

Rola wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w planie terapeutycznym u chorych na ostrą białaczkę szpikową

The role of the high-dose chemotherapy supported by autologous hematopoietic stem cell transplantation in the therapeutic plan of patients with acute myeloid leukemia

Sebastian Grosicki

Oddział Hematologiczny, SPZOZ Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów

Streszczenie

Wiek chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w największym stopniu determinuje zakładany dla nich plan terapeutyczny. Celem leczenia u młodszych pacjentów z AML jest wyleczenie. Wobec niespotykanej wręcz heterogenności i zmienności mieloblastów białaczkowych w zakresie antygenów powierzchniowych oraz mechanizmów leukemogenezy poszukiwanie skutecznego leczenia celowanego pozostaje, jak do tej pory, nieskuteczne. Metodą dającą największe szanse na wyleczenie pozostaje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, które jest rekomendowane w grupie chorych obciążonych niekorzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym. Ze względu na ograniczoną dostępność optymalnych dawców szpiku u chorych obciążonych pośrednim ryzykiem oraz w grupie o korzystnym rokowaniu, a w szczególności u chorych poniżej 60. roku życia z niewykrywalną chorobą resztkową, wartościową opcją terapeutyczną jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

Słowa kluczowe: autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, ostra białaczka szpikowa, minimalna choroba resztkowa

Hematologia 2012; 3, 1: 25–32

Abstract

The age of patients with acute myeloid leukemia (AML) determines the therapeutic plan for these patients. The aim of the therapy in younger ones is cure. In the face of very high degree of heterogeneity of leukemic myeloblasts with regard to immunophenotype and mechanisms of leukemogenesis, the search for effective targeted treatment is still ineffective. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation gives a chance of cure in the unfavorable and intermediate subgroup of AML. However, due to limited accesses to HLA-matched hematopoietic

stem cell donors, in the intermediate and favorable risk subgroups of AML, and especially in patients below 60 years with negative minimal residual disease, autologous hematopoietic stem cells transplantation is a valuable option.

Key words: autologous hematopoietic stem cells transplantation, acute myeloid leukemia, minimal residual disease

Hematologia 2012; 3, 1: 25–32

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest nowotworem cechującym się wzrastającą zachorowalnością wśród osób w wieku powyżej 65 lat, sięgającą 10 przypadków na 100 000 osób. Niestety, wiek w największym stopniu determinuje zakładany dla danego chorego plan terapeutyczny. Przeprowadzenie intensywnej chemioterapii indukująco-konsolidującej z intencją wyleczenia u chorych na AML w wieku powyżej 65 lat najczęściej nie jest możliwe, niezależnie od ryzyka genetycznego, stanu klinicznego i innych czynników determinujących przeżycie. Wyjątek stanowią starsi chorzy na ostrą białaczką promielocytową (APL, *acute promyelocytic leukemia*) z obecnością rearanżacji *PML/RAR α* , u których istnieje możliwość skutecznej terapii celowanej, opartej na stosowaniu kwasu all-transretinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) [1–3] lub trójtlenku arsenu. Ten ostatni wydaje się mniej toksyczny i skuteczniejszy [4, 5]. Wyleczenie jest natomiast celem postępowania u młodszych chorych na AML. Do chwili obecnej, mimo wysiłków naukowo-badawczych, nie udało się zidentyfikować skutecznej terapii celowanej w innych niż APL podtypach AML. Najszerzej do tej pory przebadane przeciwciała monoklonalne — gemtuzumab oraz ogamycyny, rozpoznające liniową cząsteczkę powierzchniową mieloblastów CD33 i sprzężone z cytotoksycznym antybiotykiem — kalicheamycyną, okazało się tylko nieznacznie poprawiać wyniki leczenia skojarzonego w grupie chorych o korzystnym profilu cytogenetycznym, nie zmieniło natomiast rokowania u chorych obciążonych niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym [6].

