

JAN MACIEJ ZAUCHA, MICHAŁ TASZNER, WOJCIECH BARAN,
WANDA KNOPÍŃSKA-POSŁUSZNY, ANDRZEJ HELLMANN

ZNACZENIE TRANSPLANTACJI SZPIKU W LECZENIU CHORYCH Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

THE ROLE OF HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Klinika Hematologii Instytutu Chorób Wewnętrznych AM w Gdańsku
kierownik: prof. dr Andrzej Hellmann

Celem pracy była ocena wyników leczenia chorych z ostrą białaczką szpikową, a w szczególności ocena roli transplantacji szpiku w terapii postremisyjnej w osiągnięciu długotrwałego przeżycia. Analizowano retrospektywnie wyniki terapii u 62 chorych leczonych w ośrodku gdańskim w latach 1999–2005 w ramach ogólnopolskich prospektywnych, badań klinicznych, których celem była ocena, czy intensyfikacja standardowego leczenia indukcyjnego (schemat DA) poprzez dodanie kladrybiny (schemat DAC) zwiększy szansę uzyskania remisji. Wybór terapii postremisyjnej, której analiza jest przedmiotem pracy, pozostawał w gestii ośrodka leczącego. Remisję hematologiczną po leczeniu indukcyjnym osiągnęło 48 (78%) chorych. Wskaźniki uzyskania remisji były podobne w grupach chorych leczonych schematem DA i DAC i są one niemal dwukrotnie lepsze od wyników uzyskiwanych 15 lat wcześniej. W ramach leczenia postremisyjnego wykonano 16 transplantacji autologicznych (Grupa AUTO), 14 allogenicznych, w tym 3 transplantacje od dawców niespokrewnionych (Grupa ALLO). Leczenie podtrzymujące przeprowadzono u 14 chorych (Grupa NON-BMT). Prawdopodobieństwo przeżycia pięcioletniego wynosiło w grupie ALLO 0,48 (95% CI: 0,19–0,79), AUTO 0,37 (95% CI 0,14–0,61) i NON-BMT 0,49 (95% CI: 0,2–0,78) i nie różniło się statystycznie znamienne (p=0,7, test log-rank). W sumie dla wszystkich analizowanych chorych prawdopodobieństwo osiągnięcia długoletniej remisji po leczeniu postremisyjnym wynosiło 0,42 (95% CI 0,26–0,52), co jest ogromnym postępem w porównaniu do okresu, w którym prowadzono jedynie leczenie podtrzymujące.

Ostre białaczki szpikowe (*acute myeloid leukemia* – AML), to grupa klonalnych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, w których na skutek nadmiernej proliferacji oraz zahamowania apoptozy dochodzi do rozplemu niezróżnicowanych komórek (blastów) w szpiku oraz naciekania nimi innych narządów i tkanek. Zachorowalność na AML wg danych ame-

rykańskich w latach 1998–2002 wynosiła 3,8 na 100.000 mieszkańców [18]. Według źródeł polskich zachorowalność jest niższa i wynosi około 2,5 na 100.000 ludności. W województwie pomorskim, zamieszkanym przez około 2 miliony ludzi można się spodziewać rocznie, co najmniej 50 nowych chorych z rozpoznaniem AML.

Rokowanie u chorych z AML do czasu wprowadzenia chemioterapii w latach 70. i 80. ubiegłego wieku było niepomyślne [14, 21]. Zastosowanie chemioterapii, zwanej terapią indukcyjną, składającej się z daunorubicyny podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (Ara-C) podawanego przez 7 dni (tzw. cykl 3+7) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) choroby u około 80% chorych. Uzyskanie remisji polega na osiągnięciu niemal prawidłowych wartości krwi obwodowej (absolutna ilość neutrocytów $> 1,0$ G/L i płytek > 100 G/L) oraz redukcji komórek blastycznych w szpiku poniżej 5% [3]. Jednak zakończenie leczenia na etapie indukcji wiąże się z szybkim nawrotem choroby, dlatego chorzy z AML poddawani są dalszemu intensywnemu leczeniu chemicznemu (leczenie konsolidacyjne – 2 cykle chemioterapii), a dalej leczeniu podtrzymującemu przez dwa lata od uzyskania remisji. Alternatywnym sposobem postępowania jest zastosowanie zamiast leczenia podtrzymującego transplantacji szpiku jako tzw. leczenia intensyfikującego. Źródłem materiału przeszczepowego mogą być komórki własne (transplantacja autologiczna) lub od dawcy (transplantacja allogeniczna). Wybór sposobu transplantacji zależy nie tylko od posiadania dawcy i decyzji chorego, ale przede wszystkim typu białaczki i obecności korzystnych lub niekorzystnych czynników prognostycznych, zależnych od wyniku badania cytogenetycznego szpiku (tab. I) [16]. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należy hiperleukocytoza (WBC > 100 G/L) w momencie rozpoznania, wysoka ekspresja antygenu CD34, obecność białka MDR (*Multidrug Resistance* – MDR) [12], czy mutacji aktywujących kinazę tyrozynową FLT3 [19].

Celem pracy była ocena wyników leczenia chorych z AML, u których osiągnięto całkowitą remisję, a w szczególności ocena roli transplantacji szpiku w długotrwałym przeżyciu wolnym od choroby (*disease free survival* – DFS).

