi remisjami, leczonych w tym samym okresie czasu.

W badaniach uwzględniono następujące czynniki rokownicze:

- 1/ wiek dziecka w chwili rozpoznania ostrej białaczki,
- 2/ płeć,
- 3/ wstępną liczbę krwinek białych,
- 4/ liczbę płytek krwi na początku choroby.

### Ad.1./ Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia.

Lepsze wyniki lecznicze w ALL uzyskuje się u dzieci niż u dorosłych /6,36,83,85/. Także dzieci w różnych grupach wiekowych wykazują odmienny przebieg tej choroby. Nadostrym przebiegiem cechuje się ostra białaczka u noworodków. Opornością na leczenie znamieniuje się ALL u niemowląt /6,75,83/.

Najlepsze wyniki w leczeniu ALL są uzyskiwane u dzieci 7-10 letnich /6/, według innych danych u 3-8 letnich/75/ lub 2-10 /126/. Okres pokwitania ma wpływać niekorzystnie na przebieg ALL /6,40/.

W analizie znaczenia wieku dla uzyskiwania wieloletniej remisji posłużono się grupą dzieci z wieloletnimi remisjami i kontrolną.



Rozkład przypadków przedstawiono graficznie /ryc. I i II/. Wśród siedmiorga dzieci, u których ostra białaczka rozpoczęła się w pierwszych dwu latach życia w żadnym przypadku nie osiągnięto ponad czteroletniej remisji. Nieco lepsze wyniki lecznicze uzyskano u dzieci w grupach wiekowych 4-6 i 10-14 lat. Jednak nie uzyskano znamienności statystycznej.

#### Ad.2/. Płeć

W naszym materiale było 74 chłopców /64%. Jest to zgodne z danymi statystycznymi innych autorów stwierdzających przewagę chłopców nad dziewczętami w stosunku 3:2 /wg 96/.

Według niektórych doniesień rokowanie w tej chorobie u chłopców jest nieco gorsze niż u dziewcząt /139,146/. Inne opracowania nie wykazały tej zależności /6,75,101a/.

W naszym materiale jak to przedstawia rycina III i IV ponad czteroletnie remisje częściej wystąpiły u dziewcząt ale ta różnica nie jest statystycznie znamienna.

#### Ad.3/. Wstępna liczba krwinek białych

Z doświadczeń wielu ośrodków wynika, że wstępna hiperleukocytoza blastyczna /powyżej 20 000/mm<sup>3</sup>/ jest objawem rokowniczo niepomyślnym ponieważ łączy się ze znacznie krótszym przeżyciem i remisjami szpikowymi oraz częstszym wcześniejszym występowaniem białaczki opoń /6,7,34,50,50,63,75,90,100,137/.

Wśród wszystkich przypadków ALL /115 dzieci/ objętych leczeniem w latach 1965-1972 leukocytozę tego rzędu stwierdzono u 55% chorych. W grupie dzieci, które nie uzyskały remisji ponad czteroletniej liczba przypadków z leukocytozą na początku choroby powyżej

20 000/mm<sup>3</sup> była znamienne  $p < 0,01$  statystycznie wyższa w porównaniu z grupą dzieci z wieloletnimi remisjami /ryc.V/.

Wyrażane są opinie, że niższa leukocytoza wstępna, już powyżej 10 000/mm<sup>3</sup> stanowi o gorszym rokowaniu /116/, czego nie potwierdziły nasze badania przeprowadzone w stosunkowo małym materiale.

Szczególnie źle rokują przypadki ALL z wstępną leukocytozą powyżej 100 000/mm<sup>3</sup> /101a,126,130/. Wśród 1511 chorych z ALL stwierdzono tak wysoką wstępną liczbę krwinek białych w 10% przypadków /51/ a w naszym materiale /115 przypadków ALL/ w 8%. Wyjątki z tej reguły przedstawiono w epikryzie dziecka K.H. /przypadek VIII/.

