

UNIwersYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI



SZYMON FORNAGIEL

**OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA POWIKŁAŃ
INFEKCYJNYCH W TRAKCIE I PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA
INDUKUJĄCEGO REMISJĘ U DOROSŁYCH CHORYCH
Z NOWO ROZPOZNANĄ OSTRĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ**

PRACA DOKTORSKA

PROMOTOR: **PROF. DR HAB. MED. ALEKSANDER B. SKOTNICKI**
KATEDRA HEMATOLOGII COLLEGIUM MEDICUM
UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

KRAKÓW 2013

*Mojemu Nauczycielowi, Promotorowi niniejszej pracy
Prof. dr hab. med. Aleksandrowi B. Skotnickiemu,
składam serdeczne podziękowania
za zaufanie, okazaną pomoc i wsparcie,
a przede wszystkim za nieustanną mobilizację.*

SPIS TREŚCI

1. Wykaz ważniejszych skrótów	5
2. Wstęp	11
2.1 Etiopatogeneza	11
2.2 Epidemiologia	11
2.3 Klasyfikacja	15
2.4 Diagnostyka AML	18
2.4.1 Badanie immunofenotypowe	18
2.4.2 Badania cytogenetyczne	19
2.4.3 Badania genetyki molekularnej	20
2.5 Czynniki prognostyczne cytogenetyczne i molekularne	20
2.6 Obraz kliniczny	21
2.7 Rokowanie	22
2.8 Zasady postępowania terapeutycznego o chorych z AML	23
2.8.1 Leczenie indukujące	24
2.8.3 Leczenie poremisyjne	27
2.8.2 Leczenie konsolidujące	30
2.8.4 Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych	30
2.8.5 Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych	30
2.8.6 Leczenie podtrzymujące	31
2.8.7 Terapia celowana	31
2.8.8 Immunoterapia -przeciwciała monoklonalne	32
2.8.9 Inhibitory FLT3	33
2.8.10 Inhibitory c-KIT	33
2.8.11 Inhibitory RAS	33
2.8.11 Inhibitory JAK2	34
2.8.12 Leki działające na białaczkową komórkę macierzystą LSC	34
2.8.13 Nowe leki cytostatyczne	35
2.8.14 Leki epigenetyczne	35
2.8.15 Leczenie przełamujące pierwotną lekooporność	36
2.8.16 Leczenie antyangiogenne	36
2.9 PALG	37

3. Cele pracy	40
4. Materiał i metody	41
4. 1 Charakterystyka pacjentów	41
4. 2 Programy lecznicze	45
4. 3 Postępowanie terapeutyczne	47
4. 4 Badania mikrobiologiczne	48
4. 5 Dane kliniczne	49
4. 6 Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa	52
4. 7 Kryteria gorączki	52
4. 8 Kryteria zakażeń uogólnionych i lokalnych	53
4. 9 Terapia przeciwdrobnoustrojowa	61
4. 10 Kryteria odpowiedzi	63
4. 11 Diagnostyka laboratoryjna i obrazowa	65
4. 12 Metodyka badań	65
4. 13 Metody statystyczne	66
5. Wyniki	67
5.1 Ocena powikłań infekcyjnych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.	67
5.2 Ocena objawów zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.	74
5.3 Ocena przebiegu infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.	88
5.4 Porównanie efektów leczenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.	101
6. Dyskusja	106
7. Wnioski	147
8. Piśmiennictwo	149
9. Spis tabel i rycin	169
10. Streszczenie	173
11. Summary	175
12. Załącznik	177

1. WYKAZ WAŻNIEJSZYCH SKRÓTÓW

AIDS	(<i>ang. Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>) – zespół niedoboru odporności
AKI	(<i>ang. Acute Kidney Injury</i>) - ostre uszkodzenie nerek
AKIN	(<i>ang. Acute Kidney Injury Network</i>) – klasyfikacja stopni uszkodzenia nerek
AML	(<i>ang. Acute Myeloid Leukemia</i>) - ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa
auto-HSCT	(<i>ang. autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) autologiczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
auto-SCT	(<i>ang. autologous Stem Cell Transplantation</i>) - autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
allo-HSCT	(<i>ang. allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>) – alogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
allo-MSD-SCT	(<i>ang. allogenic Matched Sibling Donor Stem Cell Transplantation</i>) - allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
allo-MUD-SCT	(<i>ang. allogenic Matched Unrelated Donor Stem Cell Transplantation</i>) allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
ANC	(<i>ang. Absolute Neutrophil Count</i>) - bezwzględna liczba neutrofilii
APL	(<i>ang. Acute Promyelocytic Leukemia</i>) - ostra białaczka promielocytowa
APTT	(<i>ang. Activated Partial Thromboplastin Time</i>) - czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
Ara-C	cytarabina, arabinozyd cytozyny
ARA-CTP	trifosforan-5-cytarabiny
ASCO	(<i>ang. American Society of Clinical Oncology</i>) – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST/AST	aminotransferaza asparaginowa/aminotransferaza alaninowa
ATP	Adenozyno-5'-trifosforan
BCL-2/BCL-1	heterogenna grupa białek regulująca mechanizmy apoptozy
BE	(<i>ang. Base Excess</i>) nadmiar lub niedobór zasad
bFGF	(<i>ang. basic Fibroblast Growth Factor</i>) czynnik wzrostu fibroblastów
BMI	(<i>ang. Body Mass Index</i>) - wskaźnik masy ciała
C3a	składowa układu dopełniacza
C5a	składowa układu dopełniacza
CD	(<i>ang. Cluster of Differentiation</i>) - antygeny różnicowania

CdATP	(ang. <i>Adenosine-5'-triphosphate</i>) - czynna postać nukleotydu 5'-trójfosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny
CDC	(ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) - Centrum zwalczania i zapobiegania chorobom
CLAG-M	cykl chemioterapii – 2CdA+Ara-C + Mitoksantron + G-CSF
CLL	(ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>) - przewlekła białaczka limfocytowa
CML	(ang. <i>Chronic Myeloid Leukemia</i>) – przewlekła białaczka szpikowa
CMV	(ang. <i>Cytomegalovirus</i>) – wirus cytomegalii
CONS	(ang. <i>Coagulase-Negative Staphylococci</i>) - gronkowce koagulazoujemne
CR	(ang. <i>Complete Remission</i>) - całkowita remisja
CR1	(ang. <i>1st Complete Response</i>) - pierwsza całkowita remisja
CRc	(ang. <i>Complete Cytogenetic Response</i>) - całkowita remisja cytogenetyczna
CR-BSI	(ang. <i>Catheter Related Blood Stream Infection</i>) bakteriemia/sepsa związana z centralnym cewnikiem dożylnym
Cri	(ang. <i>CR with incomplete blood count recovery</i>) - całkowita remisja z niepełną odbudową
CRm	(ang. <i>Complete Molecular Response</i>) - całkowita remisja molekularna
CRP	(ang. <i>C Reactive Protein</i>) - białko C-reaktywne
CRS	(ang. <i>(Catheter-Related Septicaemia)</i> - posocznica odcewnikowa
CT	(ang. <i>Computed Tomography</i>) - tomografia komputerowa
CTC-NCI	(ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>) - skala toksyczności/ciężkości działań niepożądanych
CVC	(ang. <i>Central Venous Catheter</i>) – centralny cewnik żylny
DA	cykl chemioterapii – daunorubicyna + Ara-C
DAC	cykl chemioterapii – daunorubicyna + Ara-C + kladrybina
DAF	cykl chemioterapii – daunorubicyna +Ara-C + fludarabina
DAT	cykl chemioterapii: daunorubicyna+cytarabina+6-tioguanina
DCK	(ang. <i>Deoxycytidine Kinase</i>) - kinaza deoksycytydynowa
DFS	(ang. <i>Disease-Free Survival</i>) - czas przeżycia wolnego od choroby
DIC	(ang. <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>) – zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.
DNA	(ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>) – kwas dezoksyrybonukleinowy
DNR	daunorubicyna

EBMT	(ang. <i>European Bone Marrow Transplantation Group</i>) - Europejska Grupa ds Przeszczepiania Szpiku
EBV	(ang. <i>Epstein-Barr virus</i>) - wirus Epsteina-Barr
ECIL-3	(ang. <i>3rd European Conference on Infections in Leukemia</i>) - konferencja dotycząca infekcji wśród pacjentów z rozpoznaną białaczką
ECM	(ang. <i>Extracellular Matrix</i>) – macierz pozakomórkowa
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) – skala sprawności wg Eastern grupy kooperacyjnej ds. onkologii
EF	(ang. <i>Ejection Fraction</i>) - frakcja wyrzutowa
EORTC/GIMEMA	protokół chemioterapii wg Mandelli'ego, 2009
ESC	(ang. <i>European Society of Cardiology</i>) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	(ang. <i>European School of Haematology</i>) Europejska Szkoła Hematologii
ESBL	(ang. <i>Extended-Spectrum Beta-Lactamases</i>) - beta-laktamaza o rozszerzonym spektrum substratowym
ESMO	(ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) – Europejskie Towarzystwo Medycznej Onkologii
FAB	(ang. <i>French-American-British</i>) francusko-amerykańsko-brytyjska klasyfikacja ostrych białaczek
FDA	(ang. <i>Food and Drug Administration</i>) - Agencja ds. Żywności i Leków
FEV	(ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>) - natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FISH	(ang. <i>Fluorescent in Situ Hybridisation</i>) - hybrydyzacja fluorescencyjna in situ
FLAI/FLAIE	protokół chemioterapii indukującej (fludarabina, cytarabina, idarubicyna +/- etopozyd)
FLAG-Ida	- cykl chemioterapii – fludarabina + Ara-C + idarubicyna + G-CSF
FLT3	(ang. <i>Fms-like Tyrosine Kinase</i>) – kinaza tyrozynowa FLT3
FN	(ang. <i>Febrile Neutropenia</i>) – gorączka neutropeniczna
FTI	(ang. <i>Farnesyltransferase Inhibitor</i>) – inhibitor transferazy farnezylowej
FUO	(ang. <i>Fever of Unknown Origin</i>) – gorączka niewiadomego pochodzenia
G-CSF	(ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>) -czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

GFR	(ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>) - współczynnik przesączania kłębuszkowego
GIM	(ang. <i>Gastrointestinal Mucositis</i>) – zapalenie jelit
GINA	(ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>) Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy; stopnie kontroli astmy
GO	gemtuzumab ozagomycyny
GOLD	(ang. <i>Global Initiative for Obstructive Lung Disease</i>) - klasyfikacja ciężkości POChP
GvHD	(ang. <i>Graft versus Host Disease</i>) - choroba przeszczep przeciw gospodarzowi
GvL	(ang. <i>Graft versus Leukemia</i>) - zjawisko przeszczep przeciw białaczce
HCAP	(ang. <i>Healthcare-Acquired Pneumonia</i>) – szpitalne zapalenie płuc
HCT-CI	(ang. <i>Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index</i>) Indeks Chorób Towarzyszących
HCV	(ang. <i>Hepatitis C virus</i>) - wirus zapalenia wątroby typu C
HDAC	(ang. <i>Histone Deacetylases</i>) - deacetylazy histonowa
HD	(ang. <i>high dose</i>) – wysoka dawka
HEPA	(ang. <i>High Efficiency Particulate Air filter</i>) – wysokosprawny filtr powietrza
HICPAC	(ang. <i>Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee</i>) system rekomendacji dotyczący postępowania przy narażeniu na czynniki chorobotwórcze wśród pracowników służby zdrowia
HIV	(ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>) - ludzki wirus niedoboru odporności
HRCT	(ang. <i>High Resolution Computed Tomography</i>) - tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
HSV	(ang. <i>Herpes Simplex Virus</i>) – wirus opryszczki pospolitej
HTLV-1	(ang. <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus lub human T-lymphotropic virus</i>) — wirus ludzkiej białaczki z komórek T
IDSA	(ang. <i>Infectious Disease Society of America</i>) – Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych
IFI	(ang. <i>Invasive Fungal Infections</i>) – inwazyjne zakażenie grzybicze
IgG	immunoglobulina klasy G
IgM	immunoglobulina klasy M
IL	interleukina
INR	(ang. <i>International Normalized Ratio</i>) - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego

JAK2	(ang. <i>Janus Kinases</i>) - kinaza Janusowa 2
KGF-1	(ang. <i>Keratinocyte Growth Factor -1</i>) – czynnik wzrostu keratynocytów 1
LSC	(ang. <i>Leukemic Stem Cell</i>) - białaczkowa komórka macierzysta
MASCC	(ang. <i>The Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>) – klasyfikacja oceny ryzyka
MBL	(ang. <i>Mannose-Binding Lectin</i>) - lektyna wiążąca mannozę
MDS	(ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>) – zespół mielodysplastyczny
MRC	(ang. <i>Medical Research Council</i>) – grupa ds oceny ryzyka cytogenetycznego
MRD	(ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)- minimalna choroba resztkowa
NAD	(ang. <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>) - dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) - światowa organizacja określająca siłę rekomendacji postępowania terapeutycznego
NF-κB	(ang. <i>nuclear factor κB</i>) - jądrowy czynnik transkrypcyjny κB
NYHA	(ang. <i>New York Heart Association</i>) klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca.
OM	(ang. <i>Oral Mucositis</i>) – zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
OS	(ang. <i>Overall Survival</i>) – całkowite przeżycie
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	(ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>) – Polska Grupa do Spraw Leczenia Ostrych Białaczek
PCR	(ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>) - reakcja łańcuchowa polimerazy
PCT	prokalcytonina
PDGF	(ang. <i>Platelet-derived growth factor</i>)- płytkopochodny czynnik wzrostu
Pgp	glikoproteina P
PLT	wskaźnik liczby płytek krwi
PNAs	(ang. <i>purine nucleoside analogs</i>) – analogi puryn
POCHP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PR	(ang. <i>Partial Remission</i>) – częściowa remisja
RAS	rodzina białek RAS
RD	(ang. <i>Refractory Disease</i>) - oporność na leczenie
RNA	(ang. <i>Ribonucleic acid</i>) - kwas rybonukleinowy
RSV	(<i>Respiratory Syncytial Virus</i>) - wirus RSV
RTG	rentgenografia

SCT	(<i>ang. Stem Cell Transplantation</i>)- przeszczepienie komórek krwiotwórczych
S-HAM	cykl chemioterapii: cytarabina+mitoksantron
SIRS	(<i>ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>) zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej
sTREM-1	(<i>ang. soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells</i>) – rozpuszczalny receptor komórek mieloidalnych
SWOG	Southwest Oncology Group
TGFβ	(<i>ang. Transforming Growth Factor β</i>) - transformujący czynnik wzrostu β
TNFα,	(<i>ang. Tumor Necrosis Factor α</i>) - czynnik martwicy nowotworow α
TNFβ	(<i>ang. Tumor Necrosis Factor β</i>) - czynnik martwicy nowotworow β
USG	ultrasonografia
VEGF	(<i>ang. Vasco-Endothelial Growth Factor</i>) – śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu
VEGFR-2	(<i>ang. Vasco Endothelial Growth Factor Receptor</i>) – receptor dla śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu
WHO	(<i>ang. World Health Organization</i>) Światowa Organizacja Zdrowia

2. WSTĘP

2.1 Etiopatogeneza

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami układu białokrwinkowego, które charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów rozwojowych hematopoezy; komórki te są obecne w szpiku kostnym oraz we krwi, a także tworzą nacieki w różnych narządach pozaszpikowych.

Pierwszy opis białaczki zawarty w literaturze medycznej datuje się na 1827 rok, kiedy to francuski lekarz Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau dokonał analizy klinicznie jawnych nieprawidłowości u 63-letniej kobiety tj podwyższoną temperaturę ciała, osłabienie oraz znaczne powiększenie wątroby i śledziony. Autorem terminu „białaczka” był sam Rudolf Vierchow, znany niemiecki histopatolog. Miało to miejsce w 1856 roku i zbiegło się ze znacznym ulepszeniem właściwości mikroskopu; jak sam Vierchow wspominał mógł widzieć zjawiska przyrody „300 razy bliżej”. Analiza histologiczna preparatów krwi doprowadziła wówczas do rewolucyjnego stwierdzenia, że komórka jest nie tylko nosicielką życia ale i choroby, która to jest właściwie życiem w zmienionych warunkach. Nieco ponad 30 lat później, w 1889 roku Wilhelm Ebstein wprowadził termin „ostrej białaczki”. Określano nim pacjentów, u których zarówno pierwotna manifestacja choroby jak i jej przebieg były niewspółmiernie bardziej agresywne w stosunku do obserwowanych w przypadku przewlekłych proliferacji. Wreszcie w 1890 roku Otto Naegeli zdefiniował dwa typy ostrych proliferacji: pochodzenia mieloidalnego i wywodzące się z linii limfoidalnej.

2.2 Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych hemocytopatii występujących u dorosłych. Dane światowe średnią zapadalność na AML szacują na 3.5/100000 mieszkańców/rok, przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (odpowiednio 4.3 vs 2.9 /100000/rok). W Europie częstość występowania i częstość zgonów na ostrą białaczkę szpikową są oceniane odpowiednio na 5-8 i 4-6/100 000 mieszkańców/rok [45,50,69,109,195,214]. Wśród chorych przeważają mężczyźni (3:2). Występują dwa szczyty zachorowalności – w okresie młodości oraz w wieku starszym. Wg Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistic Review 1975-2007 zapadalność na AML

wynosiła około 10 przypadków/100000/rok wśród pacjentów >60 roku życia, podczas gdy w grupie pacjentów, którzy ukończyli 80 lat była ona 2.5-krotnie wyższa.

Według danych literaturowych obejmujących zarówno artykuły naukowe jak i podręczniki edukacyjne liczba nowych zachorowań na te nowotwory w Polsce wynosi około 2-3/100000 mieszkańców/rok, przy czym w grupie >65 roku życia współczynnik ten szacowany jest na około 10/100000 mieszkańców/rok [50,51,109,222].

W 2003 roku utworzono w Polsce Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki, który opierał się na zgłoszeniach zachorowań w latach 2004-2006 przesyłanych z poszczególnych ośrodków hematologicznych w Polsce. Na podstawie tych danych wyliczono współczynnik zachorowalności na ostrą białaczkę szpikową, który na 100 000 dorosłych mieszkańców powyżej 18 roku życia wyniósł ogółem 2.5, w tym dla ostrej białaczki szpikowej wyniósł 2.1 - przy czym mężczyźni chorowali nieznamienne częściej niż kobiety. Uzyskane współczynniki zachorowalności są niższe niż raportowane w rejestrach innych krajów rozwiniętych i mogą być związane z faktem, iż znamieną część pacjentów, zwłaszcza w starszym wieku i licznymi obok ostrej mieloproliferacji schorzeniami współistniejącymi, nie trafiała docelowo do specjalistycznych ośrodków hematologicznych, a tym samym nie została objęta rejestrem [50,109].

Odsetek chorych z ustalonym rozpoznaniem poszczególnych podtypów ostrej białaczki szpikowej, zgodnie z klasyfikacją WHO, był podobny w kolejnych latach i wynosił: z określonymi zaburzeniami genetycznymi 11%-12%-11%, z wieloliniową dysplazją 21%-22%-19%, białaczki wtórne stwierdzono u 2%-3%-3% chorych, ostre białaczki określane według klasyfikacji Francusko-Amerykańsko-Brytyjskiej (FAB) u 44%-41%-46% chorych, a pozostałe tj. dwuliniowe, dwufenotypowe, niesklasyfikowane u 22%-22%-21% chorych. Wyniki te istotnie odbiegają od obserwowanych w innych ośrodkach europejskich szczególnie w zakresie niższego odsetka rozpoznań ostrej białaczki szpikowej z określonymi zaburzeniami genetycznymi (około 11%) i stosunkowo wysokiego odsetka białaczek niezdefiniowanych (około 22%), co może być wynikiem ciągle ograniczonej w Polsce dostępności badań cytogenetycznych i molekularnych [214].

Struktura zachorowań na ostrą białaczkę w Polsce w odniesieniu do wieku i płci chorych wykazuje podobne zależności do tych w europejskich ośrodkach hematologicznych [109].

Przyczyna ostrej białaczk nie została dotychczas poznana, choć przypuszczać należy, że u podstaw transformacji białaczkowej leży kilka współdziałających ze sobą czynników etiologicznych.

Wiele faktów doświadczalnych i przesłanek klinicznych wskazuje na istotne w procesie leukemogenezy znaczenie wirusów, głównie typu C-RNA (retrowirusów), rzadziej DNA. Hipoteza ta bazuje na co najmniej dwóch koncepcjach. Pierwsza z nich zakłada, że uśpiony genom wirusa, w wyniku włączenia do genomu komórki w miejscu tzw. „fatalnej lokalizacji” doprowadza do powstania klonu nowotworowego, w wyniku nadmiernej ekspresji genów odpowiedzialnych za proliferację. U człowieka mechanizm ten prawdopodobnie odgrywa rolę w etiopatogenezie białaczki T – komórkowej u dorosłych rozwijającej się u osób zarażonych ludzkim retrowirusem HTLV-1.

Jednak bardziej prawdopodobna wydaje się być koncepcja tzw. onkogenów. Opiera się ona na istnieniu u zwierząt i u człowieka genów kodujących wytwarzanie receptorów błonowych dla cytokin regulujących hematopoezę, przekaźników sygnałów i czynników regulujących proliferację (np. kinazy tyrozynowej czy transferazy ferrytylowej). Odgrywają one decydującą rolę w sterowaniu podziałami komórek, ich różnicowaniem i dojrzewaniem. Obecnie wiadomo, że niektóre onkogenne retrowirusy mają geny homologiczne z ważnymi dla proliferacji protoonkogenami obecnymi w komórkach ssaków. Zakażenie podatnych komórek wirusem mającym gen *onc* prowadzi dość szybko do transformacji białaczkowej. Przypadać ono by mogło na okres życia płodowego lub wkrótce po urodzeniu. Następnie informacja genetyczna wirusów w wyniku insercji ulegałaby bezpośredniemu wbudowaniu w genom gospodarza (wirusy DNA) lub przy udziale enzymów odwrotnej transkryptazy (wirusy RNA). Po zakończeniu tego procesu materiał genetyczny wirusa przekazywany byłby do komórek potomnych [50,51].

Kolejnym czynnikiem predysponującym do zachorowania na ostrą białaczkę zarówno szpikową jak i limfoblastyczną jest promieniowanie jonizujące. Ryzyko wystąpienia ostrej białaczki u osób, które przeżyły wybuch bomby atomowej było około 20-krotnie większe w porównaniu z populacją nie narażoną na promieniowanie jonizujące. Podobną zależność obserwowano u chorych, leczonych w latach 60-tych niskimi dawkami promieniowania rentgenowskiego z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Rolę „kofaktora”, mogącego bezpośrednio uczestniczyć w transformacji białaczkowej lub osłabiać kontrolę przeciwnowotworową w komórkach, przypisuje się środkom chemicznym takim jak: benzen, leki cytostatyczne, zwłaszcza inhibitory topoizomerazy II,

związki alkilujące, chlorambucyl czy fenylobutazon. Istotnym kancerogenem jest dym tytoniowy i zawarte w nim substancje smoliste [50,51].

Część chorób uwarunkowanych genetycznie, w przebiegu których dochodzi do niestabilności DNA lub jego upośledzonej naprawy charakteryzuje zwiększona częstość zachorowań na ostre białaczki szpikowe. Do chorób tych należą: zespół Downa, zespół Blooma, zespół monosomii chromosomu 7, zespół Klinefeltera (XXY), zespół Turnera (X0), nerwiakowłóknikowatość oraz szereg nieprawidłowości związanych ściśle z krwiotworzeniem: niedokrwistość Fanconiego, dyskeratoza wrodzona, zespół Schwamman-Diamonda, małopłytkowowość amegakariocytowa, zespół Blackfana-Diamonda, agranulocytoza Kostmanna czy rodzinna niedokrwistość aplastyczna.

Wreszcie rola czynników osobniczych, czyli tzw. indywidualna predyspozycja również ma bardzo istotne znaczenie w mechanizmie transformacji białaczkowej. U części chorych na białaczki i zespoły mielodysplastyczne stwierdzono obecność mutacji genu kodującego białko p53 oraz delecje obejmujące gen IRF1 będący swego rodzaju antyonkogenem. Może to stanowić przykład osłabienia mechanizmu wewnętrznej kontroli przeciwnowotworowej poprzez brak wystarczającej eliminacji stransformowanych komórek. Podobnie nieprawidłowości dotyczące kontroli immunologicznej sprawowanej między innymi przez komórki NK, limfocyty T i liczne cytokiny predysponują do wystąpienia wtórnych nowotworów. Ma to miejsce np. u osób poddanych transplantacjom narządowym, u których przez wiele lat stosowane jest leczenie immunosupresyjne [50,51].

Postęp w zakresie technik biologii molekularnej jaki dokonał się w ostatnich latach nie tylko pozwolił na identyfikację nowych zaburzeń cytogenetycznych, ale również rzucił nowe światło na leukemogenezę. To właśnie przy pomocy genetyki molekularnej zidentyfikowane zostały liczne mutacje związane z transkrypcją (Klasa I), jak i te aktywujące kinazy tyrozynowe (Klasa II). (Tab.1) Ta pierwsza grupa nieprawidłowości odpowiedzialna jest za zablokowanie dojrzewania komórek, podczas gdy mutacje należące do drugiej grupy stymulują proliferację. Koincydencja tych dwóch zdarzeń może mieć kluczowe znaczenie w patogenezie powstawania ostrej białaczki („two-hit” model of leukemogenesis) [56,87,91, 93,108].

Tab. 1. Mutacje związane z transkrypcją i aktywujące kinazy tyrozynowe.

Mutacje Klasy I	RUNX1/RUNX1T1, CBF β MYH11, PML RAR α , MLL (11q23), MLL PTD.
Mutacje Klasy II	FLT3, c KIT, N RAS, K RAS, BCR ABL, JAK2, TEL PDGF β R.

2.3 Klasyfikacja

Upřednio stosowana klasyfikacja ostrej białaczki szpikowej bazowała głównie na różnicach w morfologii komórek białaczkowych oraz badaniach cytoenzymatycznych [8]. (Tab.2)

Tab. 2 Klasyfikacja ostrych białaczek wg FAB.

KLASYFIKACJA OSTRYCH BIAŁACZEK SZPIKOWYCH WG FAB
M0: Ostra białaczka szpikowa minimalnie zróżnicowana
M1: Ostra białaczka szpikowa bez dojrzewania
M2: Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem
M3: Hipergranularna ostra białaczka promielocytowa
M4: Ostra białaczka szpikowa mielomonocytowa
M4Eo wariant: ze zwiększonym odsetkiem nieprawidłowych eozynofili w szpiku
M5: Ostra białaczka monocytowa
M6: Erytroleukemia (choroba DiGuglielmo)
M7: Ostra białaczka megakarioblastyczna

Dzięki wprowadzeniu zaawansowanych technik immunofenotypizacji, cytogenetyki i biologii molekularnej w ostatnich latach dokonał się przełom w diagnostyce ostrych chorób rozrostowych układu hematopoetycznego. Ich szerokie zastosowanie dały podwaliny do powstania w 2008 roku nowej klasyfikacji chorób rozrostowych - 4 Edycja Klasyfikacji WHO. Wówczas Myeloid and Acute Leukemia Clinical Advisory Committee (CAC), którego członkami byli światowej klasy pracownicy naukowci i klinicyści, na nowo zdefiniował nieprawidłowość jaką jest ostra białaczka szpikowa, opierając się nie tylko o cechy morfologiczne mieloblastów, ale także o ich charakterystykę immunofenotypową, genetyczną i wspólną dla poszczególnych typów biologię [233,243,244]. (Tab.3)

Tab. 3 Podział ostrych białaczek szpikowych wg klasyfikacji WHO 2008.

PODZIAŁ OSTRYCH BIAŁACZEK SZPIKOWYCH WG KLASYFIKACJI WHO 2008.

Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi

OBSz z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
OBSz 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 α)
OBSz ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
OBSz z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
OBSz z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1)
OBSz megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-MKL1)
OBSz mutacją NMP1 (jednostka prowizoryczna)
OBSz z mutacją CEBPA (jednostka prowizoryczna)

Ostre Białaczki Szpikowe związane z MDS

Ostre Białaczki Szpikowe związane z wcześniejszą chemio/radioterapią

**Ostre Białaczki Szpikowe bez specyfikacji innej niż morfologiczna –
NOS (not otherwise specified)**

Ostra białaczka szpikowa z minimalnym różnicowaniem (dawniej FAB-AML-M0)
Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (dawniej FAB-AML-M1)
Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (dawniej FAB-AML-M2)
Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB-AML-M4)
Ostra białaczka monocytowa (dawniej FAB-AML-M5)
Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB-AML-M6)
Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB-AML-M7)
Ostra białaczka bazofilowa
Ostra panmieloza z mielofibrozą.

Mięsak mieloidalny

Ostre Białaczki Szpikowe związane z zespołem Downa.

Ostre białaczki o dwuliniowym różnicowaniu
Ostra białaczka niezróżnicowana
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1_
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie z t(v;11q23); rearanżacje MLL
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie linii B/mieloidalnym, NOS
Ostra białaczka o mieszanym fenotypie linii T/mieloidalnym, NOS

2.4 Diagnostyka AML

Badania diagnostyczne, które powinny być przeprowadzone u pacjentów z ostrą białaczką szpikowa hospitalizowanych w oddziałach hematologicznych, dzielą się na dwie grupy. Pierwsza z nich zawiera panel procedur niezbędnych do oceny pacjenta, jego stanu ogólnego i funkcji życiowo ważnych narządów. Druga grupa natomiast ma na celu wnikliwą charakterystykę samego rozrostu nowotworowego; obejmuje ona ustalenie poszczególnych czynników ryzyka klonu białaczkowego jak i stopnia zaawansowania choroby zasadniczej. (Tab.4)

Tab. 4 Diagnostyka ostrej białaczki szpikowej — wykaz badań i czynności wg zaleceń opublikowanych przez panel ekspertów ELN — Dohner i wsp. 2010 [57].

BADANIE/ZLECENIE	LECZENIE STANDARDOWE	BADANIE KLINICZNE
Podstawowe badania ogólne		
Wywiad, badanie przedmiotowe	+	+
Stan kliniczny według WHO/Karnowskiego	+	+
Badania biochemiczne krwi, badanie moczu	+	+
Badania hemostazy i krzepnięcia	+	+
Choroby współistniejące i ocena wskaźnika stanu biologicznego	+	+
Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania		
Badanie morfologiczne krwi, z oceną cytologiczną rozmazu	+	+
Biopsja aspiracyjna szpiku (różne badania)	+	+
Badanie immunofenotypu	+	+
Ocena kariogramu	+	+
Badania molekularne PML-RARA, RYNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYCH11, BCR/ABL i inne	<i>Opcjonalnie</i>	<i>Opcjonalnie</i>
Trepanobiopsja i ocena histopatologiczna	<i>Opcjonalnie</i>	<i>Opcjonalnie</i>
Badania i zlecenia uzupełniające		
Test ciążowy u kobiet	+	+
Informacja o krioprezerwacji nasienia/oocyty	<i>Opcjonalnie</i>	<i>Opcjonalnie</i>
Testy na <i>Hepatitis</i> A, B, C, HIV-1, CMV, EBV	+	+
RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, (UKG)	+	+
Badanie płynu mózgowego, CT/MNR — w AML, gdy są objawy z OUN	<i>Opcjonalnie</i>	<i>Opcjonalnie</i>
Krioprezerwacja komórek/DNA do badań	<i>Opcjonalnie</i>	+
Badania do określenia prognozy		
NMP1, CEBPA, FLT3	<i>Opcjonalnie</i>	+
WT1, RUNX1, MLL, KIT, RAS, TP53, TET2, IDH	(–)	+
Ekspresja: ERG, MN1, EVI1, BAALC	(–)	+
Badania minimalnej choroby resztkowej	(–)	+

Wg European Leukemia Net i WHO 2008 diagnostyka ostrej białaczki szpikowej u osób dorosłych powinna obejmować:

- morfologię krwi obwodowej z oceną morfologiczną co najmniej 200 leukocytów w rozmazie krwi obwodowej po zabarwieniu metodą May-Grunwalda-Giemsa lub Wright-Giemsa,
- ocenę co najmniej 500 komórek jądrzastych w preparacie szpiku kostnego pobranego metodą aspiracji, poddanych barwieniu metodą May-Grunwalda-Giemsa lub Wright-Giemsa .

Do rozpoznania AML (wg WHO 2008) niezbędne jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych (mieloblastów, monoblastów, promonocytów lub megakarioblastów) spośród komórek układu białokrwinkowego w ocenie mielogramu lub rozmazu krwi obwodowej. Wyjątkiem są ostre białaczki w których stwierdzone zostały powtarzalne aberracje cytogenetyczne takie jak: t(8;21), inv(16)/ t(16;16) lub t(15;17). Wówczas postawienie rozpoznania AML jest niezależne od liczby komórek blastycznych w krwi/szpiku.

Trepanobiopsja nie jest procedurą przeprowadzaną rutynowo w diagnostyce ostrych mieloproliferacji. Można ją zarekomendować w grupie pacjentów, u których głównie z przyczyn technicznych nie udaje się prawidłowo pobrać materiału do diagnostyki lub ostra białaczka szpikowa rozwijała się na podłożu wcześniej stwierdzonych nieprawidłowości (np. AML związana z MDS) [57].

2.4.1 Badanie immunofenotypowe

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest niezbędna nie tylko do postawienia rozpoznania ostrej białaczki szpikowej, ale również prawidłowego rozróżnienia jej typu, stopnia dojrzewania komórek blastycznych, wreszcie – w połączeniu z innymi parametrami – do oszacowania przebiegu choroby i oceny skuteczności stosowanego leczenia (Minimal Residual Disease – MRD) z uwzględnieniem antygenów typowych dla danego klonu białaczkowego (Leukemia Associated Immunophenotype - LAIP). Diagnostyka immunofenotypowa ostrych mieloproliferacji obejmuje panel markerów prekursorowych, granulocytarnych, monocytowych, megakariocytowych i erytroidalnych. (Tab.5)

Tab. 5 Markery w diagnostyce immunofenotypowej ostrych mieloproliferacji.

Markery prekursorowe	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR.
Markery granulocytarne	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, cMPO.
Markery monocytowe	CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NSE, lizozym, NG2homolog
Markery megakariocytowe	CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIII), CD42(gp1b).
Markery erytroidalne	CD235a(GfA)

Aby pozytywnie ocenić obecność danego markera musi on być obecny na co najmniej 20% komórek białaczkowych; dla markerów CD117, CD34, TdT, MPO, CD3^{cyt} niezbędny jest jedynie 10% poziom ekspresji [141,256].

2.4.2 Badania cytogenetyczne

Obejmują one klasyczną cytogenetykę, analizę metodą FISH oraz diagnostykę molekularną przy użyciu PCR.

Cytogenetyka klasyczna (konwencjonalna) stanowi nieodzowny element diagnostyczny i prognostyczny ostrych białaczek szpikowych, będąc jednocześnie podstawą klasyfikacji WHO 2008. W tej metodzie wykorzystuje się ocenę co najmniej 20 metafaz z hodowli komórek szpiku kostnego. Aberracje cytogenetyczne stwierdza się średnio u 50 – 60% pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, a ich charakter pozwala na kategoryzację ostrych mieloproliferacji do dwóch głównych grup. Pierwszą stanowią pacjenci z AML z powtarzalnymi aberracjami genetycznymi : t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(6;9), inv(3)/t(3;3), t(1;21). Drugą grupę stanowią ostre białaczki szpikowe z cechami zależnymi od MDS. Pacjenci z taką charakterystyką cytogenetyczną podzieleni są na 3 podgrupy: 1 – z obecnością anomalii zrównoważonych, do których należą: t(11;16), t(3;21), t(1;3), t(2;11), t(5;12), t(5;7), t(5;17), t(5;10); 2 – obejmującą translokacje niezrównoważone: -7/del(7q), -5, i(17)/t(17p), -13/del(13q), del(11q), del(12p)/t(12p), del(9q); wreszcie 3 – cechującą się złożonym kariotypem (≥ 3 niezależne aberracje).

Technika FISH stanowi często uzupełnienie klasycznej cytogenetyki. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Umożliwia ona ponadto identyfikację genów fuzyjnych w translokacjach 11q23 jak i delecję ramienia długiego chromosomu 5 i 7 [26,73,92,189,256].

2.4.3 Badania genetyki molekularnej

Korzystanie zarówno z metody klasycznej wraz z poszczególnymi odmianami reakcji łańcuchowej polimerazy (Polymerase Chain Reaction - PCR), badanie profilu ekspresji genów (Gen Expression Profiling – GEP) oraz badanie profilu ekspresji mikro-RNA prowadzi do określenia coraz mniejszych podgrup AML. Tym samym ostra białaczka szpikowa ukazywana jest nie jako jedna jednostka chorobowa, ale jako zbiór nieprawidłowości, których zarówno manifestacja, sam przebieg i wreszcie odpowiedź na leczenie mogą być znacząco różne [56, 63, 87, 91, 182, 256].

2.5 Czynniki prognostyczne cytogenetyczne i molekularne

Zmiany cytogenetyczno-molekularne stanowią aktualnie najsilniejszy czynnik prognostyczny wśród pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Detekcja poszczególnych aberracji sprawia, że AML to niezwykle heterogenna grupa chorób rozrostowych. Swym zakresem obejmuje ona zarówno ostre proliferacje o dość dobrym rokowaniu jak również te o rokowaniu skrajnie niekorzystnym. Obok informacji dotyczących prawdopodobnego przebiegu choroby, wnikliwa analiza kariotypu mieloblastów pozwala na podjęcie decyzji terapeutycznych w kontekście optymalizacji postępowania, w tym na wdrożenie terapii celowanych [91, 92, 189]. (Tab. 6)

Tab. 6 Grupy ryzyka w AML oparte na charakterystyce cytogenetyczno-molekularnej wg zaleceń European Leukemia-Net [57].

GRUPA RYZYKA	PODTYPY
	WG ZMIAN CYTOGENETYCZNO-MOLEKULARNYCH
Korzystne	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Zmutowany <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp normalny)
	Zmutowany <i>CEBPA</i> (kariotyp normalny)
Pośrednie I	Zmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp normalny)
	Niezmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp normalny)
	Niezmutowany <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> (kariotyp normalny)
Pośrednie II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>
	Zmiany cytogenetyczne niewymienione w grupie ryzyka korzystnego i niekorzystnego**
Niekorzystne	inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPNI-EVII</i>
	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> zmutowany
	-5 lub del(5q); -7; zmiany w (17p); zmiany kompleksowe kariotypu***

obejmuje AML z normalnym kariotypem, z wyjątkiem podtypów włączonych do grupy ryzyka korzystnego

**dla większości zmian nie ma jeszcze badań, które pozwoliłyby na określenie wartości prognostycznej;

***trzy lub więcej zmian chromosomalnych poza uznanymi jako powtarzalne, tj.: t(15;17), t(8;21), inv(16) lub t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) lub t(3;3); ew. współlistnienie w kompleksie zmian 5q, 7q, i 17p.

Grupy ryzyka cytogenetycznego stosowane przez PALG są zgodne z kryteriami Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group (SWOG/ECOG). (Tab.7)

Tab. 7 Grupy ryzyka genetycznego w ostrych białaczkach szpikowych wg Medical Research Council (MRC) i Southwestern Oncology Group (SWOG) i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [224].

Grupa ryzyka	Kryteria grupy MRC	Kryteria grupy SWOG/ECOG
Niskiego	t(15;17) - z inną aberracją inv(16)/t(16;16) z inną aberracją t(8;21) - z jakąkolwiek inną aberracją chromosomalną	t (15;17) - z inną aberracją inv(16)/t(16;16)/del(16q) - z inną aberracją t(8;21) - bez del(9q) i złożonego kariotypu
Pośredniego	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp, zmiany w 11q23, del(9q), del(7q) - bez innych zmian, złożone zmiany w kariotypie w liczbie 3-4, zmiany o nieokreślonym znaczeniu	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp
Wysokiego	-5 lub del(5q), -7, lub t(8;21) z del(9q) lub złożonymi zmianami kariotypu, inv(3q), 20q, 21q, t(6;9), t(9;22), zmiany 17p, złożone zmiany kariotypu w liczbie co najmniej 5	-5/del (5q), -7/del (7q) t (8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem inv(3q), zmiany 11q23, 20q 21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), zmiany 17p złożony kariotyp (z 3 zmian)

Aktualnie prowadzony jest Protokół PALG AML 2012, w którym sposób poremisyjnego postępowania terapeutycznego uzależniony jest od grupy ryzyka choroby zasadniczej, determinowanej na podstawie stratyfikacji ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według modyfikacji European LeukemiaNet/MDACC.

2.6 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ostrej białaczki szpikowej stanowi wypadkową kilku zdarzeń. Zwykle dominują objawy wynikające z infiltracji szpiku kostnego przez klon nowotworowy prowadząc do wyparcia prawidłowej hematopoezy. Szybko narastająca niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, zasłabnięć, zmniejszenia wydolności fizycznej, zawrotów głowy, a nawet bólów o charakterze stenokardialnym. Małopłytkowość prowadzi do wystąpienia jawnej skazy krwotocznej, której manifestacją najczęściej są wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, samoistne krwotoki z nosa, krwawienia z dziąseł, przedłużające się krwawienia miesięczne. Czasem pierwszym objawem głębokiej trombocytopenii są zagrażające życiu

krwotoki z przewodu pokarmowego, dróg rodnych, układu moczowego oraz krwawienia śródczaszkowe. Należy jednak pamiętać, że zaburzenia hemostazy w grupie pacjentów z ostrymi białaczkami mogą być również objawem zespołu wykrzepiania naczyniowego (Disseminated Intravascular Coagulation – DIC), będącego składową powikłań wielu chorób rozrostowych [223]. Neutropenia natomiast często skutkuje występowaniem zakażeń; począwszy od infekcji bakteryjnych i grzybiczych w jamie ustnej, poprzez stany zapalne układu oddechowego, aż do zakażeń wielonarządowych.

Po przełamaniu bariery szpik-krew obwodowe komórki blastyczne infiltrują narządy i tkanki prowadząc ostatecznie do występowania pozaszpikowych ognisk choroby. Najczęściej obserwuje się nacieki w obrębie skóry (leukemidy), przerost dziąseł, powiększenie wątroby i śledziony, limfadenopatię oraz nacieki w ośrodkowym układzie nerwowym. Zajęcie OUN manifestuje się różnego stopnia deficytami neurologicznymi wynikającymi zarówno z uszkodzeń ogniskowych jak i hipertonii śródczaszkowej. Podobne objawy jak przy infiltracji ośrodkowego układu nerwowego obserwuje się u pacjentów z hiperleukocytozą (zwykle $>100000/\mu\text{l}$). Wynikają one z nadlepkości krwi i wtórnych zaburzeń mikrokrążenia. Określa się je mianem „zespołu leukostazy”.

2.7 Rokowanie

Rokowanie u pacjentów z ostrą białaczką szpikową jest złożone i zależy od wielu czynników. Nieleczona choroba zwykle doprowadza do śmierci w przeciągu kilku miesięcy. W wyniku aktualnie stosowanej chemioterapii indukującej udaje się uzyskać remisję u około 40 – 60% pacjentów, przy czym odsetek ten jest znamienne wyższy w grupie pacjentów młodszych oraz w grupach korzystnego i pośredniego ryzyka. Ponadto intensyfikacja leczenia poremisyjnego znacznie poprawiła wyniki w zakresie DFS i OS w tych grupach. Jednocześnie stosując leczenie suboptymalne - co zwykle ma miejsce w grupie starszych pacjentów z AML - u ponad połowy z nich w trakcie pierwszych 2 lat dochodzi do nawrotu choroby [46,57].

U pacjentów, u których cytogenetyczno-molekularna charakterystyka klonu nowotworowego klasyfikuje ich do grupy wysokiego ryzyka, w dalszym ciągu - mimo stosowania wysokich dawek chemioterapii często w połączeniu z innowacyjną terapią celowaną - wyniki leczenia są ciągle niezadowalające [22,24,189].

2.8 Zasady postępowania terapeutycznego o chorych z AML.

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z ostrą białaczką szpikową powinno uwzględniać zarówno możliwości diagnostyczne - które pierwotnie pozwolą ustalić stopień ryzyka, a następnie będą służyły jako element monitorowania efektów terapii - jak i wszystkie opcje terapeutyczne. Prowadzenie pacjentów z AML powinno mieć charakter algorytmu, który wraz z rozwojem szeroko rozumianego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego musi być stale aktualizowany. Leczenie pacjenta winno opierać się w równej mierze na indywidualizacji podejścia jak i na ogólnych rekomendacjach, których siłą określona została przez American Society of Clinical Oncology (poziom dowodu I – IV; siłą rekomendacji A – D) [179,184].

Ze względu na biologię ostrych białaczek ustalenie postępowania terapeutycznego powinno odbyć się możliwie jak najszybciej. Uwzględniać ono powinno zmienne związane zarówno z pacjentem tj. wiek pacjenta, jego stan ogólny, wydolność życiowo ważnych narządów, obecność chorób towarzyszących (w oparciu o tzw. Indeks Chorób Towarzyszących HCT-CI), jak i z samą chorobą nowotworową [226,227].

Czynniki zależne od choroby definiują przede wszystkim aberracje genetyczne, ale również takie parametry świadczące o stopniu zaawansowania ostrej białaczki jak leukocytoza, cechy niewydolności szpiku kostnego, a także obecność nacieków narządowych ze szczególnym uwzględnieniem ośrodkowego układu nerwowego. Dorośli pacjenci (18 – 60 lat) z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, u których nie stwierdza się przeciwwskazań do wdrożenia intensywnych schematów terapeutycznych, powinni być objęci postępowaniem mającym na celu ich wyleczenie. Nie dotyczy to pacjentów z ostrą białaczką promielocytową – APL z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR α), gdyż ten podtyp hemocytopatii opiera się na odmiennym programie leczniczym obejmującym podawanie pacjentom pochodnej kwasu trans retinowego (all trans retinoid acid – ATRA) - którego zadaniem jest przełamanie zahamowania dojrzewania komórek blastycznych - promielocytów – oraz antracyklin (idarubicyny lub daunorubicyny). Schematem chemioterapii indukującej w przebiegu APL rekomendowanym przez PALG jest PETHEMA LPA 2005/HOVON 79 APL [43,175].

U pacjentów > 60 roku życia leczenie indukujące remisję jest w większym stopniu zindywidualizowane i dostosowane do wskaźników stanu biologicznego. Pierwszą grupę stanowią chorzy, którzy są potencjalnie zdolni do podjęcia leczenia zarezerwowanego dla

zdrowych dorosłych tzn. tych między 18 a 60 rokiem życia. Kolejna - to pacjenci, którym zaproponowane zostanie leczenie oparte na podobnym schemacie jak tym <60 roku życia, jednak dawki poszczególnych cytostatyków zostaną w różnym stopniu zredukowane. Wreszcie ostatnią grupę stanowią chorzy, którzy uzyskają największy zysk z leczenia objawowego (best supportive care) lub ewentualnej terapii w ramach odpowiednich badań klinicznych [11,159,194,204,236,237,253].

2.8.1. Leczenie indukujące

Optymalne leczenie indukujące remisję u pacjentów z AML jest oparte na cytostatykach należących do dwóch grup: na antracyklinie (przeważnie podawanej przez 3 kolejne dni) oraz na cytarabinie (zwykle zlecanej w ciągłej infuzji od dnia 1 do 7). Poszczególne schematy wykorzystują różne warianty połączenia tych leków. (Tab. 8)

Antracykliny

Daunorubicyna – antybiotyk z grupy antracyklin, którego mechanizm opiera się na utworzeniu trwałego, niemożliwego do rozplecenia kompleksu z helisą DNA, co ostatecznie indukuje śmierć komórki, najczęściej stosuje się daunorubicynę w dawce 45 – 90mg/m²/d, idarubicynę w dawce 10 -12mg/m²/d lub mitoksantron w dawce 10 – 12 mg/m²/d. Każda z antracyklin podawana jest dożylnie [22,57,72,146,238,252].

Cytarabina

Cytarabina (arabinozyd cytozyny, Ara-C)– jest antymetabolitem należącym do analogów pirymidynowych. Jest powszechnie wykorzystywana ze względu na swoją aktywność przeciwnowotworową – hamuje ona bowiem syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Obok zastosowania w onkologii wykorzystuje się ją jako lek immunosupresyjny i przeciwwirusowy. Działanie cytotoksyczne tego leku opiera się głównie na hamowaniu syntezy deoksycytydyny za pośrednictwem trifosforanu-5-cytarabiny (ARA-CTP), będącego czynnym metabolitem cytarabiny. Ponadto w działaniu cytobójczym tego leku może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w struktury kwasów nukleinowych. Po dożylnym podaniu, cytarabina ulega szybko dezaminacji do nieczynnego produktu w wątrobie i nerkach i w tej postaci wydalana jest z organizmu z moczem. Iniekcje podskórne Ara-C skutkują uzyskaniem maksymalnego stężenia w osoczu znacznie później i jest ono znacznie mniejsze, niż analogiczne stężenie uzyskane po podaniu dożylnym. Podawana jest zazwyczaj w dawce zawierającej się między 100 a 200mg/m²/dobę. Lek podaje się w ciągłej infuzji przez 7 kolejnych dni. Ewentualne

wydłużenie czasu podawania Ara-C wraz z eskalacją dawek tego cytostatyku czasem bywa rekomendowane u pacjentów, u których w +6 dobie chemioterapii nie stwierdza się pożądanej cytoredukcji. Alternatywę może stanowić podanie cytarabiny przez 3 kolejne dni w dawkach pośrednich tj. 1000 - 3000 mg/m²/dobę [22,49,72,204,207].

Do tzw. „rdzenia” chemioterapii indukującej obejmującej dwa wyżej wspomniane cytostatyki zlecanej najczęściej w tzw. konfiguracji „3 + 7” dodaje się opcjonalnie trzeci lek. Najczęściej jest to etopozyd, 6-tioguanina, klofarabina, fludarabina czy kladrybina [80,153, 204].

Kladrybina - jest lekiem przeciwnowotworowym i immunosupresyjnym należącym do grupy analogów purynowych. Po podaniu pozajelitowym jest szybko wchłaniana przez komórki, gdzie ulega fosforylacji do czynnej postaci nukleotydu 5'-trójfosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach o dużej aktywności dCK i niewielkiej aktywności deoksynukleotydazy, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kladrybiny jest zależna od dawki i dotyczy zarówno komórek szybko dzielących się oraz komórek w stanie spoczynku. Mechanizm działania kladrybiny przypisuje się włączaniu CdATP do łańcuchów DNA, czego następstwem jest zablokowanie syntezy nowego DNA oraz zahamowanie mechanizmów naprawy DNA. Wykładnikiem tych procesów jest nagromadzenie pęknięć łańcucha DNA i zmniejszenie stężenia NAD i ATP nawet w komórkach będących w „fazie spoczynku”. Śmierć komórki następuje w wyniku utraty energii i apoptozy [72,105,107,199,200,201,202, 203,236].

Fludarabina - podobnie jak kladrybina należy do grupy analogów purynowych. Po podaniu doustnym lub pozajelitowym ulega przemianom enzymatycznym początkowo do 2F-ara-A, a następnie już we wnętrzu komórek docelowych do aktywnej postaci 2F-ara-ATP. Cytotoksyczność fludarabiny jest zależna od dawki i dotyczy zarówno komórek szybko dzielących się oraz komórek w stanie spoczynku. Mechanizm działania 2F-ara-ATP obejmuje zablokowanie syntezy nowego DNA oraz zahamowanie mechanizmów naprawy DNA poprzez inhibicję polimerazy DNA, reduktazy rybonukleotydowej, ligazy DNA oraz inkorporacji do DNA jako „fałszywy” nukleotyd [36,105,106,138,139,198,201,202,213].