Tab. I

Kryteria ryzyka cytogenetycznego AML stosowane przez PALG*

Criteria of cytogenetic risk of AML adopted by PALG*

Niskie Low	t(15;17) – bez dodatkowych zmian / without additional aberrations inv(16)/t(16;16)/del(16q) – bez dodatkowych zmian / without additional aberrations t(8;21) – bez del(9q) i złożonego kariotypu / without del(9q) and complex kariotyp
Pośrednie Intermedia	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp / normal kariotype
Wysokie High	-5/del(5q), -7/del(7q), t(8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem / or with complex kariotyp inv(3q), abn 11q23, 20q, 21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), abn 17p, Złożony kariotyp (≥ 3 zmian) / Complex kariotype (≥ 3 aberrations)
Nieznane Unknown	Wszystkie inne klonalne aberracje chromosomalne z mniej niż 3 zmianami All other clonal aberrations but less than 3

* zgodne z kryteriami Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group study [16]

* according to the criteria of the Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group study [16]

MATERIAŁY I METODY

Protokół leczenia

Analizie poddano chorych leczonych w latach 1999–2005 w ramach badań klinicznych AML 1999 i AML 2003/2004 prowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (*Polish Adult Leukemia Study Group* – PALG). Były to prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badania oceniające, czy intensyfikacja standardowego leczenia indukcyjnego schematem DA poprzez dodanie 2-chlorodezoksyadenozyny (schemat DAC) zwiększy szansę uzyskania remisji, a przez to zwiększy prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby. Od 2004 r. do badania zaczęto włączać chorych, u których zastosowano fludarabinę w połączeniu ze schematem DA (schemat DAF). Randomizacja dotyczyła tylko leczenia indukcyjnego, leczenie konsolidujące (składające się z dwóch cykli chemioterapii z zastosowaniem wysokich dawek arabinozydu cytozyny) było takie samo dla wszystkich ramion. Wybór dalszego sposobu postępowania po zakończeniu leczenia konsolidującego pozostawał w gestii ośrodka leczącego. Ponieważ zarówno biologia, jak i możliwości intensywnego leczenia AML u osób powyżej 60. roku życia w porównaniu do młodszych są odmienne, do badania kwalifikowano chorych do 60. roku, będących w dobrym stanie ogólnym (ECOG \leq 2) i bez objawów dysfunkcji wielonarządowej. Do badania nie kwalifikowali się chorzy z ostrą białaczką promielocytową (AML-M3) z powodu zupełnie odmiennego sposobu leczenia tego typu białaczki. Podstawą rozpoznania ostrej białaczki była ocena morfologiczna szpiku kostnego w barwieniu Maya-Grunwalda-Giemsy i stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych. Ponadto u wszystkich chorych wykonywano standardowe badania cytochemiczne (Sudan czarny, reakcja PAS, esteraza specyficzna i niespecyficzna) oraz immunofenotypizację. Starano się również wykonywać w momencie rozpoznania badanie cytogenetyczne szpiku, ale do chwili utworzenia w 2004 r. Laboratorium Genetyki Klinicznej działającego w ramach szpitala klinicznego wykonanie tego badania w ośrodku gdańskim nie zawsze było możliwe.

Chorzy

W Klinice Hematologii AMG w okresie od stycznia 1999 r. do kwietnia 2005 r. do badania włączono 62 chorych, w tym 31 kobiet i 31 mężczyzn. Tabela II przedstawia typy rozpoznanych ostrych białaczek szpikowych wg klasyfikacji francusko-amerykańsko-brytyjskiej (FAB). Średnia wieku przy rozpoznaniu wyniosła $42,3 \pm 12,3$, mediana 46 lat. Chorych randomizowano centralnie do 3 grup z różnymi programami leczenia indukcyjnego: do grupy DA 30 osoby, DAC 29 osób, DAF 3 osoby (program z fludarabiną dołączono w 2004 r.). W przypadku uzyskania remisji chorzy otrzymywali 2 cykle konsolidujące remisję, przy braku remisji powtarzano cykl indukcyjny – jeśli się udało uzyskać remisję, wówczas przechodzono do konsolidacji. U wszystkich chorych po zakończeniu konsolidacji starano się przeprowadzić transplantację szpiku. U chorych starszych (powyżej 50 roku życia oraz u chorych młodszych z grupy niższego ryzyka) starano się wykonać transplantację autologiczną, chorych młodszych z grupy wyższego ryzyka starano się kwalifikować do transplantacji allogenicznych od dawców rodzinnych lub niespokrewnionych, te ostatnie zaczęto wykonywać w ośrodku gdańskim od grudnia 2001 roku. Grupy ryzyka definiowano zgodnie z protokołem PALG (tabela I). Do leczenia podtrzymującego za pomocą chemioterapii kwalifikowano tylko tych chorych, którzy

nie wyrazili zgody na wykonanie transplantacji, lub chorych, u których nie udało się zebrać komórek macierzystych do transplantacji autologicznej i nie udało się zidentyfikować zgodnego dawcy niespokrewnionego. U wszystkich żyjących chorych poza dwoma, czas obserwacji wyniósł co najmniej 12 miesięcy (mediana: 15 miesięcy).

Tab. II

Typy AML wg klasyfikacji FAB rozpoznane u chorych leczonych w Klinice Hematologii AMG w okresie od stycznia 1999 r. do kwietnia 2005 r.

Types of AML according to FAB classification in patients treated in the Department of Haematology between January 1999 and April 2005

Typ AML Type of AML	M0	M1	M2	M4	M4eo	M5	M6	M7
Ilość (%) Number (%)	0	9 (14,5)	18 (29)	24 (39)	1 (1,5)	9 (14,5)	1 (1,5)	0

Protokoły leczenia

Leczenie podtrzymujące prowadzono zgodnie z protokołem PALG. Składa się ono z dwóch cykli podawanych naprzemiennie przez dwa lata od zakończenia leczenia konsolidującego. Cykl I składa się z daunorubicyny 45 mg/m² i.v. w dniach 1–2 i ARA-C 100 mg/m²/12 h s.c. w dniach 1–5, natomiast cykl II z 6-tioguanina 100 mg/m²/12 h p.o. w dniach 1–5 i ARA-C 100 mg/m²/12 h s.c. w dniach 1–5.

