

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Małgorzata Raźny

**Zastosowanie wybranych parametrów laboratoryjnych i
klinicznych w rokowaniu i prognozowaniu skuteczności
leczenia u chorych na ostre białaczki szpikowe**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Beata Piątkowska-Jakubas

Pracę wykonano w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych
Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w Krakowie

Kraków, rok 2013

*„Radź się przeszłości,
kieruj się teraźniejszością
patrz w przyszłość”*

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi pracy, Pani dr hab. med. Beacie Piątkowskiej–Jakubas - za wielką życzliwość, pomoc, czas i trud poświęcony w toku realizacji przewodu doktorskiego

Za otwarcie i pokazanie drogi na przyszłość, kieruję serdeczne podziękowania dla Pana Profesora Aleksandra B. Skotnickiego

Małgorzata Rażny

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	str. 9
1.1 Rys historyczny	
1.2 Epidemiologia ostrych białaczek szpikowych	
1.3 Etiologia, patomechanizm ostrych białaczek szpikowych	
1.4 Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO	
1.5 Rozpoznanie, ocena stanu klinicznego, czynniki prognostyczne	
1.6 Grupy ryzyka cytogenetycznego	
1.6.1. Korzystnie rokujące	
1.6.2. Pośrednie rokowanie	
1.6.3. Niekorzystne rokowanie	
1.7 Metody leczenia ostrych białaczek szpikowych	
2. CELE PRACY	str. 27
3. MATERIAŁ I METODYKA	str. 28
3.1 Charakterystyka badanej grupy chorych	
3.2 Metodyka badań laboratoryjnych	
3.3 Metodyka badań immunofenotypowych	
3.4 Metodyka badań cytogenetycznych	
3.5 Metodyka badań molekularnych	
3.6 Opis programów leczenia i kryteriów oceny wyników terapii	

3.7 Metody statystyczne

4. WYNIKI str. 43

4.1 Charakterystyka chorych na ostrą białaczkę szpikową leczonych w Oddziale Hematologii w okresie 2005-2011.

4.1.A. Grupa chorych leczonych intensywną chemioterapią w wieku poniżej i powyżej 60 roku życia

4.1.B. Grupa chorych leczonych chemioterapią paliatywną oraz najlepszą terapią wspomagającą

4.2 Analiza wyników badań laboratoryjnych krwi chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz chorych leczonych paliatywnie

4.2.A. Wybrane wskaźniki laboratoryjnych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

4.2.B. Charakterystyka wybranych wskaźników laboratoryjnych w grupie chorych leczonych paliatywnie

4.3 Analiza zmian narządowych w grupie leczonej chemioterapią oraz w grupie paliatywnej

4.3.A Charakterystyka zmian narządowych w grupie chorych leczonych chemioterapią

4.3.B Charakterystyka zmian narządowych w grupie chorych leczonych paliatywnie

4.4 Analiza zmian w szpiku w grupie leczonej chemioterapią oraz w grupie leczonej paliatywnie

4.4.A. Charakterystyka zmian w badaniu trepanobiopsyjnym w grupie chorych leczonych chemioterapią

4.4.B. Charakterystyka zmian w szpiku w badaniu immunofenotypowym, trepanobiopsyjnym w grupie chorych leczonych paliatywnie

- 4.5 Analiza zmian genetycznych, molekularnych w grupie chorych leczonych chemioterapią oraz paliatywnych
 - 4.5.A Charakterystyka zmian genetycznych oraz molekularnych w grupie chorych leczonych chemioterapią
 - 4.5.B Charakterystyka zmian genetycznych w grupie chorych leczonych paliatywnie
- 4.6 Analiza przebiegu chemioterapii w grupie leczonej chemioterapią
 - 4.6.A. Analiza przebiegu indukcji w obu grupach wiekowych
 - 4.6.B Analiza przebiegu 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego u chorych poniżej 60 roku życia leczonych chemioterapią
- 4.7 Analiza wyników leczenia w grupie chorych poddanych intensywnej chemioterapii
 - 4.7.A Analiza porównawcza wyników terapii po indukcji w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej i powyżej 60 roku życia
 - 4.7.B Analiza wpływu wybranych czynników klinicznych i laboratoryjnych na uzyskanie całkowitej remisji u chorych poddanych intensywnej chemioterapii
 - 4.7.C Analiza wznów i zgonów chorych poddanych intensywnej chemioterapii
 - 4.7.D Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do intensyfikacji chemioterapii wraz z leczeniem przeszczepowym lub do terapii podtrzymującej, w stosunku do wyjściowej grupy chorych
- 4.8 Analiza czasu przeżycia całkowitego OS oraz czasu wolnego od choroby DFS w zależności od wybranych parametrów u chorych na AML poddanych chemioterapii w grupie, przed i po 60 roku życia
 - 4.8.A Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od sprawności w skali WHO
 - 4.8.B Analiza przeżyć chorych w zależności od wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie poddanej chemioterapii

4.8.C Analiza przeżyć chorych w zależności od zmian narządowych chorych grupie poddanej intensywnej chemioterapii

4.8.D Analiza przeżyć chorych w zależności od wybranych parametrów szpiku, zmian genetycznych i molekularnych w grupie poddanej intensywnej chemioterapii

4.8.E Analiza przeżyć chorych w zależności od zmiany dawkowania cytostatyku w grupie poddanej intensywnej chemioterapii

4.8.F Analiza wpływu leczenia z wysokodozowaną chemioterapią, wspartą o allo-lub autotransplantację szpiku kostnego na wybrane kliniczne i laboratoryjne czynniki ryzyka

4.9 Wskaźniki OS chorych po 60 roku życia leczonych chemioterapią oraz chorych kwalifikowanych do obu grup paliatywnych tj do grupy leczonej wyłącznie objawowo oraz do grupy otrzymującej chemioterapię paliatywną

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja	str. 110
6. WNIOSKI	str. 130
7. STRESZCZENIE	str. 131
8. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	str. 134
9. SPIS TABEL	str. 138
10. SPIS RYCIN	str. 144
11. PIŚMIENNICTWO	str. 148

WYKAZ SKRÓTÓW:

AML- ostra białaczka szpikowa

ASPAT- transaminaza asparaginianowa

ALAT-transaminaza alaninowa

CBF-*core binding factor*

CEBPA-CCAAT *enhancer binding factor alpha*

CGH - *comparative genome hybridization*

C-KIT-*tyrosine kinase hematopoietic receptor*

CR-całkowita remisja hematologiczna

CSF-*colony stimulating factor*

DFS-przeżycie wolne od choroby

ELN-*European Leukemia Net*

ERG - *Est –related gen*

EVI1-*ecotropic viral integration-1*

FISH-fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

FLT3-*fms-like tyrosine kinase 3*

GEP-*gene expression profiling*

HCT-CI - *Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index*

IHiT-Institut Hematologii i Transuzjologii

JAK - *Janus kinase-2*

LDH-dehydrogenaza mleczanowa

MLL-*myeloid/lymphoid leukemia gene*

MPO-mieloperoksydaza

NPM1-*nucleophosmin-1*

MRD1-*multidrug resistance gene*

NCI-*National Cancer Institute*

N-RAS - *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog*

OS – (*overall survival*) całkowity czas przeżycia od diagnozy do zgonu

PGP-glikoproteina lekooporności

PR- (*partial remission*) częściowa remisja

PML-RARA- gen fuzyjny kodujący częściowo zmieniony receptor dla retinoidów

RT-PCR - *reverse-transcriptase PCR*

Skala ECOG - skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group

SKY- *spectral karyotyping*

SEER- *Surveillance, Epidemiology and Results*

SWOG-*Southwest Oncology Group*

TID - *treatment induced death*

WT1-*Wilms Tumor 1*

1. WSTĘP

1.1 Rys historyczny

Pierwsze opisy białaczki pochodzą z czasów Hipokratesa, jednakże prace podejmujące próbę zdefiniowania tego schorzenia pochodzą z początków XIX wieku. W 1845 roku Rudolf Virchow (1821-1902) jako pierwszy wprowadził łaciński termin *leucaemia* – „choroba białej krwi”, charakteryzujący stan nieprawidłowej, zwiększonej liczby białych ciałek krwi. Pierwsze opisy kliniczne ostrej białaczki podane zostały przez dwóch uczonych: Juliusa Vogla (1814-1880) oraz Nicolausa Friedreicha (1825-1882) [10].

Znaczącymi etapami w diagnostyce białaczek były: wprowadzenie metody barwienia preparatów krwi przez Paula Ehrlicha (1854-1915), wyodrębnienie grupy białaczek o gwałtownym przebiegu klinicznym tzw. ostrych przez W. Ebsteina w 1889 roku oraz opracowanie metody biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej w 1929 r przez M. Arinkina.

Wprowadzenie w latach 30. XX wieku badań cytochemicznych, a w latach 60. metod oceny receptorów limfocytów T umożliwiło dalszy postęp w zakresie podziału ostrych białaczek na mieloidalne i limfoidalne. Wykorzystanie przeciwciał monoklonalnych do oceny immunocytochemicznej metodą hybrydyzacji *in situ* w 1975 roku stworzyło możliwość badania antygenów różnicowania komórkowego i umożliwiło stworzenie nowoczesnej klasyfikacji ostrych białaczek (klasyfikacji FAB: French-American-British).

Erę nowoczesnych metod leczniczych zapoczątkował Nicholas Senn (1844-1908), w 1903 roku stosując radioterapię u chorej na ostrą białaczkę, w wyniku której doszło do przejściowej remisji choroby.

Badania nad iperytem azotowym w czasie I i II wojny światowej doprowadziły do odkrycia jego cytostatycznych właściwości i wprowadzenia nitrogranulogenu do leczenia chorób rozrostowych układu limfatycznego w 1948 r. Przełomem było wprowadzenie do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej w roku 1949 glikokortykosterydów a w kolejnych latach 6-merkaptopuryny (1953 r.), a następnie w

kolejnych latach winkrystyny (1966 r.), cytarabiny (1967 r.), antracyklin w roku 1970 oraz w ostatnich latach analogów puryn.

Aktualnie uznana klasyfikacja AML uwzględniająca profil genetyczno-molekularny komórek blastycznych w stratyfikacji grup ryzyka potwierdziła, iż mimo podobnego obrazu klinicznego mamy do czynienia z różnymi schorzeniami wymagającymi odpowiednio ukierunkowanego leczenia. Badania nad poznaniem mechanizmów molekularnych biorących udział w leukemogenezie przyczyniły się do powstania leków celowanych.

Do tej grupy należą cząsteczki o dużej masie molekularnej (przeciwciała monoklonalne) oraz tzw. małe cząsteczki hamujące wewnątrzkomórkowe drogi przekazywania sygnałów, wpływające na różne fazy cyklu komórkowego, blokujące mechanizmy samoodtwarzania komórek i różnicowania oraz modyfikujące mechanizmy epigenetyczne kontroli genów.

Pierwszym lekiem, którego działanie można określić ukierunkowanym molekularnie był preparat kwasu trans-retinowego (ATRA, *All trans retinoic acid*), wprowadzony do leczenia ostrej białaczki promielocytowej w latach 80-tych. ATRA jest zasadniczym składnikiem programów leczenia ostrej białaczki promielocytowej.

1.2 Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią 1,2% wszystkich chorób nowotworowych. Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich postaci ostrych białaczek. Zachorowania na AML są częstsze wśród mężczyzn niż u kobiet (3:2). Największa zachorowalność występuje na terenie Ameryki Północnej, Europy Zachodniej i Oceanii, najniższa spotykana jest w Azji i Ameryce Południowej [94].

Roczna zapadalność w Europie wynosi 4-6 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok i rośnie w populacji wraz wiekiem do 10 przypadków na 100 000 na rok w grupie chorych powyżej 60 roku życia i osiąga częstość ok. 25-40 przypadków na 100 000 na rok w grupie chorych >80 r.ż. Ponad połowa chorych na AML to osoby w wieku powyżej 60 roku życia [52].

W Stanach Zjednoczonych zgony spowodowane ostrą białaczką szpikową stanowią 2% wszystkich zgonów. Amerykański rejestr SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) podaje zachorowalność na poziomie 2,5 na 100 000 na rok, z narastającą wraz z wiekiem zapadalnością, w populacji powyżej 70 roku życia, dochodzącą do 18 przypadków na 100 000 na rok [18].

Na podstawie badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w wybranych prowincjach w Chinach, zapadalność na AML określono na 3,47/100 000 mieszkańców na rok [16].

Według danych Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki prowadzonego przez IHiT w Warszawie, współczynnik zachorowań na ostre białaczki szpikowe u dorosłych w Polsce wynosi 2,1/100 000 mieszkańców na rok [93].

1.3 Etiologia i patomechanizm ostrych białaczek szpikowych

Przyczyny ostrych białaczek nie są jednoznacznie zdefiniowane. Czynniki predysponujące należą do dwóch grup: środowiskowych oraz genetycznych.

Do pierwszej grupy zaliczane są między innymi: czynniki chemiczne, głównie pochodne węglowodorów aromatycznych tj. benzen, rozpuszczalniki organiczne, środki ochrony roślin (insektycydy, herbicydy, pestycydy) oraz niektóre leki [76, 112, 116]. Leukemogenny wpływ benzenu i jego pochodnych potwierdzają badania genetyczne, wykazujące aneuploidię w limfocytach krwi obwodowej osób zawodowo narażonych na benzen. Badania w podobnej grupie osób narażonych na kontakt z benzenem (pracowników fabryki w Tianjin w Chinach) potwierdziły występowanie aneuploidii w komórkach somatycznych. Najczęstszymi zmianami w kariotypie komórek były zaburzenia ilościowe chromosomów: monosomie oraz trisomie [7, 41, 56, 75, 76, 103, 104, 112, 116, 117]. Aneuploidia, będąca wynikiem błędów segregacji chromosomów na poziomie tworzenia wrzeciona podziałowego komórki może prowadzić do leukemogenezy [116]. Badania z wykorzystaniem mikromacierzy wskazują na możliwy mechanizm wywoływania stresu oksydacyjnego w mitochondriach pod wpływem benzenu i nasilanie apoptozy [76].

Wśród leków wywołujących wtórne zmiany genetyczne w komórkach szpiku wymienia się: leki alkilujące i blokery topoizomerazy II (vepesid), a także niektóre niesterydowe leki przeciwzapalne (fenylobutazon). Przebyta radioterapia i/lub chemioterapia z powodu innych nowotworów, m. in. raka piersi, raka płuca, jajnika chłoniaków ziarnicznych czy szpiczaka zwiększa u pacjentów ryzyko zachorowania na wtórne ostre białaczki [67]. Badania Kaplana z Instytutu Raka w Seattle potwierdziły trzykrotny wzrost zachorowań na AML i wtórne zespoły mielodysplastyczne u kobiet po przebyciu radioterapii z powodu raka piersi oraz sześciokrotnie większe ryzyko u pacjentek leczonych z zastosowaniem obu metod radio i chemioterapii w okresie 1-5 lat od zakończenia leczenia [56]. Wykazano, iż obecność mutacji BRCA1 i BRCA2 u kobiet chorych na raka piersi i jajnika równocześnie zwiększa w tej grupie pacjentek ryzyko zachorowania na wtórną białaczkę [75].

Promieniowanie jonizujące jest udowodnionym czynnikiem leukemogennym. Potwierdzeniem jest wzrost zachorowań na AML w wyniku ekspozycji na promieniowanie radioaktywne [20, 72].

Zwiększone ryzyko zachorowań na ostre białaczki występuje również w przypadku wad wrodzonych, jak: zespół Downa, Blooma, Turnera, Klinefeltera, zespół Shwachmana-Diamonda, Blackfana-Diamonda, niedokrwistość Fanconiego, wrodzone zespoły dymorficzne. Występowanie białaczek w tych stanach wiąże się z niestabilnością chromosomalną, zaburzeniami naprawy DNA i większą podatnością na spontaniczne mutacje DNA [20, 22].

Ostre białaczki szpikowe definiujemy, jako grupę złośliwych nowotworów (rozrostów klonalnych), wywodzących się z wczesnych etapów rozwoju komórek układu krwiotwórczego. Uważa się, iż jednym z istotnych mechanizmów leukemogenezy są zaburzenia epigenetyczne (metylacja DNA oraz zmiany acetylacji białek histonowych) prowadzące do hipermetylacji regionów promotorowych genów odpowiedzialnych za supresję wzrostu nowotworu. Komórki, w których doszło do tzw. mutacji inicjujących białaczkę, określane są mianem białaczkowych komórek macierzystych. Mutacje te odpowiedzialne są za utratę stabilności genomu, a w konsekwencji do nagromadzenia kolejnych mutacji tzw. kooperujących. Mutacje kooperujące dotyczą genów kodujących: białka szlaku apoptozy (INK4/ARF, TP53)

białek regulujących podział komórki, błonowych receptorów cytokin (tj. kinaz błonowych) odpowiedzialnych za sygnał proliferacji (JAK1/2, ABL1, PDGFRB) oraz jego przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe (białka sygnałowe RAS- KRAS, NRAS), a także czynników transkrypcji i jej koaktywatorów. Proces transformacji białaczkowej opisywany jest poprzez model tzw. „dwóch uderzeń”, według którego zaburzenia genetyczne zachodzą dwuetapowo. W pierwszym etapie prowadząc do inicjacji niekontrolowanej proliferacji, w drugim natomiast do zaburzenia różnicowania i dojrzewania komórek.

Proces transformacji nowotworowej jest procesem wieloetapowym i opiera się na występowaniu szeregu mutacji, bowiem pojedyncza zmiana jest niewystarczająca do wywołania rozrostu nowotworowego [36]. Mutacje kinaz FLT3, c-kit, N-RAS, K-RAS, JAK2, aktywujące kinazy tyrozynowe niezależnie od ligandów receptorów odpowiadają za procesy proliferacyjne i określane są jako *mutacje klasy I*. Mutacje genów czynników transkrypcyjnych jak CBF, MLL, RARA, EVI1, CEBPA wiążą się z zaburzeniem dojrzewania i różnicowania się komórek i tworzą tzw. *mutacje klasy II* [110].

1.4 Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych

Pierwsza klasyfikacja ostrych białaczek, zwana klasyfikacją FAB (*French-American-British*) powstała w 1976 roku [7]. Podstawą klasyfikacji była charakterystyka cytomorfologiczna i cytoenzymatyczna komórek blastycznych. Dzięki wprowadzeniu badań immunofenotypowych, klasyfikacja FAB była kilkakrotnie modyfikowana [43, 44, 102]. Wprowadzona w 2008 roku nowa klasyfikacja (WHO) grupuje białaczki według zmian cytogenetycznych i molekularnych, a w przypadku braku charakterystycznych zmian cytogenetycznych dopuszcza podział w oparciu o charakterystykę immunofenotypową [103, 104].

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA Z POWTARZALNYMI ABERRACJAMI CYTOGENETYCZNYMI

- ostra białaczka z t(8,21)(q22;q22);(RUNX1:RUNX1T1)
- ostra białaczka z nieprawidłowymi eozynofilami w szpiku z inv(16)(p13;q22) lub t(16;16)(p13.1;q22);(CBFB-MYH11)
- ostra białaczka promielocytowa z t(15;17)(q22;q12);(PML-RAR alfa)
- ostra białaczka ze zmianami 11q23(MLL); t(9;11)(p22;q23);(MLLT3-MLL)
- ostra białaczka z t(6;9)(q23;q34);(DEK-NUP214)
- ostra białaczka z inv(3)(q21;q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2);(RPN1-EVI1)
- ostra białaczka megakarioblastyczna z t(1;22)(p13;q13);(RBM15-1MKL1)
- ostra białaczka z mutacją NPM1
- ostra białaczka z mutacją CEBPA

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA Z CECHAMI ZALEŻNYMI OD MIELODYSPLAZJI

- wtórna do zespołów mielodysplastycznych i mielodysplastyczno/mieloproliferacyjnych
- postać bez poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA ZALEŻNA OD TERAPII

OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA NIESKLASYFIKOWANA-NOS

- ostra białaczka szpikowa niskozróżnicowana (wg FAB Mo)
- ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (wg FAB M1)
- ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (wg FAB M2)
- ostra białaczka mielomonocytowa (wg FAB M4)
- ostra białaczka monocytowa (wg FAB M5)
- ostra białaczka erytroblastyczna (wg FAB M6)
- ostra białaczka megakarioblastyczna (wg FAB M7)
- ostra białaczka bazofilowa
- ostra panmieloza z mielofibrozą

MIĘSAK SZPIKOWY

ROZROSTY MIELOIDALNE ZWIĄZANE Z ZESPOŁEM DOWNA

Przemijająca nieprawidłowa mielopoeza (*transient abnormal myelopoiesis*)

Białaczka szpikowa związana z zespołem Downa

ROZROST BLASTYCZNY Z KOMÓREK DENDRYTYCZNYCH

1.5 Rozpoznanie, ocena stanu klinicznego, czynniki prognostyczne

Wspólnym objawem ostrych białaczek jest niewydolność układu hematopoetycznego wskutek wyparcia prawidłowego krwiotworzenia przez rozrost klonalny, a także zmiany wynikające z zajęcia narządów, jak: hepato- i/lub splenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych, przerost dziąseł, zmiany naciekowe w skórze, objawy skazy krwotocznej, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, objawy ogólne. Zgodnie z definicją WHO diagnoza ostrej białaczki opiera się na wykazaniu w szpiku co najmniej 20% komórek blastycznych. Ocena zakłada analizę minimum 200 leukocytów w rozmazie krwi obwodowej i minimum 500 krwinek jądrazastych w preparacie szpiku zawierającego grudki. W przypadku AML z powtarzalnymi zmianami genetycznymi kryterium liczbowe blastów w szpiku nie musi być spełnione. Stwierdzenie zdefiniowanej zmiany cytogenetycznej pozwala na rozpoznanie ostrej białaczki.

Czynniki prognostyczne

Rokowanie w ostrych białaczkach szpikowych zależne jest od czynników prognostycznych, związanych z chorym oraz od właściwości biologicznych klonu białaczkowego [23].

<i>Czynniki prognostyczne zależne od pacjenta</i>	<ul style="list-style-type: none"> - wiek - stan ogólny - choroby towarzyszące - przebyta chemioterapia lub radioterapia
<i>Czynniki prognostyczne zależne od klonu białaczkowego</i>	<ul style="list-style-type: none"> - aberracje genetyczne i molekularne - duża masa guza (WBC >100 tys/mm³) - zajęcie narządów pozaszpikowych lub CSN - poprzedzający zespół MDS/MPD

W ocenie stanu ogólnego chorego posługujemy się skalą wydolności wg WHO lub ECOG, względnie skalą Karnofskiego, opracowaną w 1949 r. W ostatnich latach wykorzystuje się także tzw. skalę Sorrora, pierwotnie służącą do oceny ryzyka u chorych poddanych allotransplantacji komórek hematopoetycznych, a zaadaptowaną dla oceny chorych w starszym wieku (powyżej 60 r.ż) lub obciążonych dodatkowymi schorzeniami kwalifikowanymi do intensywnej chemioterapii. Aktualnie stosowana jest jej modyfikacja: tzw. indeks ryzyka HCT-CI [35].

Skala sprawności wg WHO:

Stopień	Opis sprawności
0	bez obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, pełna aktywność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy
1	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia
2	obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku <50% doby
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku >50% doby
4	konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku
5	zgon

Skala Karnofskiego:

Stopień	Opis sprawności
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku)
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Czynniki ryzyka związane z białaczką

Zmiany cytogenetyczno-molekularne w komórkach blastycznych są podstawą podziału ostrych białaczek szpikowych na grupy ryzyka różniące się przebiegiem klinicznym oraz odpowiedzią na leczenie i czasem całkowitego przeżycia. Ocena cytogenetyczna białaczek szpikowych opiera się na wykazaniu klonalnych zmian chromosomalnych, przy czym kryterium klonalności w przypadku aberracji strukturalnych oraz trisomii musi zostać potwierdzone w dwóch metafazach, natomiast w przypadku monosomii wymaga potwierdzenia w co najmniej trzech z analizowanych

minimum 20 metafazach. Zmiany genetyczne mogą być zmianami liczbowymi lub strukturalnymi [98].

Aberracje strukturalne występujące w ostrych białaczkach mogą być aberracjami zrównoważonymi, w których nie dochodzi do zmian ilościowych materiału genetycznego. Zalicza się do nich fuzje genów powstające wskutek wymiany fragmentów między genami zlokalizowanymi w punktach złamań chromosomów (translokacja, inwersja), zbliżenia odległych genów (*juxtaposition*), z których jeden onkogen podlega stałej aktywacji przez drugi gen pełniący funkcję aktywatora, w wyniku czego dochodzi do transformacji nowotworowej. Oprócz translokacji zrównoważonych występują translokacje niezrównoważone wiążące się z utratą lub naddatkiem materiału genetycznego powodujące m.in. utratę genów supresorowych bądź zwiększeniem się liczby onkogenów. Tego typu zmiany opisuje się jako częstsze w przypadku wtórnych ostrych białaczek jak i poprzedzonych przez zespół mielodysplastyczny [22].

1.6 Grupy ryzyka cytogenetycznego

W oparciu o ocenę zmian cytogenetycznych i molekularnych dokonano podziału ostrych białaczek szpikowych na trzy grupy o odmiennym rokowaniu [26].

Rokowanie

Zaburzenia genetyczne

Korzystne

t(8;21)(q22;22);RUNX1-RUNX1T1 (dawniej AML1/ETO)
inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
NPM1^{mut}/FLT3-ITD- (prawidłowy kariotyp)
CEBPA^{mut} (prawidłowy kariotyp)

Pośrednie – I

NPM1^{mut}/FLT3-ITD+
wtNPM1/FLT3-ITD+
wtNPM1/FLT3-ITD-

	Pozostałe białaczki z prawidłowym kariotypem z wyłączeniem sklasyfikowanych w grupie korzystnego rokowania
Pośrednie- II	t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLL Zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne
Niekorzystne	inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23);rearanżacja MLL -5/del(5q) -7 abn(17p) złożony kariotyp

1.6.1.Korzystnie rokujące podtypy obejmują: AML z t(8;21), inv (16), t(16;16), t(15,17). Stanowią one grupę ok. 20-30% ostrych białaczek. Morfologicznie odpowiadają podtypom: M2-M4. Białaczki z t(8;21) oraz inv(16) i t (16;16) tworzą grupę białaczek CBF (*core binding factor*).

Gen AML1 jest jednym z podstawowych genów biorących udział w prawidłowej hematopoezie poprzez produkcję białka AML 1 zwanego inaczej CBFA. Białko CBFA działa w kompleksie z białkiem CBFβ, ma charakter czynnika transkrypcyjnego dla mieloperoksydazy oraz cytokin: IL-3, GM-CSF.

W przypadku t(8;21) powstaje gen fuzyjny RUNX1/RUNX1T1 [71, 70]. Obecność tej translokacji koreluje z podtypem AML–M2, z obecnością antygenów mieloidalnych CD13, CD33, MPO oraz koekspresją markera linii limfoidalnej, a sam podtyp stanowi 5-12 % przypadków AML .

W wyniku t(16;16) i inv(16) dochodzi do powstania genu CBFβ/MYH11. Ten rodzaj aberracji występuje najczęściej z podtypem AML-M4 Eo, z obecnością w immunofenotypie markerów linii mieloidalnej oraz monocytarnej CD14, CD64, a także koekspresją CD2. Częstość występowania tego podtypu ocenia się na 10-12%.

Kompleks CBF w przypadku wystąpienia aberracji jednej z podjednostek (CBFA lub CBFB) łączy się z czynnikami hamującymi transkrypcję, prowadząc do zahamowania dojrzewania komórek. W przypadku tej grupy białaczek rokowanie jest stosunkowo korzystne, około 50-60% chorych osiąga 5-letni DFS. Aberracje t(8;21) oraz t(16;16), inv(16) wykrywane są rutynowymi metodami genetyki klasycznej, względnie metodą molekularną. Zastosowanie metod molekularnych pozwoliło na wykazanie kilku odmian w transkryptach CBFB-MYH11, klasycznej A oraz rzadszych D, E w przypadku występowania pojedynczego typu transkryptu RUNX1/RUNX1T1. Jednak w tej grupie białaczek o stosunkowo korzystnym rokowaniu stwierdzenie dodatkowych mutacji punktowych zdecydowanie pogarsza wskaźniki przeżycia. Należą do nich mutacja c-KIT (występująca w około 40% białaczek CBF), mutacja receptora FLT3 (poniżej 10%) oraz mutacja V617F (JAK2) (6%) [81, 84].

Ostatnio do klasyfikacji WHO włączono AML z obecnością mutacji w obrębie genu NPM1 oraz bialleliczną mutację genu CEBPA.

Mutacja genu NPM1 znajdującego się na chromosomie 5 i kodującego białko nukleofosminę prowadzi w konsekwencji do zaburzenia funkcji białek szlaku apoptozy (p53, ARF, Hdm2/Mdm2) oraz zaburzenia szlaków transkrypcyjnych [29, 40]. Białaczki szpikowe z obecnością mutacji NPM1 charakteryzuje immunofenotyp z niską ekspresją antygenu CD34 oraz wysoką CD33. Mutacja genu NPM1 wiąże się z korzystnym rokowaniem, występuje w około 50% AML z prawidłowym kariotypem, oraz w 10-15% AML z cytogenetyką o korzystnym rokowaniu. Współistnienie mutacji mutacji FLT3-ITD z przewagą ilościową allelu zmutowanego powoduje utratę korzystnego rokowniczo wpływu mutacji NPM1 [27, 30, 82, 92]

Gen CEBPA, zlokalizowany na chromosomie 19 koduje białko CCAAT, pełniące funkcję czynnika transkrypcyjnego. Wskutek mutacji dochodzi do zahamowania dojrzewania w komórce. Obecność mutacji CEBPA stwierdza się w 15-20% przypadków AML z prawidłowym kariotypem, częściej u kobiet. Wykazano związek tej mutacji z podwyższonym poziomem hemoglobiny, leukocytów oraz niskim poziomem płytek krwi w chwili rozpoznania. Korzystny wpływ mutacji CEBPA stwierdza się tylko w przypadku mutacji genu w obu allelach [99].

1.6.2. Grupa o pośrednim rokowaniu obejmuje przypadki, w których stwierdza się kariotyp prawidłowy lub wyodrębnione zmiany t(9;11), +8, -Y (wg SWOG). Stanowi ona ok. 45-50% przypadków AML.

1.6.3. Grupa o niekorzystnym rokowaniu obejmuje grupę białaczek wykazujących zmiany cytogenetyczne typowe dla zespołów mielodysplastycznych i wtórnych białaczek, tj. niezrównoważone aberracje ramienia długiego chromosomu 11 połączone z rearanżacją genu MLL, delecje długiego ramienia i monosomie chromosomów 5 i 7, złożone zmiany cytogenetyczne, t(6;9)/(DEK-NUP214) oraz tzw. kariotyp monosomalny. Kariotyp monosomalny definiowany jest jako obecność w kariotypie powyżej jednej monosomii autosomalnego chromosomu lub jednej autosomalnej monosomii, której towarzyszy przynajmniej jedna zmiana strukturalna, widoczna co najmniej w 3 metafazach. Kariotyp monosomalny wiąże się ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem i pozostaje silniejszym wskaźnikiem złego rokowania w porównaniu do kariotypu złożonego niezależnie od liczby zmian klonalnych stwierdzanych w kariotypie kompleksowym [38, 57].

Do grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego włączono również przypadki AML z t(3;3)/inv(3), której towarzyszy zazwyczaj trójliniowa mielodysplazja i nadplytkowość. Zwiększona ekspresja genu EVI1 zaangażowanego w translokację t(3;3)/inv(3) powoduje zablokowanie genu odpowiedzialnego za transkrypcję GATA1, biorącego udział w różnicowaniu się linii mieloidalnej [37]. Częstość występowania zwiększonej ekspresji genu EVI1 ocenia się na ok. 10% i stwierdza się we wszystkich podtypach AML, w tym również w około 10% w AML z prawidłowym kariotypem. Obecność zmiany t(3;3)/inv(3) wiąże się z wybitnie niekorzystnym rokowaniem [85].

Gen FLT3 (*fms-like tyrosine kinase 3*), zlokalizowany na chromosomie 13 koduje kinazę tyrozynową odpowiedzialną za różnicowanie i proliferację komórek. Istotną klinicznie mutacją tej kinazy jest wewnętrzna tandemowa duplikacja (*internal tandem duplication* - ITD), drugą możliwą mutacją jest zmiana punktowa – (*tyrosine kinase domain* - TKD) w II domenie kinazy tyrozynowej. Częstość występowania obu mutacji we wszystkich podtypach AML wynosi około 20%-30% i występuje w przypadkach AML z prawidłowym kariotypem (podtypie M4, M5 wg FAB), ponadto w podtypie M3

i w skojarzeniu z mutacją PTD genu MLL. Obecność mutacji FLT3 pogarsza wskaźniki przeżycia oraz odsetek całkowitych remisji. Klinicznie mutacja FLT3 wiąże się z wysoką leukocytozą w chwili rozpoznania. Szczególnie niekorzystnie rokuje w przypadku braku mutacji w genie NPM1 [genotyp FLT3 ITD(+) / NPM1 (-)] [60, 66, 74].

Mutacja genu MLL występuje w postaci częściowej tandemowej duplikacji, dotyczy chromosomu 11. Jest to grupa około 100 różnych aberracji, przede wszystkim translokacji, w których częścią stałą jest mutacja w regionie 11q23. Podobnie jak gen AML1, gen MLL jest jednym z głównych genów regulatorowych hematopoezy - wytwarzane białko ma wpływ na aktywność genów homeoboksowych (HOX) pełniących funkcję kontroli proliferacji i różnicowania się komórek macierzystych. Mutacje MLL występują u 5-10% chorych z prawidłowym kariotypem, często z obrazem ostrej białaczki typu M5 wg FAB, pogarszając rokowanie [13].

Niekorzystnie rokujące zmiany dotyczą również nieprawidłowej nadekspresji genów w komórkach blastycznych. Nadekspresję genu BAALC, zlokalizowanego na chromosomie 8, stwierdza się u 65% chorych z AML z prawidłowym kariotypem. Do niekorzystnych czynników zalicza się również nadekspresję genu ERG oraz MN1, którego wysoka ekspresja wywiera hamujący wpływ na receptor dla retinoidów. Nadekspresja genu WT1 stwierdzana jest w około 6-8% przypadków AML i wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia wolnego od choroby i nawrotowością [5]. Wysoka ekspresja BAALC, ERG u chorych z AML w starszym wieku pogarszają wyniki przeżycia [91].

1.7 Metody leczenia

Podstawowym czynnikiem determinującym intensywność stosowanych programów leczniczych jest wiek chorego. Dlatego wyodrębniono grupę chorych poniżej 60 roku życia leczoną radykalną chemioterapią oraz powyżej 60 roku życia, w leczeniu której uwzględnia się stan biologiczny oparty o skalę sprawności oraz choroby współistniejące [23].

W aktualnie stosowanych programach leczniczych wyróżnia się: fazę indukcji, której celem jest uzyskanie całkowitej remisji oraz fazę leczenia poremisyjnego.

W leczeniu indukującym remisję, stosuje się schematy dwu lub trójlekowe złożone z antracykliny stosowanej przez 3 kolejne dni oraz cytarabiny (7-10 dni) z dodaniem analogów puryn lub vepesidu. Układ dwulekowy zaczęto stosować już na początku lat 80-tych i dotąd stanowi tzw. złoty standard, z którym porównuje się wyniki nowych programów terapeutycznych.

W ostatnich latach wypracowany został przez Polską Grupę Białaczkową nowy program leczniczy z dodaniem analogów puryn: kladrybiny lub fludarabiny, które podwyższają poziom ARA-CTP, będącego aktywnym metabolitem arabinozydu cytozyny w komórce. Trójlekowy schemat leczenia indukującego z zastosowaniem kladrybiny istotnie poprawił odsetek remisji u chorych poniżej 60 r.ż. [26].

Faza leczenia poremisyjnego stosowana jest w celu eradykacji komórek białaczkowych pozostałych po leczeniu indukującym i osiągnięcia poziomu tzw. minimalnej choroby resztkowej. Leczenie poremisyjne składa się z 2-4 kursów chemioterapii konsolidującej z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny: 1,5-3 g/m². W grupie pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego leczenie konsolidujące zakończone jest auto lub alotransplantacją komórek hematopoetycznych. Wytyczne ELN z 2010 r. zmodyfikowały postępowanie pokonsolidacyjne, które w latach wcześniejszych obejmowało 2-letnie leczenie podtrzymujące cyklami chemioterapii, jako alternatywne dla postępowania transplantacyjnego. Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych stanowi opcję terapeutyczną dla chorych posiadających korzystne i pośrednie ryzyko cytogenetyczne, bez negatywnych markerów molekularnych. Przeszczep allogeniczny komórek macierzystych, w pierwszej remisji należy rozważać u chorych w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego, a także w przypadku korzystnego ryzyka genetycznego przy współistnieniu markerów molekularnych niekorzystnych rokowniczo, ponadto w każdym nawrocie ostrej białaczki, w przypadku zajęcia narządów pozaszpikowych w chwili rozpoznania, także w przypadku wtórnych białaczek i poprzedzonych zespołem mielodysplastycznym. W przypadku nawrotu/oporności stosuje się chemioterapię reindukującą z następowym leczeniem przeszczepowym. W przypadku późnych

nawrotów, po 6 miesiącach od uzyskanie remisji w reindukcji stosuje się schemat wyjściowy, w przypadku nawrotu wczesnego, oporności schematem zalecanym jest schemat CLAG–M, obejmujący oprócz mitoksantronu i wysokich dawek arabinozydu cytozyny - kladrybinę oraz czynnik wzrostu. Odsetek odpowiedzi w postaci uzyskania kolejnej remisji sięga 50%.

Ostre białaczki szpikowe u chorych powyżej 60 roku życia cechuje odmienna biologia, najczęściej poprzedza je zespół mielodysplastyczny lub w obrazie morfologicznym szpiku współistnieją cechy mielodysplazji, a występujące zmiany cytogenetyczne należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. W tym przedziale wieku zwiększa się częstość występowania wtórnych białaczek, a pacjenci są obciążeni dodatkowymi schorzeniami. U części chorych można rozważać leczenie indukujące o intensywności, jak w grupie chorych młodszych. W grupie pacjentów z niższym indeksem HCT-CI rozważa się obniżenie dawek antracykliny do 45 mg/m^2 daunorubicyny i cytarabiny do 100 mg/m^2 lub leczenie cytoredukujące z intencją uzyskania poprawy jakości życia oparte na małych dawkach cytarabiny podawanej podskórną (20 mg/m^2 przez 10 dni) lub stosowaniu doustnych dawek cytostatyków hydroksymocznik, 6-tioguanina, 6-merkaptopuryna. Dla dla części starszych pacjentów z wysokim indeksem chorób współtowarzyszących jedynym postępowaniem jest tzw. najlepsza terapia wspomagająca.

Aktualnie stosowane protokoły pozwalają na uzyskanie 45-65% przeżyć całkowitych w grupie chorych leczonych z użyciem przeszczepienia komórek hematopoetycznych w pierwszej remisji oraz 20-30% w przypadku przeszczepienia w drugiej remisji. W grupie chorych powyżej 60 lat odsetek przeżyć 3-letnich nie przekracza 5-10%, z medianą czasu przeżycia poniżej 12 miesięcy w tej grupie wiekowej [23]. W ostatnim czasie zwłaszcza w grupie chorych starszych obiecujące wyniki leczenia uzyskano stosując leki hipometylujące w skojarzeniu z klasycznymi schematami leczenia indukującego.

Istotną rolę w terapii oprócz samej chemioterapii pełni leczenie wspomagające obejmujące możliwość izolacji chorego w pomieszczeniach wyposażonych w systemy jałowego nawiewu powietrza. Ochrona przeciwinfekcyjna obejmuje stosowanie diety

niskobakteryjnej, selektywną dekontaminację przewodu pokarmowego, stosowanie profilaktyczne antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych obejmujących spektrum działania grzyby pleśniowe.

2. CELE PRACY

1. Analiza retrospektywna wyników leczenia chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej w grupie przed i po 60 roku życia leczonych w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych w okresie 2005-2011, w zależności od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.
2. Ocena czynników wpływających na uzyskanie całkowitej remisji i odległe wyniki leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe, powyżej i poniżej 60 roku życia.
3. Porównanie wyników zastosowanej intensywnej chemioterapii, chemioterapii paliatywnej i najlepszego leczenia wspomagającego (*best supportive care*, BSC) u chorych powyżej 60 roku życia.

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1 Charakterystyka badanej grupy chorych

Oceną retrospektywną objęto 161 chorych poddanych diagnostyce i terapii w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera, w latach 2005-2011, u których ustalono rozpoznanie AML.

Analizę prowadzono w oparciu o historię choroby oraz dokumentację chorych prowadzoną w Poradni Hematologicznej Przychodni obejmującą okres od 1.01.2005 r. do 30.06.2012 r. W przypadku przekazania chorego do leczenia transplantacyjnego do innego ośrodka kontaktowano się z chorymi lub ich rodzinami dla uaktualnienia danych, podobnie jak w przypadku zakończenia hospitalizacji chorych kwalifikowanych do leczenia objawowego. Wszyscy chorzy w analizowanych grupach leczenia byli według jednolitych programów terapeutycznych. Od stycznia 2005 wszystkie przypadki ostrych białaczek były rejestrowane dzięki ogólnopolskiemu rejestrowi zachorowań, prowadzonemu przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Dla celów niniejszej analizy pacjentów podzielono ze względu na intensywność stosowanego leczenia.

Pierwsza grupa obejmująca chorych zakwalifikowanych do chemioterapii (N=101) została podzielona na podgrupy w zależności od wieku poniżej 60 r.ż. (N=53) i powyżej 60 r.ż. (N=48).

W drugiej grupie chorych (N=60) znaleźli się chorzy zakwalifikowani do leczenia chemioterapią z niskodawkowanym leczeniem cytoredukującym (chemioterapia paliatywna) (N=27) oraz leczeni najlepszą terapią wspomagającą „*best supportive care*” (BSC) (N=33), u których stosowano wyłącznie leczenie objawowe (leczenie wspomagające oraz preparaty krwiopochodne).

Stosowano następujące kryteria kwalifikacji do leczenia paliatywnego: 3 i 4 stopień sprawności wg WHO, stwierdzenie współistniejących chorób ograniczających

możliwość stosowania intensywnej chemioterapii, brak wymaganej współpracy z chorym, brak zgody chorego na zastosowanie chemioterapii.

W chwili przyjęcia do Oddziału zbierano dane demograficzne chorych: wiek, płeć, miejsce zamieszkania (wieś, miasto i mała miejscowość), wykształcenie (podstawowe, średnie, wyższe) oraz oceniano stan chorego wg skali WHO/ECOG, a także gromadzone dane, dotyczące przebytych chorób w szczególności nowotworowych i rodzaju leczenia przeciwnowotworowego, poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego względnie mieloproliferacyjnego oraz chorób współistniejących.

