

JERZY HOŁOWIECKI, ALEKSANDRA HOŁOWIECKA*

Ostre białaczki szpikowe – 2009

Acute myeloid leukemia – 2009

Centrum Onkologii Instytut M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
Oddział w Gliwicach. Pododdział Transplantacji Szpiku KOKD,
*Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej

STRESZCZENIE

Ostre białaczki szpikowe mają pewne wspólne cechy kliniczne, w rzeczywistości stanowią jednak grupę chorób różniących się zmianami cytogenetycznymi i molekularnymi. Skutkiem tego są różne przebiegi kliniczne i co za tym idzie różne rokowanie. W oparciu o badania cytogenetyczne wyróżnia się 3 grupy o stopniu ryzyka określanym jako: 1. korzystne, 2. pośrednie i 3. niekorzystne. W obrębie poszczególnych podgrup ujawnia się dalsze zróżnicowanie w oparciu o badania cech molekularnych. W grupie korzystnego ryzyka np. gorsze rokowanie mają chorzy z mutacją c-KIT, a w grupie ryzyka pośredniego chorzy z obecnością FLT3-ITD+, natomiast korzystniejsze jest rokowanie w postaciach bez mutacji FLT3-ITD, ale z obecnością mutacji NPM1 i CEBPA. Nowa klasyfikacja WHO 2008 uznaje nowe jednostki AML z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, takie jak t(6:9), inv (3) lub t(3:3), t (1:22) oraz postacie ze zmianami w 11q23. Uznano też status odrębności dla odmian z mutacjami NPM1 i CEBPA. Lepsza stratyfikacja grup ryzyka daje większą szansę na opracowanie skutecznego leczenia. Przykładem jest sukces zachowawczego leczenia białaczki promielocytowej t(15:17) wyleczalnej w ponad 80%. W dalszych badaniach klinicznych jak również w warunkach dobrej praktyki medycznej konieczne jest obecnie badanie cytogenetyczne i molekularne wszystkich chorych z AML przy rozpoznaniu i dążenie do zróżnicowanego leczenia dostosowanego do stopnia ryzyka genetycznego, ryzyka związanego ze stanem pacjenta oraz procedurą np. przeszczepieniem szpiku. Takie podejście jest też niezbędne dla rozwinięcia leczenia lekami ukierunkowanymi na zmiany molekularne np. inhibitorami kinazy FLT3, transferazy ferrezylowej i kinaz tyrozynowych, czy też przeciwciałami monoklonalnymi i immunokoniugatami.

SŁOWA KLUCZOWE: Ostra białaczka szpikowa – AML – Leczenie dostosowane do ryzyka

SUMMARY

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of diseases with some common clinical features but in fact different in terms of cytogenetic and molecular characteristics. This results in different clinical course and prognosis. Based on the cytogenetic 3 subgroups of AML have been recognized with: 1. favorable-, 2. intermediate- and 3. poor risk. Within particular cytogenetic risk groups a further molecular investigations are revealing more detailed sub-stratification with prognostic diversification. In the favorable risk group the presence of c-KIT mutation has an adverse impact on prognosis. In the intermediate risk group the FLT3-ITD mutation (present in 30%) correlates with higher relapse rate in contrary to patients who are FLT3-ITD.(–) but present with NPM1 and CEBPA mutation who have a relatively better prognosis. The updated

WHO classification of malignant diseases–2008 has included to the group of AML with recurrent cytogenetic features 5 new subtypes with: t(6:9), inv (3) / t(3:3), t(1:22) and aberrations in 11q23. In addition to this group another 2 subtypes defined on molecular level; the NPM1 and CEBPA mutations were also provisionally included.

A more accurate risk categorization is crucial for elaboration of more effective treatment of AML This is illustrated with unequivocal success of risk adopted protocols for t(15:17) positive promyelocytic leukemia with 84% of 5-y overall survival, without HSCT.

Therefore, in patients with AML both cytogenetic and molecular characteristics should be performed at diagnosis and the optimal treatment should be chosen adopted to 1. the genetic risk profile, 2. the age and co-morbidity of the patient and 3. procedure related risk in case of HSCT.

Such approach is necessary also for therapy based on molecular targeted drugs like inhibitors of FLT3-kinase, farnesyl transferase inhibitors–FTI, tyrosin- and serin-kinase blockers, as well as for treatments with monoclonal antibodies or immune-coniugates

KEY WORDS: AML – Risk adopted treatment

Białaczki są nowotworami wywodzącymi się ze wczesnych stadiów rozwojowych hematopoezy, które dominują w szpiku i w krwi, mogą też tworzyć nacieki w różnych narządach. Początkowo były traktowane, jako jedna choroba z powodu wspólnego objawu jakim jest znacznie podwyższona leukocytoza. Dlatego R.Virchoff, w pierwszych w pierwszych opisach chorych na białaczki z 1845 r., użył określenia „choroba białej krwi”. Z czasem, zaczęto wyróżniać coraz więcej typów białaczek, pochodzących z układu granulocytowego lub limfocytowego.

Występowanie. W Europie częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową (skrót: AML, o.b.s., MLA, ANLL) są oceniane odpowiednio na 5–8 i 4–6/100 000 mieszkańców/rok [1]. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia.

Etiopatogeneza białaczek nie jest jeszcze wyjaśniona. Klon białaczkowy powstaje najpewniej w wyniku skojarzonych zmian w genach regulujących proliferację, różnicowanie i dojrzewanie komórki macierzystej lub wczesnych progenitorów hematopoezy. Powoduje to zmiany wrażliwości na czynniki regulujące, zmiany w cytokinetyce, metabolizmie i strukturze antygenowej komórek białaczkowych. Tłumaczy to duże różnice indywidualne nawet w obrębie tego samego typu białaczki, co określa się mianem heterogenności.

