

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.ScienceDirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Ostra białaczka o mieszanym fenotypie – jak rozpoznać, jak leczyć?



## Mixed phenotype acute leukemia – how to diagnose, how to treat?

Benigna Konatkowska\*, Olga Zając-Spychała, Jacek Wachowiak

Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej UM w Poznaniu,  
Kierownik: prof. zw. dr hab. Jacek Wachowiak, Poznań, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 02.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka bifenotypowa
- ostra białaczka o mieszanym fenotypie
- immunofenotyp
- leczenie

Keywords:

- Biphenotypic acute leukemia
- Mixed phenotype acute leukemia
- Immunophenotype
- Treatment

#### ABSTRACT

In 2009, the World Health Organization has published an updated classification of proliferative diseases, whereby biphenotypic acute leukemia and acute bilineal leukemia, which previously were two separate diseases, were replaced by a single name, mixed phenotype acute leukemia (MPAL). Incidence of MPAL is not exactly known and varies in different publications from 0.5 to 5% of all leukemias in children. In these patients genetic disorders are particularly important for both diagnosis and prognosis. However, due to the still unsatisfactory outcome, the main problem remains optimal therapeutic strategy of patients with MPAL. The majority of research points to better outcomes of MPAL treatment with usage of therapeutic programs for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), although the results are worse than in patients with ALL. An attempt to standardize the therapeutic approach and further improve is the project iBFM AMBI2012.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Ostra białaczka (*acute leukemia*; AL) jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u dzieci. Stanowi około 35–40% nowych rozpoznanych chorób rozrostowej wieku rozwojowego. Do lat 80. XX wieku dzielono ją na dwa podstawowe typy – ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia*; ALL), rozpoznawaną u około 85% dzieci z AL, i mieloblastyczną (*acute myeloblastic leukemia*;

AML), stanowiącą około 15% ostrych białaczek u dzieci. Wówczas choroby te rozpoznawano na podstawie mikroskopowo-świetlnej morfologii komórek białaczkowych oraz specyficznych barwień cytochemicznych preparatów szpiku kostnego. Po wprowadzeniu do diagnostyki immunofenotypizacji komórek białaczkowych stwierdzono, że w niektórych przypadkach wspomniane komórki wykazują

\* Adres do korespondencji: Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej II Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60-571 Poznań, Polska. Tel./fax: +48 61 8491 447.

Adres email: [benigna.konatkowska@wp.pl](mailto:benigna.konatkowska@wp.pl) (B. Konatkowska).

ekspresję antygenów charakterystycznych zarówno dla linii limfoidalnej, jak i mieloidalnej [1-4]. Chorobę tę początkowo nazwano „białaczką komórki pnia z możliwością różnicowania w kierunku komórki limfo- i mieloidalnej”, a następnie ostrą białaczką bifenotypową (*biphenotypic acute leukemia*; BAL) [4], określaną w literaturze również jako ostra białaczka mieszana (*hybrid acute leukemia*; HAL) [5], ostra białaczka mieszanoliniowa (*acute mixed lineage leukaemia*; AML) [6-8], ostra białaczka dwuliniowa (*acute bilineal leukemia*; ABLL) [9, 10], ostra białaczka biklonalna (*acute biclonal leukemia*; ABL) [5], ostra białaczka niezidentyfikowana (*acute ambiguous leukemia*; AAL) [9-11], ostra białaczka z niezidentyfikowanej linii (*acute leukemia of ambiguous lineage*; ALAL) [12], a ostatnio – ostra białaczka o mieszanym fenotypie (*mixed phenotype acute leukemia*; MPAL) [13, 14].

### Ostra białaczka bifenotypowa

Początkowo każdą białaczkę, w której stwierdzono występowanie determinant zarówno z linii limfoidalnej, jak i mieloidalnej, nazywano bifenotypową [6]. Przy stosowaniu takich kryteriów białaczka bifenotypowa stanowiła aż ok. 20-25% spośród wszystkich ostrych białacek u dzieci. Co więcej, w miarę doskonalenia, a przez to coraz większej czułości immunofenotypizacji ostrych białacek przy zastosowaniu cytofluorometrii przepływowej, odsetek ostrych białacek, w których komórki białaczkowe wykazywały antygeny (co najmniej jeden) pochodzące z 2 różnych linii rozwoju komórki multipotencjalnej, wzrósł aż do 40% [15]. Ustalono więc, że obecność dwóch lub więcej antygenów drugiej linii stanowić będzie kryterium diagnostyczne białaczki bifenotypowej [16]. Po zastosowaniu tego kryterium odsetek BAL zmniejszył się do około 8-10%. Zauważono jednak, że obecność antygenów cytoplazmatycznych, takich jak cCD22, cCD3 czy MPO, ma większe znaczenie diagnostyczne niż większości antygenów powierzchniowych. W związku z tym dostrzegano coraz większą potrzebę ustalenia kryteriów, które eliminowałyby z grupy ostrych białacek bifenotypowych białaczki jedynie z koekspresją antygenów drugiej linii.

