

Ocena znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych dla wyników leczenia chorych na ostrą białaczką szpikową

Evaluation of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for outcome of patients with acute myeloid leukemia

Sebastian Grosicki

Oddział Hematologiczny SPZOZ, Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów

Streszczenie

Wstęp. Znaczenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla wyników leczenia chorych na ostrą białaczką szpikową (AML) nie jest jasne. Rozbieżności wynikają z heterogenności grup w zakresie stwierdzonych cech diagnostycznych i klinicznych u poszczególnych chorych, sposobu leczenia i metodologii statystycznej. Celem badania było porównanie efektów leczenia u chorych na AML w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 16–60 lat poddanych allo-HSCT oraz leczonych bez allo-HSCT w całej grupie oraz podgrupach: leczonych indukacją według protokołu DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina), wiekowych, rokowania cytogenetycznego w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu (RFS), przeżycia całkowitego (OS) i skumulowanego ryzyka wznowy (CIR) oraz śmiertelności niezwiązanej ze wznową choroby (NRM).

Chorzy i metody. Do badania włączono 622 chorych z AML w CR1 (mediana wieku 44 lat; 16–60 lat), których następnie kwalifikowano do jednej z grup: bez allo-HSCT ($n = 475$; 76%) i z allo-HSCT ($n = 147$; 24%). Chorych leczono w ramach dwóch prospektywnych, randomizowanych, wielośrodkowych programów klinicznych: PALG AML DAC v. DA (1999–2002) i PALG AML 1/2004 DAC v. DAF v. DA (2004–2008). Sposób postępowania terapeutycznego w zakresie indukacji oraz postępowania poremisyjnego był u nich zbliżony. W badaniu wykorzystano metodę Mantel-Byar ze zmienną zależną od czasu allo-HSCT, który jest modyfikacją testu logrank.

Wynik. W analizie jednowariantowej wykonanie allo-HSCT znamiennie poprawiało RFS i OS w całej grupie chorych na AML w CR1, ale również w podgrupie chorych leczonych chemioterapią indukującą DAC, w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według SWOG (SWOG 2) oraz w grupach wiekowych 41–60 i 41–50 lat. Wykazano poprawę jedynie RFS u chorych leczonych allo-HSCT w podgrupie w wieku 16–40 lat oraz u chorych kwalifikowanych do pośredniego ryzyka cytogenetycznego według SWOG (SWOG 1), natomiast wykonanie allo-HSCT u chorych kwalifikowanych do grupy korzystnego rokowania według SWOG (SWOG 0) nie okazało się znamiennie korzystne zarówno względem RFS, jak i OS. W analizie wielowariantowej wykonanie allo-HSCT okazało się niezależnym, korzystnym czynnikiem dla RFS w całej grupie chorych na AML w CR1, w podgrupie leczonych DAC, w wieku 16–40, 41–50, 41–60 lat, w podgrupach SWOG 1 i SWOG 2. Wykazano niezależnie korzystny wpływ allo-HSCT na OS u chorych w wieku 41–60 lat oraz w podgrupie SWOG 2. Wiek w sposób liniowy niezależnie korzystnie wpływał na RFS u chorych leczonych DAC. Większa niż jeden liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1 wpływała niezależnie niekorzystnie na RFS u chorych leczonych DAC oraz u chorych w wieku 41–60 lat.

Adres do korespondencji: Sebastian Grosicki, Oddział Hematologiczny SPZOZ, Zespół Szpitali Miejskich, ul. Karola Miarki 40, 41–500 Chorzów, tel.: 32 349 97 23, faks: 32 346 14 71, e-mail: sgrosicki@wp.pl

Leukocytoza przy rozpoznaniu w sposób liniowy wpływała niekorzystnie na OS u chorych w wieku 51–60 i 41–60 lat. Poprzedzający rozpoznanie AML zespół mielodysplastyczny (MDS) wpłynął niezależnie niekorzystnie na OS w całej grupie chorych na AML w CR1, w grupach wiekowych 51–60, 41–60 lat oraz u chorych w grupie SWOG 1. Zespół mielodysplastyczny wpłynął niekorzystnie na RFS u chorych w grupie SWOG 0 i korzystnie w grupie wiekowej 41–60 lat. W analizie CIR wykonanie allo-HSCT zmniejszało ryzyko wznowy w grupie wszystkich chorych na AML w CR1 oraz w grupie SWOG 2. W analizie NRM wykonanie allo-HSCT znamienne zmniejszało ryzyko zgonu niezwiązanego ze wznową w całej grupie chorych z AML w CR1 oraz w grupach wiekowych 41–50 i 41–60 lat.

Podsumowanie. Leczenie za pomocą allo-HSCT okazało się szczególnie korzystne dla przeżycia, ale również dla CIR w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według SWOG w AML w CR1. Nie rekomenduje się allo-HSCT w grupie korzystnego ryzyka cytogenetycznego. U chorych leczonych indukcją DAC, w grupie pośredniego ryzyka cytogenetycznego oraz w poszczególnych grupach wiekowych należy rozważać leczenie z wykorzystaniem allo-HSCT, ale uwzględniając dodatkowe czynniki wpływające na wyniki leczenia, takie jak: wiek chorego przy rozpoznaniu, MDS poprzedzający rozpoznanie, leukocytoza przy rozpoznaniu oraz liczba cykli chemioterapii indukującej koniecznych do uzyskania CR1.

Słowa kluczowe: allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, ostra białaczka szpikowa, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego, czynniki ryzyka, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od nawrotu, skumulowane ryzyko nawrotu, śmiertelność niezwiązana z nawrotem, metoda Mantel-Byar

Hematologia 2013; 4, supl. A: 1–39

Abstract

Background. *The impact of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) for treating acute myeloid leukemia (AML) is as yet unclear. Discrepancies arise due to the heterogeneity of diagnostic and clinical features that individual patients present with, as well being affected by the chosen therapies and statistical methods used. The study is thus aimed to compare treatment outcomes in a patient group suffering from AML with first complete remission (CR1), aged 16–60 years, being either treated with or without allo-HSCT and a sub-group receiving DAC induction treatment according to cytogenetic risk; outcomes being assessed by relapse free survival (RFS), overall survival (OS), cumulative incidence relapse (CIR) and non relapse mortality (NRM).*

Patients and Methods. *Subjects were a cohort of 622 AML patients, median age 44 years (16–44), divided into those not receiving allo-HSCT (n = 775, 76%), and those that underwent allo-HSCT (n = 147, 24%). The patients had been recruited for two prospective, randomised and multicentre clinical trials, including PALG AML DAC vs. DA (1999–2002) and PALG AML 1/2004 DAC vs. DAF vs. DA (2004–2008), where therapeutic schedules were similar regarding induction of remission and post remission protocols. Survival analysis was performed by the Mantel-Byar method; being a modified log-rank test using the allo-HSCT as the time-dependent covariate.*

Results. *A univariate analyses demonstrated that allo-HSCT procedure significantly improved RFS and OS in all patients with AML in CR1. In addition, improvements were likewise observed in the subgroup of patients treated with DAC induction chemotherapy, those with unfavourable cytogenetics according SWOG (SWOG 2) and in the patient age groups of 41–60 and 41–50 years. Improvements in just RFS were seen only in either the patient subgroup aged 16–40 years or those with intermediate cytogenetic risk according to SWOG (SWOG 1). The allo-HSCT procedure did not however enhance RFS and OS in patients with favourable cytogenetics according SWOG (SWOG 0). Multivariate analyses demonstrated the allo-HSCT procedure to be an independent and favourable factor for RFS outcomes in all AML patients in CR1, in those subgroup patients treated using DAC induction, in age groups 16–40, 41–50, 41–60 years and in the*

SWOG 1 and SWOG 2 subgroups. Similarly, the allo-HSCT proved to be an independent and favourable factor for OS outcomes in patients aged 41–60 years and in the SWOG 2 subgroup. It was also observed that age, in a linear manner, independently and favourably affected RFS in patients treated using DAC induction. In contrast, having more than one induction cycle before CR1 assessment was found to independently and unfavourably affect the RFS in patients treated with DAC induction and in patients aged 41–60 years. At diagnosis and in linear fashion, the white blood count (WBC) unfavourably affected OS in patients aged 51–60 and 41–60 years. Previous diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) before AML independently and favourably affected OS outcomes for all AML patients in CR1 within age groups 51–60 and 41–60, years together with patients in the SWOG1 subgroup. However, MDS was seen to independently and unfavourably affect RFS in patients from the SWOG 0 subgroup, but favourably in the age group 41–60 years. CIR outcomes showed that allo-HSCT reduced the risk of relapse in all AML patients with CR1 and in the SWOG 2 subgroup. Furthermore, NRM outcomes demonstrated that allo-HSCT significantly reduced death unrelated to relapse in all AML patients in CR1 as well as those in subgroups aged 41–50 and 41–60 years.

Summary; *It was thereby proved that adopting allo-HSCT procedure is especially favourable for OS and RFS outcomes, but also for CIR in patients with AML in CR1 with unfavourable cytogenetics according to SWOG. It is however, not recommended that patients with favourable cytogenetics to undergo allo-HSCT. In patients treated with DAC induction, those belonging to the intermediate cytogenetic risk group and in all the age groups, employing allo-HSCT should be considered, but account should also be taken of additional factors that may influence outcome, such as patient age, previous MDS before AML was diagnosed, WBC at diagnosis and the number of induction chemotherapy cycles required to obtain CR1.*

Key words: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, acute myeloid leukemia, matched sibling donor hematopoietic stem cells transplantation, matched unrelated donor hematopoietic stem cells transplantation, risk factors, overall survival, relapse free survival, cumulative incidence of relapse, non-relapse mortality, Mantel-Byar estimation

Hematologia 2013; 4, supl. A: 1–39

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) fascynuje zmiennością swej biologii, aberracji genetycznych, obrazu klinicznego, ale również zagrożeniem, jakie niesie dla życia niemal natychmiastowa eliminacja prawidłowej hematopoezy w wyniku pojawienia się komórek białczkowych w środowisku zdrowego szpiku kostnego. Efektem jest nagłe upośledzenie mechanizmów odpornościowych i hemostazy. Ostra białaczka szpikowa to grupa chorób nowotworowych układu granulocytowo-monocytowego, megakariocytowego i erytroblastycznego, która charakteryzuje się zajęciem szpiku kostnego, krwi obwodowej i często narządów wewnętrznych przez klon zmienionych komórek, wywodzących się z wczesnych etapów krwiotworzenia.

Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat i zwiększa się, podobnie jak zapadalność wraz z wydłużaniem się życia człowieka, ale również z powodu

coraz skuteczniejszej terapii cytotoksycznej stosowanej w innych nowotworach, która jednak skutkuje również wzrostem zachorowalności na szczególnie źle rokujące wtórne AML. Częstość występowania i zgonów na AML w Europie ocenia się, odpowiednio, na 5–8/ i 4–6/100 000 mieszkańców/rok [1].

Klasyfikacja chorych na AML

Historycznie w latach 70. i 80. XX wieku, tworząc klasyfikację francusko-amerykańsko-brytyjską (FAB, *French-American-British*) dla AML, wykorzystywano różnice między poszczególnymi podtypami uzyskiwane dzięki możliwościom diagnostyki cytochemicznej i cytometrii przepływowej [2, 3]. Za pochodzeniem z linii granulocytarnej przemawia obecność antygenów różnicowania komórkowego CD13, CD33, CD117, CDw65, CD15 oraz mielo-peroksydazy (MPO), z linii monocytowej — CD14, CD64, dla układu erytroblastycznego — glikoforyna A, a dla megakariocytowego — CD41, CD42 i CD61.

W 2002 roku zespół badaczy Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opublikował podział białaczek, w tym AML, uwzględniający cechy cytogenetyczne i biomolekularne komórek blastycznych, takich jak: t(8;21) – (AML1/ETO), t(15;17) – (PML/RAR α), inv 16 – (CBFbeta/MYH11), 11q23 – (MLL) [4]. Obecnie obowiązuje edycja klasyfikacji WHO z 2008 roku, w której uznano nowe jednostki AML z powtarzającymi się zmianami genetycznymi [5]. Podział AML według klasyfikacji WHO z 2008 roku jest następujący:

1. Ostre białaczki z powtarzającymi się zmianami cytogenetycznymi
 - 1.1. AML z t(8;21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
 - 1.2. AML z inv(16) (p13;q22) lub t(16;16) (p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
 - 1.3. Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) z t(15;17) (q22;q12); (PML-RAR α)
 - 1.4. AML ze zmianami 11q23 (MLL); t(9;11) (p22;q23); (MLLT3-MLL)
 - 1.5. AML z t(6;9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
 - 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3;3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
 - 1.7. AML megakarioblastyczna z t(1;22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
 - 1.8. AML z mutacją NPM1 (włączone przewidywano w 2008 r.)
 - 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone przewidywano w 2008 r.)
2. AML związane z zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*)
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (NOS, *not otherwise specified*)
 - 4.1. Ostra białaczka szpikowa mało zróżnicowana (wg FAB M0)
 - 4.2. Ostra białaczka szpikowa bez cech dojrzewania (wg FAB M1)
 - 4.3. Ostra białaczka szpikowa z dojrzewaniem (wg FAB M2)
 - 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (wg FAB M4)
 - 4.5. Ostra białaczka monocytowa (wg FAB M5)
 - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (wg FAB M6)
 - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (wg FAB M7)
 - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
 - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (*myeloid sarcoma*)
6. AML związane z zespołem Downa

Czynniki wpływające na wyniki leczenia w AML

W przeszłości analizowano bardzo wiele wskaźników charakteryzujących pacjentów z AML, wskazując na ich wpływ na wyniki leczenia i przeżycie chorych. Badano czynniki zaliczane do morfologicznych i klinicznych, jakościowych i ilościowych. Już w latach 70. i 80. XX wieku wykazywano związek z wynikami terapii temperatury ciała przed leczeniem, parametrów morfologii krwi obwodowej i szpiku kostnego przed leczeniem, wieku pacjenta oraz podtypu morfologicznego [6–13].

Wraz z poprawą skuteczności leczenia wspomagającego podkreślano znaczenie blastozy szpiku kostnego i krwi obwodowej oraz leukocytozy (WBC, *white blood cells*) [14–19]. Wykazano również znaczenie rokownicze aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy przed leczeniem [17, 19–21]. Od początku zwracano uwagę na znaczenie rokownicze sposobu prowadzenia leczenia, szybkości wdrożenia postępowania terapeutycznego po rozpoznaniu, jak również na poprzedzające wystąpienie choroby, o co najmniej miesiąc, zmiany w morfologii krwi obwodowej [6, 10, 14–18, 22–36]. Podkreśla się związek szybkiego wycofania się nacieku blastycznego szpiku z wynikami leczenia [37–41]. Wskazywano na niekorzystny wpływ na wyniki terapii hepatomegalii, splenomegalii oraz innych pozaszpikowych lokalizacji AML [6, 13, 15, 42, 43]. Obecnie zwraca się uwagę na znaczenie infiltracji tkanki płucnej oraz ośrodkowego układu nerwowego [40]. Wykazano różnice rokownicze podtypów według klasyfikacji FAB [2, 3], wskazując na korzystne rokowanie podtypu M2 z obecnością pałeczek Auera [44], a niekorzystne — podtypów M6 [45], M5 [9, 13] czy M0 i M7 z mielodysplazją [46, 47].

Dalszy postęp w określaniu czynników ryzyka przyniósł rozwój technik diagnostycznych. Wskazywano na związek z wynikami leczenia ekspresji antygenów różnicowania komórkowego, takich jak: CD7 [48, 49], CD9, CD11b, CD13 [50], CD14 [48–51], CD15 [15, 52], CD33 [50], CD34 [18, 53], CD38, CD41, CD56 [53–55], CD64, CDw65 [50], CD117 [50, 56, 57] i MPO [58], ale opinie na ten temat są rozbieżne.

Obecnie znaczenie większości powyższych wskaźników jest negowane. Szczególnie duże znaczenie w kontekście rokowania mają analizy cytogenetyczna i biomolekularna komórki białaczkowej. W efekcie kolejnych prac największych grup badawczych na świecie powstają coraz doskonalsze definicje grup ryzyka cytogenetycznego, które odgrywają obecnie dominującą rolę w progno-

zowaniu efektów leczenia [6, 24, 25, 31, 35, 36, 59–61]. Aberracje chromosomalne są uznanymi wskaźnikami rokowania co do uzyskania całkowitej remisji (CR), ale również przeżycia [6, 24, 25, 31, 35, 36, 59–61].

Nie zawsze jednak możliwa jest ocena kariogramu chorego. Każda z grup badawczych podaje, że u 10–40% pacjentów z AML nie uzyskuje się charakterystyki cytogenetycznej klonu białaczkowego, co wiązać może się z trudnościami technicznymi lub rzadziej z niedostępnością badań [6, 24, 25, 31, 35, 36, 59–61]. W tej grupie pacjentów szczególnie dużego znaczenia nabierają badania genomu komórki blastycznej skomplikowanymi technikami biomolekularnymi oraz inne, niecytogenetyczne wskaźniki rokownicze. Wśród tych ostatnich wciąż podkreśla się znaczenie wieku pacjenta, liczby WBC przed leczeniem, obecności nacieków narządowych czy MDS poprzedzającego rozpoznanie AML [6].

Poszukuje się również onkogenów, które można badać, szczególnie w przypadkach gdy nie udaje się znaleźć aberracji cytogenetycznej o jednoznacznym rokowniczo znaczeniu. Jako obowiązkowe zalicza się obecnie oznaczanie mutacji CBFβ-MYH11 [4, 5], PML-RARα [4, 5], AML1/ETO [4, 5], FLT3 [5, 62–65], NPM1 [5], CEBPA [5, 66] czy MLL [4, 5, 67].

Leczenie chorych na AML

Aktywna AML jest bezpośrednim zagrożeniem dla życia, ale zwiększa je również postępowanie przeciwbiałaczkowe, co w sumie stanowi ekstremalne zagrożenie dla życia pacjenta [16, 68]. Świadomość ciągłego zagrożenia życia wymusza tworzenie specjalnych, bardzo kosztownych warunków leczenia wspomagającego, które mogą znacznie ograniczyć śmiertelność z powodu powikłań [69].

Na drodze do poprawy wczesnych wyników stoją bezpośrednio dwie główne przeszkody: śmiertelność wczesna (EM, *early mortality*) oraz pierwotna oporność na leczenie [70, 71]. Śmiertelność wczesna, definiowana jako odsetek zgonów w czasie leczenia indukującego remisję bądź w okresie pancytopenii polekowej do momentu oceny efektu leczenia, ale nie dłużej niż do 30. dnia po terapii, mimo znacznej poprawy szeroko pojętego leczenia wspomagającego sięga ciągle 5–25% pacjentów [6, 24, 27, 35, 58, 60, 72, 73]. Oporność na leczenie objawia się nawrotem po krótkim okresie remisji bądź brakiem remisji mimo kilku linii leczenia. Problemem jest również nawrotowość późna definiowana jako wznowa procesu chorobowego po 6 miesiącach od uzyskania CR.

Dzięki wykorzystaniu coraz doskonalszych metod badawczych określa się mechanizmy niepowodzenia terapii, wśród których należy wymienić oporność wielolekową [51, 60, 61, 74, 75], mechanizmy ekspansji komórek białaczkowych [71] oraz aberracje genetyczne determinujące prognozowanie wyników leczenia [4–6, 24, 31, 35, 40, 59–63]. Wymienione czynniki określają obecnie najważniejsze kierunki zainteresowań badaczy, a ich wyjaśnianie wskazuje kierunki poszukiwania nowych leków i metod terapeutycznych.

Wciąż dalece niesatysfakcjonujące, mimo doskonalenia sposobów postępowania poremisyjnego oraz coraz szerszego stosowania wysokodawkowanej chemioterapii z allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), są również odległe wyniki leczenia. Ponad 5 lat po uzyskaniu remisji przeżywa, zależnie od przynależności do grupy ryzyka, jedynie 5–55% pacjentów [6, 24, 27, 35, 40, 59, 72, 76, 77].

Aktualny standard postępowania terapeutycznego w AML

Leczenie chorych na AML musi się rozpocząć od ustalenia możliwie najbardziej szczegółowej diagnozy, a całość postępowania terapeutycznego opiera się na chemiowrażliwości komórek białaczkowych. Mimo coraz lepszego poznania mechanizmów patogenetycznych oraz postępu w jej leczeniu AML pozostaje chorobą śmiertelną. Bardzo atrakcyjna koncepcyjnie terapia celowana absolutnie nie spełnia w tym schorzeniu pokładanych w niej nadziei, co należy tłumaczyć niespotykaną wręcz heterogennością aberracji genetycznych i, co za tym idzie, mechanizmów regulacyjnych komórki białaczkowej w AML, które dodatkowo szybko się zmieniają w trakcie terapii [78–82].

Leczenie pacjentów z AML składa się zasadniczo z dwóch etapów, z których znaczenie każdego jest równie istotne. Sposoby postępowania są doskonalone dzięki prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniom.