Przyczyny transformacji białaczkowej i rozwinięcia się choroby są złożone. Należy wziąć pod uwagę 1) czynniki zewnętrzne mogące powodować mutacje genów (karcinogeny, wirusy itp), oraz 2) czynniki osobnicze, takie jak osłabienie komórkowych mechanizmów kontroli proliferacji (np.białko p53) oraz układów kontroli immunologicznej. Najbardziej rozwinięta jest koncepcja tzw. onkogenów (onc - genów), czyli zmienionych genów kodujących wytwarzanie receptorów, przekaźników sygnałów i czynników regulujących proliferację. Odgrywają one decydującą rolę w sterowaniu dzieleniu się komórek, ich różnicowania i dojrzewania. Chodzi tu o komórkowe geny kodujące tworzenie się receptorów błonowych dla cytokin regulujących hematopoezę, dla retinoidów oraz dla przekaźników sygnałów (np. geny dla kinazy tyrozynowej, czy

transferazy ferryzylowej). Geny te nazywa się komórkowymi onkogenami lub proto-onkogenami, gdyż potencjalnie mogą one być zaangażowane w proces onkogenezy.

Obecnie znana jest lokalizacja wielu onkogenów w chromosomach. Wiadomo też, że miejsca zmian w chromosomach typowe dla niektórych białaczek pokrywają się z lokalizacją ważnych onkogenów, Część z nich jest uwzględniana w nowych klasyfikacjach WHO [2].

Podział ostrych białaczek szpikowych –AML

Wszelkie podziały są uproszczeniem opartym na uwzględnianiu najważniejszych cech wspólnych, trzeba jednak pamiętać, że w poszczególnych przypadkach białaczek charakterystyka może być unikalna. Zespół WHO wprowadził w 2001 roku podział, który w 2008 roku został uaktualniony [2]. Za graniczną wartość blastozy w szpiku powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej MDS zalecono przyjąć 20%, a nie 30%. Jeśli stwierdzi się zmiany cytogenetyczne t(15;17), inv (16) i t (8:21) to jest to wystarczające do rozpoznania. Wg nowej klasyfikacji większość ostrych białaczek szpikowych można już sklasyfikować na podstawie powtarzających się zmian genetyczno-molekularnych. Z pozostałych wydzielono białaczki związane z MDS oraz białaczki po wcześniejszej chemio-radioterapii, a reszta jest nadal roboczo klasyfikowana z pomocą kryteriów FAB jako „ostre białaczki szpikowe bez innej specyfikacji niż morfologiczna” (angielskie; AML-no other specification). Zaleca się jednak używać termin opisowy, a nie symbole FAB..

Podział ostrych białaczek szpikowych wg WHO 2008 [2].

I. Białaczki ostre szpikowe – skrót AML.

1. Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi – wyosobnione z całej grupy FAB .

1.1 AML z t(8:21) (q22;q22) ; (RUNX1:RUNX1T1)

1.2 AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)

1.3 Ostra białaczka. promielocytowa -APL z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR α)

Dla rozpoznania ww. podtypów wystarcza stwierdzenie zmian cytogenetycznych, niekonieczne jest wykazanie > 20% blastów w krwi lub w szpiku.

1.4 AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)

1.5 AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)

1.6 AML z inv(3)(q21;q26.2) / t(3:3)(q21q26.2);(RPN1-EV11)

1.7 AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)

1.7 AML mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008)

1.8 AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008)

2. AML związane z MDS

3. AML związane z wcześniejszą chemio/radioterapią

4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna – NOS

4.1. Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (wg FAB –M0)

4.2. Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (wg FAB M1)

4.3. Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (wg FAB M2)

- 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (wg FAB M4)
- 4.5. Ostra białaczka monocytowa (wg FAB M5)
- 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (wg FAB M6)
- 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (wg FAB M7)
- 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
- 4.9. Ostra panmielozą z mielofibrozą.
5. Mięsak mieloidalny-Myeloid sarkoma.
6. AML związane z zespołem Downa.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne [1, 3].

Badanie histopatologiczne wycinka kości pobranego trepanem może być potrzebne w celu oceny tzw. komórkowości szpiku, określenia zmian w zrębie i w przypadku niemożności uzyskania treści szpikowej biopsją ssącą. Jest wymagane w niektórych badaniach klinicznych, ale nie jest uwzględnione w podstawowych zaleceniach (ESMO, NCCN [1, 3]).

Badania immunologiczne [5]. W przypadkach uznanych za nieodróżnicowane metodami morfo-cytochemicznymi, dla ustalenia rozpoznania AML pomocne jest wykrycie metodą cytometrii przepływowej mieloperozydazy lub co najmniej 2 antygenów linii mielo-monocytowej [3] CD33, CD13, CD117, CD65, CD15; CD14, CD64, ewentualnie glikoforyny A (erytroleukemia) lub CD41, CD42 i CD61 (linia megakariocytowa).

Badania cytogenetyczne i molekularne [1, 3, 4] mają coraz większe zastosowanie do ustalenia rozpoznania, określenia stopnia ryzyka oraz śledzenia choroby resztkowej jako wskaźnika efektywności leczenia. Aktualnie ważne są badania: 1) zmian dotyczących core binding factor –CBF, tj. czynnika aktywującego transkrypcję genów kodujące receptory dla hematopoetycznych czynników wzrostu [II,A]^{**}. 2) Translokacje dotyczące genów związanych z receptorem dla retinoidów. 3) Translokacje dotyczące koaktywatorów transkrypcji. Tylko dobrze potwierdzone klinicznie zmiany są uwzględniane w klasyfikacji WHO.