Nieskuteczność terapii celowanej wynika z niespotykanej heterogenności i zmienności mieloblastów białaczkowych w zakresie antygenów powierzchniowych, ale przede wszystkim z aberracji chromosomowych, które odpowiadają za aktywację procesów leukemogenezy. Z tego powodu u chorych na AML konieczne jest zastosowanie odpowiednio intensywnego leczenia indukująco-konsolidującego

[7–11], które powinno w większości przypadków prowadzić do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, gdyż tylko takie postępowanie w znacznym stopniu poprawia przeżycie chorych na AML. Mimo ryzyka związanego z wczesną śmiertelnością oraz ograniczeń związanych z dostępnością optymalnego dawcy szpiku najlepsze wyniki uzyskuje się po wykonaniu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [10, 12, 13]. Dostępność zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) rodzinnego dawcy szpiku jest jednak ograniczona. Mimo bardzo dynamicznego rozwoju rejestrów dawców niespokrewnionych u znacznej części chorych nadal nie udaje się zidentyfikować optymalnego, niespokrewnionego dawcy komórek krwiotwórczych, a szczególnie identyfikacja kolejnych dawców często wymaga miesięcy, co dodatkowo wydłuża czas oczekiwania na wykonanie procedury i zwiększa ryzyko utraty wcześniej uzyskanej remisji choroby.

W obliczu powyższych ograniczeń trwają poszukiwania alternatywnych sposobów postępowania ukierunkowanych na zmniejszenie ryzyka nawrotu. Wiadomo, że w szczególności wczesna, ale również późna wznowa AML znacznie pogarsza rokowanie u chorego. Wystąpienie wznowy AML świadczy o pierwotnej oporności klonów białaczkowych lub transformacji genetycznej warunkującej wtórną oporność. Prowadzenie 2–3-letniej chemioterapii podtrzymującej większość grup badawczych uznała za nieskuteczne [14–16], a pytanie o inne sposoby podtrzymywania remisji za pomocą nowych leków ciągle pozostaje bez odpowiedzi [17]. Alternatywą jest dążenie do intensyfikacji etapu konsolidacji u chorych na AML. Można to osiągnąć, dodając do leczenia kolejne cykle chemioterapii oparte na dużych dawkach arabinozydu cytozyny [10, 11, 17] lub też stosując wysokodawkowaną chemio- lub radioterapię z następowym autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [10].

Miejsce auto-HSCT w planie terapeutycznym u chorych na AML

Znaczenie auto-HSCT w procesie terapeutycznym u chorych na AML było przedmiotem wielu badań randomizowanych, w których nie określono jednoznacznie roli tej opcji terapeutycznej. W latach 80. i 90. XX wieku przeprowadzono sześć takich badań, spośród których w pięciu porównywano auto-HSCT z dodatkowym cyklem konsolidacji, a w jednym — z postępowaniem wyczekującym [18–22]. Randomizacja dotyczyła chorych niemających zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niekwalifikujących się do allo-HSCT. W żadnym z badań nie wykazano wpływu rodzaju postępowania na prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*). W badaniu EORTC/GIMEMA (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Gruppo Italiano Per Le Malattie Ematologiche Dell'adulto*) stwierdzono korzystny wpływ wykonania auto-HSCT na przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*). W 2004 roku Nathan i wsp. [23] przeprowadzili metaanalizę powyższych sześciu badań, która obejmowała łącznie 1044 chorych na AML w pierwszej całkowitej remisji (CR, *complete remission*). Stwierdzono znamienne większe prawdopodobieństwo DFS u chorych randomizowanych do grupy poddanej auto-HSCT (współczynnik ryzyka, RR [*relative risk*] = 1,24), mimo znamienne większego ryzyka śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (RR = 2,63). Nie wykazano jednak wpływu auto-HSCT na OS (RR = 1,01), co sugerowało skuteczność terapii ratunkowych stosowanych w przypadku nawrotu u chorych nieleczonych auto-HSCT w pierwszej CR. Na podstawie wyżej wymienionej metaanalizy autorzy zakwestionowali celowość stosowania auto-HSCT w pierwszoliniowej terapii AML [23].

Kolejną metaanalizę przeprowadzili Wang i wsp. [24] w 2010 roku. Bazę danych uzupełniono o wyniki kolejnych trzech randomizowanych badań dotyczących zastosowania auto-HSCT u chorych na AML w pierwszej CR, u których w grupie porównawczej stosowano dodatkowy kurs intensywnej konsolidacji. Podobnie jak we wcześniejszym opracowaniu stwierdzono korzyść w odniesieniu do DFS, wynikającą z mniejszego ryzyka nawrotu po auto-HSCT. Udokumentowano także większą śmiertelność niezwiązaną z nawrotem i brak wpływu wysokodawkowanej terapii na prawdopodobieństwo dłuższego OS [24]. Dodatkowo wykonano metaanalizę dotyczącą roli auto-HSCT u dzieci, nie stwierdzając wpływu procedury na żaden z ocenianych punktów końcowych.