Transplantacje autologiczne przeprowadzano po uzyskaniu wcześniej minimum 1 x 10⁶/kg komórek CD34+ drogą mobilizacji do krwi obwodowej po zastosowaniu cyklofosfamidu i czynników wzrostowych. U części chorych mobilizację przeprowadzano w trakcie drugiego cyklu konsolidacyjnego. Wybór typu chemioterapii stosowanej przed przeszczepieniem autologicznym pozostawał w gestii ośrodka leczącego. W ośrodku gdańskim stosowano mieloablastyczną chemioterapię składającą się z: busulfanu 4 mg/kg po. w dniach -8 do -5, etopozyny 20 mg/kg iv w dniach -4 i -3 ARA-C 2 x 3 g/m² (co 12 godzin) w dniach -3 i -2.

W postępowaniu przygotowawczym do przeszczepu allogenicznego stosowano klasyczny schemat wg Tutschki składający się z busulfanu 16 mg/kg i cyklofosfamidu 120 mg/kg. Biorcy przeszczepów niespokrewnionych otrzymywali dodatkowo globulinę antylimfocytarną. W immunosupresji po przeszczepieniu stosowano cyklosporynę oraz krótki kurs metotreksatu.

Analiza statystyczna

Różnice w charakterystyce chorych między grupami oceniano testem t-Studenta lub testem U-Manna-Whitney'a, tam gdzie było to odpowiednie. Do analizy statystycznej chorych leczonych DAC i DAF włączono do jednej grupy DA+AP (DA + analogi puryn). Całkowite przeżycia w poszczególnych grupach porównywano testem log-rank. We wszystkich testach istotność statystyczną wyników przyjmowano na poziomie istotności p mniejszym od 0,05.

WYNIKI

Uzyskanie remisji

Całkowitą remisję po zakończeniu indukcji osiągnęło 48 (78%) chorych. Dziewięciu (14%) chorych zmarło w czasie leczenia indukcyjnego, natomiast remisji nie osiągnęło 5 (8%) chorych. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji było podobne w grupie chorych leczonych DA (80%) i chorych leczonych schematem DA z analogami puryn (75%). W trakcie leczenia konsolidującego zmarło 4 (6%) chorych, u jednego doszło do wznowy choroby. Ilość zgonów w okresie indukcji i konsolidacji była podobna w grupie leczonej schematem DA (6 osób) i schematem DA w połączeniu z analogiem puryn (7 osób).

Dalsza planowa terapia

Do dalszej planowej terapii zwanej leczeniem postremisyjnym kwalifikowały się 43 osoby. Charakterystykę tych chorych przedstawiono w tabeli III. Jednego chorego mimo braku remisji, zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepu od dawcy rodzinnego i jego wyniki analizowano wspólnie z innymi chorymi poddanymi transplantacji allogenicznej. W ramach

Tab. III

Charakterystyka chorych z AML, którzy rozpoczęli leczenie postremisyjne

Characteristics of patients with AML, who started postremission therapy

Charakterystyka chorych Patients' characteristics	ALLO (14)	AUTO (16)	NON-BMT (14)	p
Wiek mediana (zakres) Age median (range)	32,5 (18-46)	43 (18-52)	51 (33-61)	0,01 [§]
Płeć M/K / Sex F/M	7/7	9/7	6/8	NS
Typ leczenia indukcyjnego Type of induction therapy				
DA	10	10	4	0,05 [#]
DAC*	3	6	9	
DAF*	1	0	1	
Ryzyko cytogenetyczne Cytogenetic risk				
Wysokie / High (%)	1 (7)	3 (19)	2 (14)	NS
Pośrednie / Intermedia (%)	5 (36)	3 (19)	1 (7)	
Niskie / Low (%)	0	1 (6)	1 (7)	
Nieznane / Unknown (%)	8 (57)	9 (56)	10 (72)	

* do analizy statystycznej DAC i DAF włączono do jednej grupy DA+AP (DA + analogi puryn) / for statistical analysis groups DAC and DAF were combined into one group DA+AP

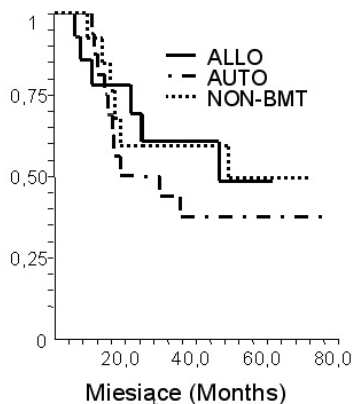
§ – test U-Mann-Whitney

– test Chi-Square

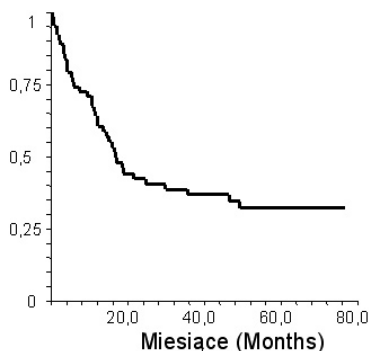
leczenia postremisyjnego wykonano 16 transplantacji autologicznych (Grupa AUTO), 14 allo-genicznych, w tym 3 transplantacje od dawców niespokrewnionych (Grupa ALLO). Leczenie podtrzymujące trwające dwa lata przeprowadzono u 14 chorych (Grupa NON-BMT).

