

Zachorowania na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne u dorosłych w Polsce w latach 2004–2010

Incidence of acute myeloid and lymphoblastic leukemias in adults in Poland between 2004–2010

Ilona Seferyńska

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Wprowadzenie. Nie ma danych dotyczących epidemiologii ostrych białaczek (AL), w tym zachorowalności i czasu przeżycia, u osób dorosłych w Polsce. Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów są niepełne i nie oddają rzeczywistej liczby i struktury zachorowań. Znajomość liczby zachorowań i czasu przeżycia chorych na AL jest potrzebna do oceny zapotrzebowania na specjalistyczne metody diagnozowania i leczenia, w tym także kosztownego leczenia wspomagającego.

Cele badania. Celem badania było określenie liczby zachorowań na AL, w tym na ostre białaczki szpikowe (AML) i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) w Polsce z analizą podtypów białaczek i struktury wiekowej chorych, określenie współczynnika zachorowań na AL, w tym w różnych grupach wiekowych i województwach w kraju. Kolejnymi celami pracy były analiza rodzajów wykonanych badań diagnostycznych w chwili rozpoznania, analiza zastosowanego leczenia oraz ocena czasu przeżycia chorych na AL w Polsce zależnie od typu i podtypu białaczki, wieku chorych i zastosowanego leczenia.

Materiał i metody. Zgodnie z ustaleniami Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w 2003 roku w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) utworzono Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych oparty na zgłoszeniach przesyłanych w formie ankiet z ośrodków hematologicznych w Polsce. Na podstawie uzyskanych danych chorych dokonano analizy struktury zachorowań na AML i ALL, oszacowano wskaźnik zachorowalności i czas przeżycia chorych. Poniższe opracowanie przedstawia analizę zachorowań zgłoszonych w okresie od 2004 do 2010 roku.

Wyniki. Rocznie zgłaszano do Rejestru średnio 643 zachorowania na AL, łącznie odnotowano 4601 zachorowań między rokiem 2004 a 2010. Chorzy z rozpoznaniem AML stanowili ponad 80% wszystkich chorych. Analiza zachorowań na AML w grupach wiekowych wykazała zwiększenie liczby zachorowań z wiekiem. Wśród chorych na ALL najliczniejszą grupę stanowiły osoby poniżej 30. roku życia.

Surowy współczynnik zachorowalności wynosił średnio 2,51/100 000 dla AL, 2,17/100 000 dla AML i 0,34/100 000 dla ALL. Największy współczynnik zachorowalności dla AML stwierdzono w grupie chorych powyżej 60. roku życia, z kolei dla ALL największy współczynnik zachorowalności odnotowano w grupie poniżej 30. roku życia. Mediana czasu całkowitego przeżycia (OS) dla AL

Adres do korespondencji: Ilona Seferyńska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 34 96 334, faks 22 34 96 335, e-mail: iseferynska@wp.pl

wynosiła 7,2 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 21% chorych, a 5-letniego OS — 17,6%. W grupie AML mediana OS wyniosła 6 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 18,9%, a 5-letniego OS — 16%. W grupie ALL mediana OS wyniosła 13 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 29%, a 5-letniego OS — 25,8%. Wykazano znamiennej zależność między OS a wiekiem chorych oraz dłuższe OS w grupie leczonej radykalnie, zwłaszcza w ramach badań klinicznych w porównaniu z leczonymi paliatywnie. W grupie AML najdłuższe OS obserwowano w grupie AML z towarzyszącymi powtarzalnymi zaburzeniami genetycznym i nie wykazano różnic w OS między chorymi na B-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (B-ALL) i T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL).

Wnioski. Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Dorosłych prowadzony w IHT w latach 2004–2010 nie oddaje liczby rzeczywistych zachorowań na AL w Polsce. Struktura i współczynniki zachorowań według grup wiekowych wykazały podobne tendencje do obserwowanych w innych krajach, podobnie jak analiza według płci. Prawdopodobieństwo OS chorych zarówno w młodszych, jak i starszych grupach wiekowych było porównywalne z raportowanym z innych krajów. Stwierdzono podobną zależność między OS a wiekiem chorych, podtypem AL i stosowanym leczeniem w porównaniu z doniesieniami pochodzącymi z innych rejestrów.

Słowa kluczowe: ostra białaczka, współczynnik zachorowalności, czas przeżycia, rejestr

Hematologia 2015; 6, supl. B: 1–40

Abstract

Introduction. There are no epidemiological data on the incidence and survival of adult patients with acute leukemia (AL) in Poland. Moreover, the data reported by the National Cancer Registry are incomplete and do not present actual number and structure of the incidence. Knowing the incidence and survival rates of AL is however required for assessing the needs of using specialised diagnostic procedures and treatments, including the costs of supportive care.

Aims/objectives. The aim of the study was to determine incidence rates of AL, acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Poland, the leukemia subtype, patient age distribution and geographic location of cases. Furthermore, the aim was the analysis of used diagnostic procedures and type of treatment, and analysis of probability of survival of leukemia patients according to leukemia type/subtype, patient age, and given treatment.

Materials and methods. According to the 2003 findings of Polish Adult Leukemia Group (PALG), at the Institute of Hematology and Transfusion Medicine, an Registry for Acute Leukemia in Adults was set up which was based on notifications sent by surveyed hematological centres in Poland. Such data enabled the distribution of AL to become analysed, its incidence rates determined and survival times to be calculated. The presented study reports an analyses of cases during 2004 to 2010.

Results. There were 643 AL cases reported annually, in total 4601 new cases were reported between 2004 and 2010. Those with AML accounted for 80% patients and when broken down into age groups, the lowest rates were seen in patients below 30 years, with rates then increasing with age. In contrast, it was the youngest patients (below 30 years) that constituted the largest group for ALL cases. Crude incidence rates were as follows; 2.51/100,000 (AL), 2.17/100,000 (AML) and 0.34/100,000 (ALL), where the highest such rates for AML were in the oldest patient group, whilst the highest for ALL were found in those youngest. The median survival time for AL patients was 7,2 months, whereas the three and five year survival probabilities were respectively 21% and 17.6%. For the AML cases, the median survival time was 6 months and the three and five year survival probabilities were respectively 18.9% and 16%. Correspondingly for ALL patients, the median survival time was 13,2 months and the three and five year survival probabilities were respectively 29% and 25.8%. A significant correlation was observed between survival with patient age and pa-

tients undergoing intensive therapy, especially in clinical trials, possessed an enormous advantage over those undergoing palliative treatment. The best outcomes in the AML cases were seen when accompanied by recurring genetic aberrations. There was however no difference in patient survival times between B-ALL and T-ALL.

Conclusions. *The Registry for Acute Leukemia in Adults in Poland does not provide the actual number of AL cases and therefore the incidence rates are unreliable. The distribution of incidence rates according to age groups however demonstrated similar trends observed in other countries, as did analyses by gender. Survival times in the younger and older age groups were worse compared to other registries. Similar relationships were seen between survival times and age, AL subtype, and with treatment as in other reports.*

Key words: acute leukemia, incidence rate, survival, registry

Hematologia 2015; 6, supl. B: 1–40

Wprowadzenie

Ostre białaczki (AL, *acute leukemia*) stanowią 40% wszystkich białacek, w tym około 70% to ostre białaczki szpikowe (AML, *acute myeloid leukemia*), a 30% — ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) [1]. Ostre białaczki szpikowe zdecydowanie dominują u dorosłych, a ALL częściej występują u dzieci i osób młodych [1–3]. Nie ma danych dotyczących epidemiologii AL, w tym zachorowalności i przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u osób dorosłych w Polsce. Dane raportowane przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) są niepełne. Znajomość liczby zachorowań i czasu przeżycia chorych na AL jest potrzebna do oceny zapotrzebowania na specjalistyczne metody diagnozowania i leczenia. Diagnostyka AL wymaga obecnie zastosowania skomplikowanych i drogich technik biologii molekularnej, które służą stwierdzeniu obecności wskaźników korzystnych lub niekorzystnych rokowniczo, a także są istotnym elementem przy ocenie skuteczności prowadzonej terapii. W ostatnich latach w leczeniu poremisyjnym chorych na AL rozszerzają się wskazania do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), w tym także zależnych od obecności określonych onkogenów [4, 5]. Ostre białaczki są obecnie główną grupą chorób stanowiących wskazanie do przeprowadzenia allo-HSCT. Leczenie chorych na AL wymaga również kosztownego leczenia wspomagającego, które może istotnie zmniejszyć liczbę powikłań i śmiertelność z ich powodu.

Brak rzetelnego rejestru zachorowań na AL powoduje, że liczba i wskaźnik zachorowalności na AML i ALL w Polsce nie są znane, podobnie jak dane dotyczące OS tych chorych. W celu uzyska-

nia takich danych w 2003 roku w IHT utworzono Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych (Rejestr). Uzyskano na to zgodę Generalnego Inspektora Ochrony Danych Osobowych (Księga Rejestrowa nr 064667).

Diagnostyka i klasyfikacja AL

W 1975 roku wprowadzono klasyfikację AL według grupy FAB (*French–American–British*), której podstawą były wyniki badań cytologicznych i cytochemiczno-cytoenzymatycznych szpiku i była ona stosowana przez wiele lat [6, 7]. W następnej dekadzie klasyfikację białacek według FAB uzupełniono o wyniki badań immunofenotypycznych ocenianych metodą cytometrii przepływowej. Za podstawowe markery linii granulocytowej uznano antygeny CD34, CD13, CD33, CD15 i MPO, linii monocytowej — CD14 i CD64, erytroidalnej — glikoforynę A, a megakarioblastycznej — CD41 i CD61 [8, 9].

W 2001 roku została przyjęta klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w której uwzględniono również zmiany cytogenetyczne i molekularne w komórkach białaczkowych [10, 11]. Aberracje chromosomalne i molekularne uznano za istotny wskaźnik predykcyjny uzyskania całkowitej remisji (CR) i OS [12–15]. Nowy podział AML stanowił postęp w określaniu patomechanizmu i wskaźników rokowniczych w tej grupie nowotworów. Podział AML według klasyfikacji WHO z 2001 roku jest następujący:

- 1) ostra białaczka z powtarzalnymi zaburzeniami genetycznymi:
 - a) ostra białaczka szpikowa z t(8;21)(q22;q22) (AML/ETO),
 - b) ostra białaczka szpikowa z eozynofilią i inv(16)(p13;q22) lub t(16;16)(p13;q22) (CBFβ/MYH11),

- c) ostra białaczka promielocytowa z t(15;17) (*PML/RAR α*) i warianty,
- d) ostra białaczka szpikowa z rearanzacją 11q23(*MLL*);
- 2) ostre białaczki z towarzyszącą mielodysplazją:
 - a) z uprzednim rozpoznaniem zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*),
 - b) bez uprzedniego rozpoznania MDS, ale ze współistniejącymi cechami mielodysplazji;
- 3) ostre białaczki wtórne (indukowane lekami):
 - a) po leczeniu lekami alkilującym lub napromienianiu,
 - b) po leczeniu inhibitorami topoizomerazy II,
 - c) pozostałe;
- 4) ostre białaczki niesklasyfikowane (NOS, *not otherwise specified*), w podtypach zastosowano klasyfikację według FAB:
 - a) AML niskozróżnicowana (M0 wg FAB),
 - b) AML bez cech dojrzewania (M1 wg FAB),
 - c) AML z cechami dojrzewania (M2 wg FAB),
 - d) ostra białaczka mielomonocytowa (M4 wg FAB),
 - e) ostra białaczka monocytowa (M5 wg FAB),
 - f) ostra białaczka erytroblastyczna (M6 wg FAB),
 - g) ostra białaczka megakarioblastyczna (M7 wg FAB);
- 5) inne postaci ostrych białaczek.

Według klasyfikacji WHO z 2001 roku ALL podzielono na dwie grupy: wywodzące się z linii B (B-ALL, *B-cell acute lymphoblastic leukemia*) oraz wywodzące się z linii T (T-ALL, *T-cell acute lymphoblastic leukemia*). W grupie B-ALL wyróżniono grupę wysokiego ryzyka z translokacją t(9;22) *BCR/ABL1*.

Chcąc dokonać klasyfikacji białaczek zgodnie z klasyfikacją WHO, oprócz podstawowych badań szpiku, takich jak mielogram (\pm trepanobiopsja), badania cytochemiczne i immunofenotypowe, należało wykonać badanie cytogenetyczne metodą barwienia prążków za pomocą trypsyny i barwnika Giemsy (GTG, *G-bands by trypsin using Giemza*) i/lub badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) oraz badanie molekularne w celu wykrycia określonych aberracji chromosomalnych. W ankietach zgłoszenia zachorowania na AL zawarto pytania dotyczące rodzaju wykonanych badań diagnostycznych, w tym cytologicznych, histopatologicznych, cytoenzymatycznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych (tab. 1). Należy zaznaczyć, że na początku tego stulecia badania cytogenetyczne i metodami biologii molekularnej nie były powszechnie dostępne ani nie były jeszcze wystarczająco wystandaryzowane.

W 2008 roku wprowadzono nową klasyfikację AL według WHO, w której wprowadzono pewne zmiany, między innymi wyodrębniono większą liczbę podtypów AML i ALL z powtarzalnymi zaburzeniami genetycznymi. Klasyfikację WHO z 2008 roku przedstawiono w tabeli 2 [16].

Leczenie chorych na AL składa się z dwóch zasadniczych etapów. Pierwszym z nich jest indukcja remisji hematologicznej, a drugim — leczenie poremisyjne, którego celem jest pogłębienie uzyskanej remisji, a następnie całkowita eliminacja komórek białaczkowych. Na leczenie poremisyjne składa się konsolidacja remisji, po której zależnie od czynników ryzyka i dostępności dawcy chorzy są kwalifikowani do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) lub przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) albo do leczenia podtrzymującego [17–19].

Powyższe zasady leczenia wprowadzono z intencją wyleczenia i dotyczą chorych w dobrym stanie ogólnym, bez współistniejących schorzeń innych narządów. Chorzy w starszych grupach wiekowych, ze schorzeniami towarzyszącymi i w złym stanie ogólnym, są kwalifikowani do leczenia paliatywnego lub tylko objawowego [20]. W ankiecie zgłoszenia zachorowania do Rejestru zawarto ogólne pytania dotyczące leczenia chorego obejmujące informacje, czy leczenie miało charakter radykalnego, czyli prowadzonego z intencją wyleczenia, czy paliatywnego oraz czy było prowadzone w ramach badań klinicznych, czy też poza protokołami takich badań. Poniżej wymieniono badania kliniczne realizowane w Polsce w ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) w latach 2004–2010. Możliwe było również leczenie chorych w ramach badań klinicznych realizowanych poza grupą PALG (tab. 1).

„Złotym standardem” leczenia indukującego od lat 80. XX wieku do czasu obecnego pozostaje schemat „DA 3 + 7”, na który składa się daunorubicyna (DNR) podawana przez 3 kolejne dni i arabinozyd cytozyny (Ara-C) podawany przez kolejnych 7 dni w ciągłym wlewie dożylnym. W leczeniu konsolidującym standardem pozostaje podawanie dwóch lub trzech cykli Ara-C w dużych dawkach (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*) [17, 21, 22]. Po leczeniu konsolidującym, zależnie od indywidualnych wskazań i możliwości, wykonuje się allo-HSCT [5, 23]. Uprzednio stosowano leczenie podtrzymujące, które obecnie już nie jest zalecane [17].

Tabela 1. Karta zgłoszenia zachorowania do Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych
Table 1. Registration card of new case for Registry for Acute Leukemia in Adults

KARTA ZGŁOSZENIA ZACHOROWANIA NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ

Nazwisko.....Imię

PESELPłeć: K/M Wiek

Miejsce zamieszkania — województwo.....

Nr nadany przez Kasę Chorych.....

Nazwa (pieczętka) placówki zgłaszającej

Data pierwszego rozpoznania białaczki: (dd/mc/rok).....

Jakie badania diagnostyczne wykonano?

Cytologiczne	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>	Immunofenotypowe	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>
Histopatologiczne	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>	Cytogenetyczne	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>
Cytoenzymatyczne	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>	Molekularne	Tak <input type="checkbox"/>	Nie <input type="checkbox"/>

Podtyp białaczki wg WHO

AML Tak Nie

1. AML z typowymi zaburzeniami genetycznymi
2. AML z poprzedzającą i/lub towarzyszącą mielodysplazją
3. AML wtórna (indukowana lekami)
4. AML niesklasyfikowana (wg FAB)
5. AML inne

ALL Tak Nie

1. ALL z komórek B
2. ALL z komórek T

Leczenie

Radykalne (intencja uzyskania wyleczenia/CR) Tak Nie

W ramach prób klinicznych Tak Nie

Jeśli tak, jaka próba kliniczna?

Paliatywne (intencja uzyskania PR/stabilizacji choroby) Tak Nie

W ramach prób klinicznych Tak Nie

Jeśli tak, jaka próba kliniczna?

Data wypełnienia karty (dd/mc/rok).....

Pieczętka (Nazwisko) lekarza wypełniającego kartę:

K — kobieta; M — mężczyzna; dd — dzień; mc — miesiąc; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna; FAB — *French-American-British*; CR — całkowita remisja; PR (*partial remission*) — remisja częściowa

Tabela 2. Podział ostrych białaczek według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku (źródło [16])
Table 2. Classification of acute leukemia according to World Health Organization 2008 classification (source [16])

Ostra białaczka szpikowa i nowotwory pokrewne
1. Ostra białaczka szpikowa z powtarzalnymi zaburzeniami genetycznymi
AML z t(8;21)(q22;q22) — <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML z inv(16)(p13;q22) lub t(16;16)(p13.1;q22) — <i>CBFB-MYH11</i>
Ostra białaczka promielocytowa t(15;17)(q22;q12) — <i>PML-RARA</i>
AML z 11q23 — <i>MLL</i> , t(9;11)(p22;q23) — <i>MLLT3-MLL</i>
AML z t(6;9)(p23;q34) — <i>DEK-NUP214</i>
AML z inv(3)(q21;q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2) — <i>RPN1-EV11</i>
AML megakarioblastyczna z t(1;22)(p13;q13) — <i>RBM15-MKL1</i>
AML z mutacją <i>NMP1</i> (jednostka tymczasowa)
AML z mutacją <i>CEBPA</i> (jednostka tymczasowa)
2. Ostra białaczka szpikowa związana z mielodysplazją
3. Zależne od leczenia nowotwory mieloidalne
4. Ostra białaczka szpikowa powyżej niesklasyfikowana (NOS)
Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)
Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (dawniej FAB M3)
Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
Ostra białaczka megakarioblastyczna (dawniej FAB M7)
Ostra białaczka bazofilowa
Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny
6. Prolifercje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostra białaczka o nieustalonej linii pochodzenia
Nowotwory z prekursorów limfocytów
1. Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR/ABL1</i>
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(v;11q23); z rearanżacjami <i>MLL</i>
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hiperdiploidią
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek B z hipodiploidią
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>
Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T z t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>
2. Białaczka/chłoniak limfoblastyczny z komórek T
AML (<i>acute myeloid leukemia</i>) — ostra białaczka szpikowa; NOS — <i>not otherwise specified</i> ; FAB — <i>French-American-British</i>

W celu uzyskania poprawy wyników leczenia przeciwbiałaczkowego w wielu krajach, także w Polsce, od lat są prowadzone próby intensyfikacji dawek lub dodania kolejnych cytostatyków w leczeniu indukującym lub poremisyjnym.

W 2004 roku w Polsce rozpoczęto realizację badania PALG AML 1/2004 zatytułowanego „Prospektywne, randomizowane, wielośrodkowe badanie skuteczności oryginalnych programów leczenia indukującego w nowo rozpoznanych ostrych białaczkach szpikowych u dorosłych z użyciem arabinozydu cytozyny, daunorubicyny w połączeniu z fludarabiną (DAF) lub kładrybiną (DAC)”. Realizowano je do 2008 roku; do udziału w tym badaniu kwalifikowano chorych do 60. roku życia włącznie. Celem pierwszorzędownym badania była ocena odsetka CR po pierwszym cyklu i OS chorych. W leczeniu konsolidującym zalecano dwa cykle chemioterapii HD-Ara-C, a następnie — zależnie od czynników prognostycznych i dostępności dawcy — stosowano leczenie podtrzymujące przez 2 lata bądź auto- lub allo-HSCT. W badaniu udział wzięło 652 chorych; mediana wieku wynosiła 47 lat. W grupie leczonej według protokołu DAC wykazano znamienne wyższy odsetek CR (67,5%) oraz wydłużenie OS (3-letnie OS 45% ± 4%) w porównaniu z grupą chorych leczonych za pomocą Ara-C i DNR (odsetek CR 56%, 3-letnie OS 33% ± 4%) [24].

W 2005 roku rozpoczęto wielośrodkowe, randomizowane badanie PALG zatytułowane „Leczenie chorych na AML w wieku powyżej 60. roku życia (AML > 60)”. Podstawą badania była wstępna stratyfikacja chorych do jednej z dwóch grup — *fit* (wskaźnik ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] 0–2 i CCI [Charlson Comorbidity Index] 0–2) lub *frail* (ECOG > 2 i/lub CCI > 2). Chorych z grupy *fit* poddano chemioterapii intensywnej lub o zredukowanej intensywności, zależnie od wskaźnika CCI. Chorzy z grupy *frail* byli leczeni paliatywnie. Do badania włączono łącznie 509 osób. Chorych leczonych chemioterapią cechowało dłuższe OS (mediana 30,3 tygodnia) niż leczonych paliatywnie (mediana 13,8 tygodnia), choć odsetek wczesnych zgonów, tj. po 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia indukującego, był podobny. W obu podgrupach *fit* odsetek zgonów i prawdopodobieństwo OS były podobne [25].

W 2007 roku rozpoczęto realizację kolejnego badania grupy PALG pod tytułem „Ocena skuteczności ‘primingu’ G-CSF w skojarzeniu z 2-chlorodeoksyadenozyną (2-CdA), Ara-C i mitoksantronem w leczeniu opornych i nawrotowych postaci AML u chorych poniżej 60. roku życia”.