W analizie uwzględniono występowanie następujących schorzeń współwystępujących: choroba wieńcowa, cukrzyca, choroby tarczycy, wirusowe choroby wątroby. W każdym przypadku przeprowadzono wywiad toksykologiczny, oraz wywiad dotyczący występowania chorób nowotworowych w rodzinie, oceniono występowanie infekcji w chwili diagnozy, a także czas od wystąpienia pierwszych symptomów choroby do chwili rozpoznania AML. Data diagnozy odpowiadała dacie oceny cytologicznej lub trepanobiopcyjnej szpiku. W oparciu o badanie fizykalne oraz obrazowe oceniano zmiany narządowe (powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony), analizie poddano również występowanie ewentualnych objawów neurologicznych.

Obserwację zakończono dnia 30.06.2012. Z analizy wyłączono przypadki ostrej białaczki promielocytowej (AML – M 3) z uwagi na odmienny protokół leczenia.

Tab. I Grupa chorych leczonych chemioterapią w poszczególnych latach

		Grupa chorych leczonych intensywną chemioterapią				
		do 60 roku życia		powyżej 60 lat		
liczba chorych		53		48		
rok diagnozy	2005	14	26,42%	2	4,17%	NS
	2006	7	13,21%	4	8,33%	
	2007	6	11,32%	7	14,58%	
	2008	6	11,32%	12	25,00%	
	2009	7	13,21%	8	16,67%	
	2010	6	11,32%	9	18,75%	
	2011	7	13,21%	6	12,50%	

	grupa wiekowa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max
wiek	do 60 r	53	45,45	11,19	18,00	48,00	59,00
	powyżej 60 r	48	68,27	4,57	60,00	68,00	80,00

Tab. II Grupa chorych leczonych paliatywnie w poszczególnych latach

		Grupa chorych leczonych paliatywnie					
		Leczeni objawowo (BSC)		Leczeni chemioterapią paliatywną			
liczba chorych		33		27			
rok diagnozy	2005	8	24,24%	2	7,41%	NS	
	2006	4	12,12%	10	37,04%		
	2007	3	9,09%	3	11,11%		
	2008	4	12,12%	0	0,00%		
	2009	4	12,12%	2	7,41%		
	2010	6	18,18%	6	22,22%		
	2011	4	12,12%	4	14,81%		
		n	średnia	odch. std.	min	Me	max
wiek	Leczenie objawowe (BSC)	33	70,1	9,8	43	72	86
	Chemioterapia paliatywna	27	72,2	7,5	50	75	81
	Ogółem	60	71,0	8,8	43	73,5	86

3.2 Metodyka badań laboratoryjnych

W chwili oceny wstępnej u wszystkich chorych przeprowadzono zestaw badań laboratoryjnych: ocena morfologii krwi z obrazem odsetkowym krwinek białych, OB, białko CRP, badania układu hemostatycznego, badania biochemiczne (transaminazy, poziom kreatyniny, mocznika, proteinogram, poziom glukozy, LDH, poziom kwasu moczowego), oceną parametrów elektrolitowych a także badania mikrobiologiczne i wirusologiczne (HBV i HCV). Rutynowo wykonywano badanie radiologiczne klatki piersiowej oraz ocenę ultrasonograficzną jamy brzusznej.

Badanie szpiku pobieranego na drodze aspiracji z talerza biodrowego obejmowało analizę cytomorfologiczną, ocenę mielogramu, badanie immunofenotypowe w części przypadków cytochemiczne szpiku, oraz w części przypadków badanie cytogenetyczne oraz molekularne.

U części chorych dokonywano oceny cytologicznej szpiku w 6 lub 7 dobie chemioterapii indukującej oraz w chwili regeneracji hematopoezy. Ocena stanu remisji hematologicznej dokonywana była każdorazowo po indukcji, po konsolidacji i po zakończeniu leczenia podtrzymującego.

Analiza mielogramu obejmowała ocenę więcej niż jednego rozmazu z oceną minimum 500 komórek preparatu barwionego metodą Maya-Grunwalda-Giemsy, przy użyciu obiektywu imersyjnego o powiększeniu 100×.

Do badań laboratoryjnych pobierano krew zgodnie z obowiązującymi w szpitalu procedurami, odnoszącymi się do części przedanalizycznej, określonymi poprzez procedury systemu zarządzania jakością (ISO 9001:2000). Procedury te wyznaczają czas pobrania krwi od chorych na godziny ranne, po wypoczynku nocnym, na czczo, po 12 godzinnej przerwie od ostatniego posiłku, przed zażyciem leków przez chorego, także przed zabiegami diagnostycznymi, we właściwej pozycji, z zasadami zachowania odstępu w czasie od wlewów kroplowych (min. 1 godz.), ewentualnego żywienia pozajelitowego. Istotnym było pobierania krwi z kończyny wolnej od założonych wkłuc względnie w odległym miejscu. Czynności wykonywane przez personel średni pobierający krew oparte zostały na standardach opisujących poszczególne etapy, tj. weryfikację danych osobowych pacjenta ze skierowaniem, z równoczesną weryfikacją przy użyciu systemu kodów kreskowych. Zasada pobierania krwi do badań uwzględnia ograniczenie do 1 minuty utrzymania stazy nad naczyniem, dezynfekcję z odczekaniem 30 sekund do wyschnięcia środka dezynfekcyjnego oraz kolejność pobierania poszczególnych próbek w zależności od koloru probówek przypisanym im określonym badaniom. W systemie próżniowym stosowanym w szpitalu przy użyciu zestawów typu Vacutainer Becton-Dickinson (BD) została narzucona właściwa objętość pobieranej krwi w zależności od rodzaju antykoagulantu i oznaczanych parametrów. Procedury określiły konieczność posługiwania się sprzętem jednorazowym, przestrzeganie jak najkrótszego czasu od pobrania probówek krwi do dostarczenia do laboratorium, sposób mieszania

krwi w probówce. Zgodnie z zasadami przy pobraniu, określona została osoba pobierająca, godzina pobrania, został zakodowany pacjent i jego skierowanie, dzięki czemu uzyskano skrócenie czasu fazy przedanalizacyjnej, bez możliwości przetrzymywania krwi w Oddziale. Zgodnie z procedurami określono miejsce przechowywania próbek do czasu transportu, by uniknąć narażenia na światło słoneczne, warunki transportu próbek do laboratorium. Z uwagi na jakość wyników istotnym pozostawało zachowanie krótkiego czasu do analizy, w szczególności przy ocenie rozmazów, które były wykonywane w czasie 1-2 godzin po pobraniu materiału [41].

Zasadą działania laboratorium dla zachowania bezpieczeństwa jest unikanie przenoszenia materiału do innych probówek i dzielenia na mniejsze porcje. Ułatwieniem w tym zakresie stanowił mechanizm sortowania próbek, co pozwoliło skrócić czas trwania fazy analitycznej. Procentowo faza przedanalizacyjna zajmuje dwukrotnie większą część, w porównaniu do fazy analitycznej, z kolei z racji większej częstości popełnianych błędów wymaga wyjątkowej staranności i standaryzacji dla ich uniknięcia.

Badania laboratoryjne obejmowały oznaczenie morfologii krwi wykonane za pomocą analizatora typu Sysmex XT-2000i. Oceniano parametry czerwonych krwinek, białych krwinek i płytki krwi. Wykorzystano tu metodę impedancyjną i technikę cystometrii przepływowej z laserem półprzewodnikowym. Weryfikację mikroskopową rozmazów krwi wykonywano przy użyciu barwienia metodą May-Grunwald–Giemsa (MGG).

Parametry z zakresu hemostazy obejmowały oznaczenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz czasu protrombinowego. Zastosowanie metod optycznych umożliwia ilościowe śledzenie kinetyki i czasu przechodzenia osocza ze stanu płynnego w stan żelu. Fibrynogen oznaczano modyfikowaną metodą Clausa, w której czas krzepnięcia rozcieńczonego osocza po dodaniu wysokich stężeń trombiny jest dwukrotnie proporcjonalny do stężenia fibrynogenu. D-Dimery oznaczano metodą immunoturbidymetryczną opartą na pomiarze zmętnienia. Wszystkie te oznaczenia wykonano na automatycznym analizatorze BCS XP [86, 50].

Badania biochemiczne były wykonywane w nowoczesnym analizatorze Synchron CX 7i Delta i obejmowały: ocenę parametrów wątrobowych ASPAT, ALAT

z wykorzystaniem metody kinetycznej z NADH i buforem TRIS, bilirubinę oznakowaną kwasem sulfanilowym i kofeiną tzw. metodą Jendrassiko-Graffa, LDH metodą kinetyczną z wykorzystaniem reakcji przejścia pirogronianu w mleczan, zaś glukozę oznaczano metodą enzymatyczną z oksydazą glukozową. Wskaźniki nerkowe, tj. kreatyninę oceniano metodą kinetyczną z alkalicznym pikrynianem, mocznik metodą konduktometryczną. Kwas moczowy z wykorzystaniem enzymów urykazy i peroksydazy, żelazo metodą kolorymetryczną z ferrozyną. Do oceny białka stanu zapalnego wykorzystano metodę immunoturbidymetryczną. Białko całkowite wykonywane było metodą biuretową.

W płynie mózgowo-rdzeniowym była oceniana cytoza w komorze Fuchsa-Rosenthala oraz wykonano badania biochemiczne, jak poziom białka i glukozy za pomocą analizatora Synchron CX7, ale przy użyciu innych krzywych kalibracyjnych, przygotowanych do oznaczeń płynu mózgowo-rdzeniowego. Analiza histologiczna wykonywana była w Pracowni Neuropatologii CM UJ.

Do oceny proteinogramu krwi wykorzystano metodę elektroforezy na żelu agarowym przy użyciu aparatu Hydrasysphoresys LC.

Badania wirusologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C wykonano przy użyciu metody chemiluminescencji analizatorem ADVIA Centaur XP.

3.3 Metodyka badań immunofenotypowych

Badanie immunofenotypowe przeprowadzono z wykorzystaniem określonego panelu przeciwciał monoklonalnych z oceną w cytometrze przepływowym [117].

Komórki wybarwione przeciwciałami sprzężonymi z fluorochromem przepływają przez komorę pomiarową powodując ugięcie i rozproszenie wiązki lasera oraz emisję sygnału świetlnego, wzbudzonego przez fluorochrom. Sygnały świetlne zebrane przez układ optyczny zostają przetworzone na impulsy elektryczne poddawane analizie komputerowej. Dzięki wiązce światła rozproszonego do przodu oceniona zostaje wielkość komórek, w oparciu o analizę światła rozproszonego do boku oceniane są ziarnistości wewnątrzkomórkowe, w oparciu o pomiar światła wzbudzonego przez barwnik fluorescencyjny oceniana jest ekspresja danego antygenu.

Poszczególne stadia rozwojowe linii granulocytarnej charakteryzują poszczególne układy antygenów CD [59,101]:

Mieloblasty: CD34+,CD33+,CD117+ CD 13 +

Promielocyty: CD34- CD117+ CD33+ CD13+ CD15+

Mielocyty: CD117+ CD33+CD13+ CD15+ CD11b+

Metamielocyty: CD33+CD13+CD15+ CD11b+ CD16

Granulocyty obojętnochłonne: CD33-/+ CD13+ CD15+ CD11b+ CD16+ CD10+

W przypadku różnicowania się linii monocytarnej poszczególne etapy charakteryzują kolejne antygeny, jak:

Monoblast: CD34+ CD117+ CD13+ CD33+

Promonocyt: CD13+ CD33+ CD 64+ CD11b+ CD14-/+

Monocyt: CD4+ CD13+ CD33+ CD 64+ CD14+ CD11b+ CD11c+

Dla linii megakariocytarnej są charakterystyczne:

Komórka progenitorowa megakariocytu: CD 34+ CD41a+

Megakariocyt: CD41a+ CD42+

Dla linii erytroblastycznej:

Erytroblast: CD34+ CD117+ CD33-/+ CD71+CD 105

Erytroblast zasadochłonny: CD71+ CD36+ CD 105+

Erytroblast polichromatofilny: CD71+ CD36+ CD105+ CD235a+(glikoforyna)

Erytroblast ortochromatofilny: CD71+ CD36+ CD235a+

Wybrano stałe zestawy antygenowe do monitorowania choroby resztkowej [19, 83, 113].

Szpik kostny do analizy immunofenotypowej pobierano w objętości 2-5 ml do probówki z antykoagulantem (wersenian sodu) i transportowano w wymaganych warunkach (temperatura pokojowa) w trybie pilnym do Pracowni Immunofenotypowania w Klinice Hematologii UJ CM w Krakowie.

Ocenę przeprowadzano przy użyciu cytometru przepływowego firmy Becton Dickinson. W typowaniu stosowano wystandaryzowane zestawy przeciwciał:

Dla linii mieloidalnej: CD13, CD 33, CD117, MPO, CDw65

Dla linii limfoidalnej B: CD19, CD 22, CD10, CD 79a

Dla linii limfoidalnej T: CD7, CD 2, CD3, CD5, CD4, CD8

Dla linii monocytoidalnej: CD64, CD14, CD15

Dla linii megakariocytarnej CD 41, CD61

Dla linii erytroidalnej: glikoforyna A (CD 235a), CD71

Liniowo niespecyficzne: CD 34, HLA-DR, TdT, CD 38, CD11b, CD11c

W oparciu o badanie immunofenotypowe udaje się wyodrębnić podtypy białaczek w powiązaniu z klasyfikacją wg FAB [25].

Tab. III Klasyfikacja immunofenotypowa ostrych białaczek szpikowych

Typ AML wg FAB	Fenotyp
M0	cyMPO+CD13+/- i/lub CD33+/-CD34++HLA-DR++CD117+TdT+/- CD65-CD15-CD11b-CD4-CD14-CD7+/-
M1	cyMPO+CD13+CD33+CD34+HLA-DR++CD65-CD15-CD11b-
M2	cyMPO++CD13+CD33+CD34+/-HLA-DR+CD117+/- CD15+CD65+CD11b+/-CD14-
M3	CyMPO+CD13+/-CD33++CD34-/+HLA-DR-CD117++CD133-CD15- CD65-CD11a-CD11b-CD14-CD4-CD2+/-CD7-CD56-/+
M4	cyMPO+CD13+CD33+++CD34+/-CD117-/+HLA- DR+CD14+CD15+CD64+CD11c+/-CD11b+/-CD4+/-CD36+/-CD56+/-
M5	cyMPO-/+ , poza tym jak w M4, czasem dominuje ekspresja antygenów związanych z linią monocytarną-CD14, CD64, CD4, CD11c, CD56, CD36
M6	cyMPO-,CD13+/-CD33+/-CD34+HLA- DR+CD71+CD235a+CD36+CD64+CD45-(na komórkach erytroidalnych)
M7	cyMPO-CD34+HLA-DR+TdT-CD13+/-CD33+/- cy/sCD41+cy/sCD61+CD62+CD36+CD2+/-CD7+/-

Tab. IV Liczba badań immunofenotypowych wykonanych w poszczególnych latach w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

Rok diagnozy	N		
	Chorzy leczeni intensywnie <60 r.ż	Chorzy leczeni intensywnie >60 r.ż.	Chorzy leczeni paliatywnie
2005	13	2	3
2006	8	2	7
2007	6	2	0
2008	6	1	1
2009	7	2	1
2010	5	4	0
2011	7	3	2
Suma	52 (98,11 %)	16 (33,33%)	14 (23,33%)

Tab. V Liczba wykonywanych badań trepanobiopcyjnych w poszczególnych latach w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

Rok diagnozy	N		
	Chorzy leczeni intensywnie < 60 rż	Chorzy leczeni intensywnie > 60 rż	Chorzy leczeni paliatywnie
2005	12	2	9
2006	6	4	6
2007	3	5	2
2008	4	12	3
2009	5	6	1
2010	3	7	7
2011	4	3	7
Suma	37 (69,81%)	39 (81,25%)	35 (58,33%)

3.4 Metodyka badań cytogenetycznych

Badania cytogenetyczne stanowią podstawowy element w procesie diagnostycznym i terapeutycznym ostrej białaczki szpikowej, tj:

- udział w ustalaniu rozpoznania – na podstawie wykrycia obecności charakterystycznych aberracji chromosomowej,

- rola rokownicza
- udział w ustalaniu terapii w szczególności poremisyjnej,
- monitorowanie przebiegu choroby, efektów leczenia, w tym i stanu poprzyszczepowego.

W badaniach cytogenetycznych wykorzystywano barwienie metodą prążków GTG oraz bardziej zaawansowane techniki cytogenetyczne jak: FISH, SKY, M-FISH lub techniki molekularne jak: CGC, CGC-array.

Analiza cytogenetyczna przebiegała według następujących etapów: pobranie i transport materiału, hodowla komórkowa, utrwalanie materiału na płytce, sporządzanie preparatów, wybarwienie chromosomów, analiza mikroskopowa.

Materiał do analizy stanowił szpik kostny w ilości 2-3 ml pobrany do próbówki typu *vacutainer* BD z heparyną litową (0,5 ml). W pojedynczych przypadkach w razie braku dostępności wykonywano badanie z krwi obwodowej po stwierdzeniu obecności znamiennej odsetka komórek blastycznych we krwi obwodowej, Pobrany materiał był transportowany jak najszybciej do laboratorium dla założenie hodowli, w czasie poniżej 1 godziny. Hodowlę zakładano *in vitro* w aseptycznej komorze z laminarnym przepływem powietrza. Hodowlę prowadzono na warunkach adhezyjnych. Hodowane komórki przylegały do dna naczynia hodowlanego, w naczyniach jednorazowych. Hodowla powinna była zawierać 1 mln komórek w 1 ml. Hodowlę prowadzono w temp. 37°C w inkubatorze z przepływem powietrza z 5% CO₂, w 2 jednorazowych flakonach hodowlanych na podłożu RPMI 1640 (Biomed), uzupełnionymi płodową surowicą cielęcą, ewentualnie antybiotykami (gentamycyna, penicylina+streptomycyna), obowiązkowo w hodowlach 48 h lub dłuższych, z ewentualnym dodatkiem czynników stymulujących podziały komórkowe, specyficznych dla linii komórkowej, z której wywodził się rozrost nowotworowy przy 48 h hodowli.

Zakładana zawsze hodowla 24 h była bez stymulacji (jako hodowla referencyjna, aby uzyskać spontaniczną proliferację komórek) oraz 48 h traktowana mitogenem: CSF-Filgrastim (Neupogen) w dawce 28-30 µl, 9 ml RPMI 1640, 1 ml surowicy płodowej bydlęcej (Firma Biological Industries), bez antybiotyku. Hodowane komórki zatrzymywano działaniem kolcemidu na etapie metafazy (dla zniszczenia

wrzeciona kariokinetycznego). Po odwirowaniu, w celu spowodowania szoku hipotonicznego komórki zawieszano w 0,075 M KCl w 37°C na 30-40 min. Po odwirowaniu zawieszano komórki w świeżo przygotowanym utrwalaczu 3:1 (alkohol metylowy + kwas octowy) na około 30 minut (łącznie 3 razy) i odstawiano do zamrażarki schłodzonej do temperatury -20°C. Komórki zalewano utrwalaczem, celem uzyskania opalizującej zawiesiny i nakładano na szkiełka mikroskopowe odtłuszczone (metanol). Preparaty suszono w temperaturze pokojowej lub na płycie grzejnej o temperaturze 60°C kilka dni, a następnie wybarwiano prążki tzw. prążki G (na przemian jasne i ciemne prążki), dające wzór charakterystyczny dla każdej pary chromosomów. Preparaty barwiono trypsyną w 37°C lub w temperaturze pokojowej. Optymalny czas trawienia pozostałych preparatów ustalano po wcześniejszym przetestowaniu uwidocznienia prążków na 1-3 preparatach. Do barwienia używano barwnika Wright'a lub roztworu Giemsy. Analizę cytogenetyczną chromosomów barwionych w oparciu o zasady wg ISCN 2009. Kariotypowanie i analizę mikroskopową przeprowadzano z użyciem systemów komputerowych typu Multi Scan oraz od 2010 r. Luci w Pracowni Cytogenetycznej Laboratorium Szpitala im. Rydygiera. Analizowano w każdym przypadku 25 płytek metafazalnych. Preparaty konsultowano w Pracowni Cytogenetyki Kliniki Hematologii CM UJ w Krakowie.

Tab. VI Liczba wykonanych badań genetycznych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią <60 r.ż.	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią >60 r.ż.	Chorzy leczeni paliatywnie	Łącznie
N	53	48	60	161
Liczba badań genetycznych	45 (84,9%)	33 (68,7%)	10 (16,4%)	88 (54,3%)

3.5 Metodyka badań molekularnych

Do badań molekularnych pobierano 2-3 ml szpiku kostnego lub krwi do probówki z heparyną i przekazywano do Pracowni Badań Molekularnych Kliniki Hematologii bezpośrednio po pobraniu wraz z informacją o diagnozie i podstawowych wynikach badań laboratoryjnych.

Tab.VII Liczba wykonanych badań molekularnych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią z uwzględnieniem podziału na wiek oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią <60 r.ż.	Chorzy leczeni Intensywną chemioterapią >60 r.ż.	Chorzy leczeni paliatywnie	Łącznie
Liczba badań molekularnych	18 (33,9%)	2 (4%)	0	20

Rodzaj wykonanych badań molekularnych:

FLT3: 16 chorych

EVI: 1 chory

MLL: 2 chorych

CBF –MYH: 1 chory

3.6 Opis programów leczenia i kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie

Pacjenci zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii z programem leczenia Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych zostali podzieleni na grupy wiekowe <60 r.ż. i >60 roku życia [46, 47, 109, 114, 115].

W grupie chorych <60 r.ż. program leczenia składał się z arabinozydu cytozyny w dawce 200 mg/m² przez 7 dni (1-7), daunorubicyny w dawce 60 mg/m² podawaną przez 3 dni (1-3) z dodaniem fludarabiny w dawce 25 mg/m² przez 5 dni (1-5) lub kladrybiny w dawce 5 mg/m² (1-5) przez 5 dni. Pacjenci, którzy uzyskali częściową remisję otrzymywali drugi cykl leczenia, zaś w przypadku braku remisji po 2 cyklach chemioterapii pacjenci otrzymywali terapię wg schematu CLAG-M (arabinozyd

cytozyny 2 g/m²/dobę 1-5 dnia, kladrybinę 5 mg/m² 1-5 dnia, mitoksantron 10 mg/m² 1-3 dnia oraz czynnik wzrostu G-CSF).

Pacjenci, którzy uzyskali remisję otrzymywali następnie 2 kursy konsolidacji: HAM (arabinozyd cytozyny w dawce 1,5 g/m² 1-3 dnia oraz mitoksantron 10 mg/m² 3-5 dnia, a następnie wysokodawkowany arabinozyd cytozyny, w dawkach 3 g/m² co 12 godzin przez 3 dni (1,3,5). Postępowanie pokonsolidacyjne w zależności od czynników ryzyka obejmowało kwalifikację do leczenia z zastosowaniem przeszczepienia komórek hematopoetycznych (autologicznego lub allogenicznego) albo leczenia podtrzymującego. Leczenie podtrzymujące stosowano przez okres 2 lat. Obejmowało dwa naprzemiennie podawane cykle chemioterapii. Pierwszy, w którym podawano daunorubicynę 45 mg/m² przez 2 dni oraz arabinozyd cytozyny 100 mg/m² co 12 godzin przez 5 dni. Drugi cykl obejmował arabinozyd cytozyny w dawce 100 mg/m² co 12 godzin przez 5 dni oraz 6-tioguaninę 100 mg/m² przez 5 dni.

Tab. VIII Grupy ryzyka cytogenetycznego wg SWOG [29]:

Niskie	t(15;17) bez dodatkowych zmian inv(16)/ t (16;16)/del (16q) bez dodatkowych zmian t (8;21) - bez del(9q) złożonego kariotypu
Pośrednie	+8,-Y,+6,del (12p) Normalny kariotyp
Wysokie	-5/del(5q), -7/del (7q) T(8;21) z del (9q) lub złożonym kariotypem inv(3q), abn 11q23, 20q 21q, del (9q), t(6,9) T(9,22), abn 17p Złożony kariotyp (3 i więcej zmian)
Nieznane	Wszystkie inne klonalne aberracje chromosomalne z mniej niż 3 zmianami

Drugą grupę stanowili chorzy w wieku >60 r.ż., która została podzielona na chorych leczonych chemioterapią oraz chorych leczonych paliatywnie. Chorzy leczeni chemioterapią otrzymywali schemat indukcyjny w postaci arabinozydu cytozyny w dawce 100 mg/m² przez 7 dni (1-7), antracyklinę: daunorubicynę 45 mg/m² przez 3 dni (1-3) i ewentualnie 3 lek: kladrybinę w dawce 5 mg/m² przez 5 dni (1-5). W przypadku częściowej odpowiedzi chorzy otrzymywali drugi kurs, przy uzyskaniu remisji całkowitej leczenie konsolidujące obejmujące jeden schemat w postaci mitoksantronu 6 mg/m² przez 2 dni (1-2) oraz arabinozyd cytozyny 100 mg/m² przez 5 dni (1-5). Po

zakończeniu konsolidacji wdrażano cykle podtrzymywania obejmujące 8 kursów chemioterapii: 4 cykle zawierały daunorubicynę w dawce 30 mg/m^2 przez 2 dni (1-2) oraz arabinozy cytozyny 100 mg/m^2 przez 5 dni (1-5) oraz 4 kursy złożone z arabinozydu cytozyny 100 mg/m^2 przez 5 dni (1-5) oraz 6-tioguaniny w dawce 100 mg/m^2 przez 5 dni (1-5). Pacjenci ze schorzeniami współtowarzyszącymi, istotnymi klinicznie lub z ubogokomórkowym szpikiem, ale kwalifikowani do chemioterapii otrzymywali mniej intensywną chemioterapię w postaci cyklu indukcyjnego 5 dniowego, obejmującego arabinozyd cytozyny 100 mg/m^2 przez 5 dni (1-5), daunorubicynę 45 mg/m^2 przez 2 dni (1-2), względnie kurs indukcyjny, obejmujący arabinozyd cytozyny 100 mg/m^2 przez 5 dni (1-5), 6-tioguaninę 60 mg/m^2 przez 7 dni w 1 i 3 tygodniu oraz metotreksat 15 mg/m^2 1 x w tygodniu - kurs powtarzany co 28 dni, dla wszystkich chorych kontynuacją był kurs podtrzymywania w postaci arabinozydu cytozyny w dawce 10 mg/m^2 przez 10 dni s.c., metotreksatu 15 mg/m^2 1 x w tygodniu i 6-tioguaniny 60 mg/m^2 przez 7 dni w 1 i 3 tygodniu.

Pacjenci kwalifikowani do leczenia paliatywnego zostali podzieleni na dwie podgrupy: chorych otrzymujących chemioterapię paliatywną (cytoredukującą): hydroksykarbamid, 6-merkaptopurynę, niskie dawki arabinozydu cytozyny w iniekcjach podskórnych oraz chorych leczonych według zasad najlepszej terapii wspomagającej.

Wyniki leczenia oceniano na podstawie kryteriów wg Chesona, według następujących definicji [17]:

CR (*complete remission*) - całkowita remisja, komórek blastycznych w szpiku 5% lub poniżej 5%, granulocyty w krwi obwodowej powyżej 1,0 G/l, płytki krwi powyżej 100 G/l, niezależność od przetoczeń

PR (*partial remission*) - częściowa remisja, odsetek blastów 5-25% w szpiku lub redukcja o 50% w przypadku wyjściowej wartości blastów poniżej 50%, pozostałe wartości jak w CR

NR (*no remission*) - niespełnianie kryteriów CR, PR, stan z ilością blastów powyżej 25%, zgon w okresie chemioterapii lub cytopenii poterapeutycznej

Wznowa - pojawienie się blastów we krwi obwodowej, w szpiku powyżej lub równe 5%, pojawienie się nowych zmian dysplastycznych bez jakiegokolwiek innej przyczyny

OS (*overall survival*) - całkowity czas przeżycia od diagnozy do zgonu

DFS (*disease-free survival*) - czas przeżycia wolny od zdarzeń - czas przeżycia od dnia uzyskania remisji do dnia nawrotu lub zgonu, niezależnie od przyczyny

3.7 Metody statystyczne

W części opisującej zebrany materiał badawczy porównywano grupy pacjentów pod względem występowania czynników ryzyka testem niezależności χ^2 .

Zmienne ciągłe (wyniki badań laboratoryjnych) porównywano w grupach testem t-Studenta dla grup niezależnych.

W analizie OS i DFS wykorzystano analizę przeżycia, której wyniki przedstawiono w formie wykresów prawdopodobieństwa przeżycia Kaplana-Meiera. 5-letnie przeżycia w dwóch grupach porównywano log-rank testem, zaś do porównania przeżycia w więcej niż w 2 grupach stosowano test Mantela.

Ponadto dla pacjentów paliatywnych obliczono mediany przeżycia, czyli czas, po którym umiera 50% obserwowanych.

Za statystycznie istotne przyjęto te wyniki, dla których poziom istotności p był mniejszy lub równy 0,05.

Statystyczne analizy wykonano z użyciem pakietu STATISTICA 10 PL.

4. WYNIKI

4.1 Charakterystyka analizowanych grup chorych

Do analizy włączono N=161 dorosłych chorych kolejno przyjmowanych do Oddziału Hematologii w latach 2005-2011 u których ustalono rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej.

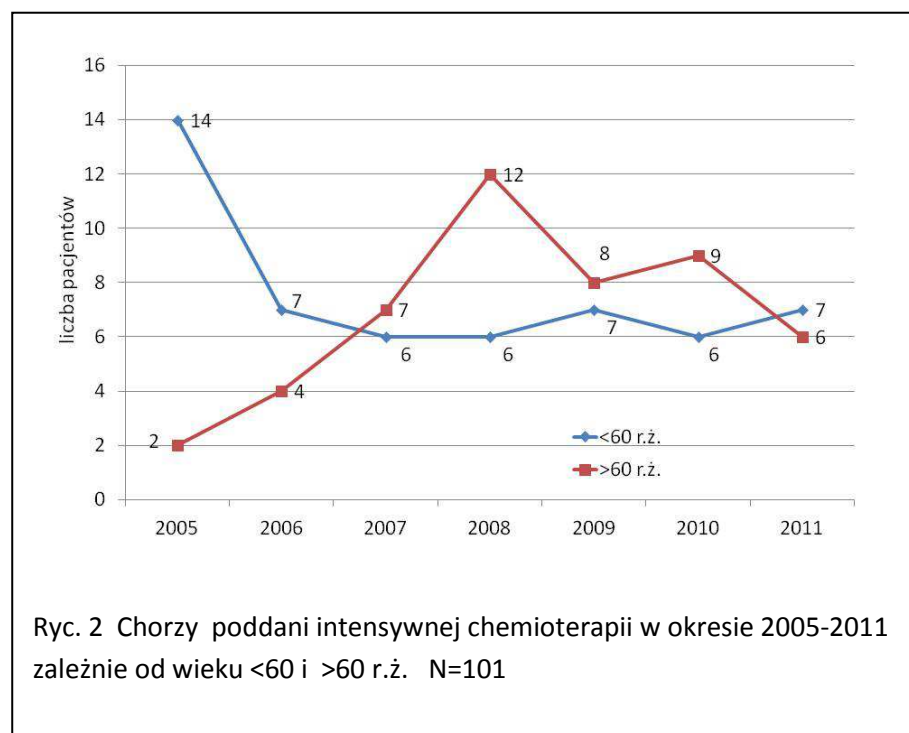
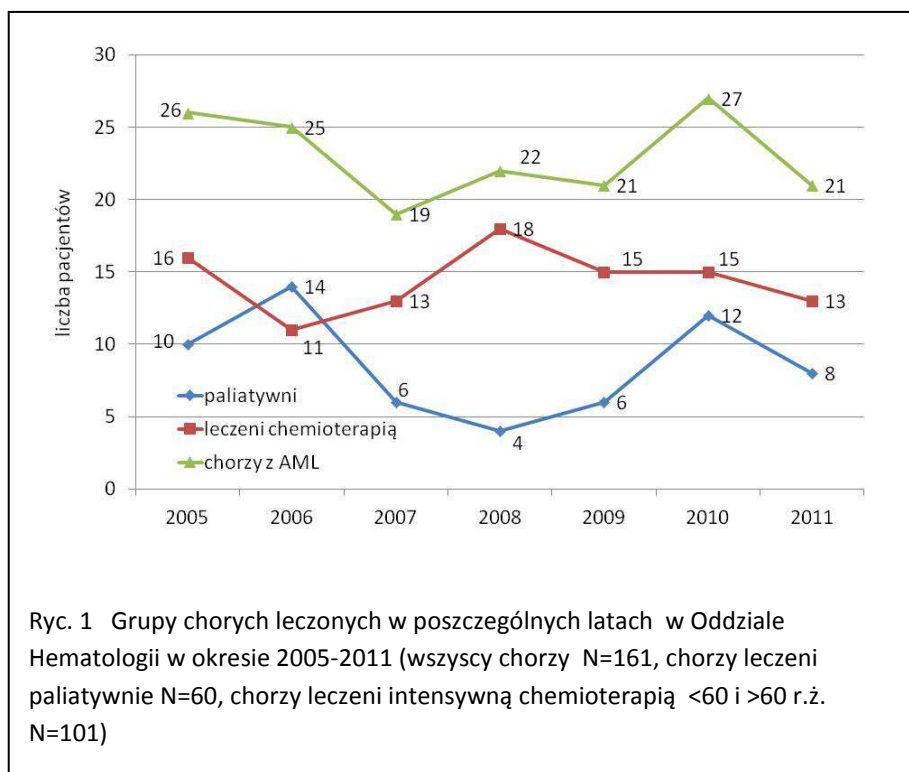
Dokonano następującego podziału chorych na grupy w zależności od intensywności zastosowanej chemioterapii:

- pierwszą grupę stanowili chorzy leczeni intensywną chemioterapią, w tej grupie wyróżniono dodatkowo 2 podgrupy wiekowe: <60 r.ż oraz >60 r.ż.

- drugą grupę stanowili chorzy, którzy otrzymali leczenie paliatywne, wyróżniono w niej 2 podgrupy: chorych otrzymujących chemioterapię cytoredukującą - paliatywną oraz leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC).

Tab. IX Liczba chorych z ostrą białaczką szpikową leczonych intensywną chemioterapią oraz leczonych terapią paliatywną w poszczególnych latach

Rok	Wszyscy chorzy N=161	Chorzy leczeni terapią paliatywną N=60	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią <60 r.ż. i >60 r.ż. N=101	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią < 60 r.ż. N=53	Chorzy leczeni intensywną chemioterapią >60 r.ż. N=48
2005	26	10	16	14	2
2006	25	14	11	7	4
2007	19	6	13	6	7
2008	22	4	18	6	12
2009	21	6	15	7	8
2010	27	12	15	6	9
2011	21	8	13	7	6



Chorzy powyżej 60 roku życia w poszczególnych latach stanowili: 2005 r - 46,1%; 2006 r - 72%; 2007 r- 68,4%; 2008 r - 72%; 2009 r - 66,6%; 2010 r - 70,3%; 2011-

66,6% wszystkich chorych ze zdiagnozowaną AML w Oddziale Hematologii (tab. IX, ryc. 1, 2).

4.1.A. Charakterystyka demograficzna, kliniczna i laboratoryjna chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. X Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 r.ż. i >60 r.ż.

		Chorzy leczeni intensywną chemioterapią				
		<60 r.ż.		>60 r.ż.		
		N=53		N=48		
płeć	mężczyźni	22	41,51%	23	47,92%	NS
	kobiety	31	58,49%	25	52,08%	
wiek (lata)	średn. std (min-max)	45,5±11,2 (18-59)		68,3±4,6 (60-80)		p<0,001
miejsce zamieszkania	wieś	22	41,5%	20	41,7%	NS
	miasto	31	58,5%	28	58,3%	
wykształcenie	podstawowe	14	26,4%	15	31,2%	NS
	średnie	33	62,3%	23	47,9%	
	wyższe	6	11,3%	8	16,7%	
	brak danych	0	0,0%	2	4,2%	
skala sprawności WHO	0	1	1,9%	0	0,0%	p=0,009
	1	20	37,7%	8	16,7%	
	2	31	58,5%	30	62,5%	
	3	1	1,9%	6	12,5%	
	4	0	0,0%	4	8,3%	
przebyta chemio- lub radioterapia		1	1,9%	4	8,3%	NS
poprzedzający MDS lub MPS		6	11,3%	6	12,5%	NS
cukrzyca		2	3,8%	5	10,4%	NS
choroba niedokrwienna serca		2	3,8%	9	18,7%	p=0,016
WZW		1	1,9%	2	4,2%	NS
choroby tarczycy		7	13,2%	9	18,7%	NS
kontakt z substancjami toksycznymi		15	28,3%	15	31,2%	NS
palenie tytoniu		26	49%	18	37,5%	NS
wywiad nowotworowy w rodzinie		14	26,4%	13	27%	NS
infekcja w chwili diagnozy		24	45,3%	12	25,5%	NS
czas od pierwszych objawów do diagnozy	średn. std (min-max)	45,9±30,0 (7-120)		71,7±103,2 (14-730)		p=0,061 NS

Analiza demograficzna oraz analiza danych uzyskanych z badania podmiotowego nie wykazała istotnych różnic pomiędzy chorymi w grupie wiekowej młodszej i starszej (tab. IX)..

U chorych powyżej 60 r.ż. zamiennie częściej stwierdzano 3 i 4 stopień sprawności wg WHO w chwili rozpoznania ($p=0,009$). W grupie chorych powyżej 60 roku życia istotnie częściej występowała choroba niedokrwienna serca oraz odnotowano dłuższy czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby do chwili diagnozy ($p=0,061$). Może to świadczyć o mniejszej dynamice objawów związanych z ostrą proliferacją u chorych w starszej grupie chorych co powoduje opóźnienie w zgłaszaniu się chorych do lekarza a także niedostatecznie wczesne kierowanie tych chorych do właściwego specjalistycznego leczenia hematologicznego.

Tab.XI Podział chorych leczonych intensywną chemioterapią z uwzględnieniem wieku <60 r.ż. i >60 r.ż. wg klasyfikacji FAB/WHO

wiek	N	Podtyp AML wg FAB/WHO							p
		M0	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
<60 r.ż.	53	3	18	11	13	4	3	1	p=0,010
		5,66%	33,96%	20,75%	24,53%	7,55%	5,66%	1,89%	
>60 r.ż.	48	13	8	6	13	8	0	0	
		27,08%	16,67%	12,50%	27,08%	16,67%	0,00%	0,00%	
Ogółem	101	16	26	17	26	12	3	1	

4.1.B. Charakterystyka demograficzna, kliniczna i laboratoryjna chorych leczonych terapią paliatywną (chemioterapią paliatywną i najlepszą terapią wspomagającą)

Tab. XII Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych leczonych terapią paliatywną

		Chorzy leczeni paliatywnie		
		leczeni objawowo (BSC)	leczeni chemioterapią paliatywną	
N=60		33	27	
płeć	mężczyźni	15 45,45%	15 55,56%	NS
	kobiet	18 54,55%	12 44,44%	
wiek (lata)	śr.±odch. std (min-max)	70,1±9,8 (43-86)	72,2±7,5 (50-81)	NS
miejsce zamieszkania	wieś	13 39,39%	9 33,33%	NS
	miasto	20 60,61%	18 66,67%	
wykształcenie	podstawowe	17 51,52%	6 22,22%	NS
	średnie	9 27,27%	13 48,15%	
	wyższe	4 12,12%	6 22,22%	
	brak danych	3 9,09%	2 7,41%	
skala sprawności WHO	1	3 9,09%	0 0,00%	NS
	2	7 21,21%	3 11,11%	
	3	14 42,42%	13 48,15%	
	4	9 27,27%	11 40,74%	
przebyta chemio lub radioterapia		6 18,18%	2 7,41%	NS
poprzedzający MDS lub MPS		9 27,27%	4 14,81%	NS
cukrzyca		6 18,18%	8 29,63%	NS
choroba niedokrwienna serca		16 48,48%	17 62,96%	NS
WZW		3 9,09%	1 3,70%	NS
choroby tarczycy		4 12,12%	4 14,81%	NS
wywiad toksyczny		13 39,39%	10 37,04%	NS
palenie tytoniu		8 24,24%	8 29,63%	NS
dodatni wywiad nowotworowy w rodzinie		5 15,15%	8 29,63%	NS
infekcja w chwili diagnozy		12 36,36%	10 37,04%	NS
czas od pierwszych objawów do diagnozy	śr.±odch. std (min-max)	60,5±46,5 (7-180)	68,6±46,4 (7-180)	NS

W obu podgrupach chorych leczonych paliatywnie nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w zakresie analizowanych czynników demograficznych, oceny sprawności wg skali WHO, a także w zakresie danych uzyskanych z badania podmiotowego oraz częstości występowania schorzeń współtowarzyszących.

Tab. XIII Podział chorych leczonych terapią paliatywną wg klasyfikacji FAB/WHO

	N	podtyp AML									p
		M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	Nie określono podtypu	
leczeni najlepszą terapią wspomagającą	33	2	4	3	1	5	1	0	0	17	N
		6%	12%	9%	3%	15%	3%	0%	0%	51,5%	
leczeni paliatywną chemioterapią	27	3	4	2	0	6	1	1	0	10	S
		11%	15%	7,4%	0%	22,2%	3,7%	3,7%	0%	37%	
Ogółem	60	5	8	5	1	11	2	1	0	27	

4.2 Analiza wskaźników laboratoryjnych w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz chorych leczonych terapią paliatywną

4.2.A. Charakterystyka wybranych parametrów laboratoryjnych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią.

Tab. XIV Parametry morfologii krwi obwodowej w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i >60 r.ż.

Chorzy leczeni intensywną chemioterapią	Wiek	N	średnia wartość	Odchylenie standardowe	min	Me	max	Test M-W (p)
leukocytoza $\times 10^9/l$	< 60 r.ż.	53	41,4	51	0,6	25	235	0,233
	> 60 r.ż.	48	43,2	61,8	0,6	15	224	
hemoglobina g/dl	< 60 r.ż.	53	8,4	1,8	3,3	8,6	12,4	0,804
	> 60 r.ż.	48	8,4	1,97	1,4	8,7	11,7	
erytrocyty $\times 10^{12}/l$	< 60 r.ż.	53	2,6	0,6	1,2	2,6	4,3	0,041
	>60 r.ż.	48	3	0,97	1,5	2,9	7,2	
płytki krwi $\times 10^9/l$	< 60 r.ż.	53	86,6	271,7	6	32	1992	0,870
	> 60 r.ż.	48	61,2	90,5	5	30,5	491	

W grupie chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią znamienne częściej ($p=0,041$) stwierdzano w chwili diagnozy niższe wartości erytrocytów w porównaniu z chorymi powyżej 60 roku życia.

Tab. XV Analiza wybranych parametrów biochemicznych w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 r.ż. i >60 r.ż.