Tab. 8 Schematy leczenia indukującego remisję u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Schemat leczenia	Dawkowanie	Autorzy
„DA”	DNR 45 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 100 mg/m ² /d c.i. dni: 1-7	Yates i wsp. 1982 wg CALGB; Dillman I wsp. 1991
„DA”	DNR 60 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 200 mg/m ² /d c.i. dni: 1-7	Hołowiecki i wsp. wg PALG 2002
„Ara-C + Ida”	Idarubicyna 13 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 100mg/m ² /d dni: 1-7	Wiernik i wsp. 1992
„Mitoksantron + Ara-C”	Mitoksantron 10 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 100 mg/m ² /d c.i. dni: 1-7	Arlin i wsp. 1990
„S-HAM”	Ara-C 1000-3000 mg/m ² /d iv dni: 1, 2, 8, 9 Mitoksantron 10 mg/m ² /d iv dni: 3, 4, 10, 11	Buchner i wsp. 1999
„DAT”	DNR 50 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 25 mg/m ² /d bolus iv + 160 mg/m ² /d c.i. dni: 1-5 6-TG 100 mg/m ² /12 h po dni: 1-5	Berman i wsp. 1989
„MRC AML 10”	DNR 50 mg/m ² /d iv dni: 1, 3, 5 Ara-C 200 mg/m ² /d c.i. dni: 1-10 VP16 100 mg/m ² /d iv dni:1-5	Hann i wsp. 1997
„DAC-7”	DNR 60 mg/m ² /d iv dni: 1-3 Ara-C 200 mg/m ² /d c.i. dni: 1-7 2CdA 5 mg/m ² /d iv dni: 1-5	Hołowiecki i wsp. wg PALG 2001
„CLAG”	2CdA 5 mg/m ² /d iv dni: 1-5 Ara-C 2000 mg/m ² /d c.i. dni: 1-5 G-CSF 300 mcg/d sc dni: 0-5	Robak i wsp. 2000
„CLAG-M”	2CdA 5 mg/m ² /d iv dni: 1-5 Ara-C 2000 mg/m ² /d iv dni: 1-5 Mitoksantron 10 mg/m ² /d iv dni: 1-3 G-CSF 300 mcg/d sc dni: 0-5	Wierzbowska i wsp. 2008
„FLAG”	Fludarabina 30 mg/m ² /d iv dni: 1-5 Ara-C 2000 mg/m ² /d iv dni: 1-5 G-CSF 300 mcg/d sc dni: 0-5	Estey i wsp. 1994; Visani i wsp. 1994; Huhmann i wsp. 1996; Nokes i wsp. 1997; Montillo i wsp. 1998; Jackson i wsp. 2001; Ferrera i wsp. 2002
„FLAG-Ida”	Fludarabina 30 mg/m ² /d iv dni: 1-4 Ara-C 2000 mg/m ² /d iv dni: 1-4 Idarubicyna 12 mg/m ² /d iv dni: 2-4 G-CSF 300 mcg/d sc dni: 0-5	
„MIA”	Mylotarg 6 mg/m ² iv dni: 1, 15 Idarubicyna 12 mg/m ² /d iv dni: 2-4 Ara-C 1500 mg/m ² /d iv dni: 2-5	

Drugi cykl indukcyjny można powtórzyć u chorych, u których uzyskano przynajmniej częściową remisję po pierwszym cyklu. Śmiertelność w okresie indukowania remisji wynosi ok. 5-10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

2.8.2 Leczenie poremisyjne

Celem leczenia chorych z ostrymi białaczkami nie jest jedynie uzyskanie remisji, ale trwałe wyleczenie, definiowane jako brak nawrotu choroby w ciągu 5 lat od zakończonego leczenia. Uzyskanie remisji jest niezbędnym warunkiem rozpoczęcia dalszych etapów leczenia, jednak o długotrwałym przeżyciu wolnym od choroby decyduje wybór terapii poremisyjnej. Ma ona na celu zapobieganie wczesnym nawrotom (do 6. miesiąca po zakończonej terapii) i zwiększenie szansy na uzyskanie wyleczenia. Postępowanie po zakończeniu leczenia indukującego remisję u pacjentów z ostrą białaczką szpikową zależy od stopnia zaawansowania choroby zasadniczej oraz przynależności do grupy ryzyka [57,105].

W przypadku optymalnej odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię indukującą i uzyskaniu CR – dalsze postępowanie terapeutyczne obejmuje 3 podstawowe ścieżki:

- pacjenci w CR należący do grupy ryzyka korzystnego (wg European LeukemiaNET)/niskiego (wg PALG) poddawani są leczeniu konsolidującemu opartemu o stosowanie wysokich dawek Ara-C. Następnie rekomenduje się w tej grupie chorych poddanie ich wysokodawkowanej chemioterapii wspartej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (NCCN-2B) lub stosowanie leczenia podtrzymującego remisję przez okres około 2 lat (NCCN-2B). Alternatywnie, przynależący do tej grupy pacjenci mogą odnieść korzyść z leczenia w ramach prospektywnych badań klinicznych.

- procedurę allo-SCT lub w razie braku zgodnego dawcy 2 cykle chemioterapii konsolidującej opartej na stosowaniu wysokich dawek Ara-C z następowym przeprowadzeniem procedury auto-SCT vs poddanie pacjenta 3 – 4 cykli chemioterapii konsolidującej opartej na stosowaniu wysokich dawek Ara-C vs z leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych rekomendowane jest wśród pacjentów należących do grupy o pośrednim ryzyku (wg European LeukemiaNET i wg PALG), którzy po chemioterapii indukującej uzyskali całkowitą remisję.

- w przypadku pacjentów, których parametry cytogenetyczno-molekularne definiują ich przynależność do grupy ryzyka niekorzystnego (wg European LeukemiaNET)/wysokiego (wg PALG) procedura allo-SCT jest rekomendowana jako postępowanie optymalne. Alternatywą jest prowadzenie pacjentów w ramach prospektywnych badań klinicznych [57,105,177].

Protokół leczniczy PALG AML 2012 jest programem, którego hipoteza badawcza opiera się na założeniu, iż intensyfikacja leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową miałaby skutkować zwiększeniem odsetka całkowitych remisji (CR) i w konsekwencji wydłużeniem całkowitego przeżycia (OS; overall survival) w tej grupie chorych. Schemat

tego badania zbliża go nieco do protokołów leczniczych stosowanych w ramach czołowych grup badawczych zrzeszonych wokół National Comprehensive Cancer Network (NCCN,) które zakładają wczesne podanie drugiego cyklu indukującego w razie braku odpowiedzi na pierwotnie stosowane leczenie [177].

Pierwszy etap tej terapii – wspólny dla wszystkich pacjentów niezależnie od grupy ryzyka - obejmuje podanie chemioterapii indukującej wg schematu DAC. W +14 dobie leczenia, czyli 7 dni po zakończeniu infuzji cytarabiny, pacjenci poddawani są tzw. „wczesnej ocenie szpiku kostnego”. Jeśli analiza mielogramu wykaże >10 procentowy naciek komórkami blastycznymi, wówczas już w +16 dniu terapii pacjenci rozpoczynają wczesną drugą indukcję wg schematu CLAG-M. Jeżeli natomiast w trakcie „wczesnej oceny szpiku kostnego” odsetek blastów nie przekracza 10%, dalsze postępowanie terapeutyczne odracza się do +28 doby lub pełnej odbudowy w zakresie parametrów morfologii krwi obwodowej (jeśli ta wystąpi przed +28 dobą).

Tab. 9 Protokół AML PALG 2012

I indukcja DAC	
Daunorubicyna (DNR)	60 mg/m ² /dobę iv (wlew 5-minutowy) dni: 1-3
Ara-C	200 mg/m ² iv (ciągłą infuzją) dni: 1-7
Kladrybina	5 mg/m ² /dobę iv (wlew 2-godzinny) dni: 1-5
II wczesna indukcja CLAG-M	
G-CSF	30MU sc dni: 0-5
Mitoksantron	10mg/m ² /dobę iv (wlew 30 min) dni: 1-3
Cladribina	5 mg/m ² /dobę iv (wlew 2-godzinny) dni: 1-5
Ara-C	2000 mg/m ² /dobę iv (wlew 4-godzinny, początek wlewu 2 godziny po zakończeniu wlewu z Kladrybiny) dni: 1-5

Pacjenci, którzy na podstawie stratyfikacji ryzyka cytogenetyczno - molekularnego według modyfikacji European LeukemiaNet/MDACC zakwalifikowani zostali do grupy „korzystnego ryzyka” po uzyskaniu całkowitej remisji poddani zostają chemioterapii konsolidującej wg schematu HAM oraz dwukrotnie HD Ara-C [57]. Alternatywą terapeutyczną w tej grupie chorych jest odstępianie od podania drugiego cyklu HD Ara-C i

poddanie pacjenta wysokodawkowanej chemioterapii wspartej autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Postępowanie poremisyjne u pacjentów należących do grupy „pośredniego ryzyka I i II” jest analogiczne do tych w grupie „ryzyka korzystnego” z zastrzeżeniem, że tacy chorzy powinni mieć najpóźniej po zakończeniu I indukcji wszczęte poszukiwanie dawcy (w pierwszej kolejności rodzinnego, a w przypadku braku dawcy rodzinnego – zgodnego dawcy niespokrewnionego). Przeprowadzenie bowiem allo-SCT po I lub po II cyklu konsolidującym w grupie pacjentów „pośredniego ryzyka” jest postępowaniem optymalnym. Również allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego jest postępowaniem z wyboru wśród pacjentów, których parametry cytogenetyczno-molekularne definiują ich przynależność do grupy „niekorzystnego ryzyka”. Chorzy ci, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia procedury allo-SCT, po uzyskaniu CR kwalifikowani są do leczenia konsolidującego wg schematu HAM, HD Ara-C, a następnie HD Ara-C z kladrybiną; przy czym protokół w tej grupie nie przewiduje auto-SCT jako opcji terapeutycznej.

Polska Grupa do Spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych u pacjentów z AML wyodrębnia ponadto grupę „bardzo złego ryzyka”. Obejmuje ona chorych z monosomalnym kariotypem. Priorytetem terapeutycznym w tej grupie pacjentów jest poddanie ich wysokodawkowanej chemioterapii z następowym przeszczepieniem komórek macierzystych od dawcy rodzinnego lub zgodnego dawcy niespokrewnionego. Do czasu przeprowadzenia procedury transplantacyjnej chorzy ci po uzyskaniu całkowitej remisji powinni poddani być leczeniu konsolidującemu wg schematu HAM lub alternatywnie otrzymać drugą indukcję wg schematu DAC poprzedzoną primingiem z decytabiną (w dawce 20 mg/m²/dobę w dniach: - 4 do 0). Podanie wysokich dawek cytarabiny w połączeniu z kladrybiną (HD Ara-C + Kladrybina) z następowym leczeniem podtrzymującym analogiem cytydyny (w schemacie 20 mg/m² przez 5 dni w 6-tygodniowych cyklach) stanowi kolejny krok rekomendowany w tej grupie pacjentów.

Postępowanie terapeutyczne u wszystkich chorych, którzy w wyniku I chemioterapii indukującej wg schematu DAC nie uzyskali całkowitej remisji, powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dla grupy „wysokiego ryzyka”.

2.8.3 Leczenie konsolidujące

Zasadniczym etapem terapii poremisyjnej jest leczenie konsolidujące remisję. Jego podstawą jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z jednego do czterech cykli cytarabiny w dawce 3g/m^2 co 12 h w 1, 3 i 5 dniu. Dotyczy to pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję, należących do grupy ryzyka korzystnego [57,105].

2.8.4 Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych stanowi skuteczną metodę leczenia ostrej białaczki szpikowej i pozwala na uzyskanie trwałej remisji hematologicznej. Podstawą efektu terapeutycznego tego postępowania jest możliwość stosowania wysokich dawek chemioterapii niszczących szpik z przetrwałymi komórkami białaczkowymi (mieloablacja). Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych stanowi alternatywną opcję leczenia dla chorych z AML z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jednakże u chorych z niekorzystnym karyotypem skuteczność wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych (auto-HSCT) jest terapią niezadowalającą, i dlatego największą szansę na wydłużenie przeżycia lub wyleczenie stwarza jedynie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-HSCT) [57,105,204,205,254].

2.8.5 Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych

Jest najlepszą metodą leczenia ostrej białaczki szpikowej związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Na sukces terapeutyczny tej metody składa się nie tylko wysokodawkowa chemioterapia, ale także zjawisko przeszczep przeciw białaczce (GvL, Graft versus Leukemia), za które odpowiedzialne są komórki dawcy. W szczególności procedura allo-HSCT wykazuje swą wartość u chorych w grupie pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego i gdy ryzyko nawrotu przekracza 35% niezależnie od rodzaju nieprawidłowości cytogenetycznej [57,104,105,204,205,263]. Ponadto procedura allo-HSCT może także znosić niekorzystny prognostycznie wpływ mutacji FLT3-ITD i obecności niezmutowanej formy NPM1 [56]. Ograniczeniem w zastosowaniu tej procedury pozostaje brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej chemioterapii, infekcji lub choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, Graft versus Host Disease).

Wskazania do przeprowadzenia procedury allo-HSCT u pacjentów z ostrą białaczką szpikową są stale weryfikowane przez Europejską Grupę Przeszczepiania Szpiku (EBMT , European Bone Marrow Transplantation Group) i aktualnie obejmują pacjentów z AML pośredniego i wysokiego/niekorzystnego ryzyka po uzyskaniu pierwszej remisji (CR1), pacjentów z ostrą białaczką poprzedzoną wystąpieniem MDS, pacjentów z AML uprzednio poddawanych chemioterapii w przebiegu innych chorób nowotworowych, pacjentów z AML, u których wynik leczenia indukującego remisję był nieoptymalny oraz pacjentów, którzy w wyniku kolejnego podejścia terapeutycznego uzyskali całkowitą remisję (>CR1).

Kwalifikacja pacjentów do allo-HSCT obok rekomendacji EBMT również obejmuje indywidualizację podejścia terapeutycznego. Dlatego u niektórych chorych przyspiesza się przeprowadzenia procedury wysokodawkowanej chemioterapii wspartej przeszczepieniem macierzystych komórek hematopoetycznych od zgodnego dawcy kosztem podania drugiego cyklu chemioterapii konsolidującej; a nawet - u wyselekcjonowanych pacjentów - procedura ta przeprowadzana jest mimo braku uzyskania całkowitej remisji [57,104,105,254,263].

2.8.6 Leczenie podtrzymujące

To stosowana przewlekłe chemioterapia o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące lub konsolidujące, której celem jest dalsze zmniejszenie liczby komórek patologicznych i zapobieżenie potencjalnej wznowie białaczki. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, terapia podtrzymująca nie jest rekomendowana [57,105, 254].

2.8.7 Terapia celowana

Zaawansowane prace badawcze i ich rezultaty w zakresie genetyki i biologii molekularnej, jakie dokonały się w ostatnich latach pozwoliły znacznie lepiej poznać mechanizmy leukemogenezy, które tym samym stały się potencjalnym punktem uchwytu dla nowych leków określanych mianem celowanych. Biorąc pod uwagę mechanizm działania poszczególnych substancji terapeutycznych możemy je podzielić na: leki działające na szlaki sygnałowe, leki modulujące proliferację i dojrzewanie komórek nowotworowych w różnych fazach cyklu komórkowego, leki wykorzystujące dodatkowe, alternatywne szlaki aktywacji mechanizmów apoptotycznych, przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenom powierzchniowym komórek białaczkowych, wreszcie leki epigenetyczne, które kontrolują aktywność różnych genów.

W ostatnich latach rozwijają się dynamicznie nowe strategie leczenia AML, a główne kierunki badań nad nowymi lekami obejmują, terapię celowaną, nowe cytostatyki, leczenie epigenetyczne, leczenie przełamujące pierwotną lekooporność, immunoterapię oraz leczenie antyangiogenne.

Terapia celowana polega na selektywnym eliminowaniu komórek nowotworowych przez zastosowanie leków, które blokują podwyższoną aktywność białek odpowiedzialnych za niekontrolowaną proliferację komórek nowotworowych. Inny rodzaj terapii celowanej polega na indukowaniu apoptozy lub blokowaniu angiogenezy w komórkach nowotworowych [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.7 Immunoterapia - przeciwciała monoklonalne

Fakt, iż antygen CD33 jest wykrywany na powierzchni komórek białaczkowych w ponad 90% wszystkich przypadków AML został wykorzystany do stworzenia humanizowanego przeciwciała monoklonalnego anty-CD33 połączonego z kalichemycyną, syntetycznym antybiotykiem indukującym apoptozę w komórkach docelowych [23]. Koniugat ten znany jako gemtuzumab ozagomycin (GO, Mylotarg) stał się pierwszym przeciwciałem monoklonalnym zarejestrowanym w leczeniu AML u pacjentów >60 roku życia. Prowadzono również badania nad wykorzystaniem GO jako elementu polichemioterapii w różnych grupach wiekowych pacjentów z AML. Jednak z uwagi na rozbieżności w uzyskiwanych wynikach leczenia przez różne grupy badawcze, FDA wydało decyzję o całkowitym wstrzymaniu użycia GO w leczeniu AML. Inne przeciwciała monoklonalne badane w terapii AML, lintuzumab - nieskonjugowane, humanizowane przeciwciało anty-CD33 oraz przeciwciała anty-CD45 i anty-CD66 nie dały zadowalających rezultatów. W badaniach III fazy u chorych z oporną i nawrotową AML, w połączeniu ze standardową chemioterapią nie miał wpływu na CR i całkowite przeżycie.

Również dodanie do standardowej terapii indukującej remisję bavacizumabu (MoAb blokującego receptor VEGF; Vasco-Endothelial Growth Factor) nie poprawia wyników leczenia u osób z AML >60. r.ż. Nie udało się również potwierdzić zadowalającej skuteczności działania w dodaniu do chemioterapii reindukującej oligonukleotydu AEG35156, działającego jako antysens XIAP (inhibitor apoptozy). Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem w terapii ostrych białaczek przeciwciał monoklonalnych w połączeniu z izotopami [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.9 Inhibitory FLT3

Wysoka ekspresja receptora FLT3 (Fms-like Tyrosine Kinase) obserwowana jest u ok. 30% pacjentów z ostrą białaczką szpikową i wiąże się ze złym rokowaniem. Wykazano cytotoksyczną aktywność inhibitorów FLT3 wobec blastów białaczkowych w monoterapii i terapii skojarzonej. Do najważniejszych inhibitorów FLT3 3 ocenianych na różnych etapach badań przedklinicznych i klinicznych należą: midostaurin (PKC-412), CEP-701, MLN518 oraz SU11248. Ich stosowanie znamienne redukuje blastozę związaną z rozwojem AML, a nawet pozwala na uzyskanie remisji choroby; niemniej po kilku tygodniach stosowania inhibitorów FLT3, w następstwie selekcji klonów białaczkowych i w związku z powstawaniem nowych mutacji, obserwowana jest progresja choroby zasadniczej. Zachęcające wydają się być wyniki badań nad zastosowaniem terapii skojarzonej inhibitorów FLT3 z chemioterapią standardową.

Największe jednak nadzieje wiąże się z inhibitorami II generacji, których przedstawicielem jest quizartinib. Lek ten charakteryzuje się wysoką biodostępnością i znaczną selektywnością działania. Wyniki I fazy badania u chorych z oporną AML wskazują na skuteczność leczenia bez względu na status mutacji FLT3 [22,24,72,85,93,108,204,205, 254].

2.8.10 Inhibitory c-KIT

Obecność mutacji receptora c-KIT jest związana z niekorzystnym rokowaniem u chorych z AML i obecnością translokacji t(8;21). W tej populacji pacjentów zaobserwowano wysoki wskaźnik nawrotów choroby i krótszy czas do progresji w porównaniu z chorymi bez mutacji. Wyniki leczenia imatinibem u pacjentów z oporną ostrą białaczką szpikową lub u nie kwalifikujących się do chemioterapii mogą wskazywać na skuteczność takiego postępowania [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.11 Inhibitory RAS

Mutacje genów RAS występują u 25% chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, a ich znaczenie rokownicze pozostaje niejasne. Zablokowanie transferazy farnesyly (FTI), enzymu koniecznego dla funkcji białka RAS, może mieć znaczenie praktyczne w leczeniu AML. Tipifarnib - jeden z inhibitorów kinazy farnesyłowej stosowany był w starszej grupie wiekowej jako monoterapia dotychczas nieleczonej AML jednak niski

wskaźnik wszystkich odpowiedzi w dalszych badaniach nie potwierdził skuteczności tej grupy leków [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.12 Inhibitory JAK2

Mutacja JAK2V617F występuje u niewielkiego odsetka chorych z AML, najczęściej u pacjentów z translokacją t(8;21), i jej obecność jest związana z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki II fazy leczenia z zastosowaniem ruksolitynibu w opornych postaciach białaczek wskazują na niewielką skuteczność przeciwbiałaczkową i to jedynie u chorych z ostrą białaczką szpikową poprzedzoną nowotworem mieloproliferacyjnym [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.12 Leki działające na białaczkową komórkę macierzystą LSC

Istotnym krokiem w zrozumieniu mechanizmów leukemogenezy było odkrycie białaczkowej komórki macierzystej LSC (LSC; Leukemic Stem Cell). Populacja tych komórek to średnio 0.1 – 1.0% komórek blastycznych u pacjentów z AML i podobnie jak komórki macierzyste hematopoezy cechuje je niski potencjał proliferacyjny, co warunkuje ich relatywnie wysoką lekooporność. Poznanie antygenów różnicowania na powierzchni białaczkowej komórki macierzystej (CD34, CD 38, CD123, CD96 i CD47) oraz genów regulatorowych warunkujących jej samoodnawialność (np. WTN, Notch, HOX) stało się motorem do powstania nowych leków skierowanych ściśle przeciwko LSC, do których należą przeciwciała monoklonalne, małe cząsteczki oraz ligandy [22,24,72,85,93,108,204, 205,254]. (Tab. 9)

Tab. 10 Nowe leki działające na białaczkową komórkę macierzystą (LCS)

Lek	Symbol	Mechanizm działania	Faza badań
Białko fuzyjne IL3 sprzężone z toksyną duru	DT388IL3	Selektywne działanie cytotoksyczne na progenitorowe komórki białaczkowe	Badania kliniczne
Przeciwciało monoklonalne przeciwko CD123	7G3	Selektywna eliminacja LSC	Model zwierzęcy
Przeciwciało monoklonalne przeciwko CD44	H90	Selektywna eliminacja LCS	Model zwierzęcy
Inhibitor proteasomu	MG132	Selektywne działanie przeciw LSC w monoterapii lub w skojarzeniu z idarubicyną	In vitro, model zwierzęcy

Inhibitor bcl-2; Mimetyk podjednostki BH3	ABT737	Rozkład kompleksu BCL-2/BAX i aktywacja wewnętrznego szlaku apoptozy	In vitro, model zwierzęcy
Thiadiazolidin; Inhibitor kinaz FLT3 i PKC	TDZD-8	Zaburzenie integralności błony komórkowej LSC	In vitro
Partenolid	PTL	Indukcja apoptozy LSC, hamowanie proliferacji komórek nowotworowych	In vitro, model zwierzęcy
Dimetyloaminopartenolid	DMAPT	Selektywnie cytotoksyczny wobec populacji komórek CD34+, indukuje różnicowanie komórek prekursorowych	Model zwierzęcy

2.8.13 Nowe leki cytostatyczne

Klofarabina to nowy obok 2-chlorodeoksyadenozyny (kladrybiny) i fludarabiny lek należący do grupy analogów purynowych mający coraz szersze zastosowanie w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. Mechanizm działania klofarabiny jest złożony; polega on nie tylko na hamowaniu replikacji i naprawy DNA, ale również na uszkodzeniu mitochondriów komórki, co ostatecznie prowadzi do jej apoptozy. Niezwykle istotny jest fakt, iż klofarabina działa na komórki będące w fazie podziału jak i w spoczynku, tym samym ten nowy analog purynowy łączy w sobie właściwości fludarabiny oraz kladrybiny.

Innym nowym cytostatykiem, należącym do grupy leków alkilujących jest cloretazyna (VNP40101M). Jest on stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową zarówno w monoterapii jak i może stanowić jeden z elementów schematów leczniczych. Aktywność cloretazyny - będącej w zasadzie prolekiem - opiera się na działaniu jej dwóch metabolitów; jeden kowalencyjnie wiąże się z DNA, drugi natomiast synergistycznie zwiększa jego cytotoksyczność [108,138,202].

2.8.14 Leki epigenetyczne

Zmiany epigenetyczne obejmujące hipermetylację DNA i acetylację histonów występują często u chorych z ostrymi białaczkami i mogą być odwracalne po zastosowaniu leków hipometylujących oraz inhibitorów deacetylazy histonowej. U podstaw tych wniosków leżały wyniki badań, które jednoznacznie wskazywały na istotną rolę metylacji promotorów genów kluczowych dla proliferacji i różnicowania komórek w procesie leukemogenezy. Charakterystyka ich właściwości obejmuje przede wszystkim farmakologiczną inhibicję metylotransferazy DNA. Pośrednio można założyć, że uzyskanie prawidłowego wzrostu i różnicowania komórek hematopoezy może zostać zrealizowane poprzez przywrócenie

prawidłowego profilu ekspresji genów. Obecnie dwa leki o tej charakterystyce: 5-azacytydyna i decytabina zostały zatwierdzone przez FDA między innymi w terapii chorych z AML nie kwalifikujących się do przeprowadzenia procedury przeszczepienia komórek krwiotwórczych, z obecnością 20 – 30% komórek blastycznych i dysplazją wieloliniową.

Do grupy leków epigenetycznych należą również substancje będące inhibitorami deacetylazy histonowej (HDAC) w obrębie której można wyróżnić: cykliczne tertrapeptydy (FK-228), hydroxymaty (SAHA, LBH-589, LAQ-824, PXD-101), kwasy alifatyczne (kwas walproinowy, fenylobutyrat) oraz benzamidy (MS-275, CI-994). Analizując biologię transformacji białaczkowej można z dużym prawdopodobieństwem założyć, że być może będzie można odnieść znamienne korzyści ze stosowania HDAC przede wszystkim w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.15 Leczenie przelamujące pierwotną lekooporność

Badania dotyczące poznania patomechanizmu oporności komórek nowotworowych na cytostatyki wykazały nadmierną ekspresję genu MDR-1 i glikoproteiny P (Pgp) – będącej jego produktem, wskazując je jako przyczyny lekooporności komórek białaczkowych na chemioterapię. Dotychczas jednak nie udało się potwierdzić korzyści ze stosowania leków, których mechanizm przelamuje tę nieprawidłowość (cyklosporyna, PSC833). Nadziej na przelamanie lekooporności wydają się być oligonukleotydy antysensowne doprowadzające do zahamowania nadmiernej ekspresji białka antyapoptotycznego BCL-2. Mechanizm jego działania opiera się na blokowaniu aktywacji kaskady kaspaz w komórce, z jednoczesną stabilizacją błony mitochondrialnej, co w konsekwencji prowadzi do oporności komórek na cytostatyki. W fazie badań znajduje się szereg mimetyków domeny BH3 BCL-X (ABT-707, GX15-070) będącej silnym inhibitorem BCL-2. Ponadto rolę w hamowaniu ekspresji antyapoptotycznego białka BCL-1 może odegrać flawopirydol mający aktywność inhibitora kinazy zależnej od cyklin [22,24,72,85,93,108,204,205,254].

2.8.16 Leczenie antyangiogenne

Ten rodzaj postępowania terapeutycznego opiera się na założeniu, że proces angiogenezy wydaje się mieć kluczowe znaczenie w patofizjologii ostrej białaczki szpikowej. Wykorzystuje ono interakcje pomiędzy komórkami efektorowymi oraz czynnikami pro- i antyangiogennymi. Terapia skierowana przeciwko angiogenezie opiera się na blokowaniu interakcji cząsteczek stymulujących tworzenie naczyń z właściwymi dla nich

receptorami, hamowaniu wewnątrzkomórkowych szlaków transdukcji sygnału, migracji komórek śródbłona i wreszcie tworzeniu cew naczyniowych. W modelach eksperymentalnych wykazano antyangiogenne, a co za tym idzie przeciwbiałaczkowe działanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko VEGF (Vasculo Endothelial Growth Factor) jak i VEGFR-2 (Vasculo Endothelial Growth factor Receptor) – Bevacizumab.

W ostatnim czasie duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem niskocząsteczkowych związków kompetycyjnie blokujących kinazy tyrozynowe, receptorów dla VEGF, bFGF, PDGF oraz innych cytokin angiogennych. Do cząsteczek tych należą SU5416, SU11248, SU6668 oraz endostatyna [22, 24, 72, 85, 93, 108, 204, 205, 254].

Pomimo bardzo dokładnej i wnikliwej analizy powstawania klonów nowotworowych ostrej białaczki szpikowej i prowadzenia bardzo wielu badań dotyczących leków uderzających bezpośrednio w przyczynę nowotworzenia, rezultaty są niewspółmierne z oczekiwaniami, a skuteczność leków „celowanych” w tej grupie chorych jest nieporównywalna ze skutecznością preparatów obecnie powszechnie stosowanych w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej (Chronic Myeloid Leukemia, CML) [266]. U podstaw tego niepowodzenia leży między innymi złożoność i jednoczesne współistnienie co najmniej kilku istotnych zmian genetycznych mających kluczowe znaczenia w procesie leukemogenezy, oraz tzw. selekcja klonów białaczkowych mająca miejsce w przebiegu terapii wybiórczo uderzającej w jeden z mechanizmów proliferacji. Dotychczasowe niepowodzenia jednak nie powinny decydować o zaprzestaniu rozwoju tego typu terapii. Jest ona bowiem oparta na racjonalnych, wnikliwie zanalizowanych przesłankach.

2.9 PALG

Polska Grupa do spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych działająca od 1980 roku to grupa badawcza skupiająca 20 ośrodków hematologicznych, której celem jest optymalizacja leczenia dorosłych chorych z ostrymi chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego. Jej działalność ma charakter ogólnokrajowy, a rolę Ośrodka Koordynującego pełni Klinika Hematologii w Katowicach.

Zagadnienia, którymi zajmuje się PALG to udoskonalanie diagnostyki i monitorowania efektów terapii przeciwnowotworowej, analiza czynników prognostycznych oraz optymalizacja postępowania terapeutycznego u chorych z ostrą białaczką. Uzyskiwane wyniki - w połączeniu z doniesieniami z innych europejskich i amerykańskich ośrodków, z

którymi PALG ściśle współpracuje - stają się fundamentem do formułowania standardów postępowania w grupie pacjentów z ostrymi białaczkami i są realizowane w krajowych placówkach leczniczych.

Dwa razy w roku odbywają się spotkania członków PALG w ramach roboczych konferencji, na których dyskutowana jest problematyka leczenia pacjentów z chorobami rozrostowymi, czego efektem było opracowanie i prowadzenie wielu protokołów badawczych dla pacjentów z AML i z ALL. Jednocześnie przedstawiciele środowiska hematologicznego skupieni wokół Grupy są autorami licznych publikacji i referatów zarówno na szczeblu krajowym jak i zagranicznym oraz uczestniczą w czołowych, międzynarodowych projektach badawczych. Dzięki inicjatywie i znaczącym osiągnięciom Polskiej Grupy do spraw Leczenia Białaczek u Dorosłych w wielu polskich ośrodkach hematologicznych zrealizowano projekty w ramach programów rządowych, a następnie objęto je finansowaniem w postaci grantów KBN.

Od początku swojej działalności głównym założeniem PALG było zrównanie szans polskich chorych z pacjentami leczonymi w zachodnich klinikach i tym samym poprawienie niskiego wówczas wskaźnika remisji u chorych z ostrą białaczką szpikową. Temu celowi przeświecała podjęta przez Polską Grupę do spraw Leczenia Białaczek próba opracowania własnego programu leczenia ostrej białaczki tj. innego wariantu terapii indukcyjnej, niż ten stosowany przez ponad 25 lat jako standardowy, oparty na leczeniu daunorubicyną i arabinozydem cytozyny, którego mimo wysiłków wielu międzynarodowych grup naukowych z całego świata, przez kolejne dekady nie udało się zmienić.

Ten nowatorski pomysł leczenia chorych był efektem ponad 20-lat pracy specjalistów z polskich oddziałów leczących nowotwory układu krwiotwórczego, dla których punktem wyjścia były amerykańskie badania eksperymentalne nad działaniem analogów puryn oraz pilotażowe doświadczenia z programem, który zakładał podawanie chorym w zestawie z daunorubicyną i cytarabiną, pokrewnego chemicznie, innego analogu puryn – fludarabiny [106]. Program chemioterapii wzbogacono o dodatkowy lek znany z badań amerykańskich i polskich prowadzonych w przypadku innych chorób np. w przypadku przewlekłej białaczki limfocytowej (koordynatorem tych badań w ramach PALG był prof. Tadeusz Robak, Kierownik Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi) – biodrybinę, odpowiednik amerykańskiej kladrybiny. Pozwolił on aż o jedną trzecią zwiększyć odsetek wyleczonych, z rekomendacją stosowania go również u chorych w starszych grupach wiekowych oraz w przypadkach wyższego ryzyka cytogenetycznego [203].

W prospektywnym, randomizowanym badaniu w ramach PALG, w którym uczestniczyło ponad 2 tys. chorych w różnych fazach choroby i sekwencjach czasowych, udowodniono, że dodanie analogu zasad purynowych zwiększyło odsetek remisji i wydłużyło statystycznie czas całkowitego przeżycia, a amerykańska agencja NCCN przedstawiła polski program jako referencyjny, pierwszoliniowy. To pierwsza taka sytuacja kiedy zalecenia NCCN, które są uznawane za najwyższej rangi w onkologii, oparte zostały na polskich osiągnięciach.

Kolejnym opracowanym przez PALG projektem badawczym z użyciem innego analogu zasad purynowych tj. fludarabiny było badanie pt "Prospektywne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie skuteczności oryginalnych programów leczenia indukującego remisję w noworozpoznanych ostrych białaczkach szpikowych u dorosłych z użyciem arabinozydu cytozyny, daunorubicyny w połączeniu z fludarabiną (DAF) lub kladrybiną (DAC)". Było to badanie wieloośrodkowe, III fazy, z centralną randomizacją prowadzone pod przewodnictwem Profesora Jerzego Hołowieckiego, ówczesnego kierownika Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach, przewodniczącego Polskiej Szkoły Hematologii działającej pod patronatem Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transplantologii, a uzyskane wyniki zostały opublikowane na łamach Journal of Clinical Oncology w lipcu 2012 roku [105].

W programie tym wzięli udział pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową hospitalizowani w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, którzy zostali poddani leczeniu cytostatycznemu zgodnie z Protokołem PALG AML 1/2004, a badanie powikłań infekcyjnych w trakcie ich leczenia stały się tematem niniejszej pracy doktorskiej.

3. CELE PRACY

1. Analiza porównawcza częstości, etiopatogenezy, formy manifestacji i ciężkości przebiegu powikłań infekcyjnych w trakcie leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową w zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego DA, DAC, DAF.
2. Porównanie przebiegu powikłań infekcyjnych u pacjentów poddanych leczeniu wg schematu chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.
3. Określenie wpływu powikłań infekcyjnych na przebieg i skuteczność leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową w zależności od zastosowanego schematu leczniczego.

4. MATERIAŁ I METODY

4.1 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW

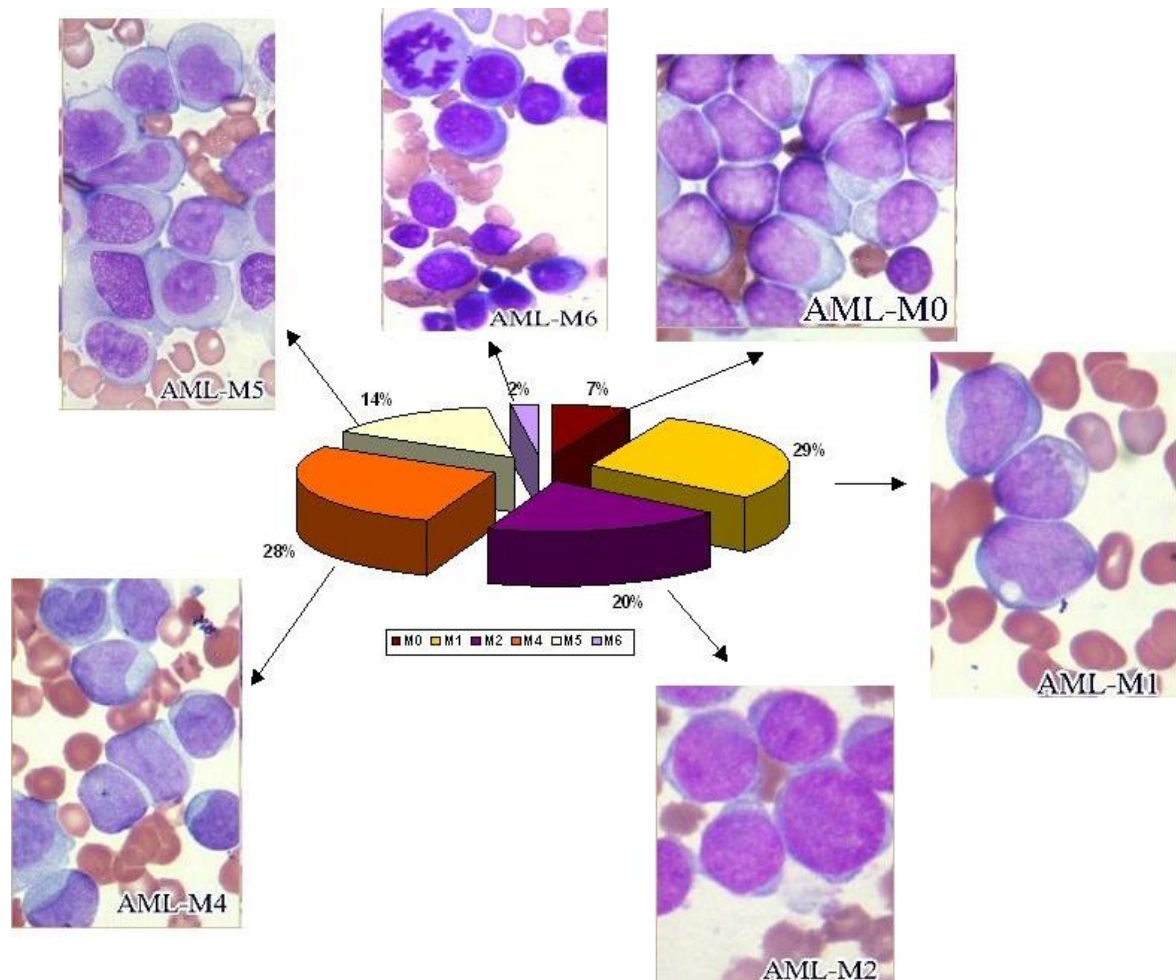
Badania przeprowadzono w trakcie hospitalizacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), leczonych w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w latach 2004-2008.

Grupą obejmowała 92 chorych w tym 48 kobiet i 44 mężczyzn. Diagnozę postawiono w oparciu o badania cytologiczne, immunofenotypowe, cytogenetyczne oraz molekularne komórek szpiku kostnego wykonane w Pracowni Diagnostyki Hematologicznej Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

W grupie badanych chorych rozpoznano następujące podtypy ostrej białaczki szpikowej wg klasyfikacji FAB (French-American-British classification 1976) [8] (Ryc 1.)

- ostrą białaczkę mieloblastyczną bez cech dojrzewania AML-M0 – u 6 pacjentów,
- ostrą białaczkę mieloblastyczną z minimalnym dojrzewaniem AML-M1 – u 27 pacjentów,
- ostrą białaczkę mieloblastyczną z cechami dojrzewania AML-M2 – u 18 pacjentów,
- ostrą białaczkę mielomonocytową AML-M4 – u 26 pacjentów,
- ostrą białaczkę monoblastyczną AML-M5 – u 13 pacjentów,
- erytroleukemię AML-M6 - u 2 pacjentów.

Ryc. 1 Częstość występowania podtypów AML wg FAB w badanej grupie chorych poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF



Do badania kwalifikowano chorych wg następujących kryteriów.

KRYTERIA WŁĄCZENIA:

- rozpoznanie ostrej białaczki szpikowej de novo lub poprzedzonej zespołem mielodysplastycznym (MDS),
- wiek 18-60 lat,
- zgoda pacjenta na proponowane leczenie,
- stan kliniczny oceniany wg skali ECOG ≥ 2 .

KRYTERIA WYŁĄCZENIA:

- inne choroby rozrostowe układu krwiotwórczego,
- alkoholizm,
- wady serca z towarzyszącą niewydolnością krążenia stopień III i IV wg NYHA,
- przewlekła choroba nerek: schyłkowa GFR < 15 ml/min lub dializoterapia,
- choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa niestabilna, stan po przebytych zawałach mięśnia sercowego w ostatnich 3 miesiącach),
- niewydolność krążenia (EF $< 40\%$),
- marskość wątroby,
- POChP: ciężka i bardzo ciężka wg GOLD (FEV₁ $< 50\%$ wartości należnej; znaczne zmniejszenie tolerancji wysiłku, częste zaostrzenia, duszność spoczynkowa, przewlekła niewydolność oddechowa, objawy serca płucnego)
- astma: częściowo kontrolowana i niekontrolowana wg GINA.
- inne poważne choroby uniemożliwiające stosowanie leków zaplanowanych w programie,
- ostra białaczka promielocytowa (AML-M3).

Weryfikacja pacjentów dokonywana była w Ośrodku Centralnym PALG w Katedrze i Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Przy braku przeciwwskazań i spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia pacjenci randomizowani byli centralnie, jednoetapowo w stosunku 1:1:1, do jednego z trzech schematów leczenia indukującego tj. DA vs DAC vs DAF.

Średni wiek wszystkich pacjentów poddanych analizie wynosił 39.6 lat, a w poszczególnych grupach terapeutycznych odpowiednio dla DA- 42.5 lat; dla DAC- 40.6 lat oraz dla DAF- 35.2 lat. Najwięcej pacjentów w najmłodszym przedziale wiekowym (18-32 lata) było w grupie 3 tj. otrzymujących chemioterapię indukującą wg schematu DAF (N=16). Najstarszą grupę stanowili pacjenci poddani chemioterapii DA; 16 pacjentów mieściło się w przedziale wiekowym 47-60 lat. (Tab.11)

Tab. 11 Rozkład wieku i płci w grupach chorych z AML (podtypy wg FAB) leczonych chemioterapią indukującą DA, DAC i DAF.

		DA	DAC	DAF	p-poziom istotności
AML	N=92 (100%)	N= 32 (34.7%)	N=31 (33.6%)	N=29 (31.5%)	p=0.8
M0	6 (6.5%)	3 (3.2%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	
M1	27 (29.3%)	7 (7.6%)	10 (10.8%)	10 (10.8%)	
M2	18 (19.5%)	7 (7.6%)	5 (5.4%)	6 (6.5%)	
M4	26 (28.2%)	9 (9.7%)	9 (9.7%)	8 (8.7%)	
M5	13 (14.1%)	5 (5.4%)	6 (6.5%)	2 (2.1%)	
M6	2 (2.17%)	1 (1.0%)	-	1 (1.0%)	
Wiek Średnia ± SD		42 ±12.3	40.6 ±14.5	35.2 ±12.0	p=0.12
Grupy wiekowe	18 - 32	10 (31.2%)	12 (38.7%)	16 (55.1%)	p=0.18
	33 - 46	6 (18.7%)	5 (16.1%)	7 (24.14%)	
	47 - 60	16 (50.0%)	14 (45.1%)	6 (20.6%)	
Płeć	Kobiety N=48	17 (35.4%)	17 (35.4%)	14 (29.17%)	p=0.8
	Mężczyźni N=44	15 (34.0%)	14 (31.82%)	15 (34.0%)	

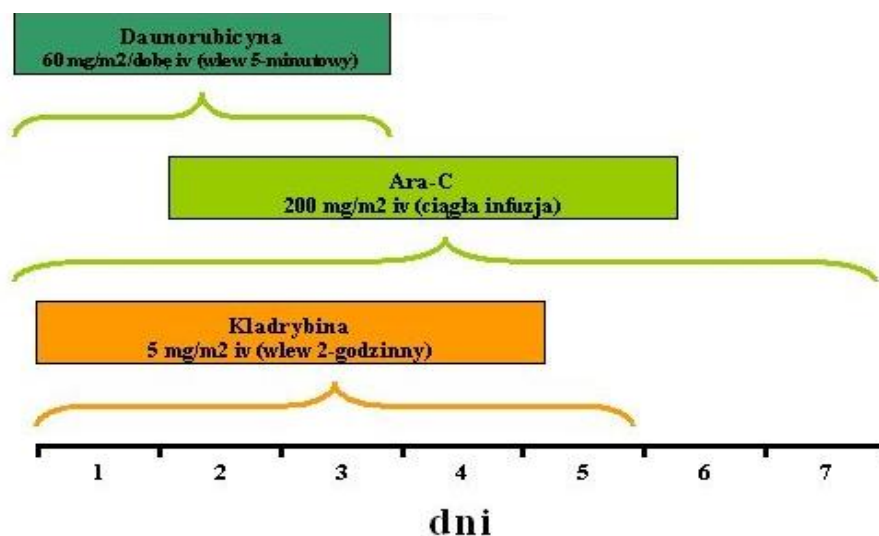
p<0.05 –poziom istotny statystycznie

4.2 PROGRAMY LECZNICZE

Pacjenci leczeni byli wg trzech schematów leczniczych tj. DA, DAC i DAF. Chemioterapię indukującą wg schematu DA otrzymało 15 mężczyzn i 17 kobiet (stanowiło to odpowiednio 34.09% i 35.42% populacji badanej), DAC - 14 mężczyzn i 17 kobiet (stanowiło to odpowiednio 31.82% i 35.4%) oraz DAF otrzymało 15 mężczyzn i 14 kobiet (stanowiło to odpowiednio 34.0% i 29.17%).

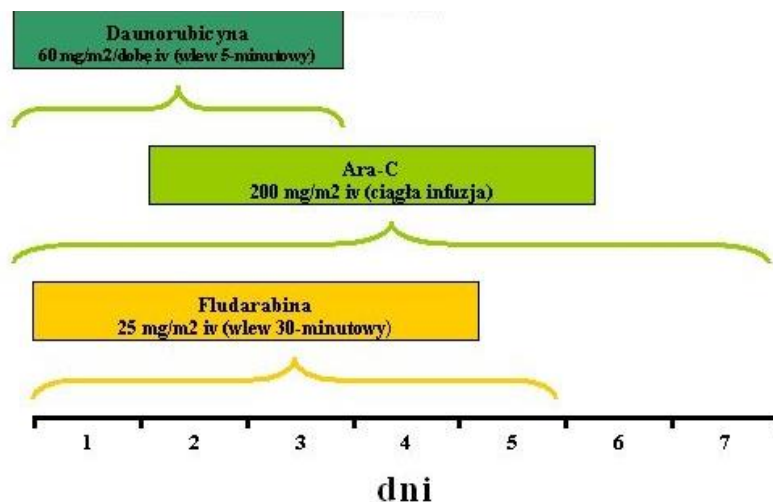
Schemat DAC zakładał 5-minutowy wlew daunorubicyny w dawce $60 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ w dniach 1 – 3; ciągłej, trwającej 24 godziny infuzji arabinozydu cytozyny w dawce $200 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ od momentu rozpoczęcia leczenia cytostatycznego przez siedem kolejnych dni; wreszcie podanie kladrybiny w dawce $5 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ w 2-godzinny wlew (ryc.2).

Ryc.2 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DAC.



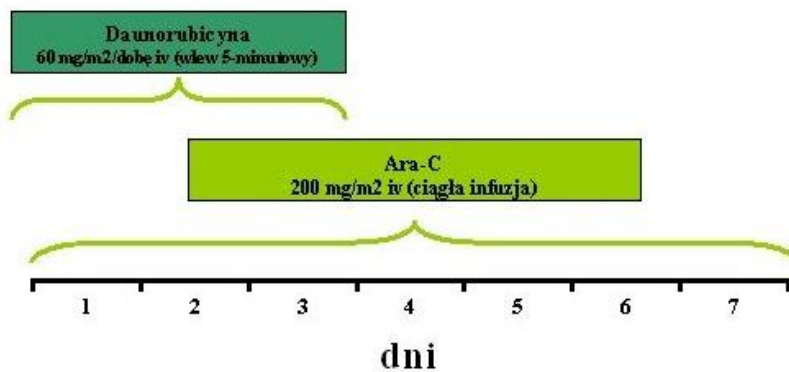
Chemioterapia indukująca DAF prowadzona była analogicznie do wyżej opisanego schematu DAF, jednak zamiast kladrybiny podawano fludarabinę w dawce $25 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$ w 30-minutowym wlewie przez pierwszych pięć dni leczenia (ryc.3).

Ryc.3 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DAF.



Schemat DA natomiast nie obejmował infuzji analogu purynowego; opierał się jedynie na dwóch lekach cytostatycznych: antracyklinie (DNR) i arabinocydzie cytozyny, których sposób podania korespondował ze schematami trójlekowymi: DAF i DAC (ryc.4).

Ryc.4 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DA.



4.3 POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Ocena skuteczności chemioterapii opierała się na kryteriach odpowiedzi rekomendowanych przez Cheson'a [34]. Biopsja szpiku kostnego z oceną cytologiczną wykonywane były po stwierdzeniu odbudowy hematopoezy, jednak nie później niż w +50 dobie od początku leczenia indukującego. W razie stwierdzenia nieprawidłowości (np. pojawienie się mieloblastów we krwi obwodowej) ocena skuteczności chemioterapii dokonywana była wcześniej. Po leczeniu indukującym pacjenci kwalifikowani byli do jednego z niżej opisanych wariantów leczenia cytostatycznego, w zależności od uzyskanej odpowiedzi terapeutycznej.

Jeżeli w wyniku chemioterapii indukującej uzyskano częściową remisję (PR), wówczas u pacjentów powtarzano pierwotnie stosowany schemat chemioterapii. Jeśli natomiast po chemioterapii DA, DAC lub DAF nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub w dwóch kolejnych podejściach indukujących remisję nie uzyskano CR, wówczas pacjenci kwalifikowani byli do leczenia schematami chemioterapii dla opornych/nawrotowych ostrych białaczek szpikowych. Natomiast jeśli chemioterapia indukująca skutkowała uzyskaniem całkowitej remisji wówczas pacjent kwalifikowany był do otrzymania dwóch cykli chemioterapii konsolidującej (HAM i HD Ara-C).

I cykl chemioterapii konsolidującej (HAM) obejmował infuzję cytarabiny w dawce 1500 mg/m²/dobę iv oraz mitoksantronu 10 mg/m²/dobę iv. Leki te podawane były odpowiednio w dniach 1 – 3 i 3 – 5. II cykl chemioterapii konsolidującej (HD Ara-C) zakładał podanie sumarycznie 18000 mg/m²/12 godzin cytarabiny w 6 równoważnych dawkach (3000 mg/m²/co 12 godzin w dniach 1, 3, 5).

Leczenie opornych/nawrotowych postaci AML obejmowało użycie jednego z następujących cykli chemioterapii:

- CLAG-M (kladrybina 5 mg/m²/dobę iv wlew 2-godzinny dni:1-5; cytarabina 2000 mg/m²/dobę iv wlew 4-godzinny, 2 godziny po zakończeniu wlewu kladrybiny dni: 1-5; mitoksantron 10 mg/m²/dobę iv wlew 30-minutowy dni:1-3; filgrastim 300 mcg/dobę sc dni: 0-5);
- FLAG-Ida (fludarabina 25-30 mg/m² wlew 30-minutowy dni: 1 – 4; cytarabina 1000 mg/m² iv wlew 4-godzinny dni: 1 - 4, idarubicyna 8 - 12 mg/m² wlew 30-minutowy dni: 1 -3; filgrastim 5 µg/kg dni 0 - 4);
- ADE (10 + 3 + 5: cytarabina 100 mg/m²/12 godzin bolus dożylny dni: 1 - 10 (w sumie 20 dawek); daunorubicyna 50 mg/m² wlew 5-minutowy dni: 1, 3, 5;

etopozyd 100 mg/m²/dobę wlew 1-godzinny dni: 1 - 5)

- Idarubicyna+Ara-C (idarubicyna 12 mg/m²/dobę wlew 30-minutowy dni: 1 – 3; cytarabina 1000 mg/m²/12 godzin wlew 3-godzinny dni 1 – 4).

Ostatecznie w zależności od stopnia uzyskanej odpowiedzi na leczenie cytostaticzne, stanu ogólnego pacjenta oraz na podstawie wnikliwej oceny cytogenetycznych i molekularnych czynników prognostycznych pacjenci kwalifikowani byli do jednego z trzech postępowań terapeutycznych [57,104,105,165,263]:

- poddawani byli wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (od dawcy spokrewnionego allo-MSD-HSCT lub niespokrewnionego allo-MUD-HSCT),
- wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej transplantacją autologicznych komórek macierzystych (auto-HSCT) lub
- leczeniu podtrzymującym remisję (naprzemiennie: (I) daunorubicyna 45 mg/m² iv wlew 5-minutowy dni: 1-2; cytarabina 100mg/m²/12 godzin sc dni: 1-5; (II) 6-tioguanina 100mg/m²/12 godzin po dni: 1-5; cytarabina 100mg/m²/12 godzin sc dni: 1-5).