Wyniki najnowszego badania randomizowanego dotyczącego roli auto-HSCT zostały opublikowane w 2011 roku przez grupę holendersko-belgijsko-szwajcarską (HOVON/SAKK) [25]. Autorzy oceniali skuteczność auto-HSCT w porównaniu z dodatkowym cyklem konsolidacji u chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT [25]. Do badania włączono 517 chorych na AML w wieku poniżej 60 lat. Z jednej strony wykazano, że wykonanie auto-HSCT wiązało się z mniejszym ryzykiem nawrotu (58% *v.* 70%; $p = 0,02$) i tendencją do większego prawdopodobieństwa 5-letniego DFS (38% *v.* 29%; $p = 0,065$). Z drugiej jednak strony obserwowano większą śmiertelność niezwiązaną z nawrotem (4% *v.* 1%; $p = 0,02$), a prawdopodobieństwo 5-letniego OS było podobne w obu grupach (44% *v.* 41%; $p = 0,86$) [25].

Wyniki cytowanych powyżej opracowań sugerują brak korzyści z zastosowania auto-HSCT u chorych na AML w pierwszej CR. Należy jednak zaznaczyć, że badania te dotyczyły głównie chorych obciążonych niekorzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym bądź też niselekcjonowanych pod względem ryzyka cytogenetycznego chorych, u których nie było możliwości wykonania allo-HSCT ze względu na brak odpowiedniego dawcy, wiek lub obecność schorzeń współistniejących. Dlatego też wyniki tych badań nie wykluczają istnienia podgrupy chorych na AML, u których zastosowanie auto-HSCT mogłoby przynieść korzyści.

Fernandez i wsp. [26] opublikowali ostatnio wyniki prospektywnego badania, w którym u chorych po indukcji obejmującej stosowanie różnych dawek daunorubicyny (45 mg/m² *v.* 90 mg/m²) oraz konsolidacji z użyciem dużych dawek arabinozydu cytozyny, przeprowadzono leczenie z auto-HSCT. Wykazano, że w grupie chorych z korzystnym rokowaniem cytogenetycznym leczonych większymi dawkami daunorubicyny, u których po konsolidacji zastosowano procedurę auto-HSCT, prawdopodobieństwo 4-letniego DFS wynosiło 60%, a OS — 80%. Odpowiednie wskaźniki w grupie pośredniego ryzyka cytogenetycznego wynosiły 40% i 49%. Powyższe dane sugerują, że pacjentami faktycznie korzystającymi z terapii wysokodawkowanej mogą być chorzy z grup mniejszego ryzyka cytogenetycznego. Wyniki innych analiz wskazują z kolei, że u chorych obciążonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym stosowanie auto-HSCT wydaje się niecelowe.

W badaniu przeprowadzonym w grupie starszych chorych na AML, to jest w wieku 61–70 lat, nie udało się wykazać korzyści z zastosowania auto-HSCT w porównaniu z chemioterapią. Po 5 latach

obserwacji mediana DFS i OS wyniosła odpowiednio 1,1 i 1,6 roku. Autorzy podkreślali również problemy z mobilizacją komórek krwiotwórczych w tej grupie chorych [27].

W retrospektywnym badaniu prowadzonym przez Novitzky i wsp. [28] porównywano wyniki auto-HSCT i allo-HSCT u chorych poniżej 60. roku życia, z uwzględnieniem cytogenetycznych grup ryzyka. W całej grupie chorych wykazano podobną śmiertelność okołoprzeszczepową, częstość nawrotów oraz medianę OS, które wynosiły 14%, 15% i 39% oraz 27%, 56% i 63% odpowiednio dla auto-HSCT i allo-HSCT. Zwrócono jednak uwagę na nieskuteczność auto-HSCT w grupie chorych z niekorzystnym kariotypem, w której wszyscy zmarli z powodu nawrotu po 3 latach obserwacji. Z kolei u chorych z niekorzystnym kariotypem leczonych allo-HSCT prawdopodobieństwo 3-letniego OS wynosiło 35%. Autorzy sugerowali więc, że ewentualne wskazania do auto-HSCT powinny być ograniczone do grupy chorych z korzystnym i pośrednim kariotypem [28]. Analogicznie, w badaniu u chorych z zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i wtórną ostrą białaczką szpikową (sAML, *secondary AML*), nie wykazano przewagi auto-HSCT nad chemioterapią w odniesieniu do OS. U takich chorych rekomendowaną metodą leczenia jest allo-HSCT, nawet w przypadku braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego [29].