Zakwalifikowano do niego 118 chorych. W badaniu wykazano korzyści płynące z zastosowania tego schematu leczenia u chorych po niepowodzeniu leczenia I linii. Odsetek CR po jednym lub dwóch cyklach chemioterapii według protokołu CLAG-M (2-CdA, Ara-C, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów [G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*], mitoksantron) wyniósł 58%, a prawdopodobieństwo 4-letniego OS — 14% [26].

W przeciwieństwie do AML wytyczne leczenia chorych na ALL zmieniły się istotnie w ostatnich latach. Schematy leczenia uzależniono od wyników badań cytogenetycznych, w tym istotnej zmianie uległa terapia chorych na ALL z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), od stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) na poszczególnych etapach leczenia i od wieku chorych. Według programów stosowanych w Polsce, zgodnie z zaleceniami PALG, w leczeniu indukującym podaje się glikokortykosteroidy, winkrystynę, antracyklinę i asparaginazę. W leczeniu konsolidującym stosuje się metotreksat, cyklofosfamid, wepezyd i Ara-C [27, 28]. Obecność czynników ryzyka stanowi wskazanie do allo-HSCT; w przypadku niewykonania przeszczepienia zaleca się 2-letnie leczenie podtrzymujące.

W 2003 roku rozpoczęto w Polsce realizację badania zatytułowanego „Wartość prognostyczna badania minimalnej choroby resztkowej metodą immunofenotypową dla odległych wyników leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych: prospektywne, wielośrodkowe badanie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych”. Analizę wykonano u 116 chorych włączonych do badania. Dowiedziano, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu ALL jest stan MRD zarówno w całej grupie chorych ($p < 0,0001$), w grupie standardowego ryzyka ($p = 0,0003$), jak i w grupie wysokiego ryzyka ($p = 0,008$) [29].

W latach 2008–2010 realizowano kolejne badania kliniczne, pod tytułem „Optymalizacja leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych chorych w oparciu o dostosowanie do czynników ryzyka i monitorowania choroby resztkowej — program Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)”. W programie tym wprowadzono indywidualne podejście terapeutyczne uzależnione od czynników ryzyka genetycznego, w tym obecności chromosomu Ph, cech immunofenotypowych i klinicznych (wiek chorych ≤ 55 . rż. lub > 50 lat) oraz poziomu MRD na kolejnych etapach leczenia. Wyniki tego badania są przygotowywane do publikacji.

Cele utworzenia i prowadzenia Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Dorosłych

Celem Rejestru była ocena:

- 1) zachorowalności na AML i ALL w Polsce z analizą podtypów białaczek, struktury wiekowej chorych i różnic między poszczególnymi województwami kraju w tym zakresie;
- 2) przeprowadzonych badań diagnostycznych prowadzących do ustalenia rozpoznania AML i ALL oraz rodzaju zastosowanego leczenia u tych chorych;
- 3) prawdopodobieństwa OS chorych na AML i ALL, w tym zależnie od podtypu białaczki, wieku chorych i rodzaju zastosowanego leczenia.

Materiał i metody

Zgodnie z ustaleniami PALG w 2003 roku w IHT utworzono Rejestr oparty na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych w formie ankiet z ośrodków hematologicznych w kraju (tab. 1). Ankieta rejestrowa zawierała podstawowe dane personalne chorych, dane demograficzne, datę rozpoznania białaczki, informacje dotyczące rodzaju wykonanych badań diagnostycznych, ustalone rozpoznanie typu białaczki według wówczas obowiązującej klasyfikacji WHO z 2001 roku [10] i dane dotyczące zastosowanego leczenia. Na podstawie przesłanych danych chorych przeanalizowano strukturę zachorowań na AML i ALL pod względem płci i wieku, rodzaju wykonanych badań diagnostycznych, typów ustalonego rozpoznania według WHO, rodzaju zastosowanego leczenia oraz obliczono wskaźnik zachorowalności na AL.

W 2013 roku uzyskano informacje dotyczące daty zgonu osób zmarłych zgłoszonych wcześniej do Rejestru. Ostatnim dniem obserwacji u wszystkich chorych był 17 lipca 2013 roku — tego dnia dokonano przeglądu zgłoszonych zachorowań.

Metody statystyczne

Zmienne ilościowe scharakteryzowano za pomocą średniej, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Zmienne kategoryzowane przedstawiono liczbowo oraz w postaci odsetków.

Surowy współczynnik zachorowalności wyliczono jako liczbę zgłaszanych po raz pierwszy w danym roku kalendarzowym przypadków zachorowań na AL, w tym AML i ALL, w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców. Wyliczono go według wzoru: liczba nowych zachorowań w roku podzielona przez liczbę mieszkańców w danym roku

kalendaryzowym i pomnożona przez 100 000. Współczynnik zachorowalności w grupach wiekowych wyliczono jako liczbę rocznych zachorowań w określonej grupie wiekowej w stosunku do liczebności populacji w tej grupie wiekowej, wyrażoną na 100 000 mieszkańców.

Prawdopodobieństwo OS u chorych na AL, w tym AML i ALL, estymowano metodą Kaplana-Meiera, a do oceny różnic między przeżyciami w poszczególnych podgrupach zastosowano test log-rank. Każdą z hipotez testowano na poziomie istotności 0,05. Przedstawione wartości p odnoszą się do testów dwustronnych. Wszystkie obliczenia statystyczne wykonano z użyciem pakietu statystycznego R, wersja 3.0.2.

Wyniki

Dane z Rejestru były wcześniej publikowane w formie etapowych raportów w 2007 i 2014 roku [30, 31]. W poniższej pracy przedstawiono zbiorczą analizę zgłoszonych zachorowań na AL, w tym AML i ALL, a ponadto zawarto niepublikowane wcześniej dane dotyczące prawdopodobieństwa OS.

Ogólna charakterystyka chorych na AL zgłoszonych do Rejestru

W latach 2004–2010 do Rejestru przesłano 4601 ankiet zachorowania na AL z hematologicznych ośrodków akademickich i oddziałów szpitalnych w kraju (tab. 3). Do ogólnej analizy i wyliczenia zachorowalności włączono wszystkich 4601 chorych, natomiast do analizy OS włączono 4261 chorych, dla których posiadano wszystkie potrzebne do tego dane (PESEL, dokładna data rozpoznania). Rocznie zgłaszano do Rejestru od 501 do 759 zachorowań dorosłych osób na AL, średnio 643. Największą liczbę (759) zgłoszono w roku 2006, najniższą (501) w 2010 roku. Chorzy z rozpoznaniem AML stanowili od 81% do 85%, rozpoznanie ALL ustalono u 15% do 19% rocznie. Liczbę zgłoszeń AL w poszczególnych latach, z podziałem na AML i ALL, przedstawiono w tabeli 4.

W tabeli 5 podano liczby zgłoszonych zachorowań na AL w poszczególnych województwach w latach 2004–2010. Największą średnią roczną liczbę zachorowań zgłoszono z województwa mazowieckiego (134), najmniejszą natomiast — z województwa opolskiego (10). W niektórych województwach roczna liczba zgłoszeń wykazywała duże wahania, na przykład w 2010 roku z niektórych województw zgłoszono tylko pojedyncze zachorowania.

Struktura wiekowa chorych na AL

W badaniu uczestniczyły ośrodki hematologiczne prowadzące leczenie dorosłych chorych, a więc pacjentów od 18. roku życia. Do Rejestru zgłoszono również 13 zachorowań pacjentów poniżej 18 lat, w tym 2 chorych w wieku 16 lat i 11 osób w wieku 17 lat. Średnia wieku zgłoszonych chorych na AL w kolejnych latach wahała się od 53 do 59 lat, mediana — od 55 do 62 lat, zakres 16–95 lat (tab. 6).

Przeprowadzono analizę liczby zachorowań według grupy w wieku 60 lat lub mniej oraz powyżej 60. roku życia (ryc. 1). W latach 2004, 2005 i 2006 zgłoszono większą liczbę chorych w wieku poniżej lub równym 60 lat, odpowiednio: 58%, 57,5%, 52%. W kolejnych latach stwierdzono przewagę starszej grupy wiekowej, a w 2010 roku osoby starsze stanowiły 57,2%.

Na rycinie 2 przedstawiono analizę liczby zachorowań na AL w grupach wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat. W najmłodszej grupie wiekowej średnia roczna liczba zachorowań wyniosła 73, obniżyła się w grupie 30–39 lat, w kolejnych grupach systematycznie rosła, osiągając liczbę 178 zachorowań rocznie w grupie wieku 70 i więcej lat. Na rycinie 3 przedstawiono liczbę zachorowań w grupach wiekowych w poszczególnych latach. W każdym raportowanym roku stwierdzono podobny trend odnośnie liczby zgłoszeń chorych w poszczególnych grupach wiekowych.

Struktura wiekowa chorych na AML

W okresie 2004 do 2010 rocznie zgłoszono od 426 do 559 zachorowań na AML, średnio 426, co stanowiło 85% wszystkich zachorowań. Średnia wieku chorych wahała się od 56 do 61 lat, mediana od 58 do 63, zakres 16 do 88 lat (tab. 7).

Przeprowadzono analizę liczby zachorowań na AML według grupy wiekowej poniżej i równej oraz powyżej 60. roku życia (ryc. 4). W roku 2004 i 2005 zgłoszono większą liczbę chorych w wieku poniżej i równym 60 lat, odpowiednio 54% i 52%. W kolejnych latach stwierdzono przewagę starszej grupy wiekowej, w 2006 roku 52%, w 2007 — 51%, w 2008 — 55%, w 2009 — 58%, a w 2010 roku — 61% (średnio 48,3%).

Oceniono liczbę zgłoszonych zachorowań w następujących przedziałach wiekowych: 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat. Analiza zachorowań na AML wykazała najmniejszą liczbę chorych w najmłodszej grupie wiekowej i stały wzrost zachorowań u osób starszych. Zgłaszano średnio 32 zachorowania rocznie osób w wieku 18–29 lat; 42 w wieku 30–39 lat; 49 w wieku 40–49 lat;

Tabela 3. Lista ośrodków hematologicznych/onkologicznych, które uczestniczyły w raportowaniu chorych do Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych**Table 3.** The list of hematology/oncology departments participating in the study Registry for Acute Leukemia in Adults

Lp.	Nazwa	Miejscowość
1	Wojskowy Instytut Medyczny, Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej	Warszawa
2	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Akademia Medyczna, Oddział Hematologii	Białystok
3	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny, Akademickie Centrum Kliniczne, Akademia Medyczna, Klinika Hematologii	Gdańsk
4	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, Pomorska Akademia Medyczna, Klinika Hematologii	Szczecin
5	Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych z Krajowym Bankiem Dawców Szpiku	Wrocław
6	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Akademia Medyczna, Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych	Warszawa
7	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku	Lublin
8	Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Klinika Hematologiczna	Warszawa
9	Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Klinika Chorób Wewnętrznych i Hematologii	Warszawa
10	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Wojewódzki Szpital im. Jana Bizuela, Oddział Hematologii	Bydgoszcz
11	Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Dział Hematologii	Kielce
12	Szpital Uniwersytecki, Klinika Hematologii, Oddział Kliniczny	Kraków
13	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych	Kraków
15	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku	Wrocław
16	Wojewódzki Szpital Zespolony, Oddział Wewnętrzny	Płock
17	Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Oddział Hematologii	Toruń
18	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika, Uniwersytet Medyczny, Klinika Hematologii	Łódź
19	Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego	Poznań
20	Śląska Akademia Medyczna, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku	Katowice
21	Centrum Onkologii, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego	Warszawa
22	Szpital im. Józefa Strusia, Oddział Chorób Wewnętrznych i Hematologii,	Poznań
23	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Oddział Hematologii	Rzeszów
24	Szpital Wojewódzki, Samodzielny Publiczny ZOZ, Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Hematologii	Zielona Góra
25	Samodzielny Publiczny Szpital, Śląska Akademia Medyczna, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku	Katowice
26	Akademia Medyczna, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku	Lublin
27	Centralny Szpital Kliniczny MSW, Klinika Onkologii, Hematologii i Chorób Wewnętrznych	Warszawa
28	Samodzielny Publiczny Szpital, Wojewódzki Zespół Szpitalny, Oddział Hematologii	Gorzów Wielkopolski
29	Szpital Wojewódzki, Oddział Chorób Wewnętrznych, Pododdział Hematologii	Opole
30	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Oddział Hematologiczny	Olsztyn
31	Zespół Szpitali Miejskich, Oddział Hematologiczny	Chorzów
33	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Oddział Hematologiczny	Legnica
34	Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, Oddział Transplantacji Szpiku	Gliwice

109 w wieku 50–59 lat; 127 w wieku 60–69 lat, a największą liczbę 186 zachorowań w grupie 70 i więcej lat (ryc. 5). Podobny trend wzrostu liczby zachorowań na AML wraz z wiekiem pacjentów obserwowano we wszystkich raportowanych latach (ryc. 6).

Struktura wiekowa chorych na ALL

Rozpoznanie ALL ustalono średnio u 105 osób rocznie (zakres 75–130); ALL stanowiły 15–19% wszystkich zgłoszonych zachorowań na AL, rocznie średnio 16%. Średnia wieku chorych wahała się

Tabela 4. Zgłoszone do Rejestru w latach 2004–2010 zachorowania na ostre białaczki u dorosłych w Polsce
Table 4. Reported to Registry between 2004–2010 new cases of acute leukemia in adults in Poland

Lata	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba chorych	690	669	759	630	693	659	501
AML (%)	559 (81)	559 (84)	646 (85)	526 (83)	587 (85)	558 (85)	426 (85)
ALL (%)	131 (19)	110 (16)	113 (15)	104 (17)	106 (15)	101 (15)	75 (15)

AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) — ostra białaczka limfoblastyczna

Tabela 5. Liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki z poszczególnych województw w latach 2004–2010
Table 5. Number of reported to Registry new cases of acute leukemia in polish provinces between 2004–2010

Województwo	Lata							Średnia
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	
Dolnośląskie	57	52	63	38	32	36	54	47
Kujawsko-pomorskie	34	38	56	56	43	55	36	45
Lubelskie	35	39	30	55	5	37	36	34
Lubuskie	9	14	31	16	20	29	6	18
Łódzkie	42	59	65	44	56	12	2	40
Małopolskie	53	56	64	58	68	48	35	55
Mazowieckie	141	146	147	104	124	122	156	134
Opolskie	14	5	19	6	12	9	8	10
Podkarpackie	26	16	49	37	12	28	19	27
Podlaskie	26	18	12	30	22	23	2	19
Pomorskie	36	29	22	3	36	44	44	31
Śląskie	67	54	63	77	124	94	2	69
Świętokrzyskie	30	28	29	42	41	32	40	35
Warmińsko-mazurskie	21	16	20	22	13	4	5	14
Wielkopolskie	71	60	47	13	50	51	27	46
Zachodnio-pomorskie	28	39	42	28	34	34	28	33

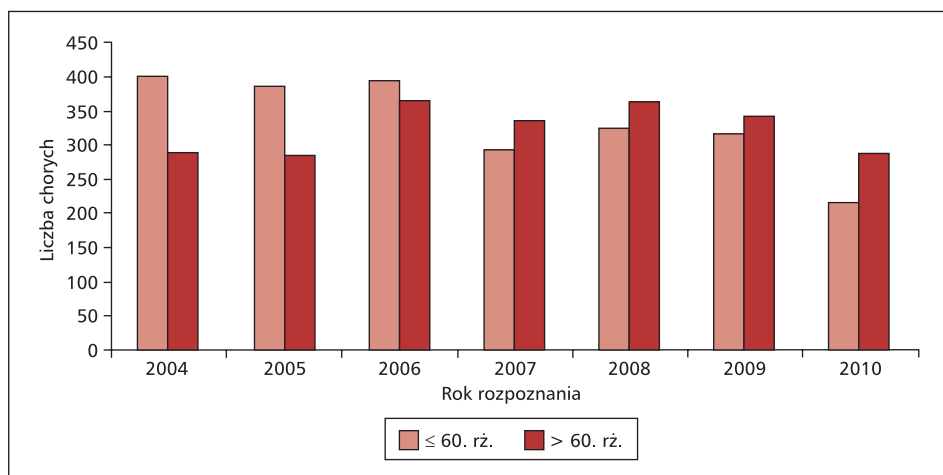
Tabela 6. Ogólna charakterystyka wiekowa chorych zgłoszonych do Rejestru w latach 2004–2010
Table 6. General characteristics of age of patients reported to Registry between 2004–2010

Lata	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba chorych	690	669	759	630	693	659	501
Średnia wieku (lata)	53	55	56	58	57	58	59
Mediana wieku (lata)	55	57	59	61	60	60	62
Zakres wieku (lata)	16–90	17–91	17–89	17–89	17–95	17–94	17–93

od 40 do 48 lat, mediana — od 36 do 49, zakres 16–88 lat (tab. 8).

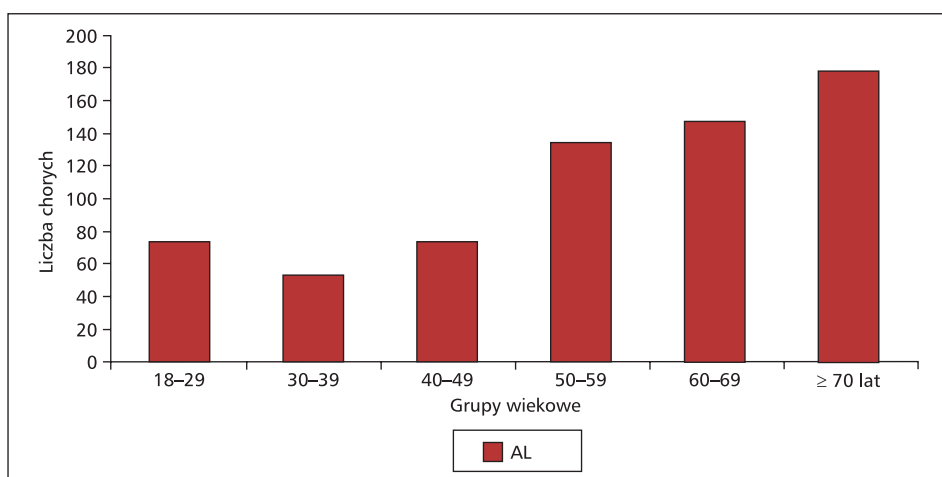
Dokonano analizy grup chorych w wieku poniżej i równym 55 lat oraz powyżej 55 lat (ryc. 7). Corocznie przeważała grupa młodszych chorych, których odsetek stanowił od 61,3% do 74,8% wszystkich chorych na ALL (średnio 68,9%).

Analiza zgłoszonych zachorowań na ALL w grupach wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat wykazała największą średnią liczbę zachorowań w grupie osób najmłodszych (średnio 29/rok), stopniowe obniżenie liczby zachorowań u osób w 3. i 4. dekadzie życia, kolejno niewielki wzrost u osób wieku 50–59 lat i ponowne



Rycina 1. Liczba chorych na ostre białaczki z podziałem na grupę w wieku 60 lat lub mniej oraz powyżej 60 lat według danych z Rejestru

Figure 1. Reported new cases of acute leukemia in patients younger and equal or older than 60 years according to Registry



Rycina 2. Średnia roczna liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki (AL) z podziałem na grupy wiekowe 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat

Figure 2. Mean number of reported to Registry new cases of acute leukemia (AL) according to age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older

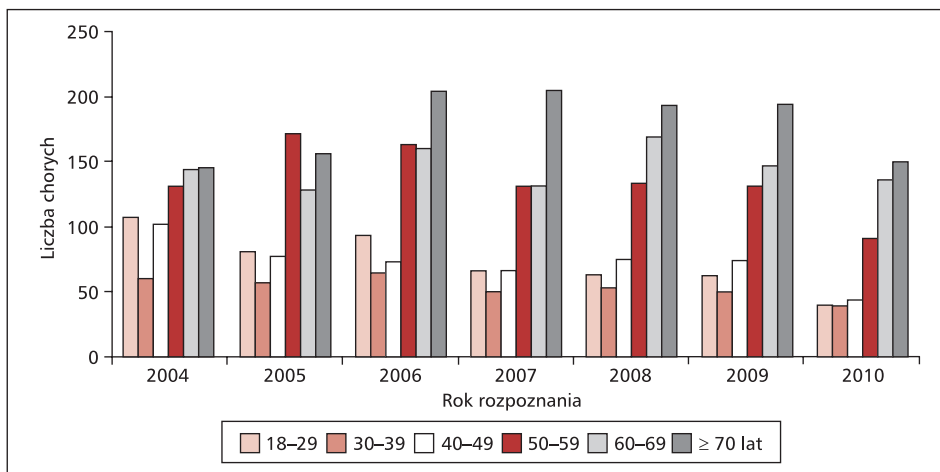
zmniejszenie liczby u osób w wieku 60 i więcej lat (ryc. 8). Rozkład liczby zachorowań na ALL według grup wiekowych wykazał podobną tendencję w poszczególnych latach (ryc. 9).

Struktura zachorowań na AL, AML i ALL według płci

W całej grupie chorych na AL przeważali mężczyźni (52–53%) — poza rokiem 2010, w którym kobiety stanowiły 51% całej grupy chorych (ryc. 10). Średnio mężczyźni stanowili 52,5% chorych na AL.

W grupie chorych z rozpoznaniem AML znaną się nieznaczna przewaga mężczyzn, poza rokiem 2010. Odsetek płci męskiej wahał się od 51% do 52%; w 2010 roku wynosił 49,3%. Średni roczny odsetek mężczyzn wśród osób, które zachorowały na AML, wynosił 51,4% (ryc. 11).