#### Ad.4/. Liczba płytek krwi

Na początku ostrej białaczki stwierdza się z reguły obniżoną liczbę płytek krwi, rzadko prawidłowe ich wartości a wyjątkowo obserwuje się zwiększoną ich liczbę /3,6,83,105/. Niska liczba płytek krwi rokuje niekorzystnie /6,63,75,90,96/.

W grupie przypadków ze znaczną małopłytkowością stwierdzono między innymi częstsze i wcześniejsze występowanie BOUN, pogarszające rokowanie w tej chorobie /97,137/.

Przeanalizowano częstość występowania liczby płytek krwi poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> na początku choroby w grupie dzieci z wieloletnimi remisjami i w grupie kontrolnej /ryc.VI/. Na podstawie badań statystycznych stwierdzono, że liczba płytek poniżej 100 000/mm<sup>3</sup> na początku choroby występuje znamienne  $p < 0,01$  rzadziej wśród dzieci z ponad czteroletnią remisją w porównaniu z przypadkami, które nie uzyskały 4-letniego bezobjawowego okresu choroby.

## VII. DYSKUSJA

W leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej najważniejsze jest intensywne podtrzymywanie pierwszej remisji, która przy wieloletnim trwaniu łączy się z nadzieją na wyleczenie /23,25,26,31,81, 105,125/. W miarę jak ulepszało się leczenie tej choroby wzrastała liczba przypadków z wieloletnimi przeżyciami i remisjami.

Instytut Chorób Krwi Szpitala św. Ludwika w Paryżu w 1947 r. miał w swojej obserwacji jednego chorego z długim przeżyciem /66/. W dalszych latach /1961,1970,1973/ publikacje z tego ośrodka przedstawiały następujące liczby wieloletnich przeżyć w ostrej białaczce: 9,14,65,216 /66/. W tym ośrodku do roku 1964, kiedy to stosowano małointensywne leczenie ostrej białaczki, długie przeżycia w tej chorobie ograniczały się jedynie tylko do pojedynczych przypadków. W późniejszym okresie, po roku 1964 przy wprowadzeniu nowych, bardziej intensywnych metod leczenia, ponad czteroletnie remisje stanowiły 25% przypadków ALL dotyczących dzieci i dorosłych.

W 1968 r. Burchenal zebrał z całego świata 159 przypadków ostrej białaczki z ponad pięcioletnimi przeżyciami, spośród których 127 dotyczyło dzieci. Wtedy długie przeżycia występowały sporadycznie /około 1%/ i dotyczyły głównie przypadków wykazujących na początku choroby niską liczbę krwinek białych /39/.

Till i wsp. /136/ zebrali 100 przypadków z terenu Anglii i Walii z ponad czteroletnimi przeżyciami i wykazali, że wśród diagnozowanych w latach 1953-1962 stanowili 1% pacjentów a w następnych /1963-1967/ około 2,6%. Rosen i Nowack przedstawili 21 dzieci z ALL /7,2% ogółu przypadków/, u których rozpoczęto leczenie w latach 1957-1967, z ponad pięcioletnimi przeżyciami /116/.

W Norwegii w całkowitej remisji od 3 do 9 i 1/2 lat pozostaje 10% przypadków ALL u dzieci diagnozowanych w latach 1963-1974 /93/.

W ciągu 6 lat począwszy od 1968 r. zakończono leczenie u 7 dzieci a w dwu następnych latach w 20 przypadkach. Leczenie było odstawiane po 3 do 6 latach /93/.

Z zestawień pochodzących z innych Klinik w naszym kraju a obejmującym wszystkie postaci ostrej białaczki u dzieci wynika, że ponad pięcioletnie przeżycia stanowią 1,9 do 2,4% przypadków, u których rozpoznano ostrą białaczkę w latach 1962-1970 /76,130/. Łączne zestawienia wszystkich postaci ostrej białaczki musi odbijać się niekorzystnie na wynikach leczenia ponieważ w innych niż ALL postaciach tej choroby, wieloletnie przeżycia i remisje występują znacznie rzadziej /6,83,105/. Najczęstszą postacią ostrej białaczki u dzieci, po ALL jest ostra białaczka mieloblastyczna /6,83,105/ a przeżycia pięcioletnie w tej postaci białaczki wg niektórych zestawień /66,101a/ wynoszą 1-2% ogółu przypadków.