	Wiek	Liczbachorych N	średnia wartość	odch. std.	min	Me	max	Test M- W (p)
LDH IU/l	<60 r.ż.	53	638	714	113	441	4020	0,143
	>60 r.ż.	48	462	404	115	344,5	2503	
białko C- reaktywne mg/l w surowicy	<60 r.ż.	52	54,2	61	1,6	31	264	0,945
	>60 r.ż.	48	58,5	75	2	33,4	419	
OB mm/h	<60 r.ż.	53	84,3	42,4	12	93	163	0,129
	>60 r.ż.	48	71,2	37,8	1	60,5	166	
fibrynogen g/dl	<60 r.ż.	53	5	1,8	2	5	9	0,395
	>60 r.ż.	48	4,8	1,6	2	4,6	10	

Tab. XVI Występowanie zaburzeń osoczowego układu krzepnięcia oraz zmian stężenia białka całkowitego i albumin w osoczu w chwili rozpoznania u chorych leczonych intensywną chemioterapią w wieku poniżej oraz powyżej 60 roku życia

		<60 r.ż. N=53		>60 r.ż. N=48		p
osoczowe zaburzenia krzepnięcia	nieobecne	38	71,70%	30	62,50%	NS
	obecne	15	28,30%	18	37,50%	
poziom białka całkowitego/ albuminy w surowicy	prawidłowe	40	75,47%	30	62,50%	NS
	obniżone	13	24,53%	18	37,50%	

Tab. XVII Analiza podstawowych parametrów oceniających funkcję wątroby i nerek u chorych w chwili rozpoznania leczonych intensywną chemioterapią w wieku poniżej oraz powyżej 60 roku życia

		<60 r.ż.		>60 r.ż.		p
		N=53		N=48		
AST, ALT	w normie	39	73,6%	30	62,5%	NS
	powyżej normy	14	26,4%	18	37,5%	
poziom kreatyniny w surowicy	w normie	46	86,8%	32	66,7%	p=0,016
	powyżej normy	7	13,2%	16	33,3%	
poziom kwasu moczowego w surowicy	w normie	39	73,6%	32	66,7%	p=0,031
	powyżej normy	14	26,4%	16	33,3%	

W zakresie wskaźników aminotransferaz ocenianych w chwili rozpoznania u pacjentów poddanych intensywnej chemioterapii nie wykazano różnic o znamienności statystycznej. Znamienność taką obserwowano w odniesieniu do wartości kreatyniny i kwasu moczowego, które były istotnie wyższe w grupie chorych powyżej 60 roku życia.

4.2.B Charakterystyka wybranych wskaźników laboratoryjnych w chwili rozpoznania, w grupie chorych leczonych paliatywnie

Tab. XVIII Parametry morfologii krwi obwodowej w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i paliatywną chemioterapią

Chorzy paliatywni	Leczenie	N	Średnia wartość	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
leukocytoza $\times 10^9/l$	BSC	33	44,3	82,7	0,4	4,6	280	0,003
	paliatywna chemioterapia	27	91	103,8	1,7	44	362	
	Ogół	60	65,3	94,9	0,3	16,4	362	
hemoglobina g/dl	BSC	33	8,3	1,4	6,2	8,0	12,4	0,393
	paliatywna chemioterapia	27	8,5	1,4	4,7	8,4	12,2	
	Ogół	60	8,4	1,4	4,7	8,3	12,4	
erytrocyty $\times 10^{12}/l$	BSC	33	2,7	0,5	1,4	2,7	4,1	0,761
	paliatywna chemioterapia	27	2,8	0,6	1,5	2,68	4,9	
	Ogół	60	2,8	0,6	1,4	2,7	4,9	
płytki krwi $\times 10^9/l$	BSC	33	41	47,4	5,0	24	227	0,766
	paliatywna chemioterapia	27	37	37	8,0	23	174	
	Ogół	60	39,4	42,7	5,0	23,5	227	

W grupie leczonej paliatywną chemioterapią występowały znamienne statystycznie ($p=0,003$) wyższe wartości leukocytozy w porównaniu do grupy leczonej objawowo, przy dwukrotnie wyższych wartościach średnich oraz medianie dla tej grupy.

Tab. XIX Analiza wybranych parametrów biochemicznych w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną.

		N	Średnia wartość	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
LDH IU/l	BSC	33	557	591	99	281	2873	0,497
	paliatywna chemioterapia	26	574	494,7	134	451	2329	
	Ogół	59	564,8	546,3	99	355	2873	
Białko C-reaktywne mg/l w surowicy	BSC	33	60,5	61,5	3	40	254	0,137
	paliatywna chemioterapia	27	87,2	72,1	2,5	67	255	
	Ogół	60	72,5	67,2	2,5	45,5	255	
OB mm/h	BSC	32	53,1	32,0	7	50,5	135	0,009
	paliatywna chemioterapia	27	80,9	42,5	1	91	153	
	Ogół	59	65,8	39,4	1	62	153	
Fibrynogen g/dl	BSC	32	3,9	1,4	0,8	4,2	6,8	0,732
	paliatywna chemioterapia	27	4,2	1,8	1,7	4	8,1	
	Ogół	59	4	1,6	0,8	4	8,1	

Tab. XX Występowanie zaburzeń osoczowego układu krzepnięcia oraz zmian stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy w chwili rozpoznania u chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną.

		BSC		chemioterapia paliatywna		
		N=33		N=27		p
osoczowe zaburzenia krzepnięcia	brak	23	69,7%	15	55,6%	NS
	obecne	10	30,3%	12	44,4%	
poziom białka całkowitego/albuminy w surowicy	prawidłowe	20	60,6%	15	55,6%	NS
	obniżone	13	39,4%	12	44,4%	

Tab. XXI Analiza podstawowych parametrów oceniających funkcję wątroby i nerek w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

		BSC		paliatywna chemioterapia		p
		N=32		N=28		
AST, ALT w surowicy	w normie	20	62,5%	17	63%	NS
	powyżej normy	12	37,5%	11	37%	
kreatynina w surowicy	w normie	23	69,7%	12	44,4%	p=0,048
	powyżej normy	10	30,3%	15	55,6%	
kwas moczowy w surowicy	w normie	27	81,8%	19	70,4%	NS
	powyżej normy	6	18,2%	8	29,6%	

W zakresie analizowanych parametrów biochemicznych nie stwierdzono różnic o istotności statystycznej pomiędzy grupą leczoną objawowo, a leczoną chemioterapią paliatywną z wyjątkiem częstszego występowania podwyższonych wartości kreatyniny w grupie chorych kwalifikowanych do chemioterapii paliatywnej (p=0,048).

4.3 Częstość występowania organomegalii i zajęcia ośrodkowego układu nerwowego

4.3.A. Częstość występowania organomegalii i zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXI a. Częstość występowania organomegalii w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią u chorych <60 r.ż. i >60 r.ż.

		<60 r.ż.		>60 r.ż.		p
		N=53		N=48		
powiększenie śledziony	brak	38	71,7%	37	77%	NS
	obecne	15	28,3%	11	23%	
powiększenie wątroby	brak	44	83%	36	75%	NS
	obecne	9	17%	12	25%	
powiększenie węzłów chłonnych	brak	39	73,6%	40	83,3%	NS
	obecne	14	26,4%	8	16,7%	

Tab. XXI b. Częstość występowania zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 r.ż. i >60 r.ż. (N=101)

wiek	N	zajęcie OUN		p
		brak	obecne	
<60 r.ż.	53	52	1	NS
		98%	2%	
>60 r.ż.	48	46	2	
		95,8%	4,2%	
Ogół	101	98	3	

Powiększenie narządów w przebiegu ostrej białaczki występowało w porównywalnych proporcjach w obu grupach wiekowych chorych leczonych chemioterapią, z nieznacznie większą częstością hepatomegalii, limfadenomegalii i zajęcia OUN w grupie starszych chorych. Nieco częściej potwierdzano splenomegalię u chorych młodszych, bez różnic o istotności statystycznej.

4.3.B. Częstość występowania organomegalii i zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXII a. Częstość występowania organomegalii w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

		BSC		paliatywna chemioterapia		p
		N=33		N=27		
powiększenie śledziony	brak	27	81,8%	21	77,8%	NS
	obecne	6	18,2%	6	22%	
powiększenie wątroby	brak	24	72,7%	22	81,5%	NS
	obecne	9	27,3%	5	18,5%	
powiększenie węzłów chłonnych	brak	27	81,8%	22	81,5%	NS
	obecne	6	18,2%	5	18,5%	

Nie wykazano różnic w zakresie obecności organomegalii w chwili rozpoznania oraz częstości występowania zajęcia OUN pomiędzy obiema grupami chorych leczonych paliatywnie.

Tab. XXII b. Częstość występowania zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w chwili rozpoznania w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

	N	zajęcie OUN		p
		0	1	
BSC	33	30 91%	3 9%	NS
paliatywna chemioterapia	27	24 89%	3 11%	
Ogół	60	54	6	

4.4 Charakterystyka immunofenotypowa komórek blastycznych oraz zmian w badaniu histopatologicznym szpiku w analizowanych grupach chorych w chwili rozpoznania

4.4.A. Charakterystyka immunofenotypowa komórek blastycznych oraz zmian w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXIII a. Analiza zmian w badaniu immunofenotypowym oraz histopatologicznym szpiku w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

	Wiek chorych	N	średnia %	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
% blastów w badaniu immunofenotypowym szpiku	<60 r.ż.	52	53	23,8	0,50	55,5	91	0,069
	>60 r.ż.	16	65	28,5	8,00	72,5	96,00	
% blastów w trepanobiopcie	<60 r.ż.	38	52	27,6	10	50	90	0,105
	>60 r.ż.	39	62	26	10	70	98	
komórkowość trepanobiopatu	<60 r.ż.	38	90	13	50	95	100	0,273
	>60 r.ż.	39	80	25	30	95	100	
% blastów CD117+ w szpiku	<60 r.ż.	50	44	26	0	44	91	0,246
	>60 r.ż.	22	37	32	0	28	90	
% blastów CD 56+ w szpiku	<60 r.ż.	46	4	10	0	1	60	0,962
	>60 r.ż.	16	7,8	23,4	0	1	95	
% blastów CD34+ w szpiku	<60 r.ż.	52	27	27	0	17	90	0,303
	>60 r.ż.	20	20,7	27	0	10	96	
% blastów z koekspresją antygenów limfoidalnych w szpiku	<60 r.ż.	50	46	57	0	0	131	0,127
	>60 r.ż.	19	68	60,6	0	107	130	

Tab. XXIII b. Obecność zmian dysplastycznych w poszczególnych liniach w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych na AML, poddanych intensywnej chemioterapii

wiek	N	zmiany dysplastyczne w trepanobiopcie szpiku				p
		Brak zmian dysplastycznych	dysplazja w linii erytrocytotwórczej	dysplazja w linii granulocytotwórczej	dysplazja w linii płytkotwórczej	
<60 r.ż.	38	20	5	7	6	NS
		53%	13%	18%	16%	
>60 r.ż.	39	16	7	7	9	
		41%	18%	18%	23%	
Ogół	77	36	12	14	15	

Potwierdzono przewagę zmian dysplastycznych w starszej grupie, bez istotności statystycznej.

Tab. XXIII c. Analiza zmian o typie włóknienia w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych na AML poddanych intensywnej chemioterapii

wiek	N	Stopień włóknienia w trepanobiopsacie szpiku					p
		0	1	2	3	4	
<60 r.ż	38	17	11	8	2	0	NS
		45%	29%	21%	5%	0%	
>60 r.ż	38	10	12	13	1	2	
		26%	32%	34%	3%	5%	
Ogółem	76	27	23	21	3	2	

4.4.B. Charakterystyka immunofenotypowa komórek blastycznych oraz zmian w badaniu histopatologicznym szpiku, w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXIV a. Analiza zmian w badaniu immunofenotypowym i histopatologicznym szpiku w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

		N	średnia %	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
% blastów w badaniu immunofenotypowym szpiku	BSC	7	72,9	17,3	38	75	96	0,142
	paliatywna chemioterapia	7	50,1	24,9	19	45	90	
	Ogół	14	61,5	23,7	19	73	96	
% blastów w trepanobiopacie	BSC	22	46,0	28,0	20	30	100	0,169
	paliatywna chemioterapia	13	55,6	25,4	23	50	95	
	Ogół	35	49,5	27,1	20	40	100	
komórkowość trepanobiopatu	BSC	22	74,5	28,2	15	90	100	0,080
	paliatywna chemioterapia	13	89,2	18,7	40	95	100	
	Ogół	35	80,0	25,8	15	95	100	
% blastów CD117 + w szpiku	BSC	9	40,8	33,0	9	30	96	0,935
	paliatywna chemioterapia	10	35,0	24,0	0	33	90	
	Ogół	19	37,7	28,0	0	30	96	
% blastów CD56 + w szpiku	BSC	7	14,9	25,4	0	2	68	0,487
	paliatywna chemioterapia	8	23,9	43,4	0	0,5	101	
	Ogół	15	19,7	35,3	0	1	101	
% blastów CD34+ w szpiku	BSC	7	21,0	26,3	0	17	76	0,685
	paliatywna chemioterapia	8	32,1	36,7	0	22,5	95	
	Ogół	15	26,9	31,7	0	17	95	

Tab. XXIV b. Analiza zmian dysplastycznych we wszystkich liniach szpikowych w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

	N	Zmiany dysplastyczne w trepanobiopsacie szpiku				p
		brak	dysplazja w linii erytrocytotwórczej	dysplazja w linii granulocytotwórczej	dysplazja w linii płytkotwórczej	
BSC	22	6	5	2	9	NS
		27%	23%	9%	41%	
leczeni paliatywną chemioterapią	14	7	2	4	1	
		50%	14%	29%	7%	
Ogół	36	13	7	6	10	

W zestawieniu obu grup obserwowano przewagę zmian dysplastycznych w linii płytkotwórczej oraz erytrocytotwórczej w grupie leczonej objawowo, bez statystycznej istotności.

Tab. XXIV c. Analiza zmian o typie włóknienia w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

	N	Stopień włóknienia w trepanobiopsacie szpiku					P
		0	1	2	3	4	
BSC	21	10	7	2	1	1	NS
		48%	33%	9%	5%	5%	
Leczeni paliatywną chemioterapią	13	6	2	4	1	0	
		46%	15%	31%	8%	0%	
Ogół	34	16	9	6	2	1	

4.5 Analiza zmian cytogenetycznych i molekularnych w grupie leczonej intensywną chemioterapią oraz leczonych paliatywnie

4.5.A Charakterystyka zmian cytogenetycznych oraz molekularnych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXV Podział na grupy ryzyka cytogenetycznego chorych leczonych intensywną chemioterapią

wiek	N	Grupa ryzyka cytogenetycznego				p
		korzystne	pośrednie ryzyko	niekorzystne	brak podziałów	
<60 r.ż.	45	3	26	9	7	NS
		6%	58%	20%	16%	
>60 r.ż.	33	0	17	4	12	
		0%	52%	12%	36%	
Ogół	78	3	43	13	19	

Tab. XXVI Częstość występowania mutacji genetycznych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

wiek	N	Mutacje genetyczne			p
		brak niekorzystnej zmiany (FLT3-ITD, MLL)	zmiany korzystne	Obecność FLT3-ITD lub MLL	
<60 r.ż.	18	12	1	5	NS
		67%	5%	28%	
>60 r.ż.	2	1	1	0	
		50%	50%	0%	
Ogół	20	13	2	5	

4.5.B Charakterystyka zmian genetycznych w grupie chorych leczonych paliatywnie

Tab. XXVII Podział na grupy ryzyka cytogenetycznego chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i leczonych chemioterapią paliatywną

	N	Grupa ryzyka cytogenetycznego				p
		nie badano	pośrednie ryzyko	niekorzystne	brak podziałów	
BSC	33	26	4	1	2	NS
		79%	12%	3%	6%	
chemioterapia paliatywna	27	24	1	2	0	
		89%	4%	7%	0%	
Ogół	60	50	5	3	2	

Z uwagi na zbyt małą liczbą wykonanych badań interpretacja wyników w grupie chorych leczonych paliatywnie nie jest możliwa.

4.6 Analiza przebiegu chemioterapii w grupie chorych na AML leczonych intensywną chemioterapią

Dokonano porównawczej oceny przebiegu leczenia indukcyjnego i konsolidującego w obu grupach wiekowych. Z uwagi na 2 protokoły chemioterapii wg PALG dla chorych po 60 roku życia i dwie linie postępowania poremisyjnego w przypadku całkowitej remisji nie analizowano leczenia konsolidującego w grupie chorych powyżej 60 roku życia

4.6.A Analiza przebiegu leczenia indukującego w obu grupach wiekowych

Tab. XXVIII a. Ocena odsetka komórek blastycznych w szpiku w 6 dobie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią

Wiek chorych	N	blasty >5% w szpiku w 6 dobie chemioterapii		p
		brak	obecne	
<60 r.ż.	31	23	8	NS
		74%	26%	
>60 r.ż.	18	13	5	
		72%	28%	
Ogół	49	36	13	

Tab. XXVIII b. Ocena toksyczności hematologicznej wg WHO w okresie chemioterapii indukującej w grupie chorych <60 i >60 r.ż. leczonych intensywną chemioterapią

Wiek chorych	N	toksyczność hematologiczna					p
		0	1	2	3	4	
<60 r.ż.	53	0	1	0	1	51	NS
		0%	2%	0%	2%	96%	
> 60r.ż.	48	1	0	1	3	43	
		2%	0%	2%	6%	90%	
Ogół	101	1	1	1	4	94	

Tab. XXVIII c. Ocena toksyczności niehematologicznej wg WHO w okresie chemioterapii indukującej w grupie chorych <60 i >60 r.ż. leczonych intensywną chemioterapią

Wiek chorych	N	stopień toksyczności niehematologicznej wg WHO					p
		0	1	2	3	4	
<60 r.ż.	53	0	4	12	18	19	NS
		0%	7%	23%	34%	36%	
>60 r.ż.	48	1	2	7	19	19	
		2%	3%	15%	40%	40%	
Ogół	101	1	6	19	37	38	

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości powikłań hematologicznych i niehematologicznych w grupie chorych poniżej i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią.

Tab. XXVIII d. Ocena częstości występowania powikłań narządowych w stopniu II-IV wg WHO w okresie indukcji, w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 r.ż i >60 r.ż.

		<60 r.ż.		> 60 r.ż.		p
		N=53		N=48		
gorączka	nie	2	4%	6	12,5%	NS
	tak	51	96%	42	87,5%	
zapalenie płuc	nie	35	66%	30	62,5%	NS
	tak	18	34%	18	37,5%	
objawowa infekcja	nie	17	32%	19	39,6%	NS
	tak	36	68%	29	60,4%	
zapalenie śluzówek	nie	20	38%	31	65%	p=0,007
	tak	33	62%	17	35%	
dekompensacja krążenia	nie	29	55%	22	46%	NS
	tak	24	45%	26	54%	
neutropeniczne zapalenie jelit	nie	42	79%	44	92%	NS
	tak	11	21%	4	8%	

Analiza powikłań narządowych w okresie leczenia indukującego wykazała większą częstość występowania ciężkiego zapalenia błon śluzowych w grupie chorych młodszych. Objawowe infekcje, zwłaszcza neutropeniczne zapalenie jelit występowały zmiennie częściej w grupie chorych poniżej 60 roku życia. Zapalenie płuc i objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej występowały z podobną częstością w obu grupach wiekowych u chorych zakwalifikowanych do intensywnego leczenia.

Tab. XXVIII e. Analiza stosowanego leczenia wspomagającego w okresie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią

		<60 r.ż.		>60 r.ż.		p
		N=53		N=48		
żywienie pozajelitowe	nie	43	81%	44	92%	NS
	tak	10	19%	4	8%	
preparaty dożylnych immunoglobulin	nie	35	66%	44	92%	p=0,002
	tak	18	34%	4	8%	
stosowanie czynnika wzrostu granulocytów	nie	46	87%	39	81%	NS
	tak	7	13%	9	19%	

Tab. XXVIII f. Redukcja dawek chemioterapii w okresie indukcji w obu grupach wiekowych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii.

wiek	N	odstępstwa od chemioterapii- zmniejszenie dawki (% chorych)		p
		nie	tak	
<60 r.ż.	53	28	25	NS
		53%	47%	
> 60 r.ż.	48	27	21	
		56%	44%	
Ogół	101	55	46	

Tab. XXVIII g. Redukcja dawek chemioterapii w okresie indukcji w obu grupach wiekowych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii w poszczególnych latach analizowanego okresu

Rok diagnozy	<60 r.ż.			>60 r.ż.		
	Liczba chorych	odstępstwa od chemioterapii zmniejszenie dawek cytostatyku I (antracyklina)		Liczba chorych	odstępstwa od chemioterapii zmniejszenie dawek cytostatyku II (arabinozyd cytozyny)	
2005	14	13	93%	2	2	100%
2006	7	7	100%	4	4	100%
2007	6	2	33%	7	5	72%
2008	6	0	0%	12	3	25%
2009	7	3	43%	8	5	63%
2010	6	0	0%	9	2	22%
2011	7	0	0%	6	0	0%
	p<0,001			p=0,004		

W obu grupach wiekowych redukowano dawki chemioterapii w stopniu istotnym statystycznie, począwszy od 2010 r. dawki cytostatyków redukowano w pojedynczych przypadkach. Redukcje dawek dotyczyły chorych powyżej 60 roku życia.

Tab. XXVIII h. Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych i klinicznych w czasie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią w obu grupach wiekowych

	Wiek	N	średnia	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
liczba dni z gorączką	<60 r.ż.	53	15,5	10,5	0	13	40	0,008
	>60 r.ż.	48	12	14	0	6,5	58	
nadir leukocytozy	<60 r.ż.	53	0,2	0,2		0,1	1,1	0,001
	>60 r.ż.	48	5,3	25,4	0,03	0,3	166	
liczba dni z agranulocytozą <500/uł	<60 r.ż.	53	19	8	0	19	39	0,020
	>60 r.ż.	48	16,5	14	0	15,5	61	
liczba KKCZ w indukcji	<60 r.ż.	53	10,6	4,8	2	11	23	0,479
	>60 r.ż.	48	10	5,2	2	8	23	
liczba KKPt w indukcji	<60 r.ż.	53	10,6	5,3	1	10	25	0,153
	>60 r.ż.	48	9,3	5,8	0	8	23	
liczba dni antybiotykoterapii	<60 r.ż.	53	33,3	14,2	4	33	67	0,577
	>60 r.ż.	48	33,8	19,9	5	29	87	
liczba dni hospitalizacji	<60 r.ż.	53	42,6	14,7	9	43	79	0,321
	>60 r.ż.	48	41,3	19,3	5	37,5	87	
% zmniejszenia dawki antracykliny w indukcji	<60 r.ż.	53	8,6	12,4	0	0	43	0,386
	>60 r.ż.	48	6,2	9,7	0	0	33,3	
% zmniejszenia dawki arabinozydu cytozyny w indukcji	<60 r.ż.	53	8,5	19,6	0	0	50	0,749
	>60 r.ż.	48	6	11,4	0	0	43	
czas od regeneracji do kolejnego cyklu leczenia	<60 r.ż.	53	51,6	36	5	35	105	0,749
	>60 r.ż.	48	59,6	39,7	9	44	104	

U chorych poniżej 60 roku życia nadir leukocytów w przebiegu leczenia indukującego był istotnie niższy niż grupie chorych starszych. Obniżenie dawek cytostatyku I i II wyrażonego w % dawki należnej w wartościach średnich nie przekraczało 10% i w obu grupach wiekowych nie był istotny statystycznie.

4.6.B. Analiza przebiegu 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego u chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXIX a. Analiza toksyczności hematologicznej wg WHO u chorych poniżej 60 roku życia w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego

konsolidacja	N	stopień toksyczności hematologicznej wg WHO				
		0	1	2	3	4
cykl 1	28	1	1	1	4	21
		3,6%	3,6%	3,6%	14,3%	75%
cykl 2	25	0	1	0	2	22
		0%	4%	0%	8%	88%

Tab. XXIX b. Analiza toksyczności niehematologicznej wg WHO u chorych poniżej 60 roku życia w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego

konsolidacja	N	stopień toksyczności niehematologicznej wg WHO				
		0	1	2	3	4
cykl 1	28	1	14	7	4	2
		3,6%	50%	25%	14,4%	7%
cykl 2	25	2	7	10	4	2
		8%	28%	40%	16%	8%

Tab. XXIX c. Ocena toksyczności narządowej w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego u chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej 60 roku życia

		1 cykl konsolidujący		2 cykl konsolidujący	
		N=28		N=25	
gorączka	nie	8	28,6%	9	36%
	tak	20	71,4%	16	64%
zapalenie płuc	nie	27	96,4%	23	92%
	tak	1	3,6%	2	8%
objawowa infekcja	nie	23	82%	16	64%
	tak	5	18%	9	36%
zapalenie śluzówek	nie	22	78,6%	31	64,6%
	tak	6	21%	22	88%
dekompensacja krążenia	nie	26	93%	23	92%
	tak	2	7%	2	8%
neutropeniczne zapalenie jelit	nie	27	96%	24	96%
	tak	1	3,6%	1	4%

Porównanie częstości występowania toksyczności hematologicznej i niehematologicznej w trakcie chemioterapii konsolidującej przeprowadzonych u chorych z AML poniżej 60 roku życia wykazała podobną częstość powikłań w przebiegu obu cykli.

Tab. XXIX d. Analiza zmian w dawkowaniu chemioterapii w 1 i 2 cyklu konsolidacyjnym w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej 60 roku życia

konsolidacja	N	odstępstwa od chemioterapii- zmniejszenie dawek (% chorych)	
		nie	tak
cykl 1	28	25	3
		89%	11%
cykl 2	25	22	3
		88%	12%

Z uwagi na niski odsetek chorych, u których zredukowano dawki chemioterapii w obu konsolidacjach nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Tab. XXIX e, f. Analiza porównawcza wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych w czasie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego, w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i >60 roku życia.

Konsolidacja I								
	Wiek	N	średnia	odch. std.	min	Me	max	Test M-W (p)
liczba dni z gorączką	<60 r.ż.	28	3,3	3	0	3	10	0,584
	>60 r.ż.	14	2,7	2,8	0	2,5	8	
nadir leukocytozy	<60 r.ż.	28	0,5	0,5	0,03	0,2	2,1	0,070
	>60 r.ż.	14	3,84	19	0,1	0,3	101	
liczba dni z agranulocytozą <500/ μ l	<60 r.ż.	28	18	14,7	0,1	14	65	0,003
	>60 r.ż.	14	8,8	4,9	0	8,5	16	
liczba jednostek KKCz w konsolidacji I	<60 r.ż.	28	4,1	3,4	0	4	12	0,174
	>60 r.ż.	14	2,6	2,5	0	2	8	
liczba jednostek KKPt w konsolidacji I	<60 r.ż.	28	5,2	4	1	3	18	0,153
	>60 r.ż.	14	3,4	2,1	1	3	8	
liczba dni antybiotykoterapii	<60 r.ż.	28	22,3	14,5	3	20,5	72	0,055
	>60 r.ż.	14	15,4	12,2	0	12	47	
liczba dni hospitalizacji	<60 r.ż.	28	37,6	15,8	24	33	85	0,070
	>60 r.ż.	14	31	6,7	22	30,5	47	
% obniżenia dawki cytostatyku	<60 r.ż.	29	2	6,8	0	0	33	0,595
	>60 r.ż.	14	0	0	0	0	0	
czas od regeneracji do konsolidacji II	<60 r.ż.	28	34,6	20,9	8	30	101	0,926
	>60 r.ż.	14	29,9	10,5	19	25,5	45	

Konsolidacja II

	Grupa wiekowa	n	średnia	odch. std.	min	Me	max
liczba dni z gorączką	do 60 r.ż.	25	2,20	2,80	0,00	1,00	11,00
	powyżej 60 r.ż.	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
nadir leukocytozy	do 60 r.ż.	25	4,26	20,16	0,03	0,19	101,00
	powyżej 60 r.ż.	2	2,50		2,50	2,50	2,50
liczba dni z agranulocytozą <500/uł	do 60 r.ż.	25	13,61	6,80	0,31	14,00	30,00
	powyżej 60 r.ż.	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
liczba jednostek KKCz w konsolidacji II	do 60r	25	3,56	3,08	0,00	4,00	10,00
	powyżej 60 r.ż.	2	2,00	2,83	0,00	2,00	4,00
liczba jednostek KKPt w konsolidacji II	do 60 r.ż.	25	5,44	2,79	2,00	5,00	15,00
	powyżej 60 r.ż.	2	3,00	4,24	0,00	3,00	6,00
liczba dni antybiotykoterapii	do 60 r.ż.	25	20,08	8,04	7,00	19,00	35,00
	powyżej 60 r.ż.	2	9,50	13,44	0,00	9,50	19,00
liczba dni hospitalizacji	do 60 r.ż.	25	33,68	9,50	20,00	33,00	70,00
	powyżej 60 r.ż.	2	11,50	16,26	0,00	11,50	23,00
% obniżenia dawki cytostatyku	do 60r	19	4,73	11,92	0,00	0,00	40,00
	powyżej 60 r.ż.	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
czas regeneracji po konsolidacji nr 2	do 60 r.ż.	25	37,08	29,89	5,00	25,00	101,00
	powyżej 60 r.ż.	2	14,50	20,51	0,00	14,50	29,00

W trakcie 1 cyklu konsolidującego remisję w grupie chorych poniżej 60 roku życia liczba dni z agranulocytozą była znamienne większa w porównaniu z grupą chorych powyżej 60 roku życia ($p=0,003$).

4.7 Analiza wyników leczenia w grupie chorych poddanych intensywnej chemioterapii w grupie poniżej i powyżej 60 roku życia.

4.7.A Wyniki leczenia indukującego u chorych leczonych intensywną chemioterapią w wieku poniżej i powyżej 60 roku życia.

Tab. XXX Ocena wyników leczenia indukującego u chorych poniżej i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

wiek	N					p
		zgon	NR	CR	PR	
<60r.ż.	53	14	13	25	1	NS
		26,4%	24,5%	47,3%	1,9%	
> 60r.ż.	48	15	14	16	3	
		31,2%	29,2%	33,3%	6,2%	
Ogół	101	29	27	41	4	

Tab. XXX a Wyniki leczenia indukującego w poszczególnych latach okresu analizy dla chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 roku życia

Rok diagnozy	N	Wynik po indukcji			
		zgon	NR	CR	PR
2005	14	4	5	5	0
		28,6%	35,7%	35,7%	0%
2006	7	3	0	4	0
		42,9%	0%	57,4%	0%
2007	6	2	2	2	0
		33,3%	33,3%	33,3%	0%
2008	6	1	5	0	0
		16,7%	83,3%	0%	0%
2009	7	1	1	5	0
		14,3%	14,3%	71,4%	0%
2010	6	1	0	5	0
		16,7%	0%	83,3%	0%
2011	7	2	0	4	1
		28,6%	0%	57,1%	14,3%
		p=0,045			

Wyniki leczenia indukującego u chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią różniły się statystycznie w poszczególnych latach ($p=0,045$). W okresie 2005-2011 zmniejszała się liczba zgonów i niepowodzeń oraz wzrastał odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji.

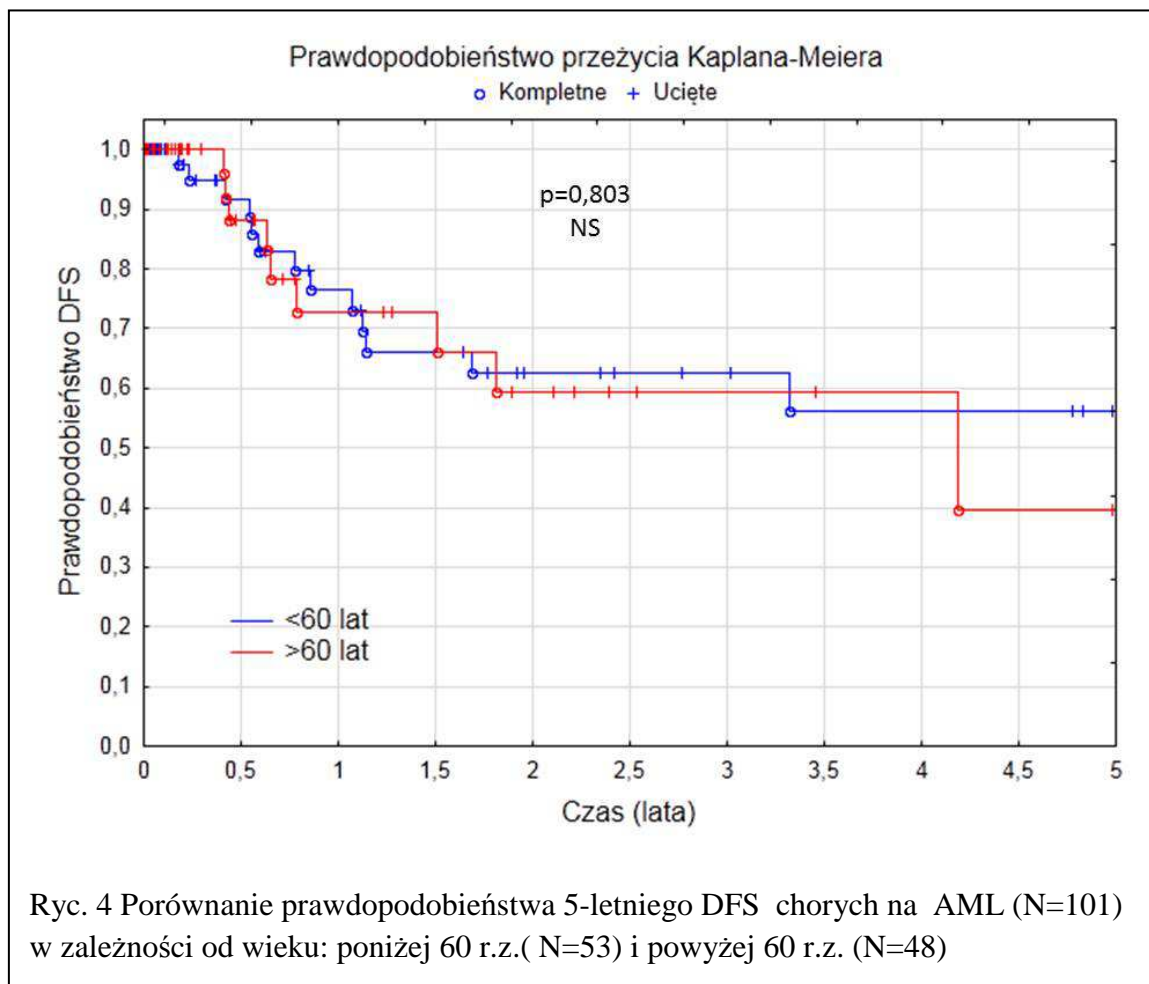
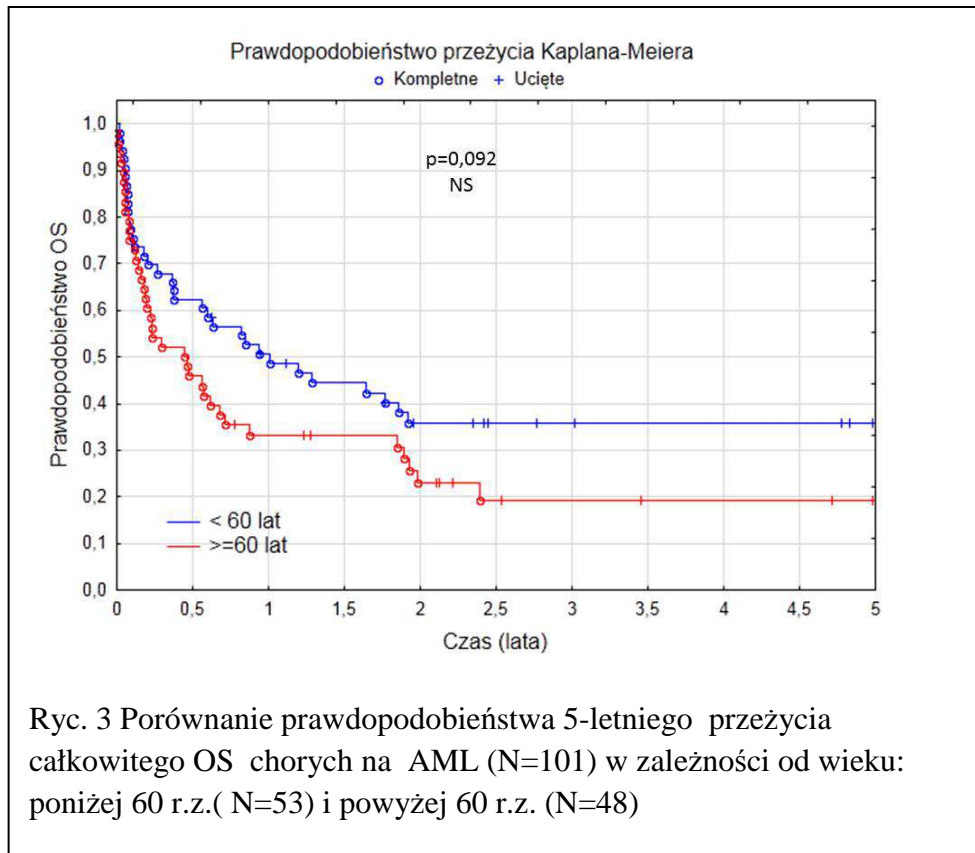
Tab. XXX b Wyniki leczenia indukującego w poszczególnych latach dla grupy chorych leczonych intensywną chemioterapią powyżej 60 roku życia

Rok diagnozy		zgon	NR	CR	PR
		0	1	1	0
2005	2	0%	50%	50%	0%
2006	4	2	1	1	0
		50%	25%	25%	0%
2007	7	3	3	1	0
		42,9%	42,8%	14,3%	0%
2008	12	3	4	3	2
		25%	33%	25%	16,7%
2009	8	5	1	2	0
		62,5%	12,5%	25%	0%
2010	9	2	1	5	1
		22,2%	11%	55,6%	11%
2011	6	0	3	3	0
		0%	50%	50%	0%
NS					

Tab. XXXI Analiza wyników leczenia po zakończeniu I i II konsolidacji w grupie chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

konsolidacja	N	zgon	CR	NR
		1	28	1
		3,6%	93%	3,6%
2	25	0	21	4
		0%	84%	16%

Porównanie 5-letniego OS oraz 5-letniego DFS u chorych poniżej i powyżej 60 r życia poddanych intensywnej chemioterapii (ryc. 3 i 4)



Grupa chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią wykazała trend korzystniejszego 5-letniego OS w porównaniu do chorych w starszej grupie wiekowej. Wskaźnik DFS nie różnił się statystycznie w obu grupach wiekowych.

4.7.B Wpływ wieku oraz wybranych czynników klinicznych na uzyskanie całkowitej remisji u chorych poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXXII Model regresji logistycznej i wpływ wybranych czynników na uzyskiwanie całkowitej remisji-istotność modelu $p < 0,001$ u wszystkich chorych poddanych chemioterapii

parametr	wsp. regr. B	Oraz szans	95% przedział ufności	
wiek	-0,054	0,95	0,908 do 0,987	P = 0,0116
neutropeniczne zapalenie jelit	-2,943	0,05	0,007 do 0,386	P = 0,0038
liczba dni aplazji	0,096	1,10	1,029 do 1,177	P = 0,005
zapalenie błon śluzowych	1,397	4,04	1,340 do 12,180	P = 0,0131
zapalenie płuc	-1,654	0,19	0,058 do 0,624	P = 0,0062
liczba dni antybiotykoterapii	-0,048	0,95	0,910 do 0,998	P = 0,0426

Na podstawie modelu regresji logistycznej stwierdzono, iż wszystkie analizowane czynniki mają istotny wpływ na uzyskanie całkowitej remisji.

Tab. XXXIII Analiza wybranych czynników na uzyskanie całkowitej remisji (CR) u wszystkich chorych poddanych intensywnej chemioterapii

		Brak CR			CR			p
		N	n	%	N	n	%	
Przedział wieku	do 30 lat	60	1	1,7%	41	6	14,6%	p=0,023
	31-40 lat		4	6,7%		6	14,6%	
	41-50 lat		7	11,7%		7	17%	
	51-60 lat		16	26,7%		7	17%	
	61-70 l		20	33%		13	31,7%	
	>70 lat		12	20%		2	4,9%	
poprzedzający MDS	nie	60	54	90%	41	35	85,4%	NS
	tak		6	10%		6	14,6%	
stopień sprawności wg WHO	<3	60	54	90%	41	39	95%	NS
	3 lub 4		6	10%		2	4,9%	
choroby współtowarzyszące	bez chorób	60	20	33%	41	17	41,5%	NS
	1 choroba		21	35%		16	39%	
	2 i więcej chorób		19	31,7%		8	19,5%	
Liczba leukocytów x10 ⁹ /l	<4	60	18	30%	41	16	39%	NS
	4-20		12	20%		5	12%	
	20-100		19	31,7%		15	36,6%	
	>100		11	18%		5	12%	
Płytki krwi x10 ⁹ /l	<30	60	29	48%	41	18	44%	NS
	30-50		13	21,7%		6	14,6%	
	51-100		11	18%		12	29,3%	
	>100		7	11,7%		5	12%	
LDH IU/l	LDH<800	60	51	85%	41	37	90%	NS
	LDH>800		9	15%		4	9,7%	
ryzyko cygenetyczne	korzystne	29	0	0%	30	3	10%	NS
	inne niż korzystne		29	100%		27	90%	
niekorzystne zmiany molekularne	nie	5	3	60%	15	12	80%	NS
	tak		2	40%		3	20%	
zmiany dysplastyczne w trepanobiopcie szpiku	brak	49	23	47%	28	13	46,4%	NS
	w linii erytrocytotwórczej		11	22,5%		1	3,6%	
	w linii granulocytotwórczej		7	14%		7	25%	
	w linii płytkotwórczej		8	16%		7	25%	
blasty >5% w szpiku w 6 dobie	nie	26	14	53,8%	24	22	91,7%	0,003
	tak		12	46%		2	8%	
toksyczność hematologiczna	<3	60	3	5%	41	0	0%	NS
	3 lub 4		57	95%		41	100,00%	

stopień toksyczności niehematologicznej	<3	60	11	18%	41	15	36,6%	p=0,035
	3 lub 4		49	81,7%		26	63,4%	
Neutropeniczne zapalenie jelit	nie	60	47	78%	41	39	95%	p=0,020
	tak		13	21,7%		2	4,9%	
zapalenie śluzówek	nie	60	36	60%	41	36	60%	p=0,021
	tak		24	40%		24	40%	
dekompensacja krążenia	nie	60	23	38%	41	28	68,3%	p=0,003
	tak		37	61,7%		13	31,7%	
odstępstwa od dawki cytostatyku	nie	60	30	50%	41	25	61%	NS
	tak		30	50%		16	39%	
zapalenie płuc	nie	60	32	53%	41	34	83%	p=0,002
	tak		28	46,7%		7	17%	

4.7.C Analiza częstości wznów i zgonów w grupie chorych poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXXIV Porównanie zgonów oraz wznów choroby w grupie chorych poniżej i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

wiek	N	wznowa		p	zgon		p
		nie	tak		nie	tak	
<60 r.ż.	53	40	13	NS	19	34	NS
		75,5%	24,5%		36%	64%	
> 60r.ż.	48	39	9		10	38	
		81%	19%		21%	79%	
Ogół	101	79	22		29	72	

Nie wykazano zatem różnic w częstości wznów, zgonów oraz różnicy w przyczynach zgonów pomiędzy obiema grupami chorych zakwalifikowanymi do intensywnej chemioterapii.