Chemioterapia indukująca remisję

Pierwszym etapem leczenia jest chemioterapia indukująca, której intencją jest uzyskanie hematologicznej CR [40, 76, 83], ocenianej następnie zgodnie z obecnie obowiązującymi kryteriami według Cheson i wsp. [84] z 2003 roku. Program chemioterapii indukującej składający się z podawanej przez 3 dni daunorubicyny (DNR) i przez 7 dni cytarabiny (Ara-C) — „3+7” — od czasu jego wprowadzenia w 1982 roku przez amerykańską

grupę CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) pozostaje „złotym standardem” na świecie [40, 83, 85]. Pozwala on u chorych na AML w wieku poniżej 55–60 lat osiągnąć 60–75% CR i stanowi ramie porównawcze najważniejszych programów prospektywnych, w których bada się modyfikacje chemioterapii indukującej z użyciem idarubicyny, mitoksantronu, aklarubicyny czy amsakryny w poszukiwaniu lepszych wyników leczenia [85–94]. Prowadzono również próby dodania trzeciego leku, takiego jak 6-tioguanina lub etopozyd [27, 93]. Innym kierunkiem badań nad poprawą efektu leczenia jest zwiększanie dawek chemioterapeutyków przeciwbiałaczkowych, a zbiorcze analizy tak prowadzonej terapii sugerują poprawę wyników wczesnych i odległych przy nasileniu toksyczności [86, 90, 92–96]. Chemioterapia wysokodawkowana, z powodu zwiększonej toksyczności, oznacza jednak konieczność zapewnienia kosztownych procedur leczenia wspomagającego z izolacją chorych, intensywnym leczeniem substytucyjnym i przeciwniektym [69].

W ostatnich 14 latach Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) prowadziła intensywne badania nad wykorzystaniem analogów puryn (kladrybina, fludarabina) do leczenia indukującego w pierwszej i kolejnych liniach leczenia indukującego AML [72, 76, 77, 97–101]. Leki te odpowiadają za zwiększony o 50–65% wychwyty Ara-C i akumulację Ara-CTP (trifosforan arabinosylocytozyny) w blastach białaczkowych [97, 102–104], ale również działają bezpośrednio przeciwbiałaczkowo poprzez wbudowywanie się ich metabolitów do DNA dzielących się komórek [105]. Ukoronowaniem tych badań była publikacja w „*Journal of Clinical Oncology*” [76] z 2012 roku, w której wykazano w prospektywnym, randomizowanym, wielośrodowym badaniu, że dodanie kladrybiny do standardowego leczenia indukującego DNR/Ara-C skutkuje nie tylko znamienne wyższym odsetkiem CR, ale również wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) dorosłych chorych na AML w wieku do 60. roku życia [76].

Przeznaczone dla chorych na AML starszych niż 60 lat programy leczenia indukującego są zasadniczo oparte na niskodawkowanej Ara-C.

Różnorodność cytogenetyczna i molekularna AML, ale również wiek, stan biologiczny chorych oraz inne czynniki i zależna od nich intensywność chemioterapii indukującej skutkują znacznymi różnicami w zakresie szansy na uzyskanie CR, którą szacuje się na 36–90% [6, 24, 60, 94, 106–109].

Chemioterapia poremisyjna

Celem drugiego etapu leczenia, który określa się mianem postępowania poremisyjnego, jest utrzymanie CR, a następnie jej pogłębienie poprzez eliminację choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) i ostatecznie wyleczenie chorego. Intensywność postępowania poremisyjnego, podobnie jak intensywność indukcji, jest planowana indywidualnie, a determinuje ją obecność wskaźników o potwierdzonym znaczeniu prognostycznym [40, 83, 110]. Ten etap leczenia rozpoczyna się od chemioterapii konsolidującej, w której należy podkreślić znaczenie wysokodawkowanej Ara-C, szczególnie u chorych niebędących kandydatami do allo-HSCT [111]. Następnie chorzy są kwalifikowani do allo-HSCT, autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) lub otrzymują chemioterapię podtrzymującą. Obecnie odchodzi się jednak od leczenia podtrzymującego remisję, w której niskodawkowaną chemioterapię powtarzano cyklicznie przez 2 do 3 lat [34, 72, 89].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

W ponad 90% przypadków młodszych chorych na AML po określeniu czynników prognostycznych rozważa się allo-HSCT od optymalnego dawcy spokrewnionego (MSD-HSCT, *matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation*) lub niespokrewnionego (MUD-HSCT, *matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*) jako docelowy etap postępowania poremisyjnego, najczęściej decydujący w sposób zasadniczy o końcowym sukcesie leczenia. Wykonując u chorego allo-HSCT, świadomie wykorzystuje się alloreaktywność przeszczepionych limfocytów T dawcy, które inicjują reakcję przeszczep przeciw AML (GvL, *graft versus leukemia*) i mogą doprowadzić do eradykacji komórek białaczkowych z organizmu chorego, co jest oczywistą przewagą tej metody leczenia nad auto-HSCT.

Należy jednak pamiętać, że młodszy chorzy, którzy mogą być kandydatami do allo-HSCT, stanowią tylko około 20% wszystkich chorych na AML, a zatem jest szczególnie ważne, by możliwie precyzyjnie scharakteryzować tych, u których allo-HSCT może przedłużyć życie [110, 112–116].

Pewnym dogmatem jest zalecanie leczenia z użyciem allo-HSCT od zgodnego dawcy u chorych na AML, którzy nie mają korzystnego kariotypu i są w wieku poniżej 35–40 lat [83, 115–120]. Lekarze posiłkują się tym zaleceniem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej u kolejno leczonych cho-

rych, nie do końca mając świadomość, że badania, które były podstawą tych wniosków, dotyczyły jedynie MSD-HSCT, a przeszczepienia u tych chorych poprzedzała pełna mieloablacja [83, 117, 121]. Badania te dotyczyły oceny korzyści płynących z allo-HSCT u młodszych chorych na AML w pierwszej CR (CR1) na podstawie analizy porównującej chorych, którzy mieli dawcę macierzystych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia z tymi chorymi, którzy go nie mieli, odnoszącej się do biologicznej alokacji posiadania zgodnego spokrewnionego dawcy jako rodzaju randomizacji [113, 115, 122–124].

Należy zwrócić uwagę, że tego rodzaju podejście do analizy wyników allo-HSCT u chorych na AML ma wiele wad. Po pierwsze u części chorych, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, przeszczepienia nie można nigdy dokonać z powodu wczesnych nawrotów i następowej oporności na leczenie, chociaż mieli zidentyfikowanego dawcę komórek macierzystych. Po drugie, z powodu znacznej poprawy dostępu do niespokrewnionych dawców (MUD, *matched unrelated donor*) szpiku, wielu chorych, którzy nie mają dawcy spokrewnionego (MSD, *matched sibling donor*), poddaje się MUD-HSCT, co w znacznym stopniu zaburza alokację do grup dawca/brak dawcy. Nie jest bowiem możliwe dysponowanie informacją o posiadaniu MUD dla wielu chorych w momencie uzyskania przez nich CR1.

Mając świadomość niedoskonałości wcześniejszych analiz, w niniejszej pracy zbadano znaczenie allo-HSCT dla wyników leczenia chorych na AML w CR1 na podstawie danych dotyczących leczenia chorych na AML w Polsce. W tym celu wykorzystano statystyczną metodę Mantel-Byar z allo-HSCT jako zmienną zależną od czasu [124]. Metoda Mantel-Byar to modyfikacja testu *logrank*. Jest to test obliczeniowy z modelu Coxa z zależną od czasu współzmienną [125, 126]. Takie podejście metodologiczne pozwala porównać wyniki u chorych niepoddanych allo-HSCT z wynikami pacjentów poddanych allo-HSCT z uwzględnieniem czasu od CR1 do wykonania przeszczepienia [127].

Tak zaprojektowane badania w grupie chorych na AML leczonych analogami puryn nie były dotąd prowadzone ani publikowane. W badaniu uwzględniono również inne wybrane czynniki o uznanym znaczeniu prognostycznym, które znano w odniesieniu do większości chorych.

Do badania włączono chorych na AML w wieku 16–60 lat w CR1 prospektywnie obserwowanych w badaniach PALG DAC *versus* DA w latach 1999–2002 oraz PALG DAC *versus* DAF *versus* DA w latach 2004–2008 [76, 77].

Cele badania

Cel pierwszorzędowy

Pierwszorzędowym celem badania było określenie wpływu allo-HSCT na OS i przeżycie wolne od nawrotu (RFS, *relapse free survival*) u chorych na AML w CR1 z uwzględnieniem rodzaju terapii indukującej, wieku, kariotypu komórek białaczkowych i innych potencjalnych czynników ryzyka.

Cele drugorzędowe

Celami drugorzędowymi badania były:

- 1) określenie wpływu allo-HSCT na skumulowane ryzyko wznowy (CIR, *cumulative incidence relapse*) i śmiertelność niezwiązaną z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) u chorych na AML w CR1;
- 2) porównanie wyników leczenia chorych na AML w CR1 poddanych MSD-HSCT z wynikami leczenia chorych na AML w CR1 poddanych MUD-HSCT.

Materiał i metody

Populacja badana i opis sposobu leczenia

Chorzy — badanie PALG DAC *versus* DA (1999–2002)

Do badania włączono 445 chorych na AML (220 w grupie DA [daunorubicyna, cytarabina], 225 w grupie DAC [daunorubicyna, cytarabina, kładrybina]) z medianą wieku 46 lat (16–60 lat). Wyniki badania publikowano wcześniej szczegółowo [77]. Założeniem badania było porównanie leczenia zgodnie z protokołem DAC (w publikacji określanym synonimem DAC-7) w porównaniu z protokołem standardowej indukcji DA (w publikacji określanym synonimem DA-7). W badanej grupie do standardowego leczenia indukującego DA (DNR 60 mg/m²/d. *i.v.* w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m²/d. *c.i.* w dniach 1.–7.), ale również do drugiego leczenia konsolidującego dużymi dawkami Ara-C (HD Ara-C, *high-dose* Ara-C) 2 g/m² *i.v.* co 12 h w dniach 1., 3., 5.) oraz do leczenia podtrzymującego w czasie początkowych 4 miesięcy leczenia dodano kładrybinę (2-CDA) w dawce 5 mg/m²/dobę w 2-godzinym wlewie *i.v.* W indukcji lek podawano w ciągu pierwszych 5 dni (DAC), w konsolidacji — w dniach podawania cytarabiny (HD Ara-C + 2-CDA), a w podtrzymywaniu — w czasie pierwszych 3 dni. W grupie porównawczej stosowano standardową chemioterapię indukującą DA. W konsolidacji i podtrzymywaniu leczenie prowadzono tak, jak w grupie badawczej, ale bez 2-CDA.