W jednym z ośrodków w naszym kraju przeżycia ponad czteroletnie u dzieci z ALL stanowią 8,9% leczonych a utrzymujące się nadal remisje całkowite 4,7% /76a/.

Najliczniejsze doniesienia o wieloletnich przeżyciach i remisjach pochodzą ze specjalistycznych ośrodków hematologicznych prowadzących intensywne leczenie, zwłaszcza podtrzymujące remisję i w zapobieganiu BOUN /25,81,93,126,136/.

Również w naszym ośrodku wraz z coraz bardziej intensywnym leczeniem ALL wzrastała liczba przeżyć i remisji ponad czteroletnich. Wśród 115 przypadków ALL, u których leczenie rozpoczęto w latach 1965-1972 odsetek przypadków z wieloletnimi remisjami wzrósł z 2 do 26,1% /tab.8/.

Powszechną uwagę zwracają wyniki leczenia ALL u dzieci w ośrodku z Memphis, gdzie wprowadzono najwcześniej, uznane obecnie za optymalne, zapobieganie BOUN /29-31,102,103,125/. Również w tym szpitalu włączono wcześniej schematy skojarzonego i intensywnego leczenia w celu podtrzymywania remisji. Oprócz 6MP podawano często CY i MTX a ponadto okresowo włączano ENC i VCR lub inne kombinacje leków /26,31,103,125/. Pod wpływem tych metod leczenia uzyskano w tym ośrodku najlepsze w świecie wyniki leczenia dzieci z ALL /31,81/. Sukces leczniczy uwidocznił się w uzyskaniu u 42% dzieci, u których leczenie rozpoczęto w latach 1962-1971, ponad 3-letnich remisji /31/, co pozwoliło na zakończenie leczenia w 132 przypadkach /31,125/. U 111 dzieci /39,5%/ remisja całkowita utrzymuje się nadal /31,125/. Przeżycia ponad pięcioletnie w tym ośrodku wykazano u połowy leczonych dzieci /125/.

W naszym ośrodku między 115 przypadkami, w których rozpoczęto leczenie w latach 1965-1972 ponad czteroletnie remisje całkowite lub hematologiczne utrzymują się u 11 dzieci /9,6%/ i u tych chorych zakończono terapię.

Najważniejsze przyczyny naszych niezadawalających efektów leczenia były następujące:

1. Późne wprowadzenie skutecznego sposobu zapobiegania BOUN.

W latach 1965-1969 w tym celu stosowano tylko pojedyncze nardzie- niowe wstrzyknięcia MTX i to tylko w części przypadków. Rutynowe zapobieganie białaczkę opon wprowadzono dopiero od 1970 r. /15/ i polegało ono wtedy na okresowych regularnych wstrzyknięciach dokanałowych cytostatyków /MTX lub ARA-C/. U niektórych dzieci przeprowadzono profilaktyczną radioterapię na czaszkę i kręgosłup ale w dawce znacznie niższej /1000 do 1200 r/ od uznanej za opty- malną a która wynosi 2400 r /31/.

2. Małointensywna chemioterapia w podtrzymywaniu remisji:

a/ w latach 1965-1969 w remisji stosowano doustnie jeden lub dwa leki podawane naprzemiennie,

b/ od 1970 r. wprowadzono schematy skojarzonej terapii: doustnie podawano naprzemiennie 6MP i MTX a okresowo /co 3-4 tygodni/ wstrzykiwano CY, VCR lub RUB. Schematy te jednak w porównaniu z programem leczenia z Memphis były mniej intensywne.