Grupy ryzyka

Najbardziej udokumentowany wpływ na wyniki leczenia mają a) zmiany cytogenetyczne i molekularne, b) cechy biologiczne chorego (wiek, współistniejące choroby), c) inne cechy takie jak np. obecność genów oporności wielolekowej. Na podstawie cech cytogenetycznych [6,7] wyróżniono 3 grupy ryzyka (Tabela 1): 1. Grupa ryzyka określonego jako korzystne [dowody kategorii II,A (wg 1)], 2. Grupa ryzyka pośredniego. 3. Grupa wysokiego ryzyka.

*W klamrach podawane są: poziom dowodu I-V i siła rekomendacji A- D; wg kryteriów American Society of Clinical Oncology.

Tabela 1. Grupy ryzyka określonego na podstawie zmian cytogenetycznych.**Table 1.** Cytogenetic risk groups; 1. favourable, 2. intermediate, 3. poor risk.

Zmiana cytogenetyczna	Geny fuzji	Częstość występowania		Czynniki dodatkowe obciążające Ryzyko (częstość)
		Dorośli	Dzieci	
1. Stopień ryzyka „korzystny”				
t(8;21)(q22;q22) w 70% dodatkowe zmiany: -y/-x, del(9q), +8; nie obciążające rokowania	AML1(RUNX1)/ /ETO(CBFA2T1)	7%, zwykle <55 lat	12%	FLT3 ITD (9%), mutacje KIT ekson 17 (u 6–33%), KIT ekson 8 (u 4–15%) i KIT Asp815 (11%), zmiany złożone.
inv(16)(p13;q22) i t(16;16)(p13;q22) w 30% dodatkowe zmiany: +22 (poprawia rokowanie), +8, del(7q), +21	CBFbeta/MYH11	8%, głównie <45 lat	12%	FLT3 ITD (7%), mutacje KIT ekson 8 (u 13–24%), KIT Asp815 (8%), ekson 17 (8–16%)
t(15;17)(q22;q12–21) u 30% dodatkowo +8, +8q warianty: t(11;17)(q23;q12-21), t(5;17)(q32;q12-21), t(11;17)(q13;q11), Dup(17)(q21,3q23)	PML/RAR α PLZF-RAR α NMP:RAR α NuMA1:RAR α	<15%, najczęściej <45 lat rzadkie	7%	FLT3 ITD (37%) jw.
2. Ryzyko „pośrednie”				
Kariotyp normalny w 15% mutacje genu CEBPA na 19q13.1- korzystna,		15–20%	15%	FLT3 ITD (33%), MLL PTD (10%), nadekspresja BALC na 8q22,3.
trisomia +8*		10%	rzadko	FLT3 ITD (28%)
+6, +11, +13, +21, +22, -Y, Tu wg MRC zalicza się też inne zmiany numeryczne niż w grupie o korzystnym i złym rokowaniu				FLT3 ITD (20-30%)
3. Ryzyko „wysokie”				
Zmiany zaliczane przez część autorów do ryzyka „pośredniego”, a przez innych do „wysokiego”,				
zmiany w 11q23*: del(11q)* Częste warianty: t(11:19)(q23;p13.1)* t(6:11)(q27;q23)* t(9:11)(q22;q23)* t(4:11)(q21;q23)* t(11:19)(q23;p13.3)*	MLL MLL/ELL MLL/AF9 MLL/AF4 MLL/ENL	<7%	>50% nie- mowlących 7%	FLT3ITD Często FLT3ITD
del(7q)* del(9q)*				

zmiany kompleksowe w liczbie 3–5*[#]				
Zmiany zaliczane do wysokiego ryzyka zarówno wg zaleceń amerykańskich jak i brytyjskiej MRC:				
-7		<10% (częstość rośnie>45 lat)	10%	FLT3ITD (7%), Oporność wielolekowa MDR
-5 lub del(5q)*		<10% (częściej >45 lat)	Rzadko	Oporność wielolekowa MDR
t(3:3)(q21;q26) inv(3)(q21;q26)	MDS1/EVII lub aberantny EVII	<5%	3%	FLT3ITD (17%)
t(6:9)(p23;q34)	DEC/CAN	<1%	Rzadka	Inv(3)(q21;q26)
zmiany kompleksowe[#] w liczbie >5				
Inne: zmiany 20q, 21q, t(9:22), zmiany w 17p				

Uwaga: Przedstawiona klasyfikacja grup ryzyka uwzględnia głównie zalecenia grupy brytyjskiej MRC i amerykańskich SWOG, CALGB oraz innych w USA. Opracowano w oparciu o: Wilmann Ch i wsp. 2004, Bloomfield CD i wsp. 1996, Slovak ML i wsp. 2000, Grimwade D i wsp. 2001, Smith MA i wsp. 1996, Mrozek Ki wsp. 2005 i 2006, Radmacher M i wsp. 2006, Bullinger i wsp. 2004

Legenda: [#] zmiany kompleksowe nie obejmują t(8:21), t(15:17), inv(16) i t(9:11)

* zmiany zaliczane do grupy wysokiego lub pośredniego ryzyka.

Jest równocześnie coraz więcej dowodów ważności innych zmian na poziomie molekularnym. W grupie tzw. „korzystnego ryzyka” stwierdzenie mutacji genów receptora dla c-KIT [8] ma niekorzystny wpływ na rokowanie, chociaż nie jest to jeszcze powszechnie uznane. Występuje ona u 23% chorych z t(8:21) i stosunkowo często kojarzy się z mutacją FLT3 [7].