Przeżycie

Mediana czasu obserwacji chorych żyjących w poszczególnych grupach wynosiła 47 (ALLO), 70 (AUTO) i 51 miesięcy (NON-BMT). W grupie ALLO zmarło 6 chorych (42%) w tym 5 chorych (35%) z powodu wznowy białaczki, a tylko jedna chora z powikłań około-transplantacyjnych. W grupie AUTO zmarło 10 chorych (62%), w tym 8 chorych (50%) z powodu wznowy białaczki, a dwie osoby z powodu powikłań związanych z transplantacją. W grupie NON-BMT zmarło 6 (43%) chorych, wszyscy z powodu wznowy choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia pięcioletniego wynosiło w grupie ALLO 0,48 (95% CI: 0,19-0,79), AUTO 0,37 (95% CI 0,14-0,61) i NON-BMT 0,49 (95% CI: 0,2-0,78) i nie różniło się statystycznie znamienne (p=0,7, test log-rank) (ryc. 1). Uwzględniając zgony w okresie leczenia konsolidującego prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia u wszystkich chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję po leczeniu indukcyjnym (bez względu na sposób dalszego leczenia), wynosi 0,42 (95% CI 0,26-0,52). Natomiast prawdopodobieństwo dłużejletniego przeżycia



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo dłużejletniego przeżycia chorych z AML w zależności od typu terapii postremisyjnej
Fig. 1. The probability of long-term survival in patients with AML according to the type of postremission therapy

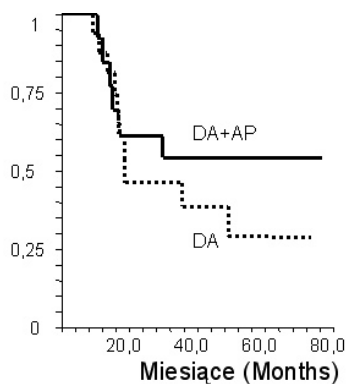


Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia wszystkich chorych z AML, którzy uzyskali remisję po leczeniu indukcyjnym
Fig. 2. The probability of long-term survival in all patients with AML who achieved complete remission after induction chemotherapy

dla wszystkich chorych włączonych do programu leczenia ostrych białaczek szpikowych w Klinice Hematologii AMG wynosi 0,32 (95% CI 0,2–0,44) (ryc. 2)

Przeżycie chorych nie kwalifikowanych do przeszczepu allogenicznego w zależności od typu leczenia indukcyjnego

W przypadku chorych nie kwalifikowanych do allogenicznego przeszczepienia szpiku zasadniczą rolę w leczeniu odgrywa sama chemioterapia. W związku z tym dodatkowo przeanalizowano, czy typ leczenia indukcyjnego wpływał na całkowite przeżycie bez względu na typ zastosowanego leczenia postremisyjnego. Testem log-rank nie wykazano statystycznie znaczącej różnicy ($p=0,33$) w prawdopodobieństwie przeżycia chorych leczonych schematem DA (0,29, 95% CI: 0,03–0,54), w porównaniu do chorych leczonych schematem DA z analogiem puryn (schemat DA+AP): (0,54, 95% CI: 0,29–0,79), (ryc. 3).



Ryc. 3. Prawdopodobieństwo długoletniego przeżycia chorych nie leczonych allogenicznym przeszczepieniem szpiku w zależności od typu leczenia indukcyjnego. W leczeniu postremisyjnym stosowano albo chemioterapię podtrzymującą, albo autologiczne przeszczepienie szpiku

Fig. 3. The probability of long-term survival in patients not treated with allogeneic HSCT according to the type of induction chemotherapy. Postremission treatment included either maintenance chemotherapy or autologous HSCT

DYSKUSJA

Uzyskane wyniki dowodzą ogromnego postępu w leczeniu ostrych białaczek szpikowych w regionie gdańskim, jaki uzyskano od momentu utworzenia w 1991 roku Kliniki Hematologii. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji u chorych z ostrymi białaczkami szpikowymi leczonymi w latach 1965–1974 w klinikach chorób wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku wynosiła około 30% [13]. Analiza wyników leczenia 103 chorych z AML hospitalizowanych w III Klinice Chorób Wewnętrznych, obejmująca lata 1980–1988 opublikowana w 1989 roku przez Hellmanna i wsp. wskazywała, że w pierwszych 5 latach analizowanego okresu remisje udało się osiągnąć nadal jedynie u 30% chorych, natomiast w następnym latach odsetek remisji wzrósł do 46% [8]. Wynikało to między innymi z faktu wprowadzania nowszych, skuteczniejszych schematów leczenia, których podstawą był stosowany obecnie schemat DA. Przyczyną niepowodzeń był przede wszystkim wysoki odsetek śmiertelności (35%) w okresie leczenia indukcyjnego. Oporność stwierdzano jedynie u 15% chorych. W analizowanej przez nas grupie chorych remisje uzyskano u 78% pacjentów, co nie odbiega znacząco od wyników światowych

[2, 7, 18]. Jest to również wysoki wynik na tle ogólnopolskiego wskaźnika remisji chorych z AML leczonych w ramach PALG, który wynosił 72% dla ramienia DAC i 69% dla ramienia DA [11]. Dodanie kladrybiny do standardowego schematu wprawdzie nie poprawiło wskaźnika uzyskiwania remisji, ale może wpłynąć korzystnie na wyniki odległe, szczególnie u chorych nie leczonych w dalszym etapie allogenicznym przeszczepieniem szpiku. Nadal największym problemem w uzyskaniu remisji nie jest oporność komórek białaczkowych na stosowaną chemioterapię, ale ryzyko zgonu w trakcie leczenia indukcyjnego. Wprawdzie zmniejszyło się ono o połowę, ale jest wciąż wysokie (15%). Poprawa leczenia wspomagającego poprzez przede wszystkim poprawę infrastruktury Kliniki Hematologii (wydzielenie izolatek, tak aby zapobiec transmisji zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) może przyczynić się do zmniejszenia śmiertelności w okresie indukcji i dalszego wzrostu ilości chorych osiągających remisję, której uzyskanie jest warunkiem rozpoczęcia kolejnych etapów leczenia.