Tab. XXXV Opis przyczyn zgonów pacjentów w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

chorzy poddani chemioterapii	n	przyczyna zgonu		p
		hematologiczna	pozahematologiczna	
<60 r.ż.	33	32	1	NS
		97%	3%	
>60 r.ż.	37	35	2	
		94,6%	5,4%	
Ogół	70	67	3	

W obu grupach wiekowych główne przyczyny zgonów wiązały się z chorobą podstawową.

4.7.D Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do intensyfikacji chemioterapii wraz z wykonaniem przeszczepienia lub do leczenia podtrzymującego

Tab. XXXVI Zestawienie grup pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia i leczonych chemioterapią podtrzymującą

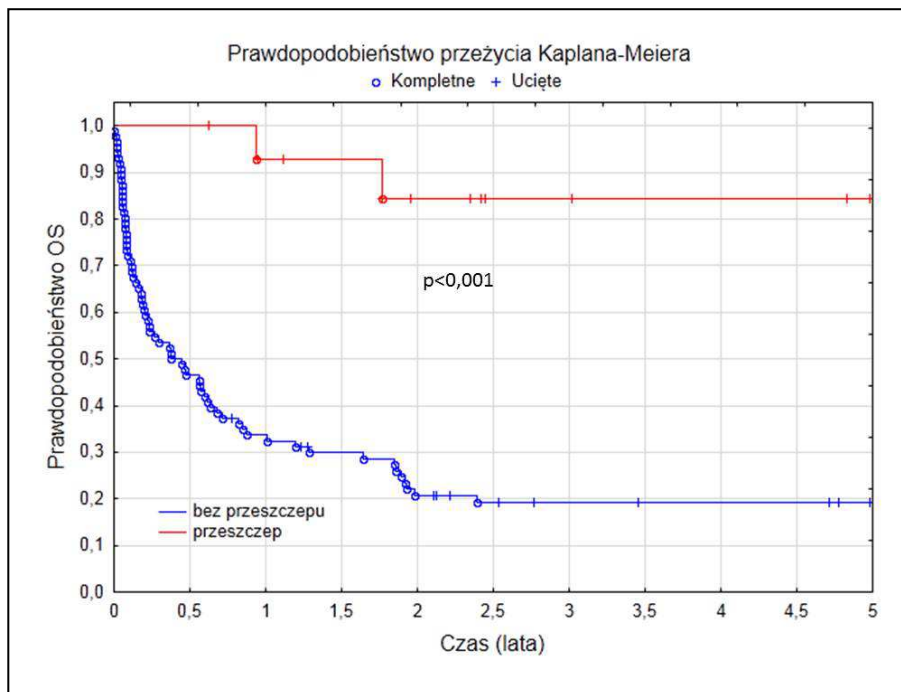
wiek	N	Grupa chorych leczonych chemioterapią			p
		pozostali	zakwalifikowani do przeszczepu	zakwalifikowani do leczenia podtrzymującego	
<60 r. ż.	53	30	15	8	p<0,001
		58,5%	26,5%	15%	
> 60 r.ż.	48	28	0	20	
		58%	0%	42%	
Ogół	101	58	15	28	

Tab. XXXVII Rodzaje transplantacji komórek hematopoetycznych przeprowadzonych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

wiek	N	Przeszczepienie komórek hematopoetycznych				p
		nie kwalifikowani	od dawcy rodzinnego	autologiczny	od dawcy niespokrewnionego	
<60r.ż.	53	38	6	4	5	p=0,001
		72%	11%	8%	9%	
> 60r.ż.	48	48	0	0	0	
		100%	0%	0%	0%	
Ogół	101	86	6	4	5	

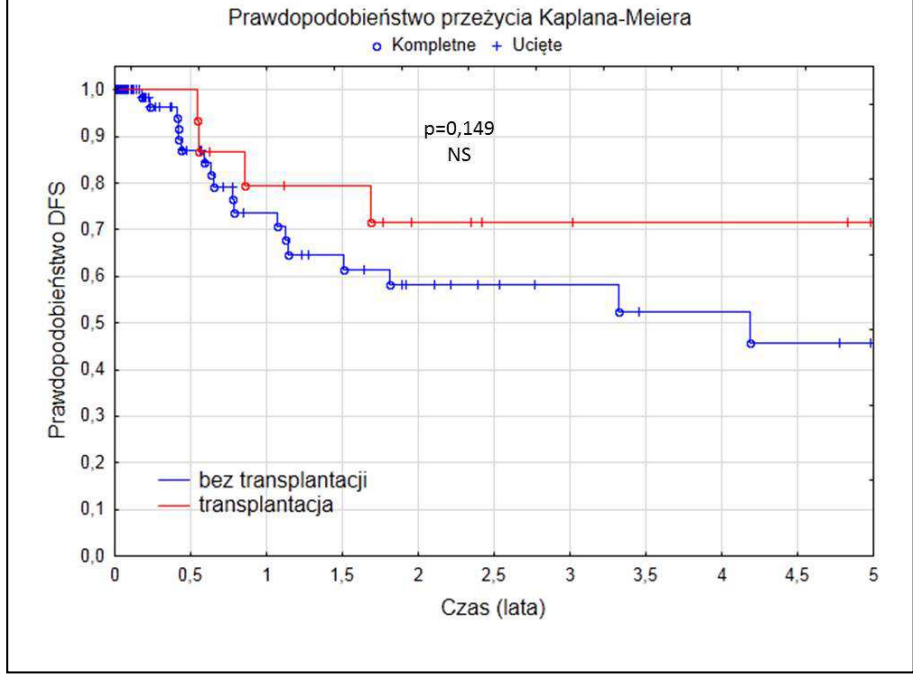
W grupie 53 chorych poniżej 60 r.ż. leczonych chemioterapią 15 chorych zakwalifikowano do przeszczepu, w tym 11 osób skierowano do allotransplantacji, zaś 4 osoby do autologicznego przeszczepienia komórek hematopoetycznych.

Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych poddanych intensywnej chemioterapii, u których wykonano przeszczepienie w stosunku do chorych leczonych wyłącznie chemioterapią (ryc.5).

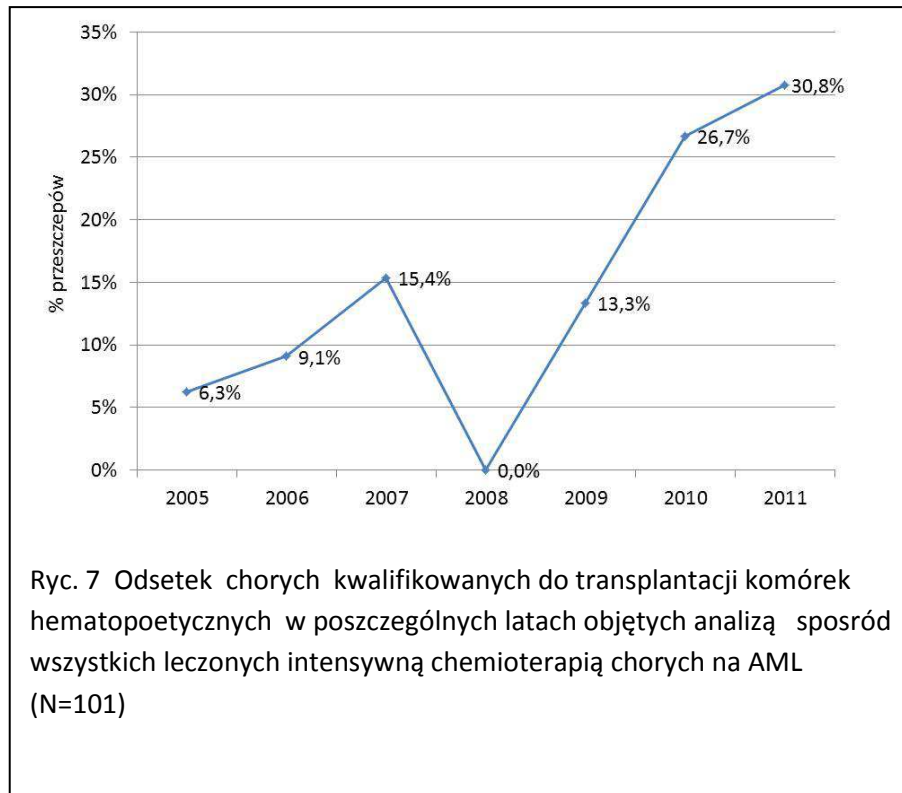


Ryc. 5 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101)w zależności od leczenia poremisyjnego: chemioterapia vs chemioterapia i wykonanie przeszczepienia komórek hematopoetycznych

Ryc .6 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych z AML (N=101) w zależności od leczenia poremisyjnego : chemioterapia vs chemioterapia i wykonanie przeszczepienia komórek hematopoetycznych.



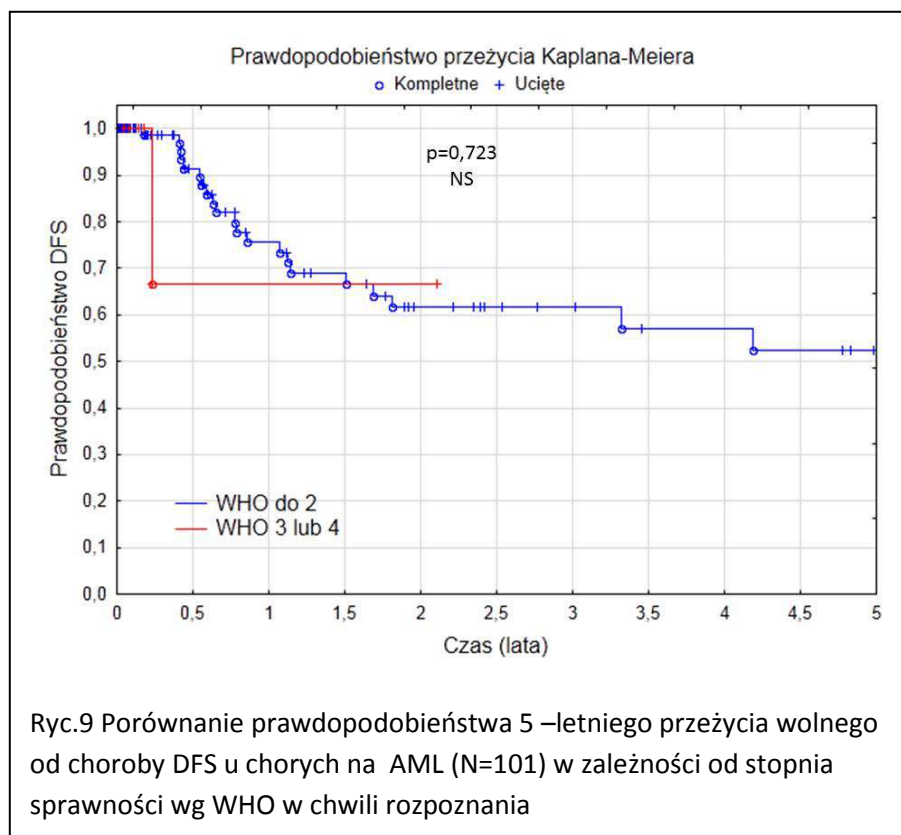
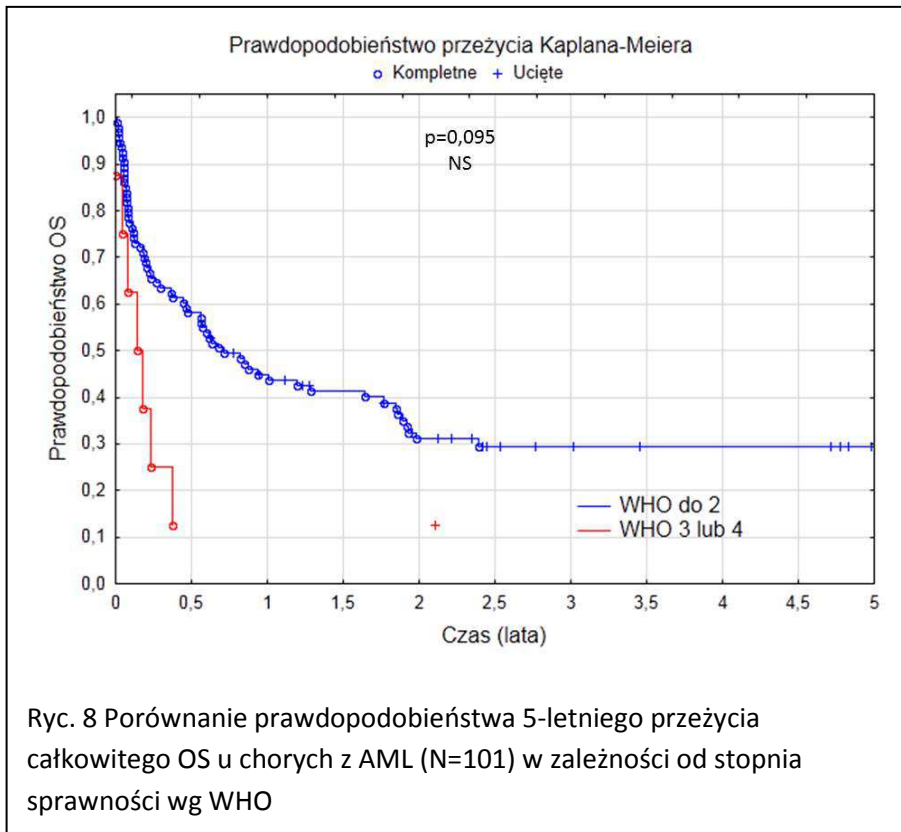
Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych, u których wykonano przeszczepienie wynosi 80% vs 20% w grupie chorych, u których nie wykonano przeszczepienia komórek hematopoetycznych ($p < 0,001$). W zakresie przeżycia wolnego od choroby nie stwierdzono w tym przypadku różnicy o istotności statystycznej (ryc.6).



Analiza w poszczególnych latach w okresie 2005-2011 wyraźnie wskazuje na zwiększający się udział leczenia intensyfikowanego z wykorzystaniem transplantacji komórek krwiotwórczych w modelu leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe w tutejszym ośrodku (ryc. 7).

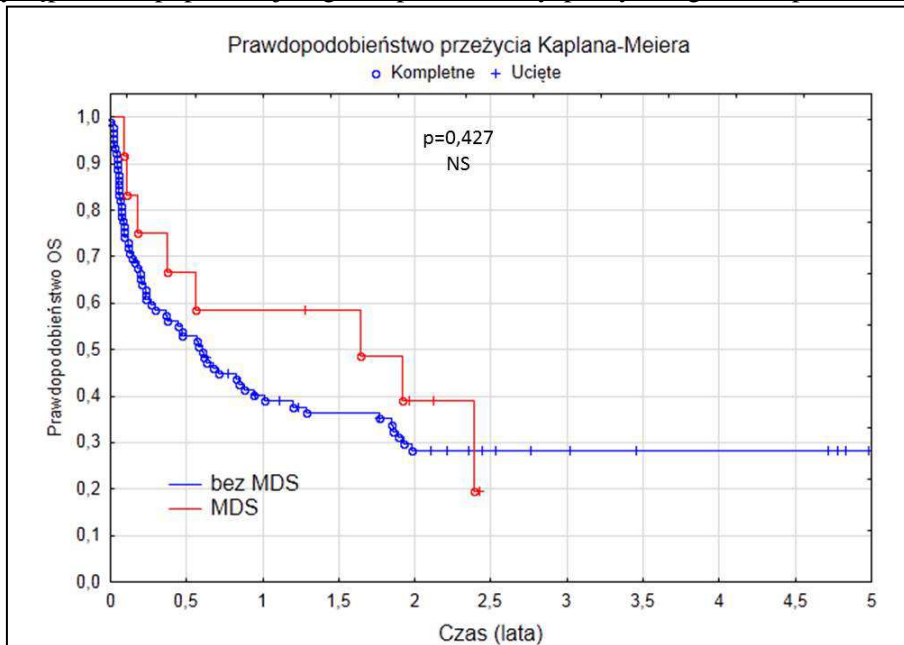
4.8 Analiza czasu przeżycia całkowitego OS oraz czasu wolnego od choroby DFS w zależności od wybranych parametrów u chorych na AML, poddanych chemioterapii w grupie poniżej i powyżej 60 roku życia

4.8.A Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od sprawności w skali WHO

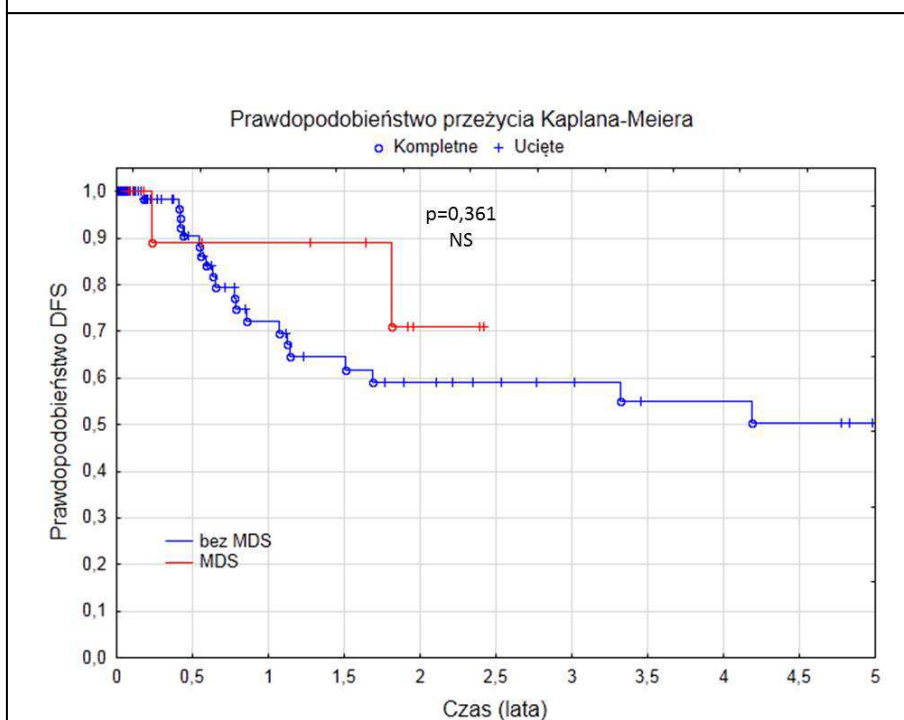


Prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia OS wyższe w granicach 40% wykazują pacjenci poddani chemioterapii w stopniu sprawności 1-2 wg WHO/ECOG w stosunku do chorych w 3 i 4 stadium WHO/ECOG. Dla tych pacjentów prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło ok. 10% przy krótkim czasie przeżycia, choć bez istotności statystycznej (ryc. 8, 9). Analiza dotyczy całego materiału chorych na AML leczonych chemioterapią, ponieważ w grupie poniżej 60 roku życia w stadium 3-4 był tylko 1 chory, u którego rozpoznano wznowę.

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego/mieloproliferacyjnego.



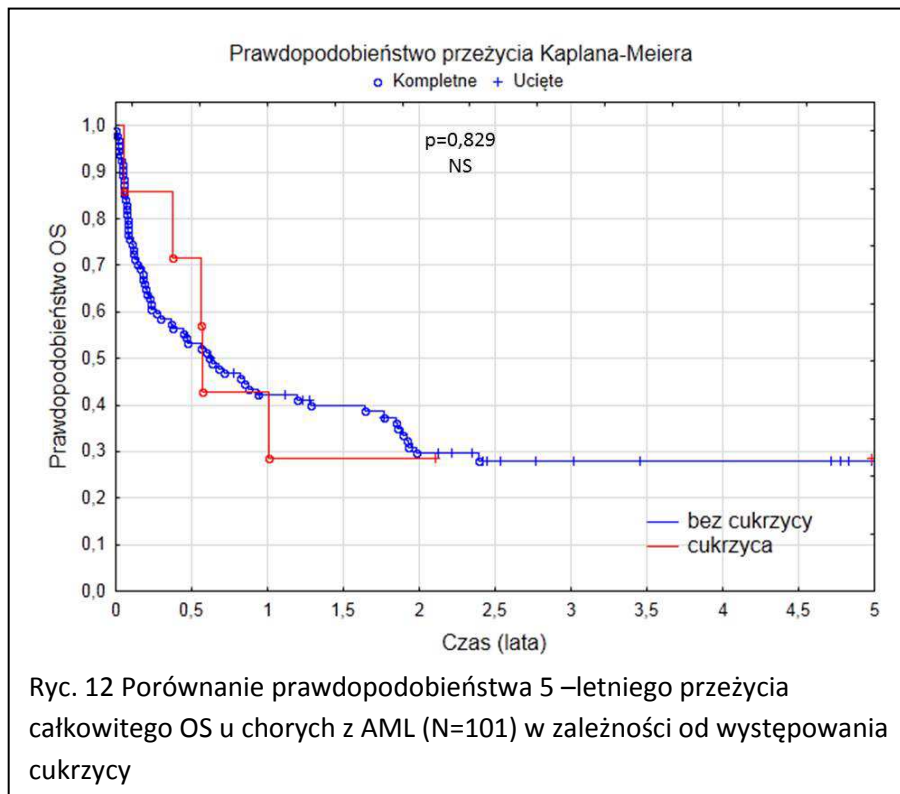
Ryc.10 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od występowania poprzedzającego zespołu MDS/MPS



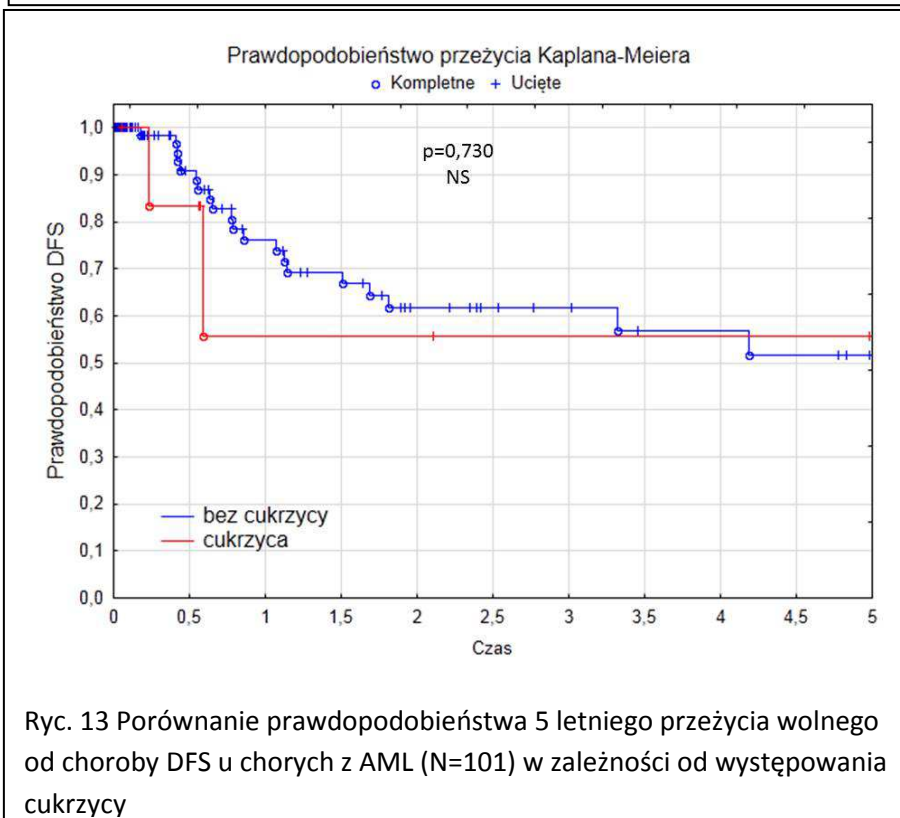
Ryc.11 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych na AML (N=101) w zależności od występowania poprzedzającego zespołu MDS/MPS

Prawdopodobieństwo przeżyć całkowitych OS wskazuje na krótsze przeżycie grupy chorych na AML z poprzedzającym zespołem MDS/MPS, w stosunku do pozostałych chorych, ale bez statystycznej istotności (ryc.10, 11).

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania cukrzycy.

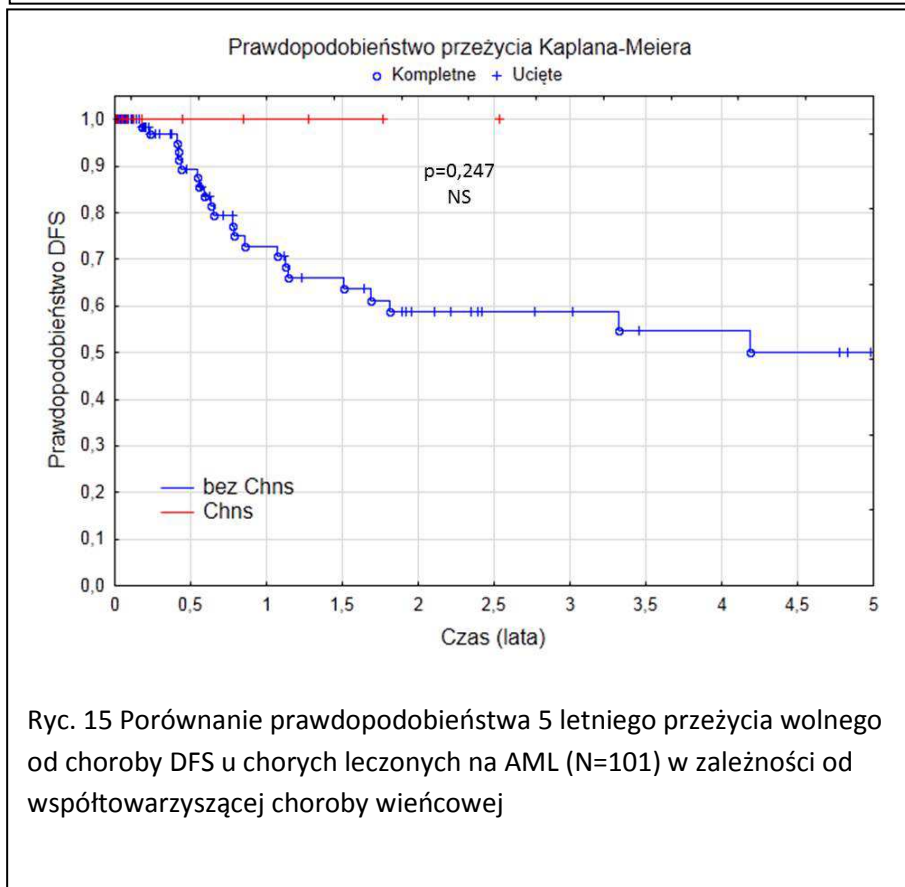
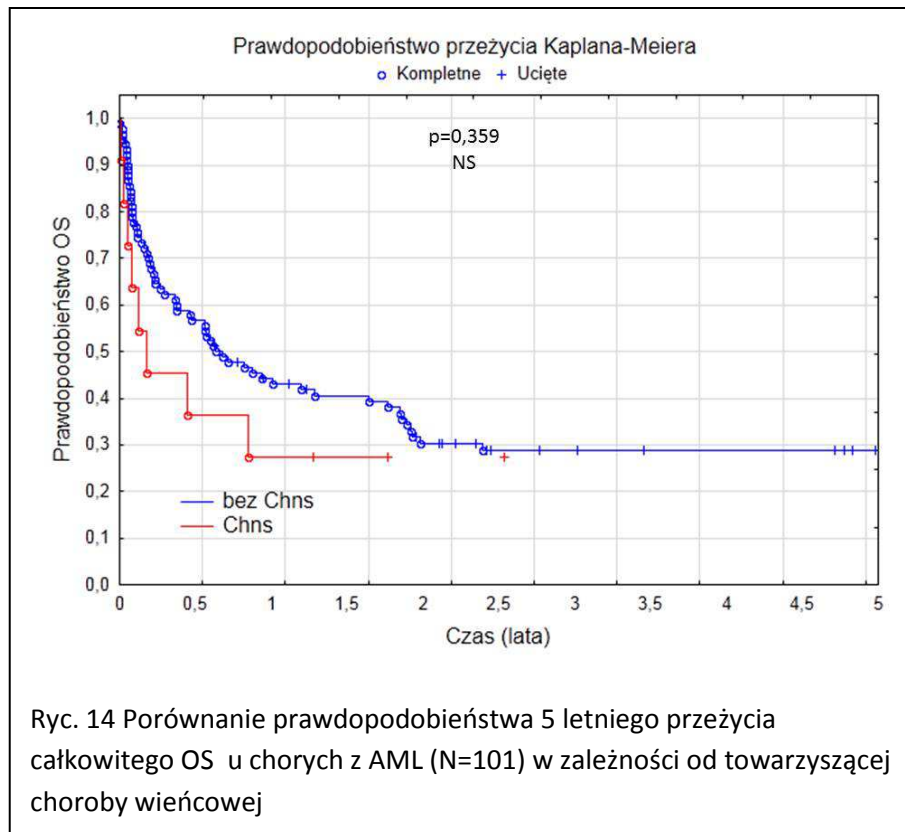


Ryc. 12 Porównanie prawdopodobieństwa 5 –letniego przeżycia całkowitego OS u chorych z AML (N=101) w zależności od występowania cukrzycy

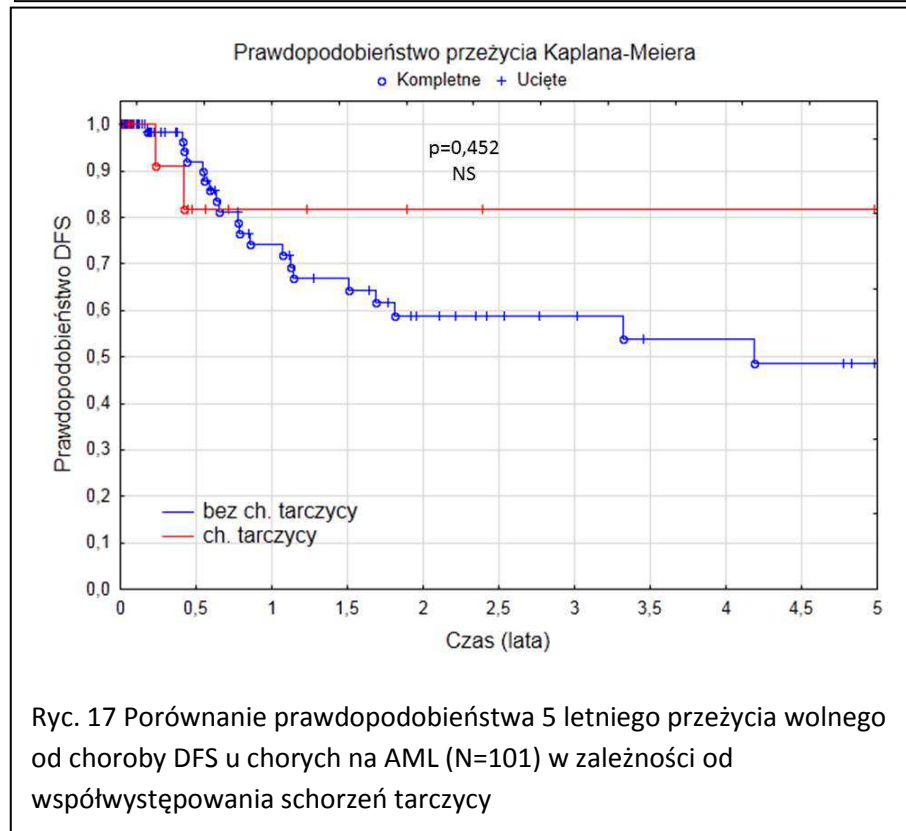
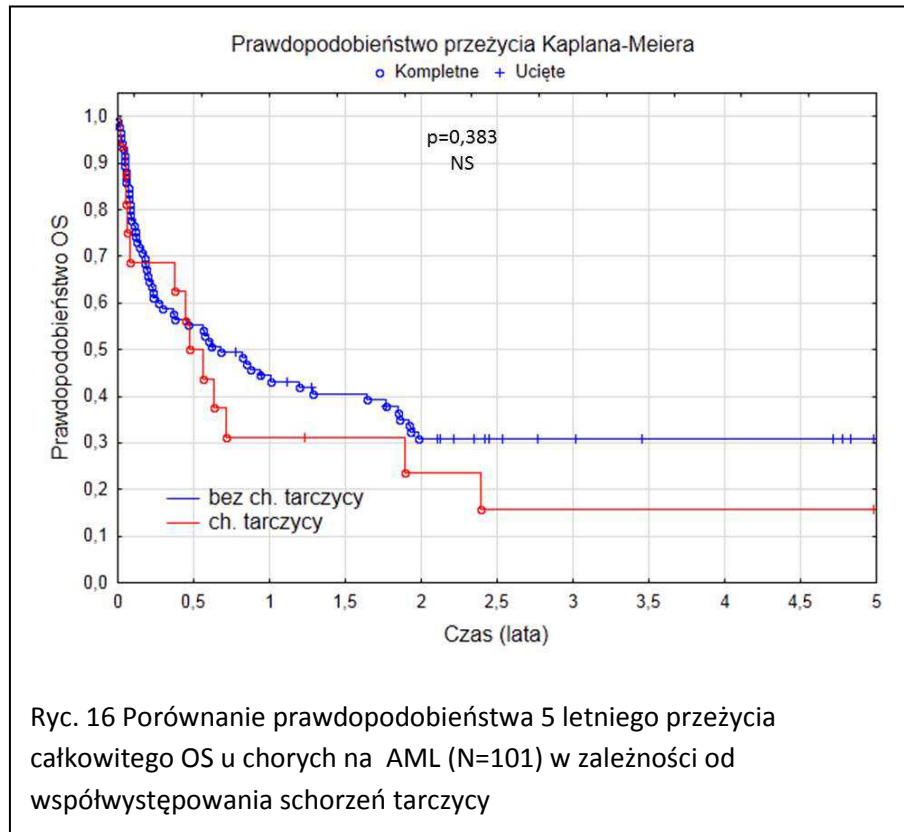


Ryc. 13 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych z AML (N=101) w zależności od występowania cukrzycy

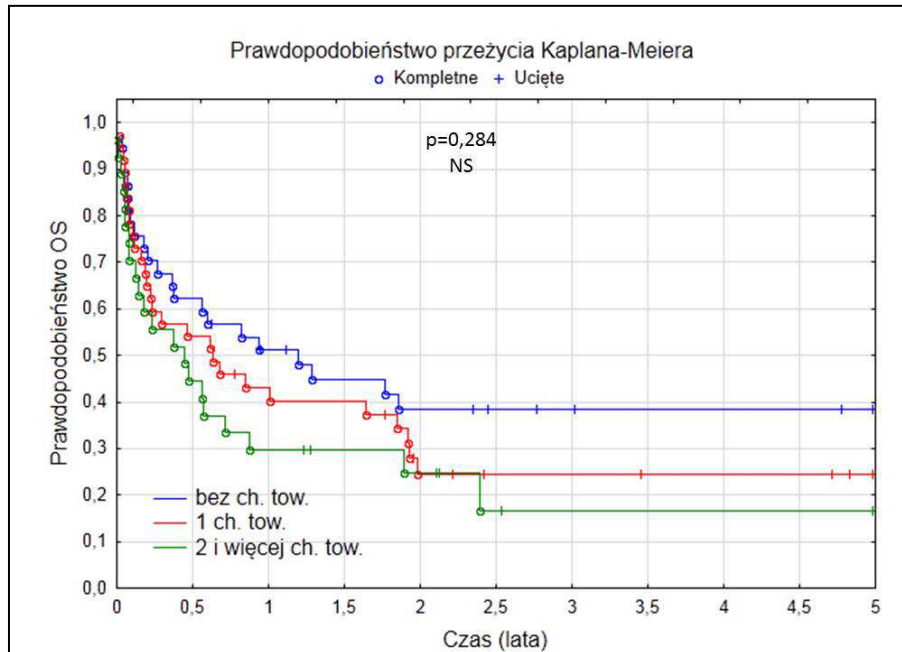
Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych poddanych intensywnej chemioterapii w zależności od występowania choroby wieńcowej



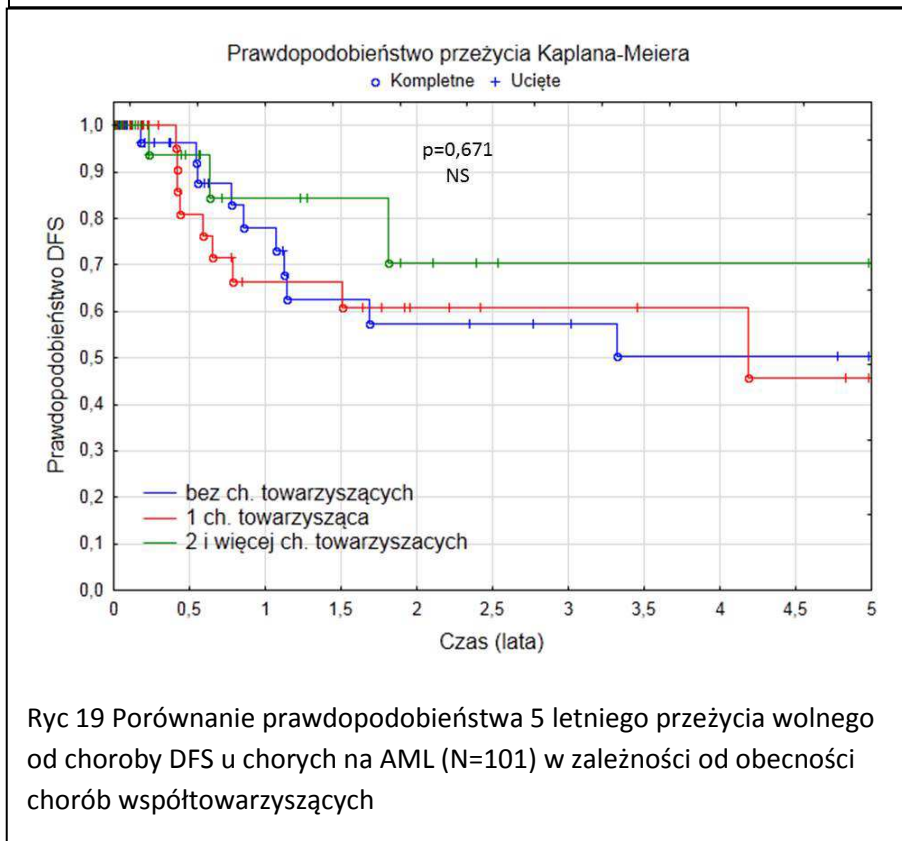
Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania schorzeń tarczycy



Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania 1, 2 lub więcej schorzeń dodatkowych

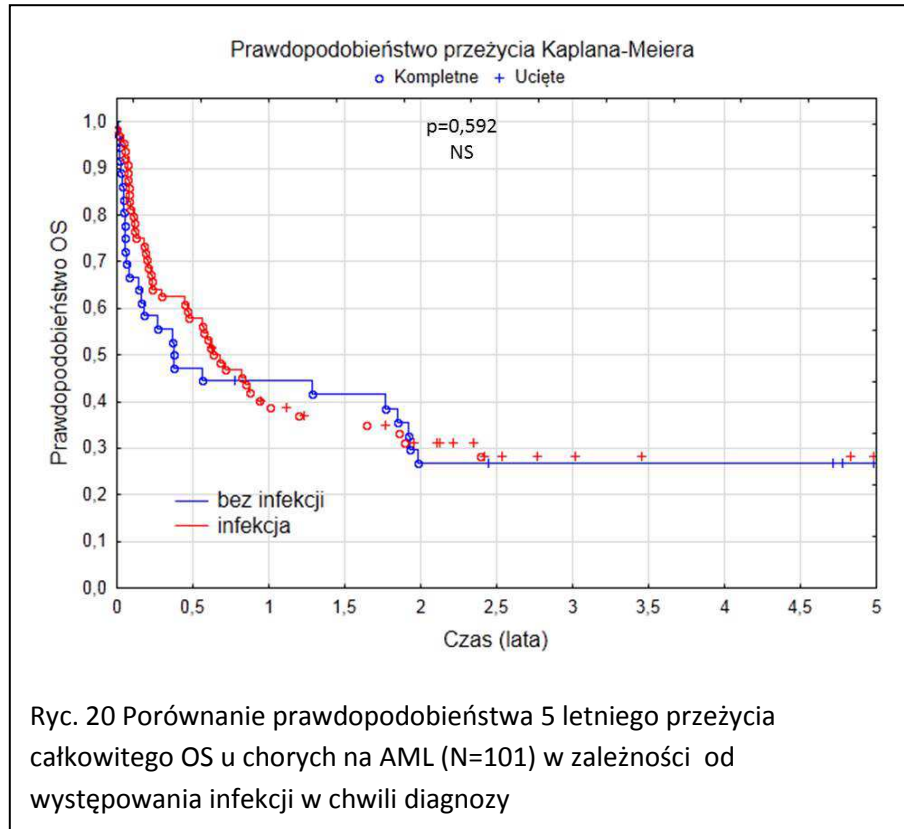


Ryc. 18 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS u chorych na AML (N=101) w zależności od obecności chorób współtowarzyszących

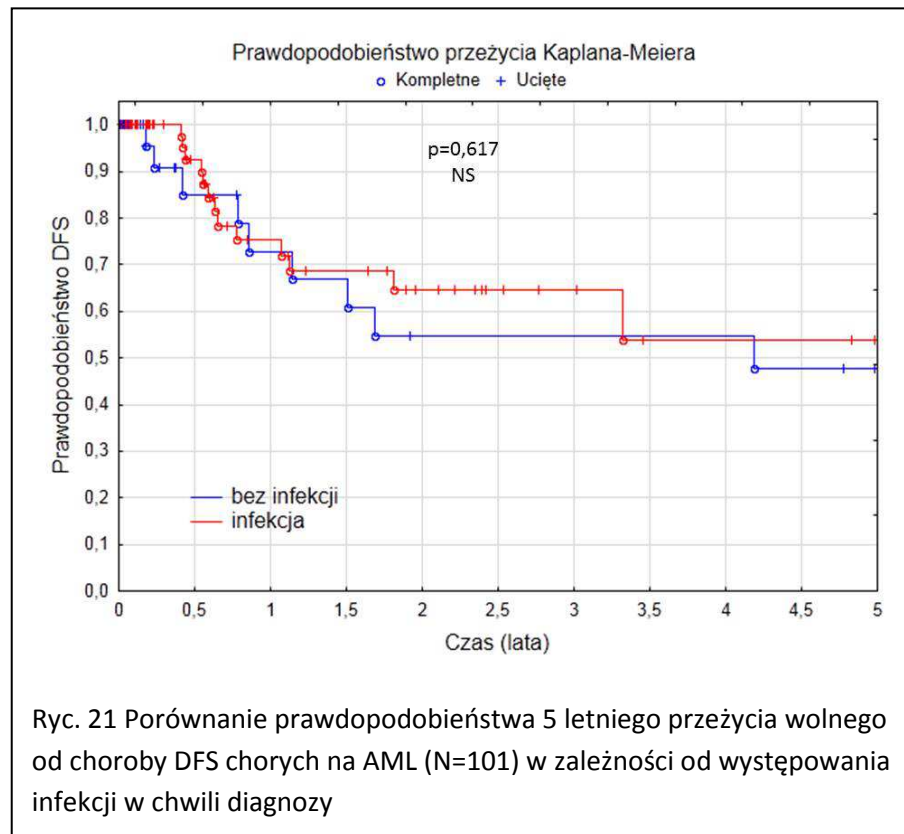


Ryc 19 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych na AML (N=101) w zależności od obecności chorób współtowarzyszących

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania infekcji w chwili stawiania diagnozy AML



Ryc. 20 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS u chorych na AML (N=101) w zależności od występowania infekcji w chwili diagnozy

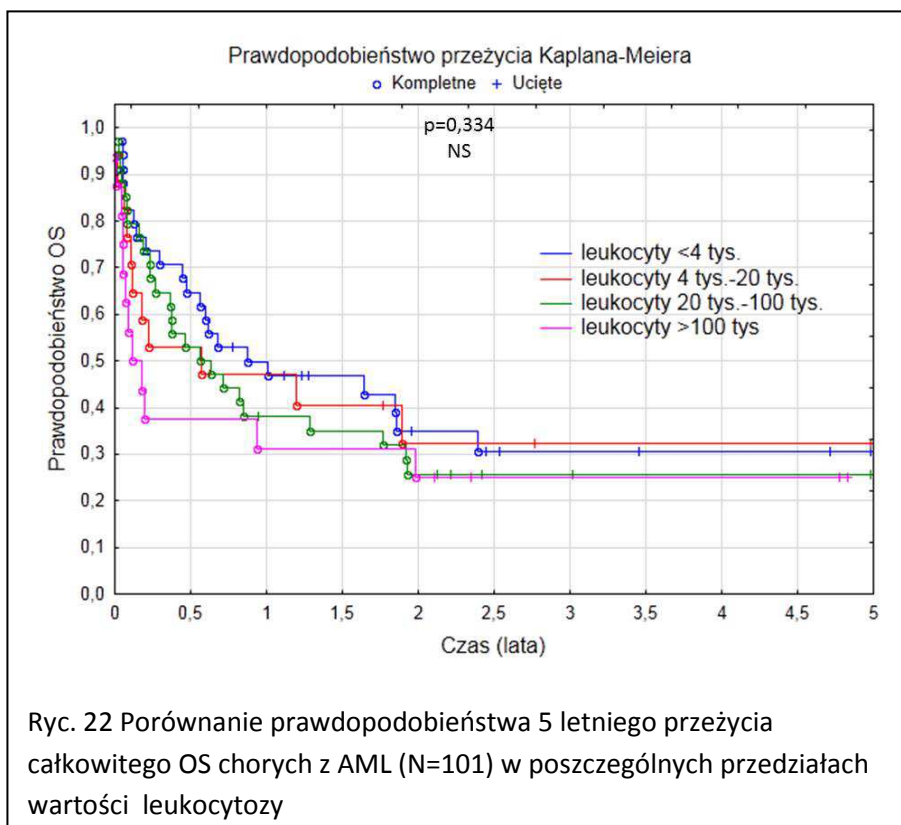


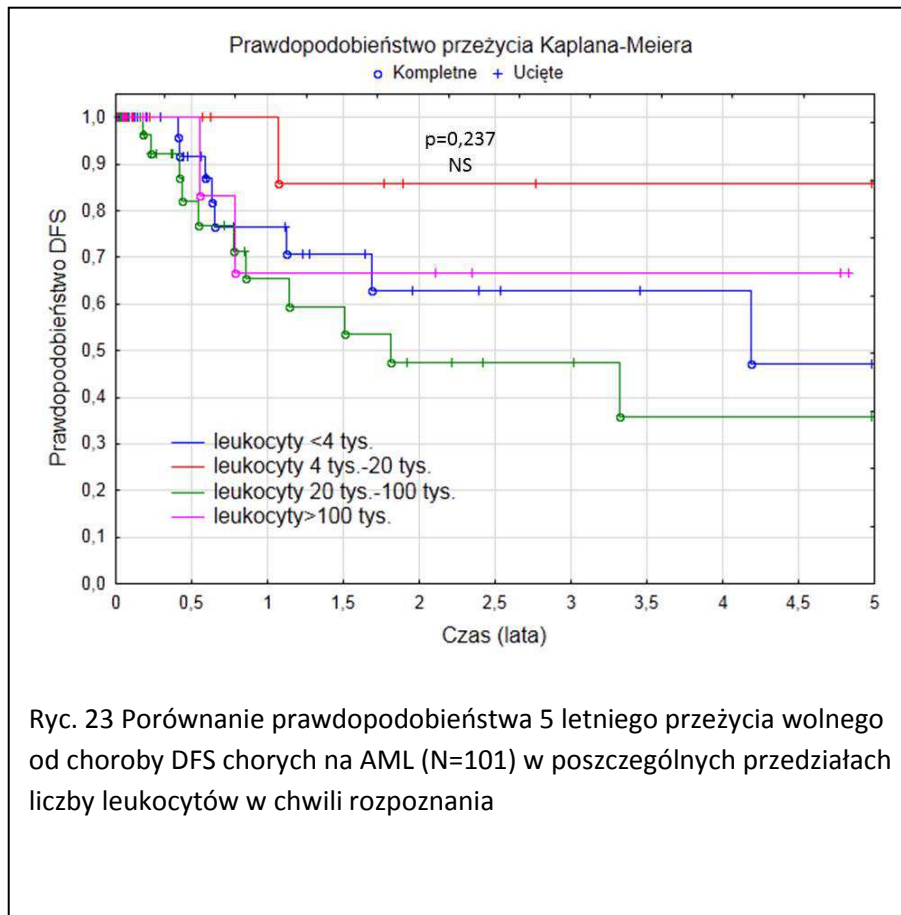
Ryc. 21 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od występowania infekcji w chwili diagnozy

Nie stwierdzono istotnej zależności prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS w grupie chorych na AML leczonych intensywną chemioterapią w zależności od obecności schorzeń współtowarzyszących. Zaznacza się jednak trend do niższego wskaźnika OS dla pacjentów, u których stwierdzono współistniejącą chorobę niedokrwienną serca, cukrzycę oraz z obecnością więcej niż dwóch schorzeń towarzyszących. Obecność infekcji w chwili rozpoznania nie miała wpływu na wskaźniki OS i DFS (ryc. 12-21).