W grupie ryzyka pośredniego, do której należą postaci z normalnym kariogramem, rosnące znaczenie ma badanie FLT3, tj. kinazy terozynowej receptora klasy III występującego na wczesnych progenitorach hematopoezy i związanego z proliferacją i regulacją apoptozy. W genie kodującym FLT3 pojawiać się może tzw. wewnętrzna tandemowa duplikacja (FLT3ITD). Występuje ona u 30% chorych z grupy pośredniego ryzyka i niekorzystnie wpływa na rokowanie; występują bowiem częste nawroty [9–11]. Wśród pozostałych 70% chorych z pośrednim stopniem ryzyka z FLT3ITD(–), korzystniejsze rokowanie mają chorzy z obecnością mutacji NMP1 [12–13] i CEBPA [14, 15], uznanych prowizorycznie w nowej klasyfikacji WHO za odrębne postaci AML.


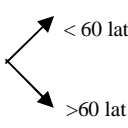
Zmiany w FLT3 podobnie jak w c-KIT należy więc traktować jako pomocnicze wskaźniki ryzyka przy planowaniu leczenia chorych z grup ryzyka pośredniego i korzystnego określonego cytogenetycznie. Wymaga to jednak dalszych badań. Intensywnie badany jest też wpływ wielu innych zmian wliczając w to badania metodą mikro-macierzy [16] i badania mikro-RNA [17, 18].

Ogólne zasady postępowania i leczenia

Postępowanie powinno uwzględniać współczesne możliwości diagnostyki, przewidywania ryzyka oraz wszystkie opcje leczenia, co można ująć w formie algorytmu, który trzeba stale aktualizować. Zakres badań zależy od tego czy pacjent jest leczony w ramach kontrolowanego badania klinicznego czy też procedury przyjętej za standardową, która uwzględnia zazwyczaj tylko postępowanie silnie rekomendowane w oparciu o racjonalne dowody kategorii II, A (wg kryteriów American Society of Clinical Oncology; poziom dowodu I–V, siła rekomendacji A–D).

Program leczenia powinien być zaplanowany możliwie jak najwcześniej z uwzględnieniem stanu biologicznego oraz stopnia ryzyka. Należy ustalić czy jego intencją jest wyleczenie czy tylko pewne wydłużenie i poprawa jakości życia. Roboczo przyjmuje się następujące zasady.

Tabela 2. Algorytm postępowania w ostrych białaczkach.
Table 2. Management of acute leukemia – general design

Lekarz rodzinny	Ośrodek onk-hematologiczny	Rozpoznanie -minimalne kryteria	Zróżnicowane leczenie indukujące / konsolidujące	Zróżnicowane leczenie po konsolidacji dla stopnia ryzyka -R
Przyczyny zgłoszenia: infekcje, plamica krwotoczna, bole kości, leukocytoza, zmiany w obrazie krwi, anemia.	Rozpoznanie, czynniki ryzyka. [^] Morfologia krwi, rozmaz MGG, płytki, PT, PTT, fibrynogen. B.szpiku* cytologiczne i cytogenetyka. Immunofenotypizacja i b. cytochemiczne. B. molekularne: NPM1, FIT3-ITD, c-Kit. Materiał na PCR (bcr/abl, Pml/rarA) B. płynu mózgowo-rdzeniowego** B. USG serca (gdy uzasadnione klinicznie) Jeśli uzasadnione klinicznie: Badanie HLA rodzeństwa. Rozważyć alternatywnego dawcę szpiku***	Ostra białaczka szpikowa AML gdy -Myeloperoksydaza + -Esterazy+ -Immunofenotyp:2 />2 markery mieloidalne 	B. Promielocytowa (t(15:17), pml/rarA+) 	➤ R wysokie ➤ R korzystne ➤ R korzystne ➤ R pośrednie ➤ R wysokie
		Ostra białaczka limfoblastyczna-ALL gdy: -Immunofenotyp::2 />2 markery linii limfocytowej, -Tdt +	Postępowanie opisano w opracowaniach o ALL	

[^]badania rekomendowane wg dowodów kategorii 2A,

*>20 blastów.

**gdy są objawy neurologiczne.

***gdy stan biologiczny i wiek pozwalają na leczenie przeszczepem, gdy dodatkowo ryzyko wysokie-rozważyć wszczęcie poszukiwania alternatywnego dawcy.

1. Od początku odmienny jest program leczenia białaczki promielocytowej z t(15:17) [II,A]. Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania pochodnej kwasu retinowego – ATRA (all trans retinoid acid, Vesanoïd 45 mg/m² p.o. w dniach od pierwszego do 30-go), która promuje dojrzewanie promielocytów i zapobiega zespołowi wykrzepiania wewnątrznaczyniowego – DIC, powodowanego ich rozpadem. Następnie dołącza się chemioterapię antracykliną: Idarubicyna 12 mg/m² lub Daunorubicyna 45 mg/m² w dniach 2, 4, 5, 8 [19, 20]. Ostatnio u chorych z leukocytozą powyżej 10 G/l (grupa zwiększonego ryzyka) zaleca się dodatkowe leczenie z użyciem Ara-C [21].