Celem leczenia chorych z ostrymi białaczkami nie jest jedynie uzyskanie remisji, ale trwałego wyleczenia, definiowanego jako brak nawrotu choroby w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia. Wprawdzie uzyskanie remisji jest niezbędnym warunkiem rozpoczęcia dalszych etapów leczenia, to jednak o długotrwałym przeżyciu wolnym od choroby indywidualnego chorego decyduje przede wszystkim wybór terapii postremisyjnej. Cytowane powyżej badanie Hellmanna i wsp. obejmujące okres, w którym nie było możliwości wykonywania transplantacji szpiku, wskazywało, że długoletnie przeżycie (> 5 lat) uzyskano jedynie u 3 chorych [8]. Klinika Hematologii w Gdańsku dysponuje wszystkimi metodami leczenia stosowanymi w terapii postremisyjnej chorych z AML [9]. Wybór optymalnej terapii po uzyskaniu remisji dla indywidualnego chorego nadal nie jest łatwy uwzględniający korzyści i ryzyko każdego ze sposobów leczenia [10]. Transplantacja komórek krwiotwórczych jest uznaną metodą leczenia ostrych białaczek, ponieważ wydłuża ona czas trwania remisji. Wynika to z możliwości zastosowania wysokich dawek chemioterapii trwale niszczących szpik (mieloablacja). Zjawisko to stanowi podstawę efektu terapeutycznego przeszczepień autologicznych. Natomiast na sukces terapeutyczny transplantacji allogenicznej składa się nie tylko ablacja przetrwałych komórek białaczkowych poprzez zastosowanie wysokodozowanej chemioterapii, ale również zjawisko przeszczep przeciw białaczce, za które są odpowiedzialne komórki dawcy [20]. Ryzyko transplantacji szpiku wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań infekcyjno-krwotocznych w okresie aplazji. Dodatkowo w przypadku transplantacji allogenicznych występuje szereg powikłań związanych z niewydolnością układu odpornościowego i chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. W przeciwieństwie do transplantacji leczenie podtrzymujące jest bezpieczniejsze, ale ryzyko wznowy białaczki jest znacznie większe. W prezentowanym materiale przy wyborze sposobu leczenia postremisyjnego brano pod uwagę typ białaczki, przebieg leczenia (odpowiedź na leczenie cytostatyczne) wiek chorego, jego stan ogólny i obecność chorób współistniejących, wreszcie posiadanie dawcy rodzinnego i decyzję samego chorego. Jako że u większości chorych nie było możliwości wykonania badania cytogenetycznego decyzja o wyborze terapii postremisyjnej opierała się głównie na przesłankach klinicznych. Taki sposób postępowania tłumaczy niemal 20-letnią różnicę w medianie wieku chorych kwalifikowanych do transplantacji allogenicznej i leczenia podtrzymującego.

Na świecie przeprowadzono szereg dużych badań klinicznych mających dokładniej określić miejsce transplantacji w leczeniu AML. Grupa EORTC oraz GIMEMA porównały skuteczność transplantacji allogenicznej, autologicznej i intensywnej chemioterapii konsolidacyjnej, na etapie leczenia postremisyjnego u 623 młodych (10–59 lat) pacjentów z AML. Transplantację

allogeniczną przeprowadzono u 168 pacjentów mających HLA-identycznego dawcę rodzinnego, pozostałych zaś chorych randomizowano pomiędzy autologicznym BMT lub kolejnym cyklem konsolidującym. Sześćioletnie przeżycie wolne od choroby wśród chorych, którzy otrzymali allogeniczny BMT lub autologiczny BMT, wynosiło odpowiednio 55% i 48% i różniło się statystycznie znamienne od leczenia intensywną chemioterapię (30%). Autorzy na podstawie powyższych wyników uznali, że przeszczepy w pierwszej remisji w AML są bardziej skuteczne niż kolejna chemioterapia konsolidacyjna [24]. Inne duże badanie przeprowadzone przez grupę EORTC/GIMEMA porównywało wyniki leczenia w grupach „dawca/brak-dawcy”, czyli chorych po przeszczepieniu allogenicznym od dawcy rodzinnego i po przeszczepieniu autologicznym. Spośród 734 młodych (15–46 lat) chorych, 202 otrzymało alloBMT, a 246 autoBMT, pozostali chorzy nie byli poddani transplantacji z powodu wznowy, toksyczności leczenia, odmowy i innych. Ważną cechą tego badania była stratyfikacja według ryzyka cytogenetycznego: w grupach o niskim i pośrednim ryzyku czteroletnie przeżycie wolne od choroby w grupie „brak dawcy” było podobne w porównaniu z grupą chorych z dawcą rodzinnym, odpowiednio 62% vs 65% i 48% vs 45%. Przeciwną tendencję zaobserwowano w grupie o wysokim/bardzo wysokim ryzyku, w których przeszczepienia allogeniczne okazały się skuteczniejsze niż autotransplantacje, 43,4% vs 18,4, $p=0,008$. Należy podkreślić, że całkowite czteroletnie przeżycia bez stratyfikacji ryzyka było podobne dla transplantacji allogenicznej (58%) i autologicznej (51%). Badanie to podkreśliło, jak ważne w wyborze sposobu leczenia jest określenie grup ryzyka. Dowiodło skuteczności allotransplantacji w grupie o złym rokowaniu. Jednocześnie wskazywało, że w grupie o dobrym rokowaniu sukces transplantacji allogenicznych związany z mniejszym ryzykiem wznowy białaczki jest niwelowany większą ilością powikłań w porównaniu do transplantacji autologicznych [17]. Badanie MRC AML 10 porównujące wyniki leczenia 381 chorych poniżej 56 roku życia, nie mających zgodnego dawcy rodzinnego wykazało, że w przypadku braku dawcy przeszczepienie autologiczne okazało się bardziej skuteczne w zapobieganiu wznowy niż sama chemioterapia. Przeżycie wolne od choroby po 7. latach było statystycznie lepsze w grupie leczonej autoBMT (53% vs 40%, $p=0,04$). Korzyści z autologicznej transplantacji obserwowano we wszystkich grupach ryzyka [2].