Na rycinie 12 przedstawiono liczbę zachorowań na ALL z podziałem na mężczyzn i kobiety w latach 2004–2010 oraz wartość średnią z tych lat. W każdym roku odsetek zachorowań był większy wśród mężczyzn. Największy odsetek zachorowań

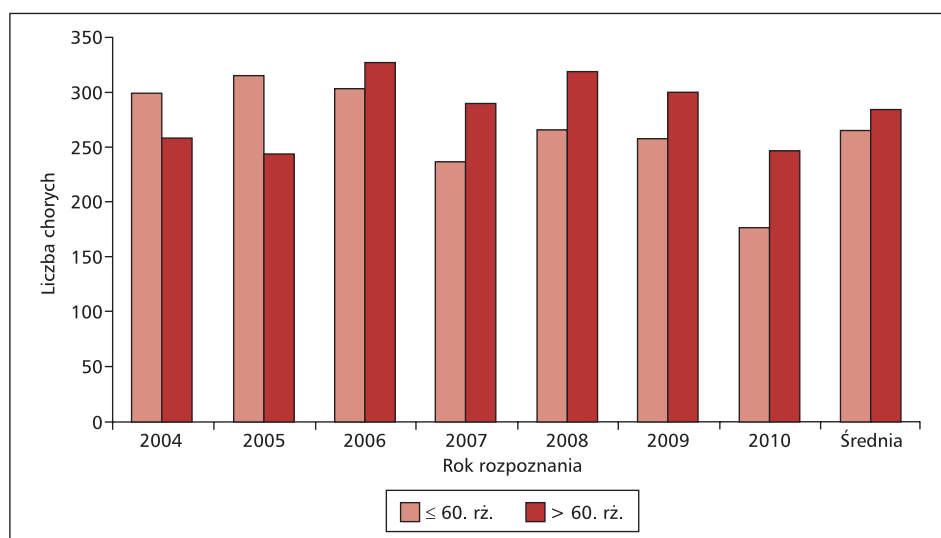


Rycina 3. Liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki według grup wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat w latach 2004–2010

Figure 3. Reported to Registry new cases of acute leukemia in age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older between 2004–2010

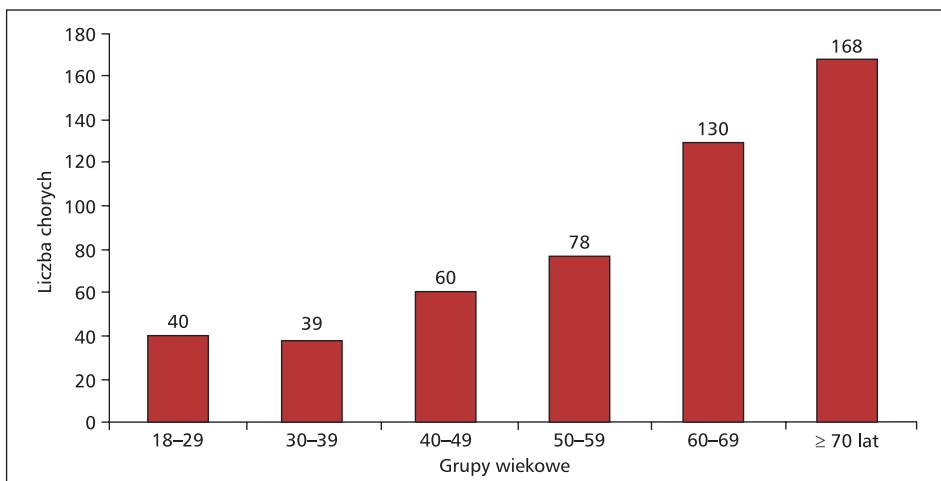
Tabela 7. Ogólna charakterystyka wiekowa chorych na ostrą białaczkę szpikową zgłoszonych do Rejestru w latach 2004–2010
Table 7. General characteristics of age of patients with acute myeloblastic leukemia reported to Registry between 2004–2010

Wiek chorych	Rok rozpoznania						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Średnia wieku (lata)	56	57	59	60	60	60	61
Mediana wieku (lata)	58	58	61	63	62	62	63
Zakres wieku (lata)	18–90	19–95	17–89	18–89	17–95	20–94	17–93



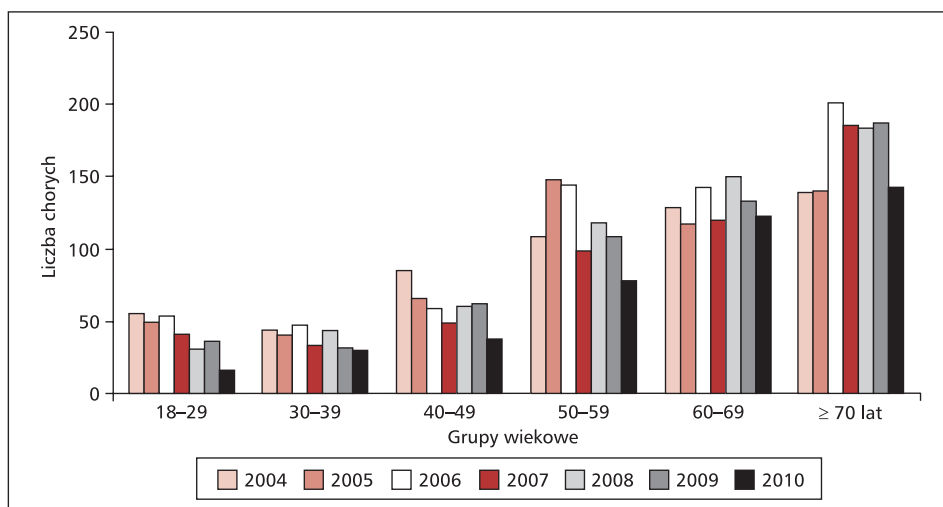
Rycina 4. Liczba chorych na ostre białaczki szpikowe z podziałem na grupę wiekową poniżej i równą 60 lat oraz powyżej 60 lat według danych z Rejestru w latach 2004–2010

Figure 4. Reported new cases of acute myeloid leukemia in patients younger and equal or older than 60 years according to Registry between 2004–2010



Rycina 5. Średnia roczna liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki szpikowe z podziałem na grupy wiekowe 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat

Figure 5. Mean annual number of reported to Registry new cases of acute myeloid leukemia according to age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older



Rycina 6. Liczba zgłoszonych zachorowań do Rejestru na ostre białaczki szpikowe według grup wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat w latach 2004–2010

Figure 6. Reported to Registry new cases of acute myeloid leukemia in age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older between 2004–2010

wśród mężczyzn wynosił 62,3% w 2009 roku, najniższy zaś — 50,7% w 2010 roku; wartość średnia wynosiła 58,7%.

Struktura zachorowań na AML i ALL według klasyfikacji WHO z 2001 roku

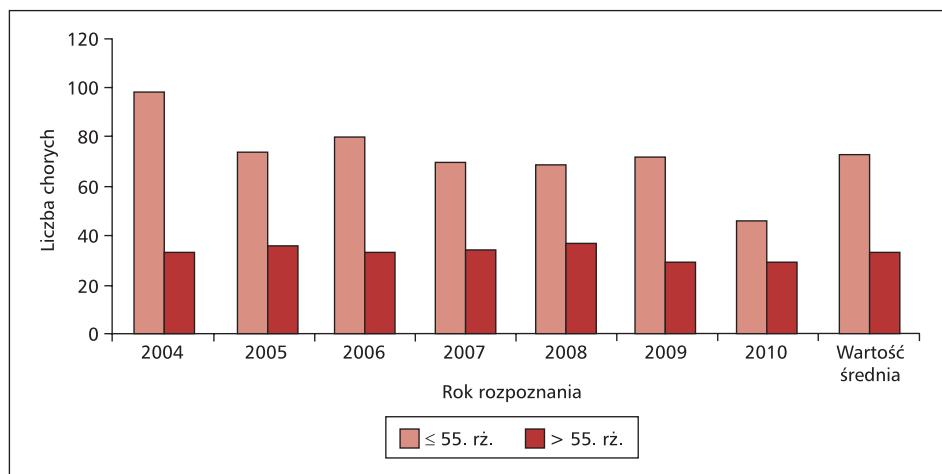
Na rycinie 13 przedstawiono odsetek chorych z ustalonym rozpoznaniem poszczególnych podtypów AML według klasyfikacji WHO w kolejnych raportowanych latach. Ostre białaczki szpikowe

z określonymi zaburzeniami genetycznymi rozpoznawano corocznie u podobnego odsetka chorych (10–12%), AML z towarzyszącą dysplazją w pierwszych latach raportowania rozpoznano u niższego odsetka (w 2004 r. u 21% pacjentów) w kolejnych latach — częściej (w 2010 r. u 27% chorych). Białaczki wtórne rozpoznano w podobną częstością u 2–3%, AML NOS — u 36–46%, a inne postaci ostrej białaczki — u 21–26% chorych. Zwraca uwagę wysoki odsetek chorych w ostatniej grupie,

Tabela 8. Ogólna charakterystyka wiekowa chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną zgłoszonych do Rejestru w latach 2004–2010

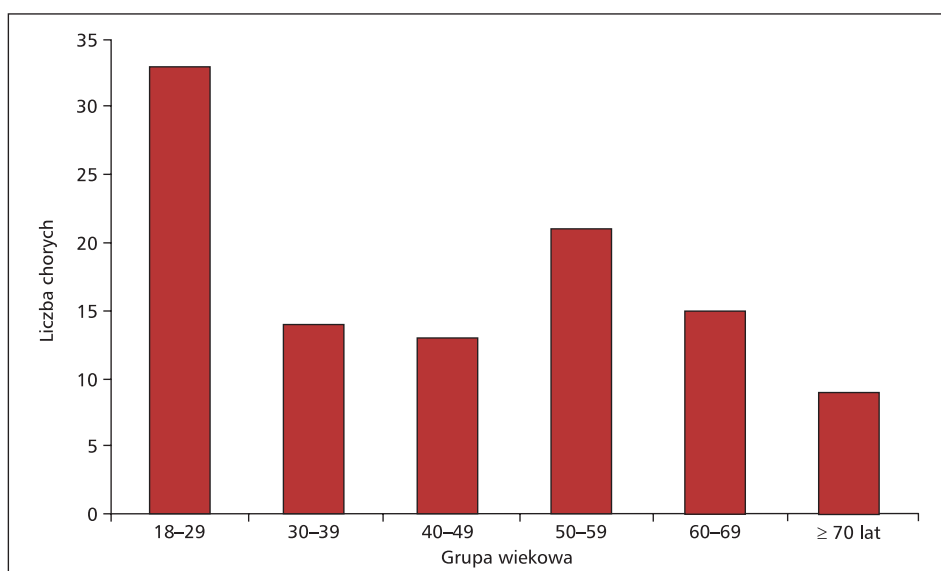
Table 8. General characteristics of age of patients with acute lymphoblastic leukemia reported to Registry between 2004–2010

Wiek chorych	Rok rozpoznania						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Średnia (lata)	40	45	41	48	45	45	45
Mediana (lata)	36	47	39	49	44	46	46
Zakres (lata)	16–82	17–88	17–81	17–88	18–82	17–79	18–81



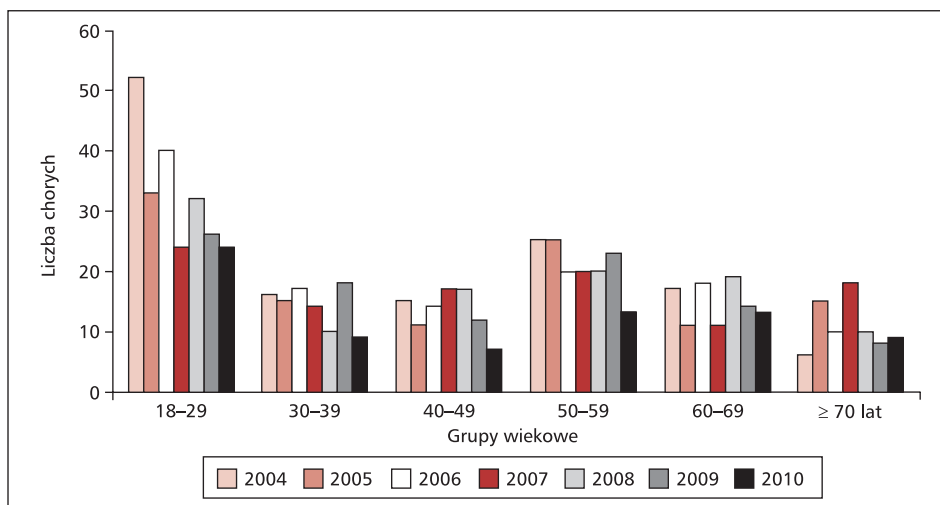
Rycina 7. Liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne w wieku równym i poniżej 55. roku życia oraz powyżej 55. roku życia w latach 2004–2010

Figure 7. Reported to Registry new cases of acute lymphoblastic leukemia in patients younger or equal 55 years or older than 55 years old between 2004–2010



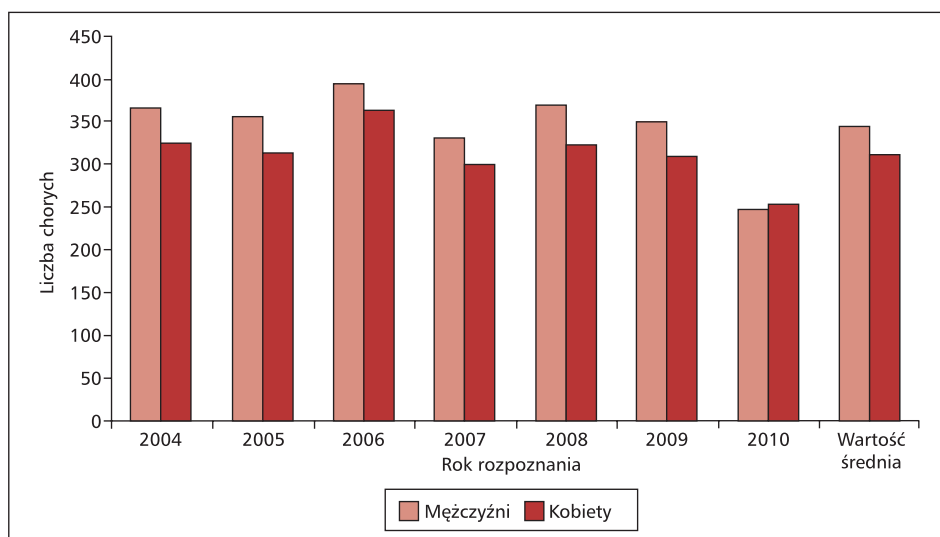
Rycina 8. Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne według grup wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat w latach 2004–2010 według danych z Rejestru

Figure 8. Reported new cases of acute lymphoblastic leukemia in age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 and 70 years and older between 2004–2010 according to Registry



Rycina 9. Liczba zgłoszonych do Rejestru zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne według grup wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat w latach 2004–2010

Figure 9. Reported to Registry new cases of acute lymphoblastic leukemia in age groups 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older between 2004–2010



Rycina 10. Roczna liczba zachorowań na ostre białaczki z podziałem na mężczyzn i kobiety według danych z Rejestru w latach 2004–2010

Figure 10. Annual number of new cases of acute leukemia in females and males according to Registry between 2004–2010

obejmującej białaczki dwuliniowe, dwufenotypowe lub z nieokreślonej linii.

W grupie chorych na ALL u zdecydowanej większości rozpoznano B-ALL. Odsetek rozpoznań B-ALL wynosił od 68,7% w 2004 roku do 82,7% w 2010 roku, średnio 77,1%. Odsetek rozpoznań T-ALL wynosił od 31,3% do 17,3%, średnio 22,9% (ryc. 14).

Współczynniki zachorowalności na AL, AML i ALL

Na rycinie 15 przedstawiono surowe współczynniki zachorowalności (liczba zachorowań/100 000 mieszkańców) na AL, w tym AML i ALL, w poszczególnych latach. Największą liczbę zachorowań zgłoszono w 2006 roku. Współczynnik zachorowań na A



Rycina 11. Roczna liczba zachorowań na ostre białaczki szpikowe z podziałem na mężczyzn i kobiety według danych z Rejestru

Figure 11. Annual number of new cases of acute myeloid leukemia in females and males according to Registry



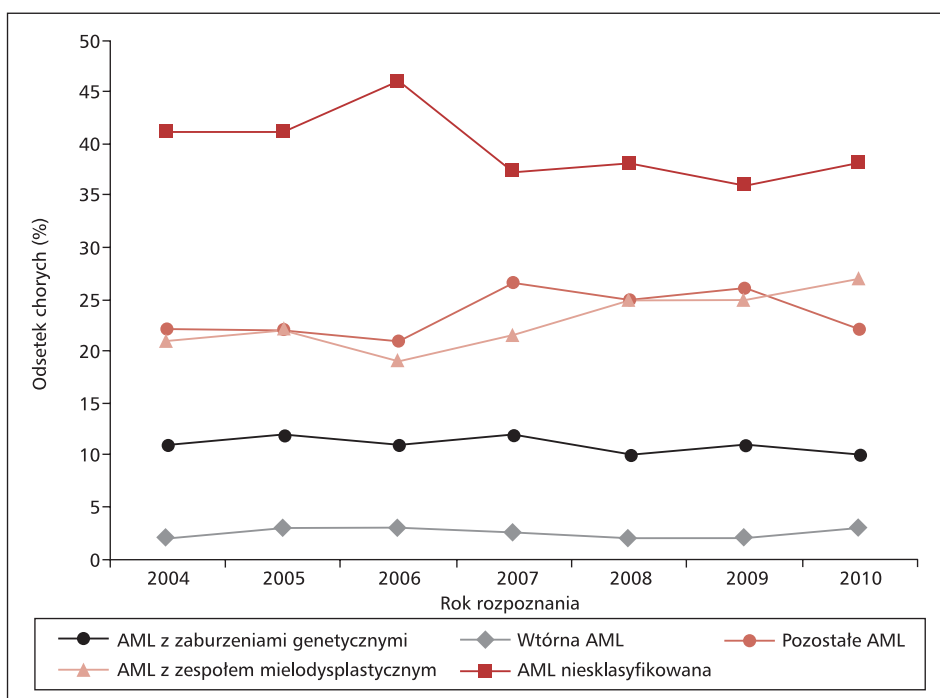
Rycina 12. Roczna liczba zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne (AML) z podziałem na mężczyzn i kobiety według danych z Rejestru

Figure 12. Annual number of new cases of acute lymphoblastic leukemia (AML) in males and females according to Registry

wyniósł wówczas 2,94/100 000 mieszkańców, na AML — 2,58/100 000, a na ALL — 0,36/100 000. Najmniejszą liczbę zachorowań zgłoszono w 2010 roku, a współczynnik zachorowań na AL wynosił w tym roku 2,48/100 000, na AML — 2,16/100 000, na ALL zaś — 0,32/100 000. Średnia roczna wartość współczynnika zachorowalności w latach 2004–2010 dla AL wyniosła

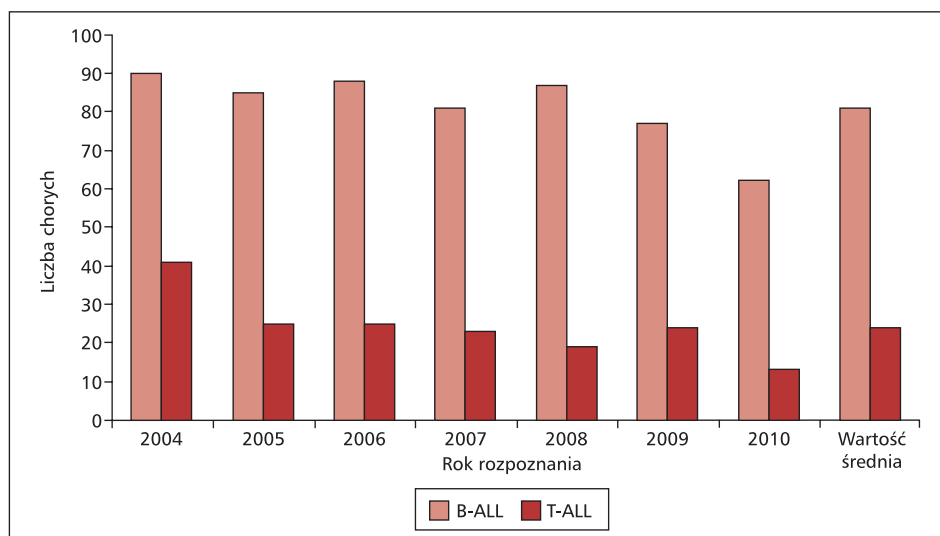
2,51/100 000, dla AML — 2,17/100 000, a dla ALL — 0,34/100 000.

Obliczono surowe wskaźniki zachorowań na AL w poszczególnych województwach na podstawie średniej rocznej liczby zgłoszeń i liczby ludności. Najwyższe wskaźniki stwierdzono w województwach świętokrzyskim (3,38/100 000), najniższe natomiast — w opolskim (1,18/100 000) (tab. 9).