W obu grupach pierwszym cyklem chemioterapii konsolidującej był schemat HAM (Ara-C 1,5 g/m²/d. w dniach 1.–3., mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3.–5.). Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na 1 lub 2 kursy albo odpowiedzieli jedynie częściowo na 2 kursy indukcji w ramach protokołu leczenia otrzymywali chemioterapię reindukującą CLAG (2-CDA, HD Ara-C, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów [G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*]) [98, 99]. Jeżeli również po tym leczeniu chorzy nie uzyskiwali CR, to wyłączano ich z leczenia w badaniu. Chorzy z grup pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego oraz potrzebujący 2 kursów indukujących do uzyskania CR byli kwalifikowani do allo-HSCT. Chorych, którzy nie mieli optymalnego dawcy szpiku kostnego, kierowano na auto-HSCT po drugim kursie chemioterapii konsolidującej. Chorym z korzystnym kariotypem (t(8;21) i inv/del16), bez dodatkowo obciążających rokowanie czynników oraz chorym, którzy byli dyskwalifikowani z allo- i auto-HSCT zalecano podawanie chemioterapii podtrzymującej przez okres do 2 lat.

Uzyskano wyższy odsetek CR po pierwszym cyklu indukującym w grupie DAC — 64% niż w grupie standardowej chemioterapii indukującej DA — 47% ($p = 0,0009$). Odnotowano tendencję do poprawy 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) w badanej grupie: 44% wobec 28% ($p = 0,05$). W analizie wyników w podgrupach stwierdzono szczególną korzyść z leczenia z zastosowaniem 2-CDA w grupach wyższego ryzyka, a szczególnie z liczbą WBC przy rozpoznaniu powyżej 100 G/l oraz w wieku 40 lub więcej lat. Nie zaobserwowano zwiększenia toksyczności po dodaniu 2-CDA do chemioterapii indukującej, konsolidującej oraz podtrzymującej [77].

Chorzy — badanie PALG AML 1-2004 DAC versus DAF versus DA (2004–2008)

Do badania włączono prospektywnie 652 chorych na AML (219 w grupie DAF [daunorubicyna, cytarabina, fludarabina], 222 DAC, 211 DA) w wieku 17–60 lat. Wyniki badania również były wcześniej szczegółowo publikowane [76]. Badanie zaprojektowano tak, by porównać efektywność protokołu indukującego DAC (identyczny jak DAC-7), DAF (DNR 60 mg/m²/d. *i.v.* w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m²/d *c.i.* w dniach 1.–7., fludarabina w dawce 25 mg/m² w 0,5-godz. wlewie w dniach 1.–5.) oraz standardowej indukcji DA (identyczny jak DA-7). Postępowanie poremisyjne nie różniło się między grupami. Leczenie konsolidujące

składało się, jak w poprzednim badaniu, z dwóch etapów: protokołu HAM oraz protokołu HD Ara-C. Chorych, którzy nie odpowiedzieli na 1 lub 2 kursy indukcji albo odpowiedzieli jedynie częściowo na drugi kurs leczenia indukującego, wyłączano z dalszego leczenia w badaniu. Jako alternatywną reindukcję rekomendowano protokół CLAG-M (2-CDA, HD Ara-C, G-CSF, mitoksantron) [100]. Rekomendacje co do leczenia poremisyjnego w tym badaniu różniły się od rekomendacji w badaniu PALG DAC *versus* DA tym, że w grupie chorych kwalifikowanych do niekorzystnego rokowania cytogenetycznego zalecano dążenie do wykonania allo-HSCT tak szybko, jak to możliwe po uzyskaniu CR1.

W obu badaniach rozważano możliwość wykonania MUD-HSCT w przypadku braku dawcy rodzinnego. We wszystkich ośrodkach zalecano badanie ludzkiego antygenu leukocytarnego (HLA, *human leukocyte antigen*) oraz poszukiwanie optymalnego dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych od momentu rozpoznania AML.

Odsetek chorych, którzy uzyskali CR po całej indukcji w grupie DAC, okazał się znacznie wyższy niż w grupie DA (67,5% *v.* 56%; $p = 0,01$), co było konsekwencją mniejszego odsetka chorych opornych na leczenie (21% *v.* 34%; $p = 0,004$). Nie odnotowano różnic w wynikach wczesnych między indukcją DAF i DA. Stwierdzono również poprawę OS chorych leczonych w grupie DAC w stosunku do grupy DA (45% \pm 4% po 3 latach *v.* 33 \pm 4% po 3 latach; $p = 0,02$); LFS było porównywalne. Wyniki odległe leczenia w grupie DAF nie różniły się istotnie od wyników w grupie DA. Podkreślono wyraźną poprawę OS w grupie chorych na AML szczególnie źle rokujących, tj. w wieku 50 i więcej lat przy rozpoznaniu ($p = 0,005$), z wyjściową liczbą WBC ponad 50 G/l ($p = 0,03$) oraz z niekorzystnym kariotypem ($p = 0,03$), których leczono w grupie DAC w porównaniu z DA. Wśród chorych na AML z niekorzystnym kariotypem leczonych w grupie DAF odnotowano poprawę OS w stosunku do chorych leczonych DA ($p = 0,02$). Wśród chorych na AML z niekorzystnym kariotypem leczonych w grupie DAF odnotowano poprawę OS w stosunku do chorych leczonych DA ($p = 0,02$). W żadnej z badanych grup nie zaobserwowano zwiększonej toksyczności, a śmiertelność wczesna w grupach DAF/DAC/DA wynosiła odpowiednio 9%/11%/10% leczonych chorych [76].

Oba badania zostały zaaprobowane przez Komisje Bioetyczne biorących w nim udział instytucji

i przeprowadzono je zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach.

Metody

Statystyki opisowe

Do badania zakwalifikowano 622 (58%) z grupy 1074 chorych na AML w wieku 16–60 lat, którzy uzyskali CR1. Chorych zakwalifikowano do dwóch grup: allo-HSCT, jeżeli po uzyskaniu CR1 wykonano u nich allo-HSCT ($n = 147$), oraz bez allo-HSCT, jeżeli chorego nie leczono za pomocą allo-HSCT ($n = 475$). W grupie chorych allo-HSCT wyróżniono chorych poddanych MSD-HSCT ($n = 103$; 70%) oraz MUD-HSCT ($n = 44$; 30%). Mediana obserwacji wyniosła 3,1 roku. Mediana czasu od CR1 do allo-HSCT wyniosła 172,5 dnia (25–1064) — dla MSD-HSCT i MUD-HSCT, odpowiednio, 147,5 (25–936) oraz 257 (122–1054). Statystykę opisową niezależnych zmiennych w analizie przeżycia zestawiono w tabeli 1.

W grupie chorych leczonych allo-HSCT znamienne rzadziej stosowano indukcję DAC (40,82%) niż w grupie pacjentów nieleczonych allo-HSCT (44,63%); $p = 0,0187$. Mediana wieku była znamienne niższa w grupie allo-HSCT: 34 lata (18–59 lat) wobec 48 lat (16–60 lat) w grupie bez allo-HSCT ($p < 0,0001$). Po pogrupowaniu chorych na kategorie wiekowe okazało się, że allo-HSCT wykonywano znamienne częściej u chorych na AML w wieku 16–40 lat: 70,07% wobec 31,43% ($p < 0,0001$). Chorzy na AML w CR1 w wieku 51–60 lat znamienne częściej byli leczeni bez allo-HSCT: 40,51% wobec 6,8% leczonych allo-HSCT ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono różnic znamienych statystycznie dla częstości wykonywania allo-HSCT w odniesieniu do poszczególnych kategorii ryzyka cytogenetycznego według SWOG (*Southwest Oncology Group*). Nie stwierdzono również statystycznych różnic w częstości wykonywania allo-HSCT zależnie od poprzedzającego AML bądź nierozpoznania MDS. Częstość wykonywania allo-HSCT nie różniła się również statystycznie po podziale chorych na kategorie zależne od liczby cykli chemioterapii indukującej koniecznej do uzyskania CR1.

Kryteria oceny efektu leczenia w badaniach

W obu badaniach wczesne wyniki leczenia, takie jak CR, częściowa remisja (PR, *partial remission*), brak remisji (NR, *non remission*), wczesny zgon (ED, *early death*), definiowano zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej [9]. Pierwszą CR definiowano jako pierwszo-

razowo uzyskaną CR po leczeniu indukującym stosowanym zgodnie z opisem w obu badaniach, OS liczone od dnia postawienia diagnozy do dnia ostatniej obserwacji lub zgonu. Przeżycie wolne od nawrotu białaczki (LFS, RFS) liczone od dnia, w którym uzyskano CR, do dnia, w którym stwierdzono nawrót choroby. Chorych na APL nie włączano do badania. Zarówno w badaniu PALG DAC *versus* DA, jak i PALG 1/2004 DAC *versus* DAF *versus* DA grupy ryzyka cytogenetycznego zdefiniowano zgodnie z kryteriami SWOG, co było podstawą do kwalifikowania chorych do leczenia allo-HSCT (tab. 2) [35]. Wobec powyższego na potrzeby badania nad znaczeniem allo-HSCT dla przeżycia chorych na AML w CR1 kryteria SWOG pozostawiono do kwalifikacji do grup rokowania cytogenetycznego. Diagnostykę cytogenetyczną szpiku prowadzono zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Systemu dla Nomenklatury Cytogenetyki Człowieka (ISCN, *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*) [128].