Po stwierdzeniu CR, potwierdzonej zniknięciem onkogeny PML/RAR alfa stosuje się konsolidację [II A] opartą na podaniu w kolejnych 3 miesiącach 3 następujących kursów leczenia: a) Daunorubicyna 30 mg/m²/d lub Idarubicyna 5 mg/m²/d w dniach 1-4, b) Mitoksantron 10 mg/m²/d w dniach 1-5, c) Daunorubicyna 60 mg/m²/d lub Idarubicyna 12 mg/m²/d przez 1 dzień. Następnie podaje się leczenie podtrzymujące: 6 merkaptopuryna 90 mg/m²/dzień p.o., Metotreksat 15 mg/m² 1 × w tygodniu p.o., ATRA 45 mg/m²/d p.o. przez kolejne 15 dni co 3 miesiące [IIA]. Leczenie takie stosowane jest przez 2 lata. Wymaga sprawdzania tolerancji leków i monitorowaniu co 3 miesiące onkogeny PML/RAR alfa metodą PCR. Obecnie uzyskuje się całkowite przeżycie 5-cio letnie u 84% chorych [19, 20]. W przypadku stwierdzenia progresji uchwytnej na poziomie molekularnym lub jawnej, stosuje się leczenia drugiej linii z użyciem trójtlenku arsenu [III,B]. W takich przypadkach wskazane jest rozważenie leczenia z użyciem przeszczepienia szpiku autologicznego lub alogenicznego [III,A] [1, 19].

2. Pacjenci z postaciami innymi niż promielocytowa, w wieku do 60-go roku życia powinni być z zasady również leczeni programami zmierzającymi do wyleczenia. Całe postępowanie uwzględnia jednak stopień ryzyka oraz podatność na leczenie ocenianą podstawowymi kryteriami remisji i monitorowaniem minimalnej choroby resztkowej – MRD.

3. Pacjenci w wieku ponad 60-ciu lat [22] dzieleni są w oparciu o wskaźniki biologiczne na 3 podgrupy:

- a) zdolnych do tolerowania leczenia takiego jak dla chorych <60 lat,
- b) mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych <60 lat,
- c) mogących tolerować jedynie indywidualizowane programy leczenia objawowego i suportywnego.

Ostatnio do oceny używa się wskaźników stanu biologicznego tzw. fraility index, który uwzględnia różne cechy pacjenta [23].

Leczenie indukujące remisję

Leczenie najlepiej jest prowadzić w oddziałach mających odcinek intensywnej terapii onkohematologicznej i współpracujących w ramach programów badawczych.

1. Polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową (z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t(15:17)) oparta jest na standardzie, którym jest kombinacja antracykliny (Daunorubicyna 45–60 mg/m², lub Idarubicyna <12 mg/m

/dobę) podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (Ara-C; 100–200 mg/m²/dobę c.i) stosowanego przez 7 dni [IIA]. Używane są też różne warianty tego leczenia polegające na: a) zmianie dawkowania, b) dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego: 6-tioguaniny, etopozynu, kladrybiny lub fludarabiny. Przykładem jest zastosowanie programu DAC opracowanego przez PALG, który daje korzystniejsze wskaźniki remisji i czasu przeżycia [24, 25].

Zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku; podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku < 60 lat, dla osób starszych przewidziane są bardziej indywidualizowane programy uwzględniające wskaźnik stanu biologicznego [23].

Zwiększenie dawki ARA-C do 1–3 g/m² (tzw. HDARA-C) w indukcji (NCCN) nie przynoszą jednoznacznych korzyści, wobec większej toksyczności. Badania ASLG (1996) wykazały ich korzystny wpływ na częstość całkowitej remisji –CR i wskaźniki przeżycia, nie potwierdziły tego jednak badania SWOG (1996). Wykazano przy tym, że równie dobre efekty daje się uzyskać stosując w okresie indukcji dawki rzędu 100–200 g/m²/dobę pod warunkiem zastosowania HDARA-C w fazie konsolidacji. Dobrym rozwiązaniem jest też dostosowanie dawki Ara-C w fazie indukcji do odpowiedzi na leczenie. Wymaga to oceny cytoredukcji komórek białaczkowych w szpiku np. w 6-tym dniu stosowania dawek standardowych i w razie braku dostatecznej cytoredukcji kontynuacja leczenia wysokimi dawkami do dnia 10-tego. Taki program był wcześniej opracowany przez Polską Grupę Białaczkową dla Dorosłych (PALG), a wartość strategiczną jest wykazanie normalizacji wartości morfologii, <5% blastów w szpiku oraz normalnej komórkowości szpiku [B] wg [1].

Programy leczenia indukującego w przypadkach oporności i nawrotów są przedmiotem licznych badań [27].

Leczenie po uzyskaniu remisji – konsolidacja

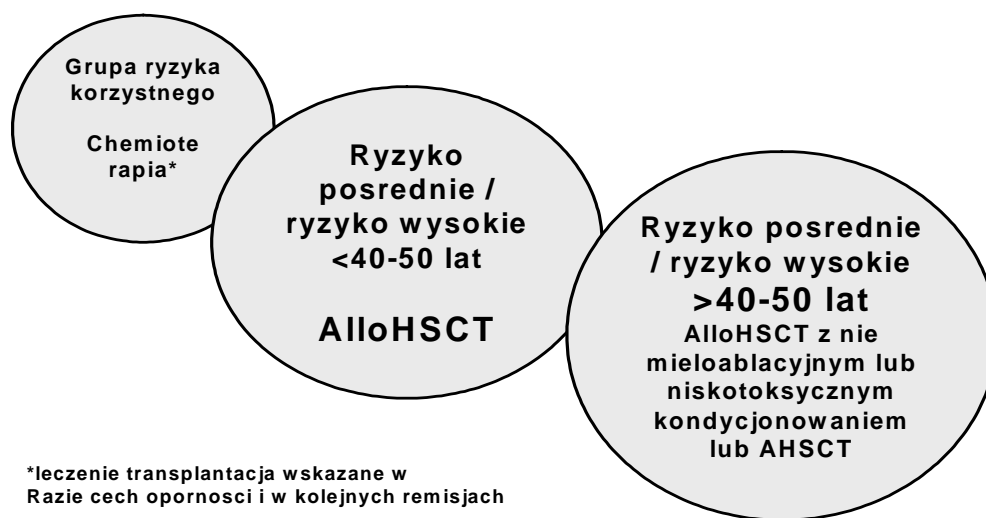
Leczenie konsolidujące winno zapewnić podanie wysokich dawek ARA-C (HD-AraC), co wynika z badań grupy CALGB (Mayer RD i wsp., 1994). Wykazano w nich, że 3–4-krotne podanie cykli HD-AraC wpływa korzystnie na wyniki odległe [II.A]. Dobra konsolidacja może też wpływać korzystnie na wyniki leczenia autotransplantacją szpiku. Doświadczenie PALG potwierdziło skuteczność zastosowania 2 cykli – HD-AraC i HAM: 1) HD Ara-C: Ara-C 2–3g/m² co 12 h w 3 godzinnej infuzji w dniach 1,3,5, wg CALGB, 2) HAM: Ara-C 1,5 g/m² (inf. 3h) (dzień 1–3) i Mitoxantron 10 mg/m² iv, dzień 3–5 wg Grupy BFM [24, 25].