Istotnym czynnikiem zmniejszającym korzyści z zastosowania auto-HSCT jest śmiertelność niezwiązana z nawrotem, zarówno wczesna, jak i późna, której przyczyną mogą być wtórne nowotwory i przewlekłe uszkodzenie narządów po wysokodawkowanej chemioterapii. Wydaje się jednak, że obecnie ryzyko śmiertelności po auto-HSCT uległo zmniejszeniu w porównaniu z omawianymi powyżej badaniami randomizowanymi, z których większość wykonano w XX wieku. Interesującą obserwację, dotyczącą odległych efektów u chorych leczonych auto-HSCT w pierwszej oraz w drugiej CR, przedstawili autorzy amerykańscy [30]. Analizowali oni OS w grupie chorych, którzy przeżyli 2 lata po transplantacji. Po 10 latach przeżycie w grupie pierwszej CR wyniosło 94%, a w grupie drugiej CR — 80%. Skumulowane ryzyko wznowy oraz śmiertelności niezwiązanej z nawrotem wynosiło odpowiednio 6% i 10% oraz 5% i 11%. Zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ stosowania czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) po auto-HSCT, wyrażający się większą częstością wznów. Długość życia w grupie chorych na AML z pierwszą i drugą CR, którzy prze-

żyli 2 lata po auto-HSCT, okazała się porównywalna z długością życia w ogólnej populacji [30].

Zastosowanie auto-HSCT rozważa się nie tylko w pierwszej CR, ale także w przypadku chemio-wrażliwego nawrotu choroby. W pracy Wahlin i wsp. [31] analizowano wyniki zastosowania auto-HSCT u chorych na AML w drugiej CR. Postępowanie było dwustopniowe. W pierwszym etapie kolekcjonowano komórki CD34+ po konsolidacji w pierwszej CR. Przeszczepienie wykonywano w sytuacji nawrotu i uzyskania drugiej CR. Wykazano, że takie postępowanie pozwoliło na osiągnięcie DFS po 5 latach na poziomie 16% w całej grupie chorych, ale w przypadku chorych na APL wynosiło aż 67% [31].

Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej

Zasadniczą wadą procedury auto-HSCT jest niebezpieczeństwo zanieczyszczenia materiału przeszczepowego blastami białaczkowymi i retransplantacji komórek nowotworowych, co może skutkować nawrotem choroby. Krytyczna dla powodzenia auto-HSCT — oprócz chemio-/radiowrażliwości nowotworu — jest więc mała masa guza w okresie separacji komórek krwiotwórczych. Do niedawna podstawą oceny stanu remisji była wyłącznie detekcja komórek białaczkowych we krwi i szpiku metodami cytologicznymi, co oznaczało czułość na poziomie 5%. W ostatnich latach, dzięki rozwojowi metod immunofenotypowych i molekularnych, możliwe jest wykrycie białaczki na poziomie minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Chociaż metody badania MRD w AML nie zostały do tej pory wystarczająco wystandaryzowane, to niektóre grupy badawcze włączyły już taką ocenę do algorytmów postępowania.

Ocena MRD metodą immunofenotypizacji została wykorzystana w badaniu włoskiej grupy GIMEMA. Analizą objęto 77 chorych leczonych za pomocą przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (56 — auto-HSCT, 21 — allo-HSCT), u których MRD oznaczano przed procedurą transplantacji [32]. Autorzy wykazali, że znacznie lepiej rokują chorzy, u których status MRD był oceniany jako ujemny w porównaniu z pacjentami z wykrywalną MRD. W grupie MRD(–) prawdopodobieństwo nawrotu wynosiło 22%, zaś w grupie MRD(+) — 69%. Wykazano również, że u chorych z MRD(+) ryzyko nawrotu było znacznie większe po auto-HSCT w porównaniu z allo-HSCT (82% v. 43%), co dowodzi, że w takiej sytuacji preferowaną opcją terapeutyczną powinno być allo-HSCT [32].