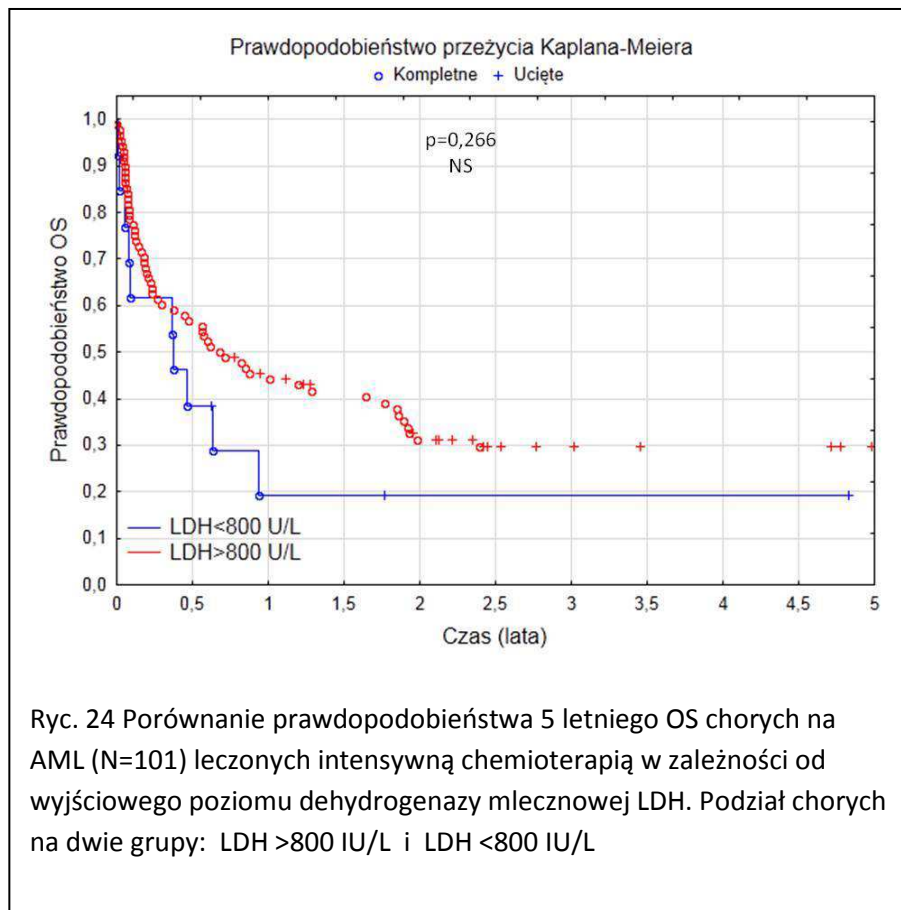
4.8.B Analiza przeżycia u chorych na AML (N=101) leczonych intensywną chemioterapią, w zależności od wybranych parametrów laboratoryjnych w chwili rozpoznania.

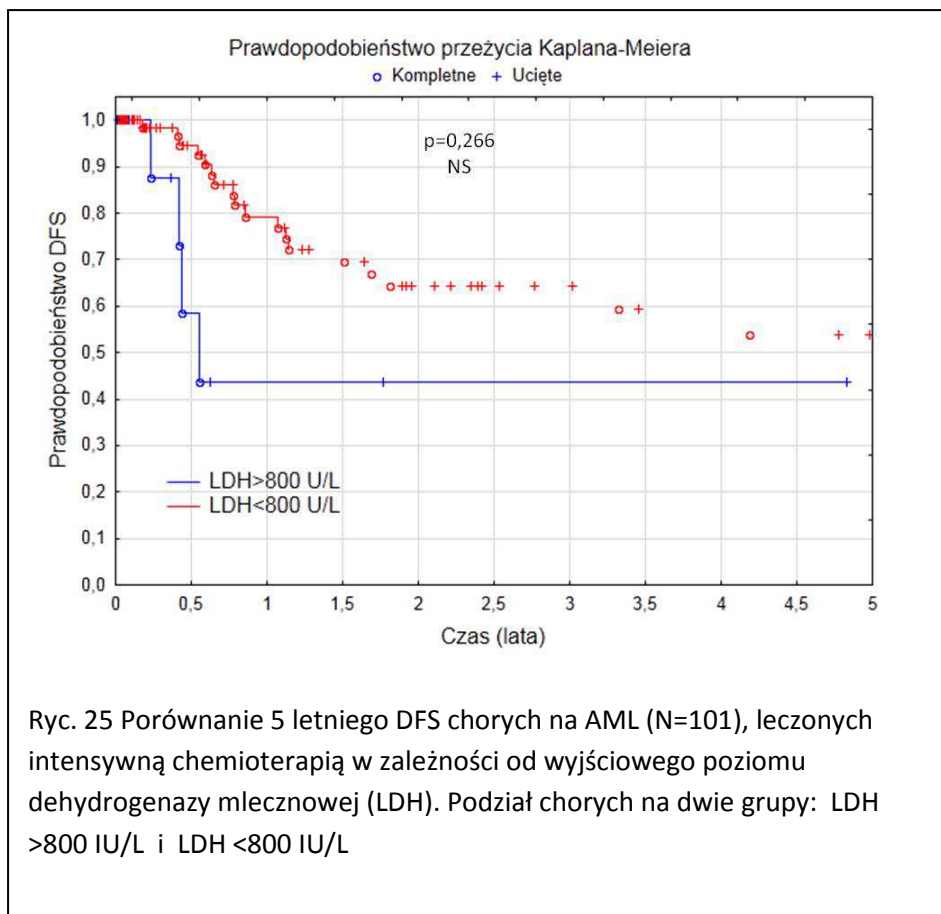
Wskaźniki OS i DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od liczby leukocytów w chwili rozpoznania





Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w chwili rozpoznania



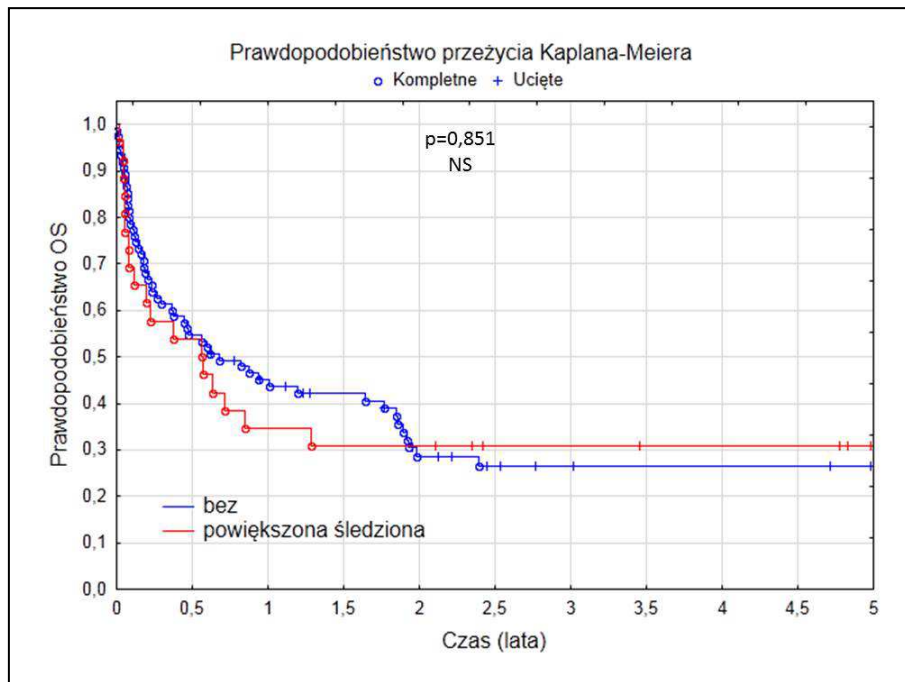


Ryc. 25 Porównanie 5 letniego DFS chorych na AML (N=101), leczonych intensywną chemioterapią w zależności od wyjściowego poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Podział chorych na dwie grupy: LDH >800 IU/L i LDH <800 IU/L

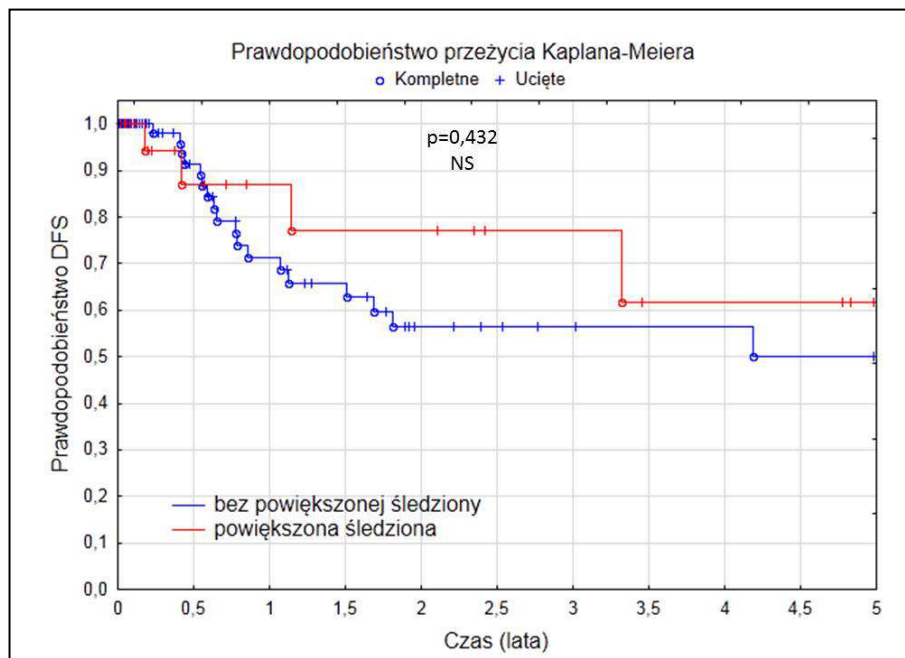
W grupie chorych na AML leczonych intensywną chemioterapią nie stwierdzono wpływu leukocytozy oraz aktywności dehydrogenazy mleczanowej w chwili rozpoznania na wskaźniki 5-letniego przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia (ryc. 22-25).

4.8.C Analiza przeżycia chorych w zależności od obecności organomegalii stwierdzonej w chwili rozpoznania u chorych na AML (N=101) poddanych intensywnej chemioterapii.

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych na AML leczonych intensywną chemioterapią w zależności od obecności powiększenia śledziony w chwili rozpoznania

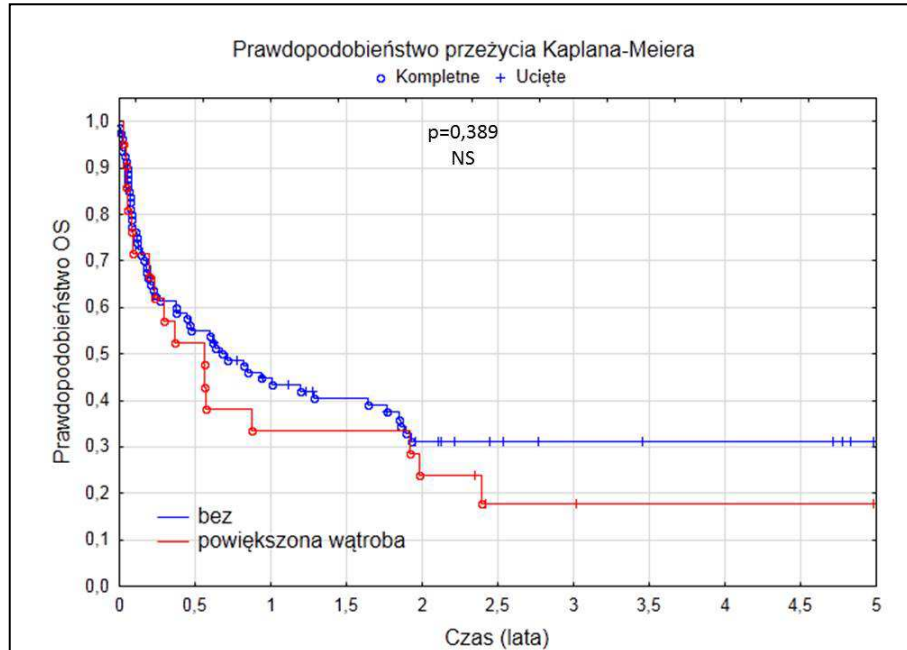


Ryc. 26 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego OS chorych z AML (N=101) w zależności od stwierdzonej splenomegalii

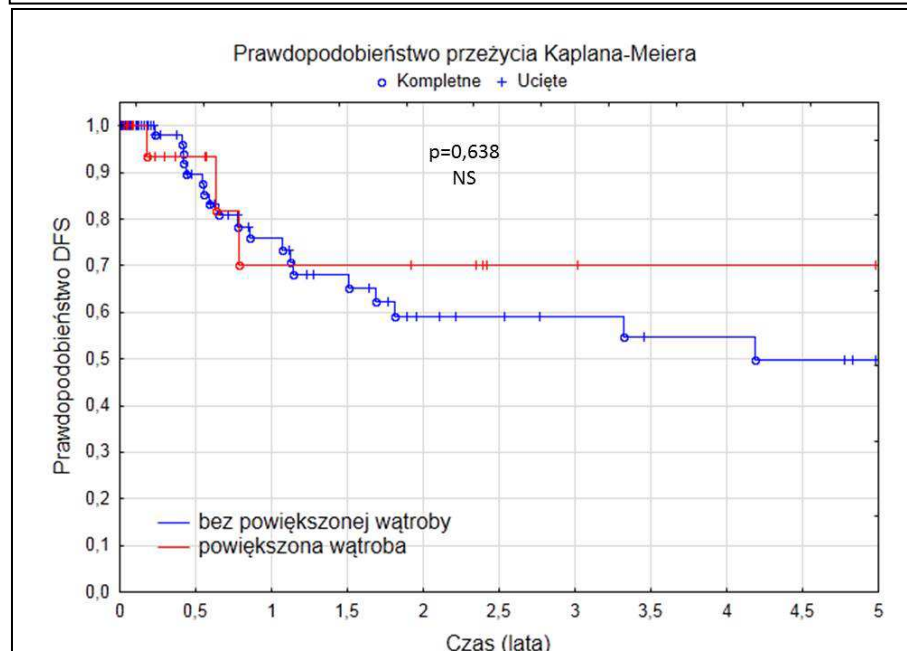


Ryc. 27 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego DFS chorych z AML (N=101) w zależności od stwierdzonej splenomegalii.

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych na AML (N=101), leczonych intensywną chemioterapią w zależności od obecności powiększenia wątroby w chwili rozpoznania

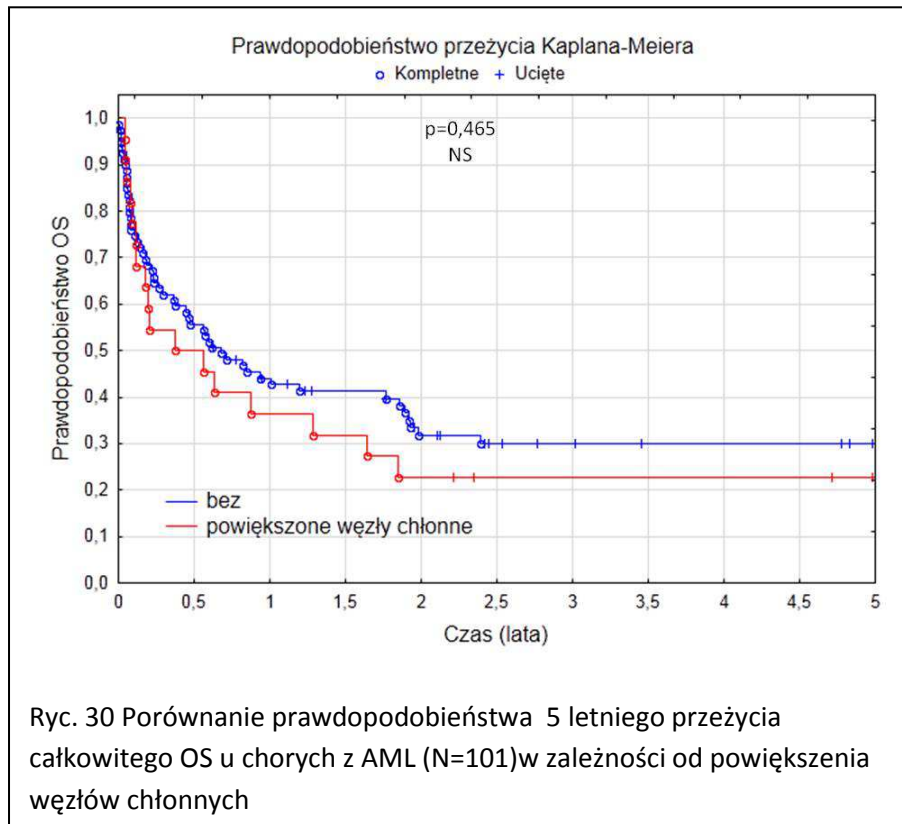


Ryc. 28 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101) w zależności od występowania hepatomegalii w chwili rozpoznania

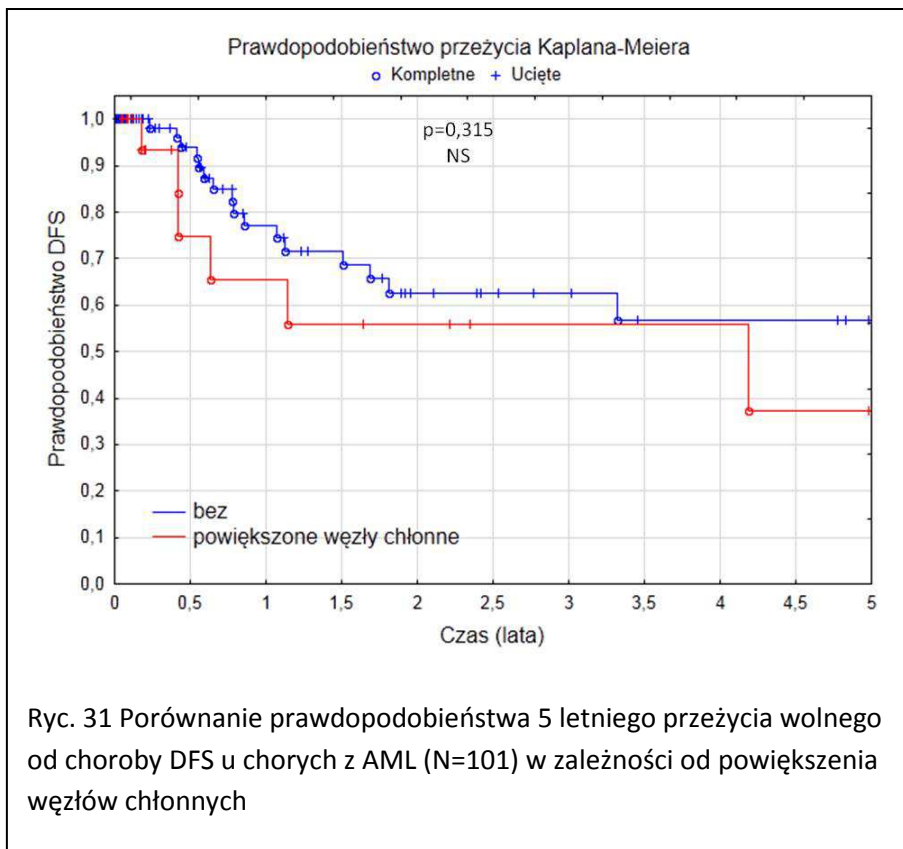


Ryc. 29 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS w zależności od występowania hepatomegalii w chwili rozpoznania

Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od obecności powiększenia węzłów chłonnych w chwili rozpoznania



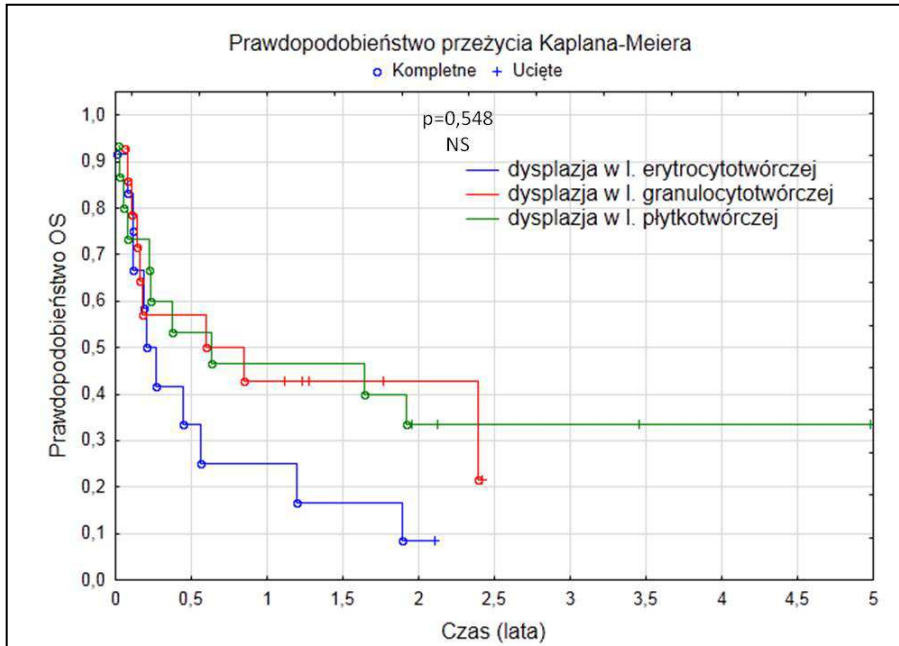
Ryc. 30 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS u chorych z AML (N=101)w zależności od powiększenia węzłów chłonnych



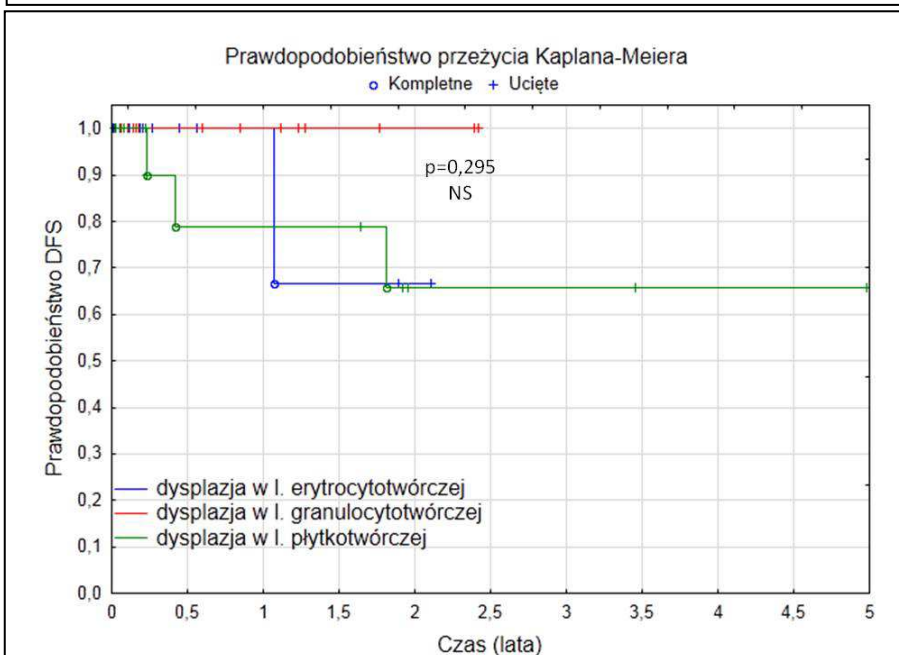
W badanej grupie chorych obecność powiększenia narządów w chwili rozpoznania (śledziona, wątroby i węzłów chłonnych) nie wpływała na wyniki 5-letniego całkowitego przeżycia oraz przeżycia wolnego od choroby (ryc. 26-31).

4.8.D Analiza przeżycia chorych na AML (N=101) leczonych intensywną chemioterapią w zależności od wybranych parametrów oceny szpiku oraz zmian genetycznych i molekularnych w chwili rozpoznania.

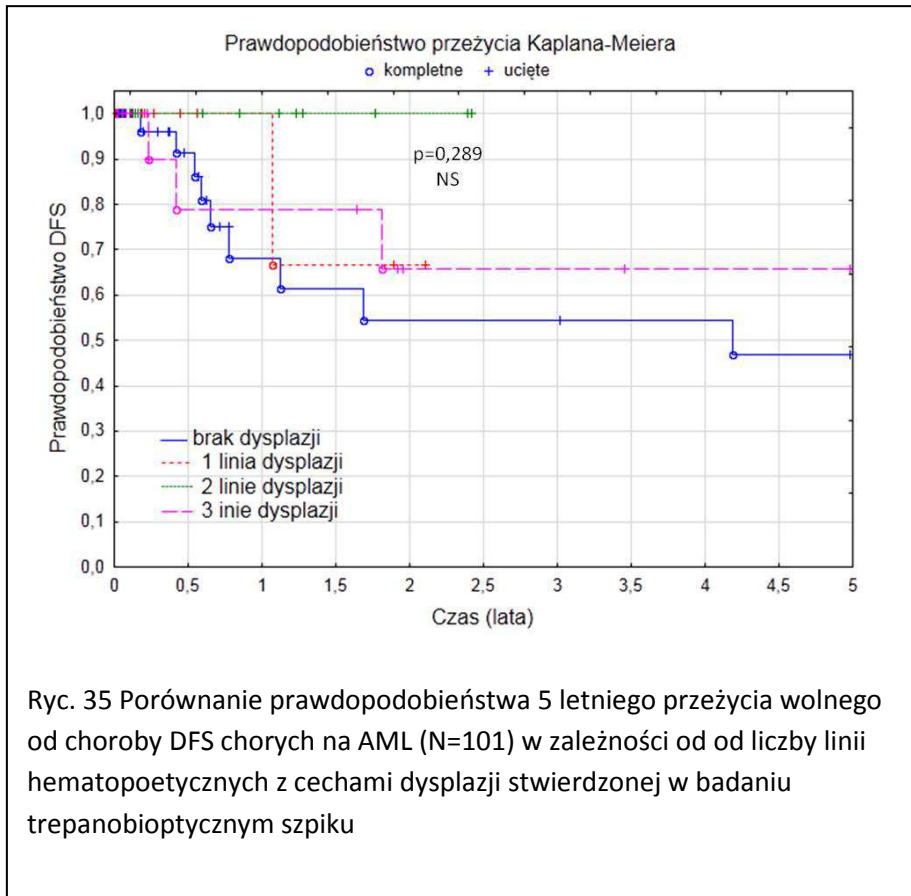
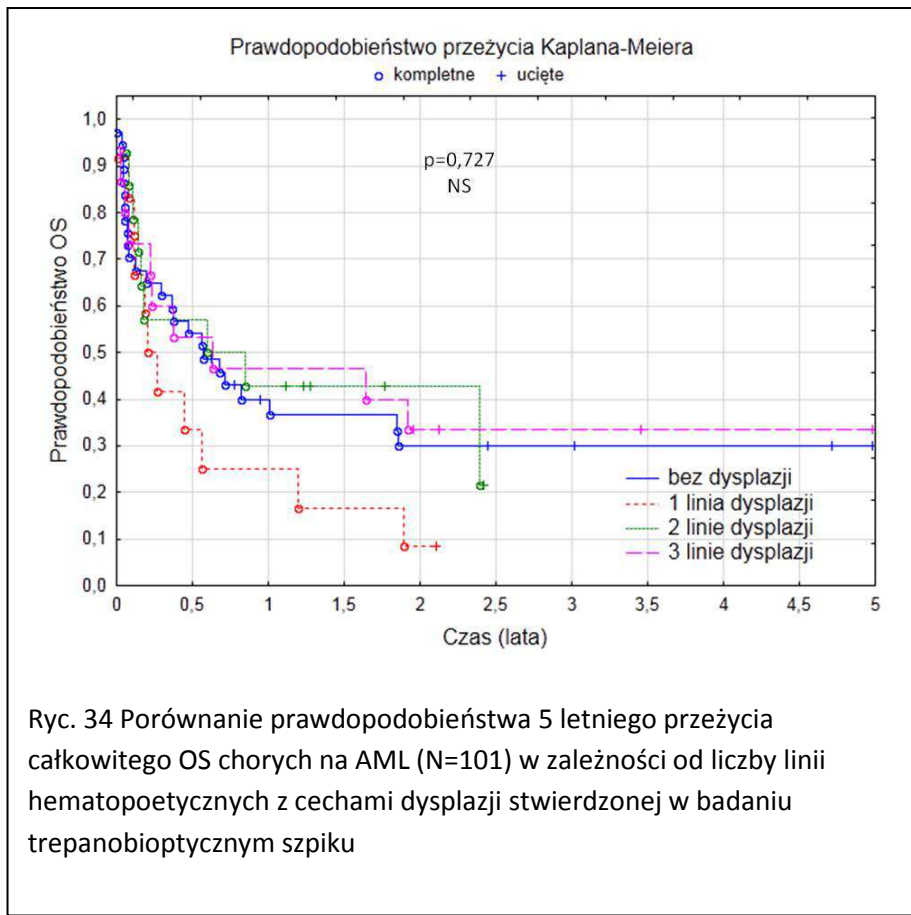
Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od występowania dysplazji w linii granulocytotwórczej, erytrocytotwórczej i płytkotwórczej



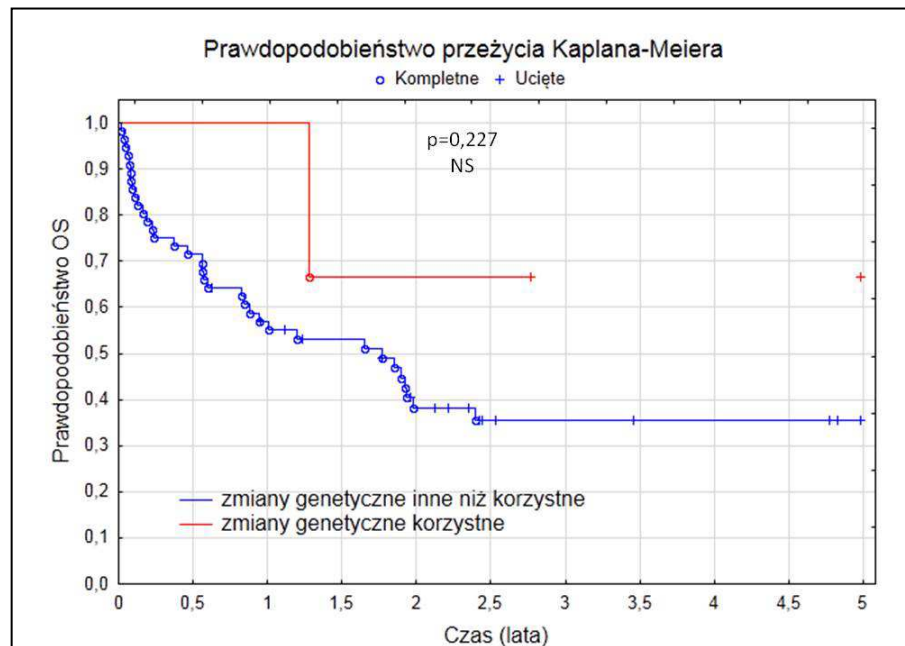
Ryc. 32 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101) w zależności od dysplazji w poszczególnych liniach sznikowch



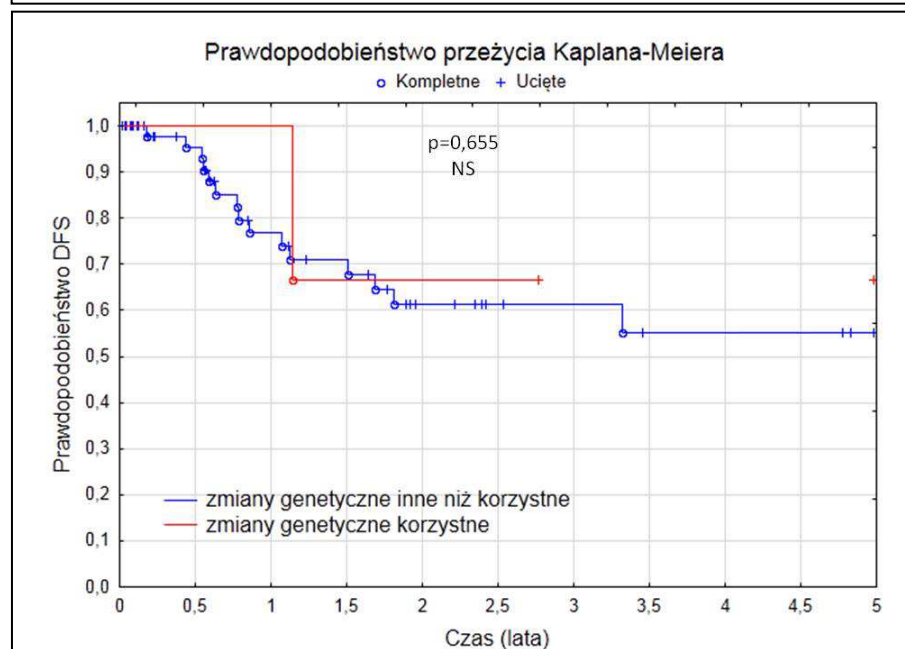
Ryc. 33 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od cech dysplazji w poszczególnych liniach hematopoetycznych stwierdzonych w badaniu trepanobiopcyjnym szpiku



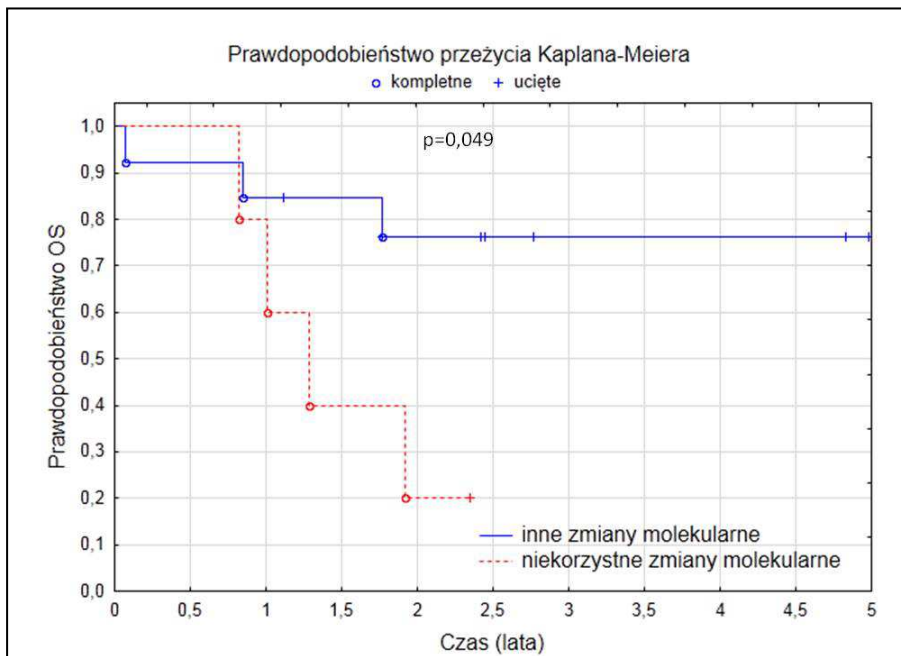
Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego i molekularnego



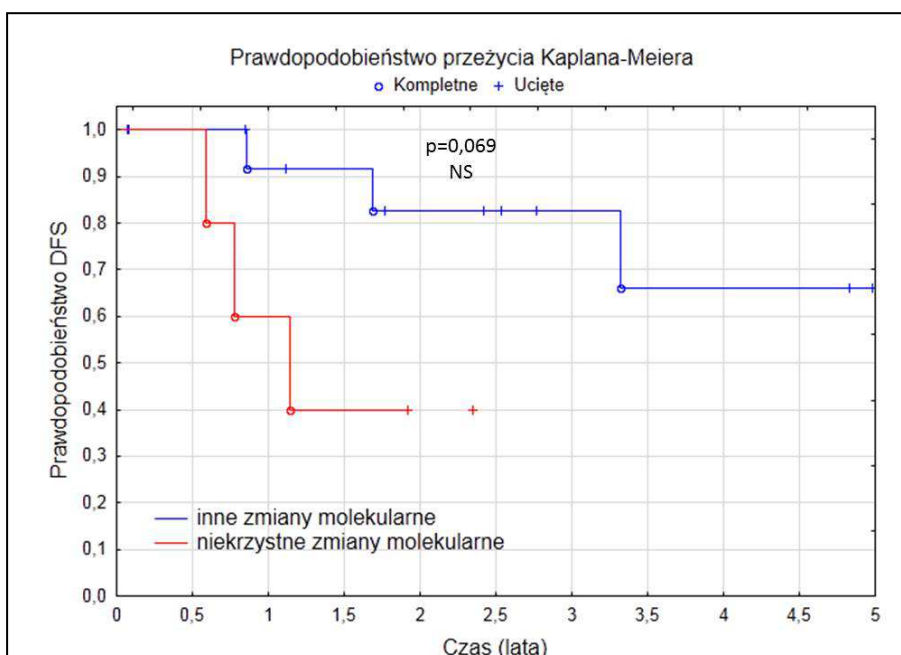
Ryc. 36 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego



Ryc. 37 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od od grupy ryzyka cytogenetycznego



Ryc. 38 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia całkowitego chorych na AML poniżej 60 roku życia (N=53) w zależności od zmian molekularnych



Ryc. 39 Porównanie prawdopodobieństwa 5 letniego przeżycia wolnego od choroby (DFS) u chorych na AML poniżej 60 roku życia (N=53) leczonych intensywną chemioterapią w zależności od zmian molekularnych.