Rycina 13. Odsetek chorych z rozpoznaniem poszczególnych podtypów ostrej białaczki szpikowej według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia w latach 2004–2010 według danych z Rejestru

Figure 13. Percentage of patients with acute myeloid leukemia in groups according to World Health Organization classification between 2004–2010 according to Registry



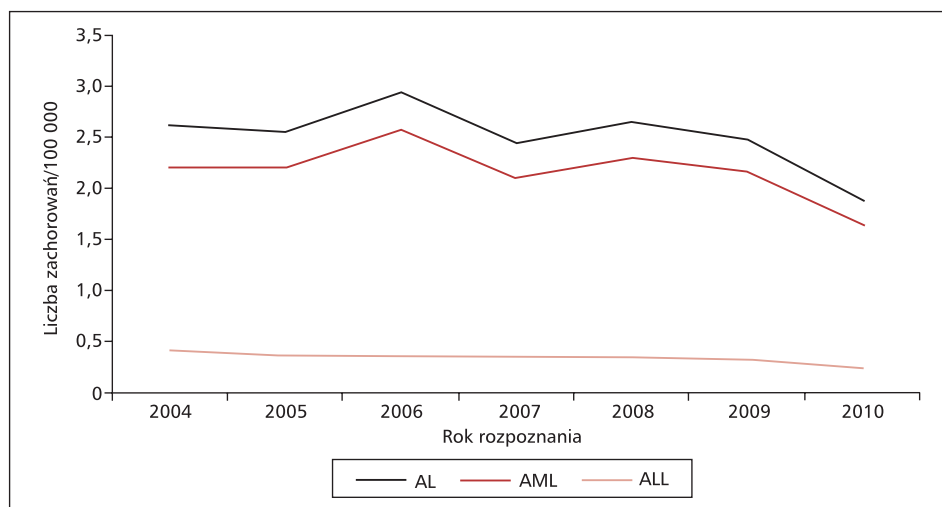
Rycina 14. Odsetek zachorowań na B-komórkową (B-ALL) i T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL) na podstawie danych zgłoszonych do Rejestru

Figure 14. Proportion of reported to Registry new cases of T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukemia

Współczynniki zachorowalności na AL, AML i ALL według grup wiekowych

Na rycinie 16 przedstawiono średnią roczną wartość współczynnika zachorowalności na

AL, AML i ALL w grupach wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz równym 70 i więcej lat. W całej grupie zachorowalność była niższa u najmłodszych chorych (1,17/100 000),



Rycina 15. Surowe współczynniki zachorowalności (liczba zachorowań/100 000 mieszkańców) na ostre białaczki (AL), ostre białaczki szpikowe (AML) i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) w latach 2004–2010 według danych z Rejestru

Figure 15. Crude incidence (number of cases/100 000 citizens) of acute leukemia (AL), acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) between 2004–2010 according to Registry

Tabela 9. Surowy współczynnik zachorowalności na ostre białaczki w poszczególnych województwach

Table 9. Crude incidence rate of acute leukemia in provinces

Województwo	Surowy współczynnik zachorowalności*
Dolnośląskie	1,79
Kujawsko-pomorskie	2,73
Lubelskie	1,97
Lubuskie	2,23
Łódzkie	1,91
Małopolskie	2,12
Mazowieckie	3,19
Opolskie	1,18
Podkarpackie	1,63
Podlaskie	1,99
Pomorskie	1,77
Śląskie	1,81
Świętokrzyskie	3,38
Warmińsko-mazurskie	1,24
Wielkopolskie	1,71
Zachodnio-pomorskie	2,42

*Współczynnik wyliczony na podstawie średniej rocznej liczby zgłoszonych do Rejestru zachorowań w poszczególnych województw

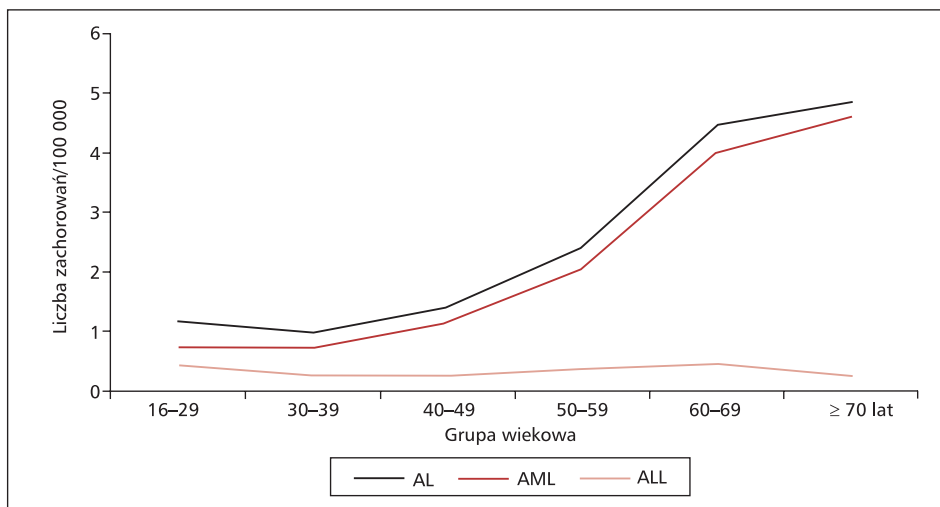
najwyższa zaś — w grupie najstarszych pacjentów (4,85/100 000). Wśród chorych na AML najniższą zachorowalność stwierdzono w najmłodszej grupie wiekowej (0,73 zachorowań/100 000 mieszkańców), wzrost współczynnika z wiekiem i najwyższą

wartość w grupie 70 i więcej lat (4,59/100 000). U chorych na ALL wartości współczynnika zachorowań we wszystkich grupach wiekowych były znacznie niższe niż u chorych na AML. Zachorowalność na ALL była największa w najmłodszej grupie wiekowej (0,44/100 000 mieszkańców), zmniejszyła się u chorych w grupie 30–49 lat, nieco zwiększyła się w grupie wiekowej 50–69 lat i kolejno zmniejszyła się u osób wieku 70 i więcej lat (0,45/100 000 w grupie 60–69 lat, 0,26/100 000 w grupie \geq 70 lat).

Na rycinach 17, 18 i 19 przedstawiono współczynniki zachorowań na AL, AML i ALL w grupach wiekowych w kolejnych latach. W poszczególnych latach wartości współczynnika zachorowań w grupach wiekowych wykazały podobną tendencję zmian.

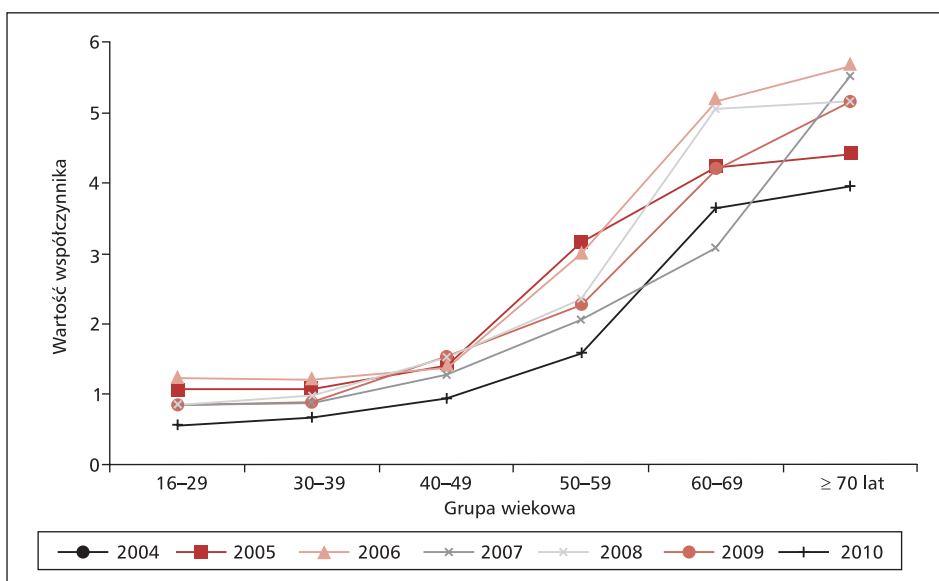
Badania diagnostyczne wykonane u chorych na AL

W ankiecie zgłoszenia zachorowania na AL zawarto pytania dotyczące wstępnych badań diagnostycznych przeprowadzonych w celu ustalenia rozpoznania (tab. 1). Analiza wykonywanych badań wskazuje, że podstawą ustalonego rozpoznania były badania cytologiczne (u 97–100% chorych/rok), cytoenzymatyczne (u 70–87% chorych/rok) i immunofenotypowe (u 85–91% chorych/rok) (ryc. 20). Zwraca uwagę fakt, że badania cytoenzymatyczne częściej wykonywano w pierwszych latach prowadzonego Rejestru (> 80% chorych), w latach kolejnych były wykonywane rzadziej (70%



Rycina 16. Wartość średnia współczynnika zachorowań na ostre białaczki (AL), ostre białaczki szpikowe (AML) i ostre białaczki limfoblastyczne (ALL) w grupach wiekowych według danych z Rejestru

Figure 16. Mean incidence rate of acute leukemia (AL), acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in age groups according to Registry



Rycina 17. Wartości współczynnika zachorowań na ostre białaczki w grupach wiekowych w latach 2004–2010 według danych z Rejestru

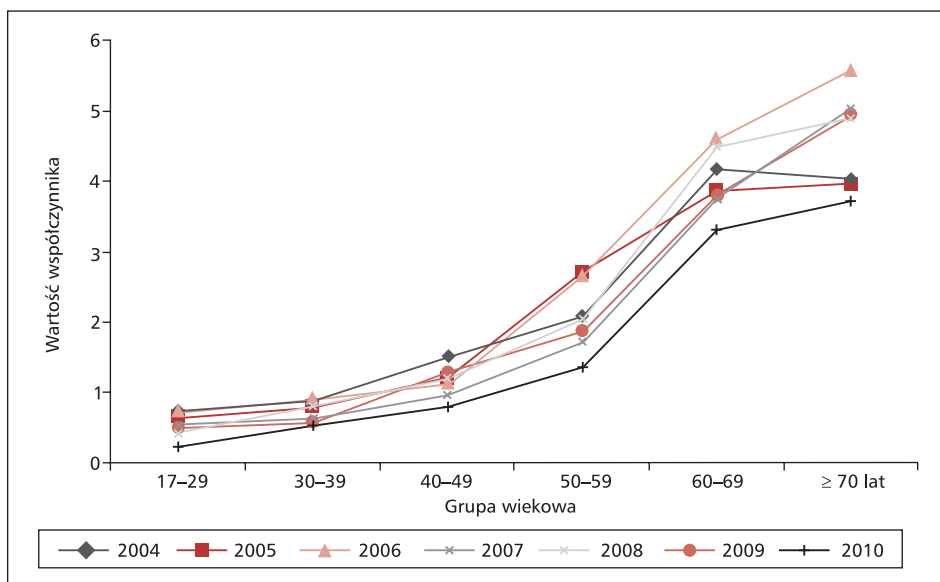
Figure 17. Incidence rate of acute leukemia in age groups between 2004–2010 according to Registry

w 2010 r.). Badanie histopatologiczne szpiku wykonano u 25–35% pacjentów. Badanie cytogenetyczne wykonano u 56% chorych w 2004 roku, w kolejnych latach badania te przeprowadzano u większego odsetka chorych. Zdecydowanie częściej badania cytogenetyczne wykonywano u chorych w wieku poniżej i równym 60 lat niż w starszym wieku (ryc. 21). Badania molekularne wykonano u 28% chorych w 2004 roku, w kolejnych latach — częściej. Po-

dobnie jak badania cytogenetyczne, badania molekularne wykonywano częściej w grupie chorych w wieku poniżej i równym 60 lat niż w grupie osób starszych (ryc. 22).

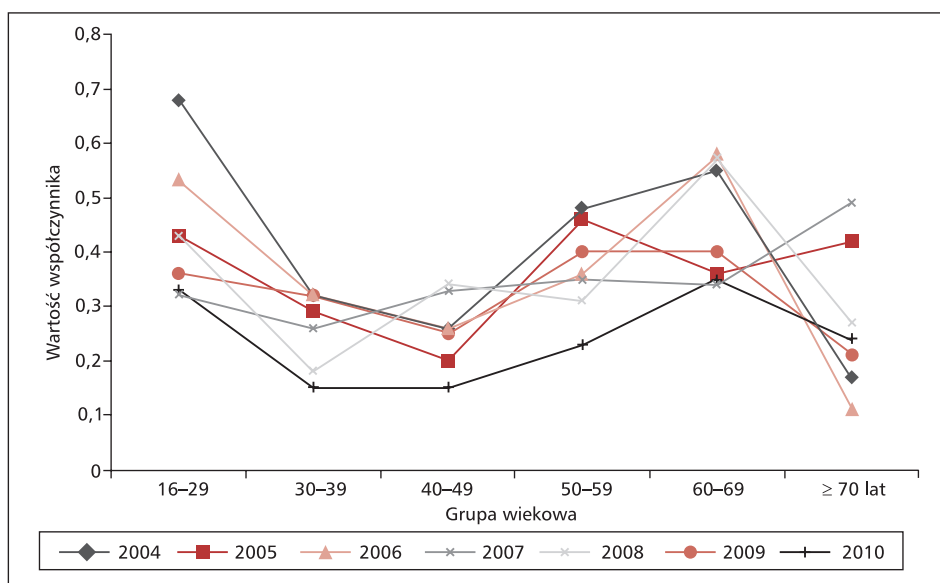
Analiza leczenia zastosowanego u chorych na AL

Według danych uzyskanych z przesłanych kwestionariuszy w leczeniu chorych na AL zastosowano



Rycina 18. Wartości współczynnika zachorowań na ostre białaczki szpikowe w grupach wiekowych w poszczególnych latach 2004–2010 według danych z Rejestru

Figure 18. Incidence rate of acute myeloid leukemia in age groups between 2004–2010 according to Registry



Rycina 19. Wartości współczynnika zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne w grupach wiekowych w poszczególnych latach 2004–2010 według danych z Rejestru

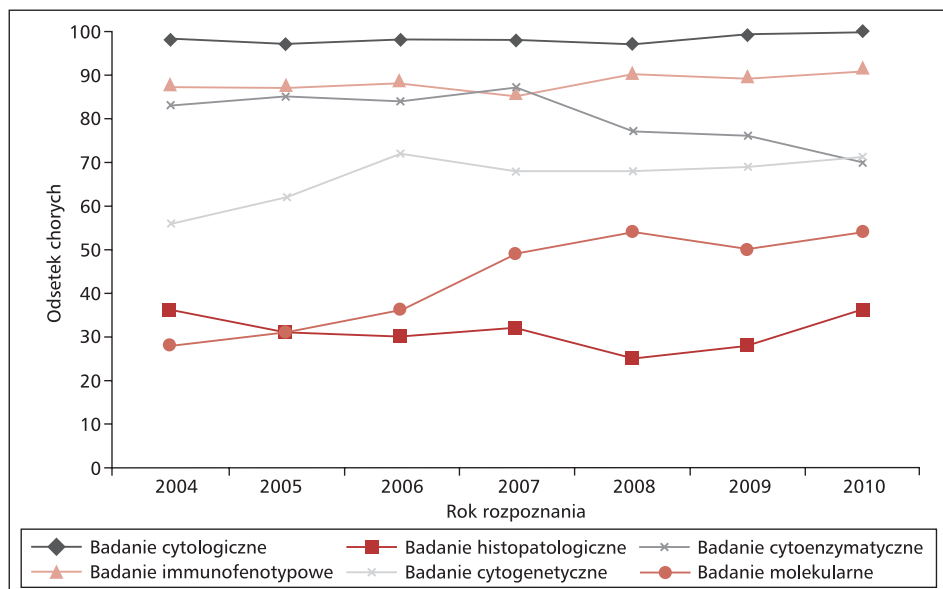
Figure 19. Incidence rate of acute lymphoblastic leukemia in age groups between 2004–2010 according to Registry

radykałne programy chemioterapii systemowej średnio u 71% chorych (zakres 65–78%) (tab. 10). Pozostali chorzy byli leczeni paliatywnie lub objawowo (zakres 17–26%), a w odniesieniu do 3–8% zgłoszonych do Rejestru chorych nie podano rodzaju zastosowanego leczenia. Do leczenia w ramach badań klinicznych kwalifikowano rocznie poniżej 50% chorych, przy czym w 2004 roku włączono 19%

chorych, odsetek ten wzrósł do 51% w 2007 roku, a następnie obniżył się do 23% w 2010 roku.

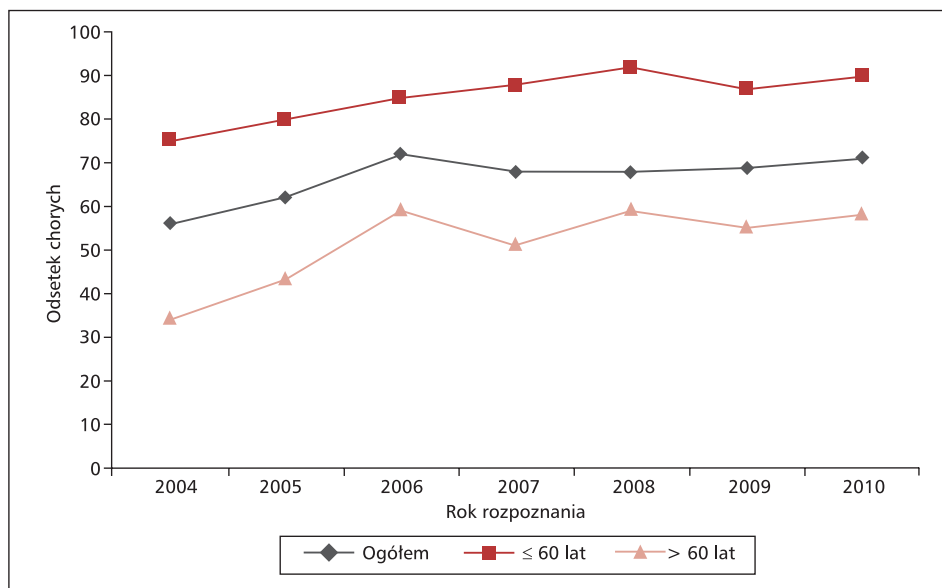
Analiza czasu przeżycia u chorych na AL, AML i ALL

Do Rejestru zostało zgłoszonych 4601 zachorowań w latach 2004–2010. Ze względu na brak lub nieprawidłowy numer PESEL, nieprawidłowości



Rycina 20. Odsetek chorych, u których w czasie rozpoznania wykonano badania cytologiczne, histopatologiczne, cytoenzymatyczne, immunofenotypowe, cytogenetyczne i molekularne w poszczególnych latach według danych z Rejestru

Figure 20. Percentage of patient with cytologic, histopatologic, cytoenzymatic, immunophenotypic, cytogenetic and molecular examinations done at the time of diagnosis according to Registry



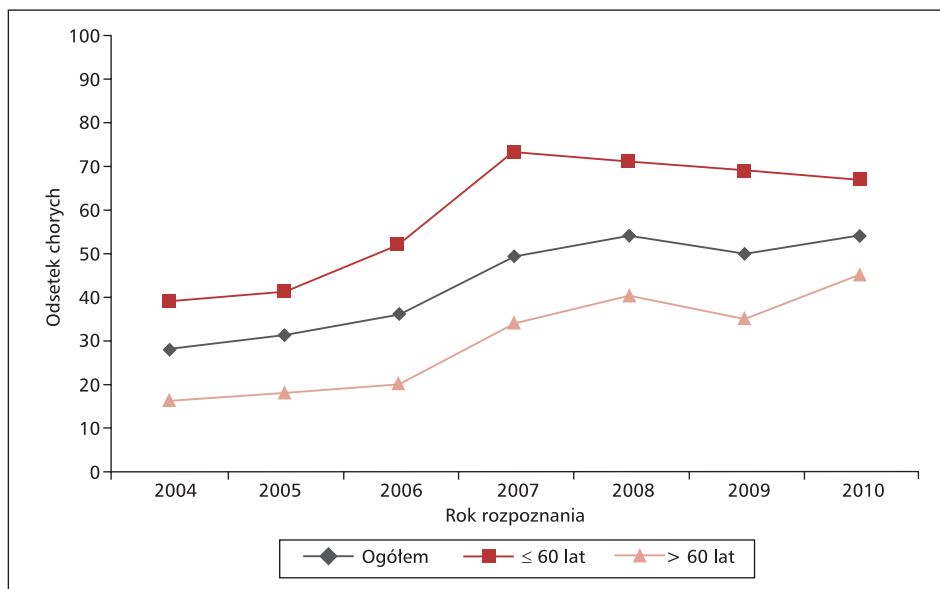
Rycina 21. Badania cytogenetyczne wykonane w latach 2004–2010 w całej grupie oraz w grupie wiekowej poniżej i równej 60 lat oraz powyżej 60 lat według danych z Rejestru

Figure 21. Cytogenetic tests performed between 2004–2010 in all patients, and in the age group younger and equal 60 years and older than 60 according to Registry

daty rozpoznania czy daty zgłoszenia do analizy OS włączono ostatecznie 4261 osób.

Mediana OS dla całej grupy chorych na AL wynosiła 7 miesięcy (zakres 5,5–6,5 miesiąca),

prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 21%, 5-letniego OS — 17,6%, a liczba zgonów — 3537 (83%). Grupa z rozpoznaniem AML liczyła 3562 chorych. Mediana OS wynosiła w niej



Rycina 22. Badania molekularne wykonane w latach 2004–2010 w całej grupie oraz w grupie wiekowej poniżej i równej 60 lat oraz powyżej 60 lat według danych z Rejestru

Figure 22. Cytogenetic tests performed between 2004–2010 in all patients, and in the age group younger and equal 60 years and older than 60 according to Registry

Tabela 10. Zastosowane leczenie u chorych na ostre białaczki zgłoszonych do Rejestru
Table 10. Treatment of patients with acute leukemias reported to Registry

Zastosowane leczenie	Liczba (%) chorych leczonych w poszczególnych latach						
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Radykalne	539 (78)	510 (76)	516 (68)	412 (65)	492 (71)	448 (68)	355 (71)
Paliatywne, objawowe	128 (19)	116 (17)	183 (24)	172 (28)	177 (26)	172 (26)	120 (24)
Brak danych	23 (3)	30 (5)	57 (8)	46 (7)	24 (3)	41 (6)	26 (5)
W ramach badań klinicznych	129 (19)	254 (38)	308 (41)	323 (51)	261 (38)	164 (25)	117 (23)

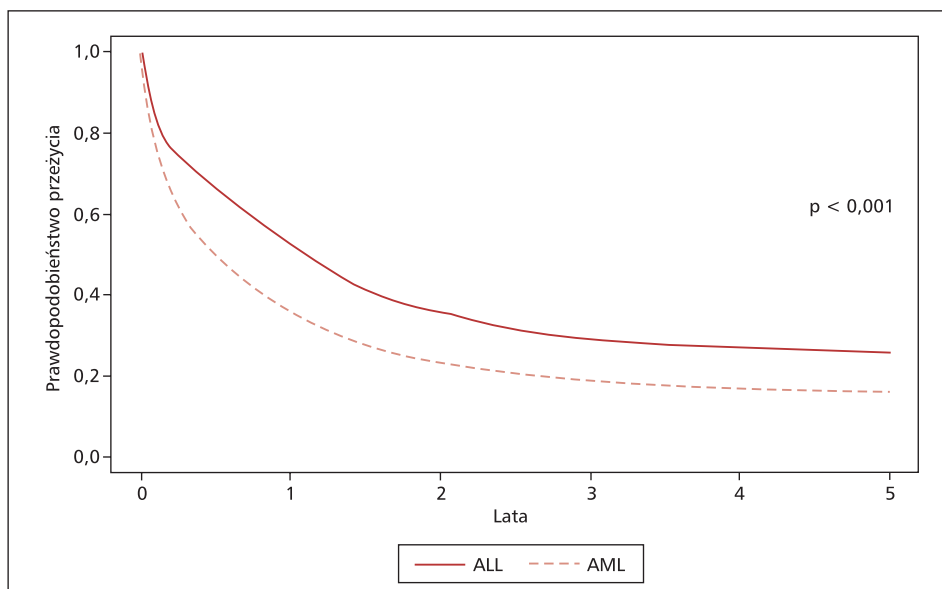
6 miesięcy (zakres 5,5–6,5 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 18,9% chorych, 5-letniego OS — 16%, a liczba zgonów — 3012 (85,6%). Grupa chorych z rozpoznaniem ALL liczyła 699 chorych. Mediana OS wyniosła w niej 13 miesięcy (zakres 11,5–15,2 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 29% chorych, 5-letniego OS — 25,8%, a liczba zgonów — 535 (75,1%). Obserwowano statystycznie większe prawdopodobieństwo OS u chorych na ALL w porównaniu z chorymi na AML ($p < 0,001$; test log-rank) (ryc. 23).