3. O mniejszej efektywności leczenia w naszej Klinice mogły przesądzić częste czasowe odstawiania leków wobec niewielkiej neutropenii. W ośrodku z Memphis stosowano leki jeszcze przy leukocytozie 1000/mm<sup>3</sup>, podczas gdy u nas przy neutropenii 1000/mm<sup>3</sup> odstawiano wszystkie cytostatyki /19/. Takie postępowanie dyktowały obawy wystąpienia ciężkich powikłań immunosupresyjnej terapii, wśród których najczęściej pojawiają się zakażenia /31, 80, 105, 125/. Autorzy z Memphis donoszą, że zakażenia występujące w okresie remisji były przyczyną zgonu u 10-12% dzieci. Wśród 21 przypadków z wieloletnimi remisjami obserwowanych w naszej Klinice rzadne dziecko nie zmarło w okresie remisji choroby

O tym jak skuteczność leczenia ostrej białaczki zależy od pełnych dawek leków świadczy następujące zestawienie z ośrodka w Memphis. Porównano tam medianę remisji w dwu grupach dzieci z ALL o różnej intensywności leczenia. W grupie pierwszej leczonej połową dawki leków przewidzianych programem, mediana remisji wynosiła 16 mies. W drugiej grupie wśród dzieci, które otrzymały pełne dawki leków - 36 mies. /103/. Doświadczenia tego ośrodka wskazują, że od niebezpieczeństwa powikłań leków stosowanych w remisji ostrej białaczki u dziecka groźniejszy jest dla niego nawrót choroby /103/.

Od roku 1975 celem osiągnięcia lepszych wyników leczenia ALL u dzieci wprowadzono w naszej Klinice sposób postępowania oparty na wytycznych z Memphis /26,31,125/. W naszym kraju od 1976 r. Polska Grupa Pediatryczna ds. Leczenie Ostrej Białaczki i Innych Nowotworów Układu Limfatycznego, realizując Rządowy Plan Zwalczania Choroby Nowotworowej, leczy dzieci z ALL wg tego programu i propaguje jego wprowadzanie /25,106/.

Współczesne metody terapeutyczne ostrej białaczki wytyczone są doświadczeniami specjalistycznych ośrodków a zwłaszcza tych, które od lat uzyskują najlepsze wyniki leczenia, przejawiające się największym odsetkiem ponad czteroletnich pierwszych remisji. Z reguły stosuje się jednolity sposób postępowania we wszystkich przypadkach ALL /31,52,93,101/. W ostatnich latach w niektórych protokołach leczenia uwzględnia się możliwości zróżnicowania terapii w wyodrębnionych grupach ALL. U chorych ze szczególnie złymi objawami, np. z wysoką leukocytozą wstępną, wprowadza się intensywniejsze leczenie w pierwszej fazie choroby i w remisji /57,106,129/.

W naszym ośrodku już w latach 1965-1969 uwzględniano w leczeniu ALL czynniki mające znaczenie w rokowaniu /6/ i w przypadkach z objawami świadczącymi o bezpośrednim złym rokowaniu, stosowano mocniejszą terapię niż u pozostałych dzieci. Kierując się podobnymi przesłankami w roku 1966 w leczeniu pierwszego rzutu ALL stosowano łącznie 4 leki - system VAMP /przypadek II/. Użycie 5-ciu leków na początku choroby u innego dziecka /przypadek XIX/ ze znaczną splenomegalią i zajęciem przez białaczkę serca, mogło wpłynąć na uzyskanie trwałej remisji szpikowej podtrzymywanej również intensywnym leczeniem. Są to przykłady indywidualnego postępowania leczniczego zaplanowanego na początku choroby. Zachodziła jednak również po-

trzeba i to we większym zakresie modyfikacji terapii w dalszym przebiegu choroby, ze względu wystąpienia takich jej przejawów, które pogarszały rokowanie. Za słusnością takiego postępowania przemawia fakt, że u 9-ciu wśród 11 dzieci z utrzymującymi się remisjami całkowitymi lub hematologicznymi pozostającymi w obserwacji w naszej Klinice; wprowadzono indywidualizację terapii. W sześciu przypadkach tym szczególnie obciążającym czynnikiem była wznowa pozaszpikowa choroby. Z drugiej jednak strony potrzeba zmian terapii w późniejszym okresie choroby u przedstawionych dzieci, może świadczyć o tym, że wprowadzane przez nas poprzednio programy lecznicze były za mało skuteczne.