Ostatecznie Europejska Grupa do spraw Klasyfikacji Immunologicznej Białacek (*European Group for Immunological Classification of Leukemia*; EGIL) w 1995 r. ustaliła kryteria diagnostyczne BAL [17]. Klasyfikacja ta opierała się na analizie cytofluorometrycznej określonych antygenów charakterystycznych dla linii limfoidalnej i mieloidalnej. Poszczególnym antygenom przyporządkowywano określoną liczbę punktów w skali od 0,5 do 2, a następnie, po zsumowaniu punktów dla każdej z linii, białaczkę kwalifikowano jako BAL, jeśli liczba punktów z każdej linii była większa od 2. Dodatkowo w niektórych pracach BAL rozpoznawano u pacjentów, u których stwierdzono dwie odrębne morfologicznie linie komórkowe oraz tzw. *lineage switch*, czyli zmianę fenotypu komórek w przypadku wznowy choroby [18]. Obecnie *lineage switch* definiowane jest jako zmiana immunofenotypu komórek białaczkowych podczas leczenia indukującego remisję i zazwyczaj analizowane jako osobna podgrupa [8, 13].

Z danych literaturowych wynika, że przy zastosowaniu kryteriów zaproponowanych przez EGIL białaczka bifenotypowa stanowiła u dzieci zaledwie ok. 1,8-3% ostrych białacek

[18-21]. Kryteria EGIL znacznie zredukowały liczbę rozpoznanych BAL, ale nadal podstawowym problemem pozostawała ich nadrozpoznowalność, a tym samym brak możliwości stworzenia celowanego protokołu leczniczego dla pacjentów z tym rozpoznaniem. Stąd nadal prowadzono intensywne badania nad znaczeniem obecności poszczególnych antygenów na komórkach białaczkowych, w tym analizowano specyficzność poszczególnych determinant i ich znaczenie diagnostyczne oraz rokownicze, a także współwystępowanie z określonymi aberracjami genetycznymi [20, 22-26].

Klasyfikacja EGIL obowiązywała do 2009 roku, kiedy to Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*; WHO) opublikowała zaktualizowaną klasyfikację chorób rozrostowych układu krwiotwórczego (z linii granulocytarnej, erytroidalnej, megakariocytarnej, monocytu/makrofagu i mastocytu) oraz limfatycznego [14]. W klasyfikacji tej ostrą białaczkę bifenotypową oraz ostrą białaczkę dwuliniową, które w poprzedniej klasyfikacji z 2001 roku stanowiły 2 odrębne jednostki w ramach grupy nazwanej ostrą białaczką z niezidentyfikowanej linii [12], zastąpiono jedną nazwą: ostra białaczka o mieszanym fenotypie (*mixed phenotype acute leukaemia*; MPAL). Następnie ograniczono liczbę antygenów, których obecność może świadczyć o braku specyficzności pochodzenia komórki blastycznej, i odstąpiono od przyporządkowywania poszczególnym antygenom wartości punktowych. Ponadto, pierwszy raz w historii, wzięto pod uwagę zmiany genetyczne, mianowicie wykluczono te białaczki, w których pomimo spełnienia immunologicznych kryteriów MPAL stwierdzono zaburzenia genetyczne charakterystyczne dla podgrup AML z tymi zaburzeniami.

