

**Kontynuacja programu kontroli jakości w diagnostyce ostrej białaczki u dzieci na lata 2013 - 2015, w tym:**

- ✓ ocena monitorowania minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej,
- ✓ ocena wyników leczenia z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej.

**Cele:**

Poprawa wyników leczenia dzieci z ostrą białaczką.

Zmniejszenie toksyczności i późnych następstw leczenia.

Zredukowanie kosztów leczenia

Zmniejszenie liczby błędów diagnostycznych, zwiększenie precyzji klasyfikacji poszczególnych pacjentów do grup ryzyka.

Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej za pomocą metody 8-kolorowej cytometrii przepływowej jako niezależnego czynnika prognostycznego

Wprowadzenie oceny bardzo wczesnej odpowiedzi na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej w 15 dniu chemioterapii poprzez monitorowanie minimalnej choroby resztkowej do stratyfikacji leczenia wg kryteriów ustalonych przez grupy ALL-IC i BFM.

Poprawa wyników leczenia dzieci z nawrotem ostrej białaczki limfoblastycznej.

Monitorowanie wyników leczenia ostrej białaczki u dzieci w oparciu o europejskie standardy opieki nad dziećmi z chorobami nowotworowymi

**Opis programu:**

Od 2002 r. dzieci z ALL w Polsce leczone są wg protokołu ALL-IC BFM 2002, w którym podział pacjentów do grup ryzyka oparty jest wyłącznie na kryteriach klinicznych i genetycznych. Ze względu na relatywnie wysoki koszt i brak bazy laboratoryjnej w protokole tym nie monitorowano MRD. Pomimo tego, że globalnie protokół ALL-IC BFM 2002 okazał się wielkim sukcesem, ewidentnie system kwalifikacji do grup ryzyka wymaga optymalizacji. W grupie niskiego ryzyka 4-letnie przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) sięga 85%, co oznacza, że u około 10% pacjentów leczenie nie było wystarczająco agresywne. Większość tych pacjentów można by zidentyfikować dzięki monitorowaniu MRD. W grupie pośredniego ryzyka 4-letni EFS osiągnął 77%, co oznacza, że większość spośród tych pacjentów nie musi być leczonych agresywnie, a jedynie 15-20% wymaga intensyfikacji leczenia. EFS 4-letni w grupie wysokiego ryzyka kształtuje się na poziomie 58%. W protokole niemiecko-włoskim BFM/AEIOIP 2000 zastosowanie MRD do stratyfikacji leczenia przy podobnych schematach chemioterapii pozwoliło na uzyskanie wyższych wskaźników EFS w każdej z grup ryzyka. Dlatego grupa ALL-IC podjęła decyzję o wprowadzeniu MRD jako elementu kwalifikacji do grup ryzyka w nowym programie ALL-IC BFM 2009. Technika wybraną do monitorowania MRD w ALL-IC BFM 2009 jest wieloparametryczna cytometria przepływowa.

## **Działania do realizacji w latach 2013 - 2015.**

1. Prowadzenie Centralnej weryfikacji badań immunofenotypu oraz badań cytogenetycznych, w tym:

- ✓ Cytomorfologii (w tym barwienie preparatów i koszty podróży przedstawicieli ośrodków),
- ✓ Immunofenotyp (w tym koszty podróży przedstawicieli ośrodków),
- ✓ Cytogenetyka (w tym barwienie preparatów i koszty podróży przedstawicieli ośrodków),
- ✓ Przesyłanie preparatów do badań,
- ✓ Organizacja sesji weryfikacyjnych z udziałem przedstawicieli 14 ośrodków diagnostycznych (w tym koszty podróży, koszty sesji weryfikacyjnej dla każdej dziedziny diagnostycznej 2 x w roku z udziałem przedstawicieli 14 ośrodków diagnostycznych).

2. Monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ALL:

- ✓ Ustalenie immunofenotypu białaczkowo - swoistego za pomocą techniki 8-kolorowej cytometrii przepływowej (w tym 20 pacjentów po wznowie białaczki),
- ✓ Ocena minimalnej choroby resztkowej w 15 dniu chemioterapii,
- ✓ Ocena minimalnej choroby resztkowej przy zakończeniu leczenia indukującego remisję w ostrej białaczce limfoblastycznej w 33 i 12 tygodniu chemioterapii,
- ✓ Ocena minimalnej choroby resztkowej po wznowie ostrej białaczki limfoblastycznej.

3. Prowadzenia centralnej bazy danych dla ALL, w tym:

- ✓ Zatrudnienie Menadżerów Danych (1 menadżer w ośrodku prowadzącym bazę danych oraz osoby zbierające i segregujące dane w poszczególnych ośrodkach leczących),
- ✓ Opracowania statystyczne (analiza czasów przeżycia, zdarzeń niepożądanych),
- ✓ Obsługa administracyjna,
- ✓ Koszty oprogramowania, sprzętu (cena jednostkowa poniżej 3 500 zł),
- ✓ Koszty podróży (związanych wyłącznie ze współpracą z ośrodkami).

4. Prowadzenie centralnej bazy danych dla AML, w tym:

- ✓ Zatrudnienie Menadżera Danych (1 menadżer w ośrodku prowadzącym bazę danych),
- ✓ Opracowania statystyczne (analiza czasów przeżycia, zdarzeń niepożądanych),
- ✓ Koszty obsługi administracyjnej,
- ✓ Koszty oprogramowania, sprzętu (cena jednostkowa poniżej 3 500 zł),
- ✓ Koszty podróży (związanych wyłącznie ze współpracą z ośrodkami).

6. Prowadzenie centralnej bazy danych dla nawrotów ostrej białaczki limfoblastycznej, w tym:

- ✓ Zatrudnienie Menadżera Danych (1 menadżer w ośrodku prowadzącym bazę danych),
- ✓ Opracowania statystyczne (analiza czasów przeżycia, zdarzeń niepożądanych),
- ✓ Koszty obsługi administracyjnej,
- ✓ Koszty oprogramowania, sprzętu (cena jednostkowa poniżej 3 500 zł),
- ✓ Koszty podróży (w tym związanych ze współpracą z ośrodkami).

7. Monitorowanie wyników leczenia ostrej białaczki u dzieci w oparciu o europejskie standardy opieki nad dziećmi z chorobami nowotworowymi.

**Miernikami efektów realizacji programu będą :**

- ✓ Ocena odsetka zmian pierwszej diagnozy.
- ✓ Ocena odsetka zmian stratyfikacji pacjentów do grup ryzyka.
- ✓ Ocena efektywności leczenia
- ✓ Ocena liczby pacjentów u których konieczna była zmiana grupy stratyfikacyjnej

- ✓ Ocena bardzo wczesnej odpowiedzi na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej w 15 dniu chemioterapii poprzez monitorowanie minimalnej choroby resztkowej przy pomocy wcześniej zidentyfikowanych immunofenotypów białaczkowo-swoistych – u około 40% dzieci nie powinno być choroby resztkowej w 15 dniu leczenia. W tej grupie pacjentów możliwe jest wyleczenie praktycznie wszystkich dzieci
- ✓ Ocena minimalnej choroby resztkowej przy zakończeniu leczenia indukującego remisję w ostrej białaczce limfoblastycznej tj. w dniu 33 i 12 tygodniu chemioterapii – pozwoli to na wyodrębnienie grupy pacjentów niskiego ryzyka, u których nie stwierdza się MRD w obu badanych punktach czasowych (5-letnie ryzyko wznowy – 2%); grupy wysokiego ryzyka z pośrednimi (10-3) bądź dużymi (10-2) wartościami MRD w obu punktach (5-letnie ryzyko wznowy – 80%); pozostali pacjenci utworzą grupę pośredniego ryzyka (5-letnie ryzyko wznowy – 23%).
- ✓ Ocena minimalnej choroby resztkowej przy zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej – choroba resztkowa jest obecna u około 10% pacjentów przy zakończeniu leczenia.