Metodologia statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne przeprowadzono z użyciem pakietu statystycznego *StatSoft, Inc.* (2011). *STATISTICA (data analysis software system)*, *version* 10.0. www.statsoft.com., pakietu statystycznego R, wersja 2.15.1 oraz arkusza kalkulacyjnego *Excel*. Zmienne ilościowe scharakteryzowano za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95-procentowego przedziału ufności. Natomiast zmienne typu jakościowego przedstawiono liczbowo oraz w postaci wartości procentowych (odsetków). Do sprawdzenia, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym, posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a). Istotność różnic między dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano z użyciem testów istotności różnic: *t*-Studenta (lub, w przypadku braku homogeniczności wariancji, testu Welcha) albo testu U Manna-Whitneya (lub, w przypadku niespełnienia warunków stosowalności, testu *t*-Studenta, lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic między więcej niż dwoma grupami sprawdzono za pomocą testu F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic między grupami zastosowano testy *post hoc* (dla F — test Tukeya, dla Kruskala-Wallisa — test Dunna). Testy niezależności

Tabela 1. Statystyka opisowa zmiennych niezależnych w analizie przeżycia
 Table 1. Descriptive statistics of covariates in survival analysis

Parametr	Bez allo-HSCT	allo-HSCT	p	Łącznie
n	475	147		622
Rodzaj chemioterapii indukującej			0,0457	
DA, n (%)	189 (39,79)	51 (34,69)	0,4717	240 (38,59)
DAC, n (%)	212 (44,63)	60 (40,82)	0,0187	272 (43,73)
DAF, n (%)	74 (15,58)	36 (24,49)	0,3115	110 (17,68)
Wiek (lata)				
Średnia ± SD	44,49 ± 11,69	34,47 ± 10,41	< 0,0001	42,12 ± 12,16
Zakres	[16; 60]	[18; 59]		[16; 60]
Mediana	48	34		44
95% CI	[43,43; 45,54]	[32,77; 36,17]		[41,16; 43,08]
Wiek, grupy (lata)			< 0,0001	
16–40, n (%)	149 (31,43)	103 (70,07)	< 0,0001	252 (40,58)
41–50, n (%)	133 (28,06)	34 (23,13)	0,2841	167 (26,89)
51–60, n (%)	192 (40,51)	10 (6,8)	< 0,0001	202 (32,53)
SWOG			0,7703	
0, n (%)	55 (15,94)	16 (13,68)		71 (15,37)
1, n (%)	238 (68,99)	81 (69,23)		319 (69,05)
2, n (%)	52 (15,07)	20 (17,09)		72 (15,58)
MDS**			0,2143	
Nie, n (%)	369 (87,44)	113 (91,13)		482 (88,28)
Tak, n (%)	53 (12,56)	11 (8,87)		64 (11,72)
WBC [G/l]				
Średnia ± SD	39,82 ± 57,34	35,98 ± 59,14	0,1986	38,89 ± 57,75
Zakres	[0,5; 346]	[0,7; 374,5]		[0,5; 374,5]
Mediana	16,5	11,4		15,8
95% CI	[34,36; 45,29]	[25,95; 46,01]		[34,1; 43,68]
Liczba cykli*			0,4503	
1, n (%)	403 (84,84)	130 (88,44)		533 (85,69)
2, n (%)	70 (14,74)	17 (11,56)		87 (13,99)
3, n (%)	2 (0,42)	0 (0)		2 (0,32)

*Liczba cykli chemioterapii indukującej do uzyskania pierwszej remisji całkowitej; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS myelodysplastic syndrome); allo-HSCT (allogeneic stem cell transplantation) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; n — liczba przypadków; DA — daunorubicyna, cytarabina; DAC — daunorubicyna, cytarabina, kładrybina; DAF — daunorubicyna, cytarabina, fludarabina; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; CI (confidence interval) — przedział ufności; SWOG — Southwest Oncology Group; SWOG 0 — grupa korzystnego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; SWOG 1 — grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; SWOG 2 — grupa niekorzystnego rokowania cytogenetycznego wg SWOG; WBC (white blood cells at diagnosis) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek < 10, sprawdzeniem warunków Cochrańa oraz wykorzystaniem dokładnego testu Fishera. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto p równe 0,05.

Analiza przeżycia z użyciem metody Mantel-Byar

Analizę przeżycia przeprowadzono, badając OS, RFS, CIR oraz NRM u chorych na AML

w CR1. Analizy OS i RFS wykonano na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa, a CIR i NRM szacowano metodą skumulowanego występowania, traktując nawrót i zgon w remisji jako reprezentujące współzawodniczące ryzyko. W wynikach otrzymane modele oceniono za pomocą testu Mantel-Byar (odpowiednik testu *logrank* dla czynników zależnych od czasu). Prawdopodobieństwa OS i RFS szacowano odpowiednio od momentu rozpoznania i uzyskania CR1.

Tabela 2. Grupy ryzyka cytogenetycznego według klasyfikacji SWOG (*Southwest Oncology Group*) (źródło [35])**Table 2.** Cytogenetic risk groups according to SWOG (*Southwest Oncology Group*) classification (source [35])

Ryzyko cytogenetyczne	Aberracje cytogenetyczne
Niskie (LR, <i>low risk</i>)	t(15;17) — bez dodatkowych zmian inv(16)/t(16;16)/del(16q) — bez dodatkowych zmian t(8;21) — bez del(9q) złożonego kariotypu
Pośrednie (IR, <i>intermediate risk</i>)	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp
Wysokie (HR, <i>high risk</i>)	-5/del(5q), -7/del(7q) t(8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem inv(3q), abn 11q23, 20q, 21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), abn 17p Złożony kariotyp (≥ 3 zmian)
Nieznane	Wszystkie inne klonalne aberracje chromosomalne z < 3 zmianami

Analizy CIR oraz NRM przeprowadzono również, opierając się na własnościach proporcjonalnego ryzyka, a ich interpretację przeprowadzono na podstawie wykresów, istotności poszczególnych zmiennych niezależnych (test Walda) oraz weryfikując zależność od czasu czynnika allo-HSCT (test Kołmogorowa-Smirnowa). We wszystkich modelach uwzględniono następujące czynniki: allo-HSCT (współzmienna zależna od czasu), grupę ryzyka cytogenetycznego według SWOG, liczbę cykli terapii indukującej, poprzedzający MDS, wiek (zmienna ciągła), WBC w momencie rozpoznania AML (zmienna ciągła). Powyższe czynniki wyselekcjonowano do badań jako te, które były istotne dla rokowania w innych badaniach, ale również dlatego, że dysponowano danymi dotyczącymi ich wartości w odniesieniu do większości chorych.

Wyniki MSD-HSCT porównywano z wynikami MUD-HSCT, stosując model proporcjonalnego ryzyka Coxa. Wobec braku różnic w całej grupie chorych oraz wybiórczo u pacjentów, którzy otrzymali terapię indukującą DAC, w dalszych częściach analizy pacjentów leczonych MSD-HSCT i MUD-HSCT traktowano łącznie. Grupę porównawczą stanowili chorzy, których nie poddano transplantacji bądź zastosowano u nich auto-HSCT.

Analizę przeżycia wykonano całościowo z użyciem pakietu statystycznego R, wersja 2.15.1. Proporcjonalność ryzyka zweryfikowano, interpretując krzywe funkcji ryzyka stratyfikowanych modeli uzyskanych w analizie przeżycia Kaplana-Meiera, z wykorzysta-

niem funkcji z pakietu statystycznego „*survival*”. Analizy OS i RFS przeprowadzono, posługując się funkcją „*coxph()*” z pakietu „*survival*”. Analizy typu ryzyk współlistniejących „*competitive risks*” wykonano, stosując funkcję „*comp.risk()*” z pakietu „*timereg*”.

Wyniki

Porównanie wyników MSD-HSCT i MUD-HSCT w odniesieniu do OS i RFS u chorych na AML w CR1

W analizie jednowariantowej nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu rodzaju dawcy na wyniki allo-HSCT (tab. 3, ryc. 1). W modelu wielowariantowym jedynym czynnikiem negatywnie wpływającym na RFS była wyższa wartość WBC w momencie rozpoznania analizowana jako zmienna ciągła (tab. 4).

Porównanie wyników MSD-HSCT i MUD-HSCT w odniesieniu do OS i RFS u chorych na AML w CR1 poddanych chemioterapii indukującej DAC

W analizie jednowariantowej nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu rodzaju dawcy na wyniki allo-HSCT w AML w CR1 poddanych chemioterapii indukującej DAC (tab. 5, ryc. 2). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem negatywnie wpływającym na OS była liczba cykli indukujących niezbędna do uzyskania CR1 analizowana jako zmienna ciągła (tab. 6).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 (n = 622) wykonana metodą Mantel-Byar

W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,5; $p = 0,0001$) i OS (HR 0,62; $p = 0,0019$) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 7, ryc. 3). W modelu wielowariantowym jedynym czynnikiem pozytywnie wpływającym na RFS była allo-HSCT (HR 0,47; $p = 0,0005$), a jedynym czynnikiem negatywnie wpływającym na OS okazał się MDS poprzedzający rozpoznanie AML (HR = 1,58; $p = 0,0181$) (tab. 8, ryc. 4).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 leczonych indukującą DAC (n = 272)

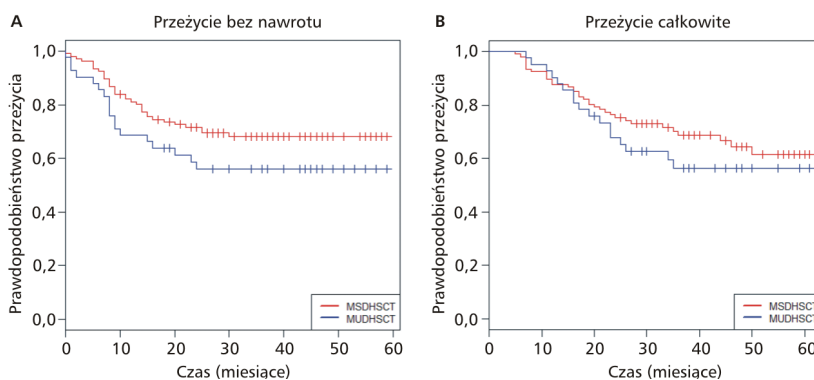
Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (HR 0,47; $p = 0,0123$) i OS (HR 0,5; $p = 0,0132$) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 9, ryc. 5). W analizie wielowariantowej czynnikiem pozytywnie

Tabela 3. Jednowariantowa analiza wpływu typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od nawrotu (RFS) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (n = 147)

Table 3. Univariate analysis of influence of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation type for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (n = 147)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
MUD-HSCT v. MSD-HSCT	1,58	[0,89; 2,80]	0,1168	1,35	[0,75; 2,42]	0,3096

MUD-HSCT (*matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego; MSD-HSCT (*matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 1A, B. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia zależnego od typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej; MSD — optymalny dawca spokrewniony; MUD — optymalny dawca niespokrewniony

Figure 1A, B. Kaplan-Meier curves with covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) type in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission; MSD — matched sibling donor; MUD — matched unrelated donor

Tabela 4. Analiza wielowariantowa wpływu typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i innych zmiennych na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od nawrotu (RFS) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) (n = 108)