### Ostra białaczka o mieszanym fenotypie – immunologiczne i genetyczne kryteria diagnostyczne

Według kryteriów WHO [27], MPAL można rozpoznać, jeśli w badaniu cytofluorometrycznym badane blasty ujawnią cechy charakterystyczne dla co najmniej 2 spośród niżej wymienionych linii komórkowych:

- 1) linia mieloidalna:
  - dodatnia mieloperoksydaza (w badaniu cytofluorometrycznym, immunohistochemicznym lub cytochemicznym) **lub**
  - cechy różnicowania w kierunku monocytu (co najmniej 2 z spośród następujących markerów: niespecyficzna esteraza, CD11c, CD14, CD64, lizozym),
- 2) linia limfocytu T:
  - cytoplazmatyczne CD3 (w badaniu cytofluorometrycznym z przeciwciałami dla łańcucha epsilon CD3, badania immunohistochemiczne z przeciwciałami poliklonalnymi anti-CD3 mogą wykrywać łańcuchy  $\zeta$ , które nie są specyficzne dla komórek T) **lub**
  - powierzchniowe CD3 (rzadko w MPAL),
- 3) linia limfocytu B (wymagane kilka antygenów):
  - silna ekspresja CD19 z co najmniej jedną silną ekspresją spośród CD79a, cCD22, CD10 **lub**
  - słaba ekspresja CD19 z co najmniej 2 silnymi ekspresjami spośród CD79a, cCD22, CD10.

W klasyfikacji WHO z 2009 r. [22] pacjenci z MPAL zostają podzieleni na 7 podgrup:

- 1) MPAL z t(9;22)(q34;q11.2); geny zaangażowane BCR/ABL1,
- 2) MPAL z t(v;11q23); rearanżacje MLL,
- 3) B-myeloid NOS (*not otherwise specified*; NOS) bez innych cech specyficznych: antygeny B+My, bez BCR/ABL1 i MLL,
- 4) T-myeloid NOS: antygeny T+My, bez BCR/ABL1 i MLL,
- 5) ostra białaczka niezróżnicowana (*acute undifferentiated leukemia*; AUL) – bez ekspresji antygenów charakterystycznych dla linii limfocytarnej lub mielocytarnej,
- 6) „rzadkie typy”, to jest trzyliniowa MPAL My/B/T lub B/T,
- 7) inne ALAL, takie jak np. białaczka lub chłoniak limfoblastyczny z komórek NK.

Z grupy MPAL wykluczono te przypadki ostrych białaczek, w których, mimo że spełniają kryteria WHO, stwierdzono zmiany genetyczne charakterystyczne dla AML, w tym:

- 1) AML z t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (AML1/ETO),
- 2) AML z inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1q22); CBFβ/MYH11,
- 3) ostrą białaczkę promielocytową (*acute promyelocytic leukemia*, APL) z t(15;17)(q22;q12); PML/RARA.

Białaczki te zakwalifikowano do grupy ostrych białaczek szpikowych. W klasyfikacji WHO podkreślono, że przed postawieniem diagnozy MPAL z t(9;22)(q34;q11.2); BCR/ABL1, konieczne jest wykluczenie fazy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (*chronic myeloblastic leukemia*; CML).

## Występowanie MPAL

Częstość występowania MPAL nie jest do końca znana. Zdecydowana większość opublikowanych prac odnosi się do populacji dzieci z BAL wg EGIL, gdzie odsetek występowania wynosi 2–5% [8, 11, 13]. Ponadto liczebność dotychczas opisanych grup wahała się 24–92 pacjentów obserwowanych w okresach 8–21 lat. Pomimo że wszystkie powyższe prace ukazały się po opublikowaniu nowych kryteriów WHO dotyczących klasyfikacji białaczek, większość badaczy nie porównuje kryteriów EGIL z nową klasyfikacją WHO. W pracy Al-Seraihy i wsp. spośród pacjentów z BAL spełniających kryteria EGIL wyodrębniono podgrupę spełniającą również kryteria WHO dla MPAL i porównano te 2 grupy pacjentów. Jednak w pracy tej do grupy MPAL nie włączono dzieci, które według EGIL spełniały jedynie kryteria białaczek z koekspresją, natomiast spełniały kryteria MPAL według WHO (dzieci z koekspresją nie były włączone do analizy) [19]. Z kolei Matutes i wsp. [28] wyselekcjonowali z danych archiwalnych z okresu 15 lat grupę 100 pacjentów spełniających kryteria MPAL. W badaniu tym częstość występowania MPAL określono na 0,5–1% w każdym z ośrodków biorących w nim udział. Wciąż są to jedynie dane szacunkowe oparte na pojedynczych analizach retrospektywnych.