Profilaktyka zmian w OUN powinna być uwzględnioną u osób młodych z postaciami niskozróżnicowanymi i z linii monocytowej.

Leczenie po konsolidacji

Sposób leczenia po konsolidacji powinien być ustalony indywidualnie w oparciu o czynniki ryzyka, przebieg choroby w okresie indukcji i po dokładnym omówieniu

intencji leczenia z pacjentem i jego rodziną. Sformułowanie szczegółowych wskazań opartych na dowodach okazało się jak dotąd trudne [28, 29, 30] ze względu na dużą niejednorodność badanych grup i ich małą liczebność. Wyrażano zarówno opinie sceptyczne [31] jak i znajdujące udokumentowane dowody skuteczności [32, 33]. Udało się w związku z tym sformułować ogólne, tymczasowe wskazówki [1, 3, 4, 29, 34], które można w uproszczeniu przedstawić następująco (Rycina 1).



Ryc. 1. Miejsce HSCT w AML w pierwszej remisji, w zależności od ryzyka określonego badaniem cytogenetycznym i od wieku.

Fig. 1. Indications for hematopoietic cell transplantation (HSCT) and other treatment options in AML CR1, adjusted to the risk category (korzystne – favourable, pośrednie – intermediate, wysokie – poor, RIC – reduced intensity conditioning).

A. Pacjenci w pierwszej CR

1. Grupa korzystnego ryzyka z t(8:21) i inv [16]. Jeżeli remisja uzyskana jest szybko to po wysoko dawkowej konsolidacji (HiDAC) zalecana jest staranna obserwacja z monitorowaniem MRD [dowody kategorii 2B]. Takie postępowanie wymaga dalszego doskonalenia, gdyż częstość nawrotów jest dosyć duża. Trzeba mieć na uwadze szczególnie chorych z dodatkową mutacją c-KIT, leukocytozą początkową >50 G/l, trudno uzyskaną remisją i w wieku <40–50 lat. Potrzebne są badania takich podgrup [35] celem oceny wartości konsolidującego leczenia autoHSCT, alloHSCT lub jakiejś formy terapii podtrzymującej. Do czasu uzyskania dokładniejszych zaleceń u pacjentów leczonych poza badaniami klinicznymi należy indywidualnie dobrać postępowanie kierując się dobrem pacjenta w czym pomocny może być wskaźnik opracowany przez EBMT [36].

2. Grupa pośredniego i wysokiego ryzyka wg kryteriów cytogenetycznych w wieku < 40 lat oraz pacjenci z poprzedzającym MDS, wtórnymi białaczkami (40) i trudnościami przy uzyskaniu CR1: mają najbardziej uzasadnione wskazania do leczenia allo-transplantacją szpiku z mieloablacyjnym kondycjonowaniem, oczywiście o możliwie najniższej toksyczności [37]. Wątpliwości dotyczyć mogą tylko grupy ryzyka pośredniego, gdyż jest to populacja niejednorodna i brak jest badań różnych odmian transplantacji dla nowo zdefiniowanych podgrup ze zróżnicowanym statusem FLT3-ItD. [9–11], NPM1 [12–13] i CEBPA [14–15].

3. Pacjenci z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka, z gorszymi wskaźnikami stanu biologicznego i w wieku >40–50 lat mają również wskazanie do leczenia alo-transplantacją szpiku. Istnieje jednak obawa o skutki uboczne kondycjonowania. Dlatego należy tu rozważyć w pierwszej kolejności przeszczepienia od rodzeństwa i kondycjonowanie nie-ablacyjne [38]. To ostatnie połączone jest jednak z wysokim wskaźnikiem nawrotów [39]. Dlatego optymalnym rozwiązaniem wydaje się być niskotoksyczne kondycjonowanie o sile mieloablacyjnej [37]. Opcją o potwierdzonej skuteczności jest też autotransplantacja [30]. Wskazania należy rozpatrywać indywidualnie, a zabiegi powinny być wykonywane w ramach kontrolowanych obserwacji klinicznych.

B. Pacjenci w kolejnych CR lub z niepełną remisją są niezależnie od pierwotnego ustalenia stopnia ryzyka kandydatami do leczenia allo-transplantacją, która daje aktualnie jedyną szansę efektywnej pomocy. Wskazania muszą być rozpatrywane z uwzględnieniem indywidualnych cech pacjenta [23] i ryzyka samej procedury [36].