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają wysoką skuteczność transplantacji allogenicznych w AML. Rozpoczęcie wykonywania przez nasz ośrodek transplantacji od dawców niespokrewnionych od grudnia 2001 roku [6] znacznie zwiększyło możliwości leczenia chorych z AML, szczególnie u chorych młodych (< 35 roku życia) oraz w przypadku wysokiego ryzyka wznowy choroby. Wyniki leczenia wszystkich chorych z AML za pomocą transplantacji allogenicznych przeprowadzonych w naszym ośrodku od 1994 r. [22,23] do końca grudnia 2005 r. (54 osoby w tym 8 od dawców niespokrewnionych) były podobne do tych jakie obserwowaliśmy w prezentowanym materiale. Prawdopodobieństwo pięcioletniego przeżycia wynoszące około 55% (Zaucha, dane nieopublikowane) nie różni się w sposób istotny od wyników uzyskiwanych przez innych [17, 24]. Gorsze niż raportowane wyniki światowe uzyskaliśmy w grupie chorych leczonych transplantacją autologiczną. Wynikać to może z małej liczebności analizowanej grupy, w której mogli się znaleźć chorzy o wysokim ryzyku wznowy. Hipotezy tej nie jesteśmy w stanie zweryfikować, ze względu na fakt, że u większości chorych nie było możliwości wykonania badania cytogenetycznego. Podobnie można wyjaśnić nadspodziewane dobre wyniki leczenia chorych terapią podtrzymującą, w której to grupie mogło się znaleźć więcej chorych o dobrym rokowaniu.

Wynik badania cytogenetycznego szpiku w momencie rozpoznania choroby jest niezbędny do określenia ryzyka choroby, na które składa się szansa uzyskania remisji i prawdopodobieństwo wznowy. Chorzy z AML o niskim ryzyku kwalifikowani są jedynie do leczenia podtrzymującego, natomiast chorzy z białaczką o wysokim ryzyku najlepszą szansę na wyleczenie osiągają po przeszczepieniu allogenicznym. Największy problem stanowią chorzy z chorobą o ryzyku pośrednim, do których należą między innymi pacjenci z prawidłowym kariotypem. Prawidłowy kariotyp stwierdza się u 40-45% chorych z pierwotną AML.

Obecnie istnieją możliwości zidentyfikowania w tej grupie chorych o złym rokowaniu, poprzez wykonanie badań molekularnych, stwierdzających:

1. obecność częściowej tandemowej duplikacji genu MLL (*myeloid/lymphoid leukemia – MLL gene*) [4];
2. obecność wewnętrznej tandemowej duplikacji genu FLT3 (*FMS like tyrosine kinase 3 gene*) [15, 19];
3. wysoką ekspresję genu BAALC (zlokalizowanego na chromosomie 8q23) [1] oraz 4. nieobecność mutacji w genie CEBPA [5].

WNIOSKI

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Odsetek chorych z ostrą białaczką szpikową uzyskujący remisję hematologiczną wynoszący 78% wzrósł niemal dwukrotnie w okresie ostatnich 15 lat. Mimo, że jest to wynik zbliżony do rezultatów dobrych ośrodków światowych, to wydaje się, że są możliwości jego dalszej poprawy poprzez redukcję śmiertelności w okresie indukcji, co z kolei można by osiągnąć poprzez poprawę warunków leczenia wspomagającego.
2. Zasadniczym celem leczenia chorych z ostrymi białaczkami jest zwiększenie odsetka chorych uzyskujących długotrwałą remisję, co często jest równoważne z wyleczeniem. Prawdopodobieństwo osiągnięcia długoletniej remisji u chorych, którzy uzyskali remisję po cyklu indukcyjnym, wynosi obecnie 42%, co wynika między innymi z wdrożenia programu przeszczepiania szpiku kostnego i prowadzenia leczenia podtrzymującego tylko u chorych o najmniejszym ryzyku wznowy. Dalsze zwiększenie wyleczeń można by uzyskać poprzez zwiększenie ilości przeszczepień, w szczególności allogenicznych, a to z kolei, ze względu na ograniczoną dostępność dawców rodzinnych, można osiągnąć jedynie poprzez zwiększenie ilości przeszczepień od dawców niespokrewnionych.
3. Prawidłowa selekcja chorych do przeszczepienia szpiku, która jest procedurą ryzykowną i kosztowną wymaga kwalifikacji chorych do określonych grup rokowniczych już w momencie rozpoznania. Takie postępowanie wymaga dalszego rozwoju zaplecza badań molekularnych i cytogenetycznych, które są niezbędne do oceny ryzyka choroby.