Table 4. Multivariate analysis of influence of type of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) in whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) (n = 108)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
MUD-HSCT v. MSD-HSCT	1,50	[0,74; 3,04]	0,2663	1,28	[0,63; 2,62]	0,4883
Wiek (lata)	1,00	[0,96; 1,03]	0,9281	1,00	[0,97; 1,04]	0,9601
SWOG*	0,76	[0,28; 2,01]	0,5756	0,76	[0,29; 1,99]	0,5778
WBC [G/l]	1,01	[1,00; 1,01]	0,0064	1,00	[1,00; 1,01]	0,0593
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	0,92	[0,32; 2,71]	0,8859	1,30	[0,52; 3,24]	0,5771
MDS**	0,90	[0,20; 4,04]	0,8917	0,42	[0,05; 3,26]	0,4088

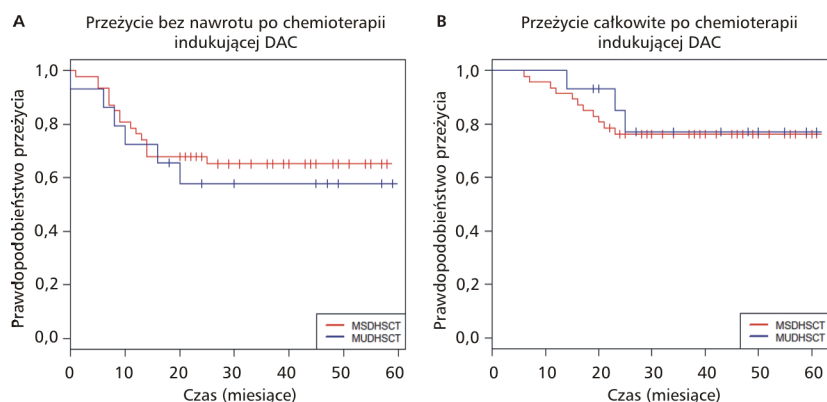
*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; MUD-HSCT (*matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego; MSD-HSCT (*matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

Tabela 5. Analiza z pojedynczą zmienną wpływu typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych na przeżycie całkowite (OS) (n = 79 pacjentów) i przeżycie wolne od nawrotu (RFS) (n = 61 pacjentów) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) poddanych chemioterapii indukującej DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina)

Table 5. Analysis with single covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) type for overall survival (OS) (n = 79) and relapse free survival (RFS) (n = 61) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) treated using DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
MUD-HSCT v. MSD-HSCT	1,30	[0,51; 3,32]	0,5833	0,85	[0,24; 3,06]	0,8084

CI (confidence interval) — przedział ufności; MUD-HSCT (matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego; MSD-HSCT (matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego



Rycina 2A, B. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia zależnego od typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej poddanych chemioterapii indukującej DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina); MSD — optymalny dawca spokrewniony; MUD — optymalny dawca niespokrewniony

Figure 2A, B. Kaplan-Meier curves with covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) type in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission treated using DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy; MSD — matched sibling donor; MUD — matched unrelated donor

Tabela 6. Analiza wielowariantowa wpływu typu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i innych zmiennych na przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od nawrotu (RFS) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) poddanych chemioterapii indukującej DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina) (n = 44)

Table 6. Multivariate analysis of influence of type of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables on overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) patients treated using DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy (n = 44)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
MUD-HSCT v. MSD-HSCT	1,14	[0,40; 2,30]	0,8020	0,35	[0,08; 1,64]	0,2836
Wiek (lata)	0,97	[0,92; 1,02]	0,2350	0,97	[0,92; 1,03]	0,1022
SWOG*	1,15	[0,28; 4,64]	0,8480	0,30	[0,04; 2,43]	0,5563
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,01]	0,3160	1,00	[0,99; 1,01]	0,9728
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	3,16	[0,60; 16,61]	0,1740	4,19	[0,73; 24,03]	0,0351
MDS**	4,02	[0,72; 22,29]	0,1120	1,40	[0,17; 11,57]	0,5617

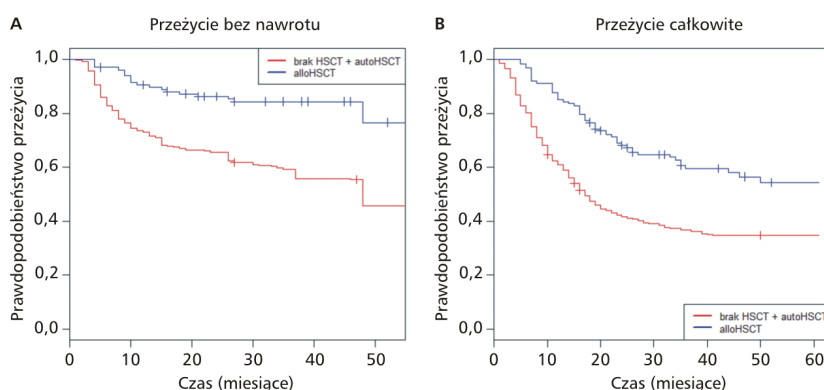
*Zmienną SWOG (Southwest Oncology Group) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, myelodysplastic syndrome); CI (confidence interval) — przedział ufności; MUD-HSCT (matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy niespokrewnionego; MSD-HSCT (matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych od dawcy spokrewnionego; WBC (white blood cells) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

Tabela 7. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (n = 622)

Table 7. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (n = 622)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,50	[0,35; 0,71]	0,0001	0,62	[0,45; 0,84]	0,0019

CI (confidence interval) — przedział ufności



Rycina 3A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 3A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

nie wpływającymi na RFS okazały się allo-HSCT (HR 0,38; p = 0,0127) i młodszy wiek (HR 0,98; p = 0,0422), a negatywnie wpływającym na RFS — większa liczba cykli chemioterapii indukującej do uzyskania CR1 (HR 1,96; p = 0,0431) (tab. 10, ryc. 6). W analizie wielowariantowej nie potwierdzono niezależnego wpływu żadnego czynnika na OS (tab. 10, ryc. 6).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w wieku 16–40 lat (n = 252)

Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (HR 0,54; p = 0,0056), ale nie zaobserwowano poprawy OS (HR 0,78; p = 0,2137) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 11, ryc. 7). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem pozytywnie wpływającym na RFS okazało się allo-HSCT (HR 0,54; p = 0,0194); nie potwierdzono niezależnych czynników wpływających na OS (tab. 12).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w wieku 41–50 lat (n = 167)

Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (HR 0,33; p = 0,0054) i OS (HR 0,47; p = 0,0395) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 13, ryc. 8). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem pozytywnie wpływającym na RFS okazało się allo-HSCT (HR 0,35; p = 0,0362); nie potwierdzono niezależnych czynników wpływających na OS (tab. 14).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w wieku 51–60 lat (n = 202)

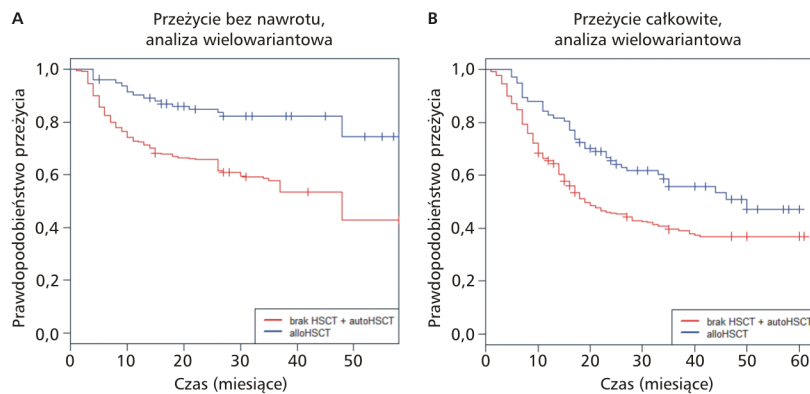
Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej nie potwierdzono wpływu allo-HSCT na poprawę OS (tab. 15). Nie przeprowadzono analizy jednowariantowej wpływu allo-HSCT na RFS z powodu zbyt małej liczby przypadków. W analizie wielowa-

Tabela 8. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) (n = 558)

Table 8. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) (n = 558)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,47	[0,31; 0,73]	0,0005	0,71	[0,49; 0,02]	0,0637
Wiek (lata)	1,00	[0,98; 1,00]	0,1254	1,01	[1,00; 1,02]	0,1398
SWOG*	1,35	[0,93; 1,94]	0,1112	1,01	[0,71; 1,43]	0,9743
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,003]	0,1895	1,00	[1,00; 1,004]	0,1040
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,26	[0,86; 1,84]	0,2333	1,10	[0,78; 1,59]	0,5809
MDS**	1,27	[0,85; 1,91]	0,2411	1,58	[1,08; 2,31]	0,0181

*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu



Rycina 4A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej — analiza wielowariantowa; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

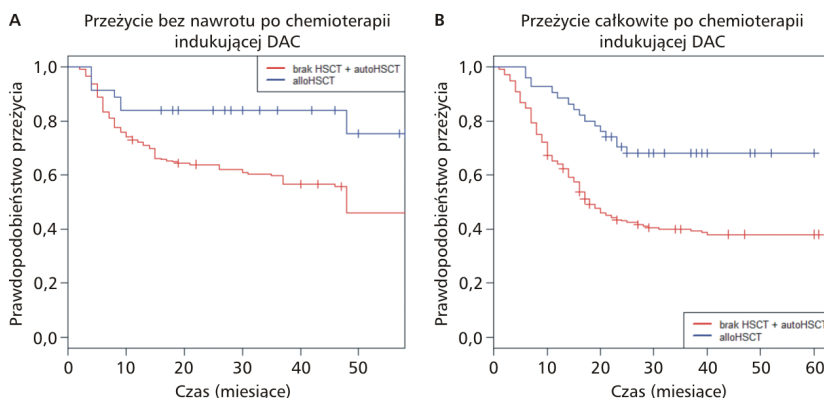
Figure 4A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission — multivariate analysis; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 9. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) leczonych indukacją DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina) (n = 272)

Table 9. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) treated using DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy (n = 272)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,47	[0,26; 0,86]	0,0123	0,50	[0,29; 0,87]	0,0132

CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 5A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej leczonych indukacją DAC (daunorubicyna, cytarabina, kładrybina); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 5A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission treated with DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 10. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) leczonych indukacją DAC (daunorubicyna, cytarabina, kładrybina) (n = 246)