Na istotną rolę MRD u chorych na AML wskazują również wyniki badania, w którym porównywano liczbę zmobilizowanych komórek CD34+ przed procedurą auto-HSCT. Wiadomo, że fenotyp komórek CD34+ może odpowiadać zarówno prawidłowym komórkom krwiotwórczym, jak i blastom białaczkowym. Autorzy włoscy wykazali w grupie 96 chorych na AML, że duża efektywność mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych wiąże się ze znacznie większym ryzykiem nawrotu po auto-HSCT i w konsekwencji — mniejszym prawdopodobieństwem DFS [33]. W innej analizie dotyczącej wpływu liczby przeszczepionych komórek CD34+ na wyniki auto-HSCT, obejmującej 134 chorych, wykazano dodatnią korelację z szybkością regeneracji granulocytów i płytek krwi. Stwierdzono ponadto, że większa liczba komórek CD34+ wiąże się z krótszym okresem podawania dożylnych antybiotyków, mniejszą liczbą przetoczeń preparatów krwiopochodnych oraz krótszym czasem hospitalizacji [34].

Cytowane powyżej analizy wskazują na potrzebę opracowania wystandaryzowanych metod pozwalających na jednoznaczne zróżnicowanie komórek białaczkowych od prawidłowych komórek krwiotwórczych. Szerokie wprowadzenie takich technik pozwoliłoby na lepszą selekcję kandydatów do auto-HSCT z niewykrywalną MRD, a jednocześnie zwiększyłoby bezpieczeństwo procedury poprzez bardziej precyzyjne określenie potencjału krwiotwórczego przeszczepianego materiału.

Znaczenie źródła komórek krwiotwórczych

W XX wieku podstawowym źródłem komórek krwiotwórczych do autologicznych przeszczepień był szpik pobierany w znieczuleniu ogólnym, w warunkach sali operacyjnej. Jednak przeszczepienie szpiku wymaga odpowiedniego opracowania materiału, tj. między innymi usunięcia erytrocytów przed krioprezewacją, co wiąże się ze zubożeniem puli komórek macierzystych, a w konsekwencji — z dłuższym okresem regeneracji hematopozy. Wprowadzenie przeszczepienia w oparciu o komórki krwiotwórcze pozyskane z krwi obwodowej (PBSCT, *peripheral blood stem cell transplantation*) niemal całkowicie zastąpiło przeszczepienie szpiku. Procedura PBSCT nie wymaga znieczulenia ogólnego i cechuje się szybką odnową hematopozy.

Jung i wsp. [35], w retrospektywnej analizie obejmującej chorych na AML poniżej 60. roku życia poddanych auto-PBSCT w pierwszej CR, obserwowali bardzo zachęcające wyniki z prawdopodobieństwem 5-letniego OS równym 60%, 60% i 75% od-

powiednio w grupach niekorzystnego, pośredniego i korzystnego ryzyka cytogenetycznego. Znacznie gorsze wyniki stwierdzano u pacjentów starszych, u których prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 21,4%. W całej grupie 42 chorych nie odnotowano śmiertelności niezwiązanej z nawrotem [35].

Obecnie auto-PBSCT stanowią ponad 90% wszystkich autologicznych przeszczepień, ale pojawiły się wątpliwości dotyczące długoterminowej skuteczności tej opcji terapeutycznej. Gorin i wsp. [36] przeprowadzili badanie rejestrowe oparte na danych z EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*). W latach 1994–2006 analizą objęto 2165 chorych na AML w pierwszej CR, spośród których u 1607 wykonano auto-PBSCT, a u 558 — autoprzeszczepienie szpiku. Wykorzystanie krwi obwodowej jako źródła komórek krwiotwórczych wiązało się ze znamienne większym ryzykiem nawrotu i mniejszym prawdopodobieństwem DFS. Szacowane 5-letnie DFS wynosiło 52% dla przeszczepienia szpiku, 46% — dla auto-PBSCT wykonanej do 80 dni od uzyskania pierwszej CR oraz 36% dla auto-PBSCT przeprowadzonej po 80 dniach od uzyskania pierwszej CR. Przedstawione wyniki mogą sugerować, że preferowanym źródłem komórek krwiotwórczych do auto-HSCT powinien być szpik kostny. Autorzy uważają ponadto, że auto-HSCT powinno być poprzedzone odpowiednią chemioterapią konsolidującą, pozwalającą ograniczyć masę nowotworu.