## Zaburzenia genetyczne u dzieci z BAL i MPAL

Obecnie szczególną uwagę poświęca się zmianom genetycznym obserwowanym w chorobach nowotworowych, zwłaszcza w chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego. Wiadomo, że obecność niektórych zmian, takich jak

hiperploidia, ekspresja genu fuzyjnego ETV6-RUNX1 (dawniej TEL/AML1) korelują z lepszą prognozą, natomiast występowanie innych, takich jak genu fuzyjnego BCR/ABL1 czy rearanżacji genu MLL zdecydowanie pogarsza rokowanie. W obowiązujących obecnie protokołach leczniczych badania genetyczne stanowią jeden z zasadniczych elementów podstawowego panelu diagnostycznego, którego wyniki determinują kwalifikację do poszczególnych grup ryzyka i związany z tym dobór intensywności terapii wraz z kwalifikacją do allogenicnej transplantacji komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*; allo-HSCT). We wszystkich pracach opartych na klasyfikacji według EGIL stwierdzono większy odsetek niekorzystnych zmian genetycznych u dzieci z BAL na podstawie EGIL w porównaniu z pozostałymi dziećmi z ostrą białaczką. Jednocześnie we wszystkich pracach dotyczących BAL, jak i MPAL opisywane są zmiany w kariotypie komórek białaczkowych (w ponad 80% przypadków), których znaczenie nie jest poznane ze względu na zbyt małe grupy pacjentów poddanych analizie. W badaniach przeprowadzonych przez Batanian i wsp. [29] oraz Wu i wsp. [24] opisano translokację (6;14) jako charakterystyczną dla MPAL, jednak spostrzeżenie to nie znalazło potwierdzenia w kolejnych pracach.

Zaburzenia genetyczne stanowią nie tylko istotny element diagnostyczny, ale mają również znaczenie prognostyczne. We wszystkich pracach dotyczących BAL i MPAL potwierdzono gorsze rokowanie u pacjentów z ekspresją genu fuzyjnego BCR/ABL1 oraz rearanżacjami genu MLL [28]. W pracy Gerr i wsp. potwierdzono, że pacjenci z ekspresją genu fuzyjnego ETV6/RUNX1 lub trisomią 8 rokowali lepiej niż pozostali [11]. Z kolei Meistríkova i wsp. przeanalizowali częstość ekspresji genów fuzyjnych RUNX1-RUNX1T1, CBFβ/MYH11, PML/RARA, mutacji genu FLT3 i nie wykazali związku żadnej z tych zmian genetycznych z rokowaniem w MPAL [13]. Należy jednak zaznaczyć, że zgodnie z obecnie obowiązującą klasyfikacją WHO, ekspresja RUNX1-RUNX1T1 i PML/RARA stanowi podstawę do wykluczenia z grupy MPAL.

## Pozagenetyczne czynniki rokownicze u dzieci z MPAL

W pracach analizujących wyniki leczenia pacjentów z MPAL badane są również czynniki pozagenetyczne, które mogą mieć znaczenie rokownicze. W ostrej białaczce limfoblastycznej uznanymi czynnikami złej prognozy, oprócz określonych zmian genetycznych (ekspresja genu fuzyjnego BCR/ABL1, rearanżacja genu MLL) oraz immunofenotypu blastów (pro-B ALL) są wiek poniżej 1. roku oraz powyżej 6. roku życia, guz śródpiersia oraz niekorzystna odpowiedź na leczenie (kortykosteroidooporność), M15>5%, M33>0,01%, wysoki poziom minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease*; MRD) w 15. i 78. dobie terapii. Z kolei w ostrej białaczce szpikowej, poza zmianami genetycznymi [30], najważniejszy jest typ według FAB (*French-American-British classification*) oraz odpowiedź na leczenie oceniana w 15. i 28. dobie leczenia. Ocenia się, czy czynniki o uznanym już znaczeniu rokowniczym u pacjentów z ALL i AML można wykorzystać w prognozach również u pacjentów z MPAL, a także poszukuje nowych

czynników mających znaczenie jedynie w tej grupie pacjentów. Badania Matutes i wsp. [31] wykazały, że współwystępowanie antygenów linii mieloidalnej oraz wiek dzieci poniżej 1. rz. są czynnikami pogarszającymi prognozę. Z kolei Gerr i wsp. udowodnili, że u dzieci z MPAL częściej niż przy innych typach ostrej białaczki występuje hiperleukocytoza blastyczna i wyższa jest średnia liczba blastów w krwi obwodowej w chwili rozpoznania. Ponadto u tych pacjentów częściej obserwuje się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego oraz wyższy średni wiek pacjentów [11]. W kilku pracach oceniano również częstość występowania oporności na wstępną kortykosteroidoterapię, która zdaje się występować częściej w tej grupie pacjentów. Xu i wsp. zauważyli, że u pacjentów z ostrą białaczką o niejednoznacznym fenotypie częściej spostrzega się pozaszpikową lokalizację choroby, zwłaszcza w OUN [32].