Czas przeżycia chorych na AML i ALL zależnie od roku rozpoznania choroby

Porównano czas przeżycia chorych na AML i ALL w kolejnych raportowanych latach. U chorych

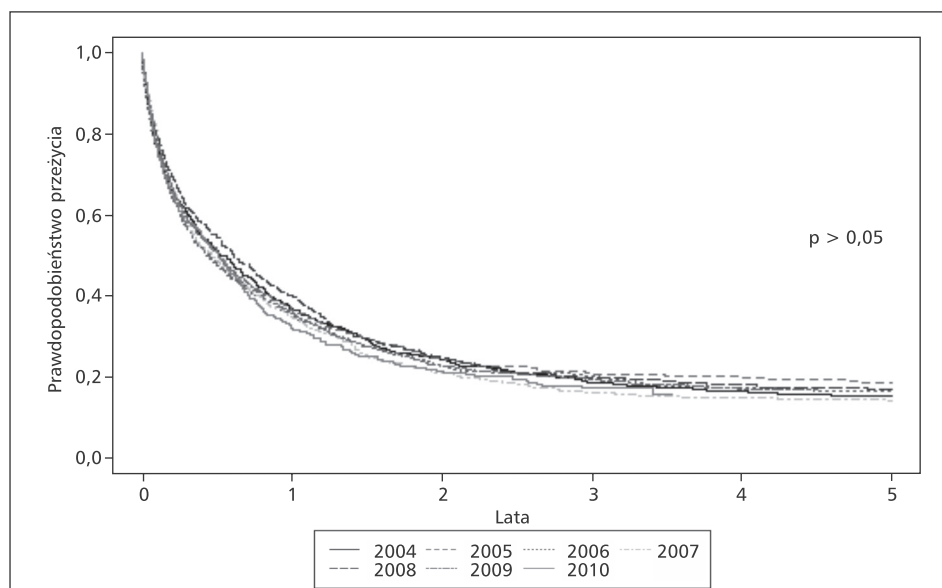
na AML w 2004 roku mediana OS wyniosła 6,2 miesiąca (zakres 4,9–7,9 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 18,6% chorych, 5-letniego OS — 15,2%, a odsetek zgonów — 87%. W 2010 roku mediana OS wyniosła 6,1 miesiąca (zakres 4,7–5,5 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 17% chorych, 5-letnie OS są nieokreślone ze względu małą liczbę chorych, odsetek zgonów natomiast wyniósł 82,9%. Test służący ocenie trendu nie wykazał istotnej różnicy pod względem OS u chorych na AML w kolejnych latach rozpoznania ($p > 0,05$) (ryc. 24).

U chorych na ALL w 2004 roku mediana OS wyniosła 13,2 miesiąca (zakres 8,4–16,6 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 27,8% chorych, 5-letniego OS — 24,6%, a odsetek zgonów wyniósł 79,4%. W 2010 roku mediana OS



Rycina 23. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe i limfoblastyczne zgłoszonych do Rejestru

Figure 23. Probability of overall survival for patients with acute myeloid and lymphoblastic leukemia reported to Registry

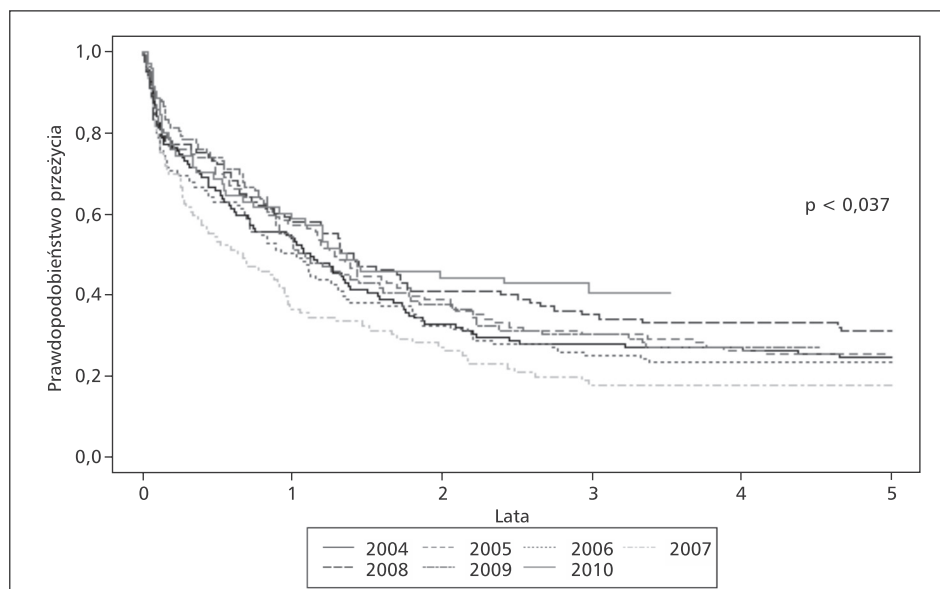


Rycina 24. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe zgłoszonych do Rejestru w latach 2004–2010

Figure 24. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia reported to Registry between 2004–2010

wynosiła 15,6 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 40,3%, prawdopodobieństwo 5-letniego OS nie zostało określone ze względu na fakt, że obserwację zakończono

w 2013 roku, odsetek zgonów zaś wyniósł 58,6%. Wykazano istotne wydłużenie OS u chorych na ALL w kolejnych latach rozpoznania ($p < 0,037$) (ryc. 25).



Rycina 25. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki limfoblastyczne zgłoszonych do Rejestru w latach 2004–2010

Figure 25. Probability of overall survival for patients with acute lymphoblastic leukemia reported to Registry between 2004–2010

Czas przeżycia chorych na AL, AML i ALL zależnie od wieku

Zgłoszonych chorych podzielono na dwie grupy wiekowe — pierwszą, złożoną z chorych na AML w wieku 60 lat lub młodszych oraz chorych na ALL w wieku 55 lat lub młodszych i drugą złożoną z chorych na AML powyżej 60. roku życia i powyżej 55. roku życia z rozpoznaniem ALL. Taki podział wiekowy został wprowadzony w protokołach leczenia PALG.

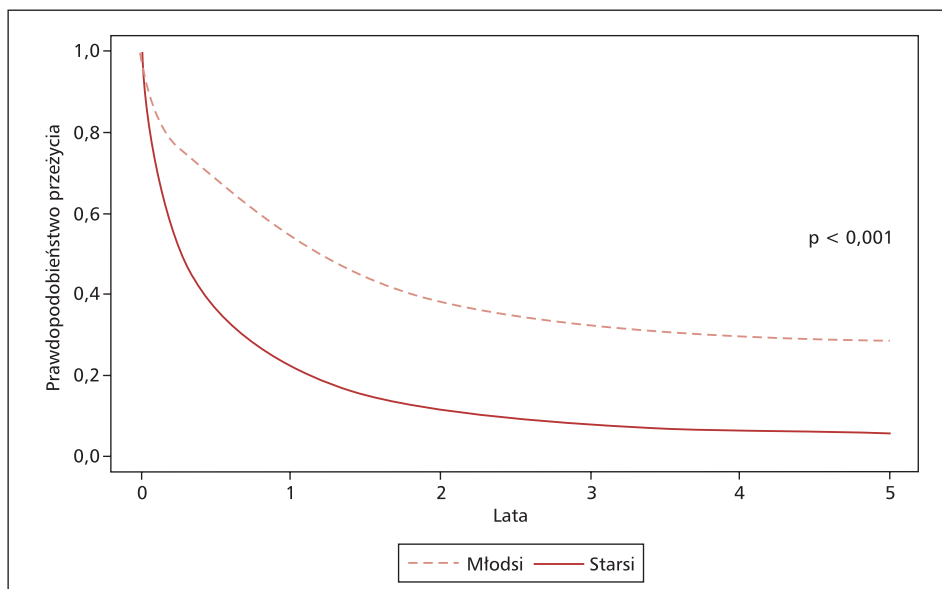
W grupie młodszych osób z rozpoznaniem AL mediana OS wyniosła 14,4 miesiąca (zakres 13,2–15,7 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 32,8% chorych, 5-letniego OS — 28,8%, a liczba zgonów wyniosła 72,1%. W grupie starszych chorych mediana OS wyniosła 3,2 miesiąca (zakres 3–3,5 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 7,6% chorych, 5-letniego OS — 5,7%, odsetek zgonów zaś wyniósł 94,5%. Prawdopodobieństwo OS było znacząco większe w grupie osób młodszych niż w grupie chorych w starszym wieku ($p < 0,001$) (ryc. 26).

Mediana OS chorych na AL w grupie wiekowej 18–29 lat wyniosła 26,4 miesiąca, 30–39 lat — 20,4 miesiąca, 40–49 lat — 14,4 miesiąca, 50–59 lat — 8,4 miesiąca, 60–69 lat — 4,8 miesiąca, a 70 i więcej lat — 2,4 miesiąca. Prawdopodobieństwo 3-letniego OS w poszczególnych grupach wiekowych wyniosło odpowiednio: 45,6%, 41,7%,

34,3%, 20,5%, 10,7% i 4,5%, odsetek zgonów natomiast: 59,4%, 64,4%, 70,6%, 83,5%, 92,6% i 96,7%. Test służący ocenie trendu, sprawdzający zależność między grupami wiekowymi a prawdopodobieństwem OS, wykazał, że maleje ono wraz ze wiekiem chorych ($p < 0,001$), co zilustrowano na rycinie 27.

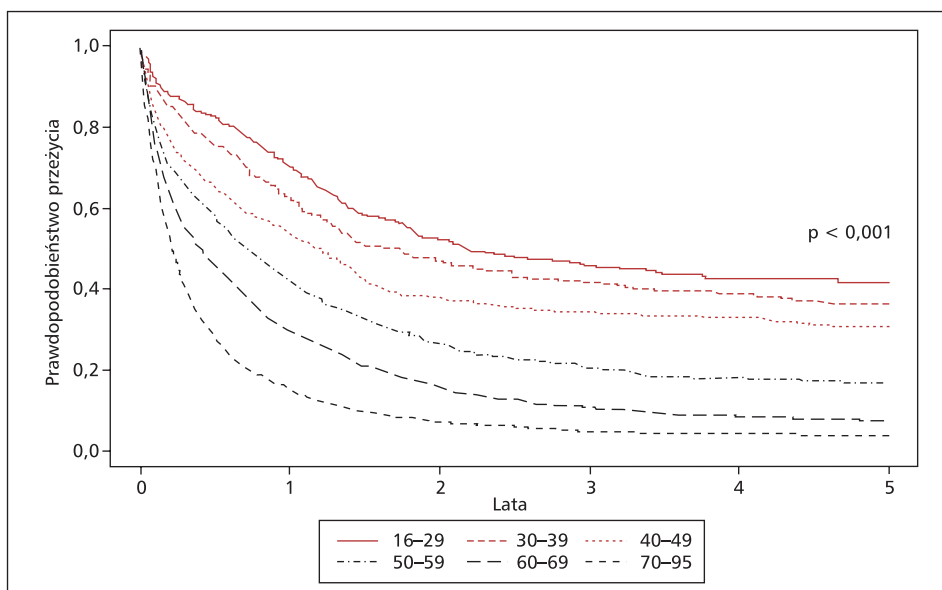
W grupie młodszych pacjentów z rozpoznaniem AML mediana OS wyniosła 12,8 miesiąca (zakres 12–14 miesięcy), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 31,4% chorych, 5-letniego OS — 27,5%, a odsetek zgonów wyniósł 73,3%. W grupie starszych chorych z rozpoznaniem AML mediana OS wyniosła 3,1 miesiąca (zakres 2,8–3,4 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 6,5% chorych, 5-letniego OS — 4,6%, odsetek zgonów natomiast wyniósł 95,7%. Prawdopodobieństwo OS było znacząco większe w grupie osób młodszych niż w grupie starszych osób ($p < 0,001$) (ryc. 28).

Wśród chorych z rozpoznaniem AML mediana OS w grupie 18–29 lat wyniosła 26,4 miesiąca, 30–39 lat — 20,4 miesiąca, 40–49 lat — 14,4 miesiąca, 50–59 lat — 8,4 miesiąca, 60–69 lat — 4,8 miesiąca, a 70 i więcej lat — 2,4 miesiąca. Prawdopodobieństwo 3-letniego OS w poszczególnych grupach wiekowych wyniosło odpowiednio: 47,5%, 42,4%, 35,2%, 20,8%, 10,4%, 4,5%, odsetek zgonów natomiast: 56,7%, 63,6%, 69,7%, 83,5%, 93,2% i 96,8%.



Rycina 26. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki w młodszej i starszej grupie wiekowej zgłoszonych do Rejestru

Figure 26. Probability of overall survival for patients with acute leukemia in younger and older group reported to Registry



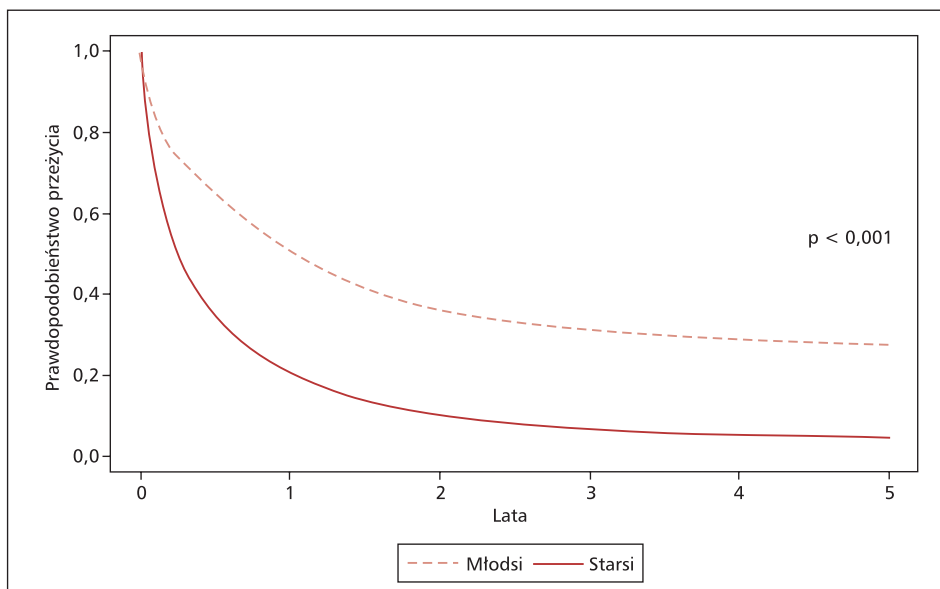
Rycina 27. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki w grupach wiekowych 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat zgłoszonych do Rejestru

Figure 27. Probability of overall survival for patients acute leukemia reported to Registry in age groups 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older

Test służący ocenie trendu wykazał również, że wraz z wiekiem maleje prawdopodobieństwo przeżycia chorych na AML (ryc. 29).

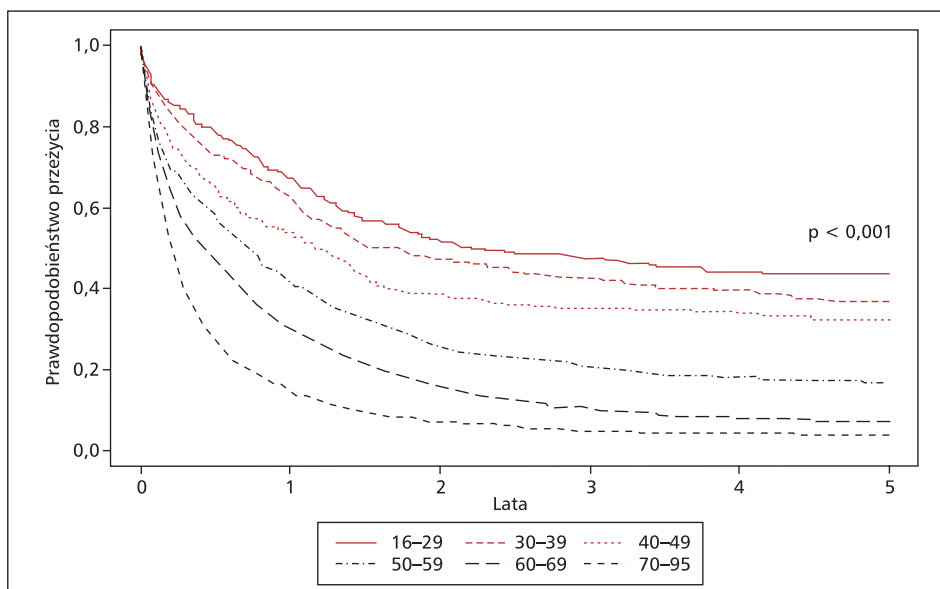
W grupie młodszych chorych z rozpoznaniem ALL mediana OS wyniosła 21 miesięcy (zakres

16,7–25,7 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 38,6% chorych, 5-letniego OS — 34,5%, a odsetek zgonów wyniósł 67,1%. W grupie starszych osób mediana OS wynosiła 5 miesięcy (zakres 3,2–5,9 miesiąca), prawdopodobieństwo



Rycina 28. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe w młodszej i starszej grupie wiekowej zgłoszonych do Rejestru

Figure 28. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia in younger and older group reported to Registry

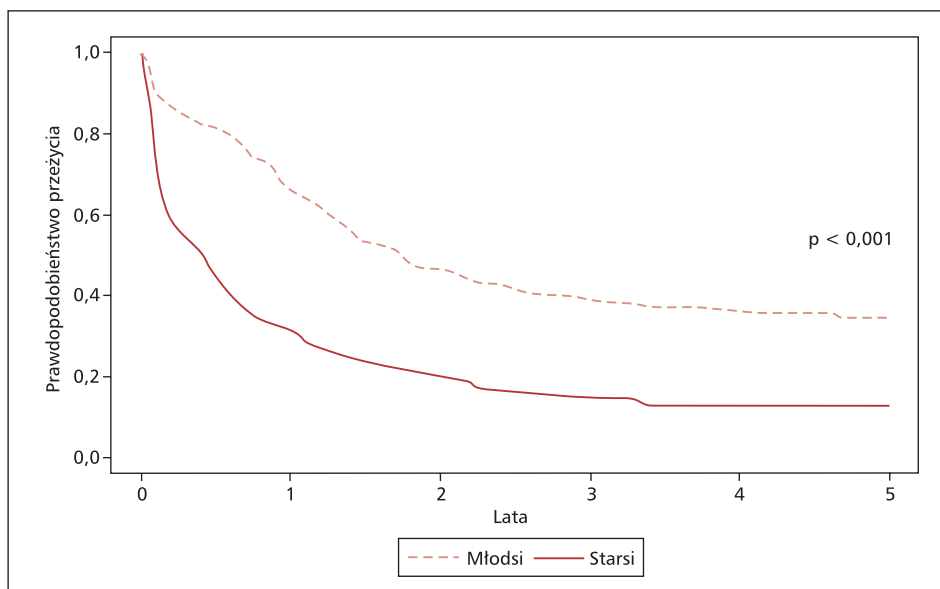


Rycina 29. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe w grupach wiekowych 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat zgłoszonych do Rejestru

Figure 29. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia in age groups 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older reported to Registry

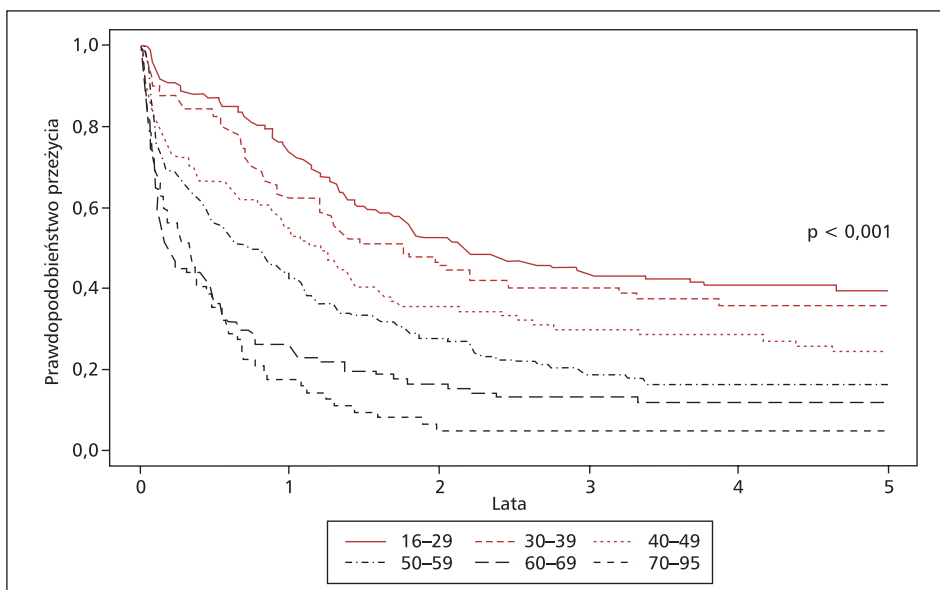
3-letniego OS osiągnęło 14,6% chorych, 5-letniego OS — 12,9%, a odsetek zgonów wyniósł 87,1%. Różnica w zakresie prawdopodobieństwa OS między grupami również była znamiennej statystycznie ($p < 0,001$) (ryc. 30).