Table 10. Multivariate analyses with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) treated with DAC regimen as induction chemotherapy (daunorubicin, cytarabine, cladribine) (n = 246)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,38	[0,18; 0,82]	0,0127	0,58	[0,30; 1,11]	0,0988
Wiek (lata)	0,98	[0,96; 1,00]	0,0422	1,00	[0,98; 1,02]	0,8390
SWOG*	1,38	[0,79; 2,39]	0,2567	1,12	[0,65; 1,94]	0,6731
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,004]	0,6796	1,00	[1,00; 1,004]	0,8797
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,96	[1,02; 3,77]	0,0431	1,55	[0,84; 2,86]	0,1630
MDS**	1,27	[0,69; 2,35]	0,4408	1,65	[0,94; 2,89]	0,0787

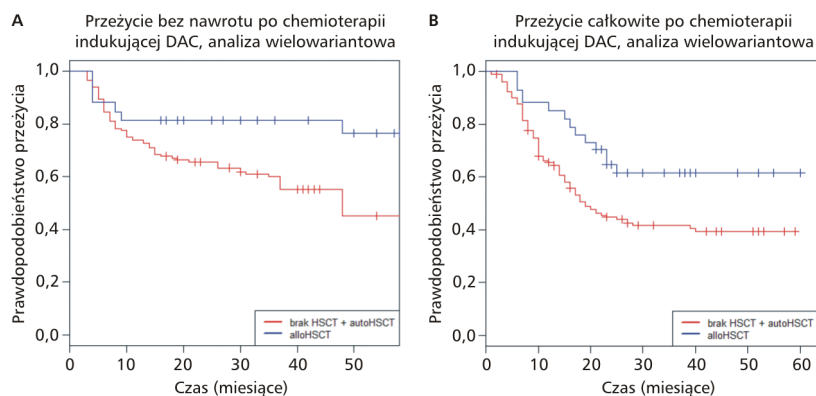
*Zmienną SWOG (Southwest Oncology Group) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, myelodysplastic syndrome); CI (confidence interval) — przedział ufności; WBC (white blood cells) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

riantowej czynnikami negatywnie wpływającymi na OS okazały się: WBC przy diagnozie (HR 1,01; p = 0,0017) oraz MDS poprzedzający rozpoznanie AML (HR 2,14; p = 0,0190) (tab. 16, ryc. 9). Nie przeprowadzono analizy wielowariantowej czynników wpływających na RFS z powodu zbyt małej liczby przypadków.

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w wieku 41–60 lat (n = 369)

Wobec niewystarczającej liczby przypadków do przeprowadzenia pełnej analizy statystycz-

nej wpływu na przeżycie u chorych w wieku 51–60 lat przeprowadzono dodatkową analizę dla kategorii wieku 41–60 lat. Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (HR 0,29; p = 0,0003) i OS (HR 0,39; p = 0,0018) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 17, ryc. 10). W analizie wielowariantowej czynnikami pozytywnie wpływającymi na RFS okazały się allo-HSCT (HR 0,25; p = 0,0017) oraz MDS poprzedzający rozpoznanie AML (HR 0,81; p = 0,0224), a negatywnie wpływającym



Rycina 6A, B. Krzywe Kaplana-Meiera z wielowariantową analizą ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej leczonych indukacją DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

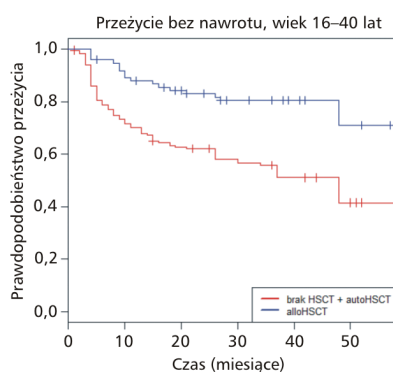
Figure 6A, B. Kaplan-Meier curves with multivariate analysis with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission treated using DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) regimen as induction chemotherapy; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 11. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 16–40 lat (n = 252)

Table 11. Analysis with single time-dependent covariate allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 16–40 (n = 252)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,54	[0,34; 0,84]	0,0056	0,78	[0,53; 1,15]	0,2137

CI (confidence interval) — przedział ufności



Rycina 7. Krzywa Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 16–40 lat; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 7. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission (CR1) in age 16–40; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 12. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 16–40 lat (n = 229)

Table 12. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 16–40 (n = 229)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,54	[0,32; 0,91]	0,0194	0,82	[0,52; 1,28]	0,373
SWOG*	1,30	[0,74; 2,30]	0,3593	0,94	[0,55; 1,62]	0,205
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,004]	0,3214	1,00	[1,00; 1,004]	0,512
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,08	[0,58; 2,01]	0,7966	1,18	[0,69; 2,02]	0,544
MDS**	0,99	[0,42; 2,33]	0,9793	1,64	[0,75; 3,58]	0,213

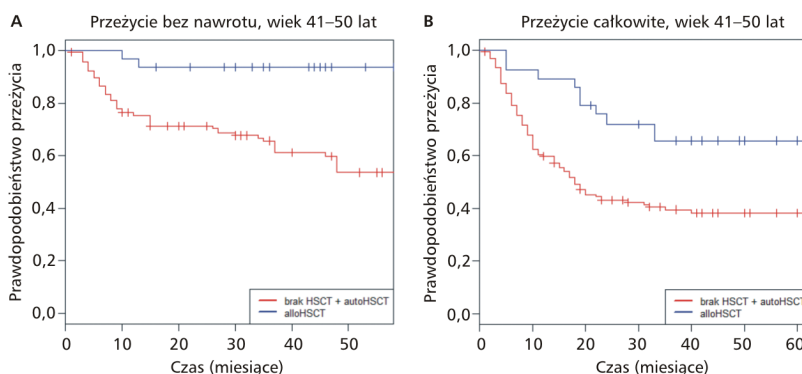
*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

Tabela 13. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 41–50 lat (n = 167)

Table 13. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in age 41–50 (n = 167)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,33	[0,15; 0,74]	0,0054	0,47	[0,23; 0,98]	0,0395

CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 8A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 41–50 lat; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 8A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission (CR1) in age 41–50; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 14. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 41–50 lat (n = 148)

Table 14. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 41–50 (n = 148)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,35	[0,13; 0,93]	0,0362	0,61	[0,26; 1,45]	0,266
SWOG*	1,49	[0,66; 3,37]	0,3351	1,07	[0,50; 2,31]	0,864
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,00]	0,9806	1,00	[1,00; 1,01]	0,652
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,04	[0,51; 2,15]	0,9096	0,80	[0,40; 1,63]	0,540
MDS**	1,49	[0,68; 3,29]	0,3209	1,21	[0,59; 2,52]	0,602

*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

Tabela 15. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 51–60 lat (n = 202)

Table 15. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in age 51–60 (n = 202)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	–	–	–	0,55	[0,17; 1,73]	0,2984

CI (*confidence interval*) — przedział ufności

Tabela 16. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 51–60 lat (n = 181)

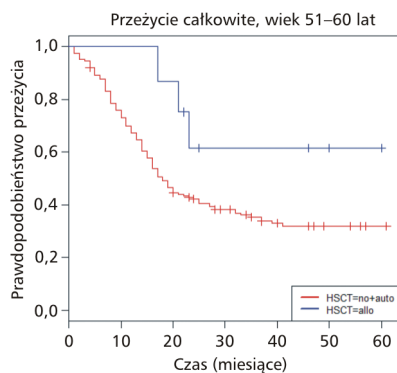
Table 16. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 51–60 (n = 181)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	–	–	–	0,17	[0,02; 1,30]	0,0884
SWOG*	–	–	–	0,88	[0,46; 1,70]	0,7082
WBC [G/l]	–	–	–	1,01	[1,00; 1,01]	0,0017
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	–	–	–	1,81	[0,95; 3,45]	0,0730
MDS**	–	–	–	2,14	[1,13; 4,02]	0,0190

*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

na RFS — więcej niż jeden cykl chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1 (tab. 18, ryc. 11). W analizie wielowariantowej czynnikiem pozytywnie wpływającymi na OS okazał się allo-HSCT

(HR 0,37; p = 0,0097), a negatywnie wpływającym — MDS poprzedzający rozpoznanie AML (HR 1,94; p = 0,0056) (tab. 18, ryc. 11) oraz liczba WBC przy rozpoznaniu (HR 1,1; p = 0,0184) (tab. 18, ryc.11).



Rycina 9. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 51–60 lat; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 9. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in age 51–60; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego według SWOG (SWOG 0) (n = 71)

Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej nie wykazano istotnego wpływu allo-HSCT na RFS ani OS (tab. 19). W analizie wielowariantowej MDS poprzedzający rozpoznanie AML okazał się negatywnie wpływać na RFS (HR 5,33; p = 0,0329) (tab. 20, ryc. 12). Analiza wielowariantowa wykluczyła niezależny wpływ któregoś z czynników na OS (tab. 20, ryc. 12).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w grupie pośredniego rokowania cytogenetycznego według SWOG (SWOG 1) (n = 319)

Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej nie wykazano istot-

negu wpływu allo-HSCT na OS (tab. 21). Wykazano natomiast korzystny wpływ allo-HSCT na RFS (HR = 0,51; p = 0,0037) (tab. 21). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem poprawiającym RFS okazało się allo-HSCT (HR 0,49; p = 0,0042) (tab. 22, ryc. 13). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem negatywnie wpływającym na OS był MDS poprzedzający rozpoznanie AML (HR 1,61; p = 0,0473).

Analiza wpływu allo-HSCT na przeżycie chorych na AML w CR1 w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według SWOG (SWOG 2) (n = 72)

Analizę wykonano metodą Mantel-Byar. W analizie jednowariantowej wykazano znamienne poprawę RFS (HR 0,37; p = 0,0495) oraz OS (HR 0,38; p = 0,0274) w grupie chorych poddanych allo-HSCT (tab. 23, ryc. 14). W analizie wielowariantowej jedynym czynnikiem poprawiającym RFS i OS było przeprowadzenie allo-HSCT (odpowiednio: HR 0,24; p = 0,0322 i HR = 0,35; p = 0,0446) (tab. 24, ryc.15).

Analiza CIR w kategoriach ryzyk współkonkurujących w grupie chorych na AML w CR1

W analizie jednowariantowej ryzyk współkonkurujących w grupie wszystkich chorych na AML w CR1 oraz w grupie chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym (SWOG 2) wykazano, że allo-HSCT zmniejsza ryzyko CIR (wartości p odpowiednio 0,0051 oraz 0,0393) (tab. 25, ryc. 16). W analizie wielowariantowej ryzyk współkonkurujących dowiedziono, że w grupie wszystkich chorych na AML w CR1, w grupie chorych leczonych DAC, w podgrupach wiekowych 16–40 lat, 41–60 lat oraz w grupie pośredniego ryzyka cytogenetycznego (SWOG 1) allo-HSCT istotnie obniża ryzyko CIR (wartości p odpowiednio: 0,0042; 0,0104; 0,0076; 0,0157; 0,0487) (tab. 26).