## Leczenie MPAL

Jeszcze więcej dyskusji niż kryteria diagnostyczne i rokownicze w MPAL wciąż wywołuje sprawa doboru optymalnego leczenia pacjentów z MPAL. Wyniki większości przeprowadzonych dotąd badań zdają się przemawiać za tym, że szanse powodzenia terapii w grupie pacjentów z ostrą białaczką o mieszanym fenotypie są zdecydowanie mniejsze niż w grupie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, a nawet niż w gorzej rokującej ostrej białaczce szpikowej. Dotychczasowe badania dowodzą, że w tej grupie pacjentów odnotowuje się wyższy odsetek niepowodzeń leczenia z powodu oporności na leczenie, wznowy lub oporności na chemioterapię II linii. Większość badań przeprowadzanych do 2008 roku dotyczyła równocześnie dzieci i pacjentów dorosłych, przy czym w niektórych badaniach za dorosłych uznawano pacjentów już powyżej 15. roku życia [16, 18, 31]. Dodatkowo analizowane dotąd grupy dzieci były niewielkie i liczyły zwykle zaledwie 7–8 pacjentów. We wszystkich tych badaniach retrospektywnych nie określono kryteriów doboru terapii. Zwykle pacjenci otrzymywali leki według protokołów stosowanych w leczeniu ALL lub AML obowiązujących w danym okresie. Próby łączenia elementów tych terapii podejmowano już pod koniec lat 90., jednak spostrzegana toksyczność leczenia była zbyt duża i odstąpiono od dalszych eksperymentów z taką terapią [17]. Od roku 2009 ukazało się kilka prac dotyczących dzieci z MPAL, w tym ich leczenia. Analizowane grupy liczyły 24–92 dzieci diagnozowanych i leczonych na przestrzeni aż 8–20 lat [8, 11, 13, 19, 21]. W większości z tych badań stosowano zdefiniowane kryteria doboru terapii, która opierała się na obowiązujących ówczesnie protokołach leczenia ALL i AML. Niestety wszystkie te badania trwały >8 lat, co oznacza różnorodność stosowanych protokołów leczenia i jeszcze większy brak jednorodności w małych grupach pacjentów poddanych analizie. Tylko w jednym badaniu zastosowano terapię hybrydową, tj. złożoną zarówno z elementów stosowanych w leczeniu ALL, jak AML u dzieci [21].

Zdecydowana większość badaczy wskazuje na lepsze wyniki leczenia MPAL prowadzonego według programów terapeutycznych stosowanych w leczeniu ALL [11, 13, 21, 23]. Na ogół uważa się, że w podgrupie MPAL z ekspresją BCR/ABL1 jednocześnie z chemioterapią, z rozważeniem