Wśród chorych z rozpoznaniem ALL mediana OS w grupie 18–29 lat wyniosła 26,4 miesiąca, 30–39 lat — 20,4 miesiąca, 40–49 lat — 14,4 miesiąca, 50–59 lat — 9,6 miesiąca, 60–69 lat — 2,4 miesiąca, 70 i więcej lat zaś



Rycina 30. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki limfoblastyczne w młodszej i starszej grupie wiekowej zgłoszonych do Rejestru

Figure 30. Probability of overall survival for patients with acute lymphoblastic leukemia in younger and older group reported to Registry

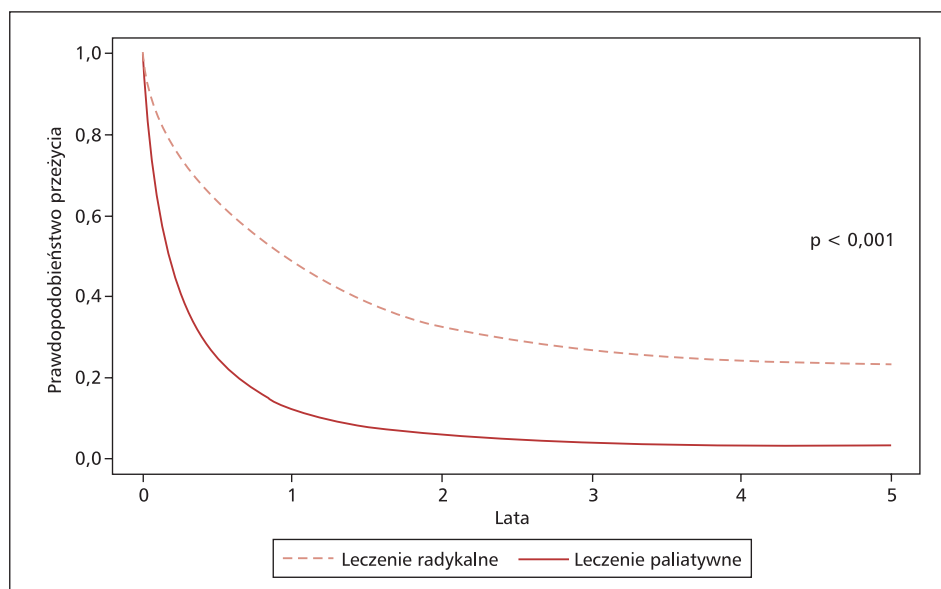


Rycina 31. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki limfoblastyczne w grupach wiekowych 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 lat i więcej

Figure 31. Probability of overall survival for patients with acute lymphoblastic leukemia in age groups 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, and 70 years and older

— ponad 3,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo 3-letniego OS w poszczególnych grupach wiekowych wyniosło odpowiednio 43,3%, 40%, 29,8%, 18,9%, 13,2%, 4,8%. Test służący ocenie trendu

wykazał również, że ze zwiększającym się wiekiem maleje prawdopodobieństwo OS (ryc. 31). Odsetek zgonów wyniósł odpowiednio 62,7%, 66,7%, 74,7%, 83,7%, 87,9%, 95,2%.



Rycina 32. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki, leczonych radykalnie lub paliatywnie, zgłoszonych do Rejestru

Figure 32. Probability of overall survival for patients with acute leukemia reported to Registry with intensive or palliative treatment

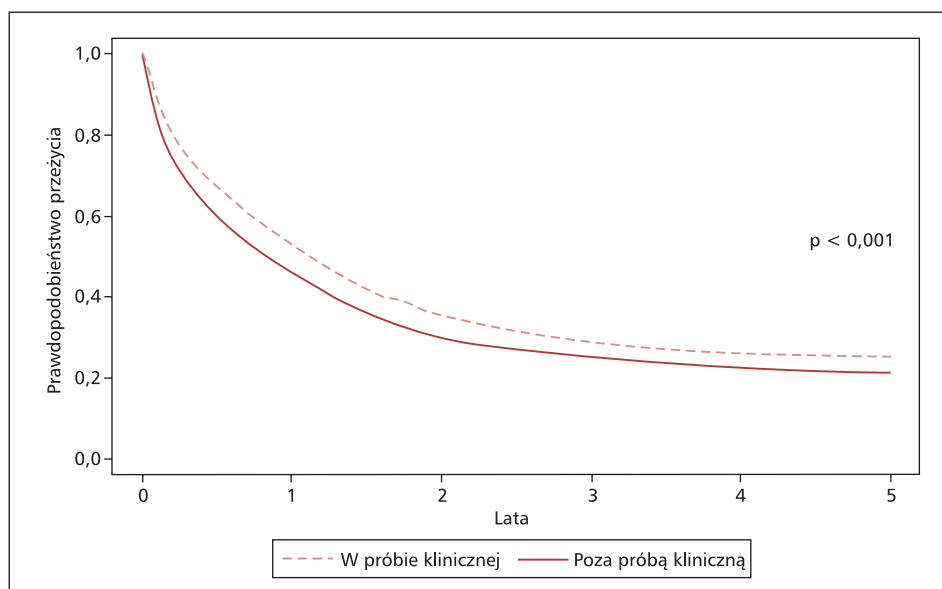
Czas przeżycia chorych na AL, AML i ALL zależnie od zastosowanego leczenia

W ankietach zachorowania na AL zawarto pytania dotyczące zastosowanego leczenia. Zapytanie dotyczyło informacji, czy było to leczenie radykalne czy paliatywne; w ramach badań klinicznych czy poza ich protokołami. Dokonano analizy prawdopodobieństwa OS zależnie od zastosowanego leczenia. Leczeniu radykalnemu poddano 3048 (71,5%) chorych na AL, a paliatywnemu — 982 (23,1%) pacjentów. Odnośnie 231 (5,4%) osób informacje o leczeniu nie zostały podane. Leczeniu w ramach badań klinicznych poddano 1469 (34,5%) pacjentów, poza protokołami badań klinicznych zaś — 2792 (65,5%) chorych. W grupie osób leczonych radykalnie z powodu AL mediana OS wyniosła 11,5 miesięcy (zakres 10,6–12 miesięcy), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 26,7% chorych, 5-letniego OS — 22,9%, a liczba zgonów wyniosła 77,9%. W grupie leczonej paliatywnie mediana OS wyniosła 2,3 miesiąca (zakres 2–2,4 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,7% chorych, 5-letniego OS — 3,1%, a odsetek zgonów wyniósł 97,2%. Test log-rank wykazał różnicę istotną statystycznie między krzywymi przeżycia w grupach leczonej radykalnie i leczonej paliatywnie ($p < 0,001$) (ryc. 32). U chorych z rozpoznaniem AL leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych mediana OS

wyniosła 13,2 miesiąca (zakres 12–14,8 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 28,7% chorych, 5-letniego OS — 25,3%, a odsetek zgonów wyniósł 76,1%. U leczonych radykalnie poza protokołami badań klinicznymi mediana OS wyniosła 9,6 miesiąca (zakres 9–10,8 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 25,2% chorych, 5-letnie OS — 21%, odsetek zgonów natomiast wyniósł 79,2%. W grupie leczonej radykalnie status leczenia w ramach badań klinicznych okazał się istotnym czynnikiem predykcyjnym dla OS ($p < 0,001$) (ryc. 33).

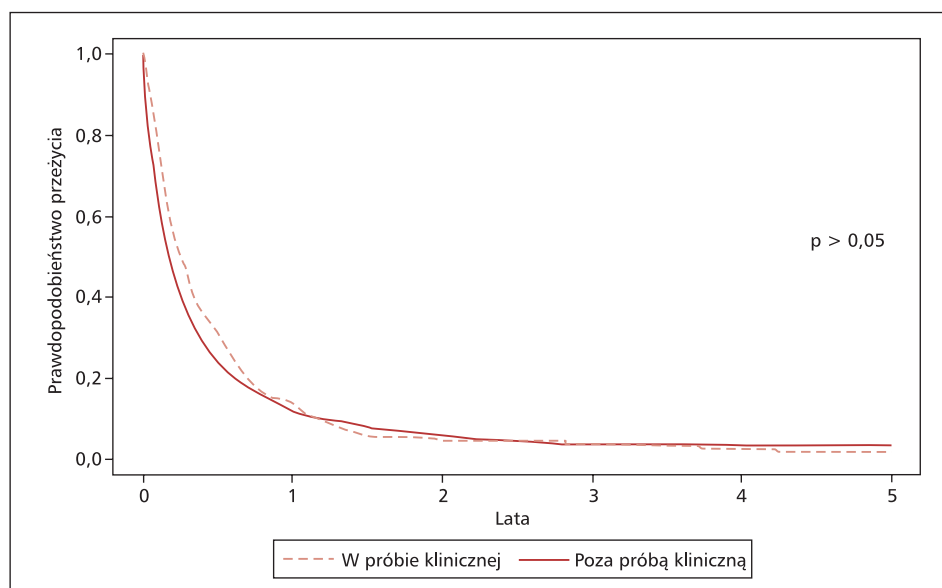
U chorych z rozpoznaniem AL leczonych paliatywnie w ramach badań klinicznych mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca (zakres 2,2–3,8 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,8% chorych, 5-letniego OS — 1,9%, a odsetek zgonów wyniósł 98,1%. U chorych leczonych poza protokołami badań klinicznymi mediana OS wyniosła 2,4 miesiąca (zakres 1,8–2,4 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,6% chorych, 5-letniego OS — 3,3%, a odsetek zgonów wyniósł 97%. Test log-rank nie wykazał istotnych różnic w zakresie krzywych przeżycia między grupą leczoną paliatywnie w ramach badań klinicznych a grupą leczoną poza protokołami takich badań ($p > 0,05$) (ryc. 34).

Wśród osób z rozpoznaniem AML leczeniu radykalnemu poddano 2415 (67,8%) chorych, a le-



Rycina 33. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki, leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych i poza badaniami, zgłoszonych do Rejestru

Figure 33. Probability of overall survival for patients with acute leukemia reported to Registry with intensive treatment in clinical trials or outside clinical trials

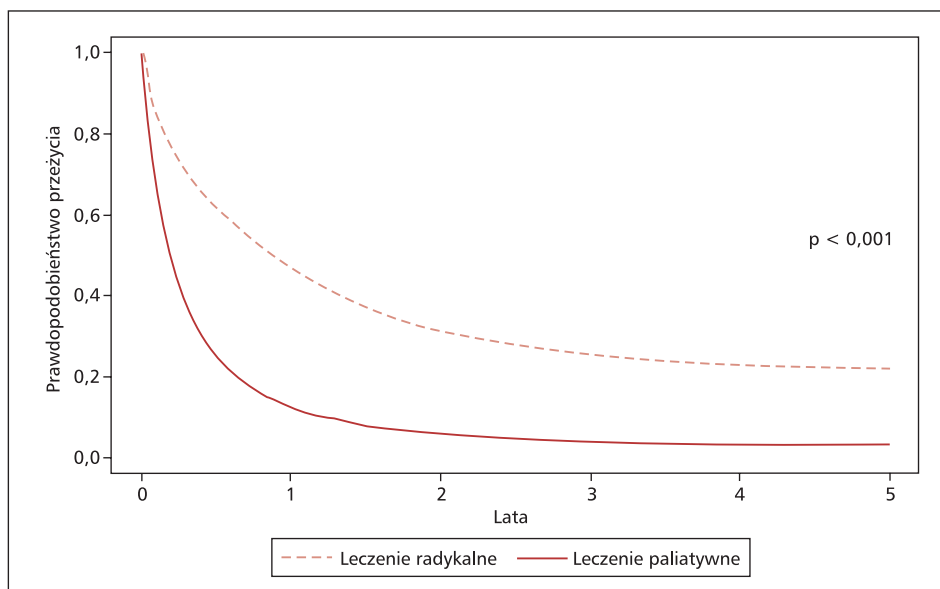


Rycina 34. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki zgłoszonych do Rejestru, leczonych paliatywnie w ramach badań klinicznych i poza badaniami

Figure 34. Probability of overall survival for patients with acute leukemia reported to Registry with palliative treatment in clinical trials or outside clinical trials

czeniu paliatywnemu — 936 (26,3%). Odnosnie 211 (5,9%) osób informacje o leczeniu nie zostały podane. Leczeniu w ramach badań klinicznych poddano 1170 (32,9%) pacjentów, poza protokołami

takich badań natomiast — 2392 (67,1%). Leczeniem radykalnym w ramach badań klinicznych było objętych 1007 (41,7%) chorych, a poza protokołami badań klinicznych — 1408 (58,3%). Leczeniu



Rycina 35. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe, leczonych radykalnie i paliatywnie, zgłoszonych do Rejestru

Figure 35. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia reported to Registry with intensive or palliative treatment

paliatywnemu w ramach badań klinicznych poddano 154 (16,5%) pacjentów, natomiast poza protokołami takich badań — 782 (83,5%) osób.

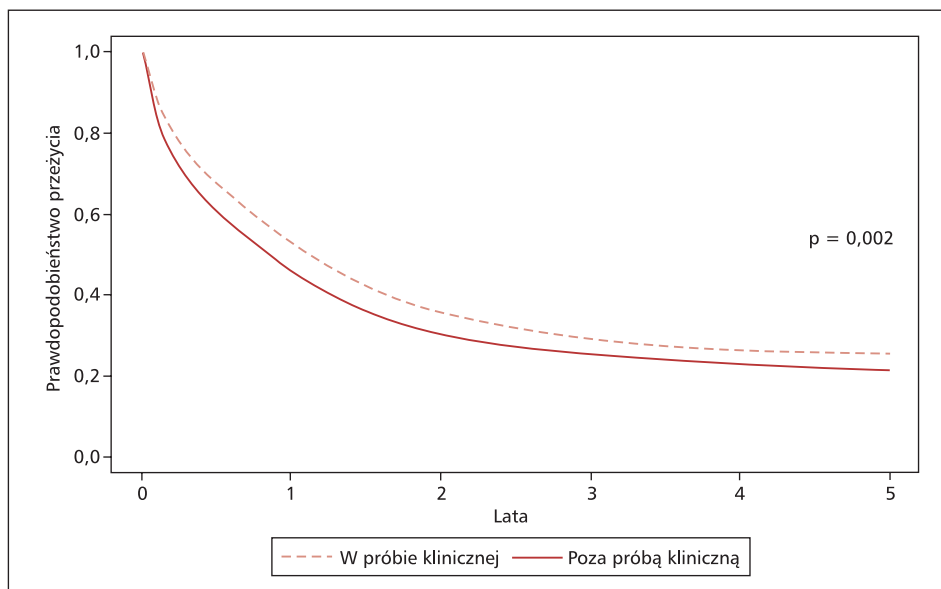
W grupie chorych na AML leczonych radykalnie mediana OS wyniosła 10,8 miesiąca (zakres 9,6–11,5 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 25,6% chorych, 5-letniego OS — 21,7%, a odsetek zgonów wyniósł 79,1%. W grupie leczonej paliatywnie mediana OS wyniosła 2,4 miesiąca (zakres 2–2,6 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,5% chorych, 5-letniego OS — 2,9%, a odsetek zgonów wyniósł 97,3%. Test log-rank wykazał istotną statystycznie różnicę między krzywymi przeżycia w grupach leczonej radykalnie i leczonej paliatywnie ($p < 0,001$) (ryc. 35).

W grupie chorych na AML leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych mediana OS wyniosła 12 miesięcy (zakres 10–13,7 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 28,1% chorych, 5-letniego OS — 24,5%, a odsetek zgonów wyniósł 97%. W grupie leczonych radykalnie poza protokołami badań klinicznych mediana OS wyniosła 9,6 miesiąca (zakres 8,4–10,7 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 23,8% chorych, 5-letniego OS — 24,5%, a odsetek zgonów wyniósł 80,5%. Test log-rank wykazał istotną statystycznie różnicę między grupami chorych leczonych radykalnie

w ramach badań klinicznych i poza protokołami takich badań ($p = 0,002$) (ryc. 36).

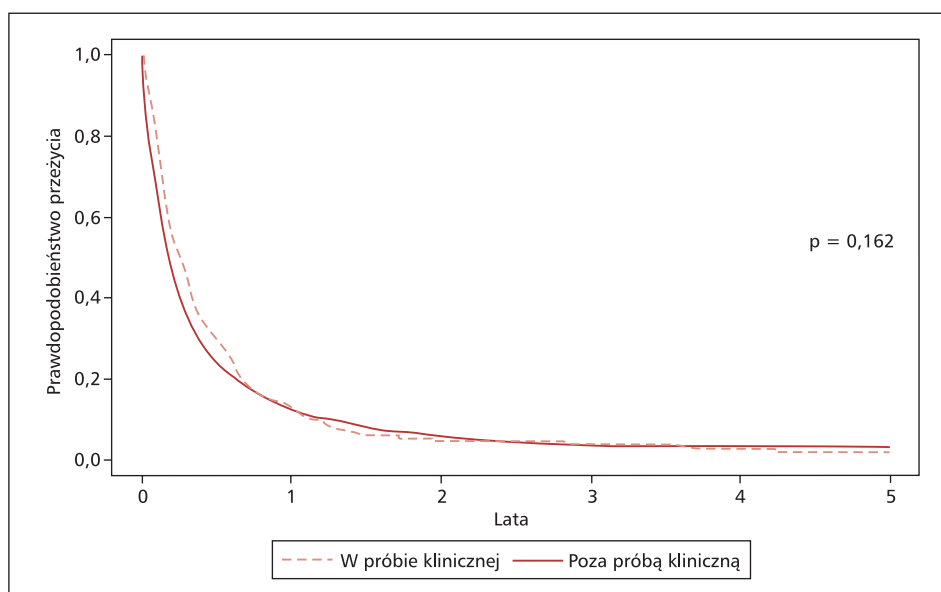
W grupie pacjentów leczonych paliatywnie z powodu AML w ramach badań klinicznych mediana OS wyniosła 3 miesiące (zakres 2–3,6 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,9% chorych, 5-letniego — 2,0%, a odsetek zgonów wyniósł 98,1%. W grupie osób leczonych poza protokołami badań klinicznych mediana OS wyniosła 2,2 miesiąca (zakres 1,8–2,4 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 3,9% chorych, 5-letniego OS — 3,1%, a odsetek zgonów wyniósł 97,2%. Test log-rank nie wykazał istotnych różnic w zakresie krzywych przeżycia między grupami leczoną paliatywnie w badaniach klinicznych i leczoną poza protokołami takich badań ($p = 0,162$) (ryc. 37).

Wśród 699 osób z rozpoznaniem ALL leczeniu radykalnemu zostało poddanych 633 (90,6%) chorych, a leczeniu paliatywnemu — 46 (6,6%); w przypadku 20 (2,9%) osób informacje o leczeniu nie zostały podane. Leczeniu w ramach badań klinicznych poddano 299 (42,8%) pacjentów, poza protokołami takich badań zaś leczono 400 (57,2%) chorych. W grupie leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych leczono 296 (46,8%) osób, a poza protokołami takich badań — 337 (53,2%). W grupie leczonych radykalnie z powodu ALL mediana OS wyniosła 15,5 miesiąca (zakres 13,2–16,6 miesiąca),



Rycina 36. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych i poza badaniami klinicznymi

Figure 36. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia patients with intensive treatment in clinical trials or outside clinical trials

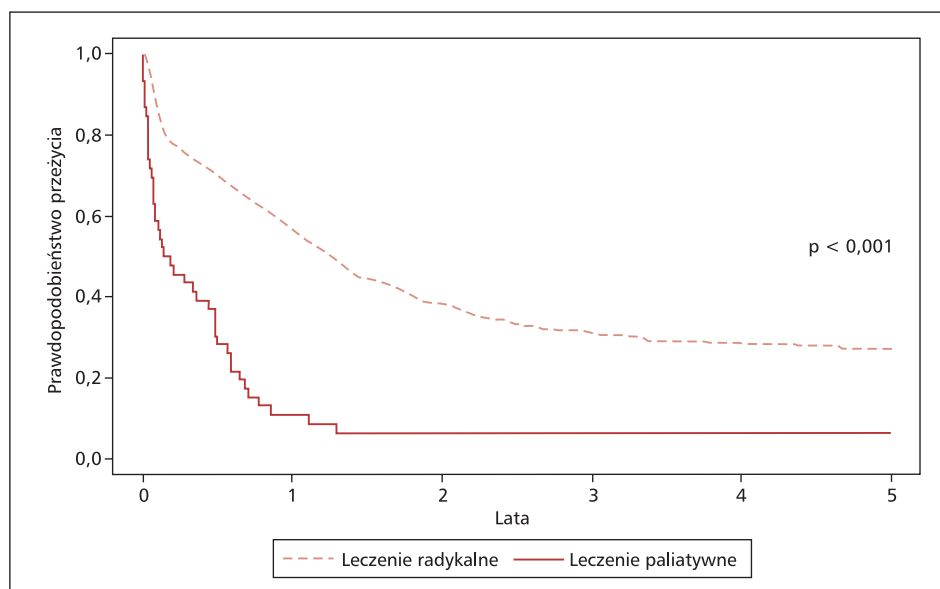


Rycina 37. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe leczonych paliatywnie w ramach badań klinicznych i poza badaniami klinicznymi

Figure 37. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia patients with palliative treatment in clinical trials or outside clinical trials

prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 31% chorych, 5-letniego OS — 27,4%, a odsetek zgonów wyniósł 73,5%. W grupie pacjentów leczonych paliatywnie mediana OS wyniosła 1,2 miesiąca (zakres 0,8–5,8 miesiąca), prawdopodobieństwo

3-letniego OS osiągnęło 6,5% chorych, a odsetek zgonów wyniósł 93,5% (5-letniego OS nie określono z powodu zbyt małej liczby chorych w tej grupie). Test log-rank wykazał różnicę istotną statystycznie między krzywymi przeżycia w grupach



Rycina 38. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki limfoblastyczne leczonych radykalnie lub paliatywnie

Figure 38. Probability of overall survival for patients with acute lymphoblastic leukemia patients with intensive or palliative treatment

leczonej radykalnie i leczonej paliatywnie ($p < 0,001$) (ryc. 38).