Możliwość wykonania auto-PBSCT jest uwarunkowana zdolnością do mobilizacji komórek krwiotwórczych. Ze względu na coraz powszechniejsze dodawanie do schematów chemioterapii analogów puryn powstało pytanie o skuteczność mobilizacji komórek do auto-HSCT po ekspozycji na te leki. W 2005 roku Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) opublikowała wyniki badania dotyczącego porównania leczenia indukująco-konsolidującego z zastosowaniem kladrybiny i bez jej zastosowania, w którym oceniono ewentualny wpływ tego leku na mobilizację komórek krwiotwórczych oraz regenerację hematopozy po auto-HSCT. Obserwacją objęto 66 chorych (33 leczonych według schematów z zastosowaniem kladrybiny i 33 bez jej zastosowania). U 29 wykonano auto-HSCT z wykorzystaniem szpiku kostnego, a u 37 zastosowano auto-PBSCT. Nie odnotowano negatywnego wpływu leczenia z zastosowaniem kladrybiny na możliwość przeprowadzenia auto-HSCT, jak również na rekonstrukcję hematopozy [37]. Podobne obserwacje odnotowali autorzy chińscy w odniesieniu do fludarabiny [38], ale wcześniejsza praca Visani i wsp.

[39] z 1999 roku sugerowała problemy z mobilizacją komórek krwiotwórczych do auto-HSCT u chorych na AML leczonych wcześniej schematami z zastosowaniem fludarabiny.

Znaczenie rodzaju przygotowania

Przygotowanie mieloablacyjne do auto-HSCT stanowi istotę procedury i jest jej jedynym celem. Protokoły przygotowania mogą obejmować stosowanie wysokodawkowanej chemioterapii lub napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*). Chociaż leczenie mieloablacyjne ma istotne znaczenie dla skuteczności auto-HSCT, to nie przeprowadzono dotychczas prospektywnych badań, w których porównano by różne protokoły chemioterapii. Najczęściej stosuje się schematy oparte na doustnej bądź dożylniej formie busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Inne opcje terapeutyczne obejmują skojarzenie z melfalanem [40]. W retrospektywnej analizie Chantry i wsp. [41], dotyczącej stosowania auto-HSCT u chorych w drugiej CR, nie stwierdzono różnic między TBI i chemioterapią w odniesieniu do OS i DFS. Istnieją też próby ograniczania toksyczności protokołów mieloablacji poprzez zastąpienie cyklofosfamidu fludarabiną. W 2009 roku Ferrara i wsp. [42] opublikowali analizę wyników auto-HSCT z przygotowaniem busulfanem i fludarabiną w grupie 40 chorych na AML powyżej 60. roku życia (mediana wieku 67 lat). Po 25 miesiącach obserwacji wykazano medianę DFS równą 13 miesięcy, a OS — 22 miesiące. Autorzy sugerowali korzyści z tego sposobu leczenia przede wszystkim w grupie chorych obarczonych pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, natomiast wyniki w grupie wysokiego ryzyka były złe. Stosując kondycjonowanie z zastosowaniem busulfanu i fludarabiny, nie obserwowano zwiększonej śmiertelności okołoprzeszczepowej. Największym obserwowanym problemem było zapalenie śluzówek 3.–4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) obserwowane u 77% chorych [42].

W kolejnej pracy badano wpływ wieku na skuteczność mobilizacji PBSC do autologicznego przeszczepienia. Analizę przeprowadzono u 150 chorych na AML. Nie wykazano niekorzystnego wpływu starszego wieku na skuteczność mobilizacji do auto-HSCT [43].

Podsumowanie

Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej w pierwszej kolejności należy się kierować wynikami kontrolowanych, randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych. Niestety, wyniki

Tabela 1. Miejsce autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w planie terapeutycznym ostrej białaczki szpikowej

Table 1. The role of the autologous hematopoietic stem cell transplantation in the therapeutic schedule of acute myeloid leukemia

Ostra białaczka szpikowa		auto-HSCT	
Wiek (lata)	> 60	NIE	
	≤ 60	TAK	
Rokowanie cytogenetyczne	Korzystne	CR1	TAK
		CR2	TAK*
	Pośrednie	CR1	TAK*
		CR2	TAK*
	Niekorzystne	CR1	NIE
		CR2	NIE
Wtórna AML		NIE	
AML rozwijająca się na podłożu MDS		NIE	
MRD po konsolidacji			
Ujemna		TAK**	
Dodatnia		NIE	

*Jeżeli nie ma optymalnego dawcy do allo-HSCT; **tylko w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego w CR1 lub CR2; w grupie pośredniego rokowania w CR1 i CR2 w przypadku braku dawcy do allo-HSCT; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CR1 (*complete remission 1*) — pierwsza remisja całkowita; CR2 (*complete remission 2*) — druga remisja całkowita; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa

badań dotyczące zastosowania auto-HSCT u chorych na AML nie są jednoznaczne, a dodatkowo nie ma przekonujących dowodów na większą skuteczność tej procedury w porównaniu z chemioterapią konsolidującą w dawkach konwencjonalnych. Jednak nie ma też danych wskazujących na odwrotną zależność.