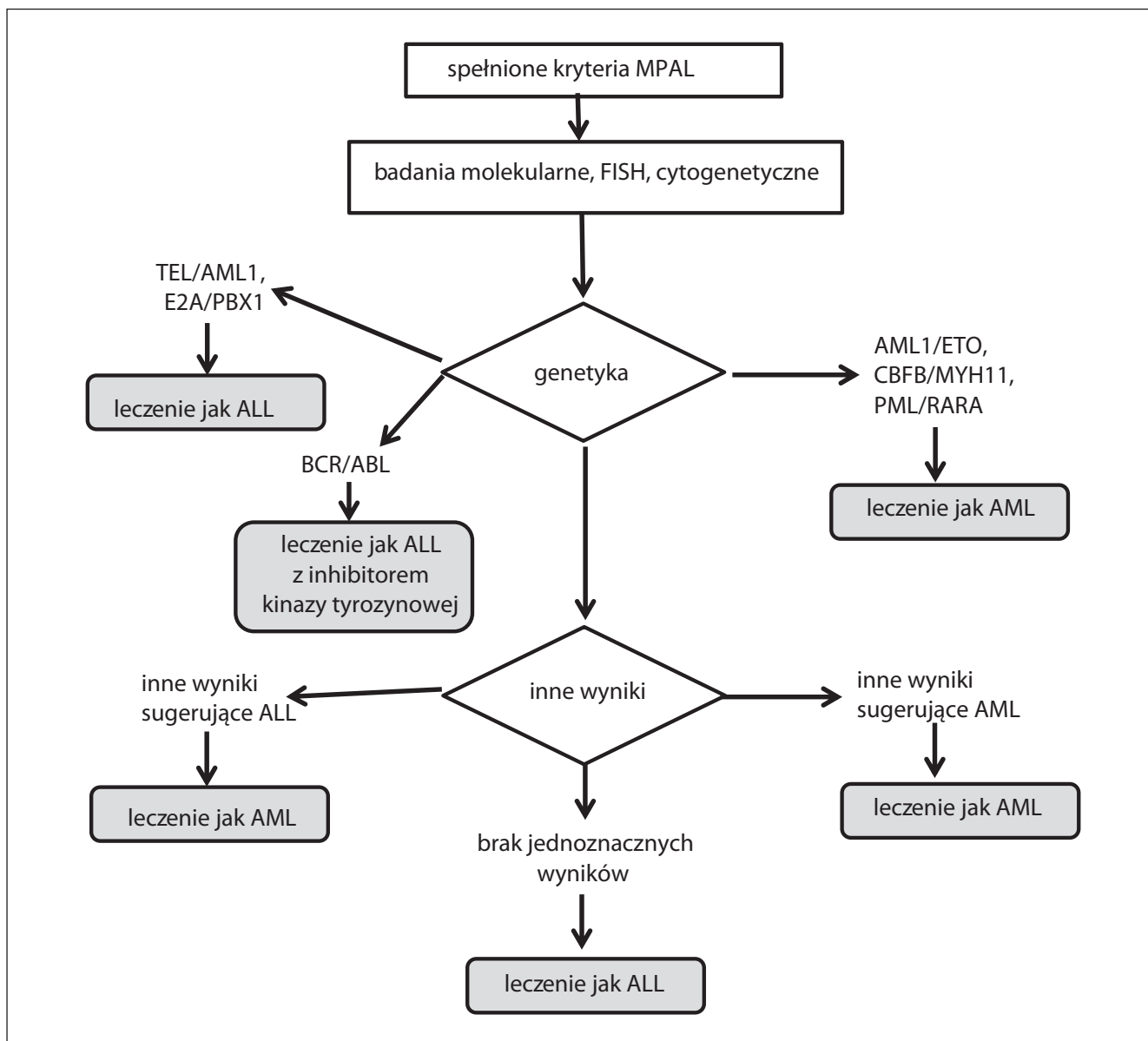
zastosowania terapii hybrydowej, powinno się podawać imatinib i od początku leczenia kwalifikować dzieci do allo-HSCT [11, 13, 19, 23]. Dzieci z MPAL z rearanzacją genu MLL powinny być leczone jak ALL wysokiego ryzyka lub z zastosowaniem terapii hybrydowej z następową allo-HSCT [11, 19]. W leczeniu hybrydowym zaleca się zastosowanie indukcji i konsolidacji remisji jak dla AML, ale z użyciem niższych dawek leków, a następnie w leczeniu podtrzymującym naprzemienne podawanie leków jak w ALL i AML [13, 19]. Zmiana protokołu terapeutycznego ze stosowanego w ALL na stosowany w AML powinna nastąpić w przypadku braku reakcji na leczenie (M3 w 15. dobie, M2/M3 w 33. dobie, *lineage switch* z ALL na AML) [8, 11, 13, 19, 21, 23]. Należy rozważyć zmianę lub intensyfikację leczenia w przypadku M3 w 15. dobie (zmiana protokołu lub kwalifikacja do allo-HSCT). Autorzy podkreślają również ocenę reakcji na leczenie na podstawie wyników oceny poziomu MRD badanej metodą cytofluometryczną. Powinna ona być wykonana w 33. dobie (poziom <1%) oraz po zakończeniu indukcji remisji (poziom <0,01%). Pacjenci z wymienionymi poziomami choroby resztkowej rokują bardzo dobrze, nie jest konieczna intensyfikacja leczenia [8, 13]. W związku z doniesieniami o częstszym występowaniu zajęcia OUN u pacjentów z MPAL niektórzy autorzy zalecają trójlekową profilaktykę OUN łącznie z napromienianiem mózgu [19]. Jednak w związku z możliwością negatywnych odległych następstw tak intensywnej profilaktyki OUN należy rozważyć jej zastosowanie jedynie w grupie dzieci ze wstępnym zajęciem OUN (w obecnie obowiązujących protokołach dla ALL i AML stosuje się dokanałową terapię z użyciem jednego leku, jedynie liczba podań jest zwiększona). Odrębny problem stanowi leczenie dzieci z ostrą białaczką dwuliniową, która obecnie kwalifikowana jest do grupy MPAL. Pomimo zastosowania intensywnej chemioterapii i HSCT większość tych pacjentów umiera z powodu wznowy choroby [10, 11, 33].