Protokół zezwalał na stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnej G-SF (szczególnie w przypadkach AML o fenotypie komórek blastycznych CD 114 ujemnych i CD 116 ujemnych, u osób > 50 roku życia, z cechami objawowego zakażenia lub gorączki nieustępującej po leczeniu przeciwdrobnoustrojowym, w przypadku pogorszenia stanu ogólnego pacjenta w trakcie hospitalizacji) [180,225,240].

4.4 BADANIA MIKROBIOLOGICZNE

U każdego pacjenta przed rozpoczęciem chemioterapii indukującej przeprowadzono diagnostykę dotyczącą obecności drobnoustrojów opartą o badania mikrobiologiczne wymazu z gardła, nosa i odbytu. Analiza materiału biologicznego, jakim był wymaz z nosa wykazała, że wykryte patogeny u wszystkich pacjentów należały do flory fizjologicznej. Podobna analiza dotycząca wymazu z odbytu wykazała obecność flory patologicznej u 10 chorych (32%); z czego 7 pacjentów poddanych zostało chemioterapii indukującej wg schematu DAC, 1 pacjent otrzymał chemioterapie indukującą wg schematu DAF, a 2

pacjentów otrzymało chemioterapię bez analogu puryn. Różnice między badanymi grupami były istotne statystycznie.

Analiza mikrobiologiczna wymazów z gardła wykazała, iż w grupie pacjentów zakwalifikowanych do chemioterapii indukującej wg schematu DA i DAC florę patologiczną wykazano odpowiednio u 5 i u 6 pacjentów (co stanowiło 15.63% i 19.35% pacjentów w tych grupach leczniczych) oraz u jednego pacjenta poddanego chemioterapii wg schematu DAF (3.45%). (Tab. 12)

Tab. 12 Wstępne badanie mikrobiologiczne przeprowadzone w badanych grupach chorych z AML leczonych chemioterapią indukującą DA, DAC, DAF.

Rodzaj chemioterapii indukującej	Liczba pacjentów N=92	Wymaz z gardła		Wymaz z nosa		Wymaz z odbytu	
		flora fizjologiczna	flora patologiczna	flora fizjologiczna	flora patologiczna	flora fizjologiczna	flora patologiczna
N (%)							
DA	32	27 (84.3)	5 (15.6)	32 (100)	0	30 (99.7)	2 (6.2)
DAC	31	25 (80.6)	6 (19.3)	31 (100)	0	24 (77.4)	7 (22.5)
DAF	29	28 (96.5)	1 (3.45)	29 (100)	0	28 (96.5)	1 (3.45)
p-poziom istotności		0.163		-		0.03	

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

4.5 DANE KLINICZNE

Wszyscy pacjenci poddawani chemioterapii indukującej w przebiegu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego mieli implantowany dożylny cewnik centralny. Procedura wprowadzenia CVC do żyły, a następnie jego wykorzystanie odbywały się wg zaleceń CDC i HICPAC [179]. U wszystkich pacjentów jako miejscem wprowadzenia CVC była żyła szyjna wewnętrzna (>90% po stronie prawej), a sam zabieg implantacji cewnika centralnego prowadzony był pod kontrolą USG, jednocześnie prowadzono ściśle monitorowanie parametrów życiowych pacjenta. Wymagany poziomu poszczególnych parametrów hemostazy przy wprowadzaniu CVC do

żyły wynosił: PLT 20000/ μ l i INR <2. U pacjentów, którzy pierwotnie nie spełniali wyżej wymienionych kryteriów przygotowanie do implantacji dożylnego cewnika centralnego zakładało przetaczanie preparatów krwiopochodnych (koncentrat krwinek płytkowych, osocze świeżo mrożone).

U 27 spośród wszystkich badanych pacjentów stwierdzono współwystępowanie choroby towarzyszącej (u 24 stwierdzono jedną, a u 3 pacjentów dwie choroby towarzyszące). Najczęściej, bo w przypadku aż 43.3%, stwierdzono ich występowanie w grupie pacjentów poddanych chemioterapii DAC. Jednocześnie analogiczną prawidłowość stwierdzono u niespełna co trzeciego pacjenta poddanego chemioterapii bez analogu purynowego i jedynie u 4 na 29 otrzymujących leczenie trójlekowe z fludarabiną.

Wszystkie choroby towarzyszące należały do grupy A (Tab. 13) [27,99,137,148,246] i najczęściej były to:

- nadciśnienie tętnicze: stopień I i II wg ESH i ESC 2007 (<180/110),
- wady serca: bezobjawowe lub stopień I i II wg NYHA,
- otyłość: BMI ≥ 35 kg/m²,
- uszkodzenie wątroby: bilirubina <1.5x górnej granicy normy, AST/AST <2x górnej granicy normy oraz
- stany lękowe i depresyjne.

Tab. 13 Indeks istotnych klinicznie chorób towarzyszących

A	B
<p>Otyłość: BMI ≥ 35 kg/m²</p> <p>Infekcja wymagająca leczenia w dniu 1 hospitalizacji</p> <p>Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy w wywiadzie</p> <p>Nadciśnienie tętnicze: stopień I i II wg ESH i ESC 2007 (<180/110)</p> <p>Zaburzenia rytmu serca (II): migotanie przedsionków (napadowe, przetrwałe, utrwalone)</p> <p>Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa stabilna, stan po przebytych zawale mięśnia sercowego), niewydolność krążenia (EF <50%)</p> <p>Wady serca: bezobjawowe lub stopień I i II wg NYHA</p> <p>Przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)</p> <p>Przemijające niedokrwienie mózgu, stan po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu, stan po przebytych krwawieniach śródczaszkowych</p> <p>Stany lekowe, depresyjne.</p> <p>Uszkodzenie wątroby: bilirubina <1.5x górnej granicy normy, AST/ALT <2x górnej granicy normy</p> <p>Choroby reumatyczne: choroby układowe tkanki łącznej, zapalenia stawów, choroby kości i chrząstek</p> <p>Przewlekła choroba nerek: umiarkowana GFR 30 - 59 ml/min</p> <p>POChP: lekka i umiarkowana wg GOLD (FEV₁ >50% wartości normalnej; przewlekły kaszel, duszność wysiłkowa)</p> <p>Astma: kontrolowana wg GINA Stwierdzona >5 lat przed rozpoczęciem leczenia</p> <p>inna złośliwa choroba nowotworowa</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze: stopień III wg ESH i ESC 2007 ($\geq 180/110$)</p> <p>Wady serca: stopień III i IV wg NYHA</p> <p>Przewlekła choroba nerek: ciężka GFR <30 ml/min, schyłkowa GFR <15 ml/min lub dializoterapia</p> <p>Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa niestabilna, stan po przebytych zawale mięśnia sercowego w ostatnich 3 miesiącach), niewydolność krążenia (EF <30%)</p> <p>Marskość wątroby</p> <p>POChP: ciężka i bardzo ciężka wg GOLD (FEV₁ <50% wartości normalnej; znaczne zmniejszenie tolerancji wysiłku, częste zaostrzenia, duszność spoczynkowa, przewlekła niewydolność oddechowa, objawy serca płucnego)</p> <p>Astma: częściowo kontrolowana i niekontrolowana wg GINA.</p> <p>Stwierdzona <5 lat przed rozpoczęciem leczenia AML inna złośliwa choroba nowotworowa</p>

4.6 PROFILAKTYKA PRZECIWDROBNOUSTROJOWA

U wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową stosowano pierwotną profilaktykę przeciwbakteryjną (wg zaleceń National Comprehensive Cancer Network - Practice Guidelines in Oncology – v.2), uwzględniającą również rozkład poszczególnych drobnoustrojów w ośrodku terapeutycznym, jak i zmiany w ich lekowrażliwości. Oparta ona była w znacznej większości przypadków na podawaniu doustnym ciprofloksacyny w dawce 2 x 500 mg. Postępowanie takie podyktowane było wysoką aktywnością tego leku wobec bakterii Gram-ujemnych, w tym *Pseudomonas aeruginosa*. Infekcje wtórne do zakażenia pałeczką ropy błękitnej w tej grupie pacjentów cechuje niezwykle wysoki wskaźnik śmiertelności [75,241].

Jednocześnie należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci od momentu rozpoczęcia leczenia cytostatycznego poddawani byli profilaktyce pierwotnej inwazyjnych zakażeń grzybiczych; lekiem stosowanym w tym wskazaniu był flukonazol w dawce 200 mg/dobę p.o. (rekomendacja CI wg ECIL-3) [156,255].

W grupie pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię indukującą wg schematu DA nikt nie poddany był profilaktyce przeciwwirusowej. Natomiast najwięcej pacjentów (31%) otrzymało profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe w grupie, która otrzymała chemioterapię wg schematu DAF.

4.7 KRYTERIA GORĄCZKI

Wystąpienie incydentów gorączki analizowano w oparciu o następujące definicje przyjęte przez zalecenia IDSA Infectious Disease Society of America [75].

Gorączka definiowana była jako pojedynczy epizod wzrostu temperatury ciała $>38.3^{\circ}\text{C}$ lub utrzymująca się co najmniej przez jedną godzinę temperatura $>38^{\circ}\text{C}$; dotyczyło to pomiarów dokonywanych w jamie ustnej [65,149].

FUO (gorączka o nieznanym przyczynie) wg klasycznej definicji rozpoznawana była jako nawracający lub utrzymujący się ponad 3 tygodnie stan podwyższonej temperatury ciała $>38.3^{\circ}\text{C}$, którego przyczyny nie udało się jednoznacznie ustalić pomimo prowadzenia przez tydzień rutynowej diagnostyki lub w trakcie minimum 3 wizyt ambulatoryjnych, bądź 3 lub więcej dni hospitalizacji [65,149]. Definicja ta uległa modyfikacji w kontekście pacjentów

hospitalizowanych (po 2 dobie leczenia stacjonarnego), pacjentów zakażonych wirusem nabytego niedoboru odporności (w stadium zaawansowanym), wreszcie pacjentów z neutropenią [88,98,125,144,196,218]. W odniesieniu do tej grupy pacjentów FUO definiowano jako utrzymującą się lub wielokrotnie nawracającą gorączkę, której bezpośredniego czynnika sprawczego nie udało się wyjaśnić pomimo intensywnie prowadzonego postępowania diagnostycznego w trakcie 3-5 dni hospitalizacji.

Za ustąpienie gorączki uznawano utrzymującą się co najmniej przez 24 godziny temperaturę ciała $<37.5^{\circ}\text{C}$; dotyczyło to pomiarów dokonywanych w jamie ustnej.

4.8 KRYTERIA ZAKAŻEŃ UOGÓLNIONYCH I ZLOKALIZOWANYCH

Lokalizację, przebieg oraz efekty zakażenia analizowano w oparciu o następujące definicje przyjęte przez zalecenia IDSA (Infectious Disease Society of America) [75].

Zakażenie/Zapalenie definiowano jako zlokalizowany proces zapalny, wtórny do inwazji pierwotnie jałowych tkanek lub jam ciała przez drobnoustroje patogenne lub potencjalnie patogenne. Jednocześnie terminem „**ciężka infekcja**” w ramach pracy doktorskiej definiowano zdarzenie niepożądane (w tym wypadku zakażenie) spełniające kryteria toksyczności 3 i 4 stopnia wg CTC v2.0 [241].

Stopnie toksyczności - określenie „toksyczność” używane jest ze względów historycznych, jednocześnie zaleca się stosowanie terminu „zdarzenie niepożądane” (wg The Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (CTC, v2.0) 1999) [241].

0 – nie stwierdzono zdarzenia niepożądanego ani odchyień od normy w zakresie parametrów laboratoryjnych,

1 – zdarzenie niepożądane o łagodnym przebiegu,

2 – zdarzenie niepożądane o umiarkowanym przebiegu,,

3 – zdarzenie niepożądane o ciężkim przebiegu

4 – zdarzenie niepożądane zagrażające życiu lub mogące spowodować niepełnosprawność,

5 – śmierć będąca następstwem zdarzenia niepożądanego.

Samo zdarzenie niepożądane:

- 1 – może nie być związane z badanym produktem,
- 2 - raczej nie jest związane z badanym produktem,
- 3 – możliwy jest związek z badanym produktem,
- 4 – prawdopodobny jest związek z badanym produktem,
- 5 – na pewno jest związane z badanym produktem.

Bakterięmię definiowano jako obecność bakterii we krwi [44,59,61,126,149,245,260].

Bakteriemia/sepsa (posocznica)

Mimo, iż pojęcia bakteriemia i posocznica często używa się zamiennie w kontekście jednej sytuacji klinicznej, to odnoszą się one jednak do dwóch odrębnych stanów patologicznych. I tak **bakterięmię** definiowano jako wyizolowanie bakterii z krwi obwodowej, a za **sepsę (posocznicę)** uznawano chorobę układową wywołaną przez drobnoustrój, manifestującą się zaburzeniami hemodynamicznymi oraz niewydolnością narządów i układów (zapalenie/zakażenie + SIRS) [44,59,61,119,126,149,197,245,260].

Zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (systemic inflammatory response syndrome - SIRS) – stan charakteryzujący się nagłym wystąpieniem ≥ 2 z następujących objawów:

- temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$,
- częstotliwość tętna $>90/\text{min}$,
- częstotliwość oddechu $>20/\text{min}$, $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$,
- liczba leukocytów $>12000/\mu\text{l}$ lub $<4000/\mu\text{l}$ z odmłodzeniem szeregu granulocytarnego [44,59,61,126,149,245,260].

Za bakterięmię związaną z cewnikiem (catheter related blood stream infection CR-BSI)

uznawano stan kiedy:

- CVC był w naczyniu >48 godzin,
- nie stwierdzono innego, ewidentnego źródła zakażenia,
- u chorego wystąpiły dreszcze i dochodziło do pojawienia się gorączki w trakcie godziny od przepłukania CVC lub manipulacji przy cewniku centralnym,
- ten sam drobnoustrój (rodzaj, gatunek, antybiotykowrażliwość) wyhodowano z krwi obwodowej oraz z końcówki usuniętego cewnika w ilości wskazującej na zakażenie (>15 kolonii w posiewie półilościowym lub >1000 kolonii w posiewie ilościowym) lub z krwi

pobranej przez CVC (stosunek ilościowy drobnoustrojów w pobranej przez CVC oraz z krwi obwodowej wynosi co najmniej 5:1) [71,183,196,258,259,260].

Za **ciężką sepsę** uznawano stan, w którym sepsa była powikłana niewydolnością lub istotnymi zaburzeniami czynności narządów, do których należą:

- zaburzenia czynności układu krążenia – hipotensja, definiowana jako spadek skurczowego ciśnienia tętniczego <90 mmHg lub średniego ciśnienia tętniczego poniżej 70 mmHg; obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o ponad 40 mmHg w stosunku do wartości wyjściowej,

- zaburzenia czynności układu oddechowego – wskaźnik oksygenacji $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ mmHg (jeśli pierwotnie stwierdzono współistnienie przewlekłych chorób układu oddechowego <200 mmHg),

- zaburzenia czynności nerek – diureza <0.5 ml/kg/h przez 2 godziny bez nieprawidłowości w zakresie nawodnienia; lub wzrost stężenia kreatyniny >177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) u pacjenta bez pierwotnej choroby nerek,

- zaburzenia metaboliczne – kwasica nieoddechowa (stężenie kwasu mlekowego w surowicy powyżej górnej granicy normy; spadek pH krwi tętniczej <7.3 ; BE <-5 mmol/l),

- zaburzenia hemostazy – trombocytopenia $<100000/\mu\text{l}$; spadek liczby płytek krwi $>30\%$ w stosunku do wartości sprzed 24 godzin lub $>50\%$ w stosunku do wartości sprzed 3 dni; wzrost INR >1.5 lub/i APTT $>60\text{s}$ (najczęściej w przebiegu zespołu rozrzedzonego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego),

- zaburzenia czynności wątroby – wzrost stężenia bilirubiny >34 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) lub wzrost INR >1.5 ,

- dysfunkcja ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – objawy encefalopatii manifestujące się zaburzeniami świadomości (osłupienie, majaczenia, śpiączka) [44,59,61,126,149,245,260].

Wstrząs septyczny definiowany był jako stan ciężkiej sepsy, charakteryzujący się dodatkowo spadkiem ciśnienia tętniczego opornym na suplementację należnej ilości płynów, wymagający podawania leków obkurczających naczynia krwionośne [44,59,61,126,149,245,260].

Zakażenie układu oddechowego:

Ostre zapalenie oskrzeli

Do rozpoznania ostrego zapalenia oskrzeli konieczne było stwierdzenie co najmniej 3 z następujących objawów przy jednoczesnym wykluczeniu stanu zapalnego płuc:

- gorączka,
- kaszel trwający mniej niż 3 tygodnie, bądź znamienne nasilenie kaszlu dotychczas przewlekłe występującego,
- wykrztuszanie plwociny lub zmiana charakteru/iłości dotychczas wykrztuszanej plwociny
- ból w klatce piersiowej,
- pojawienie się lub eskalacja dotychczas występujących zmian osłuchowych nad polami płucnymi (zaostrenie szmeru pęcherzykowego, świsty, furczenia),
- stwierdzenie nasilenia duszności (oprócz opisywanych powyżej zmian osłuchowych zwiększenie wysiłku oddechowego z istotnym zaangażowaniem dodatkowych mięśni oddechowych, przyspieszenie oddechu) lub pogorszenie stanu ogólnego pacjenta [44,59].

Zapalenie płuc

Podział zapalenia płuc i różnicowanie poszczególnych rodzajów tej nieprawidłowości oparto o definicje rekomendowane przez American Thoracic Society (ATS) oraz Infectious Diseases Society of America (IDSA) [75].

Do rozpoznania zapalenia płuc niezbędne było wykazanie w badaniach obrazowych (najczęściej RTG klatki piersiowej) zmian typowych dla zapalenia płuc albo mogących takie rozpoznanie sugerować w korelacji z poniższymi objawami:

- objawy ogólnoustrojowe (gorączka, bóle mięśniowe, dreszcze, wzmożona potliwość),
- pojawienie się kaszlu, bądź znamienne nasilenie kaszlu dotychczas przewlekłe występującego,
- ból w klatce piersiowej, ból opłucnowy,
- krwioplucie,
- wykrztuszanie plwociny lub zmiana charakteru/iłości dotychczas wykrztuszanej plwociny,
- pojawienie się lub eskalacja dotychczas występujących zmian osłuchowych nad polami płucnymi (zaostrenie szmeru pęcherzykowego, świsty, furczenia),
- stwierdzenie nasilenia duszności (oprócz opisywanych powyżej zmian osłuchowych zwiększenie wysiłku oddechowego z istotnym zaangażowaniem dodatkowych mięśni

oddechowych, przyspieszenie oddechu – zwykle >25/min) lub pogorszenie stanu ogólnego pacjenta.

Zakażenie układu moczowego

Do rozpoznania zakażenia układu moczowego niezbędne było stwierdzenie 3 z następujących nieprawidłowości:

- gorączka lub dreszcze,
- nudności, wymioty, ból głowy,
- dysuria, częstomocz, skąpomocz,
- ból w okolicy lędźwiowej, ból lub tkliwość uciskowa w okolicy nadłonowej, ból w okolicy cewki moczowej,
- pogorszenie stanu ogólnego pacjenta (w tym utrata kontroli nad czynnościami fizjologicznymi np. nietrzymanie moczu),
- kliniczne (krwiomocz, ropomocz, zmętnienie, zmiana zapachu) lub laboratoryjne (leukocyturia, bakteriuria, mikroskopowy krwinkomocz) zmiany w zakresie moczu.

U pacjentów, u których stosowano cewnikowanie pęcherza moczowego do rozpoznania zakażenia układu moczowego niezbędne było stwierdzenie gorączki, pojawienie się bólu w okolicy lędźwiowej lub nadłonowej, wystąpienie zmian klinicznych i laboratoryjnych w zakresie moczu oraz pogorszenia stanu ogólnego pacjenta [44,58].

Zakażenie przewodu pokarmowego

W zakażeniu przewodu pokarmowego objawy obejmowały:

- dolegliwości bólowe brzucha,
- obecność co najmniej dwóch luźnych lub wodnistych stolców w ciągu 24 godzin często z obecnością krwi lub śluzu,
- nudności, wymioty,
- gorączka/stan podgorączkowy,
- błądliwość powłok, cechy odwodnienia,
- pogorszenie stanu ogólnego pacjenta (w tym utrata kontroli nad czynnościami fizjologicznymi np. nietrzymanie stolca lub moczu, tachykardia, hipotonia) [13,28,31,44, 90,166,167,209].

Zakażenie skóry i tkanek miękkich

Głównym objawem zakażenia skóry i tkanek miękkich były silne zaczerwienie skóry i jej ocieplenie, z towarzyszącym bólem i pieczeniem oraz obrzękiem miejsca zmienionego zapalnie. Przebieg procesu zapalnego ma charakter ograniczony, może on ulegać miejscowej ekspansji obejmując m.in. powięź, węzły chłonne, a następnie stać się procesem uogólnionym [131].

Skala sprawności

Do oceny stanu ogólnego oraz jakości życia pacjenta z chorobą nowotworową w ramach pracy doktorskiej wykorzystano skalę ECOG (skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) . Zgodnie z nomenklaturą WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO [262]. (Tab. 14)

Tab. 14 Skala sprawności ECOG.

Skala ECOG (skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group)
Stopień sprawności 0: sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności.
Stopień sprawności 1: obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
Stopień sprawności 2: zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
Stopień sprawności 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
Stopień sprawności 4: konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
Stopień sprawności 5: zgon

Neutropenia

Wg uaktualnionych w 2010 roku wytycznych IDSA (Infectious Disease Society of America) neutropenia definiowana jest jako stwierdzony lub przewidywalny w przebiegu

następnych 48 godzin spadek liczby granulocytów $<500/\mu\text{l}$. Czasami używany termin „głęboka neutropenia” odnosił się do spadku liczby granulocytów $<100/\mu\text{l}$.

W ramach pracy doktorskiej wykorzystano podział infekcji na 4 stopnie według rekomendacji CTC v2.0 z 1999 roku, a samo pojęcie neutropenii zgodnie z zaleceniami IDSA określało jej przynależność do IV stopnia definiowanego wg CTCNCI mianem bardzo ciężkiej [75,120,241]. (Tab. 15)

Tab. 15 Stopnie neutropenii wg CTCNCI (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute).

NEUTROPENIA		
w zależności od liczby granulocytów w 1 μl		
I stopień	Łagodna	($<2000/\mu\text{l}$ - $\geq 1500/\mu\text{l}$)
II stopień	Umiarkowana	($<1500/\mu\text{l}$ - $\geq 1000/\mu\text{l}$)
III stopień	Ciężka	($<1000/\mu\text{l}$ - $\geq 500/\mu\text{l}$)
IV stopień	Bardzo ciężka	($<500/\mu\text{l}$)

Wg rekomendacji Infectious Diseases Working Party (AGIHO) oraz German Society of Hematology and Oncology (DGHO) w trakcie neutropenii wyróżnia się następujące kategorie infekcji [21,172,231]:

- FUO – gorączkę o nieznanym podłożu,
- klinicznie potwierdzoną infekcję (Clinically Documented Infection, CDI), kiedy gorączka współistnieje z jednoznacznymi objawami zakażenia tj. stanem zapalnym tkanki płucnej, z naciekiem zapalnym w zakresie skóry i tkanek miękkich, jednak w badaniach mikrobiologicznych nie stwierdza się patogenu lub materiał nie może być pobrany do badań mikrobiologicznych.
- mikrobiologicznie potwierdzoną infekcję (Microbiologically Documented Infection, MDI), kiedy gorączce oraz klinicznie potwierdzonej lokalizacji zakażenia towarzyszy wiarygodny, dodatni wynik badania mikrobiologicznego.

W ramach pracy doktorskiej analiza zakażeń wśród pacjentów z AML poddawanych chemioterapii indukującej podzielona była na dwie kategorie. Pierwsza dotyczyła charakterystyki gorączki: jako izolowanego objawu infekcji – FUO vs będącej jedną z manifestacji potwierdzonego mikrobiologicznie klinicznie jawnego zakażenia – tzw. zakażenia objawowego (obejmowała MDI). Wyszczególnienie tej kategorii służyło ocenie skuteczności diagnostyki mikrobiologicznej w kontekście wykrywalności czynnika sprawczego. Druga kategoria natomiast różnicowała zakażenia pod względem ich rozległości: uogólnione vs dotyczące określonego narządu/układu; zawarte tu zostały zarówno infekcje potwierdzone klinicznie jak i mikrobiologicznie (CDI, MDI).

System rekomendacji

System rekomendacji oparty został na zaleceniach Centers of Disease Control and Prevention. Obejmuje on ocenę jakości dowodów i siły ich zaleceń [179,184].

Jakość dowodów:

- I – co najmniej jedno dobrze przeprowadzone badanie randomizowane,
- II – co najmniej jedno dobrze przeprowadzone badanie kliniczne bez randomizacji, badanie typu case-controlled, przekonujące wyniki badań eksperymentalnych,
- III – opinie ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raporty panelu ekspertów.

Siła zaleceń:

- A – mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną: mocno rekomendowane,
- B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność; ograniczona korzyść kliniczna: generalnie rekomendowane,
- C – niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów: opcjonaln,.
- D – umiarkowane dowody potwierdzające toksyczność lub brak aktywności: generalnie nierekomendowane,
- E – mocne dowody potwierdzające toksyczność lub brak aktywności: nierekomendowane.

4.9 TERAPIA PRZECIWDROBNOUSTROJOWA

Wszyscy pacjenci objęci badaniem otrzymywali fluorochinolony jako profilaktykę pierwotną infekcji bakteryjnych. Profilaktykę pierwotną w ramach rozprawy doktorskiej określono mianem antybiotykoterapii I-liniowej.

Leczenie empiryczne, które zostało określone jako II-liniowe w analizowanej populacji obejmowało dwa schematy postępowania. Pierwszy zakładał podawanie preparatów przeciwbakteryjnych w monoterapii. W tej grupie najczęściej stosowanym lekiem był ceftazydym (cefalosporyna III generacji), następnie cefepim (cefalosporyna IV generacji) oraz piperacylina z tazobaktamem. Drugi schemat leczenia empirycznego wykorzystywał synergizm aminoglikozydów i beta-laktamów. Najczęściej do tych ostatnich dołączano amikacynę, ewentualnie netylmycynę. W przypadku przeciwwskazań do wdrożenia aminoglikozydów - ze względu na ich potencjalną nefro- i ototoksyczność - często zastępowano je chemioterapeutykami z grupy fluorochinolonów, głównie ciprofloksacyną w formie dożylniej lub lewofloksacyną.

W przypadku podejrzenia, że gorączka neutropeniczna stanowi manifestację zakażenia metycylinoopornymi gronkowcami, enterokokami, szczepów penicylinoopornych *Streptococcus pneumoniae* czy paciorkowców z grupy viridans, wówczas - pomimo danych mówiących o braku zaleceń w stosowaniu wankomycyny w terapii empirycznej - to właśnie antybiotyki glikopeptydowe (wankomycyna lub znacznie rzadziej teikoplanina) były stosowane w tej grupie pacjentów. Spowodowane było to faktem, że zarówno stosowane w monoterapii jak i w połączeniu z aminoglikozydami antybiotyki beta-laktamowe nie obejmują tych patogenów swoim działaniem.

Jeśli natomiast występowały silne przesłanki za tym, że gorączka neutropeniaczna była spowodowana infekcją ziarniniakami opornymi na wankomycynę jako opcję terapeutyczną wybierano linezolid.

Wankomycyna ponadto włączana była w momencie, gdy gorączka trwała 48-72 godzin, kiedy występowało silne podejrzenie infekcji CVC-zależnej, gdy pierwotnie stwierdzono kolonizację pacjenta penicylino i cefalosporynoopornymi pneumokokami lub MRSA, gdy potwierdzono bakterie G+ przed dokonaną ostateczną identyfikacją patogenu oraz jeśli wystąpiła hipotonia lub stwierdzono inne wskaźniki niewydolności sercowo-naczyniowej [29]. Dodatkowo zgodnie z zaleceniami IDSA włączenie tego leku obejmowało pacjentów z aktywnym stanem zapalnym skóry i tkanek miękkich oraz ciężkim zapaleniem

błony śluzowej jamy ustnej w przypadku gdy fluorochinolony były stosowane w profilaktyce, a ceftazydym włączono uprzednio w ramach terapii empirycznej.

Wreszcie w przypadku wyjściowo ciężkiego lub pogarszającego się stanu ogólnego pacjenta, narastającej dysfunkcji życiowo ważnych narządów i tkanek, czy utrzymywania się gorączki powyżej 3-5 dni mimo stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii, lub istniało podejrzenie zakażeniem pałeczkami Gram-ujemnymi wytwarzającymi beta-laktamazę o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL stosowano meropenem z wankomycyną, teikoplaniną lub linezolidem (antybiotykoterapia empiryczna III-liniowa) oraz wdrażano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą.

Trwająca zwykle ponad 72 godziny gorączka, szczególnie u pacjentów w głębokiej, długotrwałej neutropenii, z uprzednio prowadzonym szerokospektralnym leczeniem przeciwbakteryjnym, stanowiła silne wskazanie do uznania zakażenia grzybiczego, jako głównej przyczyny stanu zapalnego i wdrożenia empirycznej terapii przeciwgrzybiczej. Najczęściej stosowanym preparatem w leczeniu empirycznym ciężkich zakażeń grzybiczych była liposomalna postać amfoterycyny B w dawce 3 mg/kg (rekomendacja AI wg ECIL-3), znacznie rzadziej dezoksycholan amfoterycyny B w dawce 0.5 – 1mg/kg (skuteczność BI wg rekomendacji ECIL-3) (terapia przeciwgrzybicza I-liniowa). Jednocześnie należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci od momentu rozpoczęcia leczenia cytostatycznego poddawani byli profilaktyce pierwotnej inwazyjnych zakażeń grzybiczych; lekiem stosowanym w tym wskazaniu był flukonazol w dawce 200 mg/dobę p.o. (rekomenadacja CI wg ECIL-3).

Kolejną grupę stanowili pacjenci, u których obok wyżej przytoczonych objawów klinicznych, występowały dodatkowe czynniki sugerujące inwazyjne zakażenie grzybicze, były nieprawidłowości w badania obrazowych i laboratoryjnych. U tych pacjentów, mimo braku jednoznacznych rekomendacji ECIL-3, stosowano worikonazol lub liposomalną postać amfoterycyny B jako postępowanie preemptywne IFI (terapia przeciwgrzybicza - liniowa).

Wreszcie prowadzenie leczenia celowanego w omawianej populacji pacjentów uzależnione było od rodzaju wykrytego patogenu oraz od rozległości i charakteru zmian zapalnych. Brano również pod uwagę możliwą toksyczność i potencjalne interakcje substancji przeciwgrzybiczych z innymi lekami. W leczeniu inwazyjnej aspergilozy stosowano worikonazol (rekomenadację AI wg ECIL-3), natomiast u pacjentów z inwazyjną kandydozą liposomalną postać amfoterycyny B (rekomenadację AI wg ECIL-3) (terapia przeciwgrzybicza I-liniowa). W przypadku opornych inwazyjnych zakażeń grzybiczych do pierwotnie stosowanego leczenia dołączano preparaty z grupy echinokandyn (kaspofunginę) (terapia przeciwgrzybicza II liniowa).

Samo leczenie (empiryczne, preemtywne, a po identyfikacji patogenu - celowane) prowadzone było do czasu ustąpienia gorączki i objawów zakażenia (klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych) oraz pełnej odbudowy układu granulocytarnego (liczba neutrofilii $>2000/\mu\text{l}$ wg CTC-NCI).

Terapię przeciwwirusową wśród pacjentów poddanych chemioterapii indukującej w przebiegu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej stosowano jako prewencję zakażeń wywołanych wirusem opryszczki pospolitej (Herpes simplex virus) i ospy wietrznej (Varicella-Zoster virus). Produktem leczniczym w tym przypadku każdorazowo był acyklowir. Był on podany w formie tabletek doustnych w dawce 2 x 400 mg/dobę, albo w iniekcjach dożylnych w dawce 3 x 500 mg/dobę. [75, 156, 241].

4. 10 KRYTERIA ODPOWIEDZI

Kryteria odpowiedzi analizowano na podstawie definicji i zaleceń rekomendowanych przez Cheson'a [34].

Ustąpienie objawów zakażenia stwierdzano wtedy, kiedy następowała całkowita rezolucja klinicznych i mikrobiologicznych objawów zakażenia (definicja ta nie obejmuje zapalenia płuc, w którym to przypadku ustąpienie objawów zakażenia definiowane było jako ustąpienie objawów klinicznych zapalenia i znaczna regresja zmian stwierdzanych w kontrolnych badaniach obrazowych: RTG lub CT).

Odbudowa hematopoezy definiowana była jako obecność w morfologii krwi obwodowej $>500/\mu\text{l}$ granulocytów oraz $>50000/\mu\text{l}$ płytek krwi.

Całkowita remisja (CR)

Do oceny całkowitej remisji wymagane było spełnienie wszystkich poniżej wymienionych kryteriów:

- 5% mieloblastów w ocenie cytologicznej szpiku kostnego,
- brak mieloblastów z pałeczkami Auer'a,
- brak nacieków pozaszpikowych AML,
- ANC $>1000/\mu\text{l}$,
- PLT $>100000/\mu\text{l}$,

- brak konieczności transfuzji preparatów czerwonych.

Całkowita remisja z niepełną odbudową (CRi) była stwierdzana wtedy kiedy wszystkie kryteria całkowitej remisji musiały być spełnione pełną odbudową parametrów morfologii krwi obwodowej (ANC <1000/ μ l lub PLT <100000/ μ l).

Całkowita remisja cytogenetyczna (CRc) była stwierdzana kiedy spełnione były kryteria CR lub CRi przy jednoczesnej normalizacji kariotypu (kariotyp wyjściowo patologiczny) ocenianego na podstawie analizy co najmniej 20 metafaz komórek szpiku kostnego.

Całkowita remisja molekularna (CRm) - jej potwierdzenie zależało od ustalonego celu terapeutycznego, który dotyczył pierwotnie stwierdzonych nieprawidłowości.

Częściowa remisja (PR)

Do oceny częściowej remisji wymagane było spełnienie jednego z następujących kryteriów:

- 5 - 25% mieloblastów w ocenie cytologicznej szpiku kostnego lub,
- redukcja liczby mieloblastów >50% w stosunku do wartości sprzed leczenia.

Do stwierdzenia **stanu „bez białaczki”** wymagane było spełnienie następujących kryteriów:

- 5% mieloblastów w ocenie cytologicznej szpiku kostnego,
- brak mieloblastów z pałeczkami Auer'a,
- brak nacieków pozaszpikowych AML,
- brak odbudowy w zakresie parametrów morfologii krwi obwodowej.

Za **wznowę** uznawano stan (po uprzednio potwierdzonej remisji hematologicznej), w którym stwierdzono w ocenie cytologicznej szpiku kostnego $\geq 5\%$ mieloblastów, pojawienie się mieloblastów w krwi obwodowej oraz nacieków pozaszpikowych AML.

Oporność na leczenie (RD) definiowano kiedy nie spełnione były kryteria CR, CR i lub PR. Dotyczyło to pacjentów, u których ≥ 7 dnia po zakończonej chemioterapii indukującej stwierdzono cechy przetrwałej choroby w ocenie szpiku kostnego lub krwi obwodowej.

Zgon w aplazji stwierdzano w oparciu o następujące kryteria:

- zgon w okresie ≥ 7 dni od zakończenia chemioterapii,
- cytopenia obwodowa,

- aplastyczny lub hipoplastyczny szpik kostny bez cech przetrwałej białaczki (ocena szpiku kostnego przeprowadzana była w ciągu 7 dni poprzedzających zgon pacjenta).

Zgon z przyczyn nieustalonych stwierdzano kiedy

- nastąpił przed zakończeniem lub <7 dni po zakończeniu chemioterapii,
- w okresie ≥ 7 dni od zakończenia chemioterapii – brak mieloblastów w krwi obwodowej, brak oceny szpiku kostnego w ciągu 7 dni poprzedzających zgon pacjenta.

Czas przeżycia wolny od objawów choroby (DFS) definiowano jako czas przeżycia od dnia, w którym potwierdzona została remisja do dnia nawrotu lub zgonu, niezależnie od przyczyny.

Całkowite przeżycie (OS) definiowano jako czas przeżycia od rozpoczęcia leczenia do zgonu pacjenta.

4. 11 DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA I OBRAZOWA

Badania morfologii krwi z oceną obrazu odsetkowego leukocytów, które zostały wykorzystane w przeprowadzonej analizie wykonywano w Pracowni Diagnostyki Hematologicznej Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Wstępne badania mikrobiologiczne (wymaz z gardła, nosa i odbytu) oraz pełny panel badań w trakcie leczenia wykonywano w Zakładzie Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Diagnostykę obrazową (RTG i TK) przeprowadzano w Zakładzie Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

4. 12 METODYKA BADAŃ

W badaniu wykorzystano dane kliniczne, które były zbierane w trakcie leczenia wg specjalnie do tego celu przygotowanego „Formularza Powikłań Infekcyjnych” (Załącznik) oraz na podstawie historii chorób prowadzonych w czasie hospitalizacji pacjentów w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Formularz obejmował ogólne dane pacjenta, rozpoznanie, rodzaj programu terapeutycznego, dane dotyczące rodzaju, częstości i

przebiegu zachorowań infekcyjnych, incydentów neutropenii, rodzaju terapii wspomagającej, przeciwdrobnoustrojowej oraz parametry laboratoryjne uzyskane w trakcie leczenia.

4.13 METODY STATYSTYCZNE

Dane ogólne pacjentów, dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych zostały zgromadzone w bazie danych utworzonej w programie Microsoft Excel dla Windows XP. Analiza statystyczna została przeprowadzona za pomocą pakietu STATA 8.0.

Różnice między grupami dla zmiennych jakościowych oceniano za pomocą testu χ^2 , a w przypadku małych liczebności - testu dokładnego Fishera. W przypadku zmiennych ciągłych z powodu braku normalności rozkładów użyto testu nieparametrycznego Kruskala-Wallisa lub Manna-Whitneya w zależności od liczby porównywanych grup.

W celu określenia ryzyka wystąpienia poszczególnych powikłań w zależności od stosowanej chemioterapii, zastosowano regresję logistyczną wieloczynnikową. W poszczególnych modelach uwzględniano wiek i płeć oraz czynniki, które w analizie jednowymiarowej miały istotny wpływ na wystąpienie infekcji czy zgonów.

We wszystkich analizach za istotne przyjęto efekty, dla których prawdopodobieństwo błędu pierwszego rodzaju było mniejsze od przyjętego poziomu istotności 0.05 (tj. $p < 0.05$).

Badanie PALG AML 1/2004 zostało zatwierdzone przez lokalne komisje bioetyczne i prowadzone były zgodnie z wymogami Deklaracji Helsińskiej, a wszyscy pacjenci podpisali formularze świadomej zgody na udział w badaniu.

5. WYNIKI

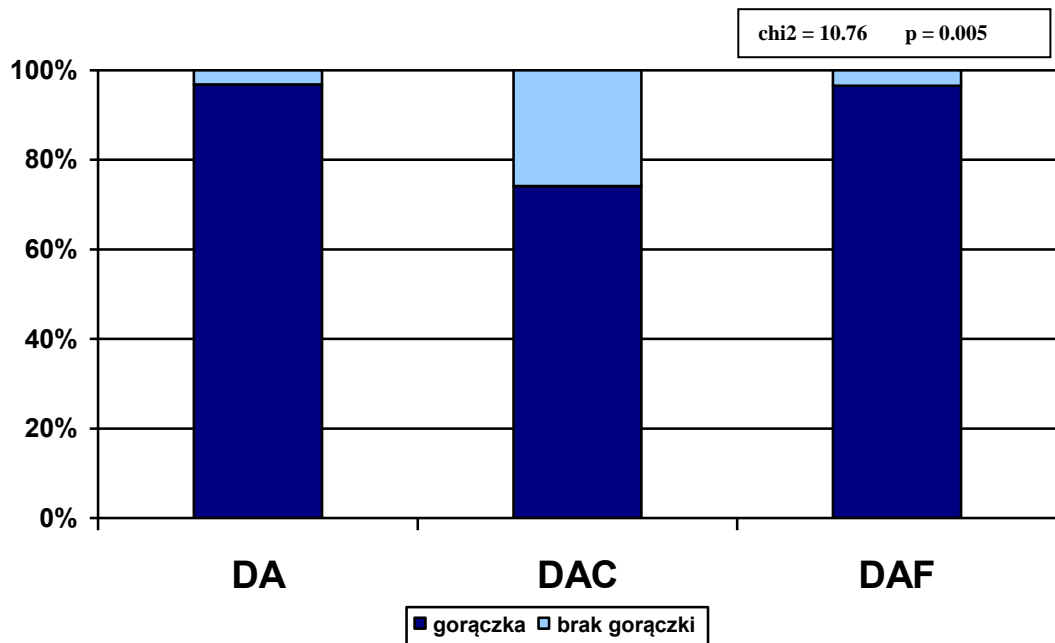
5.1 OCENA POWIKŁAŃ INFEKCYJNYCH U PACJENTÓW Z AML PODDANYCH CHEMIOTERAPII INDUKUJĄCEJ DA, DAC i DAF.

Badane grupy oceniono pod względem:

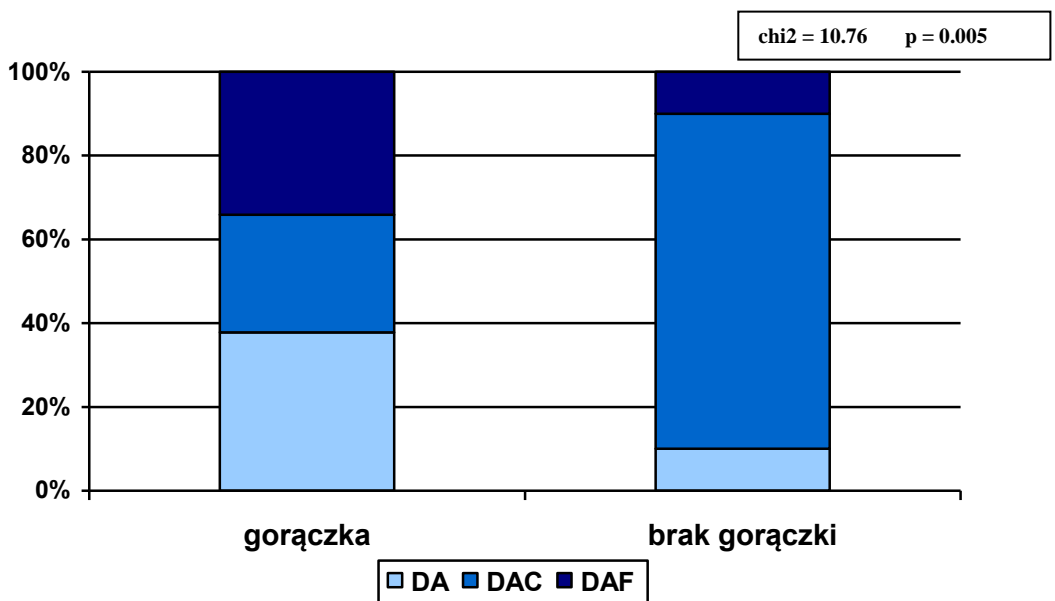
- częstości wystąpienia gorączki w zależności
 - od rodzaju chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF,
 - wieku
 - płci
- czasu wystąpienia gorączki
 - od rozpoczętej chemioterapii indukującej
 - od wprowadzenia cewnika centralnego.

Spośród całej grupy pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową poddanej analizie, w 82 przypadkach stwierdzono wystąpienie gorączki. U pacjentów otrzymujących trójlekową chemioterapię z kladrybiną epizod gorączki w trakcie hospitalizacji stwierdzono w przybliżeniu u 3 na 4 pacjentów (74.19%). Jednocześnie w trakcie leczenia gorączkowali niemal wszyscy pacjenci z AML poddani chemioterapii wg schematu DA i DAF, odpowiednio 96.87% i 96.55%. ($p=0.005$) (Ryc. 5, 6)

Ryc. 5 Częstość wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Ryc. 6 Częstość wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Epizodu gorączki nie zaobserwowano u 7 spośród 48 badanych kobiet oraz u 3 na 44 badanych mężczyzn. Analiza porównawcza wykazała, iż płeć nie była czynnikiem wpływającym na pojawienie się gorączki u chorych poddanych chemioterapii indukującej (p=0.2).

Dokonując podziału pacjentów z AML poddawanych chemioterapii indukującej na 3 przedziały wiekowe epizod gorączki stwierdzono niemal u wszystkich (37/38) pacjentów w najniższym przedziale wieku tj. pomiędzy 18 a 32 rokiem życia.

W pozostałych grupach wiekowych odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła gorączka był porównywalny i wynosił 83%. Wyniki analizy porównawczej wykazały, iż wiek również nie jest czynnikiem wpływającym na częstość wystąpienia gorączki u chorych poddanych chemioterapii (p=0.1). (Tab. 16)

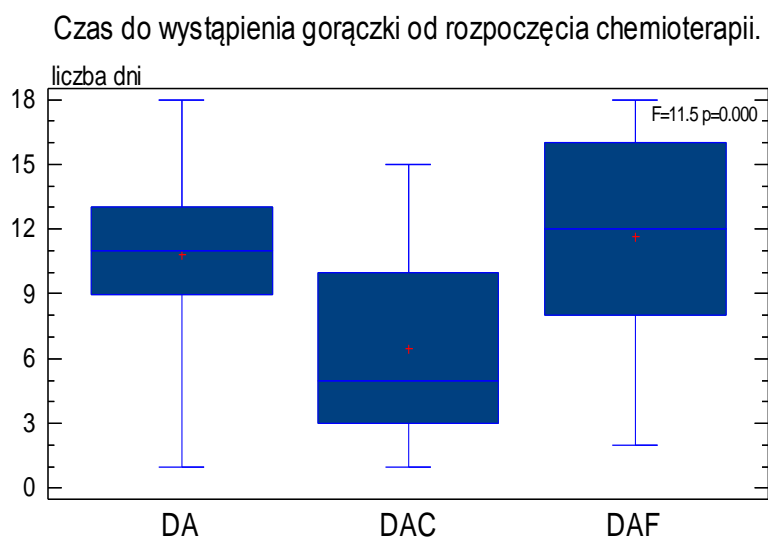
Tab. 16 Analiza zależności pomiędzy płcią, wiekiem pacjentów, zastosowaną chemioterapią indukującą, a wystąpieniem w trakcie leczenia gorączki.

	Liczba pacjentów N (%)	Gorączka	p-poziom istotności
Płeć			
Kobiety	48 (52.1%)	41 (85.4%)	p=0.2
Mężczyźni	44 (47.8%)	41 (93.1%)	
Grupy wiekowe			
18 - 32	38 (41.3%)	37 (97.3%)	p=0.1
33 - 46	18 (19.5%)	15 (83.3%)	
47 - 60	36 (39.1%)	30 (83.3%)	
Chemioterapia indukująca			
DA	32 (34.7%)	31 (96.8%)	p=0.005
DAC	31 (33.6%)	23 (74.19%)	
DAF	29 (31.5%)	28 (96.55%)	

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

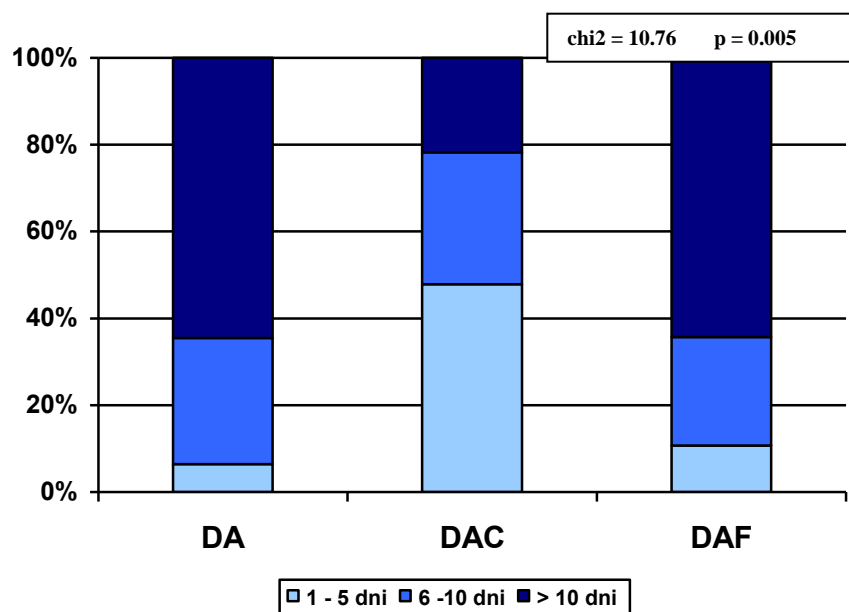
Analiza wpływu zastosowanej chemioterapii indukującej na czas do wystąpienia gorączki objęła 82 pacjentów. W grupie, w której pacjenci otrzymywali w leczeniu indukującym chemioterapię wg schematu DA lub DAF gorączka pojawiła się w porównywalnym czasie zarówno od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio w 10 i 11 dniu) jak i od momentu założenia cewnika centralnego (DA - w 11 dniu, DAF w 12 dniu). Grupa pacjentów leczonych wg schematu DAC różniła się istotnie statystycznie w zakresie wszystkich badanych parametrów ($p=0.002$) (Ryc.7)

Ryc. 7 Czas do wystąpienia gorączki od rozpoczęcia chemioterapii.



Biorąc pod uwagę poszczególne zakresy czasowe do wystąpienia gorączki od rozpoczęcia chemioterapii indukującej można stwierdzić, iż zarówno w grupie otrzymującej chemioterapię dwulekową jak i u tych otrzymujących dodatkowo fludarabinę gorączka najczęściej obserwowana była po 10 dniu od rozpoczęcia leczenia cytostatycznego. Natomiast u pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą wg schematu DAC gorączka pojawiała się znacznie wcześniej tj. między 1 a 5 dniem od rozpoczęcia leczenia. Różnice dotyczące ram czasowych wystąpienia gorączki pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie ($p=0.005$). (Ryc.8)

Ryc. 8 Częstość wystąpienia gorączki w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



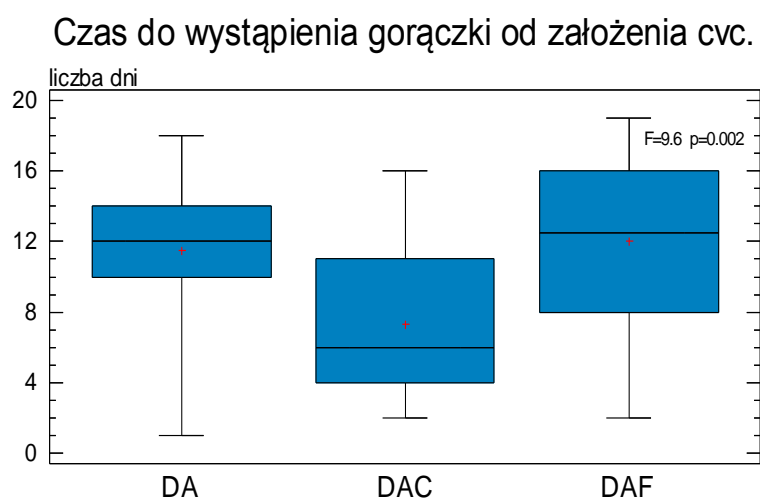
Analogiczne obserwacje dotyczyły zakresów czasowych wystąpienia gorączki od momentu wprowadzenia cewnika centralnego. Wśród pacjentów poddawanych chemioterapii indukującej wg schematu DA lub DAF, początek gorączki obserwowany był najczęściej po 10 dniu od implantacji CVC, podczas gdy pacjenci otrzymujący terapię trójlekową z kladrybiną najczęściej zaczęli gorączkować pomiędzy 6 a 10 dniem od przeprowadzenia tej procedury (p=0.002).(Ryc.9, Tab. 17)

Tab. 17 Czas do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

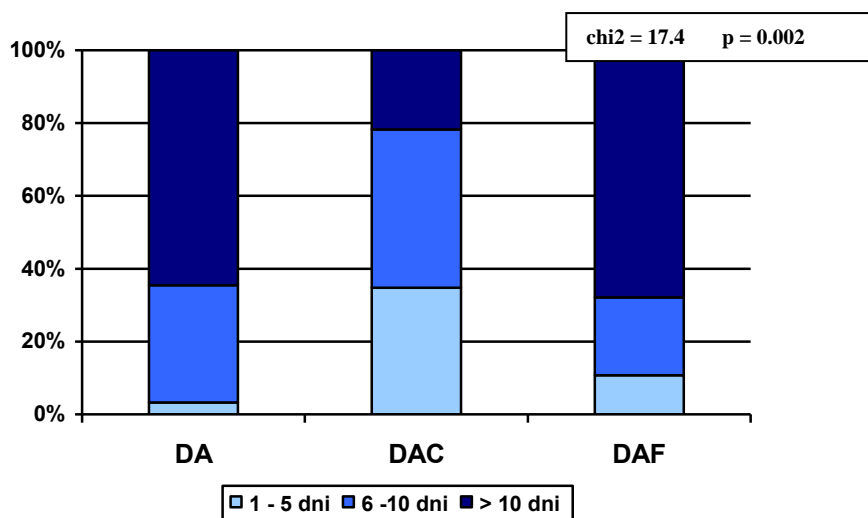
Rodzaj chemioterapii indukującej	Liczba pacjentów N=82	CZAS do wystąpienia gorączki (dni)	
		od rozpoczęcia chemioterapii indukującej do wystąpienia gorączki	od założenia cvc do wystąpienia gorączki
		Średnia±SD	
DA	31	10.8±3.72	11.5±3.69
DAC	23	6.4±3.92	7.3±4.01
DAF	28	11.6±4.52	12.0±4.0
Test F		11.5	9.6
p-poziom istotności		0.0002	0.002

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

Ryc. 9 Czas do wystąpienia gorączki od założenia CVC.