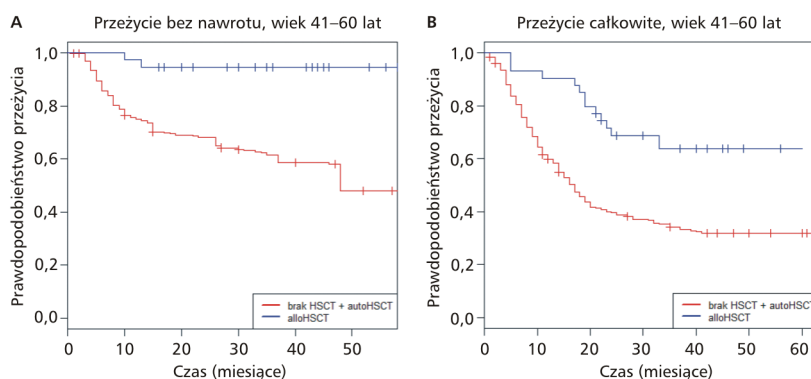
W analizie wielowariantowej w grupie wszystkich chorych z AML w CR1 wykazano, że wiek chorych przy diagnozie oraz liczba cykli chemioterapii indukujących poprzedzających CR1 zwięk-

Tabela 17. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 41–60 lat (n = 369)

Table 17. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in age 41–60 (n = 369)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,29	[0,14; 0,59]	0,0003	0,39	[0,21; 0,72]	0,0018

CI (confidence interval) — przedział ufności



Rycina 10A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 41–60 lat; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 10A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 41–60; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 18. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w wieku 41–60 lat (n = 329)

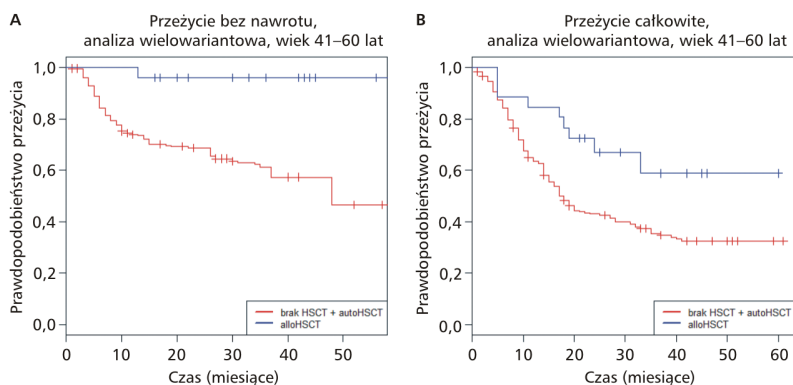
Table 18. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in age 41–60 (n = 329)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,25	[0,10; 0,59]	0,0017	0,37	[0,17; 0,78]	0,0097
SWOG*	1,08	[0,65; 1,79]	0,7753	0,79	[0,49; 1,28]	0,3443
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,01]	0,0795	1,10	[1,00; 1,01]	0,0184
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,79	[1,09; 2,94]	0,0215	1,40	[0,88; 2,25]	0,1584
MDS**	0,81	[1,09; 3,01]	0,0224	1,94	[1,21; 3,09]	0,0056

*Zmienną SWOG (*Southwest Oncology Group*) traktowano jako ciągłą, przypisując kategoriom wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka wartości 0, 1 i 2; **tutaj: ostrą białaczkę szpikową wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu

szają ryzyko CIR (wartość p odpowiednio: 0,0002 i 0,013) (tab. 27). W analizie wielowariantowej dodatkowych czynników wpływających w grupie chorych na AML w CR1 leczonych chemioterapią indukującą DAC wykazano, że żaden z czynników niezależnych od czasu nie wpływa istotnie statystycznie na CIR (tab. 28). W analizie wielowariantowej dodatkowych czynników wpływających w grupie chorych na AML w CR1 w wieku 16–40 lat stwierdzono, że żaden z czynników niezależnych od czasu nie wpływa istotnie statystycznie na CIR (tab. 29). W analizie wielowariantowej w grupie chorych na AML w CR1 w wieku 41–50 lat dowiedziono,

że żaden z czynników niezależnych od czasu nie wpływa istotnie statystycznie na CIR (tab. 30). W analizie wielowariantowej w grupie chorych na AML w CR1 w wieku 51–60 lat wykazano, że żaden z czynników niezależnych od czasu nie wpływa istotnie statystycznie na CIR (tab. 31). W analizie wielowariantowej dodatkowych czynników wpływających w grupie chorych na AML w CR1 w wieku 41–60 lat zaobserwowano, że żaden z czynników niezależnych od czasu nie wpływa istotnie statystycznie na CIR (tab. 32). W analizie wielowariantowej dodatkowych czynników wpływających w grupie chorych na AML w CR1 z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym



Rycina 11A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w wieku 41–60 lat — analiza wielowariantowa; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 11A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in age 41–60 — multivariate analysis; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 19. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 0) (n = 71)

Table 19. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in favorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 0) (n = 71)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,57	[0,18; 1,77]	0,3263	1,08	[0,37; 3,17]	0,8914

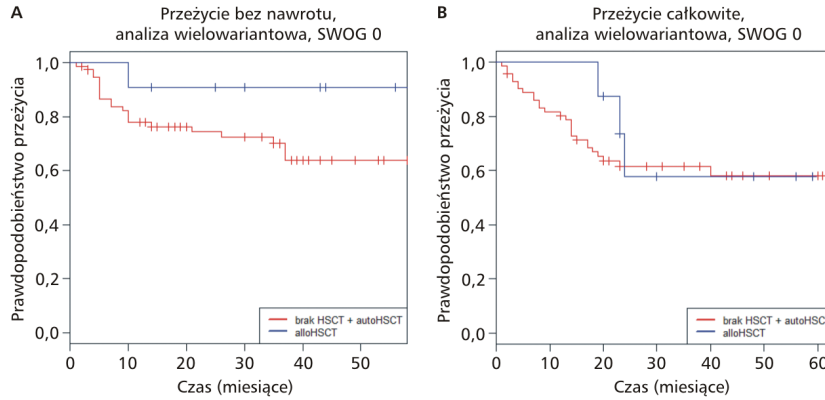
CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 20. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 0) (n = 67)

Table 20. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in favorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group (SWOG) classification (SWOG 0) (n = 67)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,59	[0,18; 1,98]	0,3960	1,50	[0,47; 4,82]	0,4944
Wiek (lata)*	1,00	[0,96; 1,03]	0,8394	1,03	[1,00; 1,07]	0,0613
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,01]	0,7460	1,00	[1,00; 1,01]	0,3441
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	0,79	[0,21; 2,47]	0,7502	1,09	[0,41; 2,95]	0,8712
MDS**	5,33	[1,15; 24,76]	0,0329	2,54	[0,57; 11,29]	0,2222

*Przy rozpoznaniu; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (confidence interval) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu



Rycina 12A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 0); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 12A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in favorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group (SWOG 0); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 21. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie pośredniego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 1) (n = 319)

Table 21. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in intermediate cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 1) (n = 319)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,51	[0,32; 0,81]	0,0037	0,69	[0,47; 1,02]	0,0590

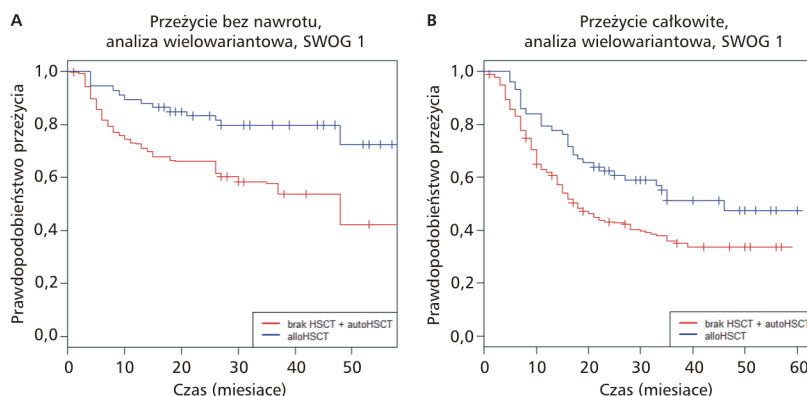
CI (confidence interval) — przedział ufności

Tabela 22. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w grupie pośredniego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 1) (n = 284)

Table 22. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in intermediate cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 1) (n = 284)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,49	[0,30; 0,80]	0,0042	0,69	[0,45; 1,05]	0,0804
Wiek (lata)*	0,99	[0,98; 1,01]	0,2254	1,00	[1,00; 1,02]	0,6134
WBC [G/l]	1,00	[1,00; 1,003]	0,3816	1,00	[1,00; 1,004]	0,2346
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	1,21	[0,78; 1,78]	0,3981	0,97	[0,63; 1,50]	0,9076
MDS**	0,98	[0,56; 1,71]	0,9406	1,61	[1,01; 2,57]	0,0473

*Przy rozpoznaniu; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (confidence interval) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu



Rycina 13A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie pośredniego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 1); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

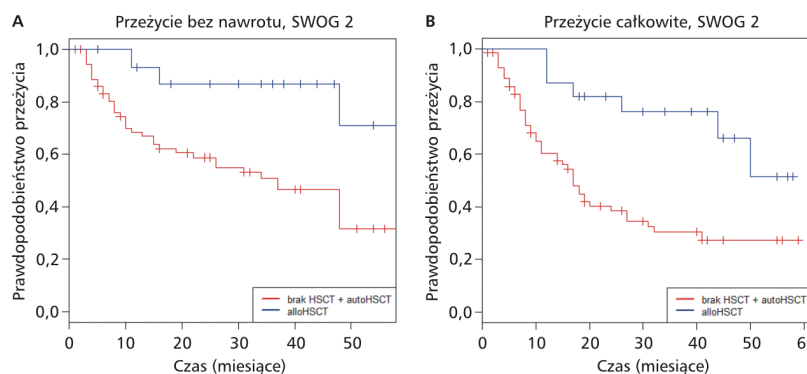
Figure 13A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in intermediate cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group (SWOG 1); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 23. Analiza z pojedynczą zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 2) (n = 72)

Table 23. Analysis with single time-dependent covariate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in unfavorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 2) (n = 72)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,37	[0,13; 1,04]	0,0495	0,38	[0,16; 0,93]	0,0274

CI (confidence interval) — przedział ufności



Rycina 14A, B. Krzywe Kaplana-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 2); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