Odnosnie do kwalifikacji dzieci z MPAL do allo-HSCT na podstawie powyższych opracowań [8, 11, 13, 19, 21, 23], wydaje się, że zabieg ten powinien być przeprowadzony u wszystkich dzieci z podgrup MPAL BCR/ABL(+) i MLL(+) oraz u niemowląt, a także w przypadku braku lub słabej reakcji na leczenie (M3 w 15. dobie, MRD>1% blastów w 33. dobie) i u dzieci z białaczką dwuliniową. Zabieg ten należy planować również u pacjentów z *lineage switch* w trakcie intensywnego leczenia, którzy rokują najgorzej z całej grupy białaczek o niejednoznacznym fenotypie [34]. U dzieci z MPAL rekomenduje się zastosowanie megachemioterapii w przygotowaniu do allo-HSCT.

## Projekt iBFM AMBI2012

Próbą ujednoczenia podejścia terapeutycznego w grupie dzieci z ostrą białaczką o niejednoznacznym immunofenotypie jest projekt iBFM AMBI2012. Podstawowym celem tego badania jest poprawa wyników leczenia tej populacji pacjentów. W pierwszej fazie badania zbierane są wyniki badań diagnostycznych oraz dane dotyczące rodzaju i przebiegu leczenia. Planuje się zebranie danych dotyczących 200 pacjentów z rozpoznaniem BAL, MPAL, białaczki dwuliniowej lub zmiany immunofenotypu białaczki w trakcie leczenia. Po





Ryc. 1 – Schemat postępowania w przypadku diagnozy MPAL według iBFM AMBI2012

Fig. 1 – Scheme for treatment with diagnosis of MPAL according to iBFM AMBI2012

zakończeniu tej fazy wyniki zostaną podsumowane, tak aby na ich podstawie ustalić jednolity sposób postępowania terapeutycznego w określonych, wyżej wymienionych podtypach ostrej białaczki o niejednoznacznym immunofenotypie. Badania prowadzone w ostatniej dekadzie coraz wyraźniej wskazują na to, że lepsze wyniki leczenia MPAL uzyskiwane są po zastosowaniu programów terapeutycznych takich jak dla ALL [23]. Ponadto z badań tych wynika, że większość pacjentów z MPAL, którzy nie odpowiedzieli na początkowe leczenie jak dla AML, reaguje następnie na leczenie jak dla ALL [8]. Stąd w programie iBFM AMBI2012 zaproponowano algorytm postępowania terapeutycznego w przypadku rozpoznania MPAL, który uwzględnia zacytowane powyżej dotychczasowe spostrzeżenia dotyczące wyników leczenia MPAL (Ryc. 1).

## Podsumowanie

Ostra białaczka o „niejednoznacznym” fenotypie pozostaje istotnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym. Co więcej, wciąż brakuje jednoznacznej definicji tej „niejednoznacznej” choroby. Po wprowadzeniu w 2009 roku przez WHO nowej klasyfikacji chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, która nie uwzględnia stosowanej dotychczas nazwy „ostra białaczka bifenotypowa”, a wyodrębnia „ostrą białaczkę o mieszanym fenotypie”, pojawiła się potrzeba porównania epidemiologii, wybranych markerów biologicznych oraz czynników rokowniczych ostrej białaczki kwalifikowanej jako BAL lub MPAL w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych. Wobec wciąż niejednoznacznych

spostrzeżeń dotyczących programów terapeutycznych oraz niezadowolających wyników leczenia w tej grupie pacjentów wydaje się konieczne prowadzenie dalszych badań dotyczących biologii MPAL oraz prospektywnych badań klinicznych mających na celu optymalizację i standaryzację postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u dzieci z MPAL.

### Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

### Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

### Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Fialkow PJ, Singer JW, Adamson JW, et al. Acute nonlymphocytic leukemia: heterogeneity of stem cell origin. *Blood* 1981;57:1068-1073.
- [2] McGraw TP, Folds JD, Bollum FJ, Sass SA. Terminal deoxynucleotidyl transferase-positive acute myeloblastic leukemia. *Am J Hematol* 1981;10:251-258.
- [3] Greaves MF. "Target cells", cellular phenotypes, and lineage fidelity in human leukemia. *J Cell Physiol* 1982;1:113-125.
- [4] Perentesis J, Ramsay N, Brunning R, et al. Biphenotypic leukemia: immunologic and morphologic evidence for a common lymphoid-myeloid progenitor in humans. *J Pediatr* 1983;102:63-67.
- [5] Ru YX, Wang HJ, Yang BX, et al. The ultrastructure of hybrid acute leukemia: a study of 15 cases. *Ultrastruct Pathol* 2005;29:341-347.
- [6] Mirro J, Zip TF, Pui CH, et al. Acute mixed lineage leukemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance. *Blood* 1985;66:1115-1123.
- [7] Nachman J. Apples and oranges: mixed lineage acute leukemia. *Blood* 2009 May;113:5036.
- [8] Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2009;113:5083-5089.
- [9] Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 2009;94:891-893.
- [10] Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia* 2007;21:2264-2270.
- [11] Gerr H, Zimmermann M, Schrappe M, et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 2010;149:84-92.
- [12] Bain BJ, Barnett D, Linch D, et al. Revised guideline on immunophenotyping in acute leukemias and chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Lab Haematol* 2002;24:1-13.
- [13] Mejstrikova E, Volejnikova J, Fronkova E, et al. Prognosis of children with mixed phenotype acute leukemia treated on the basis of consistent immunophenotypic criteria. *Haematologica* 2010;95:928-935.
- [14] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
- [15] Pui CH, Raimondi SC, Head DR, et al. Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* 1991;78:1327-1337.
- [16] Buccheri V, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Lineage commitment in biphenotypic acute leukemia. *Leukemia* 1993;7:919-927.
- [17] Bene MC, Castoldi G, Knapp M, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias - European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
- [18] Killick S, Matutes E, Powles RL, et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 1999;84:699-706.
- [19] Al-Seraihy AS, Owaidah TM, Ayas M, et al. Clinical characteristics and outcome of children with biphenotypic acute leukemia. *Haematologica* 2009;94:1682-1690.
- [20] Owaidah TM, Al Beihany A, Iqbal MA, Elkum N, Roberts GT. Cytogenetics, molecular and ultrastructural characteristics of biphenotypic acute leukemia identified by the EGIL scoring system. *Leukemia* 2006;20:620-626.
- [21] Park JA, Ghim TT, Bae K, et al. Stem cell transplant in the treatment of childhood biphenotypic acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:444-452.
- [22] Frater J, Yaseen N, Peterson L, Tallman MS, Goolsby CL. Biphenotypic acute leukemia with coexpression of CD79a and markers of myeloid lineage. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:356-359.
- [23] Konatkowska B, Wachowiak J, Derwich K, et al. Retrospektywna ocena wyników leczenia dzieci z ostrą białaczką bifenotypową i ostrą białaczką z koekspresją determinant z linii limfoidalnej i mieloidalnej w latach 1995-2005 w materiale PPGLBC. *Acta Haematol Pol* 2005;36:161-162.
- [24] Wu SQ, Kuo J, Chen XR, Chen SA, Quinn JJ. Translocation (6;14) in childhood acute mixed lineage leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;141:178-179.
- [25] Kalina T, Vaskova M, Mejstrikova E, et al. Myeloid antigens in childhood lymphoblastic leukemia: clinical data point to regulation of CD66c distinct from other myeloid antigens. *BMC Cancer* 2005;5:38.
- [26] Mejstrikova E, Kalina T, Trka J, et al. Correlation of CD33 with poorer prognosis in childhood ALL implicates a potential of anti-CD33 frontline therapy. *Leukemia* 2005;19:1092-1094.
- [27] Swerlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, 2008.
- [28] Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011;117:3163-3171.

- 
- [29] Batanian JR, Dunphy CH, Gale G, Havlioglu N. Is t(6;14) a non-random translocation in childhood acute mixed lineage leukemia? *Cancer Genet Cytogenet* 1996;90:29–32.
- [30] Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187–3205.
- [31] Matutes E, Morilla R, Farahat N, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica* 1997;82:64–66.
- [32] Xu XQ, Wang JM, Lu SQ, et al. Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *Haematologica* 2009;94:919–927.
- [33] Derwich K, Sedek L, Meyer C, et al. Infant acute bilineal leukemia. *Leuk Res* 2009;33:1005–1008.
- [34] Rossi JG, Bernasconi AR, Alonso CN, et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: an unusual event with poor outcome. *Am J Hematol* 2012;87:890–897.