Podsumowując, aktualny stan wiedzy wskazuje na to, że w grupie AML znajdują się różne postacie zdefiniowane genetycznie, które mają odmienne przebiegi i wymagają zróżnicowanego leczenia, co może być decydujące dla osiągnięcia wyleczenia. Przykładem jest możliwość wyleczenia ostrej białaczki promielocytowej u 84% chorych bez zbędnego ryzyka związanego z przeszczepieniem szpiku [19–21].

Dlatego dalsze badania kliniczne koniecznie muszą być prowadzone w podgrupach zdefiniowanych cytogenetycznie i molekularnie i z zachowaniem materiału DNA dla ewentualnych dodatkowych oznaczeń w przyszłości. Takie postępowanie jest celowe również przy rutynowych leczeniach prowadzonych na zasadzie wspólnych uzgodnień grup roboczych, co daje możliwość badań obserwacyjnych. Dane dotyczące rzadziej występujących postaci (np. odmiany uznane w nowej klasyfikacji WHO) powinny być analizowane w oparciu o międzynarodowe sieci współpracy (np. European Leukemia Net) w celu zapewnienia wiarygodnych analiz. Pozwoli to zarówno na opracowanie leczeń dostosowanych do wielkości ryzyka jak również leczeń ukierunkowanych z wykorzystaniem potencjalnej możliwości hamowania produktów onkogenów. Przykładem są będące w badaniach inhibitory kinazy tyrozynowej FLT3 (AC220, lestaurtinib, sunitinib) inhibitory multikinaz (sorafenib), inhibitory transferazy farnezylowej FTI (np. tipifarnib) i kinaz tyrozynowych (np. dasatynib) oraz przeciwciała monoklonalne i immunokoniugaty np. gemtuzumab ozogamycin – GO.

PIŚMIENNICTWO

1. Fey MF, Greil R, Jost LM; ESMO Guidelines Task Force. ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients. *Ann Oncol.* 2005; **16** Suppl 1:48-9.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009 Apr 8.
3. O'Donnell MR, Appelbaum F, Bishop M, Estey EH, Grever M, Maslak P. NCCN Acute Leukemia Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park).* 1996 Nov; 10(11 Suppl): 205-21 Aktualizacja: 2009 www.nccn.org.
4. Appelbaum FR, Baer MR, Carabasi MH et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for acute myelogenous leukemia. *Oncology* 2000; **14**: 53–61.
5. Ratei R, Karawajew L, Lacombe F, Jagoda K, Del Poeta G, Kraan J, De Santiago M, Kappelmayer J, Björklund E, Ludwig WD, Gratama JW, Orfao A; European Working Group of Clinical Cell Analysis. Discriminant function analysis as decision support system for the diagnosis of acute leukemia with a minimal four color screening panel and multiparameter flow cytometry immunophenotyping. *Leukemia.* 2007 Jun; **21**(6):1204-11.
6. Grimwade D, Walker H, Oliver F et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; **92**: 2322–2333.
7. Mrózek K, Bloomfield CD. Clinical significance of the most common chromosome translocations in adult acute myeloid leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008;(39):52-7.
8. Sritana N, Auewarakul CU. KIT and FLT3 receptor tyrosine kinase mutations in acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: two novel mutations and selective occurrence in leukemia subtypes and age groups. *Exp Mol Pathol.* 2008 Dec; **85**(3): 227-31..
9. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008 May 1; **358**(18):1909-18.
10. Bullinger L, Döhner K, Kranz R, Stirner C, Fröhling S, Scholl C, Kim YH, Schlenk RF, Tibshirani R, Döhner H, Pollack JR. An FLT3 gene-expression signature predicts clinical outcome in normal karyotype AML. *Blood.* 2008 May 1; **18**:
11. Fröhling S, Schlenk RF, Breittrück J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K; AML Study Group Ulm. Acute myeloid leukemia. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood.* 2002 Dec 15; **100**(13):4372-80.
12. Liso A, Castiglione F, Cappuccio A, Stracci F, Schlenk RF, Amadori S, Thiede C, Schnittger S, Valk PJ, Döhner K, Martelli MF, Schaich M, Krauter J, Ganser A, Martelli MP, Bolli N, Löwenberg B, Haferlach T, Ehninger G, Mandelli F, Döhner H, Michor F, Falini B. A one-mutation mathematical model can explain the age incidence of acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1). *Haematologica.* 2008 Aug; **93**(8): 1219-26.
13. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Fröhling S, Döhner H. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood.* 2005 Dec 1; **106**(12):3740-6.
14. Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 15; **22**(4):624-33. Epub 2004 Jan 15..
15. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, Bloomfield CD. Advances in molecular genetics and treatment of core-binding factor acute myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol.* 2008 Nov; **20**(6):711-8.