Uwzględniając powyższe, autorzy sugerują zindywidualizowane podejście terapeutyczne, rekomendując auto-HSCT jako metodę intensyfikacji konsolidacji w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego w pierwszej CR w każdym przypadku [24, 26, 30, 38, 44–46], a w drugiej CR — w sytuacji braku optymalnego dawcy do allo-HSCT (tab. 1) [38, 39, 46]. W grupie chorych na AML w pierwszej CR obciążonych pośrednim ryzykiem cytogenetycznym warto przeprowadzić leczenie z wykorzystaniem auto-HSCT, jeśli nie można wykonać allo-HSCT [24, 27, 47]. W przypadku chorych obarczonych wysokim ryzykiem cytogenetycznym, a także u pacjentów z wtórną AML lub AML rozwijającą się na podłożu MDS, auto-HSCT nie jest zalecane [28, 29]. Nie ma też danych uzasadniających wykonywanie auto-HSCT u chorych powyżej 60. roku życia [27, 40, 45].

Decyzja o wykonaniu auto-HSCT powinna być poprzedzona określeniem jakości CR metodą immunofenotypizacji i technikami molekularnymi. Auto-logiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych należy rozważać w sytuacji ujemnego wyniku MRD [32, 46]. W przypadku MRD(+) istnieją wskazania do allo-HSCT. Wybór źródła komórek krwiotwórczych oraz optymalnej metody przygotowania mieloablacyjnego pozostaje otwartą kwestią.

Piśmiennictwo

1. Park J.H., Tallman M.S. Treatment of acute promyelocytic leukemia without cytotoxic chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2011; 25: 733–741.
2. Sanz M.A., Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 495–503.
3. Tallman M., Douer D., Gore S. i wsp. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: a consensus statement on risk-adapted approaches to therapy. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: 122–126.
4. Prebet T., Gore S.D. Treatment of acute promyelocytic leukemia for older patients. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011; 9: 337–342.
5. Dayyani F., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Outcome of therapy-related acute promyelocytic leukemia with or without arsenic trioxide as a component of frontline therapy. *Cancer* 2011; 117: 110–115.
6. Burnett A.K., Hills R.K., Milligan D. i wsp. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 369–377.
7. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. i wsp. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 896–903.
8. Bloomfield C.D., Lawrence D., Byrd J.C. i wsp. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998; 58: 4173–4179.
9. Löwenberg B., Pabst T., Vellenga E. i wsp. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1027–1036.
10. Kimby E., Nygren P., Glimelius B.; SBU-Group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol.* 2001; 40: 231–252.
11. Schaich M., Röllig C., Soucek S. i wsp. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2696–2702.
12. Ishiyama K., Takami A., Kanda Y. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with t(6;9)(p23;q34) dramatically improves the patient prognosis: a matched-pair analysis. *Leukemia* 2011; Aug 26 [artykuł dostępny *on-line*: doi: 10.1038/leu.2011.229].
13. Hsieh Y.Y., Hong Y.C., Hsiao L.T. i wsp. Effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from matched siblings or unrelated donors during the first complete remission in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2011; 86: 237–245.
14. Schmiegelow K., Al-Modhwahi I., Andersen M.K. i wsp. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Blood* 2009; 113: 6077–6084.
15. Sovinz P., Lackner H., Urban C. Recurrent episodes of fever and pancytopenia due to haemophagocytosis during maintenance therapy for acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 605.
16. Büchner T., Krug U., Berdel W.E. i wsp. Maintenance for acute myeloid leukemia revisited. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2007; 8: 296–304.
17. Krug U., Lübbert M., Büchner T. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia revisited: will new agents rekindle an old interest? *Curr. Opin. Hematol.* 2010; 17: 85–90.
18. Reiffers J., Gaspard M.H., Maraninchi D. i wsp. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br. J. Haematol.* 1989; 72: 57–63.
19. Reiffers J., Stoppa A.M., Attal M. i wsp. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 1996; 10: 1874–1882.
20. Cassileth P.A., Harrington D.P., Appelbaum F.R. i wsp. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1649–1656.
21. Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R. i wsp. 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: 217–223.
22. Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B. i wsp. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997; 90: 2978–2986.
23. Nathan P.C., Sung L., Crump M., Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 38–45.
24. Wang J., Ouyang J., Zhou R., Chen B., Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol.* 2010; 124: 61–71.
25. Vellenga E., van Putten W., Ossenkoppele G.J. i wsp. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; Sep 27 [artykuł dostępny *on-line*: doi:10.1182/blood-2011-07-370247].
26. Fernandez H.F., Sun Z., Litzow M.R. i wsp. Autologous transplantation gives encouraging results for young adults with favorable-risk acute myeloid leukemia, but is not improved with gemtuzumab ozogamicin. *Blood* 2011; 117: 5306–5313.
27. Thomas X., Suci S., Rio B. i wsp. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61–70 years: results of