Sądząc z danych z piśmiennictwa można uważać, że nie wiele jest zaleceń co do indywidualnego postępowania w leczeniu ALL. Prawdopodobnie wynika to stąd, że duże ośrodki zajmujące się wprowadzeniem i oceną nowych protokołów nie mogą sobie pozwolić na częste odstępowania od programu, prowadzą więc one leczenie standartowe i takie propagują.

Sądzimy, że szczegółowa analiza leczenia pojedynczych przypadków znajdzie elementóv terapii, które przesądziły o korzystnym przebiegu choroby może mieć znaczenie praktyczne. W czasie pisania pracy doktorskiej zdarzała się w Klinice, częściej niż poprzednio, modyfikacja leczenia dzieci, u których wystąpiły niekorzystne przejawy choroby, powołując się na dawne doświadczenia.

Obecnie w ALL u dzieci należy realizować intensywne leczenie zarówno na początku choroby, w zapobieganiu białaczkę opoń a zwłaszcza w podtrzymywaniu remisji. Ta metoda postępowania znacznie poprawia rokowanie ALL u dzieci. Wydłużył się znamienne okres



przeżycia /23,25,29,74,81,101a,110a,136,147/. Zmniejszyła się częstość występowania BOUN a zwiększyła się wydatnie liczba przypadków z trwałymi remisjami.

Przewodnie znaczenie terapii ALL u dzieci, polega na tym, że wskazuje ona drogę w leczeniu innych nowotworów. Polega to na tym, że leki wprowadzane początkowo wyłącznie w ALL przyczyniły się do poprawy wyników leczenia w innych nowotworach. Również metody skojarzonej terapii są naśladowane z dobrymi rezultatami w innych nowotworach /25/. Przewaga polichemioterapii nad monoterapią dobrze uwidacznia porównanie wyników leczenia zaawansowanej ziarnicy złośliwej /25/. Rewolucyjną zmianę w tej chorobie przyniosła wielolekowa chemioterapia MOPP lub MVPP /25/.

Współczesne leczenie ALL jest kompleksowe i w dużym stopniu empiryczne, łączy się często z wczesnymi i późnymi szkodliwościami /26,31,92,99,112,124,135/. Mimo postępu terapia ALL pozostawia wiele do życzenia. Niestety stale jeszcze nie udaje się zapobiegać wznowie w ostrej białaczce u 1/3 do 2/3 leczonych dzieci /31/. Ostatni lek /L-ASPA/ skuteczny w ALL wprowadzono w 1967 r., od tego czasu postęp w opanowywaniu tej choroby polega na ulepszaniu metod leczenia /19,25,67,86,102,134,146/.

Zdajemy sobie sprawę, że przebieg ostrej białaczki również zależy od właściwości ustroju chorego dziecka /37,55,110/, działanie niezupelnie poznanych czynników onkogennych oraz rodzaju komórek, które uległy transformacji nowotworowej.

Należy mieć nadzieję, że poznanie istoty choroby białaczkowej przyniesie w przyszłości nowe skuteczne środki dla jej opanowania a może również co ważniejsze do zapobiegania w tym najczęstszym nowotworze wieku dziecięcego.