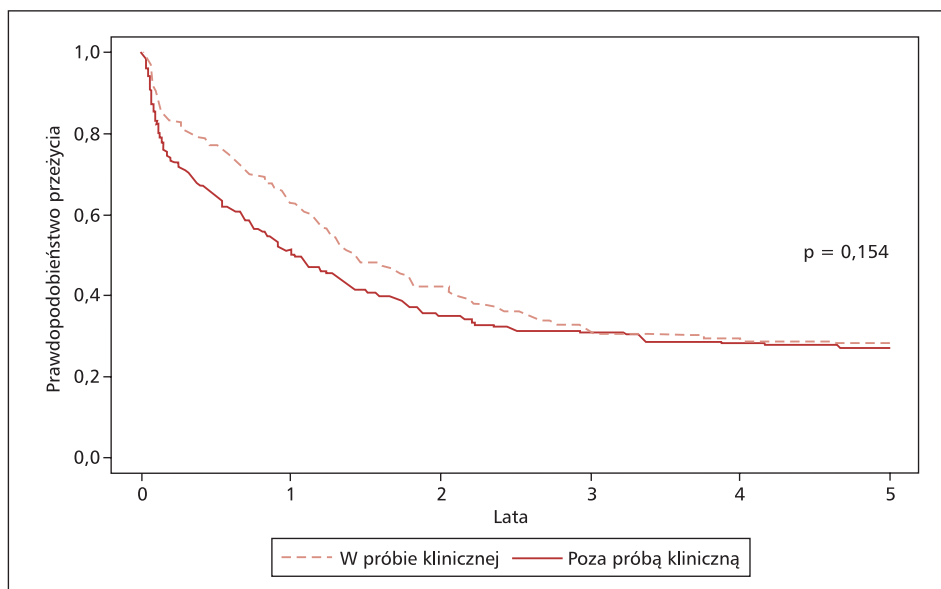
W grupie chorych na ALL leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych mediana OS wyniosła 16,8 miesiąca (zakres 15–21,5 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 30,9% chorych, 5-letniego OS — 27,4%, a odsetek zgonów wyniósł 73,3%. W grupie pacjentów leczonych radykalnie poza protokołami badań klinicznych mediana OS wyniosła 12 miesięcy (zakres 10–15,8 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 30,9% chorych, 5-letniego OS — 27%, a odsetek zgonów wyniósł 73,6%. Różnica w zakresie OS między powyższymi grupami nie była istotna statystycznie ($p = 0,154$) (ryc. 39). W grupie chorych na ALL leczonych paliatywnie było zbyt mało obserwacji do przeprowadzenia analizy statystycznej.

Czas przeżycia chorych na AML i ALL zależnie od poszczególnych podtypów według klasyfikacji WHO z 2001 roku

Grupa analizowanych chorych z rozpoznaniem AML liczyła 3562 osób. W grupie chorych z typowymi zaburzeniami genetycznymi mediana OS wyniosła 19,2 miesiąca (zakres 15,4–23,8 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 40,1% chorych, 5-letniego OS — 36,2%, a odsetek zgonów wyniósł 64%. W grupie AML z poprzedzającą lub towarzyszącą mielodysplazją mediana

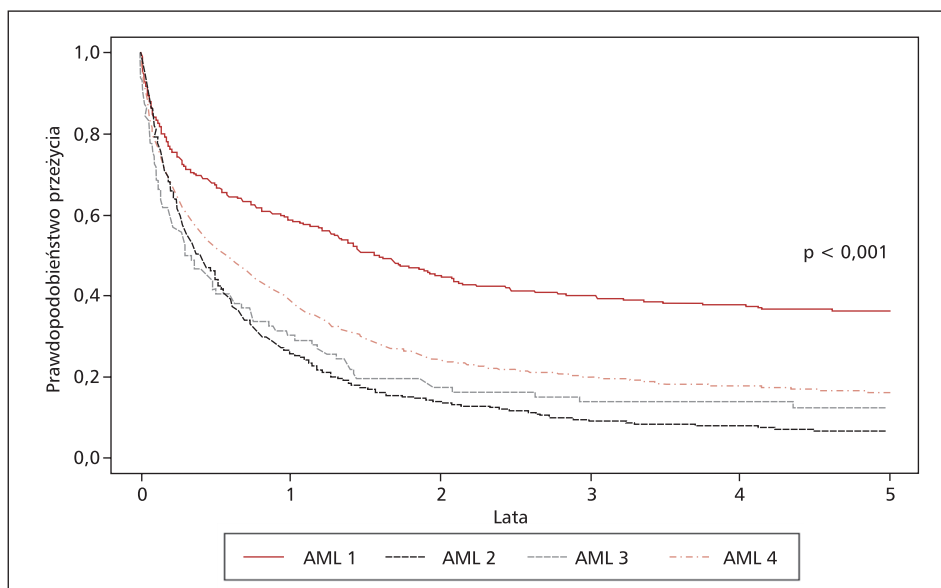
OS wyniosła 4,8 miesiąca (zakres 4–5,6 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 9,1% chorych, 5-letniego OS — 6,9%, a odsetek zgonów wyniósł 93,9%. W grupie z wtórną AML mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca (zakres 2,4–5 miesięcy), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 13,9% chorych, 5-letniego OS — 12,3%, natomiast odsetek zgonów wyniósł 88,4%. W grupie chorych na AML NOS mediana OS wyniosła 6,8 miesiąca (zakres 5,8–8 miesięcy), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 19,9% chorych, 5-letniego OS — 16,2%, a odsetek zgonów wyniósł 85,3%. Krzywe przeżycia przedstawiono na rycinie 40. Zastosowany test log-rank wykazał statystycznie istotną różnicę między grupami w zakresie prawdopodobieństwa OS ($p < 0,001$).

Grupa chorych na ALL poddanych analizie liczyła 699 osób, w tym 540 chorych na B-ALL (77,3%) oraz 159 (22,7%) chorych na T-ALL. Mediana OS u chorych na B-ALL wyniosła 13,2 miesiąca (zakres 10,8–15,4 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 29,4% chorych, 5-letniego OS — 26,1%, a odsetek zgonów wyniósł 75%. Mediana OS u chorych na T-ALL wyniosła 14,4 miesiąca (zakres 10,7–16,7 miesiąca), prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 27,6% chorych, 5-letniego OS — 24,9%, a odsetek zgonów wyniósł 75,1%. Test log-rank, w którym porównano krzywe przeżycia między chorymi na B-ALL i T-ALL, nie wykazał różnic istotnych statystycznie (ryc. 41).



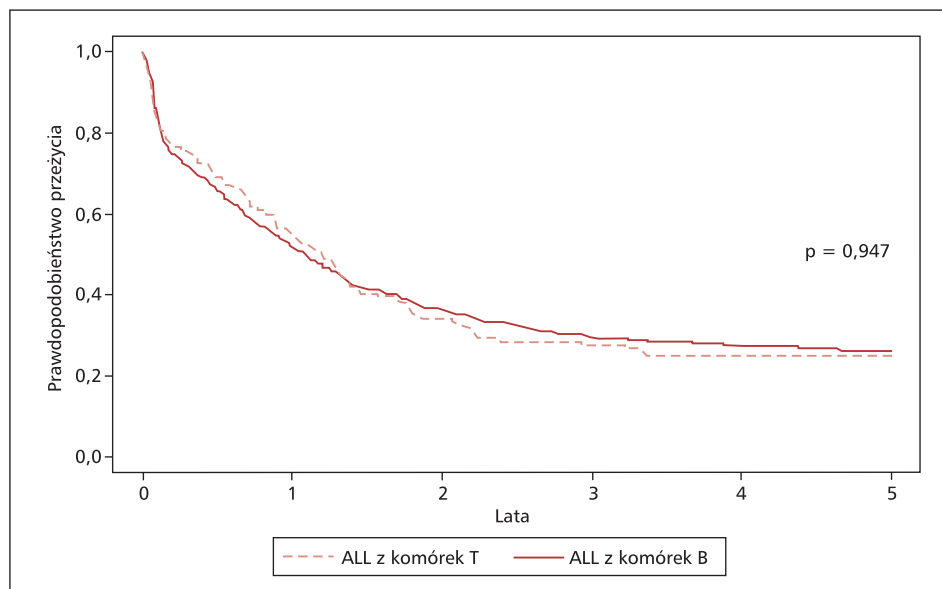
Rycina 39. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki limfoblastyczne leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych i poza badaniami

Figure 39. Probability of overall survival for patients with acute lymphoblastic leukemia patients with intensive treatment in clinical trials or outside clinical trials



Rycina 40. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostre białaczki szpikowe zależnie od podtypu według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) (AML 1 — AML z typowymi zaburzeniami genetycznymi, AML 2 — AML z poprzedzającą i/lub towarzyszącą mielodysplazją, AML 3 — AML wtórna, AML 4 — AML NOS); AML — ostra białaczka szpikowa; NOS — niesklasyfikowane

Figure 40. Probability of overall survival for patients with acute myeloid leukemia according to World Health Organization (WHO) subtype (AML 1 — AML with recurrent genetic abnormalities; AML 2 — AML with myelodysplasia related changes, AML 3 — secondary AML, AML 4 — AML NOS); AML— acute myeloid leukemia; NOS — not otherwise specified



Rycina 41. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną B-komórkową (B-ALL) i ostrą białaczkę limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL)

Figure 41. Probability of overall survival for patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) and T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)

Dyskusja

Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych utworzony w IHT opierał się na rejestrach szpitalnych i dobrowolnym raportowaniu danych przez poszczególne ośrodki hematologiczne. Bardziej wiarygodne odnośnie zachorowalności są rejestry populacyjne [32], ponieważ pozwalają na ocenę realnego wskaźnika zachorowalności, śmiertelności i tendencji zmian w kolejnych latach, obniżają ryzyko preselekcji chorych i powinny stanowić uzupełnienie wyników badań klinicznych i rejestrów szpitalnych. Prawdopodobnie prowadzone rejestry populacyjne powinny obejmować ponad 95% osób z określonej populacji, raportować określone parametry z dużą rzetelnością i umożliwiać śledzenie losu chorych w kolejnych latach [33, 34]. Taki rejestr AL w Polsce nie istnieje. Tych warunków nie spełnia również KRN ze względu na brak odpowiedniej aktywności ośrodków hematologicznych w wypełnianiu i przesyłaniu Kart Zgłoszenia Nowotworu Złośliwego oraz zastosowanie kodów chorób według 10. wersji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, revision 10*), która nie jest zgodna ze współczesnymi klasyfikacjami patologicznymi nowotworów, w tym według WHO z 2001 i 2008 roku.

Rejestr powstały w IHT nie odzwierciedla liczby rzeczywistych zachorowań na AL, AML i ALL, ale wiarygodne są struktura odnotowanych zachorowań oraz dane dotyczące stosowanego postępowania diagnostycznego i leczenia, o których raportowanie proszono w przesyłanych ankietach, a także dane o przeżyciu chorych i wpływie na nie niektórych czynników predykcyjnych. Należy przypomnieć, że Rejestr nie obejmuje osób poniżej 18. roku życia, a więc grupy osób, w której zachorowalność na ALL jest wysoka [1, 2].

Rejestr zachorowań na AL

Rocznie do Rejestru zgłaszano od 501 do 759 zachorowań na AL, w tym od 426 do 646 na AML i od 75 do 131 na ALL. Liczba zachorowań raportowanych z poszczególnych województw również była bardzo zmienna. Sposób raportowania oparty na ankietach wypełnianych i wysyłanych dobrowolnie przez lekarzy z różnych ośrodków hematologicznych w kraju tłumaczy różnice w sprawozdawczości w kolejnych latach z poszczególnych województw. Porównywalne do zgłaszanych w innych krajach są struktura wiekowa zachorowań i rozpoznane podtypy AL, w tym AML i ALL.

Zdecydowaną większość wszystkich zachorowań stanowiła AML (81–85%). Taka częstość jest charakterystyczna dla populacji dorosłych w innych krajach. W Stanach Zjednoczonych w 2013 roku licz-

bę zachorowań na AML oszacowano na 14 590 przypadków, na ALL zaś — na 6070 przypadków, ale są to dane dla całej populacji kraju, włączając dzieci [1]. Według badania HEMACARE, obejmującego 44 rejestry europejskie, w latach 2000–2002 zarejestrowano 8107 zachorowań na AML i 2863 na ALL w całej populacji [35]. Podobną przewagę zachorowań na AML odnotowano w rejestrze brytyjskim [36]. W Rejestrze IHT stwierdzono większą liczbę zachorowań w grupie mężczyzn niż wśród kobiet, co także jest zgodne z doniesieniami z innych rejestrów [1, 35–37].

Przeprowadzono analizę zgłoszonych zachorowań na AL według wieku 60 lat i mniej lub powyżej 60. roku życia, która jest przydatna przede wszystkim z punktu widzenia zapotrzebowania na specjalistyczne diagnozowanie i leczenie, w tym również leczenie wspomagające, oraz określenie liczebności grup w projektowanych badaniach klinicznych. Większość chorych w młodszej grupie wiekowej jest kwalifikowanych do intensywnego leczenia z intencją wyleczenia, w tym z zastosowaniem przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), natomiast znaczna część starszych chorych może być poddana tylko leczeniu paliatywnemu. W całej grupie chorych na AL w początkowych 3 latach raportowano większą liczbę chorych w młodszej grupie wiekowej, w kolejnych latach przeważała grupa starszych pacjentów. Może to być spowodowane poprawą diagnostyki AL u starszych chorych i częstszą hospitalizacją starszych chorych w ośrodkach hematologicznych w kolejnych latach.

Przeprowadzono również ocenę liczby zachorowań na AL w grupach wiekowych 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat. Wśród chorych na AL liczba rozpoznań była najmniejsza w najmłodszych grupach, zdecydowanie się zwiększała u pacjentów w przedziale 50–59 lat, a najwyższe wartości osiągnęła w najstarszej grupie wiekowej, tj. 70 i więcej lat.

Średnia roczna wartość współczynnika zachorowalności na AL z okresu od 2004 roku do 2010 wyniosła 2,51/100 000. Wykazano różną wielkość współczynnika w poszczególnych województwach — od 1,18 do 3,38. Są to niższe współczynniki od raportowanych w rejestrach innych krajów [1, 37, 38]. Niższą wartość wskaźnika zachorowalności w porównaniu z innymi krajami należy tłumaczyć przede wszystkim niepełną sprawozdawczością i różną aktywnością ośrodków hematologicznych, a nie mniejszą rzeczywistą zachorowalnością. Należy również zaznaczyć, że wskaźnik zachorowalności według Rejestru wyli-

czono dla populacji w wieku powyżej 18 lat, a więc nie obejmuje zachorowalności u dzieci i młodzieży. Wskaźnik określony tylko dla populacji dorosłych ma niższą wartość niż dla całej populacji w kraju.

Wartość współczynnika zachorowalności na AL w grupach wiekowych 16–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat wykazała podobną tendencję we wszystkich latach. Zachorowalność na AL była najmniejsza w grupie najmłodszych chorych (1,17/100 000), największa zaś w grupie najstarszych pacjentów (4,85/100 000). Podobny przebieg ma krzywa współczynnika zachorowalności na AL w grupach wiekowych w innych krajach, choć w najstarszych grupach wiekowych (> 70. rż.) zachorowalność na AL w Europie Zachodniej czy Stanach Zjednoczonych jest znacznie większa niż w Polsce [1, 36–38].

Analiza wykonanych wstępnych badań diagnostycznych wykazała, że podstawą ustalonego rozpoznania u zdecydowanej większości chorych były badania cytologiczne, immunofenotypowe i cytoenzymatyczne. Badania cytoenzymatyczne, których wyniki mają ograniczoną wartość w rozpoznaniu podtypu AL według klasyfikacji WHO, w pierwszych latach prowadzonego Rejestru wykonywano u ponad 80% chorych, a w latach kolejnych rzadziej. Badania cytogenetyczne i molekularne, których wyniki są konieczne do prawidłowej klasyfikacji AL według WHO [10, 11, 16], wykonywano corocznie u większego odsetka chorych. W 2004 roku badania cytogenetyczne wykonano u 56% chorych, a molekularne u 28%, natomiast w 2010 roku, odpowiednio, u 71% i 54% chorych. Wyniki te świadczą z jednej strony o zwiększającej się dostępności ośrodków hematologicznych do badań genetycznych, a z drugiej strony o większej świadomości lekarzy co do konieczności przeprowadzania tych badań w czasie ustalania rozpoznania. Obecnie badania cytogenetyczne i molekularne powinny być wykonywane u wszystkich chorych. Wyniki tych badań decydują o prawidłowym rozpoznaniu, zwłaszcza że według klasyfikacji WHO z 2008 roku w przypadku obecności typowych zaburzeń genetycznych, w tym t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17), AML należy rozpoznać bez względu na odsetek blastów białaczkowych w szpiku [16].

Według danych uzyskanych z przesłanych kwestionariuszy w leczeniu chorych na AL radykalne programy chemioterapii systemowej zastosowano średnio u 71% chorych, 23% leczono paliatywnie lub objawowo, a w odniesieniu do 5% zgłoszonych chorych nie podano rodzaju zastosowanego leczenia. Odzwierciedla to strukturę wiekową chorych, w której ponad połowę stano-

wiły osoby powyżej 60. roku życia. Do leczenia w ramach badań klinicznych kwalifikowano rocznie mniej niż 50% chorych. W 2004 roku do badań klinicznych włączono 19% wszystkich raportowanych chorych, w 2007 roku odsetek ten wzrósł do 51%, a następnie — w 2010 roku — zmniejszył się do 23%. Wyniki te mogą wskazywać, że w latach 2006–2007 aktywność ośrodków hematologicznych w ramach grupy PALG była wysoka, a w kolejnych latach się zmniejszyła [24–26]. Wyniki innych publikacji również wskazują, że mniej niż 50% chorych z rozpoznaniem nowotworu jest leczonych w ramach badań klinicznych [40]. W analizach z rejestrów w Stanach Zjednoczonych wykazano, że zaledwie 3% dorosłych chorych z rozpoznaniem guzów litych jest leczonych w ramach badań klinicznych. W badaniach klinicznych najczęściej uczestniczą młodzi chorzy, rzadko osoby powyżej 70. roku życia, częściej chorzy rasy białej (kaukaskiej), będący w lepszej sytuacji socjalnej i ekonomicznej, rezydenci znający język kraju, w którym zamieszkali [41–45].

Mediana OS w całej grupie chorych na AL wynosiła 7,2 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 21% chorych, a 5-letniego OS — 17,6%. Prawdopodobieństwo OS chorych na AL w młodszej grupie wiekowej było znamienne większe niż w starszej grupie i istotnie się zmniejszało z wiekiem chorych. Czas przeżycia chorych na AL w grupie leczonej radykalnie był dłuższy niż u leczonych paliatywnie. Leczenie radykalne w ramach badań klinicznych wiązało się z dłuższym OS chorych na AL w porównaniu z grupą leczonych radykalnie poza protokołami badań klinicznych. Wynik ten może częściowo świadczyć o bardziej skutecznych metodach leczenia stosowanych w badaniach klinicznych, ale także o preselekcji chorych do tych badań, a tym samym o tym, że wyniki badań klinicznych nie mogą być reprezentatywne dla całej populacji chorych [33]. W grupie chorych leczonych paliatywnie status leczenia w ramach badań klinicznych w porównaniu z leczeniem poza ich protokołami nie wpływał na OS. Analizy z innych rejestrów wykazały lepsze wyniki terapii u chorych leczonych w ramach badań klinicznych, głównie w młodszych grupach wiekowych. W wielu analizach dowiedziono, że u chorych na AL w starszych grupach wiekowych status leczenia w ramach badań klinicznych lub poza nimi nie miał istotnego znaczenia dla wyników leczenia [46, 47].

Rejestr zachorowań na AML

Średnia roczna liczba zachorowań na AML zgłoszonych do Rejestru wyniosła 426. Mediana

wieku chorych w poszczególnych latach wahała się od 58 do 63 lat. W rejestrze szwedzkim, obejmującym osoby powyżej 16. roku życia, w latach 1997–2006 mediana wieku chorych na AML wyniosła 71 lat [33], w analogicznym okresie w Stanach Zjednoczonych mediana wieku wynosiła 67 lat (dla całej populacji) [1], a w zachodniej Australii — 66 lat w populacji powyżej 16. roku życia [48].

W latach 2004 i 2005 zgłoszono większą liczbę chorych na AML w wieku 60 lat i mniej, w kolejnych latach natomiast stwierdzono przewagę starszej grupy wiekowej. Analiza zachorowań na AML w przedziałach wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 lat oraz 70 i więcej lat wykazała najmniejszą liczbę zachorowań w najmłodszych grupach wiekowych i stały wzrost tej liczby u osób starszych. Zgłaszano średnio 32 zachorowania rocznie osób w wieku 18–29 lat oraz 186 zachorowań w grupie 70 i więcej lat. Podobny trend wzrostu liczby zachorowań na AML z wiekiem pacjentów obserwowano we wszystkich rejestrach z innych krajów [35, 36, 48–50]. W grupie chorych z rozpoznaniem AML zaznacza się przewaga mężczyzn (51–52%), podobnie jak w innych rejestrach [1, 37, 38, 49].