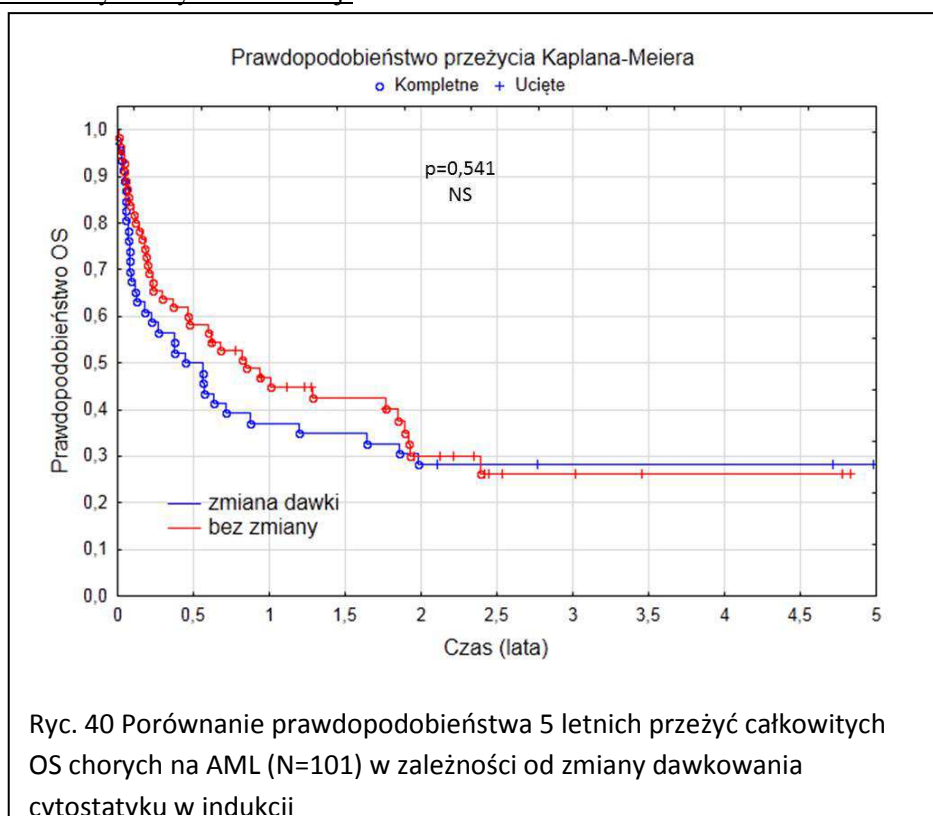
Zaobserwowano, że obecność u chorych obrazu mielodysplazji w zakresie układu granulocytotwórczego oraz erytrocytotwórczego w badaniu trepanobioptycznym szpiku pogarszała wskaźniki 5-letniego OS i DFS, w porównaniu do grupy chorych, u których nie wykazano cech mielodysplazji, jednakże nie wykazano istotności statystycznej tej zależności (ryc. 32-35).

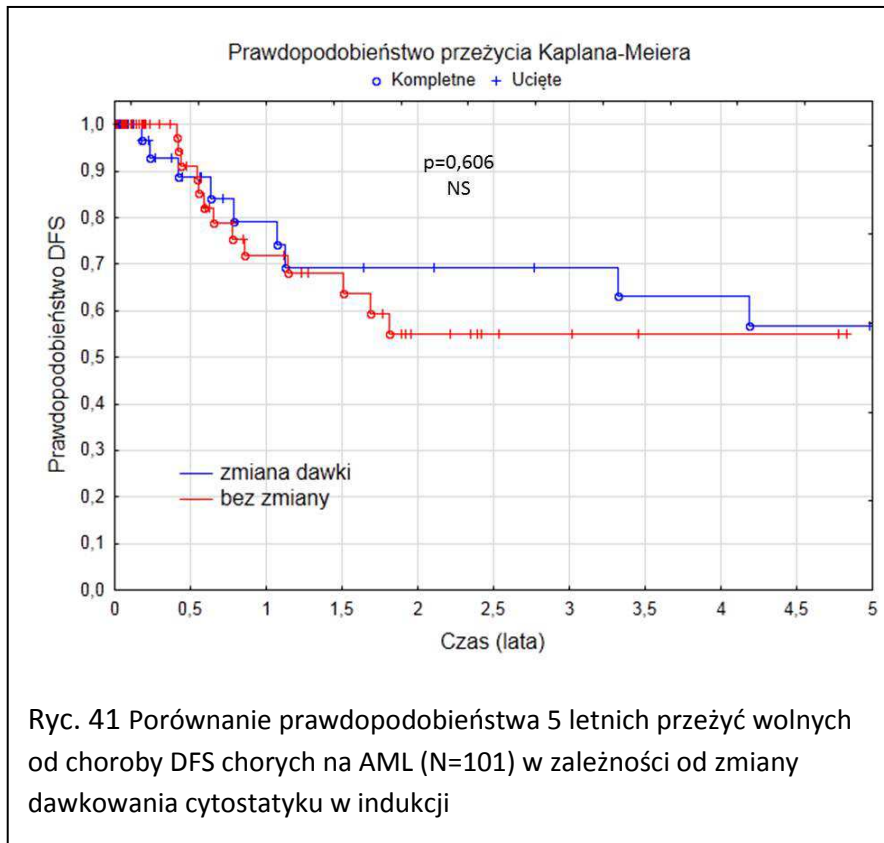
Zaobserwowano trend do poprawy 5-letniego przeżycia całkowitego chorych z korzystnie rokującymi zmianami cygenetycznymi w porównaniu do pozostałych grup ryzyka cytogenetycznego, jednakże nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy wskaźnikami OS w tych grupach ($p=0,27$). Dla przeżycia wolnego od choroby nie stwierdzono podobnej zależności.

Potwierdzono znamiennej zależność OS, DFS od obecności rokowniczo istotnych zmian molekularnych. Stwierdzenie niekorzystnych zmian molekularnych (mutacji FLR3-ITD. lub MLL) obniżało wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego w porównaniu do chorych, u których nie wykazano tych mutacji (5-letni OS odpowiednio 20% i 70%, $p=0,049$) (ryc. 36-39).

4.8.E Analiza przeżycia chorych na AML (N=101) w zależności od zmiany dawkowania cytostatyku w grupie leczonej intensywną chemioterapią.

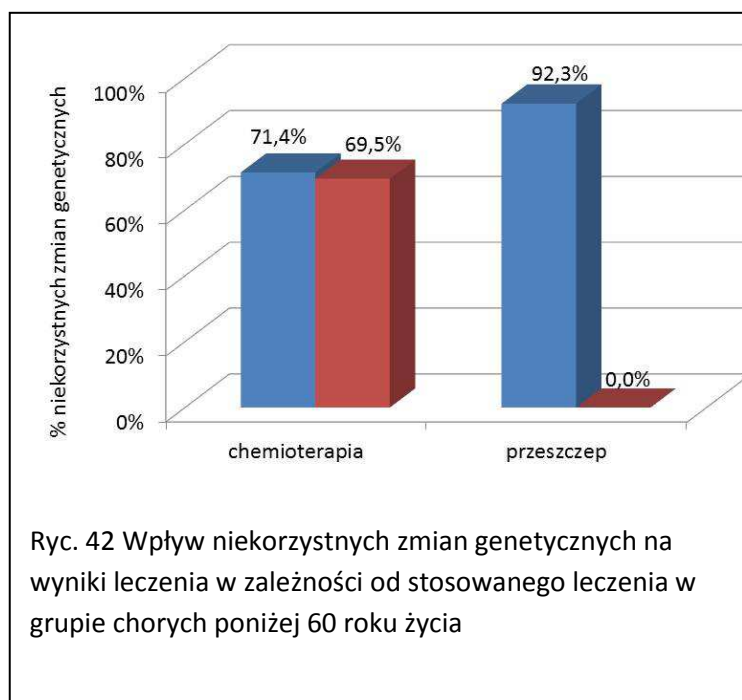
Wskaźniki OS, DFS w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią w zależności od zmiany dawki cytostatyku w indukcji



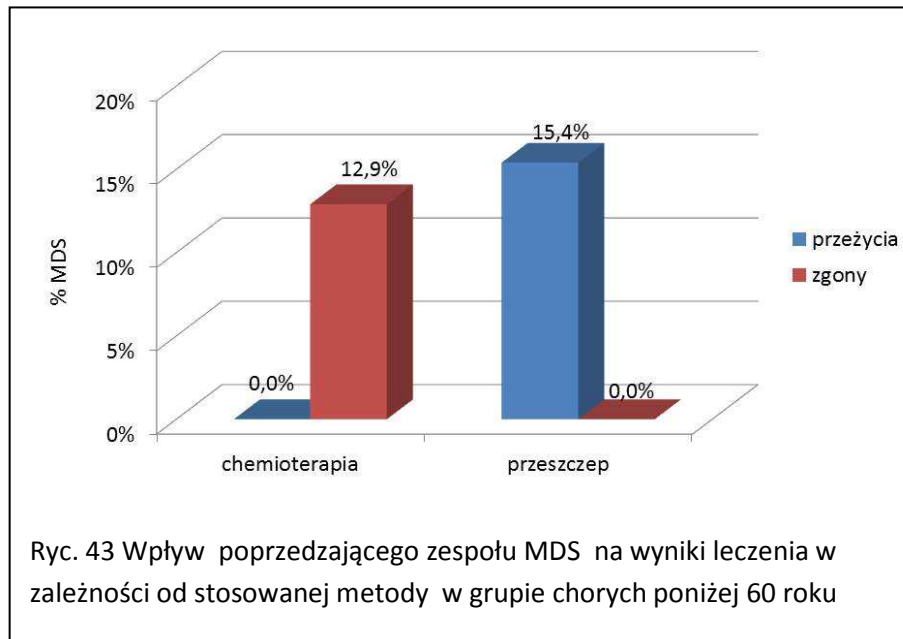


Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia OS oraz przeżycia wolnego od choroby DFS nie wykazywało w ocenianej grupie chorych korelacji ze zmianą dawkowania cytostatyku (ryc. 40, 41).

4.8.F Wpływ leczenia z użyciem przeszczepienia auto i alogenicznego komórek hematopoetycznych na wyniki leczenia u chorych poniżej 60 roku życia zależnie od czynników ryzyka w chwili rozpoznania.

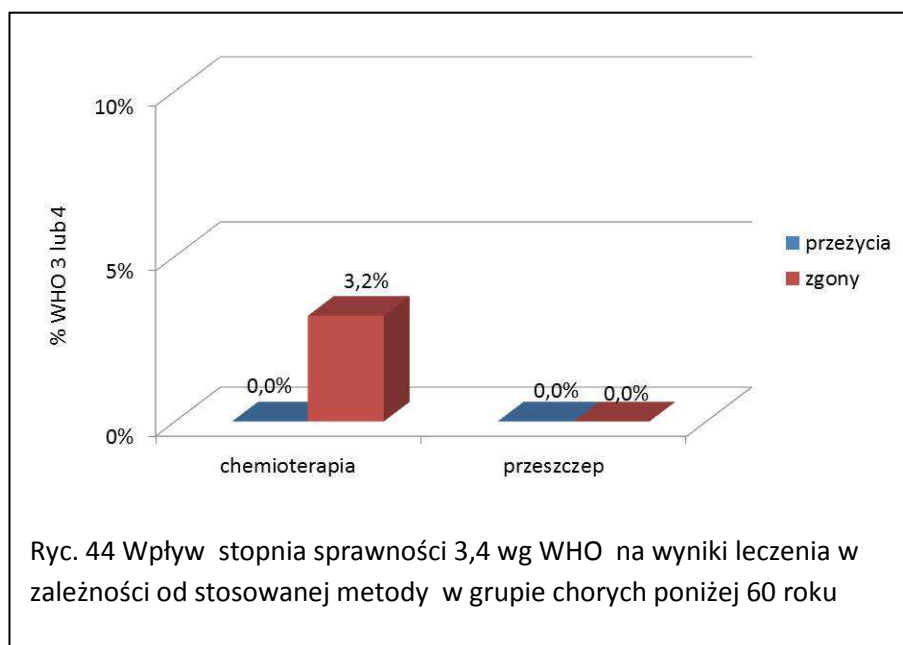


Wykonanie w optymalnym czasie przeszczepienia komórek hematopoetycznych znacznie poprawiło wyniki 5-letniego przeżycia u chorych z niekorzystnie rokującymi zmianami cytogenetycznymi. W grupie pacjentów poddanych przeszczepieniu nie stwierdzono zgonów w okresie 5 letniej obserwacji, u 92% chorych z tej grupy w chwili rozpoznania stwierdzono niekorzystne zmiany cytogenetyczne.



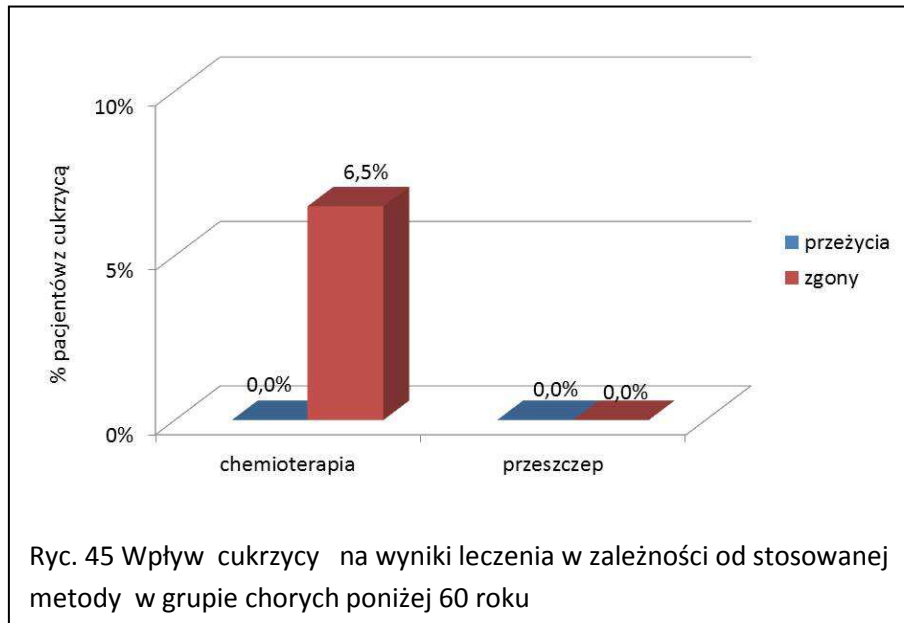
W grupie pacjentów leczonych chemioterapią występowanie poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego wiązało się z niepowodzeniem leczenia. Wśród chorych leczonych chemioterapią, którzy przeżyli w czasie 5 letniej obserwacji nie stwierdzono poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego.

Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu poprzedzający zespół mielodysplastyczny nie pogarszał przeżycia chorych.

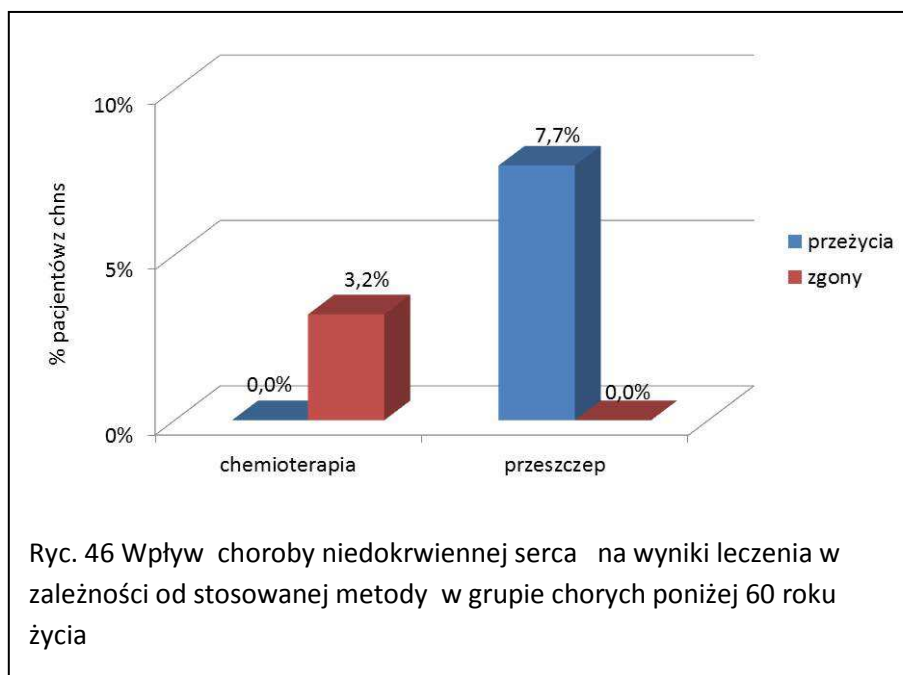


W grupie chorych leczonych chemioterapią 3,2% stanowili pacjenci oceniani wg skali sprawności WHO w stopniu 3 i 4, wszyscy zmarli w czasie 5 letniej obserwacji.

Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek hematopoetycznych nie stwierdzono zgonów w czasie 5 letniej obserwacji, w tej grupie nie było chorych w stopniu 3 i 4 skali sprawności wg WHO.

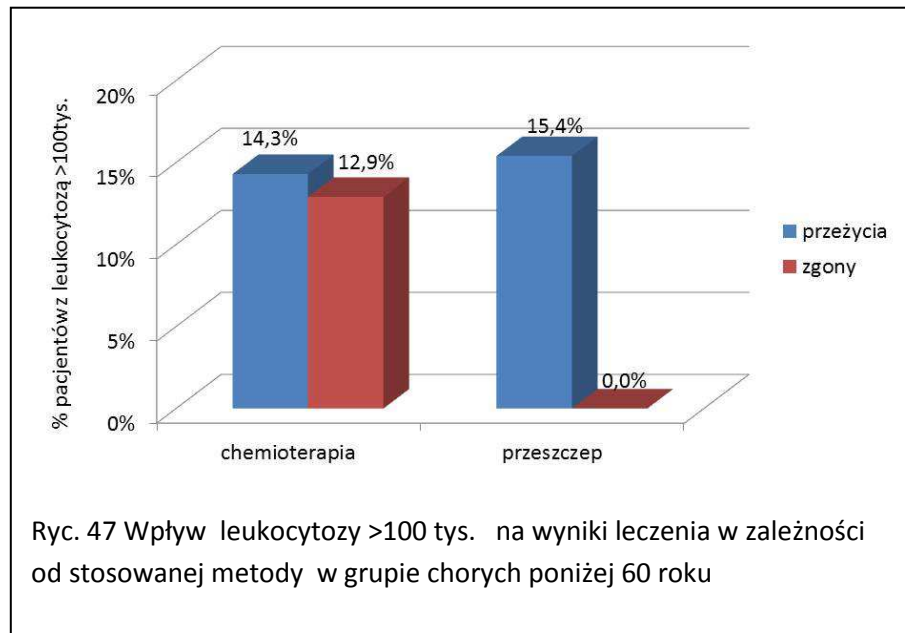


W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odsetek pacjentów z cukrzycą, którzy zmarli w czasie 5-letniej obserwacji wynosił 6,5%. Spośród pacjentów leczonych chemioterapią żaden z chorych z współistniejącą cukrzycą nie przeżył w czasie 5-letniej obserwacji. Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu nie było chorych z współtowarzyszącą cukrzycą.



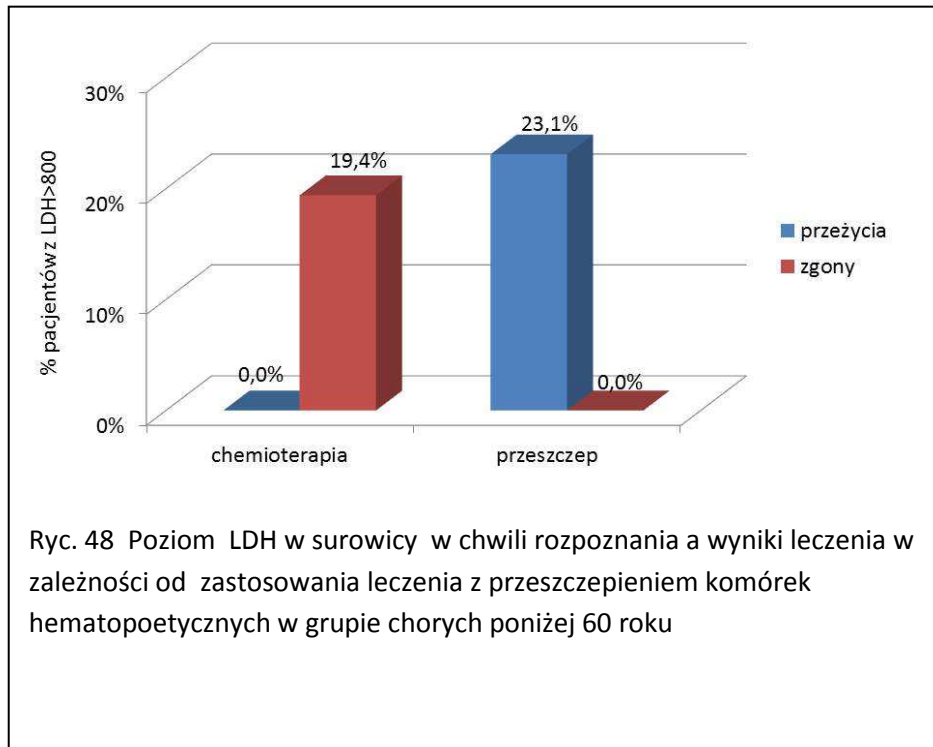
W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odsetek pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, którzy zmarli w czasie 5-letniej obserwacji wynosił 3,2%. Wśród pacjentów leczonych chemioterapią, którzy przeżyli w czasie 5-letniej obserwacji nie było pacjentów z chorobą wieńcową.

Wśród pacjentów poddanych przeszczepieniu komórek hematopoetycznych żaden pacjent nie zmarł w czasie 5-letniej obserwacji, a 7,7% chorych obciążonych było chorobą niedokrwienną mięśnia serca.



W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odsetek pacjentów, u których leukocytoza była większa od 100 tys. był na podobnym poziomie (13-14%) w grupie pacjentów żyjących jak i pacjentów, którzy zmarli w czasie 5-letniej obserwacji.

Wśród pacjentów poddanych przeszczepowi żaden pacjent nie zmarł w czasie 5-letniej obserwacji, a u 15,4% przeżywających leukocytoza była powyżej 100 tys. W grupie pacjentów po przeszczepie nie zaobserwowano negatywnego wpływu niekorzystnych zmian podwyższonej leukocytozy.

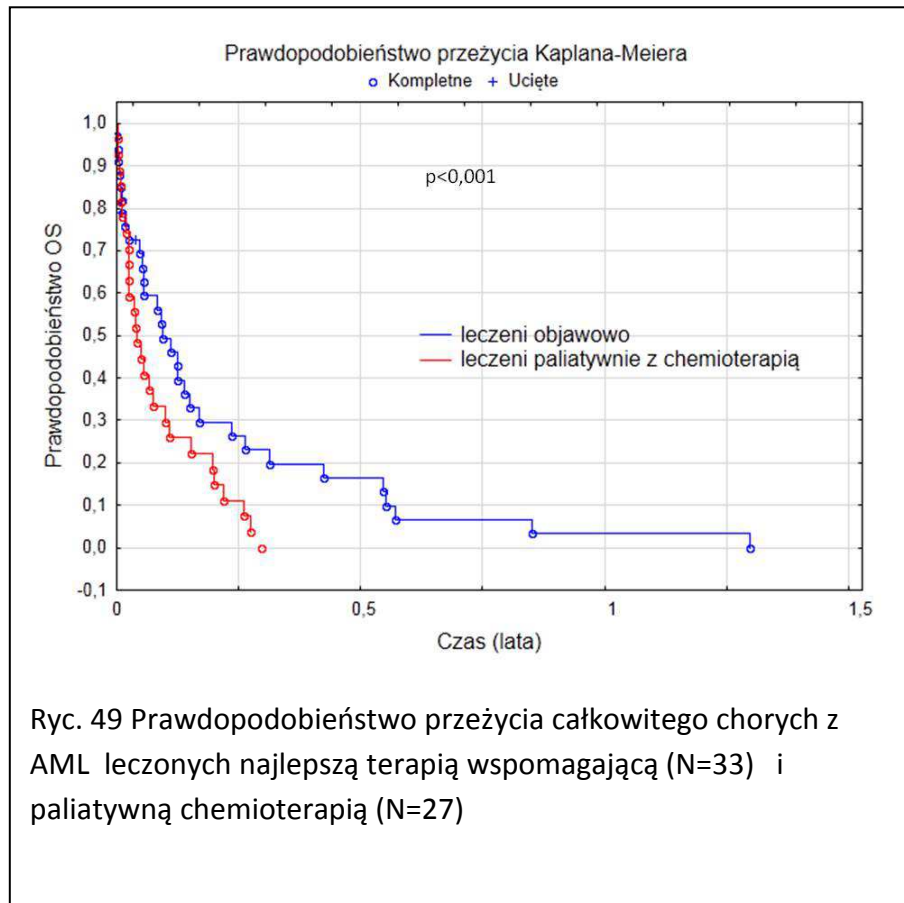


Ryc. 48 Poziom LDH w surowicy w chwili rozpoznania a wyniki leczenia w zależności od zastosowania leczenia z przeszczepieniem komórek hematopoetycznych w grupie chorych poniżej 60 roku

W grupie pacjentów leczonych chemioterapią odsetek pacjentów z wysoką aktywnością LDH >800 IU/l, którzy zmarli w czasie 5-letniej obserwacji wynosił 19,4%. U pacjentów leczonych chemioterapią, którzy przeżyli w czasie 5 letniej obserwacji nie było pacjenta z wysokim wskaźnikiem LDH (ryc. 48).

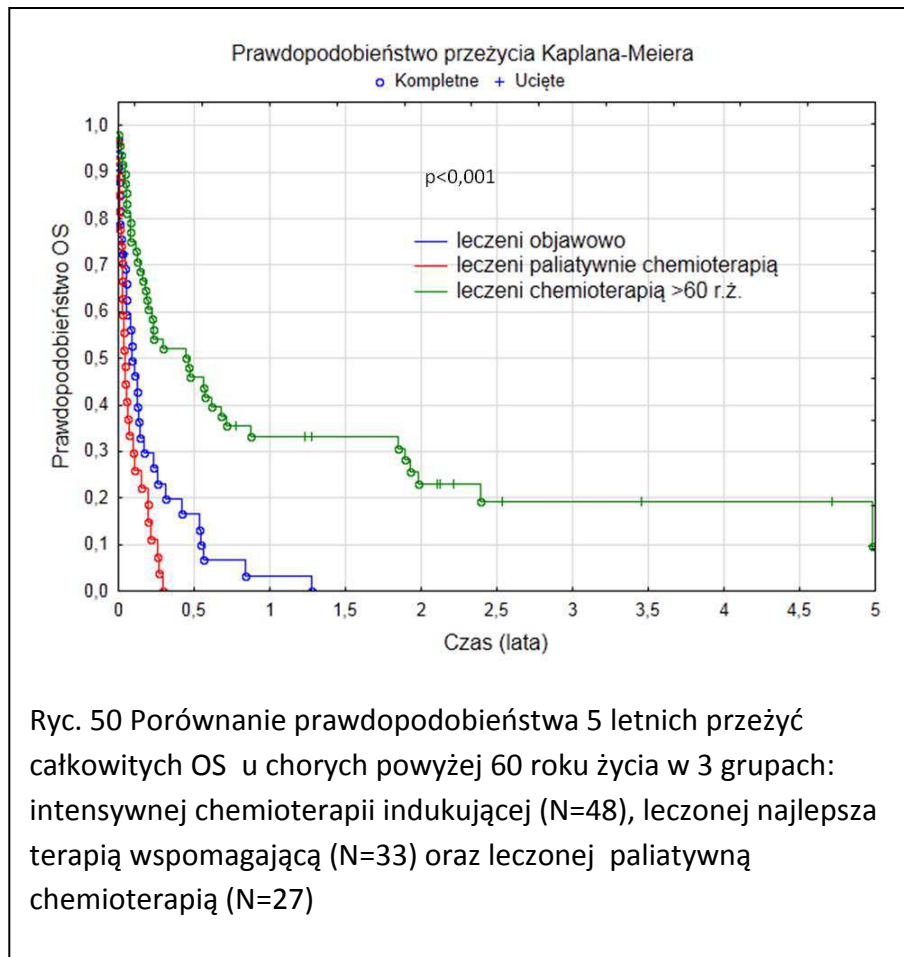
Wśród pacjentów poddanych przeszczepowi żaden pacjent nie zmarł w czasie 5-letniej obserwacji, a u 23,1% przeżywających obserwowano LDH >800 IU/l.

4.9 Wskaźniki OS dla chorych powyżej 60 roku życia leczonych intensywnej chemioterapią oraz chorych kwalifikowanych do obu grup paliatywnych tj. do grupy leczonej wyłącznie objawowo oraz grupy otrzymującej chemioterapię paliatywną



W grupie pacjentów leczonych najlepszą terapią wspomagającą osiągnięto znamienne lepszy wskaźnik przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią paliatywną ($p < 0,001$) (ryc. 49).

5-letnie przeżycie całkowite chorych powyżej 60 roku życia zakwalifikowanych do leczenia intensywną chemioterapią oraz leczonych chemioterapią paliatywną lub najlepszą terapią wspomagającą



W grupie chorych powyżej 60 roku życia najlepszy wskaźnik 5-letniego OS uzyskali chorzy zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią paliatywną lub najlepszą terapią wspomagającą ($p < 0,001$) (ryc. 50).

Tab. XXXVIII Mediana przeżycia chorych z AML leczonych paliatywną chemioterapią oraz chorych powyżej 60 roku życia, leczonych intensywną chemioterapią w zależności od wybranych parametrów klinicznych

Wybrane parametry			Leczeni paliatywną chemioterapią		>60 r.ż. leczeni chemioterapią	
			N	Me przeżycia dni	N	Me przeżycia dni
Ogółem			27	14,5	48	162
60-75 lat			14	24	45	166,5
>75 lat			11	9	3	
bez poprzedzającego MDS			23	13,5	42	107
MDS poprzedzający			4	18	6	206
WHO 1,2 stopień			3		41	190
WHO 3 lub 4 stopień			24	13	7	41,5
bez chorób współtowarzyszących			8	9	0	
1 choroba współtowarzysząca			11	25,5	22	107
2 i więcej chorób współtowarzyszących			8	9	25	162,5
poziom kreatyniny w normie			12	14	32	206
poziom kreatyniny podwyższony			15	12	16	31
leukocyty $<4 \times 10^9/l$			3		21	215,5
leukocyty $4-20 \times 10^9/l$			7	63	6	83
leukocyty $21-100 \times 10^9/l$			8	9	13	85,5
leukocyty $>100 \times 10^9/l$			9	5,5	8	19
płytki krwi $<30 \times 10^9/l$			19	13,5	23	84
płytki krwi $30-50 \times 10^9/l$			4	9	7	78
płytki krwi $51-100 \times 10^9/l$			2		12	310

płytki krwi $>100 \times 10^9/l$			2		6	206
LDH <800 U/L			21	19	45	168
LDH >800 U/L			5	1,5	3	
brak zmian dysplastycznych w trepanobiopsacie szpiku			7	47	16	73
dysplazja w linii erytrocytotórczej			2		7	116
dysplazja w linii granulocytotórczej			4	20	7	61,5
dysplazja w linii płytkotwórczej			1		9	84
komórkowość szpiku w trepanobiopsacie 30-50%			1		9	340
komórkowość szpiku w trepanobiopsacie $>50\%$			12	55	30	64

Tab. XXXIX Liczba dni hospitalizacji, czasów przeżyci obu grup chorych, leczonych paliatywnie

		N	średnia dni	odch. std.	Min dni	Me dni	Max dni	Test M-W (p)
liczba dni hospitalizacji	BSC	33	23,4	24,7	2	17	132	0,136
	paliatywna chemioterapia	27	26,9	20,0	3	22	76	
	Ogół	60	25,0	22,6	2	18,5	132	
czas przeżycia w dniach	BSC	33	70,8	103,0	0	33	467	0,237
	paliatywna chemioterapia	27	31,1	33,6	1	15	107	

	Ogół	60	53,0	81,5	0	20	467	
--	------	----	------	------	---	----	-----	--

Zaobserwowano tendencję do poprawy czasu przeżycia chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą w porównaniu do chorych leczonych z użyciem chemioterapii paliatywnej, liczba dni hospitalizacji w obu grupach chorych była podobna.

Tab. XXXIX a Analiza przyczyn zgonów pacjentów w grupie chorych leczonych paliatywnie

	N	Przyczyna zgonu		p
		hematologiczna	niehematologiczna	
BSC	33	31	2	NS
		94%	6%	
paliatywna chemioterapia	27	27	0	
		100%	0%	
Ogół	60	58	2	

Zgony z przyczyn niehematologicznych zarejestrowano jedynie w grupie leczonej objawowo bez statystycznej istotności w porównaniu z grupą leczoną chemioterapią paliatywną.

5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

W niniejszej pracy dokonano analizy wyników leczenia 161 chorych na ostrą białaczkę szpikową hospitalizowanych w okresie pomiędzy 2005 a 2011 rokiem, w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych w Krakowie. Chorych podzielono na grupy w zależności od intensywności stosowanej chemioterapii: 101 chorych wyczerpało protokół intensywnej chemioterapii wg PALG, u 60 chorych stosowano postępowanie, zdefiniowane jako paliatywne bez intencji uzyskania całkowitej remisji, a jedynie przedłużenia czasu całkowitego przeżycia.

W obrębie tej ostatniej grupy chorych dokonano podziału na podgrupę leczoną najlepszą terapią wspomagającą (n=33) oraz chemioterapią cytoredukcją z zastosowaniem doustnych cytostatyków (hydroksymocznik, 6-merkaptopuryna) lub małymi dawkami arabinozydu cytozyny (n=27).

Liczba nowych zachorowań na AML w poszczególnych latach była podobna i wynosiła od 19 do 27 przypadków/rok (ryc. 1). W okresie 2005-2011, 66% wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem stanowili chorzy powyżej 60 roku życia, odpowiednio w kolejnych latach: 46% (2005), 72% (2006), 68% (2007), 72% (2008), 66% (2009), 70% (2010) oraz 66% (2011). Według rejestru prowadzonego przez IHiT, chorzy powyżej 60 roku życia w latach 2004-2006 stanowili 53-55% wszystkich chorych z AML [93]. W okresie obserwacji zwiększała się pula chorych powyżej 60 roku życia kwalifikowanych do chemioterapii, stanowiąc 20% (2005), 25% (2006), 64% (2007), 80% (2008), 61% (2009), 43% (2010) oraz 50% (2011) wszystkich chorych powyżej 60 roku życia

W pracy poddano analizie dane demograficzne grup chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz terapią paliatywną. Wśród chorych leczonych intensywną chemioterapią przeważały kobiety, stanowiąc w grupie poniżej i powyżej 60 roku życia odpowiednio 59% i 52%. Wśród chorych leczonych paliatywnie stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1:1. Stwierdzona przewaga zachorowań kobiet nie odpowiada danym z rejestrów innych krajów. W rejestrach brytyjskim i amerykańskim SEER (*Surveillance, Epidemiology and Results*) prowadzonym przez National Cancer Institute odnotowuje się więcej przypadków zachorowań na ostrą białaczkę szpikową

wśród mężczyzn [119]. Dane demograficzne ze Szwecji, podobnie jak z USA wykazują częstsze zachorowania wśród mężczyzn w wieku do 65 roku życia (w USA 1,07; w Szwecji 1,03). Rejestr brytyjski odnotowuje większą zachorowalność wśród mężczyzn [8]. Ta różnica może być wynikiem odmiennej struktury demograficznej Polski, w której w przedziale wieku powyżej 44 roku życia odnotowuje się narastającą z wiekiem przewagę liczebną kobiet. Kobiety powyżej 44 roku życia wg danych demograficznych stanowią 52% [48].

W zakresie wieku chorych średnia dla grupy młodszej leczonej chemioterapią wynosiła 45 lat, w grupie starszej niż 68 lat (Tab. X). Mediana dla grupy młodszej wynosząca 48 lat wskazuje, iż większość chorych stanowili pacjenci w średnim i starszym wieku. W grupie chorych leczonych paliatywnie (z zastosowaniem najlepszej terapii wspomagającej i paliatywnej chemioterapii) średnia wieku w obu podgrupach wynosiła odpowiednio: 70 i 72 lata (Tab. XII). W obu grupach wiekowych zachorowania dotyczyły częściej mieszkańców miast: 58% w grupie otrzymującej chemioterapię i 66% w przypadku grupy leczonej paliatywnie. Mieszkańcy wsi stanowili 33% grupy leczonej paliatywną chemoterapią oraz 41% leczonej objawowo. Proporcje te odpowiadają danym statystycznym, wg których tereny wiejskie w Polsce zamieszkuje 39,3%, natomiast miejskie 60,7% ogółu mieszkańców Polski [48]. Pod względem wykształcenia najliczniejszą grupę poddaną chemioterapii stanowili chorzy z wykształceniem średnim. W grupie leczonej chemioterapią paliatywną 48% stanowili chorzy ze średnim wykształceniem, w leczeniu objawowym dominowali chorzy z wykształceniem podstawowym stanowiąc 52%. Taki rozkład pozwala wnioskować, iż przy wyborze terapii brano pod uwagę konieczność świadomego uczestniczenia i współpracy ze strony chorego w trakcie procesu leczniczego.

Przebycie chemioterapii lub radioterapii z powodu innego nowotworu w wywiadzie stwierdzono głównie w grupie chorych w starszej grupie wiekowej zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego. W tej grupie uzyskano obciążający wywiad u 8/60 (13%), a wśród chorych powyżej 60 r.ż. zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii u 4 (8%) chorych oraz 1 (2%) przypadek w grupie młodszej, poniżej 60 roku życia, poddanej chemioterapii (tab. X, XII).

Narażenie na czynniki toksyczne i palenie tytoniu występowało z podobną częstością w obu grupach chorych (zakres 28% - 39% w zależności od grupy).

Poprzedzający zespół mielodysplastyczno/mieloproliferacyjny z podobną częstością stwierdzano w obu grupach chorych leczonych intensywną chemioterapią (odpowiednio u chorych <60 i >60 r.ż.: 11 i 13%), u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego występował odpowiednio u 27% leczonych objawowo i 15% otrzymujących paliatywną chemioterapię.

Występowanie nowotworów wśród członków rodziny odnotowano u chorych leczonych intensywną chemioterapią, objawowo i paliatywną chemioterapią odpowiednio na poziomie 27%, 15% i 30%, nie stwierdzono istotności między poszczególnymi grupami (tab. X, XII)

Dokonano oceny częstości występowania badanej populacji schorzeń współtowarzyszących wymagających stałego leczenia lub hospitalizacji: cukrzycy, choroby wieńcowej, przebytego wirusowego zapalenia wątroby (dodatnie markery wirusowe procesu zapalnego) oraz chorób tarczycy. W grupie zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego częściej występowała cukrzyca (u 18% w grupie leczonej objawowo i w 29% u chorych leczonych chemioterapią paliatywną) w porównaniu do chorych leczonych intensywną chemioterapią (<60 r.ż. i >60 r.ż. odpowiednio 4 i 10%). Chorzy leczeni paliatywnie częściej leczeni byli z powodu choroby wieńcowej (49% chorych leczonych objawowo i 63% leczonych paliatywną chemioterapią) w porównaniu do chorych zakwalifikowanych do intensywnego leczenia (<60 r.ż. i >60 r.ż. odpowiednio 4 i 19%) (Tab. X, XII).

Infekcję w chwili rozpoznania stwierdzono w grupie leczonych intensywną chemioterapią odpowiednio u 45% chorych <60 r.ż. i u 26% >60 r.ż.

Podobną częstość występowania infekcji stwierdzono u chorych zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego (u 36% leczonych objawowo i 37% leczonych chemioterapią paliatywną). W analizowanych grupach chorych nie wykazano wpływu infekcji w chwili rozpoznania na przeżycie całkowite.

Chorzy poniżej 60 roku życia byli diagnozowani w krótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów w porównaniu z chorymi w starszym wieku (bliski istotności $p=0,061$). W grupie chorych powyżej 60 roku życia występujące choroby współtowarzyszące często maskowały objawy związane z ostrą białaczką, prowadząc do opóźnienia procesu diagnostycznego.

Podstawowym kryterium kwalifikacji chorego do leczenia intensywnego lub paliatywnego był stopień sprawności oceniany wg skali WHO/ECOG (tab. X, XII). Pacjenci w stopniu 0-2 wg WHO kwalifikowni byli do leczenia chemioterapią intensywną wg Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek. Pacjenci w stopniu 3- 4 wg WHO stanowili 78% grupy chorych zakwalifikowanych do terapii paliatywnej. 13 (8%) pacjentów w stopniu 0-2 wg oceny WHO/ECOG odmówiło chemioterapii dożylniej i otrzymało leczenie objawowe, względnie chemioterapię paliatywną.

W grupie chorych poniżej 60 r.ż. leczonej chemioterapią tylko jeden pacjent otrzymał ocenę 3 wg WHO/ECOG. Stan pozostałych chorych odpowiadał stopniom 0-2 wg WHO/ECOG, w tym 31 (59%) otrzymało ocenę 2 wg WHO/ECOG.

W grupie >60 roku życia 38 (79%) chorych otrzymało ocenę 0-2 wg WHO/ECOG, spełniając kryteria kwalifikacyjne do intensywnej chemioterapii, pozostali chorzy - 10/48 (21%) w stanie sprawności 3 i 4 stopnia wg WHO/ECOG zostali poddani indywidualnej ocenie i zakwalifikowani do chemioterapii .

Oceniano częstość poszczególnych podtypów AML wg klasyfikacji FAB, u chorych <60 r.ż. najczęściej stwierdzano AML-M1, M4, i M2 odpowiednio u 34, 25 i 21% chorych, natomiast w grupie chorych >60 r.ż. stwierdzono: AML-M0 i M4 odpowiednio w obu przypadkach po 27% oraz M1 i M5 odpowiednio w obu przypadkach po 17% chorych (tab. XI).

W grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego podtyp wg FAB oceniono jedynie dla 33 pacjentów w tym: AML-M4 (37%), M1 (27%), M0 (17%), M2 (17%) (tab. XIII).

W grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią dla obu przedziałów wieku <60 i >60 r.ż nie wykazano istotnych różnic w parametrach morfologii krwi obwodowej w chwili rozpoznania, z wyjątkiem istotnie niższej liczby krwinek

czerwonych u chorych poniżej 60 roku życia ($p=0,041$) (tab. XIV). W grupie chorych leczonych chemioterapią paliatywną stwierdzono istotnie wyższą wyjściową liczbę leukocytów w porównaniu z grupą chorych leczonych jedynie objawowo 91 vs $44 \times 10^9 /\mu\text{l}$ ($p=0,003$) (tab. XVIII).

Do analizy porównawczej wybrano podstawowe wskaźniki biochemiczne funkcji nerek i wątroby, układu hemostazy, oraz proste wskaźniki zaawansowania procesu nowotworowego (OB, LDH) oceniane wyjściowo. W obu grupach wiekowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie badanych wskaźników z wyjątkiem parametrów funkcji nerek, które były znamienne nieprawidłowo podwyższone w grupie chorych powyżej 60 r.ż. (tab. XXI).

Nieprawidłowe wyjściowe wskaźniki funkcji nerek stwierdzano częściej u chorych kwalifikowanych do leczenia objawowego (56%) chorych.

W grupie chorych <60 r.ż kwalifikowanych do intensywnej chemioterapii nieprawidłowe wskaźniki funkcji nerek stwierdzono tylko u 13% chorych.

Zaburzenia układu hemostazy pod postacią skazy typu osoczowego występowały z podobną częstością w obu grupach wiekowych chorych kwalifikowanych do intensywnej chemioterapii (tab. XVI).

W grupie chorych leczonych paliatywnie zaburzenia krzepnięcia typu osoczowego występowały u 33% leczonych objawowo i 44% chorych leczonych paliatywną chemioterapią (tab. XX).

W grupie pacjentów leczonych paliatywnie częściej stwierdzano obniżenie poziomu białka całkowitego i albumin (u 39% chorych leczonych objawowo i 44% paliatywną chemioterapią) (tab. XX).

Wskaźniki zaawansowania procesu nowotworowego (OB, LDH) miały podobne wartości w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią oraz leczonych paliatywnie (tab. XV, XIX).

Ocenę wielkości śledziony, wątroby oraz węzłów chłonnych przeprowadzono każdorazowo w oparciu o badanie fizykalne, ultrasonograficzne oraz w wybranych przypadkach ocenę w tomografii komputerowej.

Wśród chorych zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego częstość występowania organomegalii była podobna w populacji chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą i paliatywną chemioterapią (tab. XXIa, XXIIa).

W grupach chorych leczonych chemioterapią poniżej i powyżej 60 roku życia powiększenie śledziona, powiększenie węzłów chłonnych oraz powiększenie wątroby stwierdzano u podobnego odsetka chorych.

Zajęcie centralnego systemu nerwowego rozpoznawano w chwili diagnozy rzadko, co potwierdzają dane z piśmiennictwa (zajęcie CSN u chorych na AML stwierdza w chwili diagnozy około 3-7% chorych) [111]. W opisywanej grupie chorych poddanych chemioterapii zajęcie CSN potwierdzono u 2% w grupie poniżej 60 roku życia, a u 4% w grupie starszej (tab. XXIIb). Wśród chorych leczonych paliatywnie zajęcie CSN występowało nieco częściej, do 10% (tab. XXIIb).

Porównano wyniki procentowego udziału komórek blastycznych w szpiku uzyskane w oparciu o ocenę immunofenotypu komórek blastycznych w cytometrze przepływowym szpiku i na podstawie badania histopatologicznego szpiku, uzyskano porównywalne wartości porównywalne z danymi z piśmiennictwa (tab. XXIIIa, XXIVa) [97, 107].

Komórkowość szpiku oceniano w badaniu trepanobiopsyjnym u 71% chorych, średnie wartości wynosiły od 80-90% u chorych poniżej 60 roku życia.

W grupie chorych starszych leczonych objawowo występowała częściej obniżona komórkowość szpiku (30-15% normy przyjętej dla wieku). U chorych leczonych chemioterapią paliatywną średnie wartości komórkowości szpiku były wysokie: średnio 80%, (mediana 90%), co może mieć związek z częstszym występowaniem poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego w tej grupie chorych.

Analizie poddano również ocenę histologiczną preparatów szpiku, oceniono obecność i stopień włóknienia szpiku towarzyszący naciekowi komórek blastycznych. U chorych poddanych chemioterapii poniżej 60 i powyżej 60 roku życia 3, 4 stopień włóknienia stwierdzono u 5% chorych. W grupie chorych leczonych chemioterapią paliatywną włóknienie 3-4 stopnia potwierdzono u 5% chorych, w grupie leczonej objawowo w 8% przypadków (tab. XXIIIc, XXIVc).

Towarzyszące proliferacji zmiany dysplastyczne w szpiku dotyczyły częściej chorych powyżej 60 r.z. i dotyczyły układu płytkotwórczego u 41% chorych leczonych objawowo i u 23% leczonych intensywną chemioterapią, granulocytotwórczego u 29% chorych leczonych chemioterapią paliatywną oraz układu czerwonych u 23% chorych leczonych objawowo (tab. XXIIIb, XXIVb).

Ocenę cytogenetyczną metodą prążkową przeprowadzono ogółem u 77% chorych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii oraz u 16% chorych leczonych paliatywnie. W grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią badanie cytogenetyczne wykonano u 85% chorych poniżej 60 roku życia oraz u 69% pacjentów powyżej 60 roku życia (tab. VI).

Jak wynika z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych badania cytogenetyczne w Polsce wykonywane są u 56-72% wszystkich chorych, w grupie poniżej 60 roku życia w zakresie 75-85% [93]. W badanych grupach u 15% chorych leczonych chemioterapią poniżej 60 roku życia oraz u 35% chorych leczonych chemioterapią powyżej 60 roku życia z powodu braku podziałów komórkowych nie uzyskano wyniku badania genetycznego. Wśród chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej 60 roku życia 58% chorych należało do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG, 16% chorych charakteryzowało się niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi. U 52% chorych leczonych intensywną chemioterapią powyżej 60 roku życia stwierdzono zmiany cytogenetyczne z grupy ryzyka pośredniego, a u 12% niekorzystne zmiany cytogenetyczne (tab. XXV). Zmiany cytogenetyczne z grupy korzystnego ryzyka w grupie poniżej 60 roku życia wystąpiły u 7% chorych, natomiast powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią nie stwierdzono takich zmian.

Częstość występowania zmian cytogenetycznych kwalifikujących chorych do grup ryzyka cytogenetycznego w materiale własnym jest porównywalna z danymi z piśmiennictwa. Dane z analiz wielośrodkowych cytowane przez K. Mrózka wskazują, iż u 55% dorosłych chorych na ostre białaczki szpikowe stwierdza się aberracje chromosomalne, w pozostałych przypadkach mamy do czynienia z prawidłowym kariotypem komórek blastycznych [80]. Wg raportu grupy CALGB (Cancer and Leukemia Group B) prawidłowy kariotyp występuje u 44%, wg raportu MRC (Medical

Research Council) u 47% zaś wg raportu grupy SWOG/ECOG (Southwest Oncology Group /Eastern Cooperative Group) u 40% chorych na AML [80].

Badanie molekularne w kierunku niekorzystnie rokujących zmian FLT3-ITD i MLL wykonano u około 50% chorych poniżej 60 roku życia.

Obecność mutacji FLT3-ITD stwierdzono u 5/18 (28%) badanych z grupy chorych poniżej 60 roku życia (tab. XXVI). W grupie chorych powyżej 60 roku życia poddanych chemioterapii oceny dokonano w 2 przypadkach. W grupie chorych leczonych paliatywnie nie wykonywano badań molekularnych.

Ocenie poddano powikłania hematologiczne i niehematologiczne w okresie leczenia indukującego i konsolidującego. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3 i 4 wg WHO w obu grupach chorych poniżej i powyżej 60 roku życia występowała z podobną częstością odpowiednio u 96% chorych (tab. XXVIIIb) oraz u 89,5% (tab. XXVIIIc).

Wczesną ocenę klirensu komórek blastycznych przeprowadzono w 6 dobie chemioterapii indukującej u 50% chorych leczonych intensywną chemioterapią. Obecność powyżej 5% komórek blastycznych stwierdzono u 26% chorych poniżej 60 r.ż. oraz u 28% chorych powyżej 60 r.ż. (tab. XXVIIIa). Należy jednak podkreślić, iż oceny dokonywano na podstawie analizy mikroskopowej preparatów szpiku nie zaś obiektywną metodą immunofenotypową.

Istotne wydłużenie czasu trwania agranulocytozy po chemioterapii oraz istotnie niższe wartości leukocytów (nadir) w czasie intensywnej chemioterapii wykazano w grupie chorych poniżej 60 roku w porównaniu do chorych powyżej 60 roku życia ($p=0,02$ oraz $p=0,001$) (tab. XXVIIIh).

Nie stwierdzono znamiennych różnic w liczbie dni hospitalizacji w okresie leczenia indukującego w grupie chorych poniżej i powyżej 60 roku życia: odpowiednio średnio 43 i 41 dni. Różnica istotna statystycznie dotyczyła natomiast liczby dni z temperaturą ciała powyżej 38°C w okresie indukcji: w grupie chorych poniżej 60 roku życia średnia wynosiła 15,5 dnia, zaś u chorych powyżej 60 r.ż. 12 dni ($p=0,008$). Obie grupy nie wykazywały różnic w zakresie liczby dni antybiotykoterapii oraz liczby przetoczonych jednostek preparatów krwiopochodnych.

Krótszy okres trwania aplazji szpiku po chemioterapii indukującej oraz obserwowana niższa toksyczność hematologiczna w grupie chorych powyżej 60 r.ż. mogą wynikać ze stosowania niższych dawek cytostatyków w tej grupie wiekowej.

Przeanalizowano wpływ redukcji przyjętego w protokole dawkowania cytostatyków na różnice w odsetkach uzyskiwanych całkowitych remisji w poszczególnych latach. Najczęściej odstępstwa od dawek należnych dotyczyły okresu 2005-2007 (tab. XXVIII f,g). W grupie poniżej 60 roku życia średnie wartości odstępstw nie przekraczały 8,6% całkowitej należnej dawki antracykliny i 8,4% całkowitej należnej dawki arabinozydu cytozyny. W grupie chorych powyżej 60 roku życia odpowiednie wartości nie przekraczały 6,2% oraz 6% (tab. XXVIII h). Nie wykazano natomiast istotnego wpływu tych odstępstw na prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego w analizowanych grupach chorych (ryc. 40, 41).

Powikłania niehematologiczne oceniane w stopniu 3 i 4 skali toksyczności narządowej wystąpiły z porównywalną częstością w obu grupach wiekowych tj. u 37 (80%) chorych poniżej 60 roku życia oraz u 38 (79%) chorych powyżej 60 roku życia (tab. XXVIII c).

Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema grupami wiekowymi pod względem częstości wczesnych zgonów oraz występowania niewydolności krążenia. W grupie chorych poniżej 60 r. ż. toksyczność śluzówkową w stopniu >2 obserwowano istotnie częściej niż w grupie chorych powyżej 60 r.ż.: 62% vs 35% ($p=0,007$). Neutropeniczne zapalenie jelit występowało u chorych poniżej 60 i powyżej roku życia odpowiednio u 21% i 8% chorych (tab. XXVIII d).

Częstość występowania neutropenicznego zapalenia jelit wg danych z piśmiennictwa ocenia się na około 6,5% [118]. Stwierdzona większa częstość występowania tych objawów na materiale własnym wskazuje na konieczność modyfikacji i intensyfikacji leczenia wspomagającego u chorych ze szczególnym uwzględnieniem profilaktycznej selektywnej dekontaminacji przewodu pokarmowego, właściwej antybiotykoterapii ukierunkowanej wstępными badaniami mikrobiologicznymi oraz stosowania diety niskomikrobiologicznej.

Całkowite żywienie pozajelitowe stosowano częściej u chorych młodszych: 19% vs 8% u pacjentów starszych. Substytucję immunoglobulin otrzymało 34% chorych młodszych oraz 8% chorych powyżej 60 roku życia. Czynniki wzrostu granulocytów wzrostu zastosowano jedynie u 7 (13%) chorych młodszych i 9 (18%) w grupie powyżej 60 r.ż. (tab. XXVIIIe).

Ocenie poddano także leczenie konsolidujące, prowadzone u chorych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii. Toksyczność hematologiczna w stopniu 3 i 4 wg WHO wystąpiła odpowiednio u 75% i 88% chorych w okresie konsolidacji (tab. XXIXa). Powikłania niehematologiczne stopnia 3 i 4 wystąpiły w 1 i 2 cyklu konsolidacji u 21 i 24% chorych (tab. XXIXc). Odpowiednio w 1 i 2 cyklu: zapalenie płuc u 3% i 8% chorych, dekompensacja krążenia u 7% i 8% chorych, neutropeniczne zapalenie jelit u 3,5 i 4 % chorych. Niższa częstość obserwowanych powikłań niehematologicznych w obu okresach konsolidacji świadczy o lepszej tolerancji chemioterapii u chorych, którzy uzyskali remisję hematologiczną i są w dobrym stanie ogólnym przed kwalifikacją do leczenia konsolidującego. Ta obserwacja jest zgodna z danymi z piśmiennictwa [118].

Na podstawie analizy demograficznej stwierdzono, że w okresie 2005-2011 w Oddziale Hematologii 66% chorych leczonych z powodu ostrych białaczek szpikowych stanowili chorzy w wieku powyżej 60 roku życia. Wśród chorych poddanych intensywnej chemioterapii w obu grupach wiekowych przeważały kobiety. Wśród chorych powyżej 60 roku życia częściej potwierdzano wcześniejsze leczenie z użyciem radio lub chemioterapii z powodu innego nowotworu oraz występowanie współtowarzyszącej choroby wieńcowej, w tej grupie wyższy odsetek chorych zakwalifikowano do 3 i 4 stopnia sprawności wg ECOG/WHO.

Wiek zachorowania nie wiązał się z istotną różnicą w zakresie wybranych podstawowych parametrów morfologii. Różnica dotyczyła zaburzeń białkowych i (hipoproteinemii, hipoalbuminemii) nieprawidłowych parametrów funkcji nerek stwierdzonych w grupie chorych powyżej 60 roku życia. U chorych w wieku powyżej 60 roku życia częściej stwierdzano dysplazję w jednej z linii krwiotwórczych w badaniu histopatologicznym szpiku kostnego oraz niekorzystnie rokujące zmiany cytogenetyczne. Różnice istotne statystycznie pomiędzy obiema grupami poddanymi

intensywnej terapii dotyczyły nadiru leukocytów, czasu trwania aplazji oraz liczby dni z gorączką w okresie indukcji a także częstości występowania zapalenia śluzówek. Potwierdzają one większą toksyczność hematologiczną i niehematologiczną wyższych dawek cytostatyków stosowanych u chorych młodszych.

Porównując własne obserwacje z opisanymi przez Appelbauma i wsp. [1], badana w Oddziale Hematologii grupa chorych objęła pacjentów z wyższą liczbą leukocytów odpowiednio w obu grupach wiekowych (mediany: 25 tys./mm³ w grupie poniżej 60 roku życia i 15 tys./mm³ w grupie powyżej 60 roku życia) oraz niższą liczbą płytek krwi (mediana 32 tys./mm³ dla chorych poniżej 60 roku życia i 30 tys./mm³ powyżej 60 roku życia). W badaniach prowadzonych przez Appelbauma mediana dla leukocytów w obu grupach wiekowych wyniosła odpowiednio 18 i 13 tys./mm³, zaś dla płytek krwi odpowiednio 50 i 60 tys./mm³. Wśród ocenianych przez autora parametrów, jak: płeć, rasa, stopień sprawności, parametry morfologii - jedynie liczba leukocytów wykazywała różnicę zależną od wieku. Autor zastrzegł sobie jednak możliwość wpływu na ten parametr wyłączenia z badań klinicznych części chorych starszych z wyższymi wartościami leukocytozy i gorszym stanie ogólnym. To nakazuje pewną ostrożność w interpretowaniu wyników.

W badanej grupie w Oddziale Hematologii przeważali chorzy w starszej grupie wiekowej oraz spełniający kryteria stopnia 3 i 4 skali wg WHO/ECOG, a także z wyższym indeksem chorób współtowarzyszących, czynniki te wpływały na wskaźnik wczesnej śmiertelności w tej populacji chorych, co jest zgodne z danymi wg piśmiennictwa [1].

Analiza objęła ocenę odpowiedzi po indukcji i konsolidacji w grupie chorych powyżej i poniżej 60 roku życia w zależności od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Średni wskaźnik całkowitych remisji w grupie chorych poniżej 60 roku życia wyniósł w całym analizowanym okresie 47%. Wskaźnik całkowitych remisji uzyskiwanych u chorych w wieku poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią rozpoczynających leczenie w kolejnych latach 2005-2011 wykazuje istotną statystycznie poprawę: odpowiednio w roku 2005 i 2011 CR uzyskano u 35% i 57% chorych ($p=0,045$). Obniżeniu uległ wskaźnik niepowodzeń i zgonów.

W grupie chorych powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią średni wskaźnik CR wyniósł 33%. Obserwowano w okresie 2005-2011 poprawę w uzyskiwaniu odsetka całkowitych remisji, spadku liczby zgonów, ale bez znamienności statystycznej (tab. XXX b).

W analizie siedmioletniej poprawa wyników leczenia miała miejsce w okresie 2010-2011, wskaźnik CR w grupie chorych powyżej 60 r.ż leczonych intensywną chemioterapią w roku 2009 wyniósł 25% a w latach 2010 i 2011 odpowiednio 55% i 50%.

Do poprawy wyników leczenia przyczyniło się uruchomienie systemu kontrolowanego nawiewu filtrowanego powietrza w salach inzynswnego nadzoru, stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego zgodnego z obowiązującymi wytycznymi między innymi w odniesieniu do profilaktyki i leczenia powikłań infekcyjnych (wg. ECIL) oraz kształcenie personelu pielęgniarskiego w zakresie opieki nad pacjentem w okresie neutropenii.

Wskaźniki całkowitych remisji u chorych na AML w wieku poniżej 60 roku życia uzyskiwane w badaniach publikowanych przez najważniejsze grupy badawcze (MRC, CLGB, SWOG) wynoszą od 60-80% [26].

Stosowanie intensywnej chemioterapii u chorych powyżej 60 roku życia zakwalifikowanych na podstawie oszacowania ryzyka przy użyciu odpowiednich skal (wg Sorrora, HCT-CI) pozwala na uzyskanie CR u 30-50% chorych [2, 120]. Należy także zaznaczyć, iż w tej grupie ryzyko wystąpienia śmiertelnych powikłań wynosi od 25 do 30% [87].

W badanym materiale w oparciu o model regresji statystycznej, wśród analizowanych czynników mających wpływ na uzyskanie całkowitej remisji w grupie chorych poddanych chemioterapii (101 pacjentów) czynnikiem o istotności statystycznej korelującym z uzyskaniem całkowitej remisji okazał się wiek chorego ($p=0,0116$) oraz klirens komórek blastycznych (poniżej 5%) w ocenie cytologicznej szpiku w 6 dobie chemioterapii ($p=0,003$). Prawdopodobieństwo 5-letniego DFS chorych poniżej 60 i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią wynosiło odpowiednio: 35% i 20%.

Odsetek wczesnych zgonów i niepowodzeń indukcji (brak remisji) wynosił w grupach chorych poniżej 60 i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią odpowiednio: 26% i 24,5% oraz 31% i 29% (tab. XXX).

Na niepowodzenie leczenia indukującego istotny wpływ miało wystąpienie powikłań niehematologicznych w trakcie leczenia ($p=0,035$) pod postacią niewydolności krążenia ($p=0,003$), neutropenicznego zapalenia jelit ($p=0,02$) i zapalenia śluzówek ($p=0,021$) (tab. XXXIII).

W badanej grupie leczonej intensywną chemioterapią oceniano korelację stanu sprawności chorego wg WHO/ECOG z odpowiedzią na leczenie. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy uzyskaniem CR a stopniem sprawności chorego w skali ECOG/WHO. Pacjenci z niższym stopniem sprawności (3-4 wg ECOG/WHO) zakwalifikowani do intensywnej chemioterapii uzyskali niższe wskaźniki całkowitych remisji, ale z powodu małej liczby chorych różnica nie była znamienna (tab. XXXIII). Niemniej jednak 10% chorych w stopniu 3-4 wg WHO zakwalifikowanych do chemioterapii odniosło korzyść w postaci CR, a stopień sprawności został oceniony jako skutek choroby podstawowej, a nie chorób towarzyszących.

Obecność schorzenia współtowarzyszącego nie miała istotnego wpływu na uzyskanie całkowitej remisji u chorych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii (tab. XXXIII).

Nie wykazano zależności pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi: liczbą leukocytów, płytek krwi, wartościami LDH, dla których wyodrębniono przedziały liczbowe - a odpowiedzią na leczenie w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [26].

W analizowanej populacji chorych nie udało się wykazać znamiennej zależności wyników leczenia od stratyfikacji chorych wg zdefiniowanych grup ryzyka cytogenetycznego oraz zmian dysplastycznych stwierdzanych u chorych w badaniu trepanobiopcyjnym (tab. XXXIII).

Wyniki opublikowanych metaanaliz wykazują zależność pomiędzy wskaźnikiem uzyskiwanych całkowitych remisji a stratyfikacją chorych wg ryzyka cytogenetycznego. Byrd i wsp. podaje na podstawie wielośrodkowych badań w ramach CLAGB 8461

(Cancer and Leukemia Group) wyniki CR dla grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego 88%, dla grupy ryzyka pośredniego 67% zaś dla grupy wysokiego ryzyka 32% [12].

Podsumowując, niniejsza analiza pozwoliła na identyfikację parametrów klinicznych i laboratoryjnych mających znaczenie dla uzyskania całkowitej remisji w badanej grupie chorych z rozpoznaniem AML leczonych intensywną chemioterapią. Do czynników tych należą: wiek chorego, stan biologiczny, uzyskany nadir leukocytozy, liczba dni agranulocytozy oraz klirens komórek białaczkowych w 6 dniu leczenia indukującego.

Wystąpienie powikłań niehematologicznych takich jak neutropeniczne zapalenie jelit, zapalenie płuc miało niekorzystny wpływ na uzyskanie całkowitej remisji. Właściwe leczenie wspomagające, wzrost kwalifikacji zespołu opiekującego się chorym, poprawa warunków sanitarnych w tym wyposażenie sal chorych leczonych intensywną chemioterapią w system filtrowanego powietrza jest istotnym elementem poprawy wyników leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe.

Ocena wyników odległych w zależności od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych u chorych z rozpoznaniem AML poddanych intensywnej chemioterapii

Dane z piśmiennictwa wskazują, że współcześnie stosowane schematy leczenia ostrych białaczek szpikowych pozwalają na osiągnięcie długoletniego przeżycia u 40% chorych w młodszej grupie wiekowej w przeciwieństwie do grupy chorych starszych, dla której odnotowuje się tylko 10% przeżyć wieloletnich [118].

W badanej w Oddziale Hematologii grupie chorych na AML w wieku poniżej 60 lat poddanej intensywnej chemioterapii uzyskano 35% prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego, dla chorych powyżej 60 roku życia wskaźnik ten wyniósł 20%. Różnica w zależności od wieku chorych była bliska istotności statystycznej $p=0,092$ (ryc. 3). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie wskaźnika prawdopodobieństwa 5-letniego DFS w obu grupach wiekowych (ryc.4).

Zasadniczy wpływ na czas przeżycia chorych leczonych intensywną chemioterapią w badanym materiale miał stan sprawności organizmu oceniany wg WHO/ECOG. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia 5 letniego chorych leczonych intensywną chemioterapią w stopniu 0-2 wg WHO/ECOG wyniosło 30% (ryc. 7), chorych w stopniu 3-4 10% ($p=0,095$). W zakresie DFS nie obserwowano różnic zależnych od stopnia sprawności.

Spośród ocenianych chorób współtowarzyszących jedynie choroba niedokrwienna serca istotnie wpływała na pogorszenie wskaźników OS, DFS w obu przedziałach wieku <60 i >60 r.ż. (ryc. 14). Pozostałe schorzenia jeśli dotyczyły u chorego jednego układu nie miały wpływu na całkowite przeżycie oraz czas wolny od choroby (ryc. 11, 12, 15, 16, 19, 20). Zaobserwowano tendencję do niższego wskaźnika OS w przypadku występowania chorób towarzyszących, dotyczących co najmniej 2 układów w porównaniu z brakiem dodatkowych schorzeń (20 vs 40%, $p=0,284$) (ryc. 17, 18).

Dokonano analizy zależności OS, DFS od wybranych parametrów laboratoryjnych i zmian narządowych. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia całkowitego oraz wolnego od choroby nie wykazywało zależności istotnej statystycznie od wybranych parametrów laboratoryjnych: liczby leukocytów w chwili rozpoznania, zwiększonej aktywności LDH (co najmniej dwukrotnie przekraczającej wartość prawidłową oraz występowania organomegalii) (ryc. 21-31).

Nie wykazano wpływu dysplazji w poszczególnych liniach hematopoetycznych w ocenie trepanobiopsatu szpiku na wskaźniki przeżycia całkowitego i wolnego od choroby (ryc. 32-35).

Zaobserwowano zależność wskaźników przeżycia od ryzyka cytogenetycznego u chorych leczonych intensywną chemioterapią: 5-letni OS dla grupy z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi wyniósł 60%, a dla grupy ryzyka niekorzystnego i pośredniego około 30% (ryc. 36), jednak nie udało się uzyskać istotności statystycznej tych wyników ($p=0,227$). Wartości te można odnieść do danych z literatury [26,32].

Obecność zmian molekularnych (FLT3-ITD lub MLL) w komórkach blastycznych ocenianych w małej liczbie grupie chorych <60 roku życia znamienne pogarszało

przeżycie ($p=0,049$) (ryc. 37). Koresponduje to z publikowanymi przez wielu autorów w piśmiennictwie wynikami badań [21, 88, 95].

Porównano odległe wyniki leczenia chorych, którzy w okresie pokonsolidacyjnym otrzymywali chemioterapię podtrzymującą oraz leczonych z użyciem przeszczepienia komórek hematopoetycznych (tab. XXXVI i XXXVII).

Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego dla chorych leczonych auto lub aloprzeszczepieniem komórek hematopoetycznych był istotnie wyższy w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią podtrzymującą (80% vs 20%, $p<0,001$) (ryc. 5).

Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (poprzedzający zespół MDS/MPD, choroba niedokrwienności serca, hiperleukocytoza oraz aktywność LDH >800 IU/L) u chorych leczonych przeszczepieniem komórek hematopoetycznych nie wpływała na pogorszenie odległych wyników leczenia (ryc. 42, 43, 46-48).

Obserwacje te potwierdzają badania wykazujące, że wykonanie aloprzeszczepienia komórek hematopoetycznych poprawia odległe przeżycie chorych na AML wysokiego ryzyka [11, 12, 14, 34, 42, 53, 58, 63, 64, 73, 77, 79, 90, 96, 105].

W populacji chorych starszych, powyżej 60 roku życia, lepsze wskaźniki przeżycia uzyskano u chorych leczonych intensywną terapią w porównaniu do chorych leczonych jedynie chemioterapią cytoredukcyjną (5-letni OS 20% vs 0%, $p<0,001$) (ryc. 50).

W grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia paliatywnego stosowanie jedynie najlepszej terapii wspomagającej poprawiło istotnie czas przeżycia chorych w porównaniu z chorymi, u których stosowano chemioterapię cytoredukcyjną, średni czas przeżycia odpowiednio 71 i 31 dni ($p<0,001$) (ryc. 49, tab. XXXIX).

Potwierdzeniem tych obserwacji są publikacje oceniające wyniki wskazujące na krótszy czas przeżycia chorych leczonych paliatywną chemioterapią w porównaniu do chorych leczonych wyłącznie objawowo [6, 24, 68, 69]. Autorzy podkreślają też lepszą jakość życia chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych z krótkimi okresami koniecznej hospitalizacji, przez co zmniejsza się ryzyko nozokomialnych infekcji [100].

Według danych z raportu szwedzkiego do leczenia intensywną chemioterapią z intencją uzyskania remisji całkowitej kwalifikowanych jest od 38,5% do 75% chorych w starszej grupie wiekowej [4, 51]. Wg Polskiego Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki Osób Dorosłych, w okresie 2004-2006 chorzy objęci leczeniem objawowym stanowili w kolejnych latach 19%, 17% i 24% chorych [93].

W badanej grupie pacjenci otrzymujący najlepszą terapię wspomagającą stanowili 29% chorych powyżej 60 roku życia.

Wskaźnik remisji całkowitych u chorych powyżej 60 roku życia poddanych intensywnej chemioterapii w okresie obserwacji 2005-2011 wynosił 33,3%, a częściowych remisji 6,25%.

Dane te są porównywalne do cytowanych w piśmiennictwie. W pracy Kantarijana i wsp., w grupie chorych starszych leczonych chemioterapią odsetek CR wynosił 38-49%, mediana przeżycia wynosiła 13,8 miesiąca, a wskaźnik 5-letniego całkowitego przeżycia 10% [55]. W publikacji Döhnera i wsp. w grupie chorych w starszym wieku odsetek remisji całkowitych wynosił 50% [26]. Wskazuje się również na wysokie wskaźniki wczesnej śmiertelności i nawrotów w tej grupie chorych [51].

W grupie chorych, u których stwierdzono niską komórkowość szpiku w badaniu trepanobiopsyjnym (30-50% w stosunku do normy wiekowej) i którzy otrzymali intensywną chemioterapię, stwierdzono wyższą medianę przeżycia w porównaniu do chorych wykazujących zwiększoną komórkowość szpiku w stosunku do normy wiekowej. Z uwagi na małą liczbę chorych w tej grupie nie można jednak formułować na tej podstawie wniosków.

Pacjenci w stopniu 3-4 wg WHO/ECOG poddani intensywnej chemioterapii uzyskali gorsze wyniki przeżycia, a w porównaniu do chorych będących w stopniu 0-2 wg WHO/ECOG, mediana przeżycia wynosiła odpowiednio: 41,5-190 dni.

Stopień sprawności chorego wg WHO/ECOG, według własnych obserwacji był istotnym czynnikiem dla uzyskania wydłużenia przeżycia przy optymalnym doborze rodzaju terapii. W badanej populacji pacjenci powyżej 60 roku życia w grupie 3 i 4 wg WHO/ECOG odnieśli korzyść z kwalifikacji do intensywnej chemioterapii w stosunku do chorych leczonych chemioterapią paliatywną (tab. XXXVIII).

Skala sprawności WHO/ECOG jest narzędziem subiektywnej i nieprecyzyjnej oceny klinicznej stanu chorego, a przy wyborze modelu terapii w grupie chorych starszych bardziej użyteczna jest skala HCT-CI oparta na modelu Sorrora.

Pacjenci, których znaleźli się w grupie korzystnego ryzyka cytogenetycznego w obu grupach wiekowych łącznie, poddani intensywnej chemioterapii osiągnęli 65% wskaźnik prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego vs chorzy włączeni do grupy średniego i wysokiego ryzyka, dla których wskaźnik ten wyniósł 35% (ryc. 36).

Ocena cytogenetyczna ma podstawowe znaczenie tak dla współczesnej klasyfikacji ostrych białaczek jak dla ustalenia rokowania, a więc wyboru intensywności leczenia oraz przede wszystkim kwalifikacji na odpowiednim etapie leczenia do transplantacji komórek hematopoetycznych. Dane z piśmiennictwa wskazują, że w populacji chorych starszych zwiększa się częstość występowania zmian cytogenetycznych niekorzystnie rokujących w tym zmian monosomalnych i kariotypu złożonego. Zmiany genetyczne niekorzystne typu zmian złożonych, nie zrównoważonych translokacji są zmianami typowymi dla starszej grupy i w badaniach Bachera wykazano wzrost częstości zmian złożonych z 8,7% (w grupie młodszych chorych) do 13,8% w grupie starszej oraz translokacji nie zrównoważonych z 5% do 16,8% [3]. Według Röllinga, badającego chorych w wieku starszym w Szwecji chorujących na AML w okresie 1997-2005, częstość występowania zmian genetycznych o typie niekorzystnego, pośredniego i korzystnego ryzyka została określona odpowiednio na 20%, 69% i 4% [51].

Wyniki leczenia w populacji chorych starszych należy rozpatrywać w kontekście odmiennej biologii ostrych białaczek szpikowych w tym wieku, częstszego występowania poprzedzającego zespołu mielodysplastycznego, niekorzystnych zmian cytogenetycznych, stwierdzanego niekorzystnego profilu zmian molekularnych i epigenetycznych oraz częstszego występowania zjawiska lekooporności.

W pracy Rölliga oceniającej wyniki leczenia u chorych starszych w odniesieniu do grup ryzyka cytogenetycznego 3-letni OS wynosił odpowiednio w grupie korzystnego i wysokiego ryzyka 39,5% i 3,3% [89]. Podobne dane przedstawia praca Döhnera, wg którego u chorych w grupie korzystnego ryzyka cytogenetycznego CR osiągnęło 30% vs 5% w grupie wysokiego ryzyka [26]. Wielu autorów wskazuje, że istotną korzyść z zastosowania chemioterapii wyrażającą się wydłużeniem czasu przeżycia w grupie

starszej wiekowo odnoszą pacjenci, u których stwierdzono korzystnie rokujące zmiany cytogenetyczne. W przypadku stwierdzenia niekorzystnych zmian cytogenetycznych wskaźnik OS wynosił 6% [33]. Wg Appelbauma najsilniejszym czynnikiem determinującym powodzenie terapii u chorych powyżej 65 roku życia jest wiek chorych [1].

Wielu badaczy wskazuje na ryzyko związane z leczeniem chorych w starszej grupie wiekowej, związane z: wiekiem, tolerancją chemioterapii, niekorzystnymi zmianami genetycznymi, bądź molekularnymi, parametrami leukocytozy wreszcie obecnością MRD1 [1, 4, 9, 108, 111]. Wiele prac podkreśla gorszy stan sprawności WHO/ECOG, obecność chorób towarzyszących istotnych klinicznie, jako czynników pogarszających rokowanie w tej grupie wiekowej [3, 15, 24, 28, 31, 33, 39, 51, 54, 61, 65, 106].

W materiale własnym wykazano, że korzystny wpływ na przeżycie chorych w starszym wieku miały następujące czynniki: ocena wg skali WHO/ECOG 0-2, prawidłowe wartości wskaźników funkcji nerek oraz liczba leukocytów poniżej $100 \times 10^9/l$ w chwili rozpoznania. Chorzy spełniający te kryteria odnieśli istotną korzyść z zastosowania chemioterapii indukującej, przewidzianej dla chorych powyżej 60 roku życia, w porównaniu do pacjentów leczonych jedynie chemioterapią cytoredukującą.

Wyniki terapii chorych na ostrą białaczkę szpikową w starszym wieku nadal pozostają niezadawalające. Wieloośrodkowe badania jednoznacznie wskazują, że przy odpowiedniej kwalifikacji chorzy mogą odnieść korzyść z wyboru zastosowania chemioterapii, jako metody leczenia zamiast postępowania objawowego [4, 15, 26, 45, 51].

Aktualne wytyczne zalecają w grupie chorych starszych przed wyborem drogi leczenia oszacowanie ryzyka wczesnej śmiertelności związanej z leczeniem (*TID-treatment induced death*) poprzez określenie stanu ogólnego chorego oraz chorób towarzyszących a także czynników genetycznych i molekularnych w grupie chorych starszych [24].

Na podstawie oceny własnego materiału należy stwierdzić, że w populacji chorych na AML w starszej grupie wiekowej istotne znaczenie ma intensywna terapia

wspomagająca, właściwe leczenie chorób współistniejących z uwzględnieniem odrębnych zasad farmakologii w tej grupie wiekowej, stosowanie leków ograniczających pozahematologiczną toksyczność cytostatyków (kardioprotekcja, nefroprotekcja, hepatoprotekcja). Istotne a często niedoceniane znaczenie ma również zapewnienie właściwej opieki psychologicznej, wsparcie otoczenia rodziny oraz umożliwienie jak najdłuższego pobytu w warunkach pozaszpitalnych (leczenie w ramach pobytu dziennego). U starszych pacjentów obserwujemy częściej nieumiejętność radzenia sobie z podstawowymi problemami egzystencji, depresję, brak zaufania i współpracy z personelem medycznym. Terapia w tej grupie pacjentów powinna być indywidualizowana.

W ostatnich latach obserwuje się znaczną poprawę wyników leczenia u chorych na AML. Wskaźnik 5-letniego czasu przeżycia wg Juliussona w latach 1975-1977 wynosił 6,2%, w latach 2001-2007 23,6%, a w ostatnich latach 40% [52]. Na przestrzeni ostatnich lat w oparciu o analizę cytogenetyczną i molekularną komórek blastycznych zdefiniowano nowe czynniki ryzyka wymagające zaangażowania technik molekularnych, analizy profilu ekspresji genów, analizy mikroRNA oraz analizy proteomicznej. Dowodzi to znacznej heterogenności ostrych białaczek szpikowych, a tym samym wskazuje na konieczność indywidualizacji postępowania w odniesieniu do każdego nowozdiagnozowanego chorego.

Podsumowując, przeprowadzona analiza własna populacji chorych na ostre białaczki szpikowe leczonych w Oddziale Hematologii w okresie 2005-2011 umożliwiła charakterystykę epidemiologiczną, demograficzną, kliniczną i laboratoryjną pacjentów, a także podsumowanie dotychczasowych wyników ich leczenia. Wyniki tej analizy będą pomocne w kształtowaniu i doskonaleniu jak najlepszego modelu terapii chorych.

6. WNIOSKI

1. W okresie objętym analizą (2005-2011 r.), w grupie chorych na AML poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią całkowitą remisję uzyskało 47% pacjentów. W ocenie dla poszczególnych lat w zakresie wskaźnika CR w tej grupie chorych stwierdzono systematyczną poprawę w latach 2009, 2010 i 2011 odpowiednio: 71,4%, 83% i 57%.
2. W grupie chorych na AML powyżej 60 r.ż leczonych intensywną chemioterapią średni wskaźnik CR wynosił dla całego okresu objętego analizą 33% i wykazywał trend wzrostowy w latach 2010 i 2011 odpowiednio 55,5% i 50%.
3. W badanej populacji chorych leczonych chemioterapią uzyskanie CR było zależne od wieku chorych, przestrzegania protokołu chemioterapii i stosowania leczenia wspomagającego w okresie indukcji. Brak powikłań pozahematologicznych w stopniu >2 wg WHO oraz stwierdzenie poniżej 5 % blastów w mielogramie ocenianym w 6 dniu indukcji były dodatkowymi korzystnymi czynnikami rokowniczymi dla uzyskania remisji całkowitej.
4. W analizowanej grupie chorych na AML niezależnymi czynnikami mającymi wpływ na 5-letni wskaźnik OS były wiek chorego (5 letni OS w grupie poniżej i powyżej 60 r.ż wynosił odpowiednio 40% i 20%) oraz leczenie z użyciem przeszczepienia komórek hematopoetycznych u chorych poniżej 60 roku życia.
5. W badanej grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią z następowym auto lub alop przeszczepieniem komórek hematopoetycznych klasyczne czynniki ryzyka wyróżnione dla AML w oparciu o ocenę cytogenetyczną, wyjściową leukocytozę, obecność fazy MDS, oraz wskaźnik LDH nie miały wpływu na przeżycie.
6. W grupie chorych powyżej 60 roku życia wyższy wskaźnik OS uzyskano u pacjentów leczonych wg. protokołu chemioterapii intensywnej w porównaniu do chorych, u których stosowano najlepszą terapię wspomagającą lub chemioterapię cytoredukcyjną bez intencji uzyskania CR.
7. W grupie chorych powyżej 60 r.ż leczonych paliatywnie korzystniejsze wskaźniki przeżycia stwierdzono w grupie chorych, u których zastosowano jedynie najlepszą terapię wspomagającą w porównaniu do chorych, u których stosowano chemioterapię cytoredukującą.

7. STRESZCZENIE

Przedmiotem niniejszej pracy była analiza retrospektywna wyników leczenia chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej, w grupie przed i po 60 roku życia, leczonych w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych w okresie 2005-2011, w zależności od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Drugim zagadnieniem ocenianym był wpływ zintensyfikowanej chemioterapii z wykorzystaniem przeszczepienia komórek szpiku kostnego na końcowe wyniki przeżyć chorych w zależności od wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Trzecim poruszonym problemem było porównanie wyników terapii intensywnej i najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w grupie chorych powyżej 60 roku życia.

Materiał stanowiło 161 chorych, poddanych diagnostyce i terapii w Oddziale Hematologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Specjalistycznego im. L. Rydygiera w latach 2005-2011, u których ustalono rozpoznanie AML. Pacjentów podzielono na dwie grupy: pierwszą, zakwalifikowaną do chemioterapii, w której znalazło się 101 pacjentów w dwóch podgrupach wiekowych, tj. przed 60 (53 chorych) i powyżej 60 roku życia (48 chorych) oraz drugą grupę, obejmującą 60 chorych zakwalifikowanych do leczenia objawowego z chemioterapią paliatywną (27 chorych) lub tylko leczonych „*best supportive care*” (BSC), którą stanowiło 33 chorych. Pacjenci poddani chemioterapii otrzymywali jednolite leczenie zgodnie z protokołami PALG leczenia ostrej białaczki szpikowej z uwzględnieniem grup wiekowych. Analizowane czynniki kliniczne związane z chorym oparto o dokumentację szpitalną. W ocenie klonu białaczkowego uwzględniono zmiany narządowe oceniane badaniami obrazowymi, parametry laboratoryjne z zakresu morfologii, układu hemostazy i biochemii.

W okresie 2005-2011 r. 66% wszystkich pacjentów z tym rozpoznaniem stanowili chorzy powyżej 60 roku życia. Wśród chorych leczonych chemioterapią przeważały kobiety, stanowiąc 59% chorych poniżej 60 roku życia i 52% powyżej 60 roku życia. W grupie chorych leczonych paliatywnie stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 1:1. W zakresie wieku chorych średnia dla grupy młodszej leczonej chemioterapią wyniosła 45 lat, w grupie starszej - 68 lat. Mediana dla grupy młodszej, wynosząca 48 lat wskazuje, iż większość tych chorych stanowili pacjenci w średnim i bardziej zaawansowanym wieku.

W grupie chorych paliatywnych leczonych objawowo oraz z chemioterapią paliatywną średnie wieku w obu podgrupach wyniosły odpowiednio 70 i 72 lata. W obu grupach wiekowych zachorowania częściej dotyczyły mieszkańców miast: 58% w grupie otrzymującej chemioterapię i 66% w przypadku grupy poddanej leczeniu paliatywnemu, co jest zgodne z danymi demograficznymi. Pod względem wykształcenia najliczniejszą grupę poddaną chemioterapii stanowili chorzy z wykształceniem średnim.