### VIII. WNIOSKI

1. Obecnie zasadniczym zadaniem w terapii dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną jest uzyskiwanie wyleczeń. Dane przedstawione w rozprawie potwierdzają realność tego zadania.
2. Udoskonalenie sposobów wstępnej skojarzonej terapii a zwłaszcza programów wielolekowej chemioterapii podtrzymującej pierwszą remisję pozwala u wzrastającej liczby dzieci uzyskiwać długie bezobjawowe okresy łączące się z nadzieją na wyleczenie.
3. Wieloletnie remisje częściej osiąga się u dzieci wykazujących na początku choroby niskie liczby krwinek białych a także mniej nasiloną małopłytkowość.
4. Przy zastosowaniu indywidualnych sposobów postępowania uzyskano wieloletnie remisje w przypadkach mimo źle rokujących objawów choroby, jak:
  - a. Znaczna hiperleukocytoza blastyczna i guzowate powiększenie narządów przed wprowadzeniem leczenia
  - b. Wczesne wznowy szpikowe
  - c. Wznowy pozaszpikowe /białaczka opon i inne/
5. Wszystkie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną winny być leczone w specjalistycznych ośrodkach m.in. dlatego, że tylko tam istnieje możliwość wprowadzenia nowych leków a także indywidualnych sposobów postępowania w przypadkach cechujących się na początku choroby lub w jej przebiegu niekorzystną bezpośrednią prognozą.
6. Ciągłość leczenia, stosowanie optymalnych dawek cytostatyków, zapobieganie powikłaniom i ostateczny rezultat zależą w dużej mierze od dobrej współpracy rodziców z ośrodkiem hematologicznym i lekarzem domowym.

7. Postęp w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej polega m.in. na tym, że dzieci w długich remisjach mogą coraz krócej przebywać w szpitalu, co stwarza lepsze warunki dla ich rozwoju psychofizycznego.
8. Osiąganie pomyślnych wyników w ALL jest niemożliwe bez odpowiedniej psychoterapii wcześniej rozpoczętej i konsekwentnie prowadzonej przez cały czas leczenia.  
Wieloletnie utrzymujące się remisje są istotnym elementem psychicznego wsparcia dla chorych dzieci i ich rodziców jak również i dla lekarzy.
9. Uzupełniane analizy dzieci z ALL wykazujących długie remisje i przeżycia oraz rozwój metod rozpoznawania i leczenia tej choroby mogą przyczynić się do uzyskiwania lepszych wyników terapii w przyszłości.

## IX. STRESZCZENIE

Przedstawiono 21 dzieci z ALL z ponad 4-letnimi remisjami wyodrębnionych wśród 115 przypadków ALL leczonych w latach 1965-1972 w II Klinice Pediatricznej IP AM w Krakowie.

Wśród tych 21 dzieci siedmioro zmarło z powodu nawrotów choroby a 14 dzieci pozostaje w dalszym leczeniu /3 przypadki/ lub w obserwacji /11 przypadków/ po zakończonej terapii. U 11 dzieci utrzymuje się wieloletnia remisja całkowita lub hematologiczna od 59-116 mies. a u części z nich można przyjąć wyleczenie.

Przeanalizowano sposoby leczenia, które w ciągu kolejnych lat zmieniały się, szczególnie dotyczyło to leczenia w pierwszej remisji. Wykazano, że w grupie dzieci intensywnie leczonych liczba przypadków z remisją ponad 4-letnią była znamienne wyższa.

Potwierdzono znaczenie rokownicze niektórych objawów stwierdzanych na początku choroby. Stwierdzono, że liczba krwinek białych poniżej 20 000/mm<sup>3</sup> a płytek powyżej 100 000/mm<sup>3</sup> znamienne częściej występuje w grupie dzieci z wieloletnimi remisjami niż w kontrolnej. Zwrócono uwagę na rzadko lub wyjątkowo notowane w piśmiennictwie fakty występowania wieloletnich remisji po wprowadzeniu indywidualnego wzmocnionego leczenia w przypadkach wykazujących niepożądane czynniki prognostyczne: hiperleukocytoza ponad 100 000/mm<sup>3</sup>, wznowa szpikowa, oponowa lub w gonadach.

O postępie w leczeniu białaczki przesądza doskonalenie programów terapeutycznych ale ważna rola przypada również sposobom indywidualnego leczenia i psychoterapii.