PIŚMIENNICTWO

1. Baldus C.D., Tanner S.M., Ruppert, A.S., Whitman S.P., Archer, K.J., Marcucci G., Caligiuri M.A., Carroll A.J., Vardiman J.W., Powell B.L., Allen S.L., Moore J.O., Larson R.A., Koltz J.E., de la Chapelle A., Bloomfield C.D.: BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 2003, 102, 5, 1613. – 2.

Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M., Hann I.M., Rees J.K., Gray R.G., Wheatley, K.: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998, 351, 9104, 700. – 3. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., Schiffer C.A., Doehner H., Tallman M.S., Lister T.A., Lo-Coco F., Willemze R., Biondi A., Hiddemann W., Larson R.A., Lowenberg B., Sanz M.A., Head D.R., Ohno R., Bloomfield C.D.: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003, 21, 24, 4642. – 4. Dohner K., Tobis K., Ulrich R., Frohling S., Benner A., Schlenk R.F., Dohner H.: Prognostic significance of partial tandem duplications of the MLL gene in adult patients 16 to 60 years old with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the Acute Myeloid Leukemia Study Group Ulm. *J. Clin. Oncol.* 2002, 20, 15, 3254. – 5. Frohling S., Schlenk R.F., Stolze I., Bihlmayr J., Benner A., Kreitmeier S., Tobis K., Dohner H., Dohner K.: CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 4, 624. – 6. Hałaburda K., Zaucha J.M., Bieniaszewska M., Knopińska-Posłuszny W., Hellmann A.: Pierwsza allogeniczna transplantacja szpiku kostnego od dawcy niespokrewnionego w Akademii Medycznej w Gdańsku. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2002, 32, 13. – 7. Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B., Witz F., Milpied N., Delain M., Lioure B., Lamy T., Desablens B., Guilhot F., Caillot D., Abgrall J.F., Francois S., Briere J., Guyotat D., Casassus P., Audhuy B., Tellier Z., Hurteloup P., Herve, P.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997, 90, 8, 2978. – 8. Hellmann A., Baran W., Kabata J., Czyż J.: Analiza kliniczno-hematologiczna oraz wyniki leczenia chorych z ostrymi białaczkami w latach 1980-88. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 1989, 19, 51. – 9. Hellmann A., Bieniaszewska M., Hałaburda K., Lewandowski K., Knopińska-Posłuszny W., Balon J.: Allogeniczne transplantacje komórek progenitorowych hemopoety w gdańskim ośrodku transplantacyjnym w latach 1994-1999. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 2000, 30, 15. – 10. Hellmann, A., Zaucha J.M.: Leczenie ostrych białaczek szpikowych w zależności od grup ryzyka. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001, 105, supl. 381.

11. Hołowicki J., Grosicki S., Robak T., Kyrzcz-Krzemień S., Giebel S., Hellmann A., Skotnicki A., Jędrzejczak W.W., Konopka L., Kuliczkowski K., Zdziarska B., Dmoszyska A., Mariańska B., Pluta A., Zawilska K., Komarnicki M., Kłoczko J., Sułek K., Haus O., Stella-Hołowicka B., Baran W., Jakubas B., Paluszewska M., Wierzbowska A., Kielbiński M., Jagoda K.: 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, 18, 5, 989. – 12. Leith C.P., Kopecky K.J., Godwin J., McConnell T., Slovak M.L., Chen I.M., Head D.R., Appelbaum F.R., Willman C.L.: Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997, 89, 9, 3323. – 13. Piotrowska-Sowińska J.A., Hellmann A., Tyrankiewicz Z., Muszkowska-Penson J., Jabłońska-Kaszewska I.: Wyniki leczenia chorych z ostrą białaczką szpikową. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1977, 57, 2, 131. – 14. Preisler H., Davis R.B., Kirshner J., Dupre E., Richards F. 3rd, Hoagland H.C., Kopel S., Levy R.N., Carey R., Schulman P.: Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 1987, 69, 5, 1441. – 15. Schnittger S., Schoch C., Dugas M., Kern W., Staib P., Wuchter C., Loeffler H., Sauerland C.M., Serve H., Buchner T., Haferlach T., Hiddemann W.: Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002, 100, 1, 59. – 16. Slovak M.L., Kopecky K.J., Cassileth P.A., Harrington D.H., Theil K.S., Mohamed A., Paietta E., Willman C.L., Head D.R., Rowe J.M., Forman S.J., Appelbaum F.R.: Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000, 96, 13, 4075. – 17. Suci S., Mandelli F., de Witte T., Zittoun R., Gallo E., Labar B.,

De Rosa G., Belhabri A., Giustolisi R., Delarue R., Liso V., Mirto S., Leone G., Bourhis J.H., Fioritoni G., Jehn U., Amadori S., Fazi P., Hagemeijer A., Willemze, R.: Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003, 102, 4, 1232. – 18. Tallman M.S.: New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)*, 2005, 143. – 19. Thiede C., Steudel C., Mohr B., Schaich M., Schakel U., Platzbecker U., Wermke M., Bornhauser M., Ritter M., Neubauer A., Ehninger G., Illmer T.: Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002, 99, 12, 4326. – 20. Weiden P.L., Sullivan K.M., Flourmoy N., Storb R., Thomas E.D.: Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1981, 304, 25, 1529.