- the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. *Haematologica* 2007; 92: 389–396.
28. Novitzky N., Thomas V., du Toit C., McDonald A. Is there a role for autologous stem cell transplantation for patients with acute myelogenous leukemia? A retrospective analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 875–884.
 29. de Witte T., Hagemeijer A., Suci S. i wsp. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010; 95: 1754–1761.
 30. Majhail N.S., Bajorunaitė R., Lazarus H.M. i wsp. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 385–392.
 31. Wahlin A., Billström R., Björ O. i wsp. Results of risk-adapted therapy in acute myeloid leukaemia. A long-term population-based follow-up study. *Eur. J. Haematol.* 2009; 83: 99–107.
 32. Maurillo L., Buccisano F., Del Principe M.I. i wsp. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4944–4951.
 33. Milone G., Poidomani M., Leotta S. i wsp. Prognostic value of CD34+ peak in peripheral blood during mobilization in intermediate-risk AML patients treated in first CR by autologous or allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 24–32.
 34. Raos M., Nemet D., Bojanić I. i wsp. Collection and composition of autologous peripheral blood stem cells graft in patients with acute myeloid leukemia: influence on hematopoietic recovery and outcome. *Coll. Antropol.* 2010; 34: 105–115.
 35. Jung A.S., Holman P.R., Castro J.E. i wsp. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as an intensive consolidation therapy for adult patients in remission from acute myelogenous leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1306–1313.
 36. Gorin N.C., Labopin M., Blaise D. i wsp. Acute Leukemia Working Party of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Higher incidence of relapse with peripheral blood rather than marrow as a source of stem cells in adults with acute myelocytic leukemia autografted during the first remission. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3987–3993.
 37. Holowiecki J., Grosicki S., Sadus-Wojciechowska M. i wsp. Addition of cladribine to induction/consolidation regimen does not impair peripheral blood stem cell mobilization and bone marrow harvest for autotransplantation in acute myeloid leukemia patients. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 4482–4487.
 38. Li Q., Hong M., Qian S.X. i wsp. Effect of FLAG consolidation therapy on mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2009; 17: 1335–1338.
 39. Visani G., Lemoli R.M., Tosi P. i wsp. Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukaemia patients. *Br. J. Haematol.* 1999; 105: 775–779.
 40. Lemoli R.M., D'Addio A., Marotta G. BU/melphalan and auto-HSCT in AML patients in first CR: a 'Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)' retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 640–646.
 41. Chantry A.D., Snowden J.A., Craddock C. i wsp. Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 1310–1317.
 42. Ferrara F., Viola A., Copia C. i wsp. Age has no influence on mobilization of peripheral blood stem cells in acute myeloid leukemia. *Hematol. Oncol.* 2007; 25: 84–89.
 43. Ganguly S., Singh J., Divine C.L. i wsp. Is there a plateau in the survival curve after autologous transplantation in patients with intermediate and high-risk acute myeloid leukemia? A 20-year single institution experience. *Leuk. Res.* 2007; 31: 1253–1257.
 44. Koreth J., Schlenk R., Kopecky K.J. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349–2361.
 45. Babatunde A.S., Tan D.C., Heng K.K. i wsp. Characterization of hemopoietic engraftment kinetics and development of secondary cytopenia in AML post auto-SCT and its correlation with survival outcome. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 175–183.
 46. Linker C. The role of autologous transplantation for acute myeloid leukemia in first and second remission. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20: 77–84.
 47. Ferrara F., Mele G., Palmieri S. i wsp. Continuous infusion idarubicin and intravenous busulphan as conditioning regimen to autologous stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukaemia. *Hematol. Oncol.* 2009; 27: 198–202.