16. Bullinger L, Rücker FG, Kurz S, Du J, Scholl C, Sander S, Corbacioglu A, Lottaz C, Krauter J, Fröhling S, Ganser A, Schlenk RF, Döhner K, Pollack JR, Döhner H. Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Aug 15; **110**(4): 1291-300.
17. Garzon R, Liu S, Fabbri M, Liu Z, Heaphy CE, Callegari E, Schwind S, Pang J, Yu J, Muthusamy N, Havelange V, Volinia S, Blum W, Rush LJ, Perrotti D, Andreeff M, Bloomfield CD, Byrd JC, Chan K, Wu LC, Croce CM, Marcucci G. MicroRNA -29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene re-expression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*. 2009 Feb 11.
18. Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Vukosavljevic T, Paschka P, Whitman SP, Langer C, Baldus CD, Liu CG, Ruppert AS, Powell BL, Carroll AJ, Caligiuri MA, Kolitz JE, Larson RA, Bloomfield CD. Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1; **26**(31): 5078-87.
19. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, de la Serna J, Parody R, Bergua JM, León A, Negri S, González M, Rivas C, Esteve J, Milone G, González JD, Amutio E, Brunet S, García-Laraña J, Colomer D, Calasanz MJ, Chillón C, Barragán E, Bolufer P, Lowenberg B. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008 Oct 15; **112**(8): 3130-4.
20. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK, Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009 Feb 26; **113**(9): 1875-91.
21. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, Raffoux E, Guerci A, Thomas X, Pigneux A, Lamy T, Rigal-Huguet F, Meyer-Monard S, Chevallier P, Maloisel F, Deconinck E, Ferrant A, Fegueux N, Ifrah N, Sanz M, Dombret H, Fenaux P, Adès L. Improved Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia With High WBC Counts Over the Last 15 Years: The European APL Group Experience. *J Clin Oncol*. 2009 May 4.
22. Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica*. 2006 Nov; **91**(11): 1513-22.
23. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008 Sep **30**; 24.
24. Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszyńska A, Mariańska B, Pluta A, Zawilska K, Komarnicki M, Kłoczko J, Sulek K, Haus O, Stella-Hołowiecka B, Baran W, Jakubas B, Paluszewska M, Wierzbowska A, Kielbinski M, Jagoda K; Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia*. 2004 May; **18**(5): 989-97.
25. Hołowiecki J, Sebastian Grosicki, Slawomira Kyrzcz-Krzemien, K. Kuliczkowski, A. B. Skotnicki, A. Hellmann, T. Robak, K. Sulek, A. Dmoszynska, J. Kłoczko, W. W. Jędrzejczak, B. Zdziarska, K. Warzocha, K. Zawilska, M. Kielbinski, B. Piatkowska-Jakubas, A. Wierzbowska, Olga Haus, B. Stella-Hołowiecka, M. Krawczyk-Kulis, M. Wach, A. Ejduk Addition of Cladribine to the Standard Daunorubicine - Cytarabine (DA 3+7) Remission Induction Protocol (DAC) Contrary to Adjunct of Fludarabine (DAF) Improves the Overall Survival in Untreated Adults with Acute Myeloid Leukemia Aged up to 60 Y: A Multicenter, Randomized, Phase III PALG AML 1/2004 DAF/DAC/DA Study in 673 Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; **112**: 133.
26. Hołowiecki J, Grosicki S, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Kielbiński M, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Hellmann A, Wierzbowska A, Seweryn M, Stella-Hołowiecka B, Sadus-

- Wojciechowska M. The Reduction of Leukemic Blasts In Bone Marrow Aspirate on Day 6 of Remission Induction Treatment Is Predictive for Complete Remission Rate and Survival in Adult Acute Myeloid Leukemia: The Results of Multicenter, Prospective Polish Adult Leukemia Group Study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; **112**: 1950.
27. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, Wawrzyniak E, Cebula B, Hołowiecki J, Kyrz-Krzemień S, Grosicki S, Giebel S, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Kuliczkowski K, Kiełbiński M, Zawilska K, Kłoczko J, Wrzesień-Kuś A; Polish Adult Leukemia Group. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen inpatients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol.* 2008 Feb; **80**(2):115-26.
 28. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, Keating A, Kerr J, Nieto Y, Stewart S, Stone RM, Tallman MS, McCarthy PL Jr, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Feb; **14**(2):137-80.
 29. Hamadani M, Awan FT, Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 May; **14**(5):556-67.
 30. Seshadri T, Keating A. Is there a role for autotransplants in AML in first remission?. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jan; **15**(1 Suppl): 17-20.
 31. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; **332**: 217-223
 32. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* 2002;**118**:385-400
 33. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus non-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom?. *Blood.* 2007;**109**:3658-3666.
 34. Apperley J., Carreras E, Gluckman E.,Gratwohl A. Masszi T. Hematopoetic stem cell transplantation. EBMT /European School of Haematology, Paris 2008.
 35. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, Tanosaki R, Takahashi S, Koda K, Yago K, Atsuta Y, Yoshida T, Sakamaki H, Koda Y. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood.* 2009 Feb 26;**113**(9):2096-103.
 36. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, Tabak D, Azevedo AM, Byington R, Macedo MC, Saboya R, Penteado Aranha FJ, Oliveira GB, Zulli R, Martins Miranda EC, Azevedo WM, Lodi FM, Voltarelli JC, Simões BP, Colturato V, De Souza MP, Silla L, Bittencourt H, Piron-Ruiz L, Maiolino A, Gratwohl A, Pasquini R. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica.* 2005; **90**(2): 232-7.
 37. Hołowiecki J, Giebel S, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Hołowiecka-Goral A, Freund M, Casper J. Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2008 May 19.
 38. Stelljes M, Bornhauser M, Kroger M, Beyer J, Sauerland MC, Heinecke A, Berning B, Scheffold C, Silling G, Buchner T, Neubauer A, Fauser AA, Ehninger G, Berdel WE, Kienast J; Cooperative German Transplant Study Group. Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005 Nov 1; **106**(9): 3314-21
 39. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, Sierra J, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, de Witte T; Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison

- of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006; **108**(3): 836-46.
40. Larson RA. Etiology and management of therapy-related myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 2007: 453-9.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Centrum Onkologii Instytut M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie,
Oddział w Gliwicach. Pododdział Transplantacji Szpiku KOK.
44 -101 Gliwice
ul. Wybrzeże AK 15,
Tel.: 602 552 931, 48/32/2788666, 48/32/2788777,
fax 48/32/2091117,
E-mail: holow@sum.edu.pl