21. Yates J., Glidewell O., Wiernik P., Cooper M.R., Steinberg D., Dosik H., Levy R., Hoagland C., Henry P., Gottlieb A., Cornell C., Berenberg J., Hutchison J.L., Raich P., Nissen N., Ellison R.R., Frelick R., James G.W., Falkson G., Silver R.T., Haurani F., Green M., Henderson E., Leone L., Holland J.F.: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982, 60, 2, 454. – 22. Zaucha J.M., Knopińska-Posłuszny W., Lewandowski K., Bieniaszewska M., Hałaburda K., Hellmann A.: Allogeniczne transplantacje komórek macierzystych z krwi obwodowej: charakterystyka materiału do przeszczepu i przebieg kliniczny transplantacji. *Pol. Merk. Lek.* 1998, 4, 21, 130. – 23. Zaucha J.M., Pawłowski R., Welz A., Prejzner W., Hauser R., Hellmann A.: Ocena przyjęcia przeszczepu szpiku oraz chimeryzmu hemopoetycznego przy użyciu amplifikacji metodą PCR hiperzmiennych sekwencji typu VNTR. *Pol. Tyg. Lek.* 1995, 50, 36–39, 73. – 24. Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R., de Witte T., Labar B., Resegotti L., Leoni F., Damasio E., Visani G., Papa G. et al.: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 4, 217.

J. M. Zaucha, M. Taszner, W. Baran, W. Knopińska-Posłuszny, A. Hellmann

THE ROLE OF HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

Summary

Modern extensive treatment of acute myeloid leukemia (AML) consists of three steps: First: induction chemotherapy composed of 3 days of daunorubicin and 7 days of cytarabine (Ara-C), (DA protocol), aimed at achieving a complete hematological remission (CR). Second: two cycles of consolidation chemotherapy aimed at further reduction of leukemic cells. Third: postremission therapy aimed at long-term disease free survival. The postremission therapy includes either maintenance therapy administered for two years or alternatively bone marrow transplantation (BMT), which might be autologous or allogeneic. Although achieving a complete remission is essential to proceed through all phases of AML treatment, the last part (postremission therapy) is in fact critical to accomplish long-term survival. The choice between maintenance therapy, autologous and allogeneic BMT is not straightforward since for a given individual patient advantages and disadvantages of each type of treatment as well as the risk of the leukemia must be taken into account. The probability of leukemia recurrence is the lowest after allogeneic BMT, increases after autologous BMT and is the highest in patients treated only with maintenance therapy. However, treatment related complications increase for each type of therapy conversely to the benefits obtained from the lower probability of leukemia relapse. Here we analyzed the results of AML therapy in 62 patients aged 18-60 (median 46) years treated in the Department of Hematology, Medical University of Gdańsk

between 1999-2005. Specifically we were interested what is the role of autologous and allogeneic BMT for the long-term cure. We compared our results to the results of patients treated 15 years ago, when BMT was not accessible at our center. Our patients were treated as a part of a multicenter national trial, which asked if addition of cladribine to the standard induction treatment (DAC protocol) increases the chance of obtaining CR. However the choice of postremission therapy, which is the subject of our analysis, was taken at the discretion of each center. Complete remission after induction therapy was achieved in 78% of patients. Nine (14%) patients died during the induction, whereas 5 failed to achieve CR. The percentage of complete remissions was similar in patients treated with DA and DAC: 80% and 75%, respectively. These results improved almost twice if compared to that obtained 15 years ago. Four patients died during consolidation therapies, one relapsed. Thus 43 patients remaining in CR proceeded to the postremission therapy. The choice of treatment at this stage was based on the type of leukemia (according to the FAB classification) and risk of leukemia based on cytogenetic marrow analysis (if such result was available), quality of chemotherapy response, patient's age, clinical condition and co-morbidities as well as patient's decision. Since cytogenetic marrow analysis was not performed in more than 50% of patients decisions which therapy should be chosen were guided mainly by the clinical judgment. Such approach explains the 20-year difference between patients' age treated with allogeneic BMT and maintenance therapy. In addition to 43 CR patients, one patient without CR received BMT from his brother. His results were analyzed with other allogeneic patients. Altogether fourteen patients received allogeneic BMT from 11 related and 3 unrelated donors (group ALLO), 16 patients autologous BMT (group AUTO), and 14 patients were treated with maintenance therapy (group NON-BMT). Six (42%) patients died in ALLO group (5 from leukemia recurrence and one from transplant related complications), 10 (62%) patients in AUTO group (8 from leukemia recurrence and 2 from transplant related complications) and 6 (43%) patients in NON-BMT group all from leukemia recurrence. Probability of 5-year survival was not statistically significantly different ($p=0.7$, test log-rank) and equaled 0.48 (95% CI: 0.19–0.79) for ALLO, 0.37 (95% CI 0.14–0.61) for AUTO and 0.49 (95% CI: 0.2–0.78) for NON-BMT group. Overall, the probability of long-term survival for all analyzed patients irrespective of type of postremission therapy was 0.42 (95% CI 0.26–0.52). This result is of great improvement compared to that less than 0,1 obtained when maintenance chemotherapy was the only postremission therapy available. Further improvements in long-term survival can be achieved providing the proper selection of patients for each type of transplant (based on the cytogenetic and molecular risk stratification) is available and the number of transplants particularly from unrelated donors increases.

Adres: dr hab. Jan Maciej Zaucha
jzaucha@amg.gda.pl
Klinika Hematologii AMG