Gromadzenie szczegółowych danych o przebiegu choroby i oddziaływaniu na leczenie u dzieci z wieloletnimi remisjami może służyć do

powiększenia wiedzy i doświadczenia o klinice ALL a przede wszystkim do uzyskania lepszych rezultatów w przypadkach obejmowanych obecnie leczeniem.<sup>x</sup>

---

x/ Do kwietnia 1978 r. w naszej Klinice zakończone leczenie u czterech kolejnych dzieci. W związku z wprowadzeniem intensywniejszego programu leczenia /str.106/ decyzja o przerwaniu terapii jest obecnie podejmowana po 3 lub 4 latach. Do końca bieżącego roku planujemy zakończyć leczenie u 12 dalszych dzieci.

X. TABELE, RYCINY I ANKIETA

Tabela 1

Wprowadzanie leków do terapii ostrej białaczki

R o k	L e k
1948	Aminopteryna
1964	Metotreksat, Encorton, 6-Merkaptopuryna, Cyklofosfamid, Winkrystyna
1967	Cytarabina, Rubidomycyna, L-asparaginaza

Tabela 2

Czasokres przeżycia u dzieci z ostrą białaczką  
leczonych w różnych ośrodkach /93,113/

Miejsce leczenia	Początek leczenia w latach	Liczba dzieci leczonych	Mediana przeżycia w tygodniach
Ośrodki specjalistyczne w Anglii	1963-1967	220	64
Inne szpitale w Anglii	1963-1967	1025	26
Ośrodki specjalistyczne w Norwegii	1966-1972	71	102
Inne szpitale w Norwegii	1966-1972	228	47

Tabela 3

Zestawienie wszystkich przypadków

Przy- padek	Ini- cja- ły	Nr hist. chor.	Płeć	Rok rozpo- częcia lecze- nia	Obecny lub końcowy etap choroby
I	R.U.	627	Ż	1965	zgon w 59,0 mies.choroby w IV wznowie szpikowej
II	B.B.	5492	Ż	1966	zgon w 85,0 mies.choroby w III wznowie szpikowej
III	Z.R.	9187	M	1967	II remisja całkowita
IV	S.S.	14659	M	1967	I remisja hematologiczna
V	W.J.	16409	Ż	1968	zgon w 70,0 mies.choroby z po- wodu kolejnej wznowy guza nerek
VI	G.H.	21482	M	1968	zgon w 53,0 mies.choroby w II wznowie szpikowej
VII	M.R.	26555	Ż	1969	II remisja całkowita
VIII	K.H.	31433	Ż	1969	I remisja całkowita
IX	S.Z.	32021	M	1969	II remisja hematologiczna
X	J.W.	34719	Ż	1970	I remisja całkowita
XI	F.D.	35176	Ż	1970	I remisja hematologiczna
XII	S.A.	44390	M	1971	zgon w 56,0 mies. w III wznowie szpikowej
XIII	B.M.	49461	M	1971	zgon w 73,0 mies.choroby w III wznowie szpikowej
XIV	R.A.	50060	Ż	1971	I remisja całkowita
XV	K.M.	51278	M	1971	I remisja hematologiczna
XVI	R.P.	53083	M	1971	zgon w 62,0 mies. w I wznowie szpikowej
XVII	T.B.	49843	M	1971	II remisja hematologiczna
XVIII	S.J.	58629	M	1972	I remisja całkowita
XIX	S.E.	59422	Ż	1972	I remisja hematologiczna
XX	M.E.	62405	M	1972	I remisja całkowita
XXI	K.E.	64457	Ż	1972	II wznowa szpikowa



Tabela 4

Dane dotyczące dzieci zmarłych

Lp.	Przypadek	Wiek w chwili rozpoznania w latach	Wstępna liczba krwinek białych w mm <sup>3</sup>	Czas w mies.		Przyczyna zgonu
				trwania I remisji	przeżycia	
1	I	2,5	7500	49,5	59,0	V wznowa szpikowa
2	II	2	3100	80,0	85,0	III wznowa szpikowa
3	V	5,5	12050	69,0	70,0	XII wznowa guza nerki
4	VI	6	3500	51,0	53,0	II wznowa szpikowa
5	XII	10,5	30800	50,0	56,0	III wznowa szpikowa
6	XIII	7	2900	62,0	73,0	III wznowa szpikowa
7	XVI	5	2700	61,0	62,0	I wznowa szpikowa