Ostre białaczki szpikowe z określonymi zaburzeniami genetycznymi rozpoznano corocznie u podobnego odsetka chorych 10–12%, AML z towarzyszącą dysplazją — u 21–27%, białaczki wtórne — u 2–3%, AML NOS — u 36–46% w różnych latach, a pozostałe — u 21–26% chorych. W analizie grupy japońskiej AML z typowymi zmianami genetycznymi rozpoznano u 26% chorych, z towarzyszącym MDS — u 29%, wtórną do leczenia — u 13%, zaś AML NOS — u 32% [51]. W pracy z Uniwersytetu w Cincinnati, wśród chorych na AML *de novo*, wykazano AML z typowymi zaburzeniami genetycznymi u 33% chorych, z towarzyszącym MDS — u 24%, niesklasyfikowaną — u 42%, a o nieustalonej linii — u 2% [52], w innym opracowaniu wtórne do leczenia AML stanowiły 7,7% wszystkich AML [53]. Porównując dane z informacjami z innych rejestrów, należy stwierdzić, że w prezentowanym Rejestrze odsetek rozpoznania AML z typowymi zaburzeniami genetycznymi był znacznie mniejszy i stały w kolejnych latach, mimo częstszego wykonywania badań cytogenetycznych i molekularnych. Zwraca uwagę wysoki odsetek chorych w ostatniej grupie, obejmującej białaczki dwuliniowe, dwufenotypowe lub z nieokreśloną linią, co prawdopodobnie wynika z niewystarczającego wykonywania badań genetycznych i mało precyzyjnej kwalifikacji przez lekarzy zgłaszających.

Współczynnik zachorowalności na AML wynosił średnio 2,17/100 000 i był znacznie mniejszy niż w innych krajach, co wynika z omawianych wyżej przyczyn. Według HEMACARE w latach 2000–2002 współczynnik zachorowalności na AML w Europie wynosił 3,62/100 000 [35, 54], w Stanach Zjednoczonych — 3,8/100 000 [37, 50], a w Australii — 3,3/100 000 [48]. Współczynnik zachorowalności na AML w Rejestrze był najmniejszy w najmłodszych grupach wiekowych, zwiększał się z wiekiem i najwyższą wartość osiągnął w grupie chorych w wieku 70 i więcej lat (4,59/100 000). Analogiczną zależność między wiekiem chorych a wartością współczynnika zachorowalności na AML wykazano w innych opracowaniach [1, 33, 35, 37, 48, 49]. Istotną różnicą jest natomiast wartość współczynnika w starszych grupach wiekowych, tj. 70. rok życia i powyżej, który w innych krajach sięga 24/100 000 [1, 35, 37, 49, 50].

W grupie chorych z rozpoznaniem AML mediana czasu przeżycia wynosiła 6 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 18,9% chorych, a 5-letniego OS — 16%. Wyniki leczenia chorych na AML w innych krajach w analogicznym okresie były lepsze. W Wielkiej Brytanii prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 26% [36], w Australii — 24,5% [48], w Stanach Zjednoczonych natomiast — 31,6% [55], a według badania HEMACARE w Europie wynosiło 17% [54]. Nie stwierdzono różnic pod względem czasu przeżycia chorych na AML z Rejestru w kolejnych raportowanych latach. W innych doniesieniach raportowano wydłużenie czasu przeżycia chorych, choć okres obserwacji obejmował zwykle dłuższy przedział czasowy (lata 1990–2008) [33, 55–57]. Czas przeżycia chorych z Rejestru był znamienne dłuższy w grupie osób młodszych — poniżej 60. roku życia (mediana OS 13,2 miesiąca; prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 31,4%) — niż wśród osób starszych (mediana OS 3,6 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 6,5%). W innych rejestrach również wykazano, że z wiekiem znamienne się skraca OS chorych na AML [58–61].

Mediana OS chorych na AML leczonych radykalnie wyniosła 10,8 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 25,6% chorych, natomiast w grupie leczonej paliatywnie mediana OS wyniosła 2,4 miesiąca, a prawdopodobieństwo 3-letniego OS wynosiło 3,5% ($p < 0,001$). W grupie chorych na AML leczonych radykalnie w ramach badań klinicznych OS było znamienne dłuższe (3-letnie OS 28,1%) niż u leczonych radykalnie poza badaniami klinicznymi (3-letnie OS 23,8%). Może to świadczyć o większej skuteczności pro-

gramów leczenia w ramach badań klinicznych, jak również o preselekcji chorych do takich badań, a tym samym również o tym, że wyniki badań klinicznych nie są reprezentatywne dla całej populacji chorych. W grupie leczonych paliatywnie nie stwierdzono wpływu na OS statusu leczenia w badaniach klinicznych lub poza ich protokołami. Obserwacje zawarte w niniejszej pracy dotyczące wpływu intensywności leczenia na wyniki leczenia są zgodne z doniesieniami innych autorów w tym zakresie [49, 53].

Analiza OS chorych na AML o poszczególnych podtypach wykazała najdłuższe przeżycia w grupie z typowymi zaburzeniami genetycznymi (mediana OS 19,2 miesiąca; prawdopodobieństwo 3-letniego OS 40,1%), natomiast najgorsze — w grupie z poprzedzającą lub towarzyszącą mielodysplazją (mediana OS 4,8 miesiąca; prawdopodobieństwo 3-letniego OS 9,1%). W grupie z wtórną AML mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca, a prawdopodobieństwo 3-letniego OS — 13,9%. Podobnie w innych rejestrach stwierdzano najdłuższe OS w grupie z typowymi zaburzeniami genetycznymi, najkrótsze zaś w grupie AML wtórnej do leczenia z towarzyszącą mielodysplazją [35, 51].

Rejestr zachorowań na ALL

Według danych z Rejestru rozpoznanie ALL ustalano średnio u 105 osób rocznie. Mediana wieku wyniosła 44 lata, co jest zgodne z danymi z innych doniesień. W Stanach Zjednoczonych mediana wieku w chwili rozpoznania w populacji powyżej 15. roku życia w analogicznym okresie wyniosła 37 lat [1, 62], w Niemczech — 39 lat [62], a w Danii — 47 lat [63]. Analiza w grupach wiekowych 55 i mniej lat oraz powyżej 55 lat wykazała przewagę liczebną grupy młodszych chorych. W grupach wiekowych 18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69 oraz 70 i więcej lat największą liczbę zachorowań zanotowano u osób najmłodszych, stopniowe zmniejszenie liczby zachorowań — u osób w 3. i 4. dekadzie życia, kolejno niewielki wzrost tej liczby — u osób w wieku 50–59 lat i ponowne zmniejszenie liczby zachorowań — u osób w wieku powyżej 60 lat. Podobną zależność między wiekiem a liczbą zachorowań stwierdzono w innych rejestrach [1, 36, 37, 62]. W każdym raportowanym roku odsetek zachorowań u mężczyzn (średnio 58,7%) był większy niż u kobiet, co wykazano też w innych opracowaniach [1, 62, 63]. W grupie chorych na ALL u zdecydowanej większości rozpoznano B-ALL (średnio 77,1% wszystkich zachorowań na ALL), podobne jak w innych rejestrach [1, 63–65].

Średnia wartość współczynnika zachorowań u chorych na ALL wyniosła 0,34/100 000 i we wszystkich grupach wiekowych była znacznie niższa niż w odniesieniu do AML. Zachorowalność na ALL była największa w najmłodszej grupie (0,44/100 000 mieszkańców), zmniejszyła się u chorych w grupie 30–49 lat, nieco zwiększyła się w grupie wiekowej 50–69 i kolejno obniżała się u osób najstarszych, tj. w wieku 70 i więcej lat. W innych rejestrach wartości współczynnika zachorowań na ALL były większe: w Stanach Zjednoczonych — 1,7/100 000 w całej populacji [1, 37], w Europie — 1,3/100 000 [35]. Zachorowalność na ALL według grup wiekowych była podobna jak w innych krajach [35–37].

Mediana OS chorych na ALL wyniosła 13 miesięcy, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 29% chorych, a 5-letniego OS — 25,8%. Dłuższe przeżycia odnotowano u chorych na ALL w Stanach Zjednoczonych (5-letnie OS u 36% chorych), Niemczech (5-letnie OS 43%), czy Wielkiej Brytanii (5-letnie OS 38%) [58, 62, 64–66]. W Rejestrze wykazano istotnie dłuższe OS chorych na ALL wraz z kolejnymi raportowanymi latami, podobnie jak w innych raportach [64]. Może to wynikać z wprowadzenia indywidualizowanych schematów leczenia zależnych od wieku, genetycznych czynników ryzyka, stanu MRD, a wreszcie ze stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu chorych na ALL-*Philadelphia*-dodatnią (Ph+). W grupie chorych poniżej 55 lat mediana OS wyniosła 21,6 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 38,6% chorych, a 5-letniego OS — 34,5%, natomiast w grupie osób starszych mediana OS wynosiła 4,8 miesiąca, prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 14,6%, a 5-letniego OS — 12,9%. Analiza prawdopodobieństwa 3-letniego OS w poszczególnych grupach wiekowych dowiodła, że z wiekiem skraca się przeżycie chorych. Podobną zależność wykazano w innych publikacjach [64–67].

Wśród chorych na ALL leczeniu radykalnemu poddano 90,6% chorych, a leczenie w ramach badań klinicznych prowadzono u 42,8% pacjentów. W grupie chorych leczonych radykalnie mediana OS wyniosła 15,5 miesiąca, a prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 31% chorych. W grupie pacjentów leczonych paliatywnie mediana OS wyniosła 1,2 miesiąca, a prawdopodobieństwo 3-letniego OS osiągnęło 6,5% chorych. W grupie pacjentów leczonych radykalnie status leczenia w ramach badań klinicznych lub poza protokołami takich badań nie wpływał na OS chorych. W grupie chorych leczonych paliatywnie było zbyt mało

zgłoszonych zachorowań do przeprowadzenia analizy statystycznej.

Grupa chorych na ALL poddanych analizie liczyła 540 (77,3%) chorych na B-ALL i 159 (22,7%) chorych na T-ALL. Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie w zakresie prawdopodobieństwa OS między tymi chorymi. W analizie chorych na ALL w Stanach Zjednoczonych w latach 2001–2007 stwierdzono, że OS dzieci i osób młodych do 19. roku życia z rozpoznaniem B-ALL było dłuższe niż z rozpoznaniem T-ALL, natomiast u chorych powyżej 20 lat z rozpoznaniem T-ALL OS było dłuższe niż w grupie chorych na B-ALL [37]. Dłuższe OS u dorosłych chorych na T-ALL zaprezentowano również w innych doniesieniach [66].

Wnioski

Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych prowadzony w IHT w latach 2004–2010 nie odzwierciedla rzeczywistej zachorowalności na AL, ale wiarygodna jest struktura zachorowań pod względem wieku, płci i podtypów rozpoznanych białaczek, która odpowiada tendencjom obserwowanym w innych krajach. Zwraca uwagę mała liczba zgłoszonych do Rejestru chorych w wieku 70 i więcej lat w porównaniu z rejestrami chorych w innych krajach.

Analiza wykonanych badań diagnostycznych wykazała, że tylko u części chorych w czasie ustalania rozpoznania wykonano badania cytogenetyczne i molekularne, które są niezbędne do prawidłowego rozpoznania białaczki. Dowiedziono, że radykalne leczenie przeprowadzono u większości chorych, w tym częściej u chorych z rozpoznaniem ALL. W ramach badań klinicznych leczono mniej niż połowę chorych.

Prawdopodobieństwo OS u chorych na AL zgłoszonych do Rejestru było mniejsze niż raportowane w innych krajach. Wykazano dłuższe OS u chorych z rozpoznaniem ALL niż u osób z AML, dłuższe u chorych leczonych radykalnie niż u leczonych paliatywnie, a także dłuższe w młodszych grupach wiekowych, co jest zgodne z danymi z innych raportów. W okresie prowadzenia Rejestru OS u chorych na AML nie zmieniał się, a u chorych na ALL kolejne lata przyniosły wydłużenie mediany przeżycia. Wyniki te mogą oznaczać niezadowalający poziom skuteczności leczenia chorych na AL w Polsce w porównaniu z innymi krajami Unii Europejskiej i Stanami Zjednoczonymi, zwłaszcza chorych na AML.

Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych dostarczył ważnych informacji na temat

zachorowań na AL w Polsce, nie oddał jednak ich rzeczywistej liczby. Uzyskanie rzetelnych danych o zachorowalności na AL w Polsce będzie możliwe dzięki prowadzeniu rejestru populacyjnego, a takim rejestrem powinien być KRN. Należy podkreślić, że zgłaszanie zachorowań na nowotwory jest prawnie usankcjonowanym obowiązkiem placówek służby zdrowia w Polsce, dlatego konieczna jest poprawa ich aktywności w tym zakresie. Powinna być również regularnie przeprowadzana aktualizacja kodów ICD stosowanych zarówno w raportowaniu danych do Narodowego Funduszu Zdrowia, jak i do KRN, tak aby były zgodne z aktualnie obowiązującymi klasyfikacjami patologicznymi nowotworów. Spełnienie dwóch powyższych warunków umożliwi uzyskanie rzetelnych danych o epidemiologii nowotworów, w tym ostrych białaczek w Polsce.

Podziękowania

Składam podziękowania na ręce prof. dr. hab. n. med. Krzysztofa Warzochy, Kierownika Kliniki Hematologii i Dyrektora Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, który zainicjował utworzenie Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Dorosłych w Polsce, przez kolejne lata motywował mnie do jego prowadzenia i stałej aktualizacji. Dziękuję Panu Profesorowi za pomoc merytoryczną w przygotowaniu pracy. Dziękuję całej grupie PALG za zaangażowanie w prowadzeniu Rejestru, a szczególnie dziękuję lekarzom klinik i oddziałów hematologicznych za nadsyłanie kart zachorowań na ostrą białaczkę. Składam podziękowania Pani mgr Barbarze Kalinowskiej za pomoc w opracowaniu wyników Rejestru.

Piśmiennictwo

- SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2010, Dostępne na: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. Data dostępu: 18.09.2015.
- Kowalczyk J.R., Dudkiewicz E., Balwierz W. i wsp. Incidence of childhood cancers in Poland in 1995–1999. *Med. Sci. Monit.* 2002; 8: CR587–CR590.
- Seferyńska I., Biliński P., Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haemat. Pol.* 2005; 36: 269–281.
- Juliuson G., Karlsson K., Lazarevic VJ. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long-term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real-world population-based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2006. *Cancer* 2011; 117: 4238–4246.
- Grosicki S. Ocena znaczenia alogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych dla wyników leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2013; 4 (supl. A): 1–39.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. i wsp. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) Co-operative Group. *Br. J. Haematol.* 1976; 33: 451–458.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. i wsp. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukaemia: a report of the French–American–British (FAB) Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 620–625.
- Neame P.B., Soamboonsrup P., Browman G.P. i wsp. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: a combined FAB-immunologic classification of AML. *Blood* 1986; 68: 1355–1362.
- Chang H., Salma F., Yi Q.L. i wsp. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2004; 28: 43–48.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting — Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3835–3849.
- Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
- Bernasconi P., Boni M., Cavigliano P.M. Molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 963: 297–305.
- Schoch C., Schnittger S., Kern W. i wsp. Acute myeloid leukemia with recurring chromosome abnormalities as defined by the WHO-classification: incidence of subgroups, additional genetic abnormalities, FAB subtypes and age distribution in an unselected series of 1897 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2003; 88: 351–352.
- Byrd J.C., Mrózek K., Dodge R.K. i wsp. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4326–4336.
- Dohner H., Estey E.H., Amadori S. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
- Litzow M.R. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2000; 1: 19–29.
- Swierdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC, Lyon 2008.
- Dohner H., Estey E.H., Amadori S. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
- Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J. i wsp. 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: 4642–4649.
- Litzow M.R. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2000; 1: 19–29.
- Behringer B., Pitako J.A., Kunzmann R. i wsp. Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or noncurative treatment: a single-center retrospective study. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 381–389. Arlin Z., Case D.C., Moore J. i wsp. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Lederle Cooperative Group. Leukemia* 1990; 4: 177–183.
- Hołowiecki J., Robak T., Kyrzacz-Krzemień S. i wsp. Daunorubicin, cytarabine and 2-CDA (DAC-7) for remission induction in de novo adult acute myeloid leukaemia patients. Evaluation of safety, tolerance and antileukemic activity. *Acta. Hem. Pol.* 2002; 33: 239–247.
- Gratwohl A., Baldomero H., Gratwohl M. i wsp. Quantitative and qualitative differences in use and trends of hematopoietic stem cell transplantation: a Global Observational Study. *Haematologica* 2013; 8: 1282–1290.
- Hołowiecki J., Grosicki S., Giebel S. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2441–2448.
- Budziszewska B.K., Pluta A., Sulek K. i wsp. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia adjusted for performance status and presence of comorbidities: a Polish Adult Leukemia Group study. *Leuk. Lymphoma* 2015; 21: 1–8.
- Wierzbowska A., Robak T., Pluta A. i wsp. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF

- (CLAG-M) is highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 115–126.
27. Hoelzer D., Gökbuget N. New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? *Semin. Oncol.* 2000; 27: 540–549.
 28. Pui C.-H., Evans W.E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 166–170.
 29. Holowiecki J., Krawczyń-Kulis M., Giebel S. i wsp. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br. J. Haematol.* 2008; 142: 227–237.
 30. Seferyńska I., Warzocha K. Raport z Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych w latach 2004–2010: *Hematologia* 2014; 5: 162–172.
 31. Seferyńska I., Orłowska E., Ejduk A. i wsp. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u dorosłych w Polsce w latach 2004–2006. *Post. Nauk Med.* 2007; 20: 268–275.
 32. Olsen J., Basso O., Sorensen H.T. What is a population-based registry? *Scand. J. Public Health* 1999; 27: 78.
 33. Juliusson G., Lazarevic V., Hörstedt A.S. i wsp. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012; 119: 3890–3899.
 34. Parkin D.M. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 603–612.
 35. Sant M., Allemanni C., Tereanu C. i wsp. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
 36. Bhayat F., Das-Gupta E., Smith C. i wsp. The incidence of and mortality from leukaemias in the UK: a general population-based study. *BMC Cancer* 2009; 9: 252.
 37. Dore G.M., Devesa S.S., Curtis R.E. i wsp. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood*; 119: 34–43.
 38. Rosenberg P.S., Wilson K.L., Anderson W.F. are incidence rates of adult leukemia in the United States associated with Birth Cohort? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21: 2159–2166.
 39. Lazarevic V., Hörstedt A.S., Johansson B. i wsp. Failure matters: unsuccessful cytogenetics and unperformed cytogenetics are associated with a poor prognosis in a population-based series of acute myeloid leukemia. *Eur. J. Haematol.* 2015; 94: 419–423.
 40. Mengis C., Aebi S., Tobler A., Dahler W., Fey M.F. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3933–3939.
 41. Tejada H.A., Green S.B., Trimble E.L. i wsp. Representation of African-Americans, Hispanics, and whites in National Cancer Institute cancer treatment trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 812–816.
 42. Murthy V.H., Krumholz H.M., Gross C.P. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA* 2004; 29: 2720–2726.
 43. Ford J.G., Howerton H.W., Lai G.Y. i wsp. Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer* 2008; 112: 228–242.
 44. Ross S., Grant A., Counsell C. i wsp. Barriers to participation in randomised controlled trials: a systematic review. *J. Clin. Epidemiol.* 1999; 52: 1143–1156.
 45. Talarico L., Chen G., Pazdur R. i wsp. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4626–4631.
 46. Peppercorn J.M., Weeks J.C., Cook E.F. i wsp. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review. *Lancet* 2004; 363: 263–270.
 47. Unger J.M., Barlow W.E., Martin D.P. i wsp. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106: dju002.
 48. Gangatharan S.A., Grove C.S., P'ng S. i wsp. Acute myeloid leukaemia in Western Australia 1991–2005: a retrospective population-based study of 898 patients regarding epidemiology, cytogenetics, treatment and outcome. *Int. Med. J.* 2013; 43: 903–911.
 49. Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. i wsp. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute leukemia Registry. *Blood* 2009; 113: 4179–4187.
 50. Deschler B., Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099–2107.
 51. Yanada M., Suzuki M., Kawashima K. i wsp. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 418–423.
 52. Bao L., Wang X., Ryder J. i wsp. Prospective study of de novo acute myelogenous leukemia according to the WHO classification; subtypes, cytogenetic features and FLT3 mutations. *Eur. J. Haematol.* 2006; 77: 35–45.
 53. Hulegårdh E., Nilsson C., Lazarevic V. i wsp. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am. J. Hematol.* 2015; 90: 208–214.
 54. Visser O., Trama A., Maynadié M. i wsp. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur. J. Cancer* 2012; 48: 3257–3266.
 55. Maynadié M., De Angelis R., Marcos-Gragera R. i wsp. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013; 98: 230–238.
 56. Nennecke A., Wienecke A., Kraywinkel K. Leukemia incidence and survival in Germany according to current standardized categories. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57: 93–102.
 57. Pulte D., Gondos A., Brenner H. Improvement in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica* 2008; 93: 594–600.
 58. Sant M., Minicozzi P., Mounier M. i wsp. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 931–942.
 59. Thein M.S., Ershler M.D., Jemal A. i wsp. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2013; 119: 2720–2727.
 60. Medeiros B.C., Satram-Hoang S., Hurst D. i wsp. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol.* 2015; 94: 1127–1138.
 61. Goldstone A.H., Burnett A.K., Wheatley K. i wsp. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1302–1311.
 62. Pulte D., Jansen L., Gondos A. i wsp. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One* 2014; 9: e85554.
 63. Toft N., Schmiegelow K., Klausen T.W. i wsp. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998–2008. *Br. J. Haematol.* 2012; 157: 97–104.
 64. Guru Murthy G.S., Venkitachalam R., Metha P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk. Lymphoma* 2015; 56: 2296–2300.
 65. Juliusson G., Karlsson K., Hallbook H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 116: 1011.
 66. Rowe J.M., Buck G., Burnett A.K. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760–3767.
 67. Pulte D., Redaniel M.T., Jansen L. i wsp. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of minority patients. *Haematologica* 2013; 98: 222–229.