Przebyta radio- lub chemioterapia dotyczyła 30% chorych, podobnie narażenie na czynniki toksyczne i nikotynę sięgało 30% chorych w poszczególnych grupach bez różnic statystycznie znamiennej. Pacjenci w grupie powyżej 60 roku życia częściej byli obciążeni w wywiadzie radioterapią lub chemioterapią z powodu innego nowotworu (13%), poprzedzającym zespołem MDS/MPS (30%) oraz najczęstszą ze schorzeń dodatkowych chorobą wieńcową (63% chorych w grupie paliatywnej). Częściej występował niekorzystny 3 lub 4 stopień sprawności wg ECOG/WHO (21% w grupie powyżej 60 roku życia w stosunku do 2% poniżej 60 roku życia).

Wiek zachorowania nie wiązał się z istotną różnicą w zakresie wybranych podstawowych parametrów morfologii. Różnica dotyczyła zaburzeń białkowych pomiędzy grupą chorych powyżej i poniżej 60 roku życia (hipoproteinemii, hipoalbuminemii - 44% vs 24%) i nieprawidłowych parametrów nerkowych stwierdzonych częściej w grupie chorych powyżej 60 roku życia (56% vs 13%). Pacjenci w wieku powyżej 60 roku życia częściej byli obciążeni dysplazją w układzie płytkotwórczym, stwierdzaną w badaniu histologicznym szpiku kostnego oraz brakiem korzystnych aberracji cytogenetycznych (7% w grupie poniżej 60 roku życia vs 0% w grupie powyżej 60 roku życia). Różnice istotne statystycznie pomiędzy obiema grupami poddanymi intensywnej terapii dotyczyły głębokości (0,1 vs 0,3 tys./mm³ granulocytów w grupie poniżej 60 roku życia, w stosunku do grupy powyżej 60 roku życia), czasu trwania aplazji (19 dni w grupie poniżej 60 roku życia w stosunku do 15,5 dni w grupie powyżej 60 roku życia) oraz ilości dni z gorączką (15,5 dnia vs 12 dni dla obu analogicznych grup) w okresie indukcji, a także częstości powikłań śluzówkowych (62% w grupie poniżej 60 roku życia vs 35% w grupie powyżej 60 roku życia).

W okresie objętym analizą (2005-2011 r.) w grupie chorych na AML poniżej 60 r.ż. leczonych intensywną chemioterapią całkowitą remisję uzyskało 47% pacjentów. W ocenie poszczególnych lat w zakresie wskaźnika CR w tej grupie chorych stwierdzono trend wzrostowy odpowiednio w latach 2009, 2010 i 2011: 71,4%, 83% oraz 57%. W grupie chorych na AML powyżej 60 r.ż. leczonych intensywną chemioterapią średni wskaźnik CR wynosił dla całego okresu objętego analizą 33% i wykazywał trend wzrostowy odpowiednio w latach 2010 i 2011 - 55,5% oraz 50%.

W badanej w Oddziale Hematologii grupie chorych z AML, poddanej intensywnej chemioterapii poniżej 60 roku życia uzyskano w 40% prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia, a dla chorych powyżej 60 roku życia w 20%. Różnica w zależności od wieku chorych była bliska istotności statystycznej pomiędzy obiema grupami ($p=0,092$).

W badanym materiale potwierdzono znaczenie niższego wieku chorych oraz intensyfikacji leczenia do wysokodozowanej chemioterapii konsolidującej wspomaganej przeszczepieniem komórek szpiku, jako głównych czynników wpływających na całkowitą przeżywalność o istotności statystycznej. Potwierdzono wpływ negatywny 3-4 stopnia wg WHO (10% prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia vs 30% dla stopnia WHO 0-2), poprzedzającego zespołu MDS/MPS (skrót OSD, DFS poniżej 2,5 roku), współwystępowanie kilku schorzeń, w tym choroby wieńcowej (skrót OS, DFS poniżej 2,5 roku), niekorzystnych czynników ryzyka cytogenetycznego (30% OS vs 60% w przypadku korzystnego ryzyka cytogenetycznego) i niekorzystnych czynników molekularnych (obniżenie OS do 20%). Wykazano jednocześnie poprawę w zakresie przeżyć całkowitych przy występowaniu w/w negatywnych czynników, dzięki zakwalifikowaniu chorych do konsolidującej wysokodozowanej chemioterapii z wykorzystaniem przeszczepienia komórek szpiku.

8. SUMMARY

The object of this paper is a retrospective analysis of the results of treatment with patients diagnosed with acute myeloid leukaemia, divided into groups of individuals of less than 60 and of more than 60 years of age, treated at the Service of Haematology and Internal Diseases during the years 2005-2011, in function of the selected clinical and laboratory parameters. The second analysed issue was the impact of the intensified chemotherapy, associated with the hematopoietic stem cells transplantation, on the final outcome with respect to the survival of the patients, depending on the selected clinical and laboratory parameters. The third problem consisted in a comparison of the results of the intensive therapy and the best supportive care (BSC) in the group of patients aged more than 60.

The examined group was composed of 161 patients who underwent diagnostics and therapy at the Service of Haematology and Internal Diseases of the L. Rydygier Specialised Hospital during the years 2005-2011, with the diagnosed AML. The analysis comprised the history of the patients referred to transplantation centres, ending on 30.06.2012. The patients were divided into two groups: one qualified for chemotherapy, including 101 patients in two age subgroups - the first group comprised individuals aged less than 60 (53 patients) and aged more than 60 (48 patients); and the second group comprised 60 persons qualified for symptomatic treatment with palliative chemotherapy (27 patients) and 33 patients receiving only the “best supportive care” (BSC). The patients who underwent chemotherapy received uniform treatment in compliance with the PALG procedures of treatment of the acute myeloid leukaemia, taking into consideration the age groups. The clinical factors related to the individual patient were analysed on the basis of the hospital files. The data included the age, sex, place of residence, educational background, fitness condition according to the ECOG/WHO scales, information about past treatment with radio- or chemotherapy, frequency of clinically significant concurrent diseases, toxic factors in the work history and occurrence of neoplasms among the members of the closest family of the patient. With respect to the assessment of the leukaemia clone, the analysis included such aspects as changes in organs evaluated by way of imaging examination, laboratory parameters pertaining to morphology, hemostatic system and biochemistry.

During the period 2005-2011, 66% of all the patients with that diagnosis were persons aged more than 60. Among the patients treated with chemotherapy, women prevailed, accounting for 59% in the group aged less than 60 and 52% in the group aged more than 60. In the group of patients undergoing a palliative treatment, the men/women ratio was 1:1. With respect to the age of the patients, the mean value for the younger group treated with chemotherapy was 45 years, for the older group - 68 years. The median for the younger group - 48 years - is a signal that the majority of the patients were middle aged and older.

In the group of 'palliative' patients treated for symptoms and with palliative chemotherapy, the mean values of the age in both the subgroups totalled 70 and 72 years, respectively. In both the age groups the incidences were more frequent in city population: 58% in the group receiving chemotherapy, and 66% in the group undergoing palliative treatment, which is consistent with the demographic data. With respect to the education, the patients with the secondary level of education constituted the largest group undergoing chemotherapy.

The radio- or chemotherapy received in the past applied to 30% of the patients, likewise the exposure to toxic factors and nicotine - totalling 30% of the patients in the groups, with no statistically significant differences. The patients in the group aged more than 60 were, according to the history collected, more often than the others affected by radiotherapy or chemotherapy required in connection with another neoplasm (13%), a preceding MDS/MPS syndrome (30%) and the most frequent of the concomitant conditions - coronary heart disease (63% patients in the palliative treatment group), also the disadvantageous 3rd or 4th degree of fitness according to ECOG/WHO was more frequent (21% in the group aged more than 60 compared to 2% in the group aged less than 60 years).

The age at which the patient fell ill was not associated with any significant difference with respect to the selected basic parameters of morphology. The difference pertained to the protein disturbances between the groups of patients aged more and less than 60 (hypoproteinemia, hypoalbuminemia - 44% versus 24%) and irregular kidney parameters found more frequently in the group of patients aged more than 60 (56% versus 13%). The patients aged more than 60 were more often affected by a dysplasia of the thrombocytopoietic system diagnosed in the histological examination of the bone

marrow and by an absence of advantageous cytogenetic aberrations (7% in the group aged less than 60 versus 0% in the group aged more than 60). The statistically significant differences between the two groups submitted to intensive therapy applied to the depth (0.1 versus 0.3 thousands/mm³ granulocytes in the group aged less than 60 compared to the group aged more than 60), to the duration of the aplasia (19 days in the group aged less than 60 compared to 15.5 days in the group aged more than 60), and to the number of days with fever (15.5 days versus 12 days for the two respective groups) within the induction period, as well as to the frequency of the mucous tissue complications (62% in the group aged less than 60 versus 35% in the group aged more than 60).

During the period comprised in the analysis (2005-2011) in the group of patients affected by AML and aged below 60 treated with an intensive chemotherapy, 47% patients achieved total remission. The evaluation of the specific years with respect to the CR index in that group of patients revealed a growth trend in the years 2009, 2010 and 2011: 71.4%, 83% and 57%, respectively. In the group of patients affected by AML aged more than 60 treated with an intensive chemotherapy the average index of CR for the entire period included in the analysis totalled 33% and showed a tendency to grow in the years 2010 and 2011 - 55.5% and 50%, respectively.

In the group of AML-diagnosed patients examined at the Service of Haematology, who underwent intensive chemotherapy and were aged less than 60, the probability of a 5 years' survival was 40%, and for the patients aged more than 60 - 20%. The difference in function of the patients' age between the two groups was close to statistical significance (p=0.092).

The material examined brought a confirmation of the importance of the younger age of the patients and of the intensification of the treatment to a consolidating high-dose chemotherapy supported by a bone marrow transplant - as the main factors influencing the total survival rate with statistical significance. The negative influence of the 3-4 degree according to WHO (10% probability of a 5-years' survival versus 30% for the 0-2 degree WHO), the preceding MDS/MPS syndrome (shortening of the OS, DFS below 2.5 years), concomitance of several conditions including the coronary heart disease (shortening of the OS, DFS below 2.5 years), adverse impact of the cytogenetic risk factors (30% OS versus 60% in the case of a favourable cytogenetic risk) and

adverse molecular factors (OS lowered to 20%). At the same time, an improvement was shown with respect to the total survival rate, even with the occurrence of the above mentioned adverse factors, and that owing to the qualification of the patients for a consolidating high-dose chemotherapy associated with marrow cells transplant.

9. SPIS TABEL

Tab. I Grupa chorych leczonych chemioterapią w poszczególnych latach

Tab. II Grupa chorych leczonych paliatywnie w poszczególnych latach

Tab. III Klasyfikacja immunofenotypowa ostrych białaczek szpikowych

Tab. IV Liczba badań immunofenotypowych wykonanych w poszczególnych latach w grupie chorych leczonych chemioterapią oraz w grupie leczonej paliatywnie

Tab. V Liczba wykonywanych badań trepanobiopsyjnych w poszczególnych latach w grupie chorych leczonych chemioterapią oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

Tab. VI Liczba wykonanych badań genetycznych w grupie chorych leczonych chemioterapią oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

Tab. VII Liczba wykonanych badań molekularnych w grupie chorych leczonych chemioterapią, z uwzględnieniem podziału na wiek oraz w grupie chorych leczonych paliatywnie

Tab. VIII Grupy ryzyka cytogenetycznego wg SWOG

Tab. IX Liczba chorych z ostrą białaczką szpikową leczonych intensywną chemioterapią oraz leczonych terapią paliatywną w poszczególnych latach

Tab. X Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych leczonych intensywną chemioterapią <60r.ż. i >60r.ż.

Tab. XI Podział chorych leczonych intensywną chemioterapią z uwzględnieniem wieku <60 r.z. i >60 r.z., wg klasyfikacji FAB/WHO

Tab. XII Charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych leczonych terapią paliatywną

Tab. XIII Podział chorych leczonych terapią paliatywną wg klasyfikacji FAB/WHO

Tab. XIV Parametry morfologii krwi obwodowej w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i > 60 r.ż.

Tab. XV Analiza wybranych parametrów biochemicznych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i > 60 r.ż.

Tab. XVI Występowanie zaburzeń osoczowego układu krzepnięcia oraz zmian stężenia białka całkowitego i albumin w osoczu u chorych leczonych intensywną chemioterapią w wieku < 60 i >60 r.ż.

Tab. XVII Analiza podstawowych parametrów oceniających funkcję wątroby i nerek u chorych w chwili rozpoznania leczonych intensywną chemioterapią w wieku poniżej oraz powyżej 60 roku życia

Tab. XVIII Parametry morfologii krwi obwodowej w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i paliatywną chemioterapią

Tab. XIX Analiza wybranych parametrów biochemicznych w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną.

Tab. XX Występowanie zaburzeń osoczowego układu krzepnięcia oraz zmian stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną.

Tab. XXI Analiza podstawowych parametrów oceniających funkcję wątroby i nerek w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXI a. Częstość występowania organomegalii w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią u chorych <60 r.ż. i >60 r.ż.

Tab. XXI b. Częstość występowania zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 r.ż. i >60 r.ż. (N=101)

Tab. XXII a. Częstość występowania organomegalii w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXII b. Częstość występowania zajęcia ośrodkowego układu nerwowego w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXIII a. Analiza zmian w badaniu immunofenotypowym oraz histopatologicznym szpiku w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXIII b. Obecność zmian mielodysplastycznych w poszczególnych liniach w badaniu histopatologicznym szpiku, u chorych poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXIII c. Analiza zmian o typie włóknienia w badaniu histopatologicznym szpiku u chorych na AML poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXIV a. Analiza zmian w badaniu immunofenotypowym i histologicznym szpiku, w grupie chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXIV b. Analiza zmian dysplastycznych we wszystkich liniach szpikowych w badaniu histologicznym szpiku, u chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXIV c. Analiza zmian o typie włóknienia w badaniu histologicznym szpiku u chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i chemioterapią paliatywną

Tab. XXV Podział na grupy ryzyka cytogenetycznego chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXVI Częstość występowania mutacji genetycznych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXVII Podział grupy ryzyka cytogenetycznego chorych leczonych najlepszą terapią wspomagającą (BSC) i leczonych chemioterapią paliatywną

Tab. XXVIII a. Ocena odsetka komórek blastycznych w szpiku w 6 dobie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXVIII b. Ocena toksyczności hematologicznej wg WHO w okresie chemioterapii indukującej w grupie chorych < 60 i >60 r.ż., leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXVIII c. Ocena toksyczności niehematologicznej wg WHO w okresie chemioterapii indukującej w grupie chorych <60 i >60 r.ż.

Tab. XXVIII d. Ocena częstości występowania powikłań narządowych w stopniu II-IV w okresie indukcji, w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i >60 r.ż

Tab. XXVIII e. Analiza stosowanego leczenia wspomagającego w okresie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXVIII f. Redukcja dawek chemioterapii w okresie indukcji w obu grupach wiekowych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii.

Tab. XXVIII g. Redukcja dawek chemioterapii w okresie indukcji w obu grupach wiekowych zakwalifikowanych do intensywnej chemioterapii w poszczególnych latach analizowanego okresu.

Tab. XXVIII h. Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych i klinicznych w czasie indukcji u chorych leczonych intensywną chemioterapią w obu grup wiekowych

Tab. XXIX a. Analiza toksyczności hematologicznej wg WHO u chorych poniżej 60 roku życia w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego.

Tab. XXIX b. Analiza toksyczności niehematologicznej wg WHO u chorych poniżej 60 roku życia w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego.

Tab. XXIX c. Ocena toksyczności narządowej w trakcie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego u chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej 60 roku życia

Tab. XXIX d. Analiza zmian w dawkowaniu chemioterapii w 1 i 2 cyklu konsolidacyjnym w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią poniżej 60 roku życia

Tab. XXIX e, f. Analiza porównawcza wybranych parametrów klinicznych i laboratoryjnych w czasie 1 i 2 cyklu konsolidacyjnego w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią <60 i >60 roku życia

Tab. XXX Ocena wyników leczenia indukującego u chorych poniżej i powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXX a. Wyniki leczenia indukującego w poszczególnych latach okresu analizy dla grupy chorych leczonych intensywną chemioterapią < 60 roku życia

Tab. XXX b. Wyniki leczenia indukującego w poszczególnych latach dla grupy chorych leczonych intensywną chemioterapią powyżej 60 roku życia

Tab. XXXI Analiza wyników uzyskanych po zakończeniu I i II konsolidacji w grupie chorych poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXXII Model regresji logistycznej i wpływ wybranych czynników na uzyskiwanie całkowitej remisji-istotność modelu $p < 0,001$ u wszystkich chorych poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXXIII Analiza wybranych czynników na uzyskanie całkowitej remisji (CR) u wszystkich chorych poddanych intensywnej chemioterapii

Tab. XXXIV Porównanie zgonów oraz wznów choroby w grupie chorych powyżej i poniżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXXV Opis przyczyn zgonów pacjentów w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXXVI Zestawienie grup pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepiania i leczonych chemioterapią podtrzymującą

Tab. XXXVII Rodzaje transplantacji komórek hematopoetycznych przeprowadzonych w grupie chorych leczonych intensywną chemioterapią

Tab. XXXVIII Mediana przeżycia chorych z AML leczonych paliatywną chemioterapią oraz chorych powyżej 60 roku życia leczonych intensywną chemioterapią w zależności od wybranych parametrów klinicznych

Tab. XXXIX Liczba dni hospitalizacji oraz czasów przeżycia obu grup chorych leczonych paliatywnie

Tab. XXXIX a. Analiza przyczyn zgonów pacjentów w grupie chorych leczonych paliatywnie

10. SPIS RYCIN

Ryc. 1 Grupy chorych leczonych w poszczególnych latach w Oddziale Hematologii w okresie 2005-2011 (wszyscy chorzy N=161, chorzy leczeni paliatywnie N=60, chorzy leczeni intensywną chemioterapią <60 i >60 r.ż. N=101)

Ryc. 2 Chorzy poddani intensywnej chemioterapii w okresie 2005-2011 zależnie od wieku <60 i >60 r.ż. (N=101)

Ryc. 3 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego (OS) chorych na AML (N=101), w zależności od wieku: poniżej 60 r.ż. (N=53) i powyżej 60 r.ż. (N=48)

Ryc. 4 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego DFS chorych na AML w zależności od wieku: poniżej 60 r.ż. (N=53) i powyżej 60 r.ż. (N=48)

Ryc. 5 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101), w zależności od leczenia poremisyjnego: chemioterapia vs chemioterapia i wykonanie przeszczepienia komórek hematopoetycznych

Ryc. 6 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych z AML (N=101) w zależności od leczenia poremisyjnego: chemioterapia vs chemioterapia i wykonanie przeszczepienia komórek hematopoetycznych.

Ryc. 7 Odsetek chorych kwalifikowanych do transplantacji komórek hematopoetycznych w poszczególnych latach objętych analizą spośród wszystkich leczonych intensywną chemioterapią chorych na AML (N=101)

Ryc. 8 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od stopnia sprawności wg WHO

Ryc. 9 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od stopnia sprawności wg WHO

Ryc. 10 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101), w zależności od występowania poprzedzającego zespołu MDS/MPD

Ryc. 11 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od występowania poprzedzającego zespołu MDS/MPD

Ryc. 12 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od współistniejącej cukrzycy

Ryc. 13 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od współistniejącej cukrzycy

Ryc. 14 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od towarzyszącej choroby wieńcowej

Ryc. 15 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych leczonych na AML (N=101) w zależności od towarzyszącej choroby wieńcowej

Ryc. 16 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od współwystępowania schorzeń tarczycy

Ryc. 17 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od współwystępowania schorzeń tarczycy

Ryc. 18 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101), w zależności od obecności schorzeń współtowarzyszących

Ryc. 19 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od obecności schorzeń współtowarzyszących

Ryc. 20 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101), w zależności od występowania infekcji w chwili diagnozy

Ryc. 21 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od występowania infekcji w chwili diagnozy

Ryc. 22 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101) w poszczególnych przedziałach wartości leukocytozy

Ryc. 23 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w poszczególnych przedziałach liczby leukocytów w chwili rozpoznania

Ryc. 24 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego OS chorych na AML (N=101) leczonych intensywną chemioterapią w zależności od wyjściowego poziomu dehydrogenazy mleczkowej LDH. Podział chorych na dwie grupy: LDH >800 IU/L i LDH <800 IU/L

Ryc. 25 Porównanie 5-letniego DFS chorych na AML (N=101), leczonych intensywną chemioterapią, w zależności od wyjściowego poziomu dehydrogenazy

mleczkowej (LDH). Podział chorych na dwie grupy: LDH >800 IU/L i LDH <800 IU/L

Ryc. 26 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego OS chorych z AML (N=101), w zależności od stwierdzonej splenomegalii

Ryc. 27 Porównanie 5-letniego DFS chorych z AML (N=101), w zależności od stwierdzonej splenomegalii

Ryc. 28 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101) w zależności od występowania hepatomegalii w chwili rozpoznania

Ryc. 29 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS w zależności od stwierdzenia hepatomegalii w chwili rozpoznania

Ryc. 30 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS u chorych z AML (N=101), w zależności od powiększenia węzłów chłonnych

Ryc. 31 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS u chorych z AML (N=101) w zależności od powiększenia węzłów chłonnych

Ryc. 32 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych z AML (N=101) w zależności od dysplazji w poszczególnych liniach szpikowych

Ryc. 33 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od cech dysplazji w poszczególnych liniach hematopoetycznych stwierdzonych w badaniu trepanobioptycznym szpiku

Ryc. 34 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od liczby linii hematopoetycznych z cechami dysplazji stwierdzonej w badaniu trepanobioptycznym szpiku

Ryc. 35 Ryc. 35 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych na AML (N=101) w zależności od od liczby linii hematopoetycznych z cechami dysplazji stwierdzonej w badaniu

Ryc. 36 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia całkowitego OS chorych na AML (N=101) w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego

Ryc. 37 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby DFS chorych z AML (N=101), w zależności od grupy ryzyka cytogenetycznego

Ryc. 38 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letnich przeżyć całkowitych chorych z AML poniżej 60 roku życia (N=53), w zależności od zmian molekularnych

Ryc. 39 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia wolnego od choroby (DFS) u chorych na AML poniżej 60 roku życia (N=53), leczonych intensywną chemioterapią w zależności od zmian molekularnych.

Ryc. 40 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letnich przeżyć całkowitych OS chorych z AML (N=101), w zależności od zmiany dawkowania cytostatyku w indukcji

Ryc. 41 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letnich przeżyć wolnych od choroby DFS chorych z AML (N=101), w zależności od zmiany dawkowania cytostatyku w indukcji

Ryc. 42 Wpływ niekorzystnych zmian genetycznych na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 43 Wpływ poprzedzającego zespołu MDS na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 44 Wpływ stopnia sprawności 3-4 wg WHO na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 45 Wpływ cukrzycy na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 46 Wpływ choroby niedokrwiennej serca na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 47 Wpływ leukocytozy $>100\ 000$, na wyniki leczenia w zależności od stosowanej metody, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 48 Poziom LDH w surowicy w chwili rozpoznania a wyniki leczenia w zależności od zastosowania leczenia z przeszczepieniem komórek hematopoetycznych, w grupie chorych poniżej 60 roku

Ryc. 49 Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego chorych z AML, leczonych najlepszą terapią wspomagającą (N=33) i paliatywną chemioterapią (N=27)

Ryc. 50 Porównanie prawdopodobieństwa 5-letnich przeżyć całkowitych OS u chorych powyżej 60 roku życia w 3 grupach: intensywnej chemioterapii indukującej (N=48), leczonej najlepszą terapią wspomagającą (N=33) oraz leczonej paliatywną chemioterapią (N=27)

11. PIŚMIENICTWO

1. Appelbaum F, Gundacke H, Head D, Slova M, Willman Ch, Godwin J, Anderson J, Petersdorf S. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481-3485.
2. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, Desai P, Sia L, Cartwright K. 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; 3: 177-183.
- 3 Bacher U, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T, Schoch C. Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2005; 90: 1502-1510.
4. Bacher U. The benefit of population-based studies for older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2012; 97: 1781-1782.
5. Bansal H, Bansa S, Rao M., Foley KP, Sang J, Proia DA, Blackman RK, Ying WE, Barsoum J, Baer MR, Kelly K, Swords R, Tomlinson GE, Battiwalla M, Francis J, Giles FJ, Lee KP, Padmanabhan S. Heat shock protein 90 regulates the expression of Wilms tumor 1 protein in myeloid leukemias. *Blood* 2010; 116: 4591-4599.
6. Baz R, Rodriguez C, Fu AZ, Jawde RA, Kalaycio M, Advani A, Sobecks R, Sekeres MA. Impact of remission induction chemotherapy on survival in older adults with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 110: 1752-1759.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451- 458.
8. Bhayat F, Das-Gupta E, Smith C, McKeever T, Hubbard R. The incidence of and mortality from leukaemias in the UK: a general population-based study. *BMC Cancer* 2009; 9: 252.
9. Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DA. Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987; 66: 445-450.
10. Brzeziński T: Historia medycyny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1995, str. 249 i 342.
11. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998; 351: 700-708.

12. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil RS, Rao KW, Watson MS, Koduru PRK, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. 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: 4325-4433.
13. Caligiuri MA, Strout MP, Lawrence D, Arthur DC, Baer MR, Yu F, Knuutila S, Mrózek K, Oberkircher AR, Marcucci G, de la Chapelle A, Elonen E, Block AW, Rao PN, Herzig GP, Powell BL, Ruutu T, Schiffer CA, Bloomfield CD. Rearrangement of ALL1 (MLL) in Acute Myeloid Leukemia with Normal Cytogenetics. *Cancer Res* 1998; 58: 55-59.
14. Chantry AD, Snowden JA, Craddock C, Peggs K, Roddie C, Craig JIO, Orchard K, Towlson KE, Pearce RM, Marks DI. Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1310-1317.
15. Chen CC, Yang CF, Yang MH, Lee1 KD, Kwang WK, You JY, Yu YB, Ho CH, Tzeng CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2005; 16: 1366-1373.
16. Chen BA, Huang ZH, Zhang XP, Yang JO, Li JY, Zhai YP, Sun XM, Xu YL, Lu Q, Wang JM, Li D, Liao H, Shen ZX, Wang YY, Yu XJ, Ye H, Zhuang LY. An epidemiological investigation of leukemia between 2003 and 2007 incidence in Nanjing, China. *Journal of Hematology and Oncology* 2010; 3: 21.
17. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey E, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Löwenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. 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.
18. Craig BM, Rollison DE, List AF, Cogle CR. Underreporting of Myeloid Malignancies by United States Cancer Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 474-481.
19. Craig FE, Kenneth A, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008; 111: 3941-3967.
20. Czuczman MS, Christos Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Gordon LI, Revell S, Vo K, Molina A. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4285-4292.

21. Damm F, Heuser M, Morgan M, Wagner K, Görlich K, Großhennig A, Hamwi I, Thol F, Surdziel E, Fiedler W, Lübbert M, Kanz L, Reuter C, Heil G, Delwel R, Löwenberg B, Valk PJM, Krauter J, Ganser A. Integrative prognostic risk score in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood* 2011; 117: 4561-4568.
22. Dmoszyńska A, Robak T. Podstawy hematologii. Czelej Sp z o.o., Lublin 2008, str. 34-36.
23. Dmoszyńska A. "Hematologia" Wielka Interna, Antczak, Myśliwiec. Pruszczyk, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011, str. 431-445.
24. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2013; 88: 317-327.
25. Dmoszyńska A. "Leczenie rozrostowych chorób hematologicznych", *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011, str. 23-25.
26. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett A, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Miguel A, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010; 115: 453-474.
27. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Fröhling S, Döhner H. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106: 3740-3746.
28. Etienne A, Esterni B, Charbonnier AC, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, Puig B, Gastaut J-A, Maraninchi D, Vey N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 109: 1376-1383.
29. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, La Starza R, Diverio D, Colombo E, Santucci A, Bigerna B, Martelli MF. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005; 352: 254-266.
30. Falini B, Martelli MP, Bolli N, Sportoletti P, Liso A., Tiacci E, Haferlach T. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood* 2011; 117: 1109-1120.
31. Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW, Pettenati MJ, Baer MR, Qumsiyeh MB, Koduru PR, Ning Y, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108: 63-73.

32. Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, Prentice HG, Cahn JY, Blaise D, Reiffers J, Visan G, San MA, Boogaerts MA, Löwenberg B, Gorin NC. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1997; 15: 685-690.
33. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, Döhner H. Cytogenetics and age are the main determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108: 3280-3288.
34. Garcia JS, Medeiros BC, Appelbaum FR. Blood consult: monosomal karyotype acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; 119: 5659-5660.
35. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, Wierda W, Ferrajoli A, Kornblau S, Pierce S, Albitar M, Cortes J, Kantarjian H. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 136: 624-627.
36. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The Molecular Basis of Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004: 80-97.
37. Ginder GD. Evolution of AML DNA methylation. *Blood* 2011; 117: 554-559.
38. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92: 2322-2333.
39. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312-1320.
40. Grisendi S, Pandolfi PP. NPM Mutations in Acute Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 291-292.
41. Guder WG. Próbkki: od pacjenta do laboratorium. Wpływ zmienności przedanalizycznej na jakość wyników badań laboratoryjnych. *MedPharm. Polska* 2009: 64-78.
42. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, Khoury HJ, Klumpp T, Koreth J, Lazarus HM, Marks DI, Martino R. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* 2010; 116: 1839-1848.

43. Head DR, Savage RA, Cerezo L, Craven CM, Bickers JN, Hartsock R, Hosty TA, Saiki JH, Wilson HE, Morrison FS. Reproducibility of the French-American-British classification of acute leukemia: the Southwest Oncology Group Experience. *Am J Hematol* 1985; 18: 47-57.
44. Head DR. Revised classification of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 1826-1831.
45. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, Fonatsch C, Heinecke A, Wörmann B, Büchner T. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3569-3576.
46. Hołowiecki J, Robak T, Grosicki S, Wrzesień-Kuś A, Hellman A, Skotnicki A, Jędrzejczak W, Konopka L. 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 Haematologica Polonica* 2002; 33: 239-247.
47. Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszynska A, Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, Kyrzcz – Krzemień S, Giebel S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak WW, Konopka L, Kuliczkowski K, Zdziarska B, Dmoszyńska A, Mariańska B, Pluta A, Zawilska K, Komarnicki M, Kłoczko J, Sułek K, Haus O, Stella – Hołowiecka B, Baran W, Jakubas B, Paluszewska M., Wierzbowska A, Kiełbinski A, Jagoda K. Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter phase III study. *Leukemia* 2004; 18: 989-997.
48. [http://www.spispowszechny2011/LudnośćPolski/ Raport Głównego Urzędu Statystycznego z wyników Narodowego Spisu Powszechnego 2011 z dnia 26.07.2012.](http://www.spispowszechny2011/LudnośćPolski/RaportGłównegoUrzęduStatystycznegozWynikówNarodowegoSpisuPowszechnego2011zdnia26.07.2012)
49. Hou H-A, Huang T-C, Lin L-I, Liu C-Y, Chen C-Y, Cho W-C, Tang J-L, Tseng M-H, Huang C-F, Chiang Y-C, Lee F-Y, Liu M-C. WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system. *Blood* 2010; 115: 5222-5231.
50. Jastrzębska M. „Diagnostyka laboratoryjna w hemostazie”. Ośrodek Informacji Naukowej OJNPHARMA Sp.z o.o. Warszawa 2009: str. 106-115, 126-127.
51. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M. 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.
52. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood* 2012, 119: 3890-3899.

53. Jung AS, Holman PR, Castro JE, Carrier EK, Bashey A, Lane TA, Nelson CL, Pu M, Messer K, Corringham SM, Ball ED. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as an intensive consolidation therapy for adult patients in remission from acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1306-1313.
54. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Wierda W, Pierce S, Shan J, Estey E. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106: 1090-1098.
55. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, Wierda W, Kadia T, Pierce S, Shan J, Keating M, Freireich EJ. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116: 4422-4429.
56. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Increased incidence of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following breast cancer treatment with radiation alone or combined with chemotherapy: a registry cohort analysis 1990-2005. *BMC Cancer* 2011; 21: 260.
57. Kayser S, Zucknick M, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Rummel M, Germing U, Götzem K, Döhner H, Schlenk RF. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood* 2012; 119: 551-558.
58. Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol* 2001; 40: 231-252.
59. Kopeć-Szłęczak J. "Immunofenotypowanie komórek białaczkowych i chłoniakowych. Zastosowanie w diagnostyce-przewodnik" Warszawa 2011: 15-24.
60. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, Walker H, Wheatley K, Bowen DT, Burnett AK, Goldstone AH, Linch DC. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98: 1752-1759.
61. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, Thiede C, Kramer M, Braess J, Spiekermann K. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010; 376: 2000-2008.
62. Kumar CC. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes & Cancer* 2011; 2: 95-107.
63. Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, Uchida N, Kanamori H, Usuki K, Yamashita T, Watanabe M, Yakushiji K, Yano S. A Markov decision analysis of

allogeneic hematopoietic cell transplantation versus chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* 2011; 117: 2113-2120.

64. Lazarus HM, Pérez WS, Klein JP. Autotransplantation versus HLA-matched unrelated donor transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Br J Haematol* 2006; 132: 755-769.

65. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, Head DR, Appelbaum FR, Willman CL. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997; 89: 3323-3329.

66. Levis M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. *Blood* 2011; 117: 6987-6990.

67. Morton LM, Dore GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, Fraumeni JF, Curtis RE. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008. *Blood* 2013; 121: 2996-3004.

68. López A, de la Rubi J, Martín G, Martínez J, Cervera J, Jarque I, Sempere A, Plumé G, Saavedra S, Regadera A, Sanz G, Sanz MA. Recent improvements in outcome for elderly patients with de novo acute myeloblastic leukemia. *Leuk Res* 2001; 25: 685-692.

69. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suciú S. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1268-1274.

70. Lutterbach B, Hou Y, Durst HY, Hiebert S.W. The inv(16) encodes an acute myeloid leukemia 1 transcriptional corepressor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 1282-1287.

71. Lutterbach B, Hiebert SW. Role of the transcription factor AML-1 in acute leukemia and hematopoietic differentiation. *Gene* 2000; 245: 223-235.

72. Magni M, Di Nicola M, Testi A, Cabras A, Devizzi L, Guidetti A, Matteucci P, Viviani S, Bonfante V, Carniti C, Ricca I, Carbone A, Carlo-Stella C, Giann AM. Radioimmunotherapy and secondary leukemia: a case report. *Leuk Res* 2010; 34: 1-4.

73. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM, Wang Z, Klein JP, Zhang M-J, Rizzo JD. High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46: 385-392.

74. Mark L. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. *Blood* 2011; 117: 6987-6990.
75. Martin MG, Welch JS, Luo J, Ellis MJ, Graubert TA, Walter MJ. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118: 593-598.
76. McHale CM, Zhang L, Lan Q, Vermeulen R, Li G, Hubbard AE, Porter KE, Thomas R, Portier CJ, Shen M, Rothman N. Global gene expression profiling of a population exposed of benzene levels. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 628-634.
77. Medeiros BC. Unveiling the complexity of CK+ AML. *Blood* 2012; 119: 1958-1959.
78. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, Klein HU, Dugas M, Kern W, Schnittger S, Haferlach T. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as “AML not otherwise specified” (AML-NOS) or “AML with myelodysplasia-related changes” (AML-MRC). *Blood* 2010; 116: 2742-2751.
79. Mori T, Aisa Y, Watanabe R, Yamazaki R, Kato J, Shimizu T, Shigematsu N, Kubo A, Yajima T, Hibi T, Ikeda Y, Okamoto S. Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute myelogenous leukemia with a conditioning regimen of total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 651-657.
80. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004; 18: 115-136.
81. Mrózek K, Bloomfield CD. Clinical Significance of the Most Common Chromosome Translocations in Adult Acute Myeloid Leukemia. *Oxford Journals, JNCI* 2008; 39: 52-57.
82. Naoe T, Suzuki T, Kiyoi H, Urano T. Nucleophosmin: A versatile molecule associated with hematological malignancies. *Cancer Science* 2006; 10: 963-969.
83. Orfao A, Ortuño F, Maria de Santiago M, Antonio Lopez A, Jesus San Miguel JS. Immunophenotyping of acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Cytometry A* 2004; 58: 62-71.
84. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, Vukosavljevic T, Perrotti D, Vardiman JW, Clara D, Bloomfield CD. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3904-3911.

85. Piątkowska-Jakubas B. Charakterystyka i znaczenie kliniczne wybranych czynników biomolekularnych u dorosłych chorych na ostre białaczki szpikowe. *Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego*. Wydanie I, Kraków 2010: 23-28.
86. Raszeja-Specht A. Praktyczne aspekty koagulologiczne. Metody interpretacji badań laboratoryjnych. *Bio-Ksel Sp. z o.o.* 2001; 12: 41-42.
87. Robert J, Mayer RJ, Roger B, Davis RB, Charles A, Schiffer CA, Deborah T, Berg DT, Bayard L, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre R, Frei E. Intensive Postremission Chemotherapy in Adults with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
88. Rockova V, Abbas S, Wouters BJ, Erpelinck CA, Beverloo HB, Delwel R, van Putten WL, Löwenberg B, Valk PJ. Risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia: integrative analysis of a multitude of gene mutation and gene expression markers. *Blood* 2011; 118: 1069-1076.
89. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstern H, Bornhäuser M, Platzbecker U, Stuhlmann R, Schuler U, Soucek S, Kramer M. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 2010; 116: 971-978.
90. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Döhner H. Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909-1918.
91. Schwind S, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Holland KB, Margeson D, Becker H, Whitman SP, Wu Y-Z, Metzeler KH, Bloomfield CD. BAALC and ERG expression levels are associated with outcome and distinct gene and microRNA expression profiles in older patients with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2010; 116: 5660-5669.
92. Schwind S, Marcucci G, Kohlschmidt J, Radmacher MD, Mrózek K, Maharry K, Becker H, Metzeler KH, Whitman SP, Wu YZ, Powell BL, Baer MR, Kollitz JE, Carroll AJ, Larson RA, Caligiuri MA, Bloomfield CD. Low expression of MN1 associates with better treatment response in older patients with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 4188-4198.
93. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A, Maj S, Hołowiecki J, Kyrz-Krzemień S, Robak T, Sułek K, Paluszewska M, Jędrzejczak WW, Skotnicki A. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 20: 268-275.
94. Seferyńska I, Biliński P, Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematol Pol* 2005; 36: 269-281.

95. Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ, Gu ZH, Wang YY, Chen B, Jiang CL, Yan H, Chen FF, Chen HM, Chen Z, Jin J, Chen SJ. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 5593-5603.
96. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96: 4075-4083.
97. Seymour JF, Pierce SA, Kantarjian HM. Investigation of karyotypic, morphologic and clinical features in patients with acute myeloid leukemia blast cells expressing the neural cell adhesion molecule (CD56). *Leukemia* 1994; 8: 823-826.
98. Srebniak MI, Tomaszewska A. Badania cytogenetyczne w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
99. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, Sanders MA, Erpelinck CA, Wouters BJ, van der Poel-van de Luytgaarde SC, Damm F, Krauter J, Ganser A, Schlenk RF, Löwenberg B, Delwel R, Döhner H, Valk PJ, Döhner K. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011; 117: 2469-2475.
100. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prisé PY, Tertian G, Desablens B, Henry-Amar M, Degos L. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *Am J Clin Oncol* 1990; 8: 272-279.
101. van Lochem EG, van der Velden VH, Wind HK, te Marvelde JG, Westerdaal NA, van Dongen JJ. Immunophenotypic differentiation patterns of normal hematopoiesis in human bone marrow: reference patterns for age-related changes and disease-induced shifts. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 60: 1-13.
102. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-2302.
103. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.

104. Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 16-20.
105. Visani G, Bernasconi P, Boni M, Castoldi GL, Ciolli S, Clavio M, Cox MC, Cuneo A, Del Poeta G, Dini D, Falzetti D, Fanin R, Gobbi M, Isidori A, Leoni F, Liso V, Malagola M, Tura S. The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia--analysis of 848 patients. *Leukemia* 2001; 15: 903-909.
106. Wahlin A, Markev rn B, Golovleva I, Nilsson M. Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115: 25-33.
107. Webber BA, Cushing MM, Li S. Prognostic significance of flow cytometric immunophenotyping in acute myeloid leukemia. *J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 124-133.
108. Wierzbowska A, Czemerska M. Ostra białaczka szpikowa u os b w wieku podeszłym. *Acta Haemat Pol* 2013; 2: 75-84.
109. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, Wawrzyniak E, Cebula B, Hołowiecki J, Kyrz-Krzemień, Grosicki S, Giebel S, Skotnicki AB, Piatkowska-Jakubas B, Kuliczkowski K, Kiełbiński M, Zawilska K, Kłoczko J, Wrzesień-Kuś A. Polish Adult Leukemia Group. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen 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.
110. Wierzbowska A, Pluta A, Robak T. Standardy diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej u dorosłych według wytycznych European Leukemia Net. *Acta Haematol Pol* 2010; 41: 371-379.
111. Willman C.L. The prognostic significance of the expression and function of multidrug resistance transporter proteins in acute myeloid leukemia: studies of the Southwest Oncology Group Leukemia Research Program. *Semin Hematol* 1997; 34: 25-33.
112. Wong O, Harris F, Armstrong TW, Hua F. A hospital-based case-control study of acute myeloid leukemia in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification. *Chem Biol Interact* 2010; 184: 112-281.
113. Wood BL, Arroz M, Barnett D, DiGiuseppe J, Greig B, Kussick SJ, Oldaker T, Shenkin M, Stone E, Wallace P. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: Optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. *Clinical Cytometry* 2007; 72: 14-22.

114. Wrzesień-Kuś A, Robak T, Lech-Marańda E, Wierzbowska A, Dmoszyńska A, Kowal P, Hołowiecki J, Kyrzcz-Krzemień S, Grosicki S, Maj S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak W, Kuliczkowski K. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann Hematol* 2005; 84: 557-564.
115. Wrzesień-Kuś A, Robak T, Lech-Marańda E, Wierzbowska A, Dmoszyńska A, Kowal P, Hołowiecki J, Kyrzcz-Krzemień S, Grosicki S, Maj S, Hellmann A, Skotnicki A, Jędrzejczak W, Kuliczkowski K. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia - a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur J Haematol* 2003; 71: 155-162.
116. Zhang L, Lan Q, Guo W, Hubbard AE, Li G, Rappaport SM, McHale CM, Shen M, Ji Z, Vermeulen R, Yin S, Rothman N, Smith MT. Chromosome-wide aneuploidy study (CWAS) in workers exposed to an established leukemogen, benzene. *Carcinogenesis* 2011; 32: 605-612.
117. Zola H, Swart B, Nicholson J, Aasted B, Bensussan A, Boumsell L, Buckley C, Clark G, Drbal K, Engel P, Warren H. CD molecules 2005: human cell differentiation molecules. *Blood* 2005; 106: 3123-3126.
118. Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS, Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012; 120: 1993-2002.
119. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973–1998). *Cancer* 2003; 97: 2229–2235.
120. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Holland JF. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60: 454-462.