Ryc. 10 Częstość wystąpienia gorączki od założenia cewnika centralnego w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Otrzymane wyniki sugerują wpływ zastosowania kladrybiny w chemioterapii indukującej na prawie dwukrotne skrócenie czasu do wystąpienia gorączki zarówno od momentu rozpoczęcia leczenia, jak i od momentu założenia cewnika centralnego. (Ryc. 10)

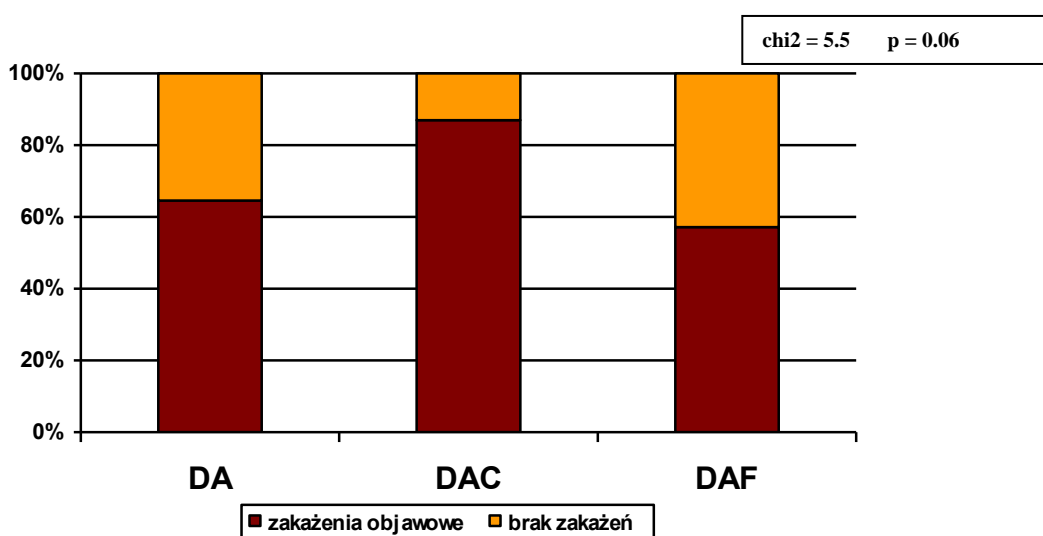
5.2 OCENA OBJAWÓW ZAKAŻENIA U PACJENTÓW Z AML PODDANYCH CHEMIOTERAPII INDUKUJĄCEJ DA, DAC i DAF.

Poszczególne grupy pacjentów oceniono pod względem:

- etiologii gorączki
 - gorączka jako izolowany objaw zakażenia – FUO
 - gorączka będąca jedną z manifestacji potwierdzonego mikrobiologicznie „zakażenia objawowego” - MDI.
- lokalizacji infekcji
 - uogólniona (bakteriemia, posocznica, wstrząs septyczny)
 - zlokalizowana (w obrębie układu oddechowego, moczowego, pokarmowego, skóry i tkanek miękkich)

Spośród 82 pacjentów z AML, u których wystąpiła gorączka, zakażenia objawowe stwierdzono u 56 pacjentów, co stanowi 68.8% badanej grupy. Znamienne częściej obecne było ono u pacjentów leczonych wg schematu DA i DAC (w każdej grupie po 20 chorych, co stanowiło odpowiednio 24.3% i 24.1%) w stosunku do pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą wg schematu DAF (co stanowiło 19.5%). Różnice między badanymi grupami były na granicy istotności statystycznej ($p=0.06$). (Ryc. 11, 12, Tab. 18)

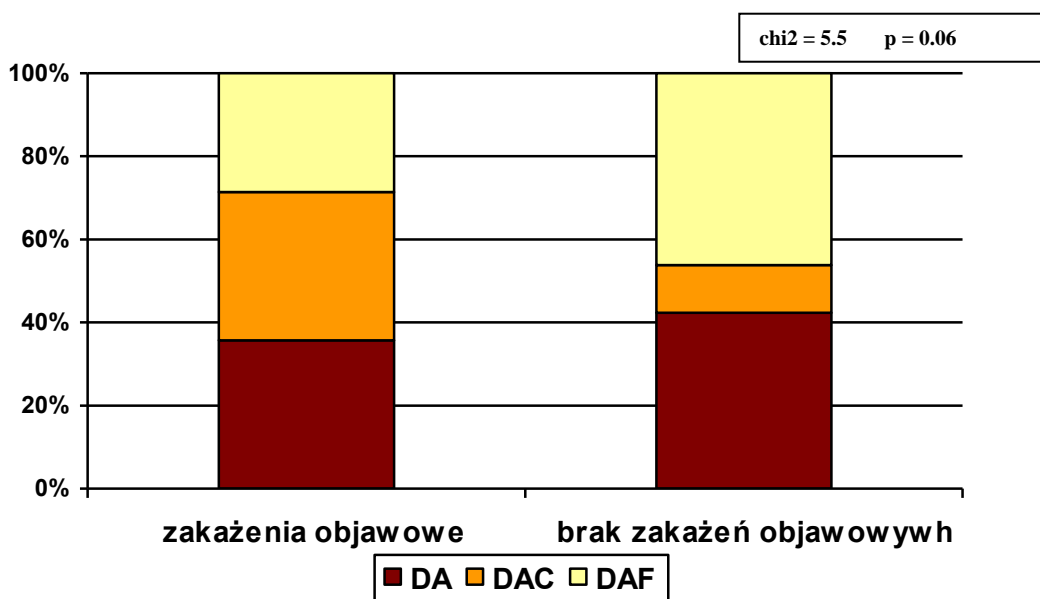
Ryc. 11 Częstość wystąpienia zakażeń objawowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Tab. 18 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

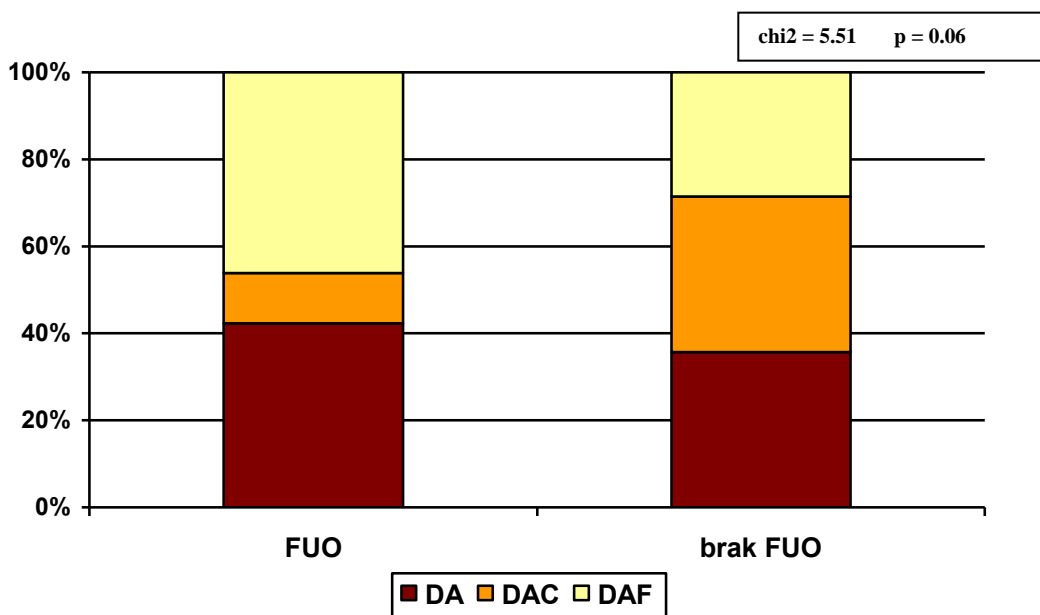
	Liczba pacjentów N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Zakażenia objawowe	56 (68.8%)	20 (24.3%)	20 (24.1%)	16(19.5%)	p=0.06
FUO	26 (31.7%)	11 (35.4%)	3 (13.0%)	12 (42.8)	p=0.06
Dodatni wynik mikrobiologiczny w trakcie trwania gorączki	27 (32.9%)	7 (8.5%)	12 (14.5%)	8 (9.7%)	
wyjściowy patogen	10 (31.1%)	-	3 (3.6%)	7 (8.5%)	p=0.001
inny patogen	17 (62.9%)	7 (8.5%)	9 (10.9%)	1 (1.2%)	

Ryc. 12 Częstość wystąpienia zakażeń objawowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



W trakcie hospitalizacji u 26 na 82 (31.7%) gorączkujących pacjentów nie wykryto bezpośredniej przyczyny gorączki, to znaczy nie stwierdzono ani patogenu we krwi, ani znamiennego klinicznie stanu zapalnego dotyczącego jednego z narządów/układów. W grupie tej istotną większość stanowili pacjenci poddani chemioterapii indukującej wg schematu DAF i DA (odpowiednio 12 i 11 pacjentów), podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących w leczeniu kladrybinę jedynie u 3 wystąpiła gorączka o nieznanym podłożu. Różnice stwierdzone pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów były na granicy istotności statystycznej ($p=0.06$). (Ryc. 13)

Ryc. 13 Częstość wystąpienia FUO u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



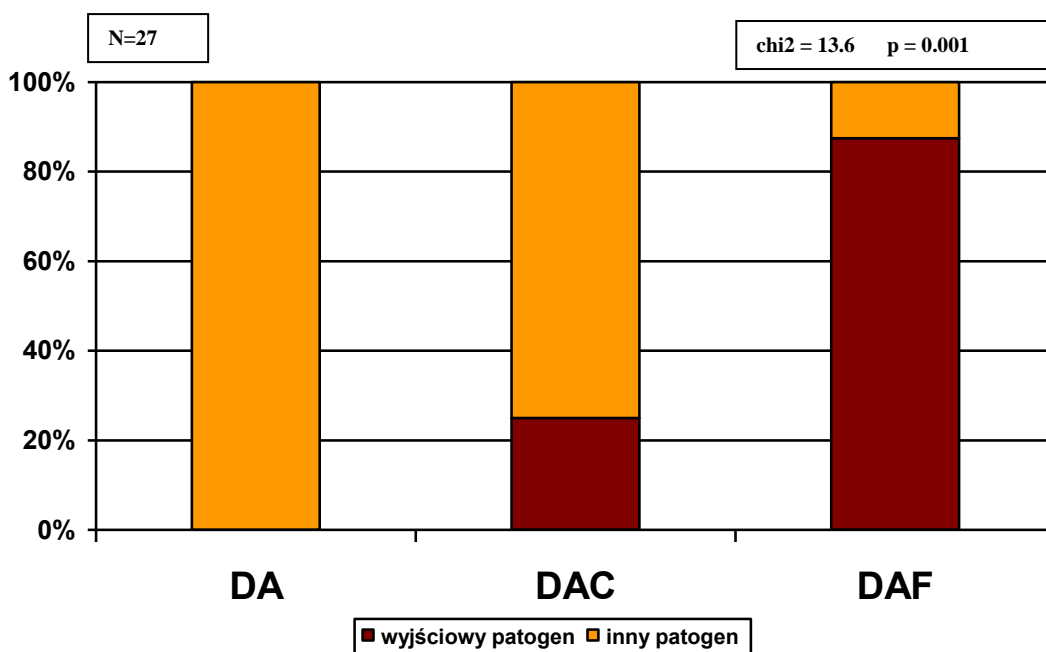
Prawie u co trzeciego spośród 82 pacjentów z gorączką lub klinicznie istotnymi objawami zakażenia udało się zidentyfikować czynnik sprawczy. U 10 pacjentów był on tożsamy z patogenem stwierdzonym w badaniu mikrobiologicznym wymazów z gardła, nosa lub odbytu przeprowadzonym przed rozpoczęciem leczenia antyproliferacyjnego. W 17 przypadkach taka zależność nie została potwierdzona.

Najniższy wskaźnik wykrywalności czynników chorobotwórczych w trakcie gorączki obserwowany był wśród pacjentów należących do grupy pacjentów otrzymujących

chemioterapię wg schematu DA i DAF. Czynniki sprawczy w tych grupach udało się potwierdzić jedynie u 7 na 31 (22.5%), i u 8 na 28 (28.5%) gorączkujących pacjentów otrzymujących odpowiednio terapię dwulekową i trójlekową z fludarabiną. Wśród 23 pacjentów otrzymujących cykl chemioterapii indukującej wg schematu DAC, u których wystąpiła gorączka, skuteczność detekcji patogenu sprawczego szacowany był na ponad 50% (12 pacjentów). Odmiennosć poszczególnych grup pod względem skutecznej detekcji patogenu będącego przyczyną wystąpienia gorączki lub objawów zakażenia była istotna statystycznie ($p=0.001$).

Wśród mikroorganizmów zidentyfikowanych w trakcie gorączki u pacjentów poddanych leczeniu cytostatycznym wg schematu DA i DAC dominowały drobnoustroje pierwotnie nie stwierdzone w badaniu wstępnym. W grupie chorych otrzymujących chemioterapię wg schematu DAF na 1 zidentyfikowany patogen inny niż w mikrobiologicznym badaniu przesiewowym przypadają 7 patogenów odpowiadających zidentyfikowanym w analizie wymazów z jam ciała przeprowadzonym przed wdrożeniem leczenia antyproliferacyjnego ($p=0.001$). (Ryc. 14)

Ryc. 14 Dodatni wynik mikrobiologiczny w trakcie trwania gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Wśród patogenów zidentyfikowanych w trakcie trwania gorączki/wystąpienia objawów zakażenia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową poddawanych chemioterapii indukującej znamiennej większości stanowiły bakterie (22 na 27 wykrytych patogenów tj. 81.5%). Ponad połowę drobnoustrojów stanowiły bakterie gram dodatnie, podczas gdy bakterie gram ujemne i mieszana flora bakteryjna odpowiedzialne były odpowiednio za 27.2 i 22.7 epizodów gorączki/objawów zakażenia. Infekcje grzybicze były przyczyną 18.5% przypadków gorączki/objawów zakażenia, przy czym grzyby pleśniowe stanowiły 11.1%, a kropidlaki 7.4% opisywanych przypadków.

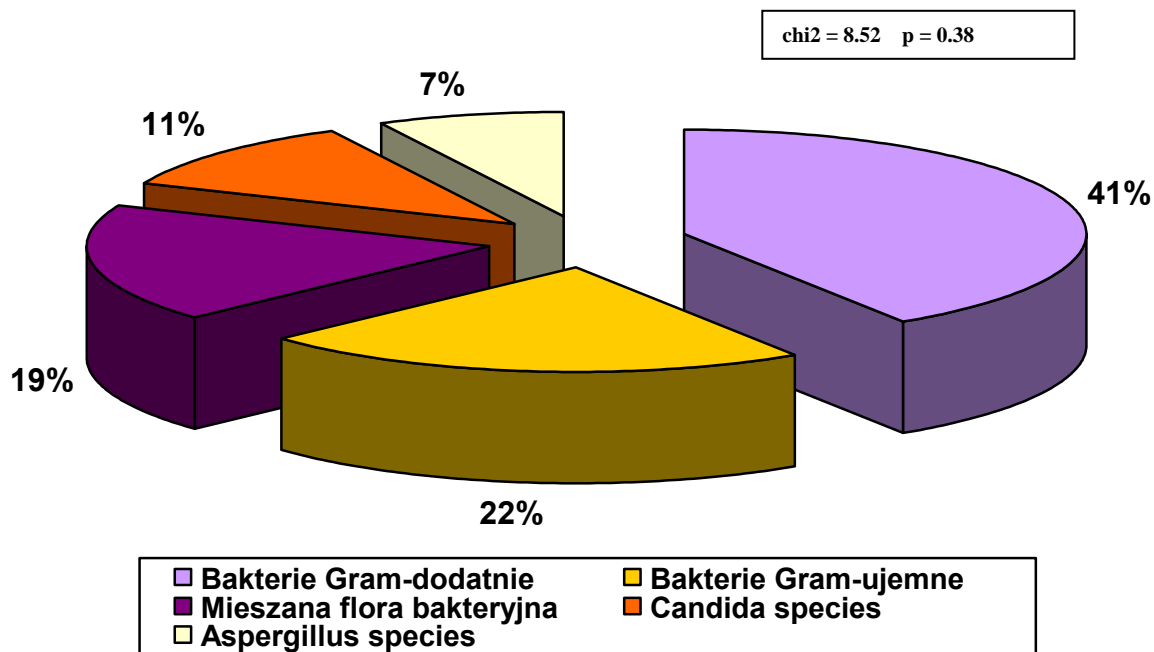
Analiza poszczególnych grup terapeutycznych wykazała, że bakterie gram ujemne były najczęstszym czynnikiem sprawczym gorączki/objawów zakażenia w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię wg schematu DAC ($p=0.04$). Częstość występowania zakażeń wywołanych przez pozostałe grupy patogenów tj. bakterie gram dodatnie, mieszaną florą bakteryjną oraz przez grzyby nie różniła się istotnie w poszczególnych grupach terapeutycznych. Jednak na uwagę zasługuje fakt, że spośród 5 infekcji grzybiczych, żadna nie została stwierdzona u pacjentów otrzymujących chemioterapię trójlekową z fludarabiną. Jednocześnie aż 60% zakażeń mieszaną florą bakteryjną stwierdzono właśnie w tej grupie. (Ryc. 15, Tab. 19)

W żadnej z grup terapeutycznych nie stwierdzono znamiennej dominacji któregoś z patogenów. Wśród 27 pacjentów gorączkujących/z objawami zakażenia, u których zidentyfikowano czynnik sprawczy stwierdzono odpowiednio: po 2 przypadki zakażeń *Staphylococcus epidermidis*, MRSA, *Clostridium difficile* oraz MSSA; po jednym przypadku zakażeń VRE, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*; 3 przypadki zakażeń *Acinetobacter baumannii*, 2 *Escherichia coli* oraz 1 *Escherichia coli* ESBL, po jednym przypadku *Candida glabrata*, *crusei* i *albicans*; wreszcie 2 przypadki *Aspergillus fumigatus*. Zakażenia mieszaną florą bakteryjną to: MSSA + *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* + *Escherichia coli*, MRSA + *Pseudomonas aeruginosa* oraz MRSA + *Klebsiella pneumoniae*. (Tab. 20)

Tab. 19 Rodzaj patogenu w trakcie trwania infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

	Liczba pacjentów N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Wykryty patogen	27 (32.9%)	7 (25.9%)	12 (44.4%)	8 (29.6%)	p=0.06
Bakterie Gram dodatnie	11 (40.7%)	3 (27.2%)	5 (45.4%)	3 (27.2%)	
Bakterie Gram ujemne	6 (22.2%)	-	4 (66.6%)	2 (33.3%)	
Mieszana flora bakteryjna	5 (18.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	p=0.2
Candida species	3 (11.1%)	2 (66.6%)	1 (33.3%)	-	
Aspergillus species	2 (7.4%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	
Brak wykrytego patogenu	55 (67.0%)	24 (43.6%)	11 (20.0%)	20 (36.3%)	p=0.06

Ryc. 15 Częstość występowania patogenów u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Tab. 20 Rodzaj patogenu w trakcie trwania infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej u chorych z AML DA, DAC i DAF.

Wykryte patogeny	N=27	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p- poziom istotność i
Bakterie Gram dodatnie	11 (40.7%)	3 (27.2%)	6 (45.4%)	3 (27.2%)	p=0.35
Staphylococcus epidermitis	2 (18.1%)	-	-	2	
MRSA	2 (18.1%)	1	1	-	
VRE	1 (9.0 %)	-	1	-	
Clostridium difficile N	2 (18.1%)	1	1	-	
Enterococcus faecalis	1 (9.0%)	-	1	-	
MSSA	2 (18.1%)	-	1	1	
Enterococcus faecium	1 (9.0%)	1	-	-	
Bakterie Gram ujemne	6 (22.2%)	-	4 (66.6%)	2 (33.3%)	p=0.04
Acinobacter baumannii	3 (50.0%)	-	3	-	
Escherichia coli	2(33.3%)	-	-	2	
Escherichia coli ESBL	1 (16.65)	-	1	-	
Mieszana flora bakteryjna	5 (18.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	p=0.26
MSSA + Escherichia coli	1 (20.0%)	-	1	-	
Enterococcus faecalis + Escherichia coli	1 (20.0%)	-	-	1	
Staphylococcus epidermitis +Escherichia coli	1 (20.0%)	-	-	1	
MRSA + Pseudomonas aeruginosa	1 (20.0%)	-	-	1	
MRSA + Clebsiella pneumonia	1 (20.0%)	1	-	-	
Candida spp	3 (11.1%)	2 (66.6%)	1 (33.3%)	-	p=0.2
Candida glabrata	1 (33.3%)	-	1	-	
Candida crusei	1 (33.3%)	1	-	-	
Candida albicans	1 (33.3%)	1	-	-	
Aspergillus fumigatus	2 (7.4%)	1	1	-	

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

Obecność ciężkiej infekcji stwierdzono u 44 chorych z AML, którzy stanowili 53.6% całej grupy pacjentów gorączkujących/z objawami zakażenia. Częstość wystąpienia ciężkiej infekcji w poszczególnych grupach terapeutycznych była podobna i wynosiła: 15, 14, 15 pacjentów poddawanych chemioterapii odpowiednio wg schematu: DA, DAC i DAF.

U ponad 85% pacjentów (tj. 23 na 27) z objawami infekcji zaliczanymi wg CTCAE do ciężkich, zdołano zidentyfikować patogen. Najliczniejszą grupę (prawie 40%) stanowili chorzy z AML poddani chemioterapii trójlekowej z kladrybiną, następnie otrzymujący fludarabinę (nieco ponad 1 na 3 pacjentów), wreszcie jedynie 26% z tej grupy stanowili pacjenci poddani chemioterapii bez analogów puryn. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami jednak nie były istotne statystycznie ($p=0.3$).

Charakterystykę poszczególnych drobnoustrojów w grupie gorączkujących/z objawami zakażenia pacjentów z objawami ciężkiej infekcji przedstawia tabela 21. Najczęstszymi zidentyfikowanymi patogenami w tej grupie chorych były bakterie gram dodatnie (9 na 23 przypadki). W poszczególnych grupach terapeutycznych nie stwierdzono różnic pod względem czynników sprawczych gorączki/z objawów zakażenia przebiegających pod postacią ciężkiej infekcji. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że wszyscy pacjenci, u których w badaniach mikrobiologicznych stwierdzono zakażenie bakteriami gram ujemnymi lub mieszaną florą bakteryjną wykazywali objawy infekcji klasyfikowanej jako ciężkiej. (Tab. 21)

Tab. 21 Rodzaj patogenu w trakcie trwania ciężkiej infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

	Liczba pacjentów z ciężką infekcją N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Wykryty patogen	23 (85.1%)	6 (26.0%)	9 (39.1%)	8 (34.7%)	p=0.3
Bakterie Gram dodatnie	9 (39.1%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	p=0.3
Bakterie Gram ujemne	6 (26.0%)	-	4 (66.6%)	2 (33.3%)	
Mieszana flora bakteryjna	5 (21.7%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	
Candida species	2 (8.7%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	
Aspergillus species	1 (4.3%)	1 (100%)	-	-	

P<0.05 –poziom istotny

U żadnego gorączkującego pacjenta otrzymującego chemioterapię indukującą wg schematu DA nie udało się potwierdzić obecności patogenu we krwi. Całą grupę pacjentów, u których bakteriemia była główną manifestacją zakażenia stanowili pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię indukującą z analogami puryn, tj. 4- otrzymujących kladrybinę i 7 otrzymujących fludarabinę. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami były istotne statystycznie ($p=0.01$). (Tab. 22)

Tab. 22 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

	Liczba pacjentów N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Bakteriemia	11 (13.4%)	-	4 (17.3%)	7 (25.0%)	$p=0.01$
Bakteriemia związana z zakażeniem cvc	4 (36.3%)	-	1 (9.0%)	3 (27.2%)	$p=0.5$
Wstrząs septyczny	6 (4.32%)	1 (3.2%)	4 (17.3%)	1 (3.5%)	$p=0.09$

$P<0.05$ –poziom istotny statystycznie

Spośród 11 pacjentów, u których mikrobiologicznie potwierdzono obecność patogenu we krwi (bakteriemia były głównym objawem zakażenia), u 4 chorych stan ten był wtórny do zakażenia dożylnego cewnika centralnego CVC. Bakteriemia związana z CVC występowała jedynie w grupie pacjentów leczonych trójlekową chemioterapią.

U pacjenta, który otrzymywał chemioterapię indukującą z kladrybiną bakteriemia związana z CVC wywołana była przez MRSA, a u 3 pacjentów leczonych trójlekową chemioterapią z fludarabiną, we krwi stwierdzono obecność następujących patogenów odpowiednio - *Staphylococcus epidermidis* + *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* oraz *Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli*.

U 6 chorych z AML stwierdzono cechy wstrząsu septycznego. Grupę tę stanowili po jednym chorym leczonym schematami DA i DAF oraz 4 pacjentów poddanych chemioterapii indukującej z dodaniem kladrybiny. Różnice pomiędzy grupami były na granicy istotności statystycznej ($p=0.09$).

U części pacjentów, u których w trakcie leczenia stwierdzono gorączkę wystąpiła infekcja układu oddechowego. Dominującą grupę stanowili chorzy otrzymujący trójlekową chemioterapię indukującą z kladrybiną. W grupie tej, u ponad połowy pacjentów (52.1%) stwierdzono istotne zaburzenia w zakresie układu oddechowego, które obejmowały przypadki zapalenia płuc i ostrego zapalenia oskrzeli. (Tab. 23)

Tab. 23 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

		Liczba pacjentów N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Układ oddechowy		26 (31.7%)	8 (25.8%)	12 (52.1%)	6 (21.4%)	p=0.04
Układ moczowy		4 (4.8%)	2 (6.4%)	-	2 (7.14%)	p=0.5
Cechy ostrego uszkodzenia nerek		14 (17.0%)	5 (6.1%)	6 (7.3%)	3 (3.6%)	p=0.3
Przewód pokarmowy		8 (9.7%)	8 (9.7%)	-	-	p=0.001
Skóra i tkanki miękkie		1 (3.2%)	1 (3.2%)	-	-	p=0.4
Współwystępowanie objawów zakażenia dot. innych układów		22 (26.8%)	8 (9.7%)	9(10.9%)	5 (6.1%)	p=0.23
Podejrzenie infekcji	bakteryjnej	82 (100%)	31 (100%)	23 (100%)	28 (100%)	-
	grzybiczej	41 (50%)	15 (48.3%)	11 (47.8%)	15 (53.5%)	p= 0.8
	wirusowej	3 (3.66%)	1 (3.2%)	2 (8.7%)	-	p= 0.2

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

Podobne nieprawidłowości obserwowano jedynie u ¼ pacjentów otrzymujących chemioterapię wg schematu DA oraz w przybliżeniu u co piątego (21.4%) otrzymującego chemioterapię z dodaniem fludarabiny. Częstość występowania infekcji w zakresie układu oddechowego była istotnie różna w poszczególnych grupach terapeutycznych (p=0.04).

Wśród 82 pacjentów, u których wystąpiła gorączka, tylko u 4 chorych stwierdzono zapalenie układu moczowego, z czego dwóch chorych poddanych było chemioterapii indukującej wg schematu DA, a kolejnych dwóch - chemioterapii wg schematu DAF. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami ($p=0.5$).

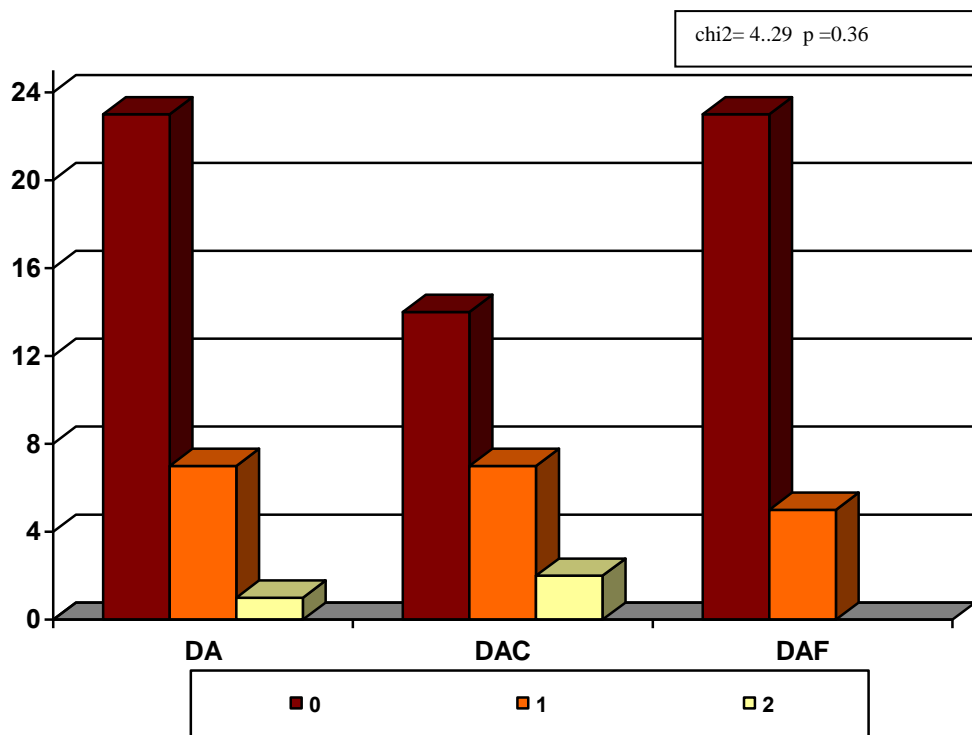
Analizując grupę pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiła gorączka, cechy ostrego uszkodzenia nerek stwierdzono u 14 z nich (17%), z czego 5 chorych otrzymało chemioterapię indukującą wg schematu DA, a 9 - chemioterapię z analogami puryn: odpowiednio 6 z kladrybiną i 3 z fludarabiną. Różnice między badanymi grupami nie były istotne statystycznie ($p=0.3$).

U co 4 pacjenta otrzymującego chemioterapię DA w trakcie lub po chemioterapii indukującej wystąpiły cechy stanu zapalnego przewodu pokarmowego. Podobne dolegliwości nie zostały odnotowane u żadnego z pacjentów leczonego wg schematów z analogami puryn. Analiza porównawcza wykazała istotną statystycznie pod względem tego parametru odmienność badanych grup ($p=0.001$).

Spośród 82 pacjentów z AML, u których w trakcie leczenia indukującego wystąpiła gorączka, tylko u 1 chorego – poddanego dwulekowej chemioterapii - stwierdzono zakażenia skóry i tkanek miękkich.

U 22 spośród 82 gorączkujących pacjentów w trakcie hospitalizacji obok dominującego zakażenia stwierdzono współwystępowanie objawów zakażenia dotyczącego innego układu (sumaryczna liczba współwystępujących zakażeń wynosiła 25; w przypadku danego pacjenta mogło występować jedno lub kilka współistniejących zakażeń). Poszczególne grupy pacjentów pod tym względem nie różniły się między sobą istotnie statystycznie ($p=0.23$); przy czym pacjenci otrzymujący chemioterapię DAC stanowili grupę, w której odsetek wszystkich współistniejących zakażeń był najwyższy (u 9/22 pacjentów stwierdzono obecność dodatkowego zakażenia, przy czym u 2 chorych dotyczyły one dwóch różnych układów; w grupie leczonej schematem DAC sumarycznie odnotowano 11 współistniejących zakażeń), jednocześnie w grupie otrzymującej chemioterapię z fludarabiną stwierdzono ich najmniej (jedynie u 5 pacjentów stwierdzono współwystępujące zakażenie dotyczące tylko jednego układu). (Ryc. 16)

Ryc. 16 Liczba współwystępujących zakażeń u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



U wszystkich spośród 82 pacjentów z ostrą białaczką szpikową, u których w trakcie chemioterapii wystąpiła gorączka podejrzewano infekcję bakteryjną. Podejrzenie infekcji grzybiczej w przebiegu gorączki wysnuto u około połowy pacjentów poddawanej każdej z chemioterapii (DA, DAC, DAF odpowiednio 48.3%, 47.8%, 53.5%). Etiologię wirusową gorączki lub objawów zakażenia brano pod uwagę jedynie u niespełna 4% pacjentów (3.66%) – 1 pacjenta poddanego chemioterapii wg schematu DA i 2 pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DAC. (Tab. 23)

5.3 OCENA PRZEBIEGU INFEKCJI U PACJENTÓW Z AML PODDANYCH CHEMIOTERAPII INDUKUJĄCEJ DA, DAC i DAF.

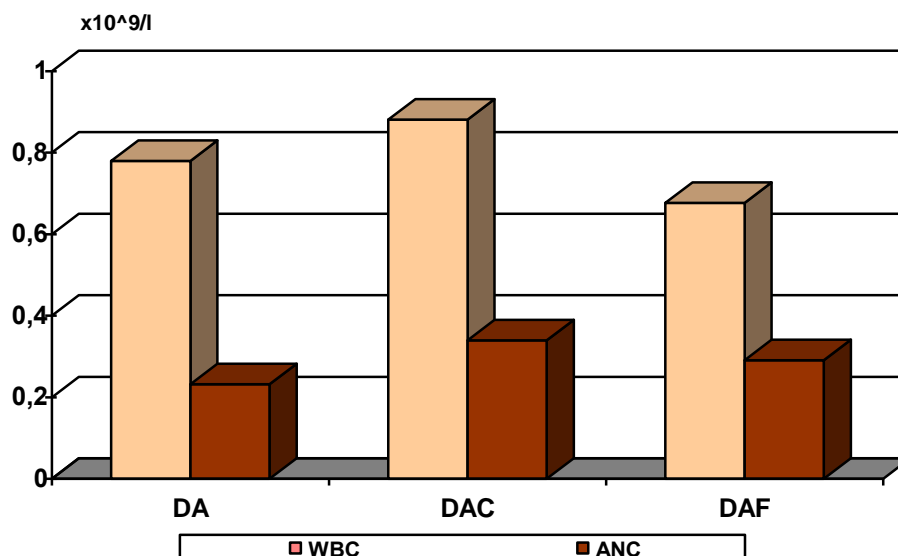
Badane grupy oceniono pod względem:

- parametrów morfologii krwi
- czasu trwania neutropenii IV stopnia ($ANC < 500/ul$)
- zastosowanej terapii wspomagającej
- czasu trwania infekcji i ustąpienia objawów zakażenia
 - czasu do normalizacji temperatury,
 - czasu negatywizacji posiewów,
 - czasu do rezolucji zmian w badaniach obrazowych,
 - czasu ustąpienia objawów klinicznych.

U pacjentów poddawanych leczeniu indukującemu, u których wystąpiła gorączka, średnia wartość leukocytów stwierdzona w trakcie pierwszego epizodu gorączki wynosiła 780/ul, 881/ul oraz 677/ul dla pacjentów otrzymujących odpowiednio chemioterapię wg schematu DA, DAC i DAF. Bezwzględna liczba neutrofilii w badaniu morfologii krwi obwodowej w momencie wystąpienia gorączki wynosiła od 232 do 340/ul. (Ryc. 17, Tab. 24)

U znacznej większości pacjentów gorączkę stwierdzono w czasie, gdy całkowita liczba leukocytów była mniejsza niż 1000/ul; jednocześnie u ponad 90% pacjentów gorączka pojawiła się w trakcie neutropenii IV stopnia ($< 500/ul$). (Ryc. 18, 19 Tab. 25)

Ryc. 17 Liczba WBC i ANC ($\times 10^9/l$) w dniu wystąpienia infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

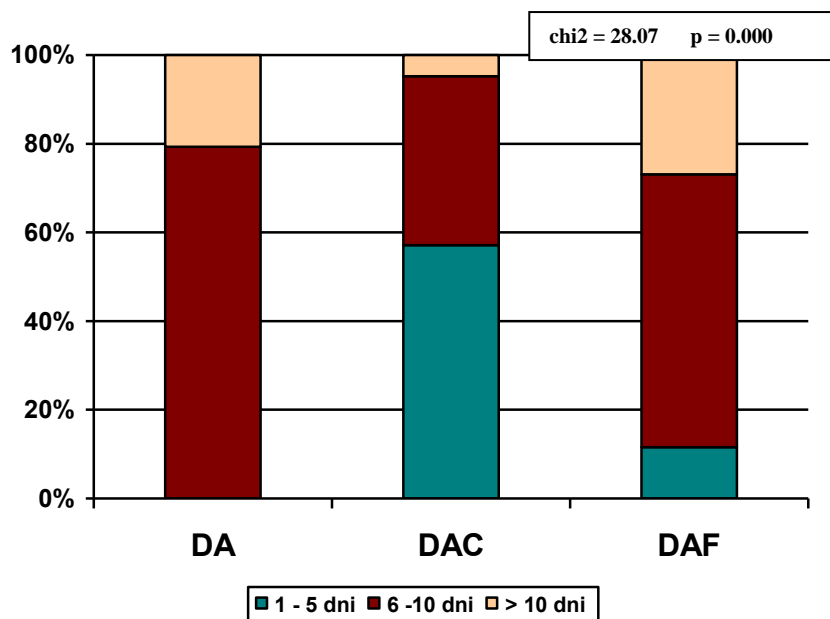


Tab. 24 Liczba WBC i ANC ($\times 10^9/l$) w dniu wystąpienia infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

Liczba pacjentów	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
WBC $\times 10^9/l$ przy pojawieniu się infekcji	0.780	0.881	0.677	p=0.37
>1000	7 (22.5%)	4 (17.3%)	2 (26.0%)	p=0.26
<1000	24 (77.4%)	19 (82.6%)	26 (92.8%)	
ANC $\times 10^9/l$ przy pojawieniu się infekcji	0.232	0.340	0.291	p=0.15
>1500	2 (6.4%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)	p=0.6
1000-1490	-	-	1	
990-500	29 (93.5%)	22 (95.6%)	26 (92.8%)	
<500	-	-	-	

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

Ryc. 18 Czas trwania neutropenii IV stopnia (ANC<500/ul) do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

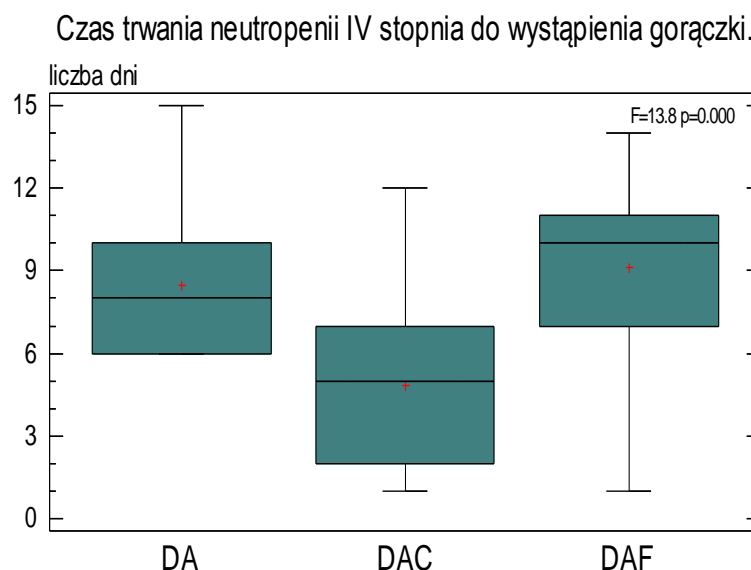


Tab. 25 Czas trwania neutropenii IV stopnia (ANC<500/ul) do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

Rodzaj chemioterapii indukującej	Liczba pacjentów N=82	CZAS trwania neutropenii IV stopnia (ANC<500/ul) do wystąpienia gorączki (dni)
		Średnia±SD
DA	31	8.4±2.5
DAC	23	4.7±3.2
DAF	28	9.1±3.06
Test F		13.8
p-poziom istotności		0.0001

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

Ryc. 19 Czas trwania neutropenii IV stopnia do wystąpienia gorączki.



Cała badana populacja pacjentów poddawanych chemioterapii indukującej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej w trakcie hospitalizacji otrzymywała antybiotykoterapię pierwszej linii (profilaktyczną). Ponadto u 82 chorych (90.2%) zastosowano antybiotykoterapię drugiej linii, przy czym najczęściej - bo aż u 1/3 - w grupie pacjentów, u których w chemioterapii indukującej nie stosowano analogów puryn ($p=0.01$). Leczenie przeciwbakteryjne trzeciej linii otrzymało 9 pacjentów (10.8%); nie stwierdzono jednocześnie istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem antybiotykoterapii 3-liniowej a rodzajem chemioterapii indukującej ($p=0.4$).

Użycia antybiotyku glikopeptydowego lub linezolidu najczęściej wymagali pacjenci z ostrą białaczką szpikową poddani dwulekowej chemioterapii indukującej DA. W grupie tej aż 24 spośród z 32 pacjentów otrzymało ten rodzaj leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Odsetek pacjentów otrzymujących w chemioterapii indukującej analogi puryn, u których zlecono linezolid lub antybiotyk glikopeptydowy, wyniósł 16% i 21.7% odpowiednio dla protokołu DAC i DAF. Różnice w częstości zastosowania i rodzaju antybiotykoterapii były na granicy istotności statystycznej ($p=0.07$).

Niemal u połowy pacjentów (43.2%) zastosowano leczenie przeciwgrybiczne (nie obejmowało ono terapii profilaktycznej). Leki 1 linii skierowane przeciw tej grupie

drobnoustrojów otrzymało 41 spośród 92 pacjentów. Rozkład procentowy wśród poszczególnych populacji pacjentów zawierał się pomiędzy 13% - dla pacjentów otrzymujących kladrybinę, do 16.3% - dla pacjentów nie otrzymujących analogu purynowego. Natomiast tylko u 8 chorych zastosowano preparaty przeciwgrzybicze należące do drugo-liniowych leków antymykotycznych.

Leczenie przeciwwirusowe włączono u 14 chorych, co stanowiło 15.2% grupy pacjentów poddanych analizie (3.2% dla DA, 2.1% dla DAC i 3.2% dla DAF). Zarówno w zakresie częstości zastosowania drugo oraz trzecio-liniowej terapii przeciwgrzybiczej jak i leczenia przeciwwirusowego nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami pacjentów leczonych chemioterapią DA, DAC i DAF ($p=0.7$, $p=0.8$, $p=0.6$). (Tab. 26)

Tab. 26 Terapia przeciwdrobnoustrojowa zastosowana w trakcie infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

		Liczba pacjentów N (%)	DA N=32	DAC N=31	DAF N=29	p-poziom istotności
Antybiotykoterapia	1 linii	92 (100%)	32 (100%)	31 (100%)	29 (100%)	-
	2 linii	83 (90.2%)	31	24 (26.0%)	28	60.01
	3 linii	9 (10.8%)	(33.7%)	5 (5.4%)	(30.4%)	0.4
			2 (2.1%)		3 (3.2%)	
	glikopeptyd lub linezolid	59 (64.1%)	24 (26.3%)	14 (16.3%)	20 (21.7%)	0.07
Leczenie przeciwgrzybicze	1 linii	41 (44.5%)	15	12 (13.0%)	14	0.7
	2 linii	8 (8.79%)	(16.3%)	2 (2.1%)	(15.2%)	0.8
			3 (3.2%)		3 (3.2%)	
Leczenie przeciwwirusowe		14 (15.2%)	6 (6.5%)	5 (5.4%)	3 (3.2)	0.6

$P < 0.05$ –poziom istotny statystycznie

Wśród analizowanej populacji pacjentów u których w trakcie chemioterapii wystąpiła gorączka, 4 chorych w trakcie hospitalizacji wymagało podawania żywienia drogą parenteralną. W każdym przypadku wskazaniem do prowadzenia tego typu postępowania terapeutycznego był ciężki stan zapalny przewodu pokarmowego: w połowie przypadków manifestował się on podniekroźnością porażoną jelit, natomiast wśród pozostałych pacjentów dominowała ciężka biegunka. Decyzja o wdrożeniu tego typu procedury leczniczej dotyczyła jedynie pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą bez analogu purynowego. Podobne postępowanie terapeutyczne nie było odnotowane wśród pacjentów otrzymujących zarówno kladrybinę jak i fludarabinę, a zaobserwowane różnice między badanymi grupami były statystycznie istotne ($p=0.01$).

Żywnienie pozajelitowe prowadzone było w systemie all-in-one (1 worek), a odbywało się przez CVC wprowadzony do żyły centralnej.

W trakcie hospitalizacji, u ponad połowy pacjentów (64.1%) z gorączką, leczonych wg wszystkich zastosowanych schematów leczniczych, zaistniała konieczność zastosowania terapii wspomagającej – podania czynnika wzrostu G-CSF, przy czym najczęściej stosowano ją u chorych leczonych wg schematu DA ($N=23$). Różnice w częstości zastosowania granulocytarnego czynnika wzrostu pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie ($p=0.19$), jednakże objawy niepożądane wtórne do podawania G-CSF stwierdzono jedynie w grupie pacjentów otrzymujących trójlekową chemioterapię indukującą zawierającą kladrybinę ($p=0.04$). Protokół zezwalał na stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnej G-CSF szczególnie w grupie pacjentów z AML, u których fenotyp blastów wykazywał brak antygenów CD114 CD116, u osób > 50 roku życia; z cechami objawowego zakażenia lub gorączki nieustępującej po leczeniu przeciwdrobnoustrojowym oraz w przypadku pogorszenia stanu ogólnego pacjenta w trakcie hospitalizacji.

U siedmiu spośród 82 pacjentów (7.6%), u których stwierdzono gorączkę/objawy zakażenia, zdecydowano o dożylniej suplementacji immunoglobulin. Czterech pacjentów pierwotnie otrzymało chemioterapię indukującą wg schematu DA, dwóch - DAC, a jeden pacjent otrzymał trójlekowy schemat leczenia z fludarabiną ($p=0.3$). Wszyscy pacjenci poddani tej procedurze leczniczej otrzymali preparat Sandoglobulin P. Podaż immunoglobulin był zgodny z charakterystyką produktu tj. leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwdrobnoustrojowym i obejmował pacjentów z ciężką manifestacją kliniczną zakażeń: 4 pacjentów z zapaleniem układu oddechowego, 2 pacjentów z zapaleniem przewodu pokarmowego i 1 pacjent, u

którego rozpoznano wstrząs septyczny. Substytucja immunoglobulin w każdym przypadku obejmowała jednorazowe podanie preparatu Sandoglobulin P w dawce 0.5 g/kg. (Tab. 27)

Tab. 27 Terapia wspomagająca zastosowana w trakcie infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

	Liczba pacjentów N (%)	DA N=31	DAC N=23	DAF N=28	p-poziom istotności
Żywienie pozajelitowe	4 (4.3%)	4 (100%)	-	-	0.01
Czynniki wzrostu	59 (64.1%)	23 (71.8%)	16 (51.6%)	20 (68.9%)	0.19
objawy niepożądane	3 (3.2%)	-	3 (3.2%)	-	0.04
Suplementacja immunoglobulinami	7 (7.6%)	4 (12.5%)	2 (6.4%)	1 (3.4%)	0.3

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

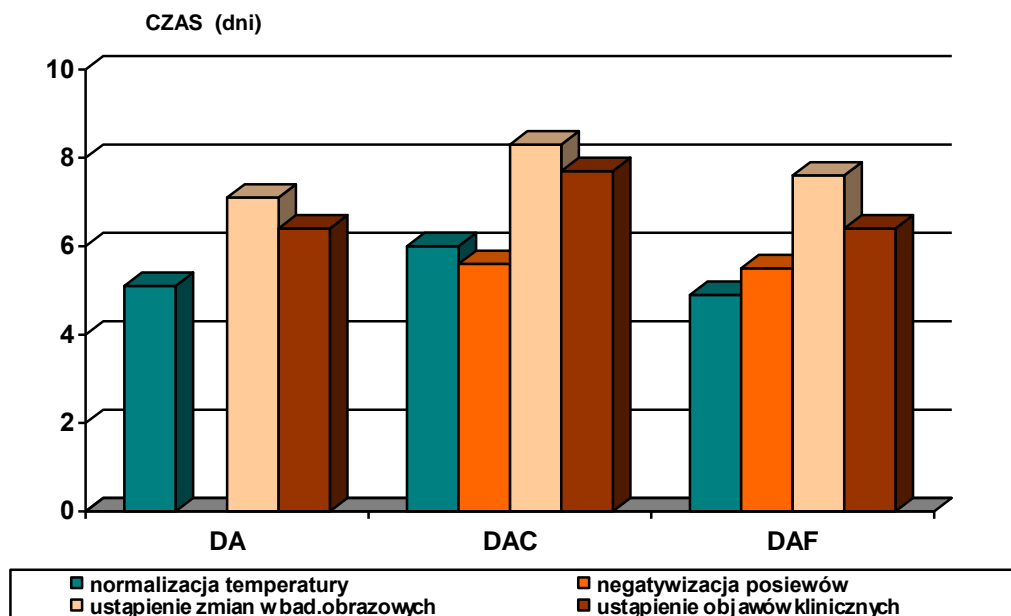
U pacjentów, u których w trakcie hospitalizacji wystąpiła gorączka, najczęściej tj. u 50% wszystkich przypadków, normalizację temperatury ciała obserwowano pomiędzy 4 a 7 dniem od momentu pojawienia się objawów gorączki. Jedynie u 2 pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą wg schematu DAC normalizacja temperatury ciała wystąpiła w pierwszych 3 dniach od pojawienia się gorączki, podczas gdy zaistnienie analogicznego zdarzenia obserwowano u 6 gorączkujących pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DA i aż u 8 pacjentów, którzy otrzymali dodatkowo fludarabinę. Najliczniejszą grupę chorych, u których nie uzyskano normalizacji temperatury ciała byli pacjenci leczeni wg schematu z kladrybiną. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie były istotne statystycznie (p=0.1). (Ryc. 20, 21, 22 Tab. 28)

Tab. 28 Czas do normalizacji temperatury, negatywizacji posiewów z krwi oraz ustąpienia zmian w badaniach obrazowych i objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

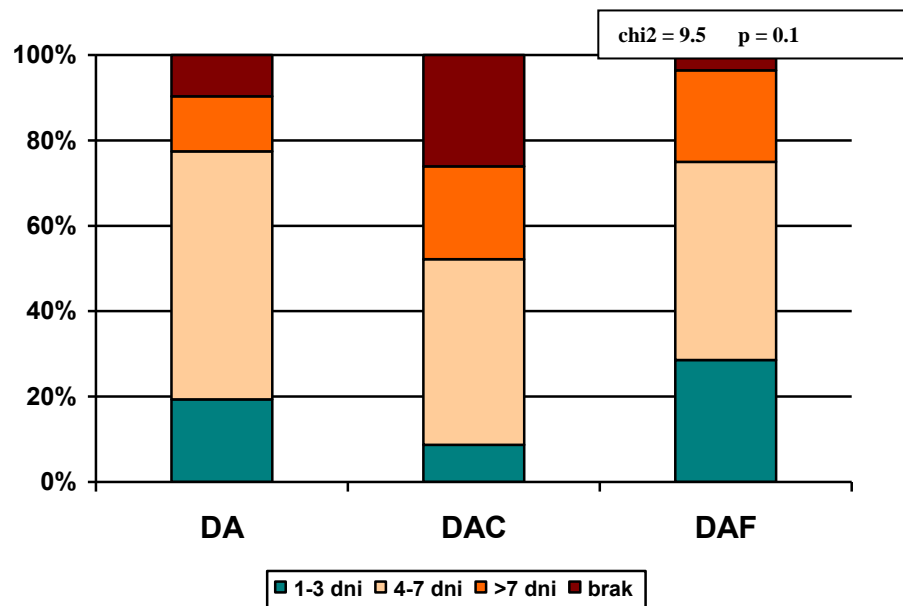
Rodzaj chemioterapii indukującej	CZAS (dni)			
	do normalizacji temperatury	do negatywizacji posiewów	do ustąpienia zmian w badaniach obrazowych	do ustąpienia objawów klinicznych
	Średnia±SD			
DA	5.1±1.8	-	7.1±0.56	6.4±1.8
DAC	6.0±2.01	5.6±1.67	8.3±1.0	7.7±1.2
DAF	4.9±2.1	5.57±1.51	7.6±1.0	6.4±2.9
Kruskal-Wallis test	3.5	0.007	6.74	2.8
p-poziom istotności	0.17	0.93	0.03	0.23

P<0.05 –poziom istotny statystycznie

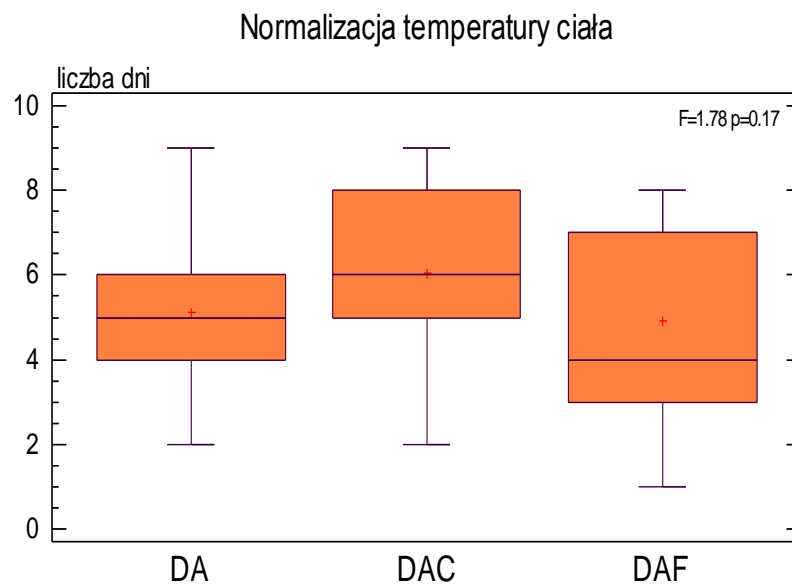
Ryc. 20 Czas do normalizacji temperatury, negatywizacji posiewów oraz ustąpienia zmian w badaniach obrazowych i objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Ryc. 21 Czas do normalizacji temperatury w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii DA, DAC i DAF.



Ryc. 22 Czas do normalizacji temperatury u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

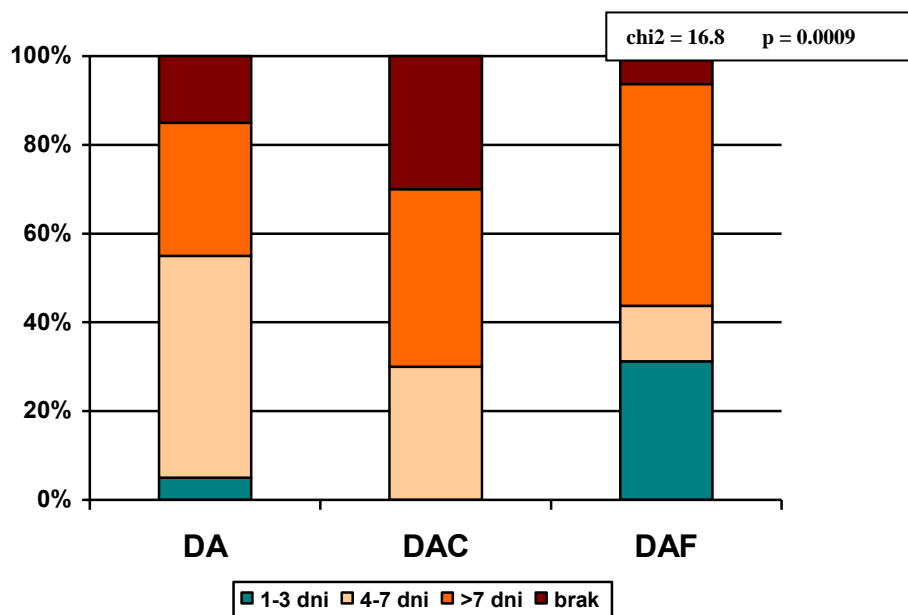


Analizując przebieg leczenia pacjentów, u których wystąpiły objawy kliniczne zakażenia (analiza nie obejmuje pacjentów, u których w trakcie hospitalizacji nie wystąpiła gorączka oraz pacjentów z FUO) najlichnieszą grupę stanowili chorzy z AML poddani chemioterapii wg schematu DA i DAC, tj. po 20 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych. W wyniku zastosowanego postępowania terapeutycznego objawy kliniczne zakażenia w przypadku znaczniejszej większości pacjentów (82.14%) ustępowały. Miało to zwykle miejsce po 7 dniu od zastosowanego leczenia. Po tym okresie stwierdzono rezolucję zmian u niemal 40% pacjentów. U 18 na 56 analizowanych chorych ustąpienie objawów obserwowano między 4 a 7 dniem od pojawienia się gorączki, co stanowiło 32.14% wszystkich zaobserwowanych opisywanych powyżej nieprawidłowości. (Ryc.23)

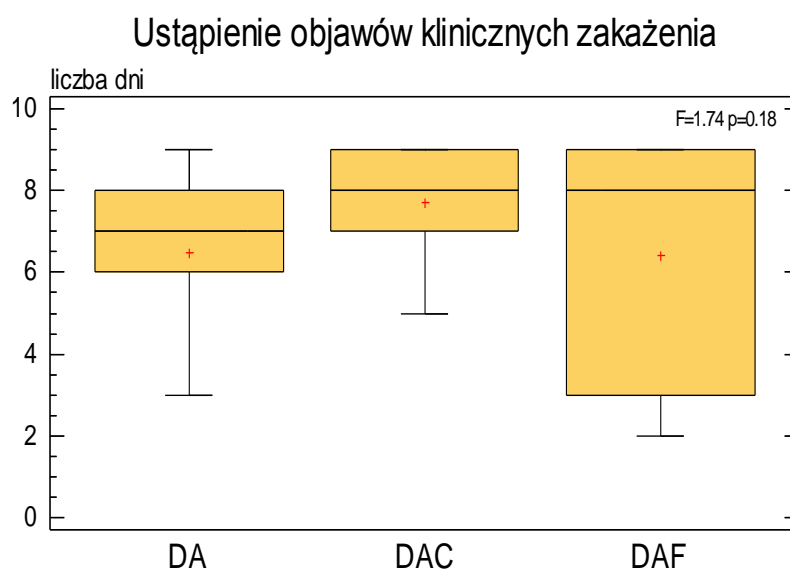
Na uwagę zasługuje fakt, iż najszybciej tj. w pierwszych trzech dniach od wdrożenia leczenia przyczynowego, objawy zakażenia ustąpiły u ponad 30% pacjentów leczonych wg schematu DAF. Grupa ta stanowiła istotną większość (83.33%) wszystkich pacjentów z klinicznymi objawami zakażenia, które ustąpiły w tak krótkim czasie od pierwotnej manifestacji. W tym okresie miało to miejsce jedynie u 5% pacjentów z objawami zakażenia nie otrzymujących analogu purynowego jako składowej chemioterapii indukującej i u żadnego z pacjentów leczonych schematem DAC. (Ryc. 24)

Analiza powyższych danych w kontekście ustąpienia zaistniałych objawów klinicznych zakażenia u pacjentów z ostrą białaczką szpikową poddanych chemioterapii indukującej wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi DA, DAC i DAF ($p=0.0009$).

Ryc. 23 Czas ustąpienia objawów klinicznych zakażenia w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

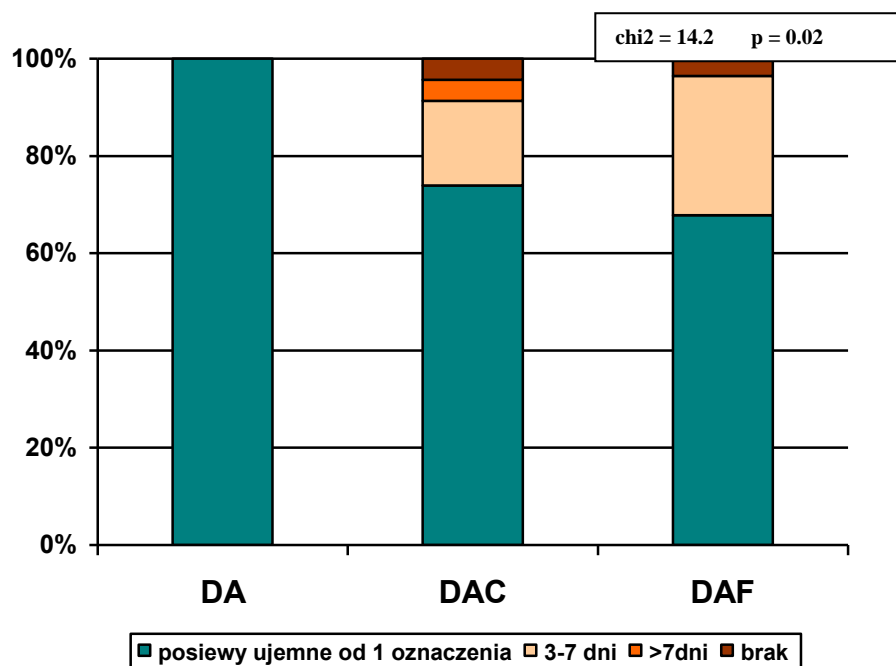


Ryc. 24 Czas do ustąpienia objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



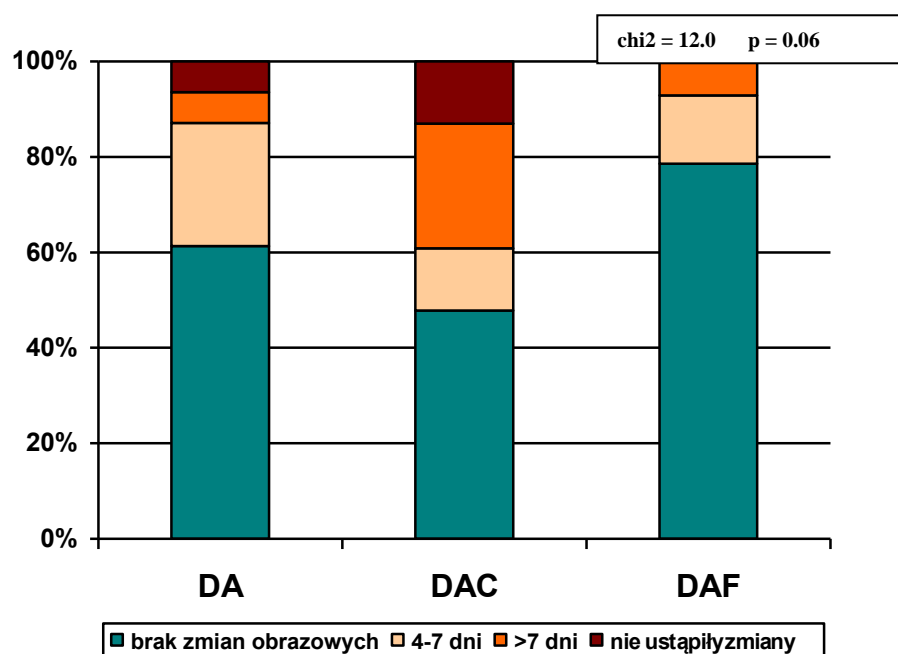
U żadnego z pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DA, u których w trakcie hospitalizacji wystąpiła gorączka nie udało się zidentyfikować patogenu we krwi. Analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku 17 pacjentów otrzymujących terapię trójlekową z kladrybiną i 19 - z fludarabiną. Wśród pacjentów, u których analiza mikrobiologiczna potwierdziła obecność patogenu we krwi, negatywizację posiewów najczęściej obserwowano pomiędzy 3 a 7 dniem od momentu wykrycia drobnoustroju. W kontekście potwierdzenia obecności patogenu oraz następowej negatywizacji posiewów krwi poszczególne grupy terapeutyczne różniły się istotnie statystycznie ($p=0.02$). (Ryc. 25)

Ryc. 25 Czas negatywizacji posiewów krwi u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Spośród wszystkich pacjentów, którzy gorączkowali w trakcie chemioterapii istotne klinicznie zmiany w badaniach obrazowych stwierdzono u 30 chorych. Obserwowane zmiany naciekowe w pierwszej kolejności były manifestacją zapalenia dolnych dróg oddechowych i dotyczyły najczęściej (ponad 50%) pacjentów leczonych wg schematu DAC, a jedynie co piątego pacjenta poddanego chemioterapii wg schematu DAF (21.43%). Rezolucja zmian w kontrolnych badaniach obrazowych najczęściej występowała pomiędzy 4 a 7 dniem od ich pierwotnego wykrycia. U 5 pacjentów w tym 2 poddanych chemioterapii DA i 3, którzy otrzymali dodatkowo kladrybinę, zmiany obrazowe mimo stosowanego leczenia nie ustąpiły. Uzyskane czasy do ustąpienia zmian obrazowych stanowią o różnorodności poszczególnych grup terapeutycznych; wyniki analizy porównawczej są na granicy istotności statystycznej ($p=0.06$). (Ryc.26)

Ryc. 26 Czas ustąpienia zmian w badaniach obrazowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



5.4 PORÓWNANIE EFEKTÓW LECZENIA U PACJENTÓW Z AML PODDANYCH CHEMIOTERAPII INDUKUJĄCEJ DA, DAC i DAF.

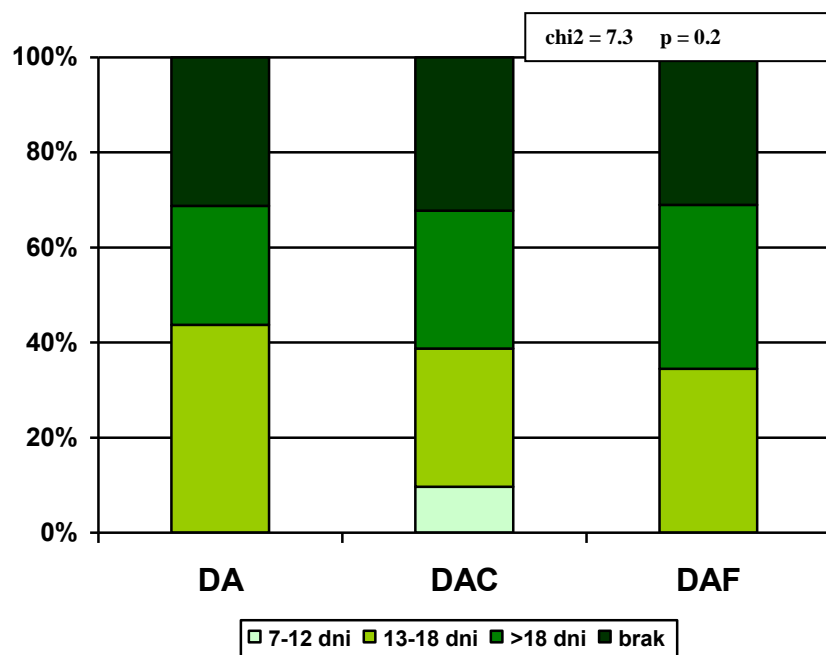
Badane grupy oceniono pod względem:

- czasu odbudowy hematologicznej
- uzyskania remisji
- wystąpienia niepowodzeń terapeutycznych
 - liczba i przyczyna zgonów.

Odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji parametrów morfologii krwi obwodowej po zakończonej chemioterapii indukującej w każdym ramieniu terapeutycznym był podobny i wynosił około 70%.

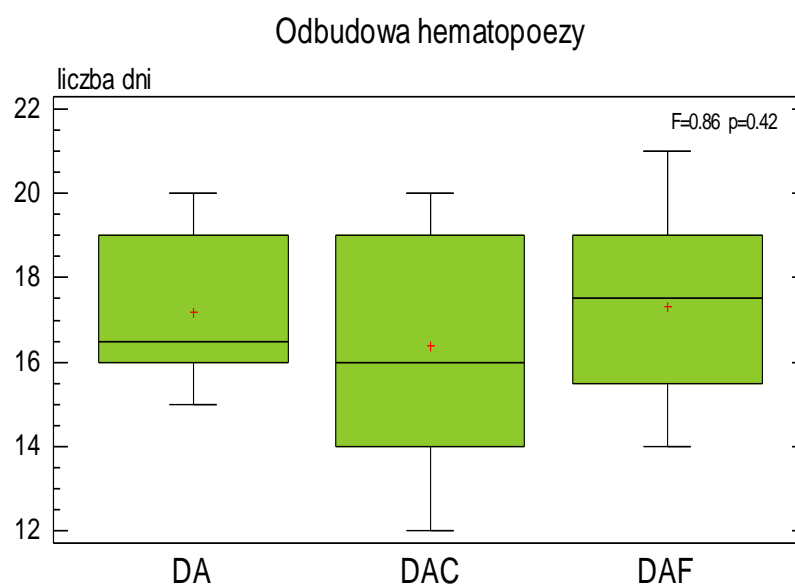
Analiza wpływu poszczególnych schematów terapeutycznych na szybkość odbudowy układu hematopoetycznego wykazała, że najczęściej (tj. u 35.8% wszystkich pacjentów) restytucja hamatopoezy obserwowana była pomiędzy 13 a 18 dniem od zakończenia leczenia cytostatycznego. Jedynie u 3 pacjentów – wszyscy poddani byli pierwotnie chemioterapii indukującej wg schematu DAC - parametry morfologii krwi obwodowej w pierwszym zakresie czasu tj. między 7 a 12 dniem od zakończenia leczenia potwierdziły pełną odbudowę hematologiczną. Porównując czas potrzebny do pełnej restytucji hamatopoezy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami terapeutycznymi ($p=0.2$). (Ryc. 27)

Ryc. 27 Odbudowa hematologiczna w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Średni czas potrzebny do normalizacji parametrów morfologii krwi obwodowej wynosił 17.1, 16.4, 17.3 dni odpowiednio dla chemioterapii wg schematu DA, DAC, DAF. Analiza wpływu badanych schematów chemioterapii na czas potrzebny do uzyskania pełnej odbudowy hematopoezy nie wykazała istotnych różnic wobec tego parametru (p=0.42). (Ryc. 28)

Ryc. 28 Czas odbudowy hematopoezy u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



Spośród całej badanej grupy chorych z AML – 8 osób zmarło, co przełożyło się na niespełna 9% śmiertelność. Z powodu braku remisji/progresji choroby zasadniczej zmarło 2 pacjentów, a u pozostałych 6 chorych zgon był wtórny do powikłań infekcyjnych. Połowę wszystkich zgonów zaobserwowano w grupie pacjentów leczonych wg schematu DAC, natomiast jedynie w 1 przypadku był to pacjent otrzymujący trójlekową chemioterapię indukującą z fludarabiną.

Wśród 4 pacjentów leczonych chemioterapią trójlekową z kladrybiną, którzy zmarli, zgon w każdym przypadku był wtórny do powikłań infekcyjnych.

Zarówno pod względem liczby zgonów, jak i bezpośredniej ich przyczyny grupy te nie różniły się istotnie statystycznie. (Tab.29)

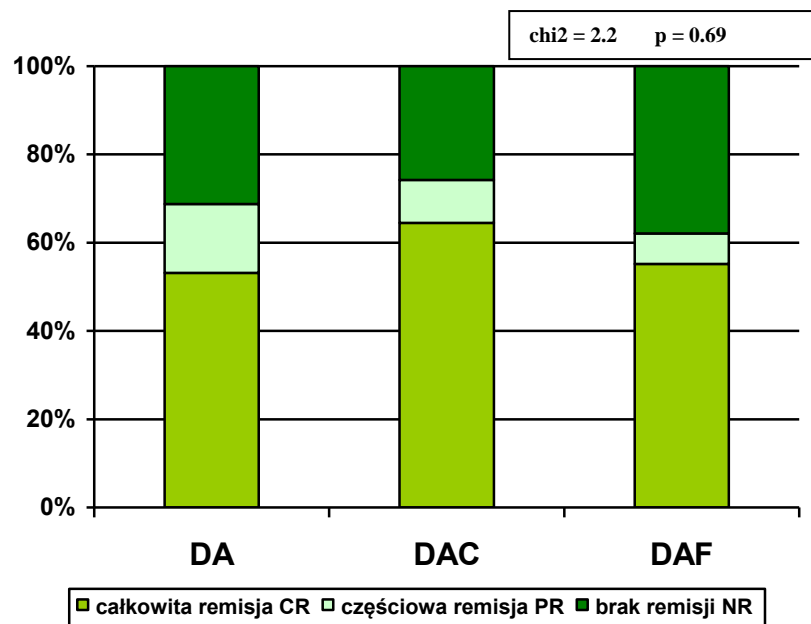
Tab. 29 Przyczyny zgonu pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.

	Liczba pacjentów N (%)	DA N=32	DAC N=30	DAF N=29	p-poziom istotności
Zgon	8 (8.7%)	3 (3.2%)	4 (4.3%)	1 (3.4%)	p=0.4
wtórny do braku remisji/progresji	2 (2.2%)	2 (2.2%)	-	-	p=0.1
wtórny do powikłań infekcyjnych	6 (6.5%)	1 (1.0%)	4 (4.3%)	1 (1.0%)	p=0.2

P<0.05 – poziom istotny statystycznie

Analizując skuteczność poszczególnych rodzajów terapii antyproliferacyjnej, w każdej z trzech badanych grup odsetek uzyskanych całkowitych remisji hematologicznych wyniósł ponad 50%. Najwięcej pacjentów, bo aż 64.52%, u których kontrolna ocena stopnia zaawansowania choroby zasadniczej po zakończonym leczeniu antyproliferacyjnym wykazała całkowitą remisję, znajdowało się w grupie otrzymujących trójlekową chemioterapię z kladrybiną. Z kolei najwyższy odsetek niepowodzeń terapeutycznych obserwowano u chorych otrzymujących drugi z badanych analogów puryn – fludarabinę . U pacjentów leczonych wg schematu DAF brak remisji stwierdzono u niemal 40% chorych. Mimo opisanych wyżej odrębności pomiędzy poszczególnymi ramionami terapeutycznymi, różnice w kontekście skuteczności poszczególnych cykli chemioterapii tzn. uzyskiwaniu całkowitej remisji hematologicznej nie były statystycznie istotne (p=0.69). (Ryc. 29)

Ryc. 29 Remisja hematologiczna u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF.



6. DYSKUSJA

Rozwój terapii przeciwnowotworowej zmierza do znalezienia możliwie najbardziej precyzyjnej i skutecznej drogi leczenia skierowanej na bezpośrednie przyczyny choroby. Sprzyja temu postęp dokonywany w wielu dziedzinach nauki w tym w biologii molekularnej czy w cytogenetyce, z osiągnięć których korzysta współczesna onkohematologia. Coraz więcej wiadomo jest na temat mechanizmów powstawania nowotworów i coraz więcej jest danych dotyczących zwiększenia skuteczności terapii oraz zmniejszania/minimalizowania jej działań ubocznych [22,24,69,72,85,93,108,109,204,205,229,253,254].

Jednym z najczęstszych i najpoważniejszych powikłań w trakcie terapii przeciwnowotworowej są powikłania infekcyjne. Są one spowodowane supresją szpiku kostnego i wynikają z neutropenii. Infekcje te mają często piorunujący przebieg, a nieleczone prowadzą do śmierci wśród objawów wstrząsu septycznego. Często mimo leczenia dochodzi do powikłań, które komplikują w zasadniczy sposób postępowanie podstawowe-onkologiczne [1,3,59,96,176,162].

Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia zakażenia obejmuje szeroki zakres badań mikroskopowych, immunologicznych, bakteriologicznych, biologii molekularnej czy serologicznych. Ta ostatnia grupa zawiera oznaczanie w surowicy białek ostrej fazy, czyli substancji będących mediatorami manifestacji i przebiegu zakażenia. Białka te – obok badania fizykalnego, kontroli parametrów życiowych, diagnostyki obrazowej, oceny biochemicznej funkcji narządów - są biomarkerem monitorowania nasilenia stanu zapalnego [64,151,187,249].

Białka ostrej fazy to grupa białek, syntetyzowanych w wątrobie w wyniku stymulacji cytokin zapalnych, których poziom w trakcie stanu zapalnego wzrasta (pozytywne białka ostrej fazy) lub maleje (negatywne białka ostrej fazy). Wydzielane są one do krążenia głównie przez komórki uczestniczące w mediacji procesu zapalnego tj. makrofagi, monocyty, granulocyty, limfocyty T i komórki śródbłonna naczyniowego. Uczestniczą one jednocześnie i w samym procesie zapalnym jak i procesach odnowy uszkodzonych tkanek. Do najważniejszych należą: białko C-reaktywne, fibrynogen, czynnik von Willebranda, α_1 -antytrypsyna, α_1 -chymotrypsyna, lektyna wiążąca mannozę (MBL), ferrytyna, składniki dopełniacza oraz albumina, której poziom maleje w trakcie trwania stanu zapalnego i jest białkiem negatywnym ostrej fazy [59].

Białko C-reaktywne - będące najpowszechniej oznaczanym markerem stanu zapalnego - wraz z MBL, należącym do białek z grupy kolektyn, bierze udział w procesie opsonizacji drobnoustrojów oraz aktywacji układu dopełniacza. Stężenie białka C-reaktywnego w odniesieniu do monitorowania przebiegu infekcji cechuje stosunkowo niska czułość i swoistość; niemniej gwałtowny wzrost tego parametru obserwuje się w przebiegu ciężkich zakażeń. [59,66]

Granulocyty, stanowiące w normalnych warunkach dominującą grupę komórek efektorowych, u pacjentów poddanych intensywnej chemioterapii w przebiegu chorób nowotworowych np. w trakcie indukcji u pacjentów z AML, nie odgrywają głównej roli w mediacji procesu stanu zapalnego, zwłaszcza w jego wstępnej fazie. Początek infekcji przypada przeważnie na okres głębokiej neutropenii, stąd komórki te nie mogą w tym okresie pełnić roli biomarkerów. Niemniej, ze względu na swoje funkcje takie jak produkcja i wydzielanie enzymów proteolitycznych oraz aktywnych form tlenu, granulocyty doprowadzają do gwałtownego uszkodzenia endotelium, co przekłada się na zwiększoną przepuszczalność naczyń. Mogą one zatem mieć kluczowe znaczenie w kolejnych fazach infekcji często prowadząc do manifestacji wielonarządowej zakażenia. Sam nadzór aktywności stanu zapalnego poprzez monitorowanie komórek układu granulocytarnego może dokonywać się przez ocenę ekspresji receptorów błonowych neutrofilii np. selektyny L, integryny CD11b oraz receptora CD64 [187].

Niezwykle ważnym elementem patogenezy i przebiegu całego procesu zapalnego jest układ dopełniacza. Stanowi go grupa białek o aktywności enzymów, które ulegają aktywacji na drodze klasycznej, alternatywnej i lektynowej. Już jako substancje aktywne biorą one udział w procesie chemotaksji komórek odpowiedzi immunologicznej, opsonizacji drobnoustrojów, przez co wzmagają ich fagocytozę, wreszcie same stanowią czynniki bójcze, prowadząc do lizy drobnoustrojów i komórek zakażonych. W monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego oznacza się głównie składowe C3a i C5a [59,187].

Kolejną grupę biomarkerów stanu zapalnego stanowią cytokiny. Profil ekspresji białek należących do tej grupy i ich kinetyka są zmienne w zależności od fazy stanu zapalnego, tym samym stanowią one o dwufazowości tego procesu. Do najistotniejszych cytokin, ulegających ekspresji w I fazie (prozapalnej) uogólnionego stanu zapalnego i wydzielanych przez monocyty i makrofagi, należą: $TNF\alpha$, $TNF\beta$ oraz interleukiny: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18. II faza (przeciwzapalna), w której istotną rolę odgrywają limfocyty T charakteryzuje się natomiast wzmożoną produkcją IL-4, IL-10, IL-13 i $TGF\beta$, będącymi czynnikami wyciszającymi stan zapalny [59, 64, 151,187,248].

Najpowszechniej oznaczanymi w praktyce klinicznej są TNF α oraz IL-6. TNF α uważany jest za kluczowy czynnik inicjacji i aktywacji reakcji odpornościowych w przebiegu infekcji, stymulujący jednocześnie produkcję i wydzielanie szeregu innych cytokin. IL-6 cechuje się szybkim wzrostem przy narażeniu na patogen chorobotwórczy, zwłaszcza w przypadku zakażeń uogólnionych. Klasyfikowana jest ona jako czynnik prozapalny choć istnieją jednocześnie doniesienia o jej zgoła odwrotnym działaniu, wynikającym pośrednio z rodzaju komórek, które ulegają aktywacji z jej udziałem.

IL-1 w przebiegu uogólnionego procesu zapalnego działa synergistycznie z TNF α , wykazując jednocześnie wiele podobnych cech biologicznych, co stawia ją na czele wszystkich cytokin decydujących w procesie mediowania aktywności zapalnej. Niestety jej udział jako parametru oznaczanego w monitorowaniu przebiegu infekcji jest bardzo niewielki. Zgoła odmiennie przedstawia się wartość diagnostyczna antagonisty komórkowego receptora dla IL-1 – IL-1RA, bowiem nie jest wykrywalny u osób zdrowych, podczas gdy znamienne jego stężenie w surowicy wzrasta np. w trakcie rozwijającej się sepsy. [59,151]

Wzrost poziomu stężenia TNF α w surowicy poprzedza eskalację innego biomarkera - prokalcytoniny (PCT). Jej znaczenie w patogenezie stanu zapalnego nie jest do końca jasne. W trakcie progresji stanu zapalnego obserwowany jest stały wzrost tego białka, które jednocześnie z dużym prawdopodobieństwem ma wpływ na aktywację kaskady cytokin prozapalnych. [124,151,187]. Niektórzy autorzy uważają, że jest bardziej przydatnym parametrem diagnostycznym w porównaniu z CRP. Jej stężenia narastają szybciej, ma krótszy czas półtrwania i większą wartość predykcyjną zwłaszcza w stosunku do ciężkich zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi. [84,117]

Inne biomarkery uogólnionego stanu zapalnego, będące jednocześnie wykładnikami stopnia odpowiedzi immunologicznej, których przydatność w praktyce jest na razie znacznie ograniczona i obejmuje głównie zakres badań doświadczalnych to: fibronektyna, NF- κ B będący czynnikiem transkrypcyjnym, czynniki aktywujące endotelium, receptory komórkowe dla cytokin w formie rozpuszczalnej oraz rozpuszczalne postacie receptorów leukocytów takie jak: sCD163 czy sTREM-1 [59].

W świetle aktualnych badań okazuje się jednak, że mimo tego, iż wszystkie wymienione markery wykazują podwyższony poziom w trakcie procesu zapalnego, to ze względu na ich niską czułość i niską dodatnią wartość predykcyjną, a także szeroki zakres czułości i swoistości testów używanych do pomiaru ich stężenia, żaden z wymienionych

parametrów nie może służyć jako wczesny, wiarygodny parametr w diagnostyce stanu zapalnego [186].

IDSa odnosząc się do biomarkerów stanu zapalnego jako indykatorów wdrożenia terapii przeciwdrobnoustrojowej w grupie pacjentów z chorobami nowotworowymi w okresie neutropenii stoi ma stanowisku, że w tym wskazaniu nie mogą być one rutynowo rekomendowane [75].

Pacjenci z podejrzeniem ostrych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego trafiający zwykle do oddziałów hematologicznych w trybie pilnym lub rzadziej planowym, bardzo często już ze względu na charakter hemocytopatii należą do grupy wysokiego ryzyka wg stosowanej do tego typu oceny klasyfikacji MASCC.[31]

Tab.30 Ocena ryzyka wg klasyfikacji MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Kategoria	Punkty
Manifestacja choroby: brak objawów/objawy łagodne	5
Nie stwierdza się hipotensji	5
Brak POChP	4
Guz lity lub hemocytopatia bez uprzednio stwierdzonego zakażenia grzybiczego	4
Pacjent ambulatoryjny	3
Manifestacja choroby: objawy umiarkowane	3
Nie stwierdza się odwodnienia	3
Wiek <60 lat	2

Maksymalna liczba punktów: 26 (punktów za manifestację choroby się nie sumuje)

Pacjenci wysokiego ryzyka: <21 punktów.

Przynależność do tej grupy – głównie ze względu na ryzyko powikłań infekcyjnych - zostaje w kolejnych etapach hospitalizacji umocniona poprzez głęboki immunodeficyt wtórny do stosowanego leczenia cytostatycznego (>20% ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wg EORTC 2006, ASCO 2006; długotrwała i głęboka neutropenia: ANC <100/uł, >7 dni) [75].

Postępowanie mające na celu zminimalizowanie częstości występowania i ciężkości przebiegu infekcji u pacjentów z ostrą białaczką może służyć poprawie skuteczności pierwszej linii leczenia – chemioterapii indukującej - w odniesieniu do uzyskania całkowitej remisji i w konsekwencji wydłużenia całkowitego przeżycia. Obejmuje ono zarówno szeroki

zakres działań prewencyjnych i przyczynowych, jak również optymalizację postępowania wspomagającego [29,162,176].

Szczególne znaczenia nabiera wybór mikrobiologicznych badań laboratoryjnych przeprowadzanych zarówno przy przyjęciu pacjenta jak i w trakcie jego hospitalizacji. Panel badań, jaki powinien być wykonany przy przyjęciu pacjenta do oddziału hematoonkologicznego, zależny od trybu hospitalizacji i stwierdzonych klinicznie istotnych nieprawidłowości obejmuje ocenę mikrobiologiczną flory w poszczególnych anatomicznych lokalizacjach oraz badania wirusologiczne (HBsAg, anty-HBs, anty-HBc, anty-HCV, anty-HIV).

W trakcie pobytu pacjenta w oddziale przy podejrzeniu objawowego zakażenia, wystąpienia gorączki, pogorszenia stanu ogólnego pacjenta lub narastania parametrów stanu zapalnego panel badań mikrobiologicznych powinien być poszerzony w oparciu o manifestację kliniczną nieprawidłowości.

Jeśli dominują objawy związane z zakażeniem układu oddechowego postępowanie diagnostyczne powinno obejmować posiew z oceną mikroskopową płwociny, aspiratu z dróg oddechowych, popłuczyn oskrzelowych, ewentualnie tkanki płucnej pobranej metodą biopsji; dodatkowo posiew krwi oraz badanie moczu. Jednocześnie ograniczone możliwości przeprowadzania inwazyjnych procedur diagnostycznych w grupie pacjentów z neutropenią wtórną do leczenia cytostatycznego wskazują na szczególną rolę badań serologicznych w diagnostyce mikrobiologicznej [4,12,55,121]. To właśnie te badania stanowią często o skuteczności detekcji patogenów w przebiegu zakażeń układu oddechowego.

W razie podejrzenia zakażenia układu moczowego badania diagnostyczne obejmują badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu, posiew moczu oraz posiew krwi. W przypadku objawów zapalenia przewodu pokarmowego zakres oznaczeń wśród pacjentów z AML poddanych chemioterapii powinien uwzględniać etiologię bakteryjną, pierwotniakową, wirusową oraz grzybiczą. Zalecany panel badań mikrobiologicznych obejmuje posiew krwi oraz stolca z oceną obecności toksyn *Clostridium difficile*.

Diagnostyka w kierunku obecności mikroorganizmów we krwi obejmuje co najmniej 2 pobrania z każdego cewnika dożylnego; w przypadku CVC krew powinna być pobrana z każdego tunelu; nakłucia żył obwodowych muszą obejmować 2 różne miejsca (kategoria AIII wg IDSA).

Najważniejszym czynnikiem ryzyka infekcji u pacjentów hematologicznych jest neutropenia definiowana jako stwierdzony lub przewidywalny w przeciągu następnych 48 godzin spadek liczby granulocytów $<500/\mu\text{l}$. (2010, IDSA (Infectious Disease Society of America)). W ramach pracy doktorskiej wykorzystano podział neutropenii na 4 stopnie według rekomendacji CTC v2.0 z 1999 roku, a przynależność jej do IV stopnia zgodnie z zaleceniami IDSA definiowano wg CTCNCI mianem bardzo ciężkiej [75,241].

Objawy zakażenia u pacjentów z neutropenią mogą być bardzo słabo wyrażone lub nieobecne, jednak najczęściej występującym objawem infekcji jest gorączka, którą zgodnie z zaleceniami IDSA uznawano jako pojedynczy epizod wzrostu temperatury ciała $>38.3^{\circ}\text{C}$ lub utrzymującą się co najmniej przez jedną godzinę temperaturę $>38^{\circ}\text{C}$ [5,31,59,96]. Ocenia się, że gorączka w neutropenii pojawia się u 10–50% pacjentów z nowotworami narządów litych i u ponad 80% chorych na nowotwory krwi. Taki odsetek ilustruje skalę potencjalnego zagrożenia powikłaniami infekcyjnymi, na które narażeni są chorzy w trakcie chemioterapii i które może stanowić zagrożenia życia [6,58,88,96,115,135,249].

W niniejszych badaniach gorączka wystąpiła niemal u wszystkich pacjentów poddanych leczeniu DA oraz DAF i była obserwowana po 10 dniu od implantacji CVC i rozpoczęcia leczenia cytostatycznego. W grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię z kładrybiną gorączka obserwowana była najrzadziej - 3 na 4 pacjentów spełniało kryteria jej rozpoznania.

Sam spadek liczby neutrofilii jest najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia infekcji, niemniej istotne są także ciężkość neutropenii, szczególnie niebezpieczny spadek liczby komórek poniżej $100/\text{mm}^3$, szybkość narastania oraz czas jej trwania [59,88,96,116].

U znacznej większości pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej wg z jednego z trzech badanych schematów terapeutycznych gorączkę stwierdzono w momencie, gdy całkowita liczba leukocytów była mniejsza niż $1000/\text{ul}$. Jednocześnie u ponad 90% pacjentów gorączka pojawiła się w trakcie neutropenii IV stopnia ($<500/\text{ul}$), przy czym wartości poszczególnych parametrów układu białokrwinkowego w poszczególnych grupach terapeutycznych były podobne.

Podobne wyniki uzyskano wśród pacjentów objętych protokołem leczniczym PALG AML 1999, w ramach którego pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni w polskich ośrodkach hematologicznych poddawani byli chemioterapii DA vs DAC [144]. W poszczególnych grupach wartość WBC w trakcie manifestacji zakażenia wynosiły $800/\text{ul}$ dla

leczonych chemioterapią wg schematu DAC oraz 1050/ul dla otrzymujących leczenie bez analogu purynowego. Analogicznie, wartości ANC wynosiły odpowiednio 100/ul i 200/ul odpowiednio dla schematu DAC i DA.

Inni autorzy analizując 382 epizody gorączki u pacjentów z AML wykazali porównywalną częstość występowania jej w trakcie chemioterapii indukującej oraz w trakcie chemioterapii konsolidujących remisję, z czego spośród 172 epizodów gorączki obserwowanych w trakcie indukcji DA (wg schematu 3+7; DNR 60 mg/m² i Ara-C 100mg/m²) ponad 90% przypadało na okres neutropenii definiowanej w tym badaniu jako spadek granulocytów <500/ul, lub <1000/ul z przewidywalnym spadkiem do wartości <500/ul [96].

W innym badaniu, u pacjentów z chorobami nowotworowymi w tym z ostrą białaczką po zastosowanej chemioterapii pozytywny wynik badania bakteriologicznego z krwi przeprowadzanego w trakcie pojawienia się gorączki uzyskiwano przy wartości ANC 190/ul, natomiast brak identyfikacji patogenu stwierdzano w trakcie analizy materiału biologicznego (krew) przy ANC 367/ul. Zakładając, że diagnostyka mikrobiologiczna wdrożona została w związku z wystąpieniem gorączki, wyniki te korespondują z wartościami uzyskanymi w populacji badanej w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej [164].

W terapii pacjenta z gorączką neutropeniczną dąży się do zlokalizowania ogniska zakażenia. Gorączka o nieustalonej przyczynie rozpoznawana jest wówczas, gdy za pomocą metod diagnostyki mikrobiologicznej oraz z wykorzystaniem badań obrazowych nie udaje się znaleźć czynnika sprawczego infekcji. Niemniej jednak tylko u części pacjentów (ok. 1/5) z neutropenią, którzy manifestują kliniczne objawy bakteriemii udaje się uzyskać dodatnie posiewy krwi. W tym kontekście należy pamiętać, że stosowane metody diagnostyczne mogą być nie wystarczająco doskonałe. Należy też wspomnieć o możliwości obecności w krwi bakterii, tzw form L, które na skutek wcześniejszego leczenia z udziałem antybiotyków beta-laktamowych i glikopeptydów hamujących syntezę peptydoglikanu, mają uszkodzoną ścianę komórkową dając jawne objawy chorobowe jednak negatywne posiewy mikrobiologiczne. Często też niezauważalne zmiany zapalne w radiogramie klatki piersiowej, a wykrywane dopiero w badaniu tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) mogą być przyczyną błędnej kwalifikacji gorączki jako FUO.

W trakcie hospitalizacji u 26 na 82 (31.7%) gorączkujących pacjentów, pomimo intensywnie prowadzonego postępowania diagnostycznego, nie udało się wyjaśnić

bezpośredniego czynnika sprawczego gorączki. W grupie tej – zgodnie z wytycznymi IDSA spełniającej kryteria FUO - istotną większość stanowili pacjenci poddani chemioterapii indukującej wg schematu DAF i DA.

Dane te korespondują z doniesieniami innych autorów, w których również u chorych z innymi chorobami rozrostowymi krwi obserwowany był podobny odsetek FUO w trakcie neutropenii będącej następstwem chemioterapii [43,88,96,144,196].

W postępowaniu z powikłaniami infekcyjnymi u pacjentów z neutropenią w trakcie chemioterapii, bardzo istotne znaczenie ma nie tylko właściwe leczenie zakażeń, ale także szybkie i skuteczne ich wykrywanie. Mimo rozwoju diagnostyki mikrobiologicznej, nadal nie udaje się zidentyfikować wielu czynników etiologicznych, będących przyczyną gorączki neutropenicznej, a niektóre z nich wykrywa się zbyt późno. Odróżnienie istotnej klinicznie infekcji od epizodu gorączkowego u pacjentów z neutropenią jest często utrudnione z uwagi na fakt, iż u wielu pacjentów, mimo prowadzenia diagnostyki mikrobiologicznej, czynnik etiologiczny nie zostaje wyodrębniony. Często jest to związane ze stosowaniem profilaktycznej antybiotykoterapii.

U każdego pacjenta przyjmowanego do oddziału hematologicznego z intencją wdrożenia intensywnej chemioterapii panel badań wstępnych obejmuje m.in. ocenę mikrobiologiczną flory w poszczególnych anatomicznych lokalizacjach. Wyniki tej analizy dają informacje na temat profilu patogenów pierwotnie kolonizujących organizm chorego, a jednocześnie stanowią wskazówkę w odniesieniu do podjęcia decyzji dotyczącej rodzaju empirycznej antybiotykoterapii w trakcie wystąpienia gorączki neutropenicznej. W analizowanej populacji spośród 82 pacjentów z gorączką lub klinicznie istotnymi objawami zakażenia czynnik sprawczy udało się zidentyfikować prawie u co trzeciego z nich. Jednocześnie u niemal 40% pacjentów był on tożsamy z patogenem stwierdzonym w badaniu mikrobiologicznym wymazów z gardła, nosa lub odbytu przeprowadzonym przed rozpoczęciem leczenia antyproliferacyjnego. Analiza postępowania epidemiologicznego w innych ośrodkach opiera się na podobnych schematach, a wyniki mikrobiologiczne zarówno badania wstępnego jak i te uzyskiwane w trakcie trwania gorączki neutropenicznej są porównywalne [58,88,94,144,158]. Ograniczając analizę wyłącznie do populacji badanej, wśród mikroorganizmów zidentyfikowanych w trakcie trwania gorączki u pacjentów poddanych leczeniu cytostatycznemu wg schematu DA i DAC dominowały drobnoustroje

pierwotnie nie stwierdzone w badaniu wstępnym, natomiast w grupie leczonej fludarabiną wyniki były zgoła odmienne. Nie można zatem wykluczyć, że oprócz szeregu innych potencjalnych przyczyn również poszczególne składowe schematów chemioterapii mogą stanowić czynnik wpływający na skuteczność detekcji patogenu będącego przyczyną gorączki. Wśród pacjentów poddanych analizie najwyższy wskaźnik wykrywalności drobnoustrojów chorobotwórczych zanotowano w ramieniu z kladrybiną. Tam skuteczność postępowania diagnostycznego szacowana była na >50%, podczas gdy w dwóch pozostałych grupach była ona niemal 2-krotnie niższa.

Inni autorzy w swoich badaniach w ramach protokołu PALG oraz w ramach protokołu EORTC/GIMEMA nie wykazali różnic w częstości przypadków zakażeń potwierdzonych mikrobiologicznie w poszczególnych grupach terapeutycznych [144]. Mimo to, na podstawie istotnych statystycznie różnic stwierdzonych w oparciu o wyniki własne, można sformułować wniosek, który wskazuje na wpływ niektórych analogów puryn stosowanych w ramach leczenia indukującego pacjentów z AML na skuteczność mikrobiologicznej analizy materiałów biologicznych [160].

Wśród mikroorganizmów chorobotwórczych zidentyfikowanych w trakcie trwania gorączki w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową należących do populacji badanej znamiennej większość stanowiły bakterie. Patogeny te odpowiedzialne były za 8 na 10 przypadków gorączki o potwierdzonym podłożu mikrobiologicznym, przy czym w grupie tej dominowały bakterie Gram dodatnie. Wyniki te korelują z tendencją obserwowaną od połowy lat 80-tych w znamiennej większości ośrodków hematologicznych, kiedy to dokonał się „zwrot” w zakresie proporcji wykrywanych drobnoustrojów na korzyść bakterii Gram dodatnich, z jednoczesnym relatywnym spadkiem izolatów Gram ujemnych [55,134,190,193]. U chorych z AML poddawanych intensywnej chemioterapii indukującej za bezpośrednią przyczynę tego stanu rzeczy w rozumieniu epidemiologicznym uznaje się powszechne stosowanie w ramach profilaktyki pierwotnej fluorochinonów. Antybiotyki te wykazują aktywność zwłaszcza wobec patogenów Gram ujemnych. Jednocześnie rekomendacje IDSA nie obejmują w tym wskazaniu użycia leków ściśle skierowanych przeciw bakteriom Gram+. Potwierdzeniem tej hipotezy stanowią niezależne doniesienia grup badawczych pod kierownictwem Kern'a, Zervos'a, Baum'a oraz Davidson'a, gdzie zastosowanie leczenia profilaktycznego skutkowało w badaniach mikrobiologicznych dominacją mikroorganizmów Gram+ [7,42,127,264]. Z drugiej strony klinicyści z Karolinska Instytut w analizie leczonych w tym ośrodku w latach 1988-2001 pacjentów z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego odstępili od prowadzenia tego typu terapii. Wynikiem

tego postępowania była stabilizacja proporcji w zakresie wykrywanych bakterii Gram+/Gram- i odpowiadała ona wynikom uzyskiwanym przed „erą fluorochinolonów” [247]. Analizując rodzaj patogenów u pacjentów z neutropenią, to ogranicza się on do dość wąskiego spektrum czynników etiologicznych. Dominują gronkowce koagulazoujemne, α -hemolityczne paciorkowce, gronkowce złociste, pałeczki okrężnicy, Klebsiella spp. i pałeczki ropy błękitnej [20,113,190,217].

W ramach populacji badanej, w żadnym ramieniu terapeutycznym nie stwierdzono znamiennej dominacji któregoś z patogenów. Wyniki te korelują z doniesieniami z wielośrodkowych badań prowadzonych w placówkach francuskich, gdzie nie zaobserwowano różnic w zakresie dystrybucji czynników chorobotwórczych u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i guzami litymi [67].

Zakażenia grzybicze w ramach populacji poddanej analizie rozpoznano u niewielkiej liczby pacjentów (1 na 5 pacjentów) z gorączką/objawami zakażenia, co jest zgodne z częstością infekcji o tej etiologii stwierdzoną u chorych leczonych w ramach protokołu PALG AML 1999 [144].

Literatura światowa obejmująca m.in. doniesienia autorstwa Clark’a; Dignani’ego oraz Maertens’a wskazuje na podobny odsetek infekcji grzybiczych u pacjentów poddawanych chemioterapii w przebiegu chorób rozrostowych, podkreślając jednocześnie stały wzrost zakażeń o tej etiologii zwłaszcza w ostatnich 20 latach [35,48,60,77,155,158,185]. Jego przyczynę upatruje się w intensyfikacji programów chemioterapeutycznych oraz w stosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, w tym w ramach profilaktyki pierwotnej. Jednocześnie w ostatnim czasie znacznie poszerzono spektrum i dostępność specjalistycznych narzędzi diagnostycznych o wysokiej czułości detekcji. Analiza drobnoustrojów wskazuje, że najczęstszy czynnik etiologiczny w tej grupie stanowią grzyby z rodzaju Candida (około 60-80% zakażeń) i Aspergillus. Podobne wyniki uzyskano w populacji pacjentów analizowanych w ramach pracy doktorskiej, gdzie grzyby pleśniowe stanowiły 11.1%, a kropidlaki 7.4% wszystkich potwierdzonych mikrobiologicznie zakażeń [60,77,158,185,210].

W oparciu o rekomendacje CTC v2.0 z 1999 roku, w ramach pracy doktorskiej dokonano podziału wszystkich infekcji na 4 stopnie [120,241]. Stopień 3 i 4, definiujący ciężki przebieg zakażenia, stwierdzono u ponad połowy chorych z gorączką/objawami zakażenia, przy czym rozkład procentowy w poszczególnych grupach terapeutycznych był podobny. Ważną obserwacją - po przeprowadzeniu rozdziału infekcji ze względu na ich ciężkość przebiegu - była wysoka (>85%) wykrywalność patogenów w trakcie jej trwania.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, że wszyscy chorzy, u których w badaniach mikrobiologicznych stwierdzono zakażenie bakteriami gram ujemnymi lub mieszaną florą bakteryjną manifestowali objawy infekcji klasyfikowanej jako ciężkiej. W populacji pacjentów objętych innym badaniem (PALG AML 1999) stwierdzono podobną zależność w odniesieniu do rozkładu ciężkich infekcji w obydwu ramionach leczniczych, jednocześnie sumaryczny odsetek zakażeń o tej charakterystyce przebiegu był w całej grupie niższy (43%).

U pacjentów z neutropenią szczególnego znaczenia nabiera wczesne rozpoznanie zakażenia, gdyż bez zastosowania odpowiednich leków przeciwdrobnoustrojowych może ono bardzo szybko postępować, w efekcie czego nawet z pozoru lekka infekcja doprowadzić może do zagrażającej życiu bakteriemii. [133,161,163,181,183,193,206,212,239,247,249, 258,259].

Spośród wszystkich chorych poddanych analizie dodatni wynik posiewu krwi w kierunku obecności bakterii stwierdzono w 11 przypadkach, co stanowiło 13.4% wszystkich gorączkujących pacjentów. Znamionym jest fakt, że u żadnego z pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DA, u których wystąpiła gorączka, nie udało się zidentyfikować patogenu we krwi. Analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku 17 pacjentów otrzymujących terapię trójlekową z kładrybiną i 19 - z fludarabiną. W odniesieniu do tego parametru poszczególne grupy terapeutyczne różniły się istotnie statystycznie ($p=0.02$). Spośród pacjentów, u których w wyniku dostępnej diagnostyki mikrobiologicznej potwierdzono obecność patogenu we krwi, u 4 z nich stan ten był wtórny do zakażenia cewnika centralnego implantowanego do żyły centralnej (CVC) i bakteriemia ta wystąpiła jedynie w grupie pacjentów leczonych trójlekową chemioterapią. U pacjenta, który otrzymywał chemioterapię indukującą wg schematu DAC bakteriemia związana z CVC wywołana była przez MRSA, natomiast analogiczna sytuacja u 3 pacjentów leczonych trójlekową chemioterapią z fludarabiną była wtórna do zakażenia *Staphylococcus epidermidis* + *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* oraz *Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli*. Zidentyfikowane patogeny należą do tych opisywanych w literaturze jako często wyizolowane z cewnika centralnego [33,71,183,258,259].

Bakterię w ramach badania PALG AML 1999 stwierdzono u 26% gorączkujących pacjentów, przy czym u chorych leczonych wg schematu DA występowała ona częściej w

porównaniu z chorymi dodatkowo otrzymującymi kladrybinę (odpowiednio u 31% i 26% chorych poddanych chemioterapii DA oraz DAC).

W badanej populacji odsetek bakteriemii był dwukrotnie niższy, odnotowany u 13% gorączkujących pacjentów, jedynie u tych, którzy otrzymali w leczeniu indukującym remisję dodatkowo analogi purynowe – kladrybinę i fludarabinę. Wyniki badania PALG AML 1999 korespondują z wynikami opublikowanymi przez Klastersky'ego, gdzie bakteriemia stanowiła przyczynę 23% epizodów gorączki neutropenicznej (FN). Najwyższy odsetek tego typu zdarzeń odnotował zespół pod kierownictwem Madani'ego, gdzie aż 38% epizodów bakteriemii uznano za bezpośrednią przyczynę FN [154].

Bakteriemie CVC-zależne stanowiły w populacji badanej ponad 1/3 wszystkich epizodów bakteriemii. Według danych opracowanych przez zespół Lech-Marańdy, wykazano je u 22% spośród pacjentów z potwierdzonym patogenem we krwi [144]. Natomiast inni autorzy na podstawie swoich obserwacji u pacjentów z chorobami nowotworowymi stwierdzili, że odsetek bakteriemii wtórny do pierwotnego zakażenia CVC w trakcie chemioterapii indukującej wynosi około 28% [94]. Dane te były zbliżone do tych uzyskanych przez grupę klinicystów pod kierownictwem Malagola z Uniwersytetu w Bresci, gdzie spośród pacjentów poddanych leczeniu indukującemu wg schematu FLAI/FLAIE (fludarabina, cytarabina, idarubicyna +/- etopozyd) w ramach protokołów AML97, AML99, AML02 mikrobiologicznie potwierdzoną bakteriemie stwierdzono łącznie u 34% chorych [158]. Częstość bakteriemii CVC zależnych oceniała również grupa badawcza kierowana przez Gupta. Stwierdzili oni, że 5.8% epizodów gorączki neutropenicznej była wtórna do CR-BSI, co koresponduwało z danymi PALG AML 1999 (5.7%) i populacji badanej w ramach rozprawy doktorskiej (4.8%). W poprzednich latach zakażenia odcewnikowe mogły być niedoszacowane, ze względu na sposób ich rozpoznawania, którego warunkiem koniecznym było usunięcie dożylnego cewnika centralnego. Zagadnienie to zostało podkreślone w doniesieniu autorstwa Fatkenheuer'a [71].

Do patogenów dominujących w CVC-zależnych bakteriamiach należą bakterie G+. Wyniki obserwacji dotyczące tego zagadnienia były podobne zarówno w doniesieniach krajowych jak i zagranicznych. W publikacji autorstwa Pawlińskiej i Dzierżanowskiej bakterie G+ stanowią 42% wyizolowanych bakterii z dożylnych cewników centralnych (przeważają gronkowce koagulazoujemne) [183]. Worth na łamach Blood Reviews jak również Chaberny wskazują na dominację bakterii G+ w patogenezie odcewnikowych bakteriemii w grupie pacjentów z gorączką neutropeniczną [33,258]. W ramach pracy doktorskiej w wyniku analizy mikrobiologicznej bakteriemie CVC zależną stwierdzono w 4

przypadkach, jednocześnie wyizolowano 6 patogenów; 2/3 z nich stanowiły bakterie G+, wśród których większość stanowiły gronkowce koagulazoujemne [33,232,235,258,259].

Począwszy od infuzji cytostatyków podawanych w ramach chemioterapii indukującej, poprzez suplementację płynów i elektrolitów, podaż środków o dużej osmolarności (np. żywienie pozajelitowe), a w razie konieczności amin katecholowych lub antyarytmików, na pomiarach wypełnienia łożyska naczyniowego oraz ocenie wysycenia tlenem krwi z żył centralnych SvcO₂ kończąc, niezbędnym jest uzyskanie dostępu do żyły centralnej. U każdego pacjenta objętego analizą w ramach rozprawy doktorskiej przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego implantowany został dożylny cewnik centralny. Od wielu lat prowadzone są badania, których celem jest poprawa bezpieczeństwa terapii dożylnej. Rośnie jakość materiałów, z których wykonywane są cewniki, opracowywane są także procedury mające na celu zminimalizowanie powikłań związanych z samym zabiegiem założenia CVC, a następnie jego użytkowaniem, w których największe znaczenie ma dobór cewników, ich właściwe zakładanie oraz pielęgnacja.

Centralny cewnik dożylny to cewnik wprowadzony do dużego naczynia żylnego najczęściej żyły podobojczykowej, którego koniec optymalnie powinien znajdować się w żyłę głównej tuż przy jej ujściu do prawego przedsionka. Ocena położenia CVC powinna się opierać o analizę zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej lub znacznie rzadziej do tego wykorzystuje się test infuzji soli fizjologicznej pod kontrolą USG. Sama implantacja CVC może wiązać się z ryzykiem powikłań zarówno wczesnych jak i późnych, które wynikają z trudności technicznych przy wprowadzaniu CVC do dużego naczynia żylnego, (uszkodzenie ściany naczynia żylnego oraz nakłucie struktur sąsiadujących z naczyniem żylnym - tętnica, przewód piersiowy) oraz z zaburzeń krzepnięcia. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących poziomu poszczególnych parametrów hemostazy, przy których prawdopodobieństwo powikłań krwotocznych znamienne wzrasta [95,97,107,179].

Liczba płytek krwi wystarczająca do bezpiecznego przeprowadzenia tej procedury zdaniem niektórych autorów zawiera się pomiędzy 25000-50000/ μ l, jednocześnie wskaźnik INR nie powinien przekraczać 2 [168]. Podobna analiza w stosunku do minimalnych parametrów zapewniających hemostazę okołozabiegową została przeprowadzona 10 lat później, a wyniki tej pracy były znacznie mniej liberalne. Wykazano wówczas, że minimalny poziom płytek krwi podczas implantacji CVC powinien przekraczać 50000/ μ l, a wskaźnik INR <1.5. Jednocześnie poddano wątpliwość korzyści wynikające z przetaczania preparatów krwiopochodnych jako elementu przygotowania pacjenta do zabiegu wprowadzenia

dożylnego cewnika centralnego w grupie pacjentów z wyjściowymi zaburzeniami w zakresie parametrów krzepnięcia [97].

W analizowanej grupie 92 pacjentów zabieg wprowadzania CVC wykonywano przy parametrach hemostazy - PLT >20000/ μ l i INR <2. Nie odnotowano żadnego przypadku odmy opłucnowej, jawnego klinicznie nakłucia tętnicy, odmy podskórnej, pojawienia się płynu w jamie opłucnowej, zatoru powietrznego, nakłucia przewodu piersiowego, uszkodzenie nerwu lub splotu nerwowego, istotnego uszkodzenia ściany naczynia (np. rozwarstwienia), uszkodzenia ściany serca, tamponady serca. Obserwowano zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe u 26% pacjentów, komorowe u niespełna 10% pacjentów), nieprawidłowe umiejscowienie kaniuli (około 5%). Miejscowe powikłania krwotoczne stwierdzono u około 15% pacjentów i wymagały one jedynie miejscowej hemostazy w postaci ucisku i ochłodzenia okolic nakłucia. Żaden pacjent nie wymagał przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych wtórnie do utraty krwi związanej z implantacją CVC.

Do powikłań późnych implantacji CVC należą zakrzepica, przetoka tętniczo-żylna oraz powikłania infekcyjne. Te ostatnie najczęściej obejmują zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika oraz bakteriemię związaną z cewnikiem (CR-BSI catheter related blood stream infection).

Zaleca się postępowanie zgodnie z procedurami mającymi na celu minimalizację powikłań infekcyjnych związanych z jego użyciem zawartymi w wydanych w 2011 roku rekomendacjach Centers for Disease Control and Prevention (CDC) oraz Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) [165,179]. Obejmują one dokładne oszacowanie ryzyka implantacji CVC (AI) oraz optymalizację miejsca założenia CVC (wybór żyły podobojczykowej ma wyższość nad wprowadzeniem CVC do żyły szyjnej wewnętrznej lub udowej w kontekście powikłań infekcyjnych (IB). Ocenia się, że posocznica odcewnikowa (*catheter-related septicaemia*, CRS) występuje u 2-18% pacjentów przewlekle leczonych dożylnie [30]. Działania te koncentrują się głównie na zapobieganiu kolonizacji skóry w okolicy wkłucia cewnika (ochrona pacjenta) oraz zapobieganiu kolonizacji powierzchni cewników przez drobnoustroje (ochrona cewnika). Ryzyko powikłań septycznych rośnie wraz z czasem przebywania cewnika w żyłę, tym bardziej, że kolonizacja CVC przez drobnoustrój następuje tuż po jego zetknięciu się z cewnikiem. Proces ten zależy zarówno od materiału, z jakiego wykonany jest dożylny cewnik centralny jak i struktur determinujących inwazyjność patogenu. Oddziaływanie drobnoustrój - CVC początkowo odbywa się na zasadzie oddziaływań fizycznych: siły Van der Walsa, interakcji hydrofobowej

i zjawiska polarności (ściana CVC naładowana jest dodatnio, podczas gdy na powierzchni komórki bakteryjnej dominują ładunki ujemne), a następnie dominują mechanizmy związane ściśle ze zjadliwością drobnoustrojów z udziałem cząsteczek adhezyjnych oraz receptorów powierzchniowych. Za ich pośrednictwem patogeny wiążą się ze strukturami ECM (extracellular matrix), do których należą m.in. laminina, fibrynogen, fibronektyna czy albumina [59]. Według niektórych autorów w przypadku podejrzenia zakażenia odcewnikowego konieczne jest natychmiastowe jego usunięcie i przeprowadzenie analizy mikrobiologicznej [183]. Jednak aż w 75-85% posiewów wewnątrznaczyniowych końcówek cewników usuniętych chorym z podejrzeniem odcewnikowej bakteriemii wynik jest negatywny [165].

W przeprowadzonych badaniach tylko u 4 spośród 11 pacjentów, u których mikrobiologicznie potwierdzono obecność patogenu we krwi stan ten był wtórny do zakażenia dożylnego cewnika centralnego CVC. Infekcyjne powikłania związane z obecnością cewników mogą przybierać postać zakażenia miejscowego. Dominującymi objawami klinicznymi są wówczas: ból, obrzęk, zaczerwienienie, wyciek ropny. W przypadku zakażenia uogólnionego często jedynym objawem jest gorączka. Rozpoznanie opiera się na analizie objawów klinicznych oraz na wyniku bakteriologicznego badania krwi i cewnika [33,71,183,258,259].

W badaniach własnych u pacjentów poddawanych chemioterapii indukującej wg schematu DA lub DAF początek gorączki obserwowany był najczęściej po 10 dniu od momentu wprowadzenia cewnika centralnego, podczas gdy pacjenci otrzymujący terapię trójlekową z kladrybiną najczęściej zaczynali gorączkować pomiędzy 6 a 10 dniem od przeprowadzenia tej procedury. Otrzymane wyniki sugerują wpływ zastosowania kladrybiny w chemioterapii indukującej na prawie dwukrotne skrócenie czasu do wystąpienia gorączki zarówno od momentu rozpoczęcia leczenia, jak również od momentu założenia cewnika centralnego.

Istotną cechą charakterystyczną niektórych drobnoustrojów, która sprzyja występowaniu CR-BSI, jest ich zdolność do tworzenia biofilmu. Jest to proces wieloetapowy, a jego końcowy element stanowi tworzenie otaczającej drobnoustroje powierzchni polisacharydowej. Właśnie ta śluzowa warstwa stanowi barierę dla antybiotyków i komórek żernych. Dlatego na zapobieganie infekcjom odcewnikowym składają się zarówno dbałość o sterylny przebieg implantacji CVC, prawidłowe użytkowanie, jak i wykonanie samych cewników. Od wielu lat podejmowane są próby ochrony cewnika przed skażeniem bakteryjnym poprzez nadawanie biomateriałom właściwości

antybakteryjnych. Związki „wbudowywane” w strukturę biomateriału należą do antybiotyków (minocyklina, rifampicyna) lub środków dezynfekcyjnych (chlorheksydyna, sole srebra). Prowadzone są również próby zmiany ładunku powierzchni CVC. Poszukiwanie najbardziej optymalnego materiału, z którego wykonany jest cewnik może mieć szczególne znaczenie w długotrwałym użytkowaniu CVC – pamiętając, że materiały przeciwbakteryjne są skuteczne głównie w pierwszych dwóch tygodniach od implantacji dożylnego cewnika centralnego oraz w wykorzystywaniu dożylnych cewników centralnych do infuzji cieczy o zwiększonej osmolarności [58,59,61].

W doniesieniach naukowych dotyczących cewników nowej generacji podkreśla się, iż nowoczesne technologie jedynie wspomagają właściwe działania antyseptyczne, które są podstawowym elementem w poprawie bezpieczeństwa terapii dożylniej, a postępując wg określonych wytycznych tworzy się bariery na drodze przenoszenia drobnoustrojów ze środowiska szpitalnego na pacjenta, i w istotny sposób ogranicza częstość powikłań infekcyjnych związanych ze stosowaniem cewników centralnych, jednego z najistotniejszych elementów terapii przeciwnowotworowej.

Stopień nasilenia neutropenii i czas jej trwania determinują ryzyko rozwoju zakażenia oraz szansę odpowiedzi na zastosowane leczenie. W klasycznym podejściu, gorączka u pacjenta z neutropenią jest bezwzględnym wskazaniem do empirycznego zastosowania antybiotyków dożylnych o szerokim spektrum działania, gdyż obecnie dostępne badania diagnostyczne nie są wystarczająco szybkie, czułe ani swoiste, by odpowiednio wcześniej zidentyfikować lub wykluczyć zakażenie w tej grupie chorych [142].

W literaturze istnieje wiele danych dotyczących optymalizacji leczenia przeciwdrobnoustrojowego w trakcie gorączki neutropenicznej. Wyniki metaanalizy, w której na podstawie 29 randomizowanych badań wskazują na to, że monoterapia (ceftazydymem, cefepimem, cefoperazonem, imipenemem z cilastatyną, meropenemem lub fluorochinolonem) jest tak samo skuteczna w leczeniu gorączki neutropenicznej jak terapia skojarzona z aminoglikozydem przy zredukowanej toksyczności [80]. W innych badaniach stwierdzono, że w leczeniu gorączki neutropenicznej, terapia skojarzona cefepimem + amikacyną daje podobne efekty jak piperacyliny/tazobactamu + amikacyny [215]. Część autorów wskazuje na podobną skuteczność meropenemu w monoterapii jak ceftazydym w skojarzeniu z amikacyną [216]. W części publikacji zaobserwowano częstszą pozytywną

odpowieź kliniczną i bakteriologiczną w grupie chorych leczonych meropenemem w porównaniu z grupą leczoną imipenemem [62].

W niniejszym opracowaniu wszyscy pacjenci z ostrą białaczką szpikową poddani chemioterapii indukującej jako prewencję wystąpienia gorączki neutropenicznej otrzymali antybiotykoterapię profilaktyczną (I linii) zgodnie z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network (Practice Guidelines in Oncology – v.2.2009) oraz Infectious Disease Society of America (IDSA) (rekomendacja AII). Pacjenci tacy należą do grupy wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych, co związane jest z głębokim immunodeficytem wtórnym do biologii choroby zasadniczej oraz stosowanym leczeniem cytostatycznym (>20% ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej wg EORTC 2006, ASCO 2006) [75,241]. W znamiennej większości w tym wskazaniu przypadków stosowano ciprofloksacynę w dawce 2 x 500 mg p.o. Było to podyktowane obserwacją dotyczącą zmian w częstości przyczyn bakteriemii u pacjentów z neutropenią leczonych w ośrodkach hematoonkologicznych oraz wysoką aktywnością tego leku wobec bakterii Gram-, a w szczególności wobec *Pseudomonas aeruginosa*, bowiem infekcje wtórne do zakażenia pałeczką ropy błękitnej w tej grupie pacjentów cechuje niezwykle wysoki wskaźnik śmiertelności [7,42,75,127,140, 143,250].

U 82 chorych (90.2%) uznano konieczność wdrożenia antybiotykoterapii II-liniowej (empirycznej), przy czym miało to miejsce najczęściej - bo aż u 1/3 pacjentów – w grupie leczonych bez analogów puryn. Pacjenci w monoterapii najczęściej otrzymywali ceftazydim; dodatkowo u około 65% pacjentów w celu uzyskania synergizmu terapeutycznego - szczególnie w stosunku do pałeczek gram ujemnych - najczęściej do pierwotnie stosowanego leczenia przeciwbakteryjnego dołączano amikacynę, lub netylmocynę (rekomendacja BIII) pamiętając o ich potencjalnej nefro- i ototoksyczności [75].

Istotnym jest fakt, iż jedynie w pojedynczych przypadkach w ramach antybiotykoterapii empirycznej stosowano antybiotyki z grupy karbapenemów. Wiązało się to przede wszystkim z obawą generacji opornych na karbapenemy drobnoustrojów oraz z ceną leków należących do tej grupy. Równie rzadko terapię empiryczną opierano na stosowaniu piperacyliny z tazobaktamem. Spowodowane było to interferencją tego leku z wynikami badań w diagnostyce grzybów pleśniowych (antygen galaktomannanowy) [59,60].

Leczenie przeciwbakteryjne trzeciej linii otrzymało jedynie 9 pacjentów - co stanowiło 10.8% populacji badanej – należących do wszystkich badanych grup terapeutycznych. Dla porównania odsetek pacjentów objętych protokołem PALG AML

1999, u których zastosowano profilaktykę antybiotykową (I-linia) wynosił 72%, przy czym 49% pacjentów otrzymało trimetoprim-sulfametozazol, a 26% penicyliny i 20% chinolony. Antybiotykoterapię empiryczną (II-liniową) – która najczęściej obejmowała cefalosporyny III generacji w monoterapii - zastosowano jednocześnie u 83% pacjentów, przy czym obydwie grupy terapeutyczne (DA vs DAC) nie różniły się między sobą [144].

W populacji badanej użycia antybiotyku glikopeptydowego lub linezolidu – podobnie jak w przypadku antybiotykoterapii drugoliniowej - najczęściej wymagali pacjenci z ostrą białaczką szpikową poddani dwulekowej chemioterapii indukującej DA. W grupie tej aż 24 spośród 32 pacjentów otrzymało ten rodzaj leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Jednocześnie odsetek pacjentów otrzymujących w chemioterapii indukującej analogi puryn, u których zlecono linezolid lub antybiotyk glikopeptydowy wyniósł 16% i 21.7%, odpowiednio dla protokołu DAC i DAF.

Pacjenci, u których podejrzewano zakażenie patogenami opornymi na antybiotyki beta-laktamowe najczęściej stosowano wankomycynę. Inne sytuacje kliniczne, które wpływały na decyzję o zastosowaniu tego leku obejmowały silne podejrzenia infekcji CVC-zależnej, czas trwania gorączki powyżej 48-72 godzin pomimo stosowania antybiotykoterapii empirycznej pierwszej linii, pierwotnie stwierdzoną kolonizację pacjenta penicylino i cefalosporynoopornymi pneumokokami lub MRSA, bakteriami Gram+ (przed dokładną identyfikacją patogenu) oraz pogorszenie stanu ogólnego pacjenta w zakresie układu sercowo-naczyniowego [113,114,130,133,152,211,221]. W leczeniu ziarniniaków opornych na wankomycynę stosowano linezolid (opcję terapeutyczną stanowiła chinupristina/dalfopristina). Mając na uwadze coraz powszechniejsze występowanie paciorkowców zieleniejących opornych na antybiotyki beta-laktamowe, wielolekoopornych gatunków *Pseudomonas aeruginosa*, wreszcie dynamicznie rozprzestrzeniających się pałeczek Gram ujemnych wytwarzających beta-laktamazę o rozszerzonym spektrum substratowym ESBL, w przypadku wyjściowo ciężkiego lub pogarszającego się stanu ogólnego pacjenta, narastającej dysfunkcji życiowo ważnych narządów i tkanek, czy utrzymywania się gorączki powyżej 3-5 dni mimo stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii stosowano meropenem z wankomycyną lub teikoplaniną oraz kolistynę (antybiotykoterapia III-liniowa). Dodatkowo rozpoczynano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą.

Postępowanie terapeutyczne obejmujące zarówno wskazania do wdrożenia jak i sposób prowadzenia samego postępowania przeciwbakteryjnego u pacjentów objętych analizą w ramach niniejszej pracy doktorskiej opierały się na wytycznych NCCN oraz IDSA.

Stąd wyniki obserwacji są porównywalne zarówno z danymi krajowymi np. PALG AML 1999 jak i z literatury zagranicznej [20,37,75,144]. W odniesieniu do tych ostatnich można wskazać publikację Gudiol'a, w której stwierdzono konieczność wdrożenia antybiotyków glikopeptydowych u 32% pacjentów stanowiących populację badaną, natomiast antybiotykoterapia empiryczna (II-liniowa) zastosowana została u ponad 85% pacjentów, przy czym aż w 73% jednocześnie podawano aminoglikozyd [94].

Ocena skuteczności postępowania terapeutycznego standardowo winna być przeprowadzona po okresie 3-5 dni od rozpoczęcia terapii przeciwbakteryjnej. Jeśli w tym okresie stan pacjenta uległ poprawie/stabilizacji, uzyskano normalizację temperatury ciała lub ustąpienie gorączki, czy wreszcie udało się dokonać identyfikacji czynnika sprawczego, wówczas leczenie przeciwdrobnoustrojowe winno być kontynuowane lub może ono ulec ewentualnej optymalizacji - antybiotykoterapia celowana (rekomendacja AI wg IDSA). Terapię przeciwbakteryjną w grupie pacjentów wysokiego ryzyka należy prowadzić co najmniej 7-10 dni, przy jednoczesnym uwzględnieniu czasu niezbędnego do odbudowy układu hematopoetycznego: ANC >500/μl (rekomendacja BII wg IDSA) [75].

Postępowanie takie powinno skutkować eradykacją chorobotwórczego patogenu, ustąpieniem objawów wtórnej do infekcji dysfunkcji narządów i tkanek oraz regresją zmian zapalnych w badaniach obrazowych. W przypadku pogarszającego się stanu ogólnego pacjenta (rekomendacja AII wg IDSA), w narastającej dysfunkcji życiowo ważnych narządów i tkanek, czy utrzymywania się gorączki powyżej 3-5 dni należy zmodyfikować antybiotykoterapię (rekomendacja AI wg IDSA). W postępowaniu tym należy brać pod uwagę przede wszystkim oporność patogenów na stosowane leki, obecność bakterii atypowych, infekcję grzybiczą. Znacznie rzadziej jest to wynikiem opóźnienia efektu terapeutycznego antybiotyków. Wreszcie należy pamiętać, że gorączka może mieć podłoże nieinfekcyjne, np. stanowić manifestację choroby zasadniczej [75].

Inwazyjna grzybica stanowi bardzo trudny problem zarówno diagnostyczny jak i terapeutyczny u pacjentów oddziałów onkologicznych [210]. Często pierwotne źródła zakażenia długo pozostają skąpoobjawowe, a jednocześnie dochodzi do rozsiewu infekcji grzybiczej. Uogólniona grzybica w tej grupie pacjentów cechuje się wysoką śmiertelnością nawet przy optymalnym postępowaniu terapeutycznym. Dlatego praktyka zakłada prowadzenie początkowo profilaktyki pierwotnej, a następnie postępowanie lecznicze modyfikowane w zależności od przesłanek klinicznych. Obok powszechnie dostępnego szerokiego panelu analiz mikrobiologicznych i laboratoryjnych, wykorzystuje się także

badania obrazowe o dużej czułości. Trwająca zwykle ponad 72 godziny gorączka szczególnie u pacjenta w głębokiej, długotrwałej neutropenii, z uprzednio wdrożoną szerokospektralną antybiotykoterapią stanowi silne wskazanie do uznania zakażenia grzybiczego, jako głównej przyczyny stanu zapalnego. Obecne cechy kliniczne inwazyjnego zakażenia grzybiczego, przy jednoczesnym braku dowodów IFI w badaniach obrazowych i laboratoryjnych w grupie pacjentów wysokiego ryzyka jest wskazaniem do wdrożenia empirycznej intensywnej terapii przeciwgrzybiczej [19,145,147,158,201,255].

U pacjentów z ostrą białaczką leczonych wg wszystkich programów chemioterapii indukującej postępowanie dotyczące leczenia przeciwgrzybiczego oparte było na rekomendacjach ECIL-3 (3rd European Conference of Infections in Leukemia). W profilaktyce pierwotnej stosowano flukonazol w dawce 200 mg/dobę p.o. (rekomendacja CI); w ramach terapii empirycznej IFI lekiem z wyboru była liposomalna postać amfoterycyny B w dawce 3 mg/kg (rekomendacja AI wg ECIL-3); worikonazol oraz liposomalna postać amfoterycyny B stosowane były najczęściej w ramach terapii preemptywnej (brak jednoznacznych rekomendacji ECIL-3 w stosunku do wyboru preparatu przeciwgrzybiczego w tej grupie terapeutycznej); wreszcie w ramach terapii celowanej IFI stosowano leczenie skierowane przeciw zidentyfikowanym szczepom - w przypadku inwazyjnej aspergilozy w przeważającym odsetku przypadków był to worikonazol, natomiast u pacjentów z inwazyjną kandydozą najczęściej stosowano liposomalną postać amfoterycyny B i preparaty z grupy echinokandyn (kaspofungina lub mykafungina) [156,255]. Sumarycznie, leczenie przeciwgrzybicze, które nie obejmowało terapii profilaktycznej, w trakcie hospitalizacji wdrożono u niemal połowy pacjentów (43.2%). Zwykle prowadzone było ono do czasu pełnej odbudowy układu granulocytarnego (liczba neutrofilii >2000/ μ l wg CTC-NCI) oraz ustąpienia objawów klinicznych i negatywizacji badań laboratoryjnych [75,241].

Dane dotyczące zastosowania leczenia przeciwgrzybiczego u pacjentów objętych niniejszym badaniem były zbieżne z przedstawionymi w ramach PALG AML 1999, gdzie odsetek wszystkich pacjentów, u których wdrożono terapię przeciw tej grupie patogenów wyniósł 39.8% [144]. Gupta i wsp. w swoich badaniach leczenie przeciwgrzybicze zastosowali u 37.5% pacjentów z gorączką neutropeniczną [96]. Zakładając, że FN stwierdza się średnio u 9 na 10 pacjentów z AML poddawanych chemioterapii indukującej można stwierdzić, że dane te są zbliżone do uzyskanych u pacjentów stanowiących grupę badawczą w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej. Wg danych opublikowanych przez Bow'a, czy grupy badawczej pod kierownictwem Cornely, w skład której wchodził m.in. profesor Jerzy Hołowiecki, a której wyniki opublikowano w New England Journal of Medicine w 2007

roku, wreszcie na podstawie wyników metaanalizy z 16 randomizowanych badań klinicznych; można stwierdzić, że odsetek pacjentów z ostrymi białaczkami, u których w trakcie chemioterapii zastosowano empiryczną terapię przeciwgrzybiczą zawiera się między 35% a 69% [16,17,18,38,122].

Podobne wyniki uzyskane przez autorów w poszczególnych ośrodkach hematoonkologicznych mogą wynikać m.in. z faktu, że klinicyści starają się ujednolicić sposób postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, bazując na rekomendacjach opartych na wynikach badań wieloośrodkowych na dużej liczbie chorych.

Profilaktyka pierwotna stosowana jest w grupie pacjentów wysokiego ryzyka (tj u pacjentów z ostrymi chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego poddawanych intensywną chemioterapią oraz u pacjentów poddawanych procedurze allo-SCT), u których wcześniej nie stwierdzono objawów zakażenia grzybiczego. Celem wdrożenia profilaktyki pierwotnej jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Powinna ona być stosowana od dnia rozpoczęcia chemioterapii do czasu odbudowy układu granulocytarnego, tzn. do momentu, w którym bezwzględna liczba neutrofilii $>500/\mu\text{l}$. Preparaty z grupy azoli uznane zostały za leki pierwszego rzutu w profilaktyce pierwotnej, a najwyższą rekomendację (AI) uzyskał posakonazol [156,251, 255].

Celem profilaktyki wtórnej jest zapobieganie nawrotom inwazyjnego zakażenia grzybiczego. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka to postępowanie terapeutyczne ma rekomendację AII, a wybór leku przeciwgrzybiczego do stosowania w profilaktyce wtórnej powinien dokonywany być indywidualnie, z uwzględnieniem etiologii poprzedniego zakażenia grzybiczego oraz odpowiedzi na stosowaną terapię przeciwykotyczną [156,255].

Leczenie empiryczne polega na włączeniu intensywnej terapii przeciwgrzybiczej u pacjentów z klinicznymi przesłankami IFI, głównie manifestującymi się utrzymującą się ponad 3-5 dni gorączką, oporną na szerokospektralną antybiotykoterapię, przy jednoczesnym braku laboratoryjnych i obrazowych cech inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Pierwsze informacje o skuteczności tego typu postępowania terapeutycznego pochodzą z 1982 roku [191]. Doniesienia te zostały potwierdzone w ramach badania EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer, 1989) i metaanalizie przeprowadzonej przez Golberga i wsp., której rezultaty przedstawiono w ramach 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 25th International Congress of Chemotherapy w Monachium w 2007r. [86]. Najwyższą rekomendację w tej sytuacji klinicznej ma liposomalna postać amfoterycyny B w dawce 3 mg/kg oraz kaspofungina w dawce 70 mg (w

1 dniu) i 50 mg w dniach kolejnych. W terapii empirycznej nie zaleca się stosowania azoli, jeśli wcześniej były one podawane w ramach profilaktyki pierwotnej. Samo leczenie empiryczne winno być prowadzone do czasu identyfikacji patogenu (wówczas należy włączyć leczenie celowane) lub do czasu ustąpienia gorączki bez potwierdzonego IFI, gdy liczba neutrofilów $>500/\mu\text{l}$ [156,255].

Leczenie preemptywne natomiast jest strategią wprowadzoną w ostatnich latach. Polega ona na stosowaniu intensywnej terapii przeciwgrzybiczej u pacjentów, u których zarówno objawy kliniczne, badania obrazowe jak i markery laboratoryjne z dużym prawdopodobieństwem sugerują inwazyjne zakażenie grzybicze. Ten rodzaj postępowania leczniczego mimo braku rekomendacji ECIL-3 jest szczególnie ważne w grupie pacjentów wysokiego ryzyka IFI [156,255].

Wreszcie terapia celowana definiowana jest jako leczenie zidentyfikowanego zakażenia grzybiczego. Optymalizacja terapii antymykotycznej powinna opierać się na ustaleniu rodzaju patogenu, rozległości i charakteru zmian zapalnych oraz uwzględnieniu toksyczności i interakcji substancji przeciwgrzybiczych.

Wytyczne dotyczące leczenia inwazyjnej aspergilozy nie zmieniły się od czasów ECIL-1. Wówczas, po dokonaniu analizy obserwacji prowadzonych przez Herbrechta i wsp., które wykazały znamienne wyższość terapeutyczną vorikonazolu nad amfoterycyną B w leczeniu tego rodzaju IFI, to właśnie ten pierwszy lek uzyskał najwyższą rekomendację AI [103]. Bardzo istotnym problemem klinicznym jest wybór postępowania terapeutycznego w przypadku inwazyjnej aspergilozy odpornej na leczenie pierwszego rzutu. Nie ma bowiem odpowiednich badań randomizowanych, które mogły stać się podstawą do rekomendacji któregoś ze schematów leczniczych. Dużą trudnością jest także wyselekcjonowanie pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia operacyjnego zmian powstałych w przebiegu inwazyjnej aspergilozy. Ten typ podejścia terapeutycznego wg rekomendacji ECIL-3 należy rozważyć w 3 sytuacjach klinicznych. Należą do nich: naciek grzybiczy sąsiadujący z dużym naczyniem, krwioplucie u pacjenta z pojedynczym ogniskiem grzybiczym, wreszcie przypadki ognisk grzybiczych zlokalizowanych poza tkanką płucną i układem nerwowym. Czas trwania celowanego leczenia aspergilozy powinien być uzależniony od skuteczności terapeutycznej stosowanych procedur i kontynuowany aż do całkowitej rezolucji zmian grzybiczych [173,255].

Leczenie inwazyjnej kandydozy powinno rozpocząć się od pozbycia się potencjalnych źródeł zakażenia, a więc usunięcia cewników z dużych naczyń i pęcherza moczowego. Zalecenie to w ogólnej populacji ma rekomendację AII, natomiast ze względu

na ograniczoną liczbę badań przeprowadzonych wśród pacjentów z chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego, w grupie tej ma rekomendację BIII. Niemniej w przypadku potwierdzenia zakażenia patogenem z gatunku *Candida parapsilosis* jest to postępowanie z wyboru (AII) w każdej populacji pacjentów [25,255]. W terapii inwazyjnej kandydozy przed identyfikacją szczepu dopuszczalne jest stosowanie preparatów z grupy echinokandyn (kaspofunginy, mykafunginy), liposomalnej lub koloidowej postaci amfoterycyny B oraz worikonazolu (BII). Natomiast po dokonaniu identyfikacji gatunku *Candida* według zaleceń ECIL-3 jedynie dwie pierwsze grupy mają rekomendację BII, podczas gdy worikonazol już jedynie CIII, podobnie jak flukonazol, dezoksycholan amfoterycyny B czy flukonazol. Warto zaznaczyć jednocześnie, że flukonazol nie powinien być stosowanych w zakażeniach wywołanych przez *Candida crusei* i *Candida glabrata* ze względu na pierwotną oporność tych patogenów na lek (odpowiednio rekomendacja EIII i DIII) [156,255].

Leczenie inwazyjnej kandydozy u pacjentów z neutropenią powinno być prowadzone do czasu odbudowy układu granulocytarnego ($>500/\mu\text{l}$) oraz co najmniej 14 dni po ustąpieniu objawów klinicznych i negatywizacji badań laboratoryjnych (CIII). Jednocześnie, w przypadku każdej sytuacji klinicznej, kładzie się nacisk na intensywną diagnostykę obrazową w poszukiwaniu ognisk rozsiewu w przebiegu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Ma to szczególne znaczenie w populacji pacjentów z głębokim immunodeficytem [156,255].

W profilaktyce i leczeniu przeciwwirusowym w stosunku do badanej grupy chorych postępowano wg rekomendacji IDSA, które obejmowały zastosowanie acyklowiru jako prewencji zakażeń wywołanych wirusem opryszczki pospolitej (*Herpes simplex virus*) i ospy wietrznej (*Varicella-Zoster virus*) przy czym nie kierowano się kryterium seropozytywności. Do tego rodzaju postępowania terapeutycznego włączono 14 chorych, co stanowiło 15.2% wszystkich pacjentów poddanych analizie (3.2% dla DA, 2.1% dla DAC i 3.2% dla DAF). Produktem leczniczym w tym przypadku każdorazowo był acyklowir, podany w formie tabletek doustnych w dawce 2 x 400mg/dobę, lub w iniekcjach dożylnych w dawce 3 x 500mg/dobę [75].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową poddawanych chemioterapii indukującej remisję wykazały, że acyklowir zmniejsza częstość wystąpienia epizodu gorączki, nie mając jednocześnie wpływu na czas jej trwania i konieczność zastosowania antybiotykoterapii. Nie wpływa on również na redukcję ryzyka bakteriemii, natomiast zmniejsza nasilenie stanu zapalnego jamy ustnej [9].

Rekomendacje IDSA dotyczące postępowania przeciwwirusowego obejmują profilaktykę z użyciem acyklowiru u pacjentów Herpes Simplex Virus (HSV) - seropozytywnych poddawanych chemioterapii indukującej w przebiegu ostrej białaczki szpikowej (AI); leczenie przeciwwirusowe skierowane przeciw HSV i VZV, które powinno być ograniczone wyłącznie do przypadków klinicznie lub laboratoryjnie potwierdzonej infekcji (CIII); diagnostykę w kierunku infekcji wirusowych (obejmującą wirusy grypy, paragrypy czy RSV), która w połączeniu z badaniem RTG klatki piersiowej jest zarezerwowana dla pacjentów z cechami zapalenia górnych dróg oddechowych i/lub kaszlem (BIII). Ponadto u wszystkich pacjentów leczonych z powodu nowotworu złośliwego rekomendowane są coroczne szczepienia przeciw wirusowi grypy inaktywowaną szczepionką, przy czym optymalnie szczepienie powinno mieć miejsce >7 dni po zakończeniu leczenia i 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia (BIII). Zakażenie wirusem grypy powinno być leczone inhibitorami neuraminidazy (AII), natomiast o narażeniu na zakażenie wirusem grypy albo w trakcie epidemii pacjenci z neutropenią prezentujący objawy grypo-podobne powinni otrzymać leczenie empiryczne (CIII). Rutynowe leczenie infekcji w przebiegu RSV wśród pacjentów z neutropenią z zapaleniem górnych dróg oddechowych nie jest rekomendowane (BIII) [75].

U pacjentów objętych niniejszym badaniem, u których w trakcie hospitalizacji wystąpiła gorączka, najczęściej - tj. w 50% wszystkich przypadków - normalizację temperatury ciała obserwowano pomiędzy 4 a 7 dniem od momentu pojawienia się gorączki – bez względu na rodzaj chemioterapii indukującej.

Próbie interpretacji tego parametru oparto pośrednio m.in. na danych dotyczących stosowania kolejnych linii terapii przeciwdrobnoustrojowej. Zgodnie z rekomendacjami ECIL-3 terapię przeciwgrzybiczą zwykle rozpoczynano u pacjentów z gorączką neutropeniczną trwającą ponad 72 godziny pomimo stosowania szerokospektralnej antybiotykoterapii [156,255]. Czas ten zatem korelował z momentem, w którym najczęściej obserwowano normalizację temperatury ciała. W ramach pracy doktorskiej ten typ leczenia stosowano niemal u połowy wszystkich pacjentów (43.2%) poddanych analizie. W ramach PALG AML 1999 odsetek wszystkich pacjentów, u których wdrożono terapię przeciwgrzybiczą wyniósł 39.8% [144]. Również wyniki przedstawione przez autorów zagranicznych w odniesieniu do tego parametru pokrywają się z danymi dotyczącymi pacjentów leczonych w krakowskim ośrodku [17,18,38,96,122]. Analogicznie kolejnym

parametrem, który może służyć jako odniesienie do oszacowania czasu potrzebnego do normalizacji temperatury ciała jest długość trwania bakteriemii. Meidani i wsp. czas trwania gorączki u pacjentów z bakteriecią oszacowali na 40 godzin, co prawdopodobnie korelowało z negatywizacją posiewów krwi [164]. W grupie analizowanej w ramach pracy doktorskiej negatywizacja tych posiewów wypadła najczęściej pomiędzy 4 a 7 dniem. Wynik ten najprawdopodobniej nie odzwierciedlał stanu faktycznego, gdyż po stwierdzeniu patogenu we krwi kontrolne posiewy były wykonywane w różnych odstępach czasu, a nie regularnie (np. co 12 godzin), co mogło przyczynić się do ustalenia dokładnego momentu ustąpienia bakteriemii. Przekładając zatem wyniki dotyczące charakterystyki leczenia przeciwwgrzybiczego oraz długości trwania bakteriemii na czas, po którym temperatura ciała u pacjentów ulegała normalizacji, można pośrednio stwierdzić, że dane uzyskane w badaniu korelują z danymi przedstawionymi przez innych autorów.

Stanowisko EORTC oraz ASCO z 2006 roku w odniesieniu do wykorzystania czynników wzrostu kolonii granulocytarnej w trakcie chemioterapii chorych z chorobami nowotworowymi zaleca stosowanie ich w profilaktyce pierwotnej u tych pacjentów, u których ryzyko gorączki neutropenicznej szacuje się na >20% [225]. Jednocześnie Pabst oraz Usuki zgodnie uznają, że G-CSF może być zastosowany u pacjentów z ostrą białaczką szpikową w trakcie hospitalizacji związanej z podawaniem chemioterapii indukującej [180, 240,242]. Jednak użycie G-CSF jako czynnika stymulującego komórki białaczkowe w ramach pierwszego cyklu chemioterapii indukującej w grupie pacjentów z AML nie jest rekomendowane. Wydaje się, że największe korzyści z zastosowania go u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową mogą mieć chorzy >55 roku życia. [14,40,52,53, 62,81,180,225,230].

W przeprowadzonym badaniu w trakcie hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii indukującej w przebiegu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej czynnik wzrostu kolonii granulocytarnej zastosowano u ponad połowy (64.1%) pacjentów, przy czym najczęściej stosowano go u chorych leczonych wg schematu DA i DAF. Interesującym wydaje się fakt, że w odniesieniu do całej populacji objętej programem PALG AML 1/2004, która liczyła 652 pacjentów, częstość podawania G-CSF we wszystkich grupach terapeutycznych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Hematologii SU w Krakowie była ponad 10-krotnie wyższa [105]. Istotne różnice w częstości stosowania czynników wzrostu kolonii granulocytarnej obserwowano również w odniesieniu do pacjentów poddanych

analizie w ramach pracy doktorskiej oraz pacjentów leczonych w ramach protokołu PALG AML 1999, gdzie G-CSF stosowano ponad 2 razy rzadziej zarówno w grupie chorych leczonych schematem DA jak i DAC [144].

Pomimo wytycznych określonych tymi samymi protokołami terapeutycznymi zaznacza się odmienność pomiędzy poszczególnymi ośrodkami prowadzącymi leczenie indukujące pacjentów z AML. Wprawdzie rutynowe stosowanie czynników wzrostu pobudzających kolonie granulocytów w leczeniu gorączki neutropenicznej nie jest zalecane (IDSA 2002), to w Klinice Hematologii SU w Krakowie, decydując się na znacznie częstsze sięganie po ten wariant leczenia wspomagającego, bazowano m.in. na doniesieniach Nakagaw'y z 2009 roku, w których wykazano, że podanie G-CSF w grupie pacjentów z nowotworami złośliwymi istotnie skracало okres trwania neutropenii, a w następstwie tego czas hospitalizacji pacjentów po chemioterapii [169]. Procedura ta redukowała jednocześnie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej infekcji, choć w tej ostatniej kwestii wyniki dotychczasowych obserwacji są niejednoznaczne. Podanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnej nie miało jednak wpływu na prawdopodobieństwo uzyskania remisji, długość jej trwania i całkowite przeżycie. Wyniki te są analogiczne do opublikowanych ponad 10 lat wcześniej przez zespoły badawcze Donnelly'ego, Lew'a, Phillips'a, Bokemeyer'a oraz Fossa [15,54,74,150,188].

Suplementacja immunoglobulin jako metoda terapeutyczna stosowana zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu infekcji o ciężkim przebiegu u chorych z ostrymi białaczkami nie ma jednoznacznej rekomendacji. W literaturze niewiele jest doniesień opisujących ten typ postępowania w wyżej wymienionej grupie pacjentów, a znamienna większość publikacji dotyczy chorych z przewlekłymi limfoproliferacjami [47,76,176,228]. W tej ostatniej grupie chorób rozrostowych standardowo immunoglobuliny podaje się w jednorazowej dawce wynoszącej 0.5 grama/kilogram masy ciała, niemniej podobną skuteczność wykazano również przy użyciu dwukrotnie niższych dawek [78].

U siedmiu pacjentów (7.6%) z grupy objętej niniejszą analizą w trakcie hospitalizacji zdecydowano o dożylniej suplementacji immunoglobulin. U każdego z nich obserwowano ciężką manifestacją zakażenia; u 4 stwierdzono zapalenie układu oddechowego, u 2 zapalenie przewodu pokarmowego, a u 1 doszło do wystąpienia wstrząsu septycznego. Substytucja immunoglobulin w każdym przypadku obejmowała jednorazowe podanie preparatu Sandoglobulin P w dawce 0.5 g/kg masy ciała i była zgodna z charakterystyką

produktu tj. leczenie ciężkich zakażeń bakteryjnych i wirusowych w skojarzeniu z leczeniem przeciwdrobnoustrojowym [171].

Diagnostyka obrazowa to, obok monitorowania wskaźników biochemicznych, parametrów mikrobiologicznych i regularnie przeprowadzanego, wnikliwego badania fizykalnego z dokładną oceną funkcji życiowych, jeden z najważniejszych parametrów monitorowania przebiegu procesu zapalnego w okresie neutropenii. W badanej grupie chorych taka infekcja układu oddechowego wystąpiła u 1/3 pacjentów i dotyczyła w większości chorych otrzymujących trójlekową chemioterapię indukującą z kładrybiną. Wytyczne IDSA rekomendują wykonanie u takich pacjentów RTG klatki (AIII), a gdy istnieją przesłanki do pogłębienia diagnostyki obrazowej monitorowanie infekcji może być poszerzone o badania o wyższej czułości tj. badanie tomografii komputerowej (w tym HRCT), rezonansu magnetycznego oraz USG [75].

Istotne klinicznie zmiany w badaniach obrazowych stwierdzono łącznie u 30 pacjentów objętych analizą, co potwierdza zasadność stosowania tej metody w monitorowaniu procesu zapalnego. Obserwowane zmiany naciekowe w przeważającej większości były manifestacją zapalenia dolnych dróg oddechowych. Najczęściej ich obecność stwierdzano w grupie pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DAC (dotyczyły ponad połowy pacjentów w tej grupie, u których wystąpiła gorączka); jednocześnie analogiczne zmiany wystąpiły jedynie co piątego gorączkującego pacjenta poddanego chemioterapii trójlekowej z fludarabiną (21.43%). Rezolucja zmian w kontrolnych badaniach obrazowych najczęściej obserwowana była pomiędzy 4 a 7 dniem od ich pierwotnego wykrycia, niemniej znaczny odsetek zmian naciekowych utrzymywał się powyżej tygodnia.

Stan zapalny tkanki płucnej stwierdzany u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego poddawanych intensywnym schematom chemioterapii stanowi często bardzo poważne powikłanie. Odzwierciedleniem tego stwierdzenia był fakt, iż u 5 pacjentów - w tym 2 poddanych chemioterapii DA i 3, którzy otrzymali dodatkowo kładrybinę - mimo stosowanego leczenia zmiany obrazowe nie uległy rezolucji.

W porównaniu z wynikami innych autorów zmiany obrazowe w przebiegu zapalenia dolnych dróg oddechowych stwierdzono częściej w badanej grupie chorych (32% vs 25.8% wszystkich pacjentów), w przypadku obydwu populacji obserwacje te dotyczyły głównie pacjentów poddanych chemioterapii trójlekowej z kładrybiną [144]. Analogiczne obserwacje

u chorych z ostrą białaczką szpikową prowadzono w grupach badawczych w ramach chemioterapii indukującej DA z VP-16, oraz wg klasycznego schematu DA [102,265]. W obydwu przypadkach częstość epizodów zapalenia płuc wyniósł 28%. Podobne wyniki uzyskali Gupta i O'Brien, przy czym ta ostatnia analiza objęła także pacjentów z innymi chorobami rozrostowymi (około 27% pacjentów ze stwierdzonymi zmianami obrazowymi w tkance płucnej) [96,176].

Uzyskane wyniki mogą świadczyć o tym, że sam fakt poddania pacjenta intensywnej chemioterapii, której następstwem jest głęboka, długotrwała neutropenia stanowi nadrzędny czynnik ryzyka pojawienia się zmian zapalnych w tkance płucnej [2], a zastosowanie kladrybiny - być może poprzez jej niektóre, unikalne właściwości, które nie są jednocześnie wspólne dla innych leków cytostatycznych z grupy analogów purynowych - dodatkowo predysponuje do ich wystąpienia jak i nasila ich przebieg.

Zaburzenia przewodu pokarmowego są także częstym powikłaniem towarzyszącym leczeniu chorób rozrostowych krwi z użyciem chemio- i/lub radioterapii. Najczęściej występujące i najbardziej uciążliwe, z punktu widzenia pacjenta, zaburzenia to zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz żołądka i jelit, a także nudności i wymioty. Zapalenia objawiają się między innymi bolesnymi owrzodzeniami błony śluzowej, krwawieniami, zaburzeniami połykania, biegunką oraz miejscowymi i ogólnoustrojowymi zakażeniami, a w stopniu zaawansowanym uniemożliwiają przyjmowanie pokarmów i płynów doustnie, i są powodem przedłużenia czasu hospitalizacji.

Zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego występują u 5–15% chorych po zastosowaniu standardowej chemioterapii, natomiast istotnie częściej występują w przypadku zastosowania chemioterapii szczególnie toksycznej dla błony śluzowej przewodu pokarmowego (5-fluorouracyl lub metotreksat), po której OM/GIM występuje u 20–60% chorych. [28,31,41,90,118,129,166,167,174, 209].

Do cytostatyków szczególnie toksycznych dla błony śluzowej przewodu pokarmowego należą antagoniści kwasu foliowego (metotreksat, edotreksat), antracykliny (idarubicyna, daunorubicyna, doksorubicyna), analogi pirymidyny (5-fluorouracyl i jego prolek — kapecytabina, arabinozyd cytozyny), alkilujące (duże dawki melfalanu, busulfanu, cyklofosfamidu), cisplatyna i karboplatyna, inhibitory topoizomerazy II (etopozyd, irinotekan), analogi puryn (fludarabina, kladrybina, 6-merkaptopuryna, 6--tioguanina). Większość tych leków dociera do błony śluzowej przez naczynia krwionośne, zaś

metotreksat i etopozyd są wydzielane także do śliny i bezpośrednio niszczą błonę śluzową [143,174].

W niniejszych badaniach stan zapalny przewodu pokarmowego stwierdzono łącznie u 8 pacjentów z całej analizowanej populacji. Wszyscy należeli do grupy, w której stosowano „standardowy” schemat chemioterapii DA. Sumarycznie, u co 4 pacjenta objętego tym postępowaniem leczniczym w trakcie lub po chemioterapii indukującej wystąpiły cechy stanu zapalnego przewodu pokarmowego. W badaniu PALG AML 1999, jak i w całej populacji objętej protokołem PALG AML 1/2004 zapalenie przewodu pokarmowego stwierdzono u pacjentów leczonych wg wszystkich schematów leczniczych, a ich odsetek wyniósł 8% i 6% u pacjentów otrzymujących odpowiednio leczenie standardowe i z dodaniem kladrybiny (ciężki przebieg zapalenia stwierdzono u 3.5% pacjentów leczonych schematem DA i 3% otrzymujących chemioterapię DAC). Analiza chorych leczonych zgodnie z protokołem PALG AML 1/2004 przeprowadzona we wszystkich ośrodkach hematologicznych wykazała, że powikłanie jakim była ciężka biegunka dotyczyło praktycznie identycznego odsetka pacjentów (15-16%) bez względu na schemat leczenia, któremu byli poddani pacjenci z ostrą białaczką (DA vs DAC vs DAF) [105,144].

Dane literaturowe mówią o porównywalnym odsetku pacjentów z zapaleniem przewodu pokarmowego w trakcie intensywnej chemioterapii, które przeprowadzone u pacjentów z chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego w latach 1991-1996 oraz 2006-2010 dały wynik odpowiednio 4% i 5% [94]. Odmienne do tych danych są wyniki badań przedstawione przez innych autorów, w których stan zapalny przewodu pokarmowego rozpoznawano około 5 razy częściej, bo aż u 19.4% objętych badaniem pacjentów [96]. Próbując wyjaśnić różnice w wynikach uzyskanych przez poszczególne zespoły badawcze należy prawdopodobnie odnieść je do poszczególnych elementów schematów chemioterapii. W tym kontekście na uwagę zasługuje cytarabina, będąca obok daunorubicyny główną składową schematu DA „3+ 7”, uznawanego za złoty standard chemioterapii indukującej w AML od 1982 roku, a która znalazła się w grupie cytostatyków najsilniej wpływających na śluzówkę przewodu pokarmowego [57]. Cytarabina stanowi bardzo skuteczny w stosunku do komórek blastycznych czynnik terapeutyczny, z drugiej jednak strony długotrwały wlew (w trakcie cyklu indukującego ok 168 godzin ciągłej infuzji) może skutkować wysoką toksycznością również wobec prawidłowych tkanek, szczególnie tych, w których dokonują się częste podziały komórkowe. Dlatego w trakcie stosowania tego cytostatyku obserwuje się szerokie spectrum działań niepożądanych począwszy od gorączki podczas wlewu, poprzez zapalenie spojówek, wykwity alergiczne najczęściej o typie pokrzywki lub rumienia, aż do

neurotoksyczności i zapalenia błony śluzowej jelit [28,118,166]. To ostatnie powikłanie zwykle dotyczy jelita krętego (ileotyphlitis), kątnicy i okrężnicy, o czym niezależnie w swoich doniesieniach pisali Gorschluter oraz Mower [90,167].

Zapalenie jelit wśród pacjentów z neutropenią zwykle manifestuje się triadą objawów: bólem brzucha, gorączką i biegunką, a w badaniach obrazowych pogrubieniem ściany jelita ≥ 4 mm. Istnieją doniesienia w których wykazano, iż wcześniejsze zastosowanie arabinozydu cytozyny oraz stwierdzenie pogrubienia ściany jelita w badaniach obrazowych o co najmniej 10 mm istotnie pogarszają rokowanie i zwiększają ryzyko zgonu z powodu tego powikłania [32]. Niezwykle istotnym wydaje się odniesienie tych obserwacji w stosunku do drugiej składowej schematu „3+7” – daunorubicyny. Ocena toksyczności prowadzona w trakcie leczenia pacjentów z AML protokołami: EORTC 8A/8B, EORTC/GIMEMA AML 10, EORTC/GIMEMA AML 13, GIMEMA ELDERY AML, DATE oraz ICE dotycząca ściśle przewodu pokarmowego nie wykazała istotnych różnic w zakresie tego parametru w odniesieniu do poszczególnych preparatów antracyklin [28].

Zwraca się także uwagę na fakt, że zarówno wdrożenie antybiotykoterapii profilaktycznej, jej rodzaj, wreszcie spektrum mikroorganizmów stanowiących wyjściową florę jelitową pacjentów mogą mieć wpływ na częstość występowania zapalenia błony śluzowej jelit u pacjentów ze złośliwymi chorobami rozrostowymi poddawanych intensywnej chemioterapii [96,257].

Zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego towarzyszące chemioterapii mają istotne następstwa kliniczne, a jego objawy są najbardziej uciążliwym powikłaniem leczenia, zdecydowanie negatywnie wpływającym na jakość życia chorych, dlatego zasadne wydaje się poszukiwanie skutecznych metod ich profilaktyki i leczenia. Opieka nad pacjentem zapaleniem jelita jest wieloczynnikowa. Obejmuje ona prawidłowe nawadnianie pacjenta, zastosowanie szerokospektralnej terapię przeciwdrobnoustrojową, zahamowanie wydzielania peptydów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych oraz włączenie żywienia pozajelitowego.

Ten typ postępowania terapeutycznego zastosowano w przypadku 4 pacjentów należących do analizowanej populacji. W każdym przypadku wskazaniem do włączenia żywienia pozajelitowego był ciężki stan zapalny przewodu pokarmowego, przy czym dwukrotnie jego główną manifestacją była podniedrożność porażenna jelit, natomiast wśród pozostałych pacjentów przebiegał on z masywną biegunką. Żywienie pozajelitowe prowadzone było w systemie all-in-one (1 worek), a odbywał się przez CVC wprowadzony do żyły centralnej.

Ostre uszkodzenie nerek (acute kidney injury, AKI) definiowane jako zespół objawów klinicznych wtórnych do nagłego upośledzenia czynności nerek należy do częstych powikłań w trakcie chemioterapii. Najczęstsze przyczyny tego stanu obejmują narażenia cewek nerkowych na czynniki toksyczne oraz upośledzenie przepływu krwi. Poszczególne stadia ostrego uszkodzenia nerek klasyfikowane były zgodnie z kryteriami wg Acute Kidney Injury Network (AKIN) opartymi na wielkości diurezy godzinowej oraz dynamice wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy [148].

Tab.31 Klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek wg Acute Kidney Injury Network (AKIN)

Stadium	Kryterium kreatyninemii	Kryterium diurezy
1	Wzrost o ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/l}$) lub wzrost 1.5-2x w stosunku do stężenia wyjściowego	<0.5 ml/kg/godz przez ponad 6 godzin
2	Wzrost 2-3x w stosunku do stężenia wyjściowego	<0.5 ml/kg/godz. przez ponad 12 godzin
3	Wzrost >3x stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatyninemia ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/l}$) z ostrym wzrostem o ≥ 0.5 mg/dl (≥ 44 $\mu\text{mol/l}$)	<0.3 ml/kg/godz. przez 24 godziny lub bezmocz przez 12 godzin

Jednocześnie warunkiem koniecznym w definiowaniu poszczególnych stadiów ostrego uszkodzenia nerek było wyrównanie wolemii oraz wykluczenie przeszkód w odpływie moczu. Natomiast stadium 3 rozpoznawane było bez względu na kryteria kreatyninemii i diurezy, jeśli stosowano jest leczenie nerkozastępcze.

W badanej grupie chorych AKI stwierdzono u 14 (17%) pacjentów, u których wystąpiła gorączka, w tym 5 - leczonych wg schematu DA, a 9 którzy otrzymali chemioterapię z analogami puryn: odpowiednio 6 z kladrybiną i 3 z fludarabiną. Dane literaturowe uwzględniające wszystkich chorych leczonych w trybie stacjonarnym mówią o częstości występowania tego powikłania na poziomie od 7-17%. [111]. Bardzo często podział ostrego uszkodzenia nerek dokonywany jest w oparciu o patogenezę i obejmuje AKI zanerkowe, nerkowe (mięszkowe) i przednerkowe. Te ostatnie najczęściej spowodowane są spadkiem ciśnienia tętniczego wtórnym do zmniejszenia rzutu serca lub efektywnej objętości krwi krążącej, co ostatecznie prowadzi do skurczu naczyń wewnątrznerkowych, zmniejszenia dopływu krwi do kłębuszka nerkowego oraz redukcji przesączania kłębuszkowego. Często ten rodzaj ostrego uszkodzenia nerek występuje w przebiegu ciężkich powikłań infekcyjnych w trakcie neutropenii.

U 6 pacjentów należących do badanej populacji stwierdzono cechy ciężkiej sepsy, charakteryzującej się dodatkowo spadkiem ciśnienia tętniczego opornym na suplementację należnej ilości płynów, a w konsekwencji wymagającej podawania leków obkurczających naczynia krwionośne. Grupę tę - spełniającą kryteria wstrząsu septycznego - stanowili po jednym chorym leczonym schematami DA i DAF oraz 4 pacjentów poddanych chemioterapii indukującej z dodaniem kladrybiny. Podobna częstość występowania tego powikłania była obserwowana wśród pacjentów leczonych w ramach programu PALG AML 1999 jak i chorych prowadzonych w ośrodkach zagranicznych [112,208].

W okresie neutropenii działania prewencyjne odgrywają kluczową rolę w procesie minimalizacji narażenia na powikłania infekcyjne, a zapobieganie zakażeniom powinno odbywać się na różnych płaszczyznach. Standardowe środki ostrożności powinny być przestrzegane wobec wszystkich pacjentów, jednak pacjenci z objawowym zakażeniem powinni podlegać izolacji, a jej stopień zależeć powinien zarówno od rodzaju zakażenia jak i patogenu chorobotwórczego (rekomenacja AIII) [75]. Wg IDSA zapewnienie izolowanych pomieszczeń (pokoje 1-osobowych) z filtrami HEPA oraz stałą wymianą powietrza (>12x/godzinę). Dotyczy pacjentów poddawanych procedurom wysokodawkowanej chemioterapii. Niemniej poszerzenie tych wskazań o pacjentów poddawanych chemioterapii indukującej w przebiegu ostrych białaczek wydaje się być postępowaniem racjonalnym [75,132]. Jednocześnie w pokojach pacjentów z neutropenią nie jest wskazane przechowywanie zarówno żywych jak i suszonych roślin (rekomenacja BIII), ze względu na obecność w ziemi w donicach licznych drobnoustrojów w tym *Aspergillus* i *Fusarium* [162]. W ramach profilaktyki środowiskowej personel medyczny i osoby odwiedzające powinny być wyposażone w maski, fartuchy i rękawiczki, a także w ramach procedur mających na celu zapobieganie transmisji chorób wirusowych powinni być poddawani corocznym szczepieniom przeciwwirusowym przeciw grypie [75,89]. Jednak wyniki badań przedstawione na łamach Infectious Diseases Society of America właściwą higienę rąk stawia jako najbardziej efektywny sposób zapobiegania przenoszenia zakażeń wewnątrzszpitalnych (rekomenacja AII) [75,101,157]. W okresie wzrostu zachorowań na infekcje przenoszone drogą kropelkową ograniczać się powinno także możliwość odwiedzin. Również dieta pacjentów z neutropenią to kolejny istotny element prewencji powikłań infekcyjnych. Pacjenci w okresie neutropenii powinni otrzymywać specjalną dietę,

pozbawioną surowych produktów, a potrawy powinny być uprzednio pasteryzowane. Mimo, że skuteczność tego sposobu postępowania w odniesieniu do zmniejszenia częstości infekcji nie została jednoznacznie udokumentowana, to jednak brak jest wystarczającej liczby doniesień naukowych, żeby można było rekomendować postępowanie bardziej liberalne [82].

W trakcie długiego procesu terapeutycznego choroby podstawowej występują zaburzenia jakościowe i ilościowe fizjologicznej flory szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego i błon śluzowych pacjenta. Stan immunosupresji oraz toksyczne uszkodzenia błon śluzowych wywołanych agresywną chemioterapią predysponują chorych onkologicznych do występowania w ich organizmie zjawiska translokacji, co czyni przewód pokarmowy bardzo istotnym źródłem oraz wrotami zakażeń endogennych [59,61]. Niektórzy badacze w analizie posocznicy wskazują na układ moczowo-płciowy oraz przewód pokarmowy jako najczęstsze potencjalne wrota zakażenia [234]. W kolejnym doniesieniu dotyczącym poszukiwania innych niż cewnik centralny wrot zakażenia autorzy wykazali, iż kolonizacja cewnika może odbywać się nie tylko przez skórę, ale również drogą wstępującą. Szczególnie w grupie chorych onkologicznych w przypadku bakteriemii wywołanych przez gronkowce koagulazoujemne (CONS) to właśnie błony śluzowe przewodu pokarmowego są głównymi wrotami inwazji tych patogenów, skąd w wyniku translokacji bakterie przedostają się do krążenia systemowego. Natomiast szczepy skórne są najczęstszą przyczyną zanieczyszczenia materiału, choć nie można też wykluczać skóry jako potencjalnego źródła czynnika etiologicznego zakażenia [39,100].

W postępowaniu z chorymi w trakcie neutropenii w zapewnieniu integralności naturalnych barier ochronnych organizmu, a więc przede wszystkim skóry i błon śluzowych, które mogą stanowić potencjalne wrota infekcji niezwykle istotne są działania profilaktyczne. Priorytetem jest przestrzeganie zasad prawidłowego utrzymania higieny jamy ustnej (płukanie 4-6/dobę sterylną wodą, solą fizjologiczną lub roztworami dwuwęglanów, szczotkowanie zębów minimum 2x/dziennie, z opcjonalnym użyciem pasty do zębów oraz nici dentystycznych). W celu zminimalizowania ryzyka mechanicznego uszkodzenia błony śluzowej, mikrourazów jamy ustnej przez aparaty i elementy ortodontyczne powinny być one usuwane w trakcie trwania neutropenii oraz w przypadku obecności zmian zapalnych do momentu ich rezolucji. Ponadto użycie termometrów rectalnych, czopków doodbytniczych, enem/lewatyw oraz badanie przezodbytnicze stanowią przeciwwskazanie u pacjentów z neutropenią [75,170].

W ramach profilaktyki zapalenia błony śluzowej jelit u pacjentów z neutropenią w przebiegu chemioterapii przeciwnowotworowej zasadnym się wydaje opracowanie przez oddziały hematologiczne działań mających na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia i ciężkości przebiegu stanu zapalnego błony śluzowej jelita. Zalecenia te powinny bazować na ogólnych wytycznych IDSA obejmujących minimalizację narażenia na powikłania infekcyjne w tej grupie pacjentów oraz zaleceniach MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)/International Society for Oral Oncology) dotyczących postępowania w przypadku zapalenia śluzówki przewodu pokarmowego [166,170].

W profilaktyce zapalenia błony śluzowej jelit zaleca się stosowanie ranitydyny lub omeprazolu (AII), a dożylne podawanie glutaminy nie jest rekomendowane (CIII) [75,170]. Duże nadzieje związane są z zastosowaniem paliferminy. To właśnie zatwierdzenie tego leku przez FDA było przyczyną uaktualnienia zaleceń MASCC/ISOO/ESMO – głównie w odniesieniu do zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. W tym przypadku rekomendacja (IA) obejmuje pacjentów powyżej 18 roku życia z chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego poddawanych chemio i/lub radioterapii mieloablacyjnej i auto-SCT [75]. Opierając się na charakterystyce aktywności biologicznej paliferminy oraz wynikach badań prowadzonych przez Johansson'a, gdzie dowiedziono redukcję przepuszczalności ściany jelita cienkiego, można rozważyć wykorzystanie tego leku również wśród pacjentów z ostrymi białaczkami poddawanych chemioterapii o dużym ryzyku powikłań jelitowych, a więc obejmujących schematy chemioterapii indukującej w przebiegu AML [118]. Palifermina bowiem – będąc rekombinowanym, ludzkim czynnikiem wzrostu keratynocytów 1 (KGF-1, keratinocyte growth factor 1) - poprzez wiązanie się z receptorami keratynocytów, fibroblastów oraz komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego stymuluje ich proliferację i różnicowanie. Dodatkowo poprzez regulację procesu apoptozy, aktywację enzymów antyoksydacyjnych, modulację uwalniania cytokin prozapalnych pełni ona funkcje cytoprotekcyjne. W fazie badań klinicznych pozostają m.in. velafermina oraz repifermina. Natomiast obok caphosolu – zawierającego jony fosforowe i wapniowe mające istotne znaczenie jako składniki budulcowe, bufor i kofaktory procesów regeneracyjnych w tkankach – który ma ugruntowaną pozycję w zapobieganiu i łagodzeniu objawów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, w tym ostatnim wskazaniu w zakresie badań klinicznych pozostaje mitogen ATL-104 oraz antyoksydant RK0202 [170].

U pacjentów z neutropenią, u których istnieją wskazania do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego z powodu powikłań w przebiegu zapalenia jelit (martwica, perforacja,

masywne krwawienie odporne na leczenie zachowawcze, niedrożność) powinno ono być przeprowadzone niezwłocznie jako postępowanie ratujące życie [41]. Leczenie zachowawcze w zapaleniu jelit w przebiegu neutropenii obejmuje obok szerokospektralnej terapii przeciwdrobnoustrojowej, wyrównanie zaburzeń krzepnięcia, żywienie pozajelitowe, wyrównanie gospodarki wodno-elektrolitowej, zahamowanie wydzielania gruczołów egzokrynych oraz stosowanie G-CSF [28, 31, 170].

W niniejszych badaniach skuteczność profilaktyki skutkowałą stosunkowo niskim odsetkiem pacjentów z cechami zapalenia układu pokarmowego i dotyczyła tylko chorych, którzy otrzymali chemioterapię DA.

Wśród pacjentów oddziałów onkologicznych bardzo istotną składową postępowania mającego na celu zminimalizowanie prawdopodobieństwa załamania hemostazy metabolicznej jest stosowanie żywienia pozajelitowego. Najczęstsze wskazania do prowadzenia tego typu postępowania terapeutycznego obejmują brak możliwości do zapewnienia należytej podaży energii drogą enteralną lub przeciwwskazania do prowadzenia żywienia dojelitowego. W populacji pacjentów objętych analizą decyzja o włączeniu żywienia pozajelitowego była spowodowana stanem zapalnym przewodu pokarmowego, niedrożnością/podniedrożnością porażoną jelit, ciężką biegunką, uporczywymi wymiotami, zaburzeniem funkcji/czynności błony śluzowej jelit oraz brakiem możliwości wdrożenia diety dojelitowej pokrywającej $\geq 60\%$ zapotrzebowania białkowo-energetycznego w ciągu kolejnych 6 dni. W przypadku pacjentów z chorobami rozrostowymi układu hematopoetycznego często obserwujemy spadek masy ciała oraz stężenia białek w surowicy, a także zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Ma to związek z przejściem organizmu w fazę katabolizmu. Za przyczynę tego stanu odpowiada wiele składowych, wśród których najważniejsze to biologia choroby zasadniczej, stosowane leczenie cytostatyczne oraz niedostateczna podaż białka i substancji energetycznych. Należy pamiętać, że sytuacje stresowe mogą znamienne zwiększyć zapotrzebowanie energetyczne pacjenta nawet o 100% (sam wzrost temperatury ciała powoduje wzrost wydatku energetycznego o 10-15% na każdy stopień Celsjusza). Jednocześnie niektóre życiowo ważne narządy (mózg) i tkanki (erytrocyty, szpik kostny, tkanka limfatyczna, ziarnina) w stanie stresu pozyskują energię wyłącznie w wyniku metabolizmu glukozy. Minimalna dobowo podaż tego „substratu energetycznego” to około 200g., przy czym dla organizmu we wspomnianym stanie stresu główny substrat glukoneogenezy stanowią aminokwasy. Dlatego do wyprodukowania 200g glukozy organizm zużywa około 200g aminokwasów, co przekłada się na około 600g masy

mięśniowej. Oprócz zapewnienia podstawowego stanu energetycznego tkanka mięśniowa ulega dodatkowo rozpadowi na potrzeby syntezy białek ostrej fazy i innych składowych układu odpornościowego. Tak więc, przy nieodpowiedniej suplementacji składników odżywczych, pacjent w przebiegu ciężkiego zakażenia w przeciągu 24 godzin może stracić nawet kilogram tkanki mięśniowej. Żywienie pozajelitowe u pacjentów objętych badaniem prowadzone było w systemie all-in-one, a jego podaż zawsze odbywała się przez CVC wprowadzony do żył centralnych [136].

Analizując przebieg leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową najczęściej objawy zakażenia występowały w grupie pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DA i DAC. Porównywalne wyniki dotyczące częstości występowania objawowych infekcji w analogicznych grupach leczniczych uzyskano w badaniu PALG AML 1999 oraz w innych ośrodkach objętych protokołem PALG AML 1/2004 [105, 144].

W przypadku znamiennej większości pacjentów (82.14%) w wyniku zastosowanego postępowania terapeutycznego objawy kliniczne zakażenia ustępowały i miało to zwykle miejsce po 7 dniach od wdrożenia leczenia przyczynowego. Po tym okresie stwierdzono rezolucję zmian u niemal 40% pacjentów, przy czym grupa ta obejmowała przede wszystkim zmiany zapalne w obrębie tkanki płucnej i przewodu pokarmowego. U 18 spośród 56 analizowanych chorych ustąpienie objawów obserwowano między 4 a 7 dniem od pojawienia się gorączki/objawów zakażenia, co stanowiło niespełna 1/3 wszystkich zaobserwowanych nieprawidłowości. W tej ostatniej grupie dominowały epizody bakteriemii. Warto zaznaczyć, że wśród chorych z ostrymi chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego niepowodzenia lecznicze, a w konsekwencji brak ustąpienia objawów klinicznych zakażenia zwykle wynikał z niewydolności mechanizmów obronnych gospodarza i nieskuteczności postępowania terapeutycznego. Ta korelacja zdarzeń zwykle prowadziła do zgonu pacjenta. W badanej populacji z powodu powikłań infekcyjnych zmarło 6 pacjentów z zakażeniem objawowym.

Dokonując porównania wyników uzyskanych w poszczególnych ramionach leczniczych na uwagę zasługuje fakt, iż najszybciej tj. w pierwszych trzech dniach od wdrożenia leczenia przyczynowego, objawy zakażenia ustąpiły u ponad 30% pacjentów leczonych wg schematu DAF, którzy stanowili istotną większość (83.33%) wszystkich chorych z klinicznymi objawami zakażenia. W grupie tej stwierdzono również najwięcej epizodów bakteriemii (7 z 11), najmniej infekcji manifestujących się poważnymi zaburzeniami w obrębie układu oddechowego oraz żadnego epizodu stanu zapalnego jelit. W

tak krótkim czasie tj. obejmującym pierwsze 72 godziny od pierwszej manifestacji zakażenia, analogiczna sytuacja miała miejsce jedynie u 5% pacjentów leczonych bez analogu purynowego w chemioterapii indukującej, oraz w żadnym przypadku wśród pacjentów leczonych wg schematu DAC.

Wyniki uzyskane w grupie pacjentów poddanych chemioterapii wg schematu DAF korelują z podsumowaniem II fazy badania PALG AML 1/2003, w ramach którego potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fludarabiny jako składowej schematów terapeutycznych w grupie chorych z oporną/nawrotową postacią AML [106]. Należy również dodać, że wśród objawowych zakażeń w analizowanej populacji chorych dominowały zapalenie płuc, bakteriemia oraz zapalenie przewodu pokarmowego, czyli nieprawidłowości o zupełnie odmiennej charakterystyce przebiegu. Zarówno normalizacja temperatury ciała jak i negatywizacja posiewów krwi następowały najczęściej w trakcie pierwszego tygodnia (miedzy 4-7 dniem) od początku objawów infekcji/od stwierdzenia bakteriemii, natomiast czas potrzebny do rezolucji zmian naciekowych w tkance płucnej był dłuższy (>7 dni). Istnieją doniesienia niezależnych grup badawczych, które uzyskały podobne wyniki w odniesieniu do czasu trwania stanu zapalnego błony śluzowej jelit. Niscola oraz Keefe wykazali, że nieprawidłowość ta w grupie pacjentów z chorobami nowotworowymi poddawanych chemioterapii utrzymuje się około 7 dni [129,174].

Na przestrzeni ostatnich ukazało się wiele publikacji z których wynika, że w trakcie chemioterapii indukującej umiera średnio 10-30% chorych, przy czym liczba ta ulega systematycznemu zmniejszeniu. Dowodem na to są publikacje Worth'a, Yoo czy hiszpańskiej grupy badawczej pod kierownictwem Gonzalez-Barca [88,169,261].

W przeprowadzonych badaniach spośród całej badanej grupy chorych z ostrą białaczką szpikową – 8 osób zmarło (9%), a u 6 chorych zgon był wtórny do powikłań infekcyjnych. Podobne wyniki (10% śmiertelności) uzyskano w ramach badania PALG AML 2004 [105]. Mimo, iż wyższa śmiertelność z powodu powikłań infekcyjnych obserwowana była w grupie chorych leczonych analogami puryn, to jednak zarówno w niniejszych badaniach jak i danych literaturowych nie były to różnice znamienne na tyle, by uznać, że kladrybina czy fludarabina stanowią dodatkowe ryzyko infekcyjne, choć niektóre wcześniejsze dane wskazywały na taki ich wpływ w chemioterapii przeciwnowotworowej [144,192,213].

Przyczyn tej większej liczby zgonów u chorych leczonych kladrybiną możnaby upatrywać we wpływie czasu trwania neutropenii, czynnika, który uznany jest za jeden z

najistotniejszych w przebiegu infekcji i efektywności jej leczenia. Jednak w niniejszym badaniu w tej grupie chorych neutropenia IV stopnia trwała najkrócej tj średnio 5 dni, odróżniając się tym samym od pozostałych badanych grup, a niepowodzenia terapeutyczne były wynikiem indywidualnych różnic w stanie klinicznym pacjentów oraz w różnym przebiegu ich leczenia. Inne dane literaturowe mówią też o zależności między podobnym wskaźnikiem śmiertelności wtórnej do powikłań infekcyjnych przy takich samych czasach trwania neutropenii u chorych leczonych trojlekową chemioterapią z udziałem kladrybiny [107].

W latach 1999-2000 grupa PALG pod kierownictwem prof. Hołowieckiego przeprowadziła badanie oceny tolerancji, bezpieczeństwa i skuteczności przeciwbiałaczkowej chemioterapii DAC u chorych z AML [110]. W analizie tej dokonano także oceny czasu trwania neutropenii IV stopnia, która w grupie 50 pacjentów wynosiła 18 dni, a wynik ten był podobny do opracowań innego zespołu badawczego [144]. Wiernik i wsp., dokonali analizy porównawczej standardowego cyklu chemioterapii DA „3+7” ze schematami opartymi na alternatywnych antracyklinach - idarubicynie i mitoksantronie. Wykazano w niej, że średni czas trwania neutropenii cięższej niż umiarkowanej w obydwu grupach wyniósł 23 dni, przy czym mierzony było on od początku leczenia cytostatycznego [252]. Inne opracowanie obejmujące dane z 51 programów badawczych dotyczących pacjentów z ostrą białaczką szpikową, opublikowane w 2001 przez Kimby na łamach Acta Oncologica zawiera także wyniki dotyczące toksyczności poszczególnych cykli chemioterapii [132]. Wykazano w nich, że u pacjentów otrzymujących czynniki wzrostu kolonii granulocytarnej średni czas potrzebny do uzyskania wzrostu granulocytów $>500/\mu\text{l}$ wynosił 23 dni, a w przypadku gdy odstąpiono od podawania G-CSF - 25 dni.

W przedstawionej pracy własnej odsetek pacjentów z AML, u których uzyskano odbudowę układu krwiotwórczego i normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej po zakończonej chemioterapii indukującej w każdym ramieniu terapeutycznym był podobny i wynosił około 70%. Restytucja hematopoezy (wyrażona wzrostem ANC $>500/\mu\text{l}$) w każdej grupie następowała średnio po 17 dniach od zakończenia chemioterapii. Czas ten był nieco krótszy od uzyskanego w całej populacji objętej badaniem PALG AML 1/2004 i wynosił 18.5 dnia. Różnice w odniesieniu do czasu potrzebnego na odbudowę hematopoezy w badaniach poszczególnych autorów mogą wynikać z częstości użycia G-CSF oraz dawek cytostatyków stosowanych w ramach poszczególnych protokołów leczniczych [105].

Analiza dostępnych danych dotyczących różnych schematów terapeutycznych w odniesieniu do terapii I linii w grupie pacjentów z ostrą białaczką szpikową nie wskazuje jednoznacznie, że zarówno eskalacja dawki dwóch podstawowych cytostatyków wchodzących w skład chemioterapii indukującej, ani dodanie innych cząsteczek o aktywności przeciwnowotworowej daje wyższość nad standardowym postępowaniem leczniczym w tej grupie chorych. Dowodem na to są badania prowadzone pod kierownictwem Fernandez'a, gdzie zwiększono dawki daunorubicyny do 90 mg/m², oraz prace grup badawczych ALSG, SWOG czy AMLCG, w których podejmowano próby indukcji pacjentów z AML wysokimi dawkami arabinozydu cytozyny [72,204]. Również inne protokoły badawcze, obejmujące stosowanie dodatkowych czynników hamujących rozrost nowotworowy - dające pierwotnie nadzieje na przełamanie lekooporności niektórych postaci ostrych mieloproliferacji (np. MRC AML 15 The Medical Research Council Acute Myeloid Leukaemia Trial 15) nie uzyskały silnej pozycji w leczeniu indukującym tej populacji pacjentów [23].

Głównym założeniem wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy PALG AML 1/2004 było dokonanie analizy porównawczej skuteczności terapeutycznej standardowej chemioterapii i poszerzonego o dodanie do leczenia indukującego remisje analogu purynowego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową [49,105,177,178,207]. Głównymi parametrami ocenianymi w ramach tego protokołu był odsetek uzyskanych CR i czas całkowitego przeżycia (3-letniego) w różnych ramionach terapeutycznych. Parametry te ze sobą są powiązane, bowiem w tej grupie pacjentów warunkiem nadrzędnym w osiągnięciu długotrwałego przeżycia jest uzyskanie CR w wyniku zastosowanego leczenia I linii [68,128,194]. Pacjenci w ramach PALG AML 1/2004 leczeni byli jednym z 3 cykli chemioterapii indukującej: DA, DAC oraz DAF. Wybór dotyczący rodzaju analogów purynowych oparto na poprzednich obserwacjach. Skuteczność i bezpieczeństwo fludarabiny potwierdzone zostało w badaniu II fazy z oporną/nawrotową ostrą białaczką szpikową (PALG AML 1/2003), natomiast kladrybina jako składowa chemioterapii indukującej zyskała silną pozycję w leczeniu dorosłych pacjentów z „de novo” AML po analizie wyników leczenia w ramach protokołu PALG AML 1999 [106]. Uzyskano wówczas wyniki przemawiające za statystycznie istotną wyższością schematu DAC vs DA w odniesieniu do uzyskiwanych CR (49% vs 63%, p=0.001) [107]. Ostatecznie w populacji pacjentów leczonych we wszystkich ośrodkach w ramach PALG 1/2004 stwierdzono wyższość chemioterapii DAC wyrażoną odsetkiem uzyskiwanych CR (DA/DAC/DAF : 51/62/55 (%)) oraz OS (DA/DAC/DAF : 33/45/35 (%)). W ramieniu

terapeutycznym DAC prawdopodobieństwo przeżycia 3-letniego było wyższe o 12%, a średnie przeżycie - dłuższe o 10 miesięcy w porównaniu do terapii DA. Jednocześnie dodanie fludarabiny do schematu „3+ 7” nie przyniosło podobnych korzyści, czego odzwierciedleniem były porównywalne wartości CR i OS w grupie DA oraz DAF.

Obserwacje te znalazły też potwierdzenie w wynikach leczenia przeprowadzonego u pacjentów Kliniki Hematologii SU w Krakowie. W ramach populacji badanej najwyższy odsetek CR (64.52%) stwierdzono w ramieniu z kladrybiną, przy czym w każdej z trzech badanych grup odsetek CR przekroczył 50%. Niemniej, to właśnie w ramieniu z fludarabiną najczęściej obserwowano niepowodzenia terapeutyczne – brak remisji w tej grupie dotyczył niemal 40% chorych. Różnice pomiędzy poszczególnymi grupami nie uzyskały jednak statystycznej istotności.

Badania nad użyciem analogów purynowych wskazują, że ogólne właściwości wszystkich leków należących do tej grupy są podobne [10,198,199,200]. Różnice jednak zaznaczają się w momencie dokonywania szczegółowej analizy poszczególnych mechanizmów indukowania śmierci komórki. Kladrybina stymuluje apoptozę poprzez bezpośrednie uszkodzenie mitochondriów, tym samym wykazując aktywność zarówno wobec komórek będących zarówno w fazie podziału jak i spoczynku, podczas gdy fludarabina wykorzystuje wewnętrzny szlak zależny od kaspazy-9 [83,219]. Warto ponadto zaznaczyć, że struktura chemiczna kladrybiny jest podobna do klofarabiny będącej analogiem purynowym cechującym się silną aktywnością przeciwbiałaczkową, która udowodniona została w ostatnio przeprowadzonych badaniach klinicznych [70,79,123].

Podsumowując, nowe strategie intensywnego leczenia przeciwnowotworowego w celu uzyskania remisji choroby są szansą także dla wielu pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Jednak takie agresywne leczenie często skutkuje zaburzeniami obrony komórkowej, zakłócone zostają także mechaniczne bariery obronnej przeciwko drobnoustrojom; prowadzi też często do ciężkiej i długo trwającej neutropenii. Stanowi także często przyczynę ujawnienia się dodatkowych czynników ryzyka powikłań infekcyjnych, do których należą zaburzenia funkcji neutrofilii, monocytopenia lub limfopenia, uszkodzenie śluzówki czy zaburzenia w produkcji cytokin.

W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat, charakter infekcji u pacjentów z neutropenią, uległ istotnym zmianom. Zmiany te wydają się wynikać głównie z ciągłego rozwoju antybiotykoterapii oraz w praktyce klinicznej. Dlatego intensywna chemioterapia oraz

postępujący wzrost oporności drobnoustrojów na stosowane dotychczas leki zmusza do postępowania, w którym decyzje terapeutyczne muszą być niezwykle przemyślane, weryfikowane o wyniki dodatkowych badań, z uwzględnieniem oceny czynników ryzyka oraz standardów wypracowanych przez grupy specjalistów w kraju i za granicą.

Każde tego typu badanie może służyć wielopłaszczyznowemu spojrzeniu na problem infekcji w przebiegu neutropenii w trakcie chemioterapii u pacjentów z chorobami rozrostowymi krwi i może przyczynić się do optymalizacji postępowania terapeutycznego, w którym szybka i precyzyjna diagnostyka mikrobiologiczna, optymalne leczenie oraz profilaktyka infekcyjna powinna stanowić integralną część leczenia przeciwnowotworowego.

7. WNIOSKI

1. W trakcie leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową wg wszystkich badanych schematów terapeutycznych wystąpiły powikłania infekcyjne. Różnice między badanymi grupami w częstości występowania infekcji, etiopatogenezie czy formach manifestacji zakażeń były udziałem wszystkich elementów chemioterapii indukującej. Zarówno płeć jak i wiek nie stanowiły zmiennych determinujących częstość wystąpienia gorączki. U pacjentów leczonych chemioterapią z kladrybiną gorączka występowała najrzadziej, ale też i najszybciej od zakończonej chemioterapii czy od założenia cewnika centralnego. W tej grupie chorych oraz u leczonych chemioterapią dwulekową najczęściej obserwowano współwystępowanie objawów zakażenia oraz gorączkę o nieznannej etiologii. Gorączka jako izolowany objaw infekcji najczęściej stwierdzana była wśród pacjentów poddanych chemioterapii z fludarabiną.

Bakterie gram-dodatnie stanowiły znamionną większość czynników chorobotwórczych zidentyfikowanych w trakcie trwania gorączki u pacjentów we wszystkich grupach terapeutycznych. U pacjentów otrzymujących chemioterapię indukującą wg schematu DA oraz DAC czynnikiem sprawczym gorączki były najczęściej gatunki nie stwierdzone we wstępnym badaniu mikrobiologicznym, natomiast patogeny wykryte przed wdrożeniem postępowania terapeutycznego dominowały w grupie chorych otrzymujących leczenie z użyciem drugiego analogu purynowego – fludarabiny.

Uogólnione objawy zakażenia wystąpiły u ponad połowy badanych chorych, częściej w grupie pacjentów leczonych wg schematu DA i DAC, natomiast infekcje stopnia ciężkiego obserwowane były z porównywalną częstotliwością we wszystkich ramionach terapeutycznych.

Lokalizacja infekcji była podobna w całej populacji badanej. Wyjątek stanowili pacjenci leczeni bez analogu purynowego, którzy jako jedyni rozwinęli zapalenie przewodu pokarmowego oraz chorzy otrzymujący chemioterapię z kladrybiną, gdzie stwierdzono największą liczbą epizodów zapalenia układu oddechowego.

2. Powikłania infekcyjne, które wystąpiły u chorych z ostrą białaczką szpikową w trakcie leczenia indukującego miały analogiczny przebieg niezależnie od zastosowanego schematu chemioterapii. W podobnym czasie następowała u nich negatywizacja objawów zakażenia wyrażona normalizacją temperatury, ustąpieniem objawów klinicznych oraz negatywizacją posiewów krwi. Jedynie pod względem rezolucji uprzednio stwierdzonych zmian w badaniach obrazowych badane grupy się różniły, przy czym u chorych otrzymujących terapię trójlekową z kladrybiną czas ten był najdłuższy.

Niezależnie od rodzaju chemioterapii indukującej wszyscy pacjenci otrzymali antybiotykoterapię 1 linii. Natomiast pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni wg schematu DA najczęściej wymagali wdrożenia antybiotykoterapii 2-liniowej oraz leczenia linezolidem lub glikopeptydami. Również stosowanie terapii wspomagającej z udziałem czynnika wzrostu czy immunoglobulin oraz innych rodzajów leczenia przeciwdrobnoustrojowego w tym przeciwwirusowego oraz przeciwciepłego było podobne we wszystkich grupach terapeutycznych.

3. Wszystkie zastosowane schematy chemioterapii indukującej tj. DA, DAC i DAF są skutecznym sposobem leczenia chorych z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Udział w nich analogów puryn tj. kladrybiny czy fludarabiny nie powoduje dodatkowego ryzyka powikłań infekcyjnych, a przebieg i efekty leczenia są porównywalne w odniesieniu do wszystkich schematów leczniczych.

8. PIŚMIENICTWO

1. Alcalá-Chua M.T. Infections in acute leukemia. *Philippine Journal of Microbiology and Infections Disease*. 1995; 24(1):22-27.
2. Ameri A., Koller Ch., Kantarjian H., Ravandi F., Verstovsek S., Borthakur G., Pierce S., Mattiuzzi G. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010;116:93–7.
3. Ammann R.A., Aebi C, Hirt A, Ridolfi L.A. Fever in neutropenia in children and adolescents: evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004;12(12):826-32.
4. Auner H. W., Sill H., Mulabecirovic A., Linkesch W., Krause R. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. *Annals of Hematology*. 2002; 81: 374–377.
5. Arendrup M.C., Bille J., Dannaoui E., Ruhnke M., Heussel C.P., Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(8):1030-45.
6. Barton T.D., Schuster M.G. The cause of fever following resolution of neutropenia in patients with acute leukemia. *Clinical Infectious Diseases*. 1996; 22: 1064-1068.
7. Baum H.V., Franz U., Geiss H.K. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection*. 2000;28(5):278-81.
8. Bennett J. M. Catovsky D., Danel M., Flandrin G., Galton D.A.G., Gralnick H. R., Sultan C., Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine*. 1985;103(4):620-625.
9. Bergmann O.J., Mogensen S.C., Ellermann-Eriksen S., Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission-induction therapy of patients with acute myeloid leukemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1997;15(6):2269-74.
10. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet*, 1992;340(8825):952-6.
11. Bijal D., Jeffrey E. Frontline treatment of acute myeloid leukemia: Are We Making Progress?. *Lancet*, 2009; 372-377.
12. Blijlevens N.M., Donnelly J.P., De Pauw B.E. Microbiologic consequences of new approaches to managing hematologic malignancies. *Reviews in Clinical and Experimental Hematology*. 2005;9(2):E2.
13. Blijlevens N.M., Donnelly J.P., De Pauw B.E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplantation*. 2000; 25(12):1269-78.

14. Bodey G.P., Anaissie E, Gutterman J., Vadhan-Raj S. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant treatment in neutropenic patients with bacterial and fungal infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*.1994, 13, 18-22.
15. Bokemeyer C., Kuczyk M. A., Kohne H., Einsele H., Kynast B, Schmoll H.J. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Annals of Hematology*, 1996;72(1):1-9.
16. Bow E.J. Of yeasts and hyphae: A hematologist's approach to antifungal therapy. *Hematology*. 2006; 361-367.
17. Bow E., Laverdière M., Lussier N, Rotstein C, Cheang M.S, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a metaanalysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer*. 2002;94(12):3230-46.
18. Bow E.J., Loewen R., Cheang M.S., Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clinical Infection Disease*. 1995; 21(2): 361.
19. Böhme A., Atta J., Mousset S., Ehlken B., Schlaen M., Bug G., Serve H., Hoelzer D. Antifungal management and resource use in patients with acute myeloid leukaemia after chemotherapy – retrospective analysis of changes over 3 yr in a German hospital. *European Journal of Haematology*. 2012; 88(1): 68–77.
20. Brook I., Frazier E. H. Supportive Care in Cancer, 1988;6(2):125-31.
21. Buchheidt D., Bohme A., Cornely O. A., Fotkenheuer G., Fuhr H.G., Heussel G., Junghanss C., Karthaus M., Kellner O., Kern W. V., Schiel X., Sezer O., Sodhoff T., Szelenyi H. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annales of Hematology*. 2003; 82, 2:127–132.
22. Burnett A. K.. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology*. 2012 (1);1-6.
23. Burnett A. K., Hills R. K., Milligan D., Kjeldsen L., Kell J., Russell N.H., Yin J.A., Hunter A., Goldstone A. H., Wheatley K. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(4):369-77
24. Burnett A.K., Knapper S. Targeting Treatment in AML. *Hematology*; 2007,429 434.
25. Butrym A., Zywar K., Dzieczenia J., Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. *Mikologia Lekarska*. 2011;18 (1):47-53.
26. Byrd J.C., Mrózek K., Dodge R.K., Carroll A. J., Edwards C.G., Arthur D. C., Pettenati M.J., Patil S.R., Rao K.W., Watson M.S., Koduru P.R., Moore J. O., Stone R. M., Mayer R. J., Feldman E. J., Davey F.R., Schiffer C.A., Larson R.A., Bloomfield C.D.; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). 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(13):4325-36.

27. Calvin J.E., Shanbhag S., Avery E., Kane J., Richardson D., Powell L. Adherence to evidence-based guidelines for heart failure in physicians and their patients: lessons from the Heart Failure Adherence Retention Trial (HART). *Congestive Heart Failure*. 2012;18(2):73-8.
28. Camera A., Andretta C., Villa M.R., Volpicelli M., Picardi M., Rossi M., Rinaldi C.R., Cioppa P.D., Ciancia R., Selleri C., Rotoli B. Intestinal toxicity during induction chemotherapy with cytarabine-based regimens in adult acute myeloid leukemia. *The Hematology Journal*. 2003; 4: 346–350.
29. Cannas G., Pautas C., Raffoux E., Quesnel B., de Botton S., de Revel T., Reman O., Gardin C., Elhamri M., Boissel N., Fenaux P., Michallet M., Castaigne S., Dombret H., Thomas X. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leukemia and Lymphoma*. 2012;53(6):1068-76.
30. Capdevila J.A., Planes A.M., Palomar M, Gasser I, Almirante B, Pahissa A, Crespo E, Martinez-Vazquez J.M. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 1992; 11,5:403-7.
31. Carmona-Bayonas A., Gómez J., González-Billalabeitia E., Canteras M., Navarrete A., González M. L., Vicente V., Ayala de la Peña F. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *British Journal of Cancer*. 2011;105(5):612-7.
32. Cartoni C., Dragoni F., Micozzi A., Pescarmona E., Mecarocci S., Chirletti P., Petti M.C., Meloni G., Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19: 756-761.
33. Chaberny I.F., Ruseva E., Sohr D., Buchholz S., Ganser A., Mattner F., Gastmeier P. Surveillance with successful reduction of central line-associated bloodstream infections among neutropenic patients with hematologic or oncologic malignancies. *Annales of Hematology*. 2009; 88: 907–912.
34. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J., Buchner T., Willman C. L., Estey E.H., Schiffer C.A., Doehner H., Tallman M. S., Lister T. A., Lo-Coco F., Willemze R., Biondi A., Hiddemann W., Larson R.A., Lowenberg B., Sanz M.A., Head D.R., Ohno R., Bloomfield C.D. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21:4642-4649.
35. Clark T.A., Hajjeh R.A. Recent trends in the epidemiology of invasive mycosec. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2002;15(6):569-74.
36. Clavio M., Venturino C, Pierri I, Garrone A., Miglino M., Canepa L., Balleari E., Balocco M., Michelis G.L., Ballerini F., Gobbi M. Combination of liposomal daunorubicin (DaunoXome), fludarabine, and cytarabine (FLAD) in patients with poor-risk acute leukemia. *Annals of Hematology*. 2004; 83: 696–703.
37. Coccia P.F., Altman J., Bhatia S., Borinstein S. C., Flynn J., George S., Goldsby R., Hayashi R., Huang M.S., Johnson R.H., Beaupin L.K., Link M.P., Oeffinger K.C., Orr K.M., Pappo A.S., Reed D., Spraker H.L., Thomas D.A., von Mehren M., Wechsler D.S., Whelan K.F., Zebrack B.J., Sundar H., Shead D.A. Adolescent and young adult oncology. *Clinical practice guidelines in oncology*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(9):1112-50.
38. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., Perfect J., Ullmann A.J., Walsh T. J., Helfgott D., Holowiecki J., Stockelberg D., Goh Y. T., Petrini M., Hardalo C., Suresh R., Angulo-Gonzalez D. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-59.

39. Costa S.F., Miceli M.H., Anaissie E.J. Mucosa or skin as source of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia? *Lancet Infectious Disease*. 2004; :278-86.
40. Crawford J., Dale D.C., Lyman G.H. Chemotherapy-induced neutropenia risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004; 100: 2: 228-237.
41. Cunningham S.C., Fakhry K., Bass B.L., Napolitano M. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Digestive Disease and Science*. 2005; 50: 215–220.
42. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton J. L., Bast D.J., de Azavedo J.C., Kibsey P., Fleming C., Low D. E. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(10):747-50.
43. Degos L., Wang Z.Y. All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*. 2001;20(49):7140-5.
44. Denys A. *Zakażenia szpitalne. Wybrane zagadnienia*. Wydawnictwo Wolters Kluwer, 2012, wydanie 2, 1-348.
45. Deschler B., Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006; 107; 9:2099-2107.
46. Dhaval M.R., Foon K.A. , Redner R.L., Raptis A., Agha M., Hou J.-Z., Duggal S., Luon M., Schlesselman J.J., Boyiadzis M. Fludarabine and cytarabine in patients with acute myeloid leukemia refractory to two different courses of front-line chemotherapy. *Leukemia Research*. 2011; 35,7, 885-888.
47. Dicato M., Chapel H., Gamm H., Lee M., Ries F., Marichal S., Wirth C., Griffith H., Brennan V. Use of intravenous immunoglobulin in chronic lymphocytic leukemia. A brief review. *Cancer*. 1991;68:1437-9.
48. Dignani M.C., Anaissie E. Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10,1:67-75.
49. Dillman R.O., Davis R.B., Green M.R., Weiss R.B., Gottlieb A.J., Caplan S., Kopel S., Preisler H., McIntyre O.R., Schiffer C. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1991;78(10):2520-6.
50. Dmoszyńska A. *Wielka Interna – Hematologia*. Wyd. Medical Tribune. 2011; wydanie I, 1-784.
51. Dmoszyńska A., Robak T. *Podstawy hematologii*. Wyd. Czelej. 2008; wydanie II, 1-555.
52. Dombret H. Granulocyte colony-stimulating factor in combination with intensive chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia. *Leukemia Research* 1998; 22:1137–1142 .
53. Dombret H., Chastang C., Fenaux P., Reiffers J., Bordessoule D., Bouabdallah R., Mandelli F., Ferrant A., Auzanneau G., Tilly H., Yver A., Degos L. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *New England Journal of Medicine* 1995; 332:1678-1683.
54. Donnelly J.P. Selective decontamination of the digestive tract and its role in antimicrobial prophylaxis. *Journal of Antimicrobial Therapy*. 1993; 31(6):813-29.

55. Donowitz G.R., Maki D.G., Crnich C.J., Pappas P.G., Rolston K.V. Infection in the neutropenic patient – new views of an old problem. American Society of Hematology Education Program. 2001:113-39.
56. Döhner H. Implication of the molecular characterization of acute myeloid leukemia. Hematology. 2007; 410-419.
57. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Buchner T., Burnett A.K., Dombret H., Fenaux P., Grimwade D., Larson R.A., Lo-Coco F., Naoe T., Niederwieser D., Ossenkoppele G.J., Sanz M.J., Sierra J., Tallman M.S., Lowenberg B., Bloomfield C.D. 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.
58. Durnaś B., Dzierżanowska D. Zakażenia u pacjentów onkologicznych z neutropenią-etiologia, diagnostyka mikrobiologiczna, leczenie. Wiadomości Lekarskie. 2006; 59: 506–511.
59. Dzierżanowska D. Zakażenia szpitalne. Bielsko –Biała 2008; Wydanie II, 1-551.
60. Dzierżanowska D., Dąbkowska M., Garczewska B. Patomechanizm i obraz kliniczny zakażeń grzybiczych. W: Grzybice narządowe. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003:7-12.
61. Dzierżanowska D., Krysztoń J., Pawińska A. Zakażenia u chorych onkologicznych. Red. Dzierżanowska D, Jeljaszewicz J. Zakażenia szpitalne. Wydanie I. α- medica press, Bielsko-Biała 1999; 241- 252.
62. Edwards A.J., Emmas C.E., Campbell H.E.: Systemic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Current Medical Research and Opinion. 2005; 21, 785–94
63. Ejduk A., Majewski M., Warzocha K. Znaczenie prognostyczne aberracji genetycznych w ostrej białaczce szpikowej. Acta Haematologica Polonica, 2006;37,5-24.
64. Engel A., Kern W.V., Murdter G., Kern P. Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia. Infection. 1994; 22: 160-4.
65. Ergonula O., Willke A., Azapc A., Tekelic E. Revised definition of ‘fever of unknown origin’: limitations and opportunities. Journal of Infection, 2005; 50: 1–5.
66. Erten N, Genc S, Besisik S.K, Saka B, Karan M.A, Tascioglu C. The predictive and diagnostic values of procalcitonin and C-reactive protein for clinical outcome in febrile neutropenic patients. Journal of the Chinese Medical Association 2004; 67(5):217-21.
67. Escande M.C., Herbrecht R. Prospective study of bacteraemia in cancer patients. Results of a French multicentre study. Supportive Care in Cancer. 1998:273-80.
68. Estey E.H. Early blast clearance by remission induction as a prognostic factor in acute myeloid leukemia. Current Oncology Reports. 2003;5(5):389.
69. Estey E., Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006; 368: 1894–907.
70. Faderl S., Ravandi F., Huang X., Garcia-Manero G., Ferrajoli A., Estrov Z., Borthakur G., Verstovsek S, Thomas D.A., Kwari M., Kantarjian H.M. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Blood. 2008;112(5):1638-45.

71. Fatkenheuer G., Cornely O., Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. *Clinical Microbiological Infection*. 2002; 8 :545-50.
72. Fernandez H.F. New trends in the standard of care for initial therapy of acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2010; 56-61.
73. Foran J.M. New prognostic markers in acute myeloid leukemia: Perspective from the clinic. *Hematology*. 2010: 47-55.
74. Fossa S.D., Kaye S.B., Mead G.M., Cullen M., de Wit R., Bodrogi I., van Groeningen C.J., De Mulder P.H., Stenning S., Lallemand E., De Prijck L., Collette L. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(2):716-24.
75. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., Boeckh M.J., Ito J.I., Mullen C.A., Raad I.I., Rolston K. V., Young J.A. H., Wingard J.R.. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):56–93.
76. Frydecka I. Zaburzenia funkcji układu odpornościowego u chorych na schorzenia nowotworowe układu krwiotwórczego i limforetikularnego. *Acta Hematologica. Polonica*. 1997; 28.2: 40-49.
77. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A., Sandmaier B.M., Maris M.B., Maloney D.G., Martin P.J., Storb R.F., Marr K.A. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*;102(3):827-33.
78. Gamm H., Huber C., Chapel H., Lee M., Ries F., Dicato M.A. Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia. *Clinical & Experimental Immunology*. 1994;97:17-20.
79. Gandhi V., Kantarjian H., Faderl S., Bonate .P, Du M., Ayres M., Rios M.B., Keating M.J., Plunkett W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plasma clofarabine and cellular clofarabine triphosphate in patients with acute leukemias. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(17):6335-42.
80. Ganser A., Heil G., Seipelt G., Hofmann W., Fischer J.T., Langer W., Brockhaus W., Kolbe K., Ittel H., Brack N., Fuhr H.G., Knuth P., Höffken K., Bergmann L., Hoelzer D. Intensive chemotherapy with idarubicin, ara-C, etoposide, and m-AMSA followed by immunotherapy with interleukin-2 for myelodysplastic syndromes and high-risk Acute Myeloid Leukemia (AML). *Annales of Hematology*. 2000; 79:30–35.
81. Gardin C., Chaibi P., Revel T., Rousselot P., Turlure P., Micle´a J.M., Ne´dellec G. and H Dombret. Intensive chemotherapy with idarubicin, cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with secondary and therapy-related acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, 1997: 11, 16–21.
82. Gardner A., Mattiuzzi G., Faderl S., Borthakur G., Garcia-Manero G., Pierce S., Brandt M., Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(35):5684-8.
83. Genini D., Adachi S., Chao Q., Rose D.W., Carrera C.J., Cottam H.B., Carson D.A., Leoni L.M. Deoxyadenosine analogs induce programmed cell death in chronic lymphocytic leukemia cells by damaging the DNA and by directly affecting the mitochondria. *Blood*. 2000;96(10):3537-43.

84. Giamarellou H., Giamarellos-Bourboulis E.J., Repoussis P., Galani L., Anagnostopoulos N., Grecka P., Lubos D., Aoun M., Athanassiou K., Bouza E., Devigili E., Krcmery V., Menichetti F., Panaretou E., Papageorgiou E., Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10:628-33.
85. Gil L., Komarnicki M. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej. *Współczesna Onkologia*, 2007; 11,4: 181-185.
86. Goldberg E., Gafter-Gvili A., Robenshtok E., Leibovici L., Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2008;44(15):2192-203
87. Gołos A. Wierzbowska A. Znaczenie aberracji cytogenetycznych i molekularnych w biologii ostrej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2011; 42, 1:5–15.
88. Gonzalez-Barca E., Fernandez-Sevilla A., Carratala J., Granena A., Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease*. 1996; 15: 291-6.
89. Goossen G.M., Kremer L.C., van de Wetering M.D. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Systemic Review*. 2013, 1;8.
90. Gorschlüter M., Marklein G., Höfling K., Clarenbach R., Baumgartner S., Hahn C., Ziske C., Mey U., Heller R., Eis-Hübinger A.M., Sauerbruch T., Schmidt-Wolf I.G., Glasmacher A. Abdominal infections in patients with acute leukemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *British Journal of Haematology*. 2002; 117: 351-358.
91. Grimwade D., Hills R.K. Independent prognostic factors for AML outcome. *American Society of Hematology Education Program*. 2009:385-95.
92. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V., Walker H., Chatters S., Goldstone A.H., Wheatley K., Harrison C.J., Burnett A.K; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-65.
93. Grosicki S. Perspektywy dla terapii celowanej w ostrej białaczce szpikowej. *Hematologia*. 2011; 2,1: 23.32.
94. Gudiol C. Bodro M., Simonetti A., Tubau F. González-Barca E., Cisnal M., Domingo-Domenech E., Jiménez L, Carratalà J. Changing etiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013; 19, 5, 474–479.
95. Guilbert M.C., Elkouri S., Bracco D., Corriveau M.M, Beaudoin N., Dubois J.M., Bruneau L., Blair J.F. Arterial trauma during venous catheter insertion: Case series, review and proposed algorithm. *Journal of Vascular Surgery*; 2008; 48, I4, 2008, 918–925.
96. Gupta A., Singh M., Singh H., Kumar L., Sharma A., Bakhshi S., Raina V., Thulkar S. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Medical Oncology*. 2010; 27: 1037–1045.
97. Haas B., Chittams J. L., Trerotola S.O. Large-bore tunneled central venous catheter insertion in patients with coagulopathy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010;21(2):212-7

98. Hakim H., Flynn P.M., Knapp K.M., Srivastava D.K., Gaur A.H. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2009;31(9):623-9.
99. Halimi J.M. ESH/ESC and French guidelines for the management of hypertension: Similarities and discrepancies. *Presse Med*. 2013;22.
100. Heczko P.B., Bulanda M, Hoeffler U. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and its influence on hospital infections caused by methicilin-resistant strains. *Zentralbl Bakteriologie*. 1990;274(3):333-41.
101. Heczko P.B., Kleszcz P. Handwashing practices in Polish hospitals: results of a survey conducted by Polish Society of Hospital Infection. *Journal Hospital Infections*. 2001;48 Suppl A:S47-9.
102. Heil G., Chadid L., Hoelzer D., Seipelt G., Mitrou P., Huber C., Kolbe K., Mertelsmann R., Lindemann A., Frisch J. GM-CSF in a double-blind randomized, placebo controlled trial in therapy of adult patients with de novo acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia*. 1995;9(1):3-9.
103. Herbrecht R., Bories P., Moulin J.C., Ledoux M.P., Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Annales of the New York Academy of Sciences*. 2012;1272:23-30.
104. Hołowiecki J. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych w ostrych białaczkach szpikowych. *Acta Haematologica Polonica*, 2011; 42, 2: 117–125.
105. Hołowiecki J, Grosicki S., Giebel S., Robak T., Kyrzcz-Krzemień S., Kuliczkowski K., Skotnicki A.B., Hellmann A., Sulek K., Dmoszyńska A., Kłoczko J., Jędrzejczak W.W., Zdziarska B., Warzocha K., Zawilska K, Komarnicki M., Kielbinski M., Piątkowska-Jakubas B., Wierzbowska A., Wach M., Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: A multicenter, randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30: 2441-2448.
106. Hołowiecki J., Grosicki S., Kyrzcz-Krzemień S., Skotnicki A.B., Piątkowska-Jakubas B., Warzocha K., Seferyńska I., Zdziarska B. Daunorubicin, cytarabine and fludarabine (DAF) for remission induction in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Evaluation of safety, tolerance and early outcome—Polish Adult Leukemia Group (PALG) pilot study. *Annals of Hematology*. 2008; 87: 361–367.
107. Hołowiecki J., Grosicki S., Robak T., Kyrzcz-Krzemień S., Giebel S., Hellmann A., Skotnicki A. B., Jędrzejczak W.W, Konopka L., Kuliczkowski K., Zdziarska B., Dmoszyńska A., Mariańska B., Pluta A., Zawilska B., Komarnicki M., Kłoczko J., Sulek K., Haus O., Stella-Hołowiecka B., Baran W., Piątkowska-Jakubas B., Paluszewska M., Wierzbowska A., Kielbiński M., Jagoda K. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study on behalf of the Polish Adult Leukaemia Group (PALG). *Leukemia*. 2004; 18: 989–997.
108. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Leczenie celowane w ostrych białaczkach szpikowych *Acta Haematologica Polonica*. 2013; 44,2.
109. Hołowiecki J., Hołowiecka A. Ostre białaczki szpikowe – 2009. *Acta Haematologica Polonica*, 2009; 40, 2: 545–559.
110. Hołowiecki J., Robak T., Kyrzcz-Krzemień S., Grosicki S., Wrzesień-Kuś A., Hellmann A., Skotnicki A.B., Jędrzejczak W.W., Konopka L., Zdziarska B. Daunorubicyna, cytarabina i 2-CdA

(DAC-7) w leczeniu indukującym remisję u chorych na ostrą białaczkę szpikową „de novo”. Ocena bezpieczeństwa, tolerancji i aktywności przeciwbiałaczkowej. *Acta Haematologica Polonica*; 2002, 33: 237-249.

111. Hoste E.A., Schurgers M. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Critical Care Medicine*. 2008;36(4 Suppl):S146-51.

112. Huet O., Chin-Dusting J.P. Septic shock: desperately seeking treatment. *Clinical Science (London)*. 2014;126(1):31-9.

113. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Bow E.J., Brown A.E., Calandra T., Feld R., Pizzo P.A., Rolston K.V., Shenep J.L., Young L. S. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(6):730-51

114. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Brown A.E., Edwards J.E., Feld R., Pizzo P., Rolston K.V.I., Shenep J.L., Young L.S. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;25:551-73.

115. Jagarlamudi R., Kumar L, Kochupillai V., Kapil A., Banerjee U., Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Medical Oncology*. 2000; 17: 111-6.

116. Jędrzejczak W.W. Zaburzenia hematopoezy związane z chemioterapią i radioterapią nowotworów. w: *Onkologia kliniczna pod red. Krzakowski M. Wydawnictwo Borgis, 2001. 322-331.*

117. Jimeno A., Garcia-Velasco A., del Val O., Gonzalez-Billalabeitia E., Hernando S., Hernandez R., Sanchez-Munoz A., Lopez-Martin A., Duran I., Robles L., Cortes-Funes H., Paz-Ares L. Assessment of procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in patients with solid tumors and febrile neutropenia. *Cancer*. 2004;100:2462-9.

118. Johansson J., Haseus B., Johansson P., Eklof C., Ohman D., Stockelberg D. Gut protection by palifermin during autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation*. 2009; 43: 807-811.

119. Juszczyk J, Samet A. *Posocznica. Grupa Via Medica, Gdańsk 2006.*

120. Kaba H., Fukuda H., Yamamoto S., Ohashi Y. Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2004;31(8):1187-92.

121. Kanamaru A., Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Disease*. 2004;39,1:7-10.

122. Kanda Y., Yamamoto R., Chizuka A., Hamaki T., Suguro M., Arai C., Matsuyama T., Takezako N., Miwa A., Kern W., Kami M., Akiyama H., Hirai H., Togawa A. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer*. 2000;89(7):1611-25.

123. Kantarjian H.M., Erba H.P., Claxton D., Arellano M., Lyons R. M., Kovascovics T., Gabrilove J., Craig M., Douer D., Maris M., Petersdorf S., Shami P.J., Yeager A.M., Eckert S., Abichandani R., Faderl S. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(4):549-55.

124. Karpel E. Prokalcytonina – marker ogólnoustrojowego zakażenia. *Zakażenia*. 2003;1:118-123

125. Kaya A., Ergul N., Kaya S.Y., Kilic F., Yilmaz M.H., Besirli K., Ozaras R. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013;11(8):805-15.
126. Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J., Zinkernagel R.M., red. Wyd. Pol. Heczko P.B., Pietrzyk A. *Mikrobiologia lekarska*. Warszawa 2007; wydanie I, 1- 630.
127. Kern W.V., Andriof E., Oethinger M., Kern P., Hacker J., Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994 ;38(4):681-7.
128. Kern W., Haferlach T., Schoch C., Loffler H., Gassmann W., Heinecke A., Sauerland M.C., Berdel W., Buchner T., Hiddemann W. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*. 2003;101(1):64-70
129. Keefe D. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Therapy* 2006; 3:154-157.
130. Kenneth V. Rolston I. Challenges in the treatment of infections caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40:246–252.
131. Khayr W., Haddad R.Y., Noor S.A. Infections in hematological malignancies. *Dis Mon*. 2012;58(4):239-49.
132. Kimby E., Nygren P., Glimelius B.; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncologica*. 2001;40(2-3):231-52.
133. Kinnunen U., Koistinen P., Ohtonen P., Koskela M., Syrjälä H. Influence of chemotherapy courses on the rate of bloodstream infections during neutropenia in adult acute myeloid leukaemia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2008, 40, 8, 642-647.
134. Klastersky J. Febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 1993;1(5):233-9.
135. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., Boyer M., Elting L., Feld R., Gallagher J., Herrstedt J., Rapoport B., Rolston K., Talcott J. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 3038-3051.
136. Kolaček S. Enteral nutrition. *World Review of Nutrition and Dietetics Home*. 2013;108:86-90.
137. Kortianou E.A., Louvaris Z., Vasilopoulou M., Nasis .I, Kaltsakas G., Koulouris N.G., Vogiatzis I. Activity monitoring reflects cardiovascular and metabolic variations in COPD patients across GOLD stages II to IV. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2013.
138. Korycka A. Perspektywy leczniczego zastosowania nowych analogów nukleozydów purynowych. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39: 4: 727–741.
139. Kowal M., Dmoszyńska A., Lewandowski K., Hellmann A., Węgrzyn J., Skotnicki A.B., Wołowicz D., Kuliczkowski K., Piszcz J., Kłoczko J., Roznowski K., Komarnicki M. Efficacy and safety of fludarabine and cyclophosphamide combined therapy in patients with refractory/recurrent B-

cell chronic lymphocytic leukaemia (B-CLL)-Polish multicentre study. *Leukemia & Lymphoma*. 2004;45(6):1159-65.

140. Krawczyk-Kuliś M. Leczenie zakażeń u chorych z neutropenią. *Mikrobiologia Medycyna* 1998; 2: 42-44.

141. Król M.A., Blajer B., Feliksbrodt M.E., Dwilewicz-Trojaczek J. Znaczenie fenotypu komórek nowotworowych w ostrych białaczkach szpikowych. *Acta Haematologica Polonica* 2007; 38, 4: 447–455.

142. Krzankowski M. Zakażenia u chorych z neutropenią po chemioterapii. Zapobieganie i leczenie. *Nowotwory* 1995; 45, 2: 23-33.

143. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dental Clinics of North America*. 2009; 52: 61–77.

144. Lech-Marańda E., Seweryn M., Giebel S., Hołowiecki J., Piątkowska-Jakubas B., Węgrzyn J., Skotnicki A.B, Kiełbiniński M., Kuliczkowski K., Paluszewska M., Jędrzejczak W.W., Dutka M., Hellmann A., Flont M., Zdziarska B., Palynyczko G., Konopka L., Szpila T., Gawroński K., Sułek K., Sokołowski J., Kłoczko J., Warzocha K., Robak T. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG) *International Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14, 32-40.

145. Lech-Marańda E., Warzocha K.: Profilaktyka przeciwgrzybicza u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. *Hematologia*; 2012; 3: 243-254.

146. Lee J-H., Joo Y-D., Kim H., Hwa B.S., Kim M.K., Zang D.Y., Lee J-L. Lee G.W., Lee J-H., Park J-H., Kim D-Y., Lee W-S., Ryoo H. M., Hyun M.S., Kim H.J., Min Y.J. Jang Y.-E., Lee K-H. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 118(14):3832-3841.

147. Leventakos K., Lewis R.E., Kontoyiannis D.P. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:405–15.

148. Levin A., Kellum J.A., Mehta R.L.: Acute Kidney Injury Network (AKIN). Acute Kidney injury: toward an integrated understanding through development of a research agenda. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 2008; 3 (3):862-863

149. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003; 31:1250-6.

150. Lew M.A., Kehoe K., Ritz J., Antman K.H., Nadler L., Takvorian T., Mayer R., Kalish L., Finberg R.. Prophylaxis of bacterial infections with ciprofloxacin in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991;51(3):630-6.

151. Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stuber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14:1241-5.

152. Llewelyn M., Cohen J. International Sepsis Forum. Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 2001; 27,1:10-32.

153. Lyman G.H., Kuderem N.M., Clavio M., Venturino C., Pierri I., Garrone A., Miglino M., Canepa L., Balleari E., Balocco M., Michelis G.L., Ballerini F., Gobbi M. Combination of liposomal daunorubicin (DaunoXome), fludarabine, and cytarabine (FLAD) in patients with poor-risk acute leukemia. *Annals of Hematology*.2004; 83: 696–703.
154. Madani T.A. Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection*. 2000; 28, 6, 367-374.
155. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *European Journal of Haematology*. 2007;78(4):275-82.
156. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely O.A, Flückiger U, Frère P, Gachot B, Heinz W.J, Lass-Flörl C, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18.
157. Magiorakos A.P., Suetens C., Boyd L., Costa C., Cunney R., Drouvot V., Farrugia C., Fernandez-Maillo M.M., Iversen B.G., Leens E., Michael S., Moro M.L., Reinhardt C., Serban R., Vatcheva-Dobrevska R., Wilson K., Heisbourg E., Maltezou H.C., Strauss R., Borocz K., Dolinsek M., Dumpis U., Erne S., Gudlaugsson O., Heczko P., Hedlova D., Holt J., Joe L., Lyytikäinen O., Riesenfeld-Orn I., Stefkovikova M., Valinteliene R., Voss A., Monnet D.L. National hand hygiene campaigns in Europe, 2000-2009. *Euro Surveill*. 2009;14(17).
158. Malagola M., Peli A., Damiani D., Candoni A., Tiribelli M., Martinelli G., Piccaluga P.P., Paolini S., De Rosa F., Lauria F., Bocchia M., Gobbi M., Pierri I., Zaccaria A., Zuffa E., Mazza P., Priccolo G., Gugliotta L., Bonini A., Visani G., Skert C., Bergonzi C., Roccaro A.M., Fili C., Fanin R., Baccharani M., Russo D. Incidence of bacterial and fungal infections in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients younger than 65 yr treated with induction regimens including fludarabine: retrospective analysis of 224 cases. *European Journal of Haematology*. 2008; 81: 354–363.
159. Malfuson J.V., Etienne A., Turlure P., Revel T., Thomas X., Contentin N., Terré Ch., Rigaudeau S., Bordessoule D., Vey N., Gardin C., Dombret H. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2008; 93(12), 1806.
160. Mandelli F., Vignetti M., Suci S., Stasi R., Petti M-C., Meloni G., Muus P., Marmont F., Marie J-P., Labar B., Thomas X., Raimondo F., Willemze R., Liso V., Ferrara F., Baila L., Fazi P., Zittoun R., Amadori S., Witte T. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA groups study AML-10. *Journal Clinical of Oncology*, 27:5397-5403.
161. Maschmeyer G., Haas A. The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *International Journal of Antimicrobiology Agents*. 2008; 31: 193–197.
162. Matias S.S., Clemente M., Giner-Bosch V., Giner V. Predicting the duration of chemotherapy-induced neutropenia: new scores and validation. *Annals of Oncology*. 2011; 22: 181–187.
163. Matysiak M. Zakażenia bakteryjne u pacjentów onkologicznych w neutropenii. *Przegląd Lekarski*. 2003; 60,5:54-7.
164. Meidani M., Bagheri A., Khorvash F.A. Population-Based Study of Bacterial Spectrum in Febrile Neutropenic Patients Jundishapur Journal of Microbiology.2013; 6(2):150-156.
165. Mermel L.A., Farr B.M., Sherertz R.J., Raad, O'Grady N., Harris J.S., Craven D.E. Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare

Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32 :1249-72.

166. Micozzi A, Cartoni C, Monaco M, Martino P, Zittoun R, Mandelli F. High incidence of infectious gastro-intestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Supp Care Cancer* 1996; 4: 294-297.

167. Mower J.W, Hawkins J.A, Nelson E.W. Neutropenic enterocolitis in adults with acute leukemia. *Archives of Surgery* 1986; 121: 571-574.

168. Mumtaz H., Williams V., Hauer-Jensen M., Rowe M., Henry-Tillman R. S., Heaton K. Mancino A. T., Muldoon R. L., Klimberg V.S., Broadwater J.R., Westbrook K.C., Lang N. P, Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *The American Journal of Surgery*, 2000;80, 6, 503-506.

169. Nakagawa Y., Suzuki K., Masaoka T. Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2009; 15:174-179.

170. Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodów pokarmowych towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia*. 2011; 2, 2: 149–161.

171. Navarro R.P., Ballow M., Fenrick B, Pezalla E.J. Considerations for the optimal use of immunoglobulin. *American Journal of Manage Care*. 2012;18:67-78.

172. Neumann S, Krause S.W., Maschmeyer G., Schiel X., von Lilienfeld-Toal M. Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annales of Hematology*. 2013;92(4):433-42.

173. Nicolle M.C., Bénet T., Thiebaut A., Bienvenu A-L, Voirin N, Duclos A., Sobh M., Cannas G., Thomas X., Nicolini F-E., Monbrison F., Piens M-A., Picot S., Michallet M., Vanhems P. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*. 2011; 96: 1685-1691.

174. Niscola P, Romani C, Cupelli L. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92: 222-231.

175. Nowak W.S, Skotnicki A.B Podstawy hematologii. Wydawca: Medycyna Praktyczna. Kraków 2011, wydanie 2, 1-683.

176. O'Brien S. N., Blijlevens N. M.A., Mahfouz T. H., Anaissie E. J. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology*. 2003; 438-472.

177. O'Donnell M.R, Abboud C.N, Altman J, Appelbaum F.R, Arber D.A, Attar E, Borate U, Coutre S.E, Damon L.E, Goorha S, Lancet J, Maness L.J, Marcucci G, Millenson M.M, Moore J.O, Ravandi F, Shami P.J, Smith B.D, Stone R.M, Strickland S.A, Tallman M.S, Wang E.S, Naganuma M, Gregory K.M. Acute myeloid leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(8):984-1021.

178. O'Donnell M.R., Tallman M.S., Abboud C.N., Altman J.K., Appelbaum F.R., Arber D.A., Attar.E, Borate U., Coutre S.E., Damon L.E., Lancet J., Maness L.J., Marcucci G., Martin M.G.,

Millenson M.M., Moore J.O., Ravandi F., Shami P.J., Smith B.D., Stone R.M., Strickland S.A., Wang ES., Gregory K.M., Naganuma M. Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2013. *Journal of National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11(9):1047-1055.

179. O'Grady N.P., Alexander M., Burns L.A., Dellinger E.P., Garland J., Heard S.O., Lipsett P.A., Masur H., Mermel L.A., Pearson M.L., Raad I.I., Randolph A.G., Rupp M.E., Saint S. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *American Journal of Infection Control*. 2011;39:1-34.

180. Pabst T., Vellenga E., van Putten W., Schouten H.C., Graux C., Vekemans M.C., Biemond B., Sonneveld P., Passweg J., Verdonck L., Legdeur M.C., Theobald M., Jacky E., Bargetzi M., Maertens J., Ossenkoppele G.J., Löwenberg B. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Collaborative Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Favorable effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor in remission induction of acute myeloid leukemia restricted to dose escalation of cytarabine. *Blood*. 2012;119(23):5367-73.

181. Paluszewska M., Jędrzejczak W.W., Dutka M., Hellmann A., Flont M., Zdziarska B., Pałynyczko G., Konopka L., Szpila T., Gawroński K., Sulek K., Sokołowski J., Kłoczko J., Warzocha K., Robak T. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14:132-140.

182. Patel J. P, Levine R. L. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *Hematology*. 2012; 1: 28-34.

183. Pawińska A., Dzierżanowska D. Posocznica odcewnikowa. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2002; 56: 443-52.

184. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3rd, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr, Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.

185. Perfect J.R., Marr K.A., Walsh T.J., Greenberg R.N., DuPont B., de la Torre-Cisneros J., Just-Nübling G., Schlamm H.T., Lutsar I., Espinel-Ingroff A., Johnson E. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clinical Infectious Disease*. 200;36(9):1122-31.

186. Persson L., Engvall P., Magnuson A., Vikerfors T., Soderquist B., Hanson L.O., Tidefelt U. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2004; 36: 365–371.

187. Persson L., Söderquist B., Engvall P., Vikerfors T., Hanson L.O., Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *European Journal of Haematology*. 2005;74(4):297-303.

188. Phillips K.A., Tannock I.F. Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from the toxic effects of cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(9):3179-90.

189. Piątkowska-Jakubas B., Skotnicki A. B. Czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*, 2010; 41, 3: 381–393.

190. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New England Journal of Medicine*.1993;328(18):1323-32.
191. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *American Journal of Medicine*. 1982;72(1):101-1.1
192. Ram R., Gafter-Gvili A., Raanani P., Yeshurun M., Shpilberg O., Dreyer J., Peck A., Leibovici L., Paul M. Surveillance of infectious complications in hemato-oncological patients. *The Israel Medical Association Journal*. 2009; 11: 133-137.
193. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical of Infectious Disease*. 2004;39,1:25-31.
194. Ravandi F., Burnett A.K., Agura E.D., Kantarjian H.M. Progress in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007; 10; 9: 1900-1910.
195. Redaelli A., Lee J.M., Stephens J.M., Pashos C.L. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2003;3(5):695-710.
196. Reich G, Mapara M.Y, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplantation*. 2001;27:525-9.
197. Reinhart K., Meisner M., Hartog C. Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis* 2001; 1: 42-51.
198. Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias. *Leukemia and Lymphoma*. 2003;44:391-409
199. Robak T, Błoński J.Z, Kasznicki M, Góra-Tybor J, Dwilewicz-Trojaczek J, Boguradzki P, Konopka L, Ceglarek B., Sułek J., Kuliczowski K., Wołowiec D., Stella-Hołowicka B., Skotnicki A.B, Nowak W., Moskwa-Sroka B., Dmoszyńska A., Calbecka M. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2001;15(10):1510-6.
200. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M., Góra-Tybor J., Hellmann A., Konopka L., Dmoszyńska A., Dwilewicz-Trojaczek J., Wołowiec D.; Polish Leukemia Study Group. Re-treatment with cladribine-based regimens in relapsed patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. Efficacy and toxicity in comparison with previous treatment. *European Journal of Haematology*. 2002;69(1):27-36.
201. Robak T., Lech-Marańda E., Korycka A., Robak E. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Current Medicinal Chemistry*. 2006;13(26):3165-89.
202. Robak T., Korycka A, Kasznicki M., Wrzesień-Kuś A., Smolewski P. Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: Pharmacology and Clinical Applications. *Current Cancer Drug Targets* 2005; 5: 421-444.
203. Robak T., Korycka A., Robak E. Older and new formulations of cladribine. Pharmacology and clinical efficacy in hematological malignancies. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. 2006 23-38.

204. Robak T., Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31: 2349-2370.
205. Roboz G.J. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2011; 43-50.
206. Rolston K.V. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clinical of Infectious Disease*. 2005.1;40,4:246-52.
207. Rowe J.M., Tallman M.S. Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia: has a new standard of care emerged? *Blood*. 1997.15;90(6):2121-6.
208. Roze des Ordon A., Chan K., Mirza I., Townsend D., Bagshaw S. Clinical characteristics of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case control study. *BMC Cancer*; 2010;10:516.
209. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M, Keefe D., McGuire D., Epstein J., Elting L.S, Fox P.C, Cooksley C., Sonis S.T. Mucositis study section of the multinational association for supportive care in cancer. *Cancer* 2004;100: 2026–2046.
210. Safdar A. Difficulties with fungal infections in acute myelogenous leukemia patients: immune enhancement strategies. *The Oncologist* 2007;12:2–6.
211. Samet A., Bronk M, Hellmann A., Kur J. Isolation and epidemiological study of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from patients of a haematological unit in Poland. *Journal of Hospital Infection*. 1999;41(2):137-43.
212. Samet A., Bronk M., Śledzińska A., Labon M., Rybak B. Bakteriemia szpitalne. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2006;60(1):35-41.
213. Samonis G, Kontoyiannis D.P. Infectious complications of purine analog therapy. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2001;14:409-13.
214. Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R. Visser O., Marcos-Gragera R., Maynadie M., Simonetti A., Lutz J-M., Berrino and F. the HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*, 2010; 116, 19: 3724-3734.
215. Sanz M. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002, 50, 79–88.
216. Sanz M.A, Bermúdez A., Rovira M., Besalduch J., Pascual M.J, Nocea G., Sanz-Rodríguez C.: Imipenem/cilastatin versus piperacillin/tazobactam plus amikacin for empirical therapy in febrile neutropenic patients: results of the COSTINE study. *Current Medical Research and Opinion*, 2005, 21, 645–56
217. Schimpff S.C. Infection in neutropenic cancer patients: three decades of progress. *Support Care Cancer*. 1997;5(5):343-5.
218. Schouten H.C. Neutropenia management. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 85–89.

219. Seto S., Carrera C.J., Kubota M., Wasson D.B., Carson D.A. Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxyadenosine toxicity to nondividing human lymphocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1985;75(2):377-83.
220. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *American Journal of Infection Control*. 2007; 35:65-164.
221. Singhal A., Mishra S., Bhatnagar S. Recent advances in management of intravascular catheter related infections. *Indian Journal of Mediccal & Paediatric Oncology*. 2005; 26, 1:31-40.
222. Skotnicki A.B. Białaczki. Diagnostyka i chemioterapia ostrych białaczek i zespołów mielodysplastycznych. Kraków: Klinika Hematologii AM; 1993.
223. Skotnicki A.B., Sacha T. Zaburzenia krzepnięcia. Wyd. Medycyna Praktyczna .2000; 1-221.
224. Slovak M.L., Kopecky K.J., Cassileth P.A. Harrington D.H., Theil K.S., Mohamed A., Paietta E., Willman C.L., Head D.R., Rowe J.M., Forman S.J., Appelbaum F.R. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*. 2000;96:4075-4083.
225. Smith T.J., Khatcheressian J., Lyman G.H., Ozer H., Armitage J.O., Balducci L., Bennett C.L., Cantor S.B., Crawford J., Cross S.J., Demetri G., Desch C.E., Pizzo P.A., Schiffer C.A., Schwartzberg L., Somerfield M.R., Somlo G., Wade J.C., Wade J.L., Winn R.J., Wozniak A.J., Wolff A.C. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2006.1;24(19):3187-205.
226. Sorror M.L., Maris M.B, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005. 106: 2912-2919,
227. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. Comorbidity and disease status-based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2007.25: 4246-4254.
228. Stelmach P., Robak T. Patogeneza, profilaktyka i leczenie infekcji u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową. *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*, 2013; 67;560-568.
229. Stone R.M., O'Donnell M.R, Sekeres M.A. Acute myeloid leukemia. *Hematology*. 2004: 98-103.
230. Sung L., Aplenc R., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Lehrnbecher T., Gamis A.S. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2013.2;121(18):3573-7.
231. Sung L., Lange B.J., Gerbing R.B., Alonzo T. A., Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110:3532-3539.
232. Syrjäälä H., Ohtonen P., Kinnunen U., Rätty R., Elonen E., Nousiainen T., Jantunen E., Remes K., Itälä-Remes M., Silvennoinen R., Koistinen P.. Blood stream infections during chemotherapy-induced neutropenia in adult patients with acute myeloid leukemia: treatment cycle matters. *European Journal of Clinical Microbiological Infection Disease*. 2010; 29:1211-8.

233. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 2013; 2: 1-439.
234. Śledzińska A, Samet A, Bronk M, Rybak B, Kur J, Krawczyk B, Nowicki B. Escherichia coli zapomniany patogen posocznic. Przegląd Epidemiologiczny. 2006; 60:27-34
235. Tablang M., Morgan D.J., Kleinberg M.E. Blood stream infections in neutropenic patients with acute leukemia: frequency and outcomes. 49th annual Infectious Disease Society of America Scientific Meeting, Boston, MA. 2011; Poster 10-10-2011.
236. Tallman M.S. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. Hematology. 2015; 143-150.
237. Tallman M.S., Gilliland D.G., Rowe J.M. Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood. 2005;106:1154-1163.
238. Tefferi A., Letendre L.. Going beyond 7+ 3 regimens in the treatment of adult acute myeloid leukemia. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30, 20:2425-2428.
239. Tomaszewska A., Jędrzejczak W.W. Powikłania infekcyjne u chorych hematoonkologicznych – gorączka neutropeniczna i jej leczenie. Zakażenia 2006;4:26-38.
240. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., Gress R., Sepkowitz K., Storek J., Wingard J.R., Young J.A., Boeckh M.J. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant. 2009;44(8):453-5.
241. Trotti A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K, Gunderson L., McCormick B, Morrisintegral M., Rich T., Shipley W., Curran W. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. 2000.1;47(1):13-47.
242. Usuki K., Iki S., Endo M., Kitazume K., Ito K, Watanabe M., Urabe A. Granulocyte colony-stimulating factor in acute myeloid leukemia. Stem Cells. 1995;13(6):647-54.
243. Vardiman J. W. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. Chemo-Biological Interactions, 2010; 184: 16–20.
244. Vardiman J. W., Thiele J., Arber D. A., Brunning R. D., Borowitz M. J., Porwit A., Harris N. L., Le Beau M., Hellstrom-Lindberg, M. E., Tefferi A., Bloomfield C. D. 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.
245. Virella G. Mikrobiologia i choroby zakaźne. red. Heczko P. Elsevier Urban & Partner ,Wrocław 1999, wyd.1.1-644.
246. Vermeulen F., de Meulder I., Paesmans M., Muylle I., Bruyneel M., Ninane V. Asthma control measurement using five different questionnaires: A prospective study. Respiratory Medicine. 2013;107(9):1314-21.
247. Viscoli C., Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new?. Current Opinion in Infectious Disease. 2002;15(4):377-82.

248. Waage A, Remick D, Steinshamn S, Deforge L, Lamvik J. Interleukin 8 in serum in granulocytopenic patients with infections. *British Journal of Haematology*. 1994;86(1):36-40.
249. Walsh T. J. Infections in patients with hematologic malignancies, transplantation, and aplastic anemia. *Seminars in Hematology*. 2009;46: 3259–268.
250. Wang F.D, Lin M.L, Liu C.Y. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy*. 2005;51(2-3):147-53.
251. Warzocha K., Seferyńska I. Zakażenia grzybicze w hematologii. Red. Dzierżanowska D. Zakażenia grzybicze – wybrane zagadnienia. *α-medica Press, Bielsko-Biała* 2006: 137-154.
252. Wiernik P. H., Banks P. L.C., Case D. C., Arlin Z. A., Periman P. O., Todd M. B., Ritch P. S., Enck R. E., Weitberg A. B. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992; 79: 313-319.
253. Wierzbowska A. Postępy w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica*. 2008; 39,4: 639–650.
254. Wierzbowska A., Gołos A.,; Nowe strategie leczenia poremisyjnego ostrej białaczki szpikowej u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica*. 2011; 42, 2:227–233.
255. Wierzbowska A., Pluta A. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych w neutropenii według zaleceń ECIL-3. *Hematologia*, 2011; 2, 2: 140–148
256. Wierzbowska A., Pluta A., Robak T., Standardy diagnostyki i leczenia ostrej białaczki szpikowej u dorosłych według wytycznych European LeukemiaNet. *Acta Haematologica Polonica*, 2010; 41, 3: 371–379.
257. Wiest R, Rath H.C. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003;17, :397-425
258. Worth L. J., Slavin M. A.. Bloodstream infections in haematology: Risks and new challenges for prevention. *Blood Reviews*. 2009; 23: 113–12.
259. Worth L.J., Slavin M.A., Brown G.V., Black J. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer*. 2007; 109, 7: 1215-1226.
260. Wójkowska-Mach J., Gryglewska B., Grodzicki T., Heczko P.B. Definicje i kryteria rozpoznania zakażenia szpitalnego oraz zakażenia w instytucjonalnej opiece długoterminowej. *Gerontologia Polska*; 18, 1: 10–15.
261. Yoo J.-H., Choi S. M., Lee D.-G., Choi J.-H., Shin W.-S., Min W.-S., Kim C.-C.. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *Journal Korean Medical Science*. 2005; 20(1): 31–35.
262. Yoon J.H., Cho B.S, Kim H.J., Kim J.H., Shin S.H., Yahng S.A., Lee S.E., Eom K.S., Kim Y.J., Lee S, Min C.K., Cho S.G., Kim D.W., Lee J.W., Min W.S., Park C.W. Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status. *American Journal of Hematology*. 2013. w druku, doi: 10.1002/ajh.23576.
263. Zaucha J.M., Taszner M., Baran W., Knopińska-Posłuszny W., Hellmann A. Znaczenie transplantacji szpiku w leczeniu chorych z ostrą białaczką szpikową. *Annales Academiae Medicae Gedanensis*, 2006; 36: 211 – 223.

264. Zervos M.J, Hershberger E., Nicolau D.P., Ritchie D.J., Blackner L.K., Coyle E.A., Donnelly A.J., Eckel S.F., Eng R.H, Hiltz A., Kuyumjian A.G., Krebs W., McDaniel A., Hogan P., Lubowski T.J. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals,1991-2000. *Clinical Infectious Disease*. 2003,15;37:1643-8.
265. Zittoun R., Suciú S., Mandelli F., de Witte T., Thaler J., Stryckmans P., Hayat M., Peetermans M., Cadiou M., Solbu G., Petti M.C., Willemze R. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:2150-9.
266. Zmorzyński S., Filip A., Koczkodaj D., Michalak M. Molekularne i cytogenetyczne czynniki prognostyczne w ostrej białaczce szpikowej (OBS). *Postępy w Higienie i Medycynie Doświadczalnej*, 2011; 65:158-166.

9. SPIS TABEL I RYCIN

Tab.1 Mutacje związane z transkrypcją i aktywujące kinazy tyrozynowe	14
Tab.2 Klasyfikacja ostrych białaczek wg FAB	15
Tab.3 Podział ostrych białaczek szpikowych wg klasyfikacji WHO 2008	16
Tab.4 Diagnostyka ostrej białaczki szpikowej — wykaz badań i czynności wg zaleceń opublikowanych przez panel ekspertów ELN — Dohner i wsp. 2010 [57]	17
Tab.5 Markery w diagnostyce immunofenotypowej ostrych mieloproliferacji	19
Tab.6 Grupy ryzyka w AML oparte na charakterystyce cytogenetyczno-molekularnej wg zaleceń European Leukemia-Net [57]	20
Tab.7 Grupy ryzyka genetycznego w ostrych białaczkach szpikowych wg Medical Research Council (MRC) i Southwestern Oncology Group (SWOG) i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [224]	21
Tab.8 Schematy leczenia indukującego remisję u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową	26
Tab.9 Protokół AML PALG 2012	28
Tab.10 Nowe leki działające na białaczkową komórkę macierzystą (LCS)	34
Tab.11 Rozkład wieku i płci w grupach chorych z AML (podtypy wg FAB) leczonych chemioterapią indukującą DA, DAC i DAF	44
Tab.12 Wstępne badanie mikrobiologiczne przeprowadzone w badanych grupach chorych z AML leczonych chemioterapią indukującą DA, DAC, DAF	49
Tab.13 Indeks istotnych klinicznie chorób towarzyszących	51
Tab.14 Skala sprawności ECOG	58
Tab.15 Stopnie neutropenii wg CTCNCI (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute)	59
Tab.16 Analiza zależności pomiędzy płcią, wiekiem pacjentów, zastosowaną chemioterapią indukującą , a wystąpieniem w trakcie leczenia gorączki	69
Tab.17 Czas do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	72
Tab.18 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	75
Tab.19 Rodzaj patogenu w trakcie trwania infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	79

Tab.20 Rodzaj patogenu w trakcie trwania infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej u chorych z AML DA, DAC i DAF	81
Tab.21 Rodzaj patogenu w trakcie trwania ciężkiej infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	83
Tab.22 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	84
Tab.23 Objawy zakażenia u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	85
Tab.24 Liczba WBC i ANC ($\times 10^9/l$) w dniu wystąpienia infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	89
Tab.25 Czas trwania neutropenii IV stopnia ($ANC < 500/ul$) do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	90
Tab.26 Terapia przeciwdrobnoustrojowa zastosowana w trakcie infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	92
Tab.27 Terapia wspomagająca zastosowana w trakcie infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	94
Tab.28 Czas do normalizacji temperatury, negatywizacji posiewów z krwi oraz ustąpienia zmian w badaniach obrazowych i objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	95
Tab.29 Przyczyny zgonu pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	104
Tab.30 Ocena ryzyka wg klasyfikacji MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer)	109
Tab.31 Klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek wg Acute Kidney Injury Network (AKIN)	136

Ryc.1 Częstość występowania podtypów AML wg FAB w badanej grupie chorych poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	42
Ryc.2 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DAC	45
Ryc.3 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DAF	46
Ryc.4 Protokół stosowania chemioterapii indukującej DA	46
Ryc.5 Częstość wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	68
Ryc.6 Częstość wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	68
Ryc.7 Czas do wystąpienia gorączki od rozpoczęcia chemioterapii	70
Ryc.8 Częstość wystąpienia gorączki w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	71
Ryc.9 Czas do wystąpienia gorączki od założenia CVC	72
Ryc.10 Częstość wystąpienia gorączki od założenia cewnika centralnego w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	73
Ryc.11 Częstość wystąpienia zakażeń objawowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	74
Ryc.12 Częstość wystąpienia zakażeń objawowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	75
Ryc.13 Częstość wystąpienia FUO u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	76
Ryc.14 Dodatni wynik mikrobiologiczny w trakcie trwania gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	77
Ryc.15 Częstość występowania patogenów u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	80
Ryc.16 Liczba współwystępujących zakażeń u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	87
Ryc.17 Liczba WBC i ANC ($\times 10^9/l$) w dniu wystąpienia infekcji u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	89
Ryc.18 Czas trwania neutropenii IV stopnia ($ANC < 500/ul$) do wystąpienia gorączki u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	90
Ryc.19 Czas trwania neutropenii IV stopnia do wystąpienia gorączki	91

Ryc.20 Czas do normalizacji temperatury, negatywizacji posiewów oraz ustąpienia zmian w badaniach obrazowych i objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF	95
Ryc.21 Czas do normalizacji temperatury w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii DA, DAC i DAF	96
Ryc.22 Czas do normalizacji temperatury u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	96
Ryc.23 Czas do ustąpienia objawów klinicznych zakażenia w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	98
Ryc.24 Czas do ustąpienia objawów klinicznych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	98
Ryc.25 Czas negatywizacji posiewów krwi u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	99
Ryc.26 Czas do ustąpienia zmian w badaniach obrazowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	100
Ryc.27 Odbudowa hematologiczna w trzech zakresach czasowych u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	102
Ryc.28 Czas odbudowy hematopoezy u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	103
Ryc.29 Remisja hematologiczna u pacjentów z AML poddanych chemioterapii indukującej DA, DAC, DAF	105

10. STRESZCZENIE

Powikłania infekcyjne są jednym z częstych powikłań w trakcie chemioterapii stosowanej u pacjentów z chorobą nowotworową. W przeprowadzonym badaniu wykonano analizę porównawczą częstości, etiologii i ciężkości przebiegu powikłań infekcyjnych u chorych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową leczonych chemioterapią wg trzech protokołów DA, DAC i DAF oraz ocenę ich wpływu na uzyskanie wyników terapii przeciwnowotworowej.

Badanie przeprowadzono w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania III fazy PALG AML 1/2004, którego głównym założeniem było porównanie skuteczności terapeutycznej standardowej chemioterapii oraz poszerzonej o dodanie analogu purynowego. Przy braku przeciwwskazań i spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia pacjenci z AML randomizowani byli centralnie, jednoetapowo w stosunku 1:1:1, do jednej z trzech grup terapeutycznych. Cel badań realizowany był w latach 2004-2008 w Klinice Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, a grupa poddana analizie w obejmowała 92 chorych (48 kobiet i 44 mężczyzn), których średni wiek wynosił 39.6 lat. W badaniu wykorzystano dane kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych, zbierane w trakcie leczenia wg „Formularza Powikłań Infekcyjnych” oraz na podstawie historii chorób prowadzonych w czasie hospitalizacji.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, że w trakcie leczenia pacjentów z ostrą białaczką szpikową wg wszystkich badanych schematów terapeutycznych wystąpiły powikłania infekcyjne. Najmniej epizodów gorączki stwierdzono w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię wg schematu DAC ($p=0.005$), niemniej w grupie tej najczęściej udało się dokonać identyfikacji patogenu ($p=0.001$). We wszystkich grupach terapeutycznych dominowały bakterie gram dodatnie, jednocześnie nie stwierdzono wyraźnej dominacji któregoś z gatunków patogenów chorobotwórczych. Częstość występowania ciężkich infekcji była podobna w odniesieniu do wszystkich schematów leczniczych. Powikłania infekcyjne, które wystąpiły u chorych z ostrą białaczką szpikową w trakcie leczenia indukującego, niezależnie od zastosowanego schematu leczenia miały podobny przebieg i w podobnym czasie następowała u nich negatywizacja objawów zakażenia wyrażona normalizacją temperatury, ustąpieniem objawów klinicznych oraz negatywizacją posiewów krwi. Jedynie pod względem rezolucji uprzednio stwierdzonych zmian w badaniach obrazowych badane grupy się różniły, przy czym u chorych otrzymujących terapię

trójlekową z kladrybiną ten czas był najdłuższy. Niezależnie od rodzaju chemioterapii indukującej wszyscy pacjenci otrzymali antybiotykoterapię 1 linii. Tylko pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni wg schematu DA najczęściej wymagali antybiotykoterapii 2-liniowej oraz leczenia zivoksydem lub glikopeptydami. Również stosowanie terapii wspomagającej z udziałem czynnika wzrostu czy immunoglobulin oraz innych rodzajów leczenia przeciwdrobnoustrojowego w tym przeciwgrzybiczego oraz przeciwwirusowego było podobne we wszystkich grupach terapeutycznych.

Odsetek pacjentów, u których po zakończonej chemioterapii indukującej uzyskano odbudowę hematopojezy i normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej w każdym ramieniu terapeutycznym był podobny i wynosił około 70%. Restytucja układu białokrwinkowego w każdej z grup następowała średnio po 17 dniach od zakończenia chemioterapii. W ramach populacji badanej najwyższy odsetek CR (64.52%) stwierdzono w ramieniu z kladrybiną niemniej różnice pomiędzy poszczególnymi grupami terapeutycznymi nie uzyskały istotności statystycznej ($p=0.69$) Analizowane w ramach pracy doktorskiej schematy chemioterapii indukującej DA, DAC i DAF stanowiły skuteczny sposób leczenia indukującego w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową. Jednocześnie różnice w częstości, etiologii i przebiegu powikłań infekcyjnych nie stanowiły o istotnej odmienności poszczególnych grup terapeutycznych.

Przeprowadzone badania umożliwiły realizację postawionego celu i wskazują na zasadność badań nad oceną przebiegu powikłań infekcyjnych pacjentów z ostrą białaczką szpikową w trakcie chemioterapii indukującej remisję choroby.

10. SUMMARY

Infectious complications are one of the most common sequelae among cancer patients receiving chemotherapy. The goal of this study was to determine whether any of the analyzed regimens: DA, DAC, DAF affect the incidence, etiology and severity of infectious complications and subsequently their influence on treatment outcome in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia..

This study was a part of the multicenter, randomized, phase III PALG AML 1/2004 study. The main aim of this study was to evaluate the influence of a purine analog addition (cladribine or fludarabine) to standard induction regimens on complete remission rate and overall survival. If no contraindications were present and all inclusion criteria were fulfilled all patients were centrally randomized to receive one of the above three induction regimens. A cohort of 92 AML patients (48 female and 44 male) with a median age 39.6 years was analyzed in the Department of Hematology of the University Hospital in Cracow between 2004 and 2008. Data were obtained using the “Infectious Complications Form” and the patients disease history.

Based on the analysis performed at the Department of Hematology infectious complications were found in every type of induction course. The lowest frequency of febrile episodes was reported in the DAC group ($p=0.005$), simultaneously this group was considered as the most traceable in regard to pathogen detection ($p=0.001$). In all treatment arms Gram-positive bacteria tended to be the most common pathogens. Concurrently not one single species was prevailing. The incidence of major infections was similar in every treatment group. The course of infectious complications that appeared during induction therapy in acute myeloid leukemia patients was independent of the chemotherapy regimen. Also, the time necessary for resolution of infection hallmarks (clinical signs, body temperature and bacterial growth) was comparable in every treatment group except for pulmonary tissue consolidation secondary to lower respiratory tract inflammation. In the DAC arm the time of resolution of changes revealed in chest radiograph imagination was the longest.

Every patient received first-line (prophylactic) antibiotic therapy, whereas addition of glycopeptides/linezolid and second-line antibiotics was observed most frequently in the DA

arm. There was also no difference in G-SCF, immunoglobulins, antifungal and antiviral therapy among the analyzed groups.

In every treatment arm the rate of hematopoietic restitution and peripheral morphology normalization was similar and amounted to over 70%. The median duration of IV degree neutropenia after completing cytostatic infusion was 17 days and did not differ in particular treatment lines. The highest CR rate was achieved among the patients receiving the DAC regimen (64.52%), but results observed in other group did not draw a statistical distinction ($p=0.69$).

The DA, DAC and DAF regimens analyzed in this study were considered efficient therapeutic approaches as induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. The incidence, spectrum and outcome of infectious complications did not reach a significant difference among respective treatment groups.

Investigations performed in this study led to the realization of the set aim. Concurrently they implicate the relevance of studies evaluating the course of infectious complications during induction chemotherapy in patients with new diagnosed acute myeloid leukemia.

12. ZAŁĄCZNIK

Formularz Powikłań Infekcyjnych u pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki szpikowej wg schematów DA; DAC; DAF.

Ośrodek Kliniczny: Oddział Kliniczny Kliniki Hematologii SU w Krakowie

Lekarz prowadzący:

Inicjały pacjenta:

Pesel pacjenta:

Płeć:

Wiek:

Podtyp AML wg FAB:

Schemat chemioterapii indukującej:

DA:

DAC:

DAF:

Etap chemioterapii:

Indukcja 1:

Indukcja 2:

Konsolidacja 1:

Konsolidacja 2:

Wystąpienie gorączki:

TAK:

NIE:

Naczyniowy cewnik centralny (CVC):

TAK:

NIE:

Data wprowadzenia CVC:

Czy wymieniano CVC?

TAK:

NIE:

Data wymiany CVC:

Czas wystąpienia gorączki OD wprowadzenia CVC (zakres dni):

1-5:

6-10:

>10:

Czas wystąpienia gorączki OD wprowadzenia CVC (liczba dni):

Cewnikowanie dróg moczowych:

TAK:

NIE:

Data wprowadzenia cewnika do dróg moczowych:

WSTĘPNE BADANIE MIKROBIOLOGICZNE:

MIEJSCE POBRANIA MATERIAŁU	DROBNOUSTRÓJ	WRAŻLIWOŚĆ	OPORNOŚĆ
WYMAZ Z GARDŁA			
POSIEW MOCZU (w sytuacji klinicznej sugerującej infekcję dróg moczowych)			
POSIEW KAŁU (w sytuacji klinicznej sugerującej stan zapalny przewodu pokarmowego)			
WYMAZ Z PRZEDSIONKA NOSA			
WYMAZ Z OKOLICY ODBYTU			

PROFILAKTYKA:

PRZECIWBAKTERYJNA	PRZECIWGRZYBICZA	PRZECIWWIRUSOWA
TAK: <input type="checkbox"/> NIE: <input type="checkbox"/>	TAK: <input type="checkbox"/> NIE: <input type="checkbox"/>	TAK: <input type="checkbox"/> NIE: <input type="checkbox"/>
Rodzaj:	Rodzaj:	Rodzaj:

CZAS WYSTĘPIENIA GORĄCZKI OD ROPOCZĘCIA CHEMIOTERAPII (ZAKRES DNI):

1-5: 6-10: >10:

CZAS WYSTĘPIENIA GORĄCZKI OD ROPOCZĘCIA CHEMIOTERAPII (LICZBA DNI):

Obecne objawy zakażenia : TAK: NIE (w tym FUO):

LOKALIZACJA I RODZAJ ZAKAŻENIA	OBJAWY ZAKAŻENIA	STOPIEŃ WG CTCAE v4.0	UWAGI
FUO			
BAKTERIEMIA/POSOCZNICA			
BAKTERIEMIA/POSOCZNICA ZWIĄZANA Z ZAKAŻENIEM CVC (TAK v NIE: proszę wpisać w kolumnie UWAGI)			
WSTRZAŚ SEPTYCZNY			
UKŁAD ODDECHOWY			
UKŁAD MOCZOWY			
PRZEWÓD POKARMOWY			
SKÓRA I TKANKI MIĘKKIE			
CECHY OSTREGO USZKODZENIA NEREK (TAK v NIE: proszę wpisać w kolumnie UWAGI)			
WSPÓLISTNIEJĄCE ZAKAŻENIA (liczbę współlistniejących zakażeń proszę wpisać w kolumnie UWAGI)			

	BAKTERYJNEJ (TAK v NIE)	GRZYBICZEJ (TAK v NIE)	WIRUSOWEJ (TAK v NIE)
PODEJRZENIE INFEKCJI			

Dodatni wynik mikrobiologiczny w trakcie gorączki/objawów zakażenia:

TAK, patogen jak we wstępnym badaniu mikrobiologicznym

TAK, patogen inny niż we wstępnym badaniu mikrobiologicznym

NIE:

Jeśli zaznaczono odpowiedź TAK proszę uzupełnić poniższą tabelę i podać gatunek patogenu z lekowrażliwością:

	Bakterie gram- dodatnie	Bakterie gram- ujemne	Mieszana flora bakteryjna	Candida spp.	Aspergillus spp.	Nie wykryto patogenu
Rodzaj patogenu						

Wykryty patogen (GATUNEK):

Wrażliwość:

Oporność:

Leczenie przeciwbakteryjne:

1. Antybiotykoterapia 1-liniowa: TAK: NIE:
2. Antybiotykoterapia 2-liniowa: TAK: NIE:
3. Antybiotykoterapia 3-liniowa: TAK: NIE:
4. Czy zastosowano antybiotyk glikopeptydowy
(Wankomycyna, Teikoplanina) lub Linezolid : TAK: NIE:

Leczenie przeciwgrzybicze:

1. Terapia 1-liniowa: TAK: NIE:
2. Terapia 2-liniowa: TAK: NIE:

Leczenie przeciwvirusowe: TAK: NIE:

Stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytarnej w trakcie leczenia:

TAK: NIE:

Suplementacja immunoglobulin: TAK: NIE:

Jeśli tak - dawka:

Objawy niepożądane stosowanych czynników przeciwdrobnoustrojowych lub G-CSF:

TAK: NIE:

OCENA SKUTECZNOŚCI (dotyczy pacjentów z gorączką/objawami zakażenia):

Normalizacja temperatury ciała (liczba dni – zakres):

1-3: 4-7: >7: nie uzyskano normalizacji temperatury ciała:

Normalizacja temperatury ciała (liczba dni):

Ustąpienie objawów klinicznych zakażenia (liczba dni – zakres):

1-3: 4-7: >7: nie uzyskano ustąpienia objawów klinicznych zakażenia:

Ustąpienie objawów klinicznych zakażenia (liczba dni):

Negatywizacja wyników posiewów krwi (liczba dni – zakres):

1-3: 4-7: >7: nie uzyskano ustąpienia objawów klinicznych zakażenia:

Negatywizacja wyników posiewów krwi (liczba dni):

Ustąpienie zmian w innych badaniach obrazowych (liczba dni – zakres):

1-3: 4-7: >7: nie uzyskano ustąpienia zmian w badaniach obrazowych:

Ustąpienie zmian w innych badaniach obrazowych (liczba dni):

ODBUDOWA UKŁADU HEMATOPOETYCZNEGO:

Liczba dni od zakończenia chemioterapii:

Liczba dni od zakończenia chemioterapii– zakres:

1-3: 4-7: >7: nie uzyskano odbudowy układu hematopoetycznego:

ZGON:

TAK – wtórny do braku remisji/progresji choroby zasadniczej:

TAK – wtórny do powikłań infekcyjnych:

TAK – wtórny do braku powikłań chorób współistniejących:

NIE:

ODPOWIEDŹ NA STOSOWANE LECZENIE CYTOSTATYCZNE:

CR: PR: NR:

Data:

Podpis badacza: