

*Dariusz Kata, Sławomira Kyrz-Krzemień

Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie

Acute myelogenous leukemia – recent views on the pathogenesis, diagnostic approach, classification, prognostic stratification and treatment

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomira Kyrz-Krzemień

Streszczenie

W ciągu ostatniej dekady dokonął się istotny postęp w zakresie wiedzy dotyczącej molekularnej patogenezы ostrej białaczki szpikowej (OBSz), jak również w identyfikacji nowych markerów diagnostycznych i czynników rokowniczych. Wiedza ta wpłynęła na rozwój nowych metod terapii celowanej, przyczyniła się ponadto do identyfikacji pacjentów mogących odnieść korzyść z określonych sposobów leczenia, uwzględniając allogeniczną transplantację komórek krwiotwórczych. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezы molekularnej, postępowania diagnostycznego, klasyfikacji, stratyfikacji prognostycznej i leczenia OBSz. Omówiono standardowe leczenie indukujące remisję oparte o zastosowanie antybiotyków antracyklinowych i arabinozydu cytozyny, terapię konsolidującą wykorzystującą wysokie dawki cytarabiny oraz postępowanie poremisyjne. Przedstawiono również przyszłościowe kierunki leczenia w OBSz z uwzględnieniem perspektywy terapii celowanej.

Słowa kluczowe: ostra białaczka szpikowa, diagnostyka, klasyfikacja, stratyfikacja prognostyczna, leczenie

Summary

Over the past decade, considerable advances have been made in the understanding of the molecular pathogenesis of acute myelogenous leukemia (AML), as well as in defining new diagnostic markers and prognostic factors. This knowledge influenced the development of novel targeted therapies, as well as helped to identify individual patients likely to benefit from specific treatment methods, including allogeneic hematopoietic cell transplantation. This article presents recent views on the mechanisms of molecular pathogenesis, diagnostic approach, classification, prognostic stratification and treatment in AML. Standard remission induction treatment based on the use of anthracycline antibiotics and cytarabine, as well as consolidation regimens using high-dose cytarabine and postremission management are discussed. Future directions in AML treatment including perspectives of targeted therapy are also presented.

Key words: acute myelogenous leukemia, diagnosis, classification, prognostic stratification, treatment

WSTĘP

Ostra białaczka szpikowa (OBSz) jest chorobą wzrostową układu krwiotwórczego, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i gromadzenia się w organizmie niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki hematopoetycznej. Komórki białaczkowe naciekając szpik kostny wypierają prawidłowe linie komórkowe, co powoduje u większości chorych pojawienie się niedokrwistości,

małopłytkowości i neutropenii. Mogą również tworzyć infiltraty w różnych narządach, co przyczynia się do bogatej i zróżnicowanej symptomatologii OBSz (1). W Europie częstość występowania i częstość zgonów na OBSz są oceniane odpowiednio na 5-8 i 4-6/100 000 mieszkańców/rok (2). Wśród chorych przeważają mężczyźni (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70. roku życia. Klasyfikacja OBSz zaproponowana w 2008 roku przez Światową Organizację Zdrowia (*World*

Health Organization – WHO) wyodrębnia różne pod względem biologicznym jednostki w oparciu o cechy kliniczne, morfologiczne, immunofenotypowe, a także obecność nieprawidłowości cytogenetycznych i molekularnych (tab. 1). W przeciwieństwie do poprzednio stosowanej klasyfikacji FAB (*French-American-British*), podział WHO w ograniczonym stopniu opiera się na wynikach badań cytochemicznych (3).

Tabela 1. Podział ostrych białaczek szpikowych wg klasyfikacji WHO 2008.

1. Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi
1.1 OBSz z t(8:21) (q22;q22) ; (RUNX1:RUNX1T1)
1.2 OBSz z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
1.3 Ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RARalfa)
1.4 OBSz ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
1.5 OBSz z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
1.6 OBSz z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2);(RPN1-EVI1)
1.7 OBSz megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-MKL1)
1.7 OBSz mutacją NMP1 (jednostka prowizoryczna)
1.8 OBSz z mutacją CEBPA (jednostka prowizoryczna)
2. OBSz związane z MDS
3. OBSz związane z wcześniejszą chemio/radioterapią
4. OBSz bez specyfikacji innej niż morfologiczna – NOS (not otherwise specified)
4.1. Ostra białaczka szpikowa z minimalnym różnicowaniem
4.2. Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania
4.3. Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem
4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa
4.5. Ostra białaczka monocytowa
4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna
4.7. Ostra białaczka megakariocytowa
4.8. Ostra białaczka bazoilowa
4.9. Ostra panmielozja z mielofibrozą.
5. Mięsak mieloidalny
6. OBSz związane z zespołem Downa.
Ostre białaczki o dwulinowym 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

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

W rozwoju OBSz istotną rolę odgrywają czynniki dziedziczne, promieniowanie jonizujące, narażenie zawodowe, głównie na środki chemiczne, jak również leki. Częstsze występowanie OBSz obserwuje się w niektórych zespołach chorobowych z aneuploidią chromosomów somatycznych, np. w zespole Downa (trisomia 21) oraz chorobach dziedzicznych związanych z defektem naprawy DNA, takich jak niedokrwiistość Fanconiego, zespół Blooma, zespół Schwachmana i Diamonda, zespół ataksja-teleangiektazja. W ostrą białaczkę szpikową może ewoluować zespół Kostmanna, u podłoża którego występuje mutacja genu receptora dla granulocytarnego czynnika wzro-

stu (G-CSF) oraz elastazy neutrofilowej, jak również inne klonalne choroby układu krwiotwórczego, takie jak zespoły mieloproliferacyjne oraz mielodysplastyczne. Do czynników środowiskowych o udowodnionym związku z rozwojem OBSz należy również ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen oraz przebyta chemioterapia z użyciem leków alkilujących i inhibitorów topoizomerazy II.

Rozwój OBSz związany jest z nagromadzeniem nabytych zaburzeń genetycznych oraz zmian epigenetycznych (modyfikacja ekspresji genów bez zmian w sekwencji DNA) w komórkach krwiotwórczych, co prowadzi do nieprawidłowości w zakresie mechanizmów ich proliferacji i różnicowania się. Zgodnie z obowiązującą aktualnie teorią „dwóch uderzeń” uważa się, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów, odpowiedzialnej za zahamowanie dojrzewania komórek progenitorowych (4, 5, 6)

Mutacje genów odpowiedzialne za proces leukemogenezy możemy podzielić na: 1) aktywujące proliferację, 2) wpływające na proces transkrypcji oraz na 3) oddziałujące na cykl komórkowy i apoptozę komórek białaczkowych.

Do pierwszej grupy zalicza się mutacje genu FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase*) kodującego białko należące do III klasy receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. Ekspresję genu FLT3 stwierdza się w prawidłowych hematopoetycznych komórkach macierzystych i progenitorowych (7, 8).

Mutacje te mają charakter wewnętrznej tandemowej duplikacji (*FLT3 – internal tandem duplication, FLT-3 ITD*), bądź duplikacji domeny dla kinazy tyrozynowej FLT3 (*FLT3-TKD*). Mutacja FLT3-ITD opisana została po raz pierwszy przez Nakao i wsp. w 1996 roku i występuje u około 25-35% dorosłych chorych na OBSz, natomiast mutacja FLT3-TKD u ok. 7-8% pacjentów (9, 10, 11).

Zmiany konformacyjne domeny kinazy w wyniku duplikacji powodują autofosforylację i aktywację receptora bez udziału ligandu. Ciągła aktywacja FLT3 i kaskady docelowych kinaz PI-3/AKT/RAS/MAPK i STAT5, prowadzi do zwiększenia siły sygnałów antyapoptycznych i w konsekwencji do autonomicznej proliferacji komórek (4).

Do grupy mutacji stymulujących proliferację komórkową zalicza się również mutacje genu RAS (*Ras viral oncogene homolog gene*) odgrywającego rolę w regulacji cyklu komórkowego i różnicowania poprzez białka RAS. Mutacje dotyczą białek NRAS, KRAS i HRAS i są wykrywane w ok. 5-15% OBSz (12).

Zmiany biomolekularne wpływające na procesy transkrypcji powstają w wyniku aberracji chromosomalnych, takich jak t(8;21), inv(16)/t(16;16), t(15;17) oraz nieprawidłowości 11q23. Zaburzenia na poziomie

molekularnym dotyczą rearanżacji genów kodujących podjednostki alfa lub beta CBF (tzw. *core binding factor*), czynnika transkrypcyjnego odpowiedzialnego za procesy różnicowania się komórek. W przypadku t(8;21) gen RUNX1 (*runx-related transcription factor 1*) kodujący podjednostkę alfa CBF ulega fuzji z genem RUNX1T1 natomiast w przypadku inv(16)/t(16;16) gen CBFβ kodujący podjednostkę beta tworzy fuzję z genem MYH11. Białka kodowane przez powstałe w ten sposób geny fuzyjne działają jak inhibitory dojrzewania komórek hematopoetycznych (13, 14, 15).

Translokacja t(15;17) prowadzi do powstania genu fuzyjnego PML/RARα, który koduje chimeryczne białko białaczki promielocytowej (PML)/receptora α kwasu retynoinowego (RARα). Gen RARα koduje receptor dla hormonu jądrowego należącego do rodziny czynników transkrypcyjnych. Po związaniu kwasu retynoinowego, RARα pobudza ekspresję wielu genów. Translokacja 15;17 zestawia geny PML i RARα w konfiguracji podlegającej transkrypcyjnej kontroli onkogenu PML. Białko PML/RARα hamuje transkrypcję i blokuje różnicowanie komórkowe (16).

Rearanżacje genu MLL (*mixed-lineage leukemia*) z różnymi partnerami genowymi powstałe w wyniku translokacji t(v;11q23), prowadzą do zaburzenia prawidłowej funkcji genu w procesie transkrypcji oraz ekspresji genów HOX (*Homeobox genes*) kluczowych dla prawidłowej proliferacji oraz różnicowania macierzystych i progenitorowych komórek hematopoetycznych (17, 18).

Najczęstszą mutacją genu MLL jest częściowa tandemowa duplikacja (MLL-PTD), polegająca na wewnątrzgenowej duplikacji eksonów 2-6 lub 2-8. MLL-PTD stwierdza się u około 5-10% dorosłych chorych na OBSz z prawidłowym kariotypem.

Na proces transkrypcji mogą też wpływać mutacje genów kodujących białka transkrypcyjne, takich jak CEBPA (*CCAAT enhancer binding factor alpha*) i RUNX1 (19, 20, 21).

Trzecią grupę stanowią mutacje genów kontrolujących cykl komórkowy i apoptozę: mutacje NPM1 (nukleofosmina 1, jądrowa fosfoproteina B23, numatryna) i delecje genu TP53 (kodującego białko p53). NPM1 jest nukleoplazmatycznym białkiem, głównie zlokalizowanym w jąderku, krążącym między jądrem a cytoplazmą i posiadającym wielorakie funkcje. Białko to oddziałuje z p53 w nadzorowaniu proliferacji i apoptozy komórek, zapewnia stabilność genomu kontrolując naprawę DNA oraz duplikację centrosomów w czasie mitozy, jak również odgrywa kluczową rolę w biogenezie rybosomów. Gen NPM1 funkcjonuje zarówno jako onkogen, jak i gen supresorowy w zależności od poziomu ekspresji genu, interakcji z partnerami i kompartmentalizacji.

Mutacje NPM1 należą do najczęstszych dysfunkcji genetycznych w OBSz, występując u 50-60% pacjentów z OBSz o prawidłowym kariotypie (22, 23).

Delecje genu TP53 zlokalizowanego w obrębie fragmentu 17p, występują u 10% chorych na OBSz,

częściej stwierdza się je w białaczkach wtórnych do chemio- i radioterapii oraz w przypadku kariotypu złożonego (24).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie OBSz ustala się na podstawie cytomorfologicznej oceny treści szpikowej pobranej drogą biopsji aspiracyjnej. Ocena wycinka kostnego (trepanobiopsja szpiku) jest badaniem opcjonalnym i zaleca się jej wykonanie w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej np., w tzw. „punkcji suchej”.

Preparaty szpiku i krwi obwodowej po zabarwieniu metodą Maya-Grünwalda-Giemsy lub Wrighta-Giemsy poddawane są ocenie morfologicznej. Zaleca się ocenę morfologiczną co najmniej 200 leukocytów w rozmazie krwi obwodowej i co najmniej 500 krwinek jądrzastych w preparatach szpiku kostnego w obrębie rozmazów jego grudek. Do rozpoznania OBSz niezbędne jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej, przy czym mieloblasty, monoblasty, promonocyty i megakarioblasty zaliczane są do puli komórek blastycznych. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8;21), inv(16), t(16;16) lub t(15;17), w których stwierdzenie ww. nieprawidłowości chromosomalnych jest wystarczające do postawienia rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Stosowane przez wiele lat rutynowo barwienia cytoenzymatyczne (reakcja peroksydazowa, esterazowa, wykrywanie ciał tłuszczowych z użyciem Sudanu czarnego B, bądź glikogenu w metodzie PAS) w celu dokładniejszego ustalenia podtypu morfologicznego OBSz, są obecnie zastępowane badaniami immunofenotypowymi za pomocą wielokolorowej cytofluorymetrii (25).

BADANIE IMMUNOFENOTYPOWE

Ocena ekspresji szerokiego zestawu antygenów jest konieczna do potwierdzenia rozpoznania OBSz, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu rozrostu.

Za obecność danego antygeny w OBSz przyjmuje się jego ekspresję na co najmniej 20% komórek białaczkowych, z wyjątkiem markerów CD3cyt, MPO, TdT, CD34, CD117, dla których niższy poziom ekspresji ($\geq 10\%$ komórek białaczkowych) jest wystarczający dla stwierdzenia ich obecności w OBSz (25).

Minimalny panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki OBSz i białaczek o mieszanym fenotypie przedstawiono w tabeli 2. Cytometria przepływowa wykorzystywana jest również do oceny minimalnej choroby resztkowej (*minimal residual disease* – MRD) w oparciu o zestaw antygenów charakteryzujących dany klon białaczkowy tzw. LAIP (*leukemia associated immunophenotype*), dobieranych indywidualnie dla każdego chorego. Wykorzystanie jednoczesnej oceny czterech lub więcej antygenów w cytofluorymetrii pozwala na uzyskanie czułości badania MRD na poziomie 10^{-3} - 10^{-6} komórek jądrzastych szpiku (25).

Tabela 2. Panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki OBSz i OBSz o mieszanym fenotypie.

Linia	Marker
Diagnostyka OBSz: Markery prekursorowe	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Markery granulocytarne	CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO
Markery monocytowe	CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2homolog, lizozym, NSE (niespecyficzna esteraza)
Markery megakariocytowe	
Markery erytroidalne	CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIa), CD42(gp1b)
Diagnostyka OBSz o mieszanym fenotypie:	CD235a (GfA) cMPO lub marker różnicowania monocytarnego (co najmniej 2 spośród następujących: NSE, CD11c, CD14, CD64, lizozym)
Markery mieloidalne	
Markery komórek B	silna ekspresja CD19 z przynajmniej jednym markerem spośród następujących: CD79a, cCD22, CD10 lub słaba ekspresja CD19 z co najmniej 2 spośród następujących: CD79a, cCD22, CD10
Markery komórek T	cCD3 lub powierzchniowy CD3

BADANIA GENETYCZNE

Analizy aberracji genetycznych kłonu białaczkowego dokonuje się za pomocą klasycznej cytogenetyki, oceny metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in-situ (FISH) lub przy użyciu metod molekularnych, głównie z wykorzystaniem techniki polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) (25).

Cytogenetyka: Anomalie cytogenetyczne stwierdza się u około 55% chorych, a kariotyp kłonu białaczkowego w chwili rozpoznania jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym w OBSz.

Konwencjonalna analiza cytogenetyczna tzw. metoda prążkowa jest niezbędnym elementem dla diagnostyki OBSz i podstawą aktualnej klasyfikacji WHO 2008. Ogólnie przyjętą zasadą jest ocena co najmniej 20 metafaz z hodowli komórek szpiku kostnego. Obecność jednej z siedmiu aberracji cytogenetycznych (t(8;21), inv(16) lub t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(6;9), inv(3) lub t(3;3) t(1;22)) warunkuje rozpoznanie kategorii białaczek wg klasyfikacji WHO: OBSz z powtarzalnymi aberracjami genetycznymi. Wykrycie szeregu innych zaburzeń cytogenetycznych jest wystarczające do rozpoznania OBSz z cechami zależnymi od MDS. Do anomalii tych zalicza się:

- kariotyp złożony, zdefiniowany jako obecność 3 lub więcej nieprawidłowości chromosomalnych,
- anomalie niezrównoważone: -7/del(7q); -5/del(5q); i(17q) lub t(17p); -13/del(13q); del(11q); del(12p) lub t(12p); del(9q); idic(X)(q13),
- aberracje zrównoważone: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34) (25).

Cytogenetyka molekularna: Technika FISH jest wykorzystywana jako metoda uzupełniająca klasyczną cytogenetykę metodą prążkową. Swą szczególną przydatność wykazuje w przypadku trudności z uzyskaniem metafaz. Stanowi ona badanie opcjonalne wykonywane w celu identyfikacji powtarzalnych aberracji genetycznych (RUNX1-RUNX1T1; CBF-MYH11, MLL i EVI1) lub del(5q) i del(7q). FISH jest często niezbędny do identyfikacji partnerskich genów fuzyjnych w translokacjach 11q23 (25).

Genetyka molekularna: Zgodnie z rekomendacją ekspertów European LeukemiaNet zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych. Zalecane jest wyekstrahowanie RNA i DNA oraz zamrożenie żywych komórek. Metodą RT-PCR ocenia się obecność znanych genów fuzyjnych (RUNX1-RUNX1T1, CBF-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214) oraz szeregu somatycznych mutacji związanych z białaczką, takich jak: FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-KIT, NRAS, WT1, RUNX1, TET2, NADP+, IDH1 i innych (25).

Badania genomu: Nowe techniki badania genomu takie jak badanie profilu ekspresji genów (GEP – *gene expression profiling*) czy badanie profilu ekspresji mikro-RNA, mają coraz większe znaczenie w odkrywaniu nowych podgrup patogenetycznych i rokowniczych OBSz (25).

STRATYFIKACJA PROGNOSTYCZNA

Genetyczne markery prognostyczne są aktualnie kluczowe dla racjonalnego wyboru postępowania terapeutycznego u chorych na OBSz, włączając w to kwalifikację do leczenia celowanego, np. inhibitorami kinazy tyrozynowej FLT3 przy obecnej mutacji FLT3, jak również dla podjęcia decyzji o konsolidacji remisji z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – alloHSCT).

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Istnieje szereg parametrów pozwalających prognozować przebieg kliniczny u pacjentów z OBSz. Do najważniejszych czynników rokowniczych należą te związane z klonem białaczkowym. Wyróżniamy wśród nich cytogenetyczne i biomolekularne czynniki ryzyka.

ZMIANY CYTOGENETYCZNE

U 53-60% chorych na OBSz wykrywa się różnego typu anomalie chromosomowe, które mogą mieć charakter strukturalny lub liczbowy. Wśród opisanych dotąd ok. 200 różnych typów nieprawidłowości są: wymienne translokacje, inwersje, insercje, delecje, translokacje niezrównoważone, izochromosomy, izodwucentryczne chromosomy, izolowane trisomie lub monosomie (28).

W ok. 10-20% przypadków kariotyp zawiera co najmniej 3 zmiany chromosomalne (tzw. kariotyp złożony), natomiast u ok. 40 do 45% chorych na OBSz

nie wykrywa się klasycznymi metodami cytogenetycznymi żadnych zmian w kariotypie (29).

Prawidłowy kariotyp rozpoznaje się po dokładnej ocenie co najmniej 20 metafaz komórek szpiku. Analiza materiału klinicznego dużych grup kooperacyjnych (SWOG/ECOG, MRC, CALGB) pozwoliła na zaproponowanie podziału pacjentów z OBSz poniżej 60. roku życia na trzy grupy ryzyka cytogenetycznego w zależności od znaczenia prognostycznego stwierdzanych zmian chromosomalnych (29, 30).

Wyróżniono grupę chorych o korzystnym rokowaniu, charakteryzujących się obecnością w kariotypie translokacji t(8;21)(q22;q22), zmian o charakterze inv(16)(p13q22) lub t(16;16)(p13;q22) oraz translokacji t(15;17)(q22;q12). Ww. aberracje występują u chorych na OBSz z częstością odpowiednio 7, 8 i 5-15%. W przypadku t(8;21) i inv(16)/t(16;16) nieprawidłowości na poziomie molekularnym dotyczą rearanżacji genów kodujących podjednostki alfa lub beta CBF (14, 15, 16).

Pacjenci ze zmianami w obrębie CBF odnoszą korzyści ze stosowania w leczeniu wysokich dawek arabinozydu cytozyny, uzyskując wysoki odsetek całkowitych remisji (CR 85-89%). Wyniki dużego badania CALGB wskazują jednak, że długoletnie przeżycie osiąga tylko około 45-50% chorych z tym podtypem białaczki. Ten negatywny wpływ na przeżycie całkowite (*overall survival* – OS) i przeżycie wolne od zdarzeń (*event free survival* – EFS) może mieć związek z występującymi w CBF OBSz (u 20-45% chorych) mutacjami genu KIT (kodującego receptor kinazy tyrozynowej III typu), zwłaszcza w przypadku mutacji 17 eksonu genu. Wykazano również, iż chorzy z inv(16) w przypadku każdej mutacji KIT (w 8 i/lub 17 eksonie) cechują się wyższym ryzykiem nawrotu w porównaniu do chorych bez tej mutacji (31).

Z kolei u pacjentów z t(8;21), częstość mutacji KIT (a zwłaszcza mutacji D816 w domenie kinazy tyrozynowej) jest bardziej zmienna (około 20-30%) i obserwuje się podobny niekorzystny wpływ na odległe wyniki leczenia (32).

Chorych z prawidłowym kariotypem (bez widocznych w klasycznym badaniu cytogenetycznym zmian strukturalnych) oraz pojedynczymi nieprawidłowościami o nieustalonym znaczeniu rokowniczym zalicza się do grupy pośredniego ryzyka. Skupia ona ok. 40-60% przypadków OBSz, dla których relatywnie odsetek CR, ryzyko wznowy i OS (ok. 24-42%) są gorsze w porównaniu do chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego. Grupa ta wyróżnia się największą heterogennością pod względem rokowania, co jest związane z występowaniem szeregu mutacji i zmian ekspresji genów wpływających na wyniki leczenia.

Grupa niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego obejmuje przypadki OBSz ze zmianami chromosomalnymi, takimi jak monosomie i delecje -5, -7 del(5q),

del(7q), nieprawidłowości w obrębie 3q, 3q26, 11q23, 17p oraz t(6;9).

Przypadki OBSz o kariotypie złożonym, definiowanym jako obecność co najmniej 3 (w niektórych opracowaniach 5) aberracji klonalnych przy nieobecności t(8;21), inv(16) lub t(16;16) oraz t(15;17) charakteryzują się bardzo złym rokowaniem (33).

Wśród zmian cytogenetycznych konstytuujących kariotyp złożony dominują anomalie nie zrównoważone, takie jak utrata 5q, 17p, 7q, naddatki 8q, 11q i 21q (41, 42, 43).

Wyróżniającą się cechą kariotypów złożonych są częste mutacje TP53 i/lub del17p, występujące w ok. 2/3 przypadków (34, 35). Ostatnio wyodrębniono nową kategorię zmian cytogenetycznych definiujących podtyp OBSz o wybitnie złym rokowaniu, mianowicie tzw. kariotyp monosomalny (KM) (36). Terminem tym określa się występowanie 2 autosomalnych monosomii lub jednej lub więcej cytogenetycznych zmian strukturalnych (z wyłączeniem CBF OBSz). W grupie 1940 chorych z OBSz poniżej 60. r.ż. najczęściej opisywaną monosomią była utrata chromosomu 7 pary. Wskaźniki przeżycia (średni 4-letni wskaźnik OS wynosił 13%) nie różniły się istotnie w zależności od stwierdzanego rodzaju monosomii (-17/17p-, -18-, -20)(37). Wybitnie niekorzystny wpływ KM na parametry przeżycia został potwierdzony przez Medeirosa i wsp. w analizie 1344 pacjentów leczonych w ramach grupy SWOG. KM stwierdzano u 4% pacjentów w wieku poniżej 30 lat i aż u 20% tych, którzy przekroczyli 60. r.ż. Odsetek CR w grupie chorych z niekorzystnym rokowaniem, ale bez KM wynosił 34% w porównaniu do 18% z KM ($p < 0,01$). 4-letni wskaźnik OS w ww. grupach pacjentów wynosił odpowiednio 13 i 3% ($p < 0,01$) (37).

Znaczenie prognostyczne zmian molekularnych w ostrej białaczce szpikowej

W około 40-45% przypadków OBSz nie wykrywa się aberracji klasycznymi technikami analizy chromosomalnej, ujawniono natomiast wiele submikroskopowych zmian genetycznych, co dowiodło heterogenności ostrej białaczki szpikowej o prawidłowym kariotypie (PK-OBSz) na poziomie molekularnym. Najistotniejsze znaczenie posiadają obecnie nieprawidłowości dotyczące następujących genów: FLT3, NPM1, CEBPA, MLL, BAALC (*brain and acute leukemia cytoplasmic*), ERG (*ETS-Related Gene*), MN1 i EVI 1 (*ecotropic viral integration 1 site*). Nieprawidłowości prowadzące do zaburzenia fizjologicznej funkcji tych genów to: rearanżacje, mutacje i nadkspresja. Część tych zmian została już uwzględniona w klasyfikacji ostrych białaczek szpikowych wg WHO 2008, definiując odrębne jednostki różniące się przebiegiem klinicznym i rokowaniem.

W tabeli 3 przedstawiono dane dotyczące wpływu najistotniejszych zmian genetycznych na wskaźniki przeżycia pacjentów z OBSz.

Scharakteryzowane powyżej zmiany cytogenetyczne i molekularne znalazły odzwierciedlenie w zapropono-

nowanej ostatnio przez grupę European LeukemiaNet zmodyfikowanej stratyfikacji prognostycznej (tab. 4) (25).

Tabela 3. Zmiany molekularne w OBSz i ich wpływ na rokowanie.

Zmiana genetyczna	Znaczenie prognostyczne
FLT3 ITD NPM1 – mutacja 956dupTCTG w eksonie 12	niekorzystne (wpływ na EFS i OS) (47) korzystne (wpływ na CR, EFS, OS) (6, 48, 55, 56, 57)
CEBPA – mutacje regionów kodujących C- i N-końcowe domeny produktu białkowego MLLPTD	korzystne (wpływ na EFS i OS) (58, 59) niekorzystne (wpływ na EFS) (20) niekorzystne (wpływ na CR, EFS i OS) (49, 50)
BAALC – zwiększona ekspresja ERG – zwiększona ekspresja	niekorzystne (wpływ na CR, EFS i OS) (49, 51, 52) niekorzystne (wpływ na EFS i OS) (53, 54)
MN1 – zwiększona ekspresja EVI1 – zwiększona ekspresja, transkrypt alternatywny	niekorzystne (wpływ na EFS, OS) (46)

Tabela 4. Klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna OBSz zgodnie z wytycznymi European LeukemiaNet.

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne
Korzystne	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1mut/FLT3-ITD- (prawidłowy kariotyp) CEBPAmut (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie-I	NPM1mut/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD- pozostałe białaczki z prawidłowym kariotypem z wyłączeniem sklasyfikowanych w grupie korzystnego rokowania.
Pośrednie-II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne
Niekorzystne	inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL -5/del(5q) -7/abnl(17p) Złożony kariotyp

ZASADY LECZENIA OBSz

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Po standardowym leczeniu indukującym remisję ocenę odpowiedzi przeprowadza się zazwyczaj po 21-28 dniach od rozpoczęcia terapii. Wcześniejsza biopsja szpiku, np. po 7-10 dniach od zakończenia indukcji, bądź w trakcie jej trwania w 6. dobie, może mieć znaczenie w ocenie aktywności przeciwbiałaczkowej leków, mierzonej stopniem cytoredukcji komórek patologicznych (25, 38). Kryteria odpowiedzi na leczenie w OBSz zdefiniowane przez Chesona i wsp. w 2003 r. zostały ostatnio uściśnione przez panel ekspertów w ramach organizacji European LeukemiaNet (tab. 5)

(25, 39). Po uzyskaniu remisji zaleca się u chorych leczonych w ramach badań klinicznych wykonanie biopsji aspiracyjnej szpiku co 3 miesiące w dwóch pierwszych latach i co 6 miesięcy w następnych dwóch latach. W okresie od 1-3 lat po zakończonej terapii występuje najczęściej nawrót białaczki. Poza badaniami klinicznymi biopsja szpiku w okresie remisji może nie być konieczna pod warunkiem, że obraz krwi obwodowej pozostaje prawidłowy. Ocenę morfologii krwi i jej obrazu cytomorfologicznego powinno się przeprowadzać co 1-3 miesiące w 2 pierwszych latach, a następnie co 3-6 miesięcy do 5 lat od zakończenia terapii (25).

Tabela 5. Kryteria odpowiedzi na leczenie w OBSz wg ekspertów European LeukemiaNet.

Kryterium	Definicja
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1.0 x 10 ⁹ /L, płytki > 100 x 10 ⁹ /L; brak wskazań do przekraczania erytrocytów
CR z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1.0 x 10 ⁹ /L) lub małopłytkowością (< 100 x 10 ⁹ /L)
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych 1 i 2 fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie blastów w szpiku do 5-25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%
Cytogenetyczna CR (CRc)	Powrót do prawidłowego kariotypu u chorych z CR lub CRi w przypadku anomalii cytogenetycznych stwierdzonych podczas rozpoznania w oparciu o ocenę 20 metafaz w szpiku kostnym
Choroba oporna (RD)	Brak CR, CRi lub PR u chorych przeżywających 7 dni lub dłużej od zakończenia terapii z cechami przetrwałej białaczki we krwi i/lub w szpiku
Zgon w aplazji	Zgon po 7 dniach lub później od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia lub > 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku
Wznowa	Odsetek blastów w szpiku > 5%; lub ponowne pojawienie się blastów we krwi lub rozwój białaczki pozaszpikowej

LECZENIE INDUKUJĄCE

Standardem dla terapii indukującej remisję u młodszych (< 60. r.ż.) pacjentów z OBSz z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej jest aktualnie protokół „3+7” z daunorubicyną w dawce 60-90 mg/m² stosowanym przez 3 dni oraz arabinozydem cytozynym (Ara-C), podawanym w ciągłym dożylnym wlewie kroplowym w dawce 100-200 mg/m² przez 7 dni.

Spośród innych antybiotyków antracyklinowych w leczeniu wykorzystywana jest idarubicyna (10-12 mg/m²) oraz pochodna antrachinonu – mitoksantron (10-12 mg/m²). Odsetek całkowitych remisji po zastosowaniu tego rodzaju leczenia wynosi 60-80% (1). Używane są też różne warianty tego leczenia polegające na zmianie dawkowania lub dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego: 6-tioguaniny, etopozydu, 2-chlorodeoksyadenozyny (kladrybiny, 2-CDA) lub fludarabiny. Przykładem jest zastosowanie programu DAC opracowanego przez Polską Grupę Białaczkową Dorosłych (PALG), z zastosowaniem 2-CDA w dawce 5 mg/m² przez 5 pierwszych dni leczenia. Protokół ten daje korzystniejsze wskaźniki remisji i czasu przeżycia (40).

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 (1, 25).

Odmienne jest protokół leczenia ostrej białaczki promielocytowej z t(15;17). Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się od podawania pochodnej kwasu retinowego – ATRA (*all trans retinoid acid*) w dawce 45 mg/m² doustnie w dniach od pierwszego do 30-go. Lek ten przełamuje blok dojrzewania patologicznych promielocytów i zapobiega rozwojowi zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, powodowanego ich rozpadem i uwolnieniem ziarnistości posiadających prokoagulacyjną aktywność. Następnie w dniach 2, 4, 6, 8 podaje się antybiotyk antracyklinowy: idarubicynę 12 mg/m² lub daunorubicynę w dawce 45 mg/m². W przypadku stwierdzenia u pacjenta leukocytozy > 10 G/l, zaleca się dodatkowe leczenie z użyciem Ara-C (41).

U chorych w wieku ponad 60-ciu lat leczenie indukujące remisję jest w większym stopniu zindywidualizowane i dostosowane do wskaźników stanu biologicznego, ocenianego z uwzględnieniem tzw. *frailty index*, opisującego różne deficyty u pacjenta (42, 43).

Generalnie, chorych w starszej grupie wiekowej dzieli się na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego jak dla chorych < 60. r.ż.,
- mogących otrzymywać leczenie podobne jak dla chorych < 60. r.ż. w zredukowanych dawkach,
- kwalifikujących się jedynie do programów leczenia objawowego i wspomagającego.

LECZENIE POREMISYJNE

Stosowanie leczenia poremisyjnego ma na celu zapobieganie wczesnym nawrotom (do 6. miesiąca po zakończonej terapii) i zwiększenie szansy na uzyskanie wyleczenia. 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 2-3 g/m² co 12 h w 1, 3 i 5 dniu. Doświadczenie PALG potwierdziło skuteczność zastosowania 2 cykli terapii – wysokich dawek (HD)-AraC i HAM: 1) HD Ara-C: Ara-C 2-3g/m² co 12 h w dniach 1, 3, 5, 2) HAM: Ara-C 1,5 g/m² w dniach 1-3 i Mitoxantron 10 mg/m², w dniach 3-5 (40). Profilaktyka zmian w OUN powinna być uwzględniona u osób młodych z postaciami niskorzóżnicowanymi i w przypadku OBSz z cechami różnicowania monoblastyczno/monocytoowego. U chorych z korzystnym kariotypem białaczki cztery cykle konsolidujące w pierwszej remisji wykazują równą skuteczność jak autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (*autologous hematopoietic stem cell transplantation autoHSCT*) (1). Jednakże u chorych z niekorzystnym kariotypem skuteczność autoHSCT jest niezadowolająca, a największą szansę na wydłużenie przeżycia lub wyleczenie stwarza jedynie alloHSCT. W szczególności procedura alloHSCT wykazuje swą wartość u chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem wznowy OBSz. Przeprowadzona przez Koretha i wsp. metaanaliza 24 prospektywnych badań obejmujących łącznie ponad 6000 pacjentów leczonych alloHSCT w CR1 wykazała istotnie mniejsze ryzyko zgonu zarówno w grupie pośredniego (HR 0,73; 95% CI, 0,59-0,90), jak i wysokiego ryzyka cytogenetycznego (HR 0,73; 95% CI, 0,59-0,90) w porównaniu do strategii terapeutycznych wyłączających postępowanie transplantacyjne (26). W innym badaniu wykazano, że korzystny efekt alloHSCT uwidacznia się już, gdy ryzyko nawrotu przekracza 35%, niezależnie od rodzaju cytogenetycznej nieprawidłowości leżącej u podłoża zwiększonego ryzyka wznowy OBSz (27). Ponadto, badania retrospektywne sugerują, że procedura alloHSCT może znosić niekorzystny prognostycznie wpływ mutacji FLT3-ITD i obecności niezmutowanej formy NPM1 (6). Poza procedurami transplantacyjnymi opcją terapeutyczną u pacjentów z OBSz w okresie remisji jest stosowanie leczenia podtrzymującego, czyli przewlekłe podawanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukująco-konsolidujące. Jego celem jest dalsze zmniejszenie liczby komórek patologicznych i zapobieżenie potencjalnej wznowie białaczki. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, terapia podtrzymująca nie jest rekomendowana (25).

NOWE TRENDY W TERAPII OBSZ

Wiele spośród aktualnie prowadzonych badań klinicznych w OBSz inspirowanych jest ideą terapii celowanej, ingerującej w procesy przekazywania komórkowego, apoptozy, bądź też w interakcje komórek białaczkowych z podścieliskiem szpiku.

Zastosowanie u pacjentów z mutacjami FLT3 ITD i TKD midostauryny, doustnego inhibitora patologicznej kinazy tyrozynowej, prowadziło do redukcji obwodowych komórek blastycznych u 7/20 pacjentów z nawrotową postacią OBSz (44). Wysoką częstość remisji

u pacjentów poniżej 65. r.ż. z oporną postacią OBSz uzyskano po dołączeniu multikinazowego inhibitora sorafenibu do idarubicyny i wysokich dawek Ara-C (45). Inhibitor drugiej generacji FLT3 (AC220) wykazywał większy potencjał i selektywność kinazową, niż inhibitory pierwszej generacji (46).

Istotną rolę w patogenezie OBSz odgrywają oddziaływania komórek białaczkowych z podścieliskiem szpiku kostnego. Plerixafor zakłóca wiązanie komórki białaczkowej wykazującej ekspresję receptora chemokinowego CXCR4 z podścieliskowym ligandem SDF-1, zapobiegając rozrostowi komórek białaczkowych i blokując oporność lekową zależną od tych interakcji (47, 48). Inhibitor NF- κ B, bortezomib, w połączeniu z idarubicyną i Ara-C jest w trakcie badań II fazy u pacjentów powyżej 60. r.ż. z nowo zdiagnozowaną i z nawrotami OBSz. Wykazano dobrą tolerancję leczenia bortezomibem w maksymalnej dawce 1,5 mg/m², podawanej w dniach 1, 4, 8, 11 terapii indukującej (49). Inhibitor białek apoptozy – XIAP, odpowiada za chemiooporność w

liniach komórkowych OBSz. Zablokowanie tego białka przy pomocy AEG35156 – antysensownego oligonukleotydu XIAP, redukuje mRNA dla tego białka. W fazie I/II badań osiągnięto CR u 47% pacjentów z nawrotową/oporną OBSz leczonych najwyższą zaplanowaną dawką 350 mg/m²/dz. w dniu 1-3 i 8 (50). Amonafid jest inhibitorem topoizomerazy II, który nie podlega usuwaniu z komórki przez białko wielolekowej oporności (P-gp). W połączeniu z Ara-C wywołuje CR u znaczącej liczby pacjentów z wtórną i nawrotową OBSz, jak również przełomem blastycznym w przewlekłej białaczce szpikowej. Amonafid wykazuje doskonały profil toksyczności i nie posiada potencjału kardiotoksycznego antracyklin lub antracenedionów (51). Klasa nowych czynników – paratenolidów jest w trakcie przedklinicznych badań. Leki te zwiększają stres oksydacyjny, blokują NF- κ B, i aktywują p53, w efekcie czego indukują selektywnie apoptozę białaczkowych komórek macierzystych. Dimetylopartenolid jest doustnie biodostępny i wykazuje aktywność w modelach zwierzęcych (52).

PIŚMIENNICTWO

1. Estey E, Döhner H: Acute myeloid leukaemia: Lancet 2006; 368: 1894-907.
2. Fey MF, Greil R, Jost LM; ESMO Guidelines Task Force: ESMO Minimum Clinical Recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukemia (AML) in adult patients. Ann Oncol 2005; 16 Suppl 1: 48-9.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann Intern Med 1985; 103: 626-629.
4. Deguchi K, Gilliland DG: Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML. Leukemia 2002; 16: 740-744.
5. Gilliland DG, Craig TJ, Felix AC: The molecular basis of leukemia. Hematology 2004; 80-97.
6. Haferlach T: Molecular genetic pathways as therapeutic target in AML. Hematology 2008; 400-411.
7. Mackaretschian K, Hardin JD, Moore KA et al.: Targeted disruption of the flk2/flt3 gene leads to deficiencies in primitive hematopoietic progenitors. Immunity 1995; 3: 147-161.
8. Carow CE, Levenstein M, Kaufmann SH et al.: Expression of the hematopoietic growth factor receptor FLT3 (STK-1/FIk2) in human leukemias. Blood 1996; 87: 1089-1096.
9. Nakao M, Yokota S, Iwai T et al.: Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia 1996; 10: 1911-1918.
10. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD et al.: FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. Blood 2008; 111: 1552-1559.
11. Bacher U, Haferlach C, Kern W et al.: Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters - an analysis of 3082 patients. Blood 2008; 111: 2527-2537.
12. Tyner JW, Erickson H, Deininger MW et al.: High-throughput sequencing screen reveals novel, transforming RAS mutations in myeloid leukemia patients. Blood 2009; 113: 1749-1755.
13. Delaunay J, Vey N, Leblanc T et al.: Prognosis of inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. Blood 2003; 102: 462-469.
14. Schlenk RF, Benner A, Krauter J et al.: Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol 2004; 22: 3741-3750.
15. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS et al.: Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 2005; 23: 5705-5717.
16. Puccetti E, Ruthardt M: Acute promyelocytic leukemia: PML/RAR and the leukemic stem cell. Leukemia 2004; 18: 1169-1175.
17. Shih LY, Liang DC, Fu JF et al.: Characterization of fusion partner genes in 114 patients with de novo acute myeloid leukemia and MLL rearrangement. Leukemia 2006; 20: 218-223.
18. Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB: MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. Nat Genet 2002; 30: 41-47.
19. Pabst T, Mueller BU, Zhang P et al.: Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. Nat Genet 2001; 27: 263-270.
20. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N et al.: Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood 2002; 100: 2717-2723.
21. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I et al.: CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. J Clin Oncol 2004; 22: 624-633.
22. Falini B, Mecucci C, Tiacci E et al.: Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N Engl J Med 2005; 352: 254-266.
23. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S et al.: AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. Blood 2009; 114: 3024-3032.
24. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J: Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. J Clin Oncol 2001; 19: 1405-1413.
25. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al.: Diagnosis and mam-

- gement of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453-474.
26. Koreth J, Schlenk R, Kopecy KJ et al.: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349-2361.
 27. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al.: Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658-3666.
 28. Mrózek K, Baldus CD, Marcucci G, Bloomfield CD: Acute myeloid leukemia prognostic factors: from cytogenetic to chip. *Hematology* 2005; 1: 116-122.
 29. Mrózek K, Marcucci G, Ruppert AS et al.: Molecular heterogeneity and its prognostic significance in acute myeloid leukemia (AML) with normal cytogenetics. *Ann Hematol* 2006; 86: 114-117.
 30. Slovak ML, Kopecy K, Cassileth PA et al.: 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.
 31. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS et al.: Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3904-3911.
 32. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T et al.: KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006; 107: 1791-1799.
 33. Mrózek K: Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol* 2008; 35(4): 365-377.
 34. Schoch C, Haferlach T, Bursch S et al.: Loss of genetic material is more common than gain in acute myeloid leukemia with complex aberrant karyotype: a detailed analysis of 125 cases using conventional chromosome analysis and fluorescence in situ hybridization including 24-color FISH. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 35(1): 20-29.
 35. Růcker FG, Bullinger L, Schwaenen C et al.: Disclosure of candidate genes in acute myeloid leukemia with complex karyotypes using microarray-based molecular characterization. *J Clin Oncol* 2006; 24(24): 3887-3894.
 36. Breems DA, van Putten WLJ, De Greef GE et al.: Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4791-4797.
 37. Medeiros BC, Othus M, Fang M et al.: Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Blood* 2010; 116: 2224-2228.
 38. Hołowicki J, Grosicki S, Kyrzc-Krzemień S et al.: The Reduction of Leukemic Blasts In Bone Marrow Aspirate on Day 6 of Remission Induction Treatment Is Predictive for Complete Remission Rate and Survival in Adult Acute Myeloid Leukemia: The Results of Multicenter, Prospective Polish Adult Leukemia Group Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112: 1950.
 39. Cheson BD, Bennett JM, Kopecy KJ et al.: International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4642-9.
 40. Hołowicki J, Grosicki S, Robak T et al.: Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004; 18: 989-97.
 41. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al.: Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875-91.
 42. Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lübbert M: Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 2006; 91: 1513-22.
 43. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA et al.: A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8: 24.
 44. Stone RM, Klimek V, DeAngelo D et al.: Oral PKC 412 has activity in patients (pts) with mutant FLT3 acute myeloid leukemia (AML): a phase II trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 563a.
 45. Ravandi F, Cortes JE, Jones D et al.: Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1856-1862.
 46. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD et al.: AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2009; 114: 2984-2992.
 47. Liesveld JL, Bechelli J, Rosell K et al.: Effects of AMD3100 on transmigration and survival of acute myelogenous leukemia cells. *Leuk Res* 2007; 31: 1553-1563.
 48. Burger JA and Peled A: CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers. *Leukemia* 2009; 23: 43-52.
 49. Attar EC, De Angelo DJ, Supko JG et al.: Phase I and pharmacokinetic study of bortezomib in combination with idarubicin and cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1446-1454.
 50. Schimmer AD, Estey EH, Borthakur G et al.: Phase I/II trial of AEG35156 X-linked inhibitor of apoptosis protein antisense oligonucleotide combined with idarubicin and cytarabine in patients with relapsed or primary refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4741-4746.
 51. Allen SL, Kolitz JE, Lundberg AS et al.: Phase I trials of amonafide as monotherapy and in combination with cytarabine in patients with poor-risk acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2010; 34: 487-491.
 52. Guzman ML, Rossi RM, Neelakantan S et al.: An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood* 2007; 110: 4427-4435.

otrzymano/received: 04.05.2011
zaakceptowano/accepted: 09.06.2011

Adres/address:
*Dariusz Kata
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego
Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice
e-mail: dkata@wp.pl