Tabela 5

Dane dotyczące dzieci pozostających w leczeniu<sup>x</sup>  
lub w obserwacji

Lp.	Przy- padek	Wiek w chwili rozpo- znania w latach	Wstępna leukocy- toza w mm <sup>3</sup>	Czas w mies.		Obecna faza choroby
				trwania I remisji	prze- życia	
1	III	5	1850	101,0	124,0	II remisja od 19,5 mies.
2	IV	11	2350	116,0	117,0	I remisja hematologiczna
3	VII	3	18400	88,0	100,0	II remisja od 9,5 mies.
4	VIII	12	143000	92,5	93,0	I remisja całkowita
5	IX	5,5	7200	87,0 <sup>xx</sup>	92,0	II remisja hematologiczna
6	X	6	4800	89,0	90,0	I remisja całkowita
7	XI	10	2000	88,0	88,5	I remisja hematologiczna
8	XIV	3,5	88600	72,0	73,0	I remisja całkowita
9	XV	13	13000	71,0	72,0	I remisja hematologiczna
10	XVII	3	3800	65,0 <sup>xx</sup>	73,5	II remisja hematologiczna
11	XVIII	3	2050	62,0	63,0	I remisja całkowita
12	XIX	5	4450	61,0	62,5	I remisja hematologiczna
13	XX	3,5	31000	59,0	60,0	I remisja całkowita
14	XXI	6,5	4100	56,0	58,0	III remisja

x przypadki, w których zakończono leczenia zestawiono  
w tabeli 6

xx dotyczy drugiej remisji

Tabela 6

Niektóre dane dotyczące dzieci z przerwany  
leczeniem

Lp.	Przy- padek	Rok rozpo- częcia lecze- nia	Okres w miesiącach		Wznowa choro- by po przer- wanym lecze- niu	Ponow- ne podję- cie lecze- nia	Obecna faza choroby
			leczenia w I remi- sji	bez le- czenia			
1	IV	1967	72,0	44,0	nie	nie	I remisja hematologiczna
2	III	1967	73,0	29,5	tak	tak	II remisja całkowita
3	VIII	1969	26,0 <sup>x</sup>	68,0	nie	nie	I remisja całkowita
4	VII	1969	71,0	17,0	tak	tak	II remisja całkowita
5	IX	1969	72,0 <sup>xx</sup>	16,0	nie	nie	II remisja hematologiczna
6	X	1970	65,0	24,0	nie	nie	I remisja całkowita
7	XI	1970	72,0	16,0	nie	nie	I remisja hematologiczna
8	XIII	1971	19,0 <sup>x</sup>	37,0	tak	tak	zgon w III wznowie choroby
9	XV	1971	61,0	10,0	nie	nie	I remisja hematologiczna
10	XIV	1971	56,5	16,0	nie	nie	I remisja całkowita
11	XVII	1971	64,0 <sup>xx</sup>	2,0	nie	nie	II remisja hematologiczna
12	XVIII	1972	59,0	3,5	nie	nie	I remisja całkowita
13	XX	1972	58,0	1,5	nie	nie	I remisja całkowita
14	XIX	1972	60,0	1,0	nie	nie	I remisja hematologiczna

x leczenie przerwali rodzice

xx dotyczy drugiej remisji

Tabela 7

Metody leczenia podtrzymującego remisję

Okres rozpoczęcia leczenia	Leki stosowane w pierwszej remisji
1965-1966	6MP lub MTX, rzadziej oba te leki naprzemiennie
1967-1969	6MP, MTX naprzemiennie w kilku przypadkach również VCR i/lub RUB
1970-1972	6MP i MTX naprzemiennie, VCR i RUB naprzemiennie co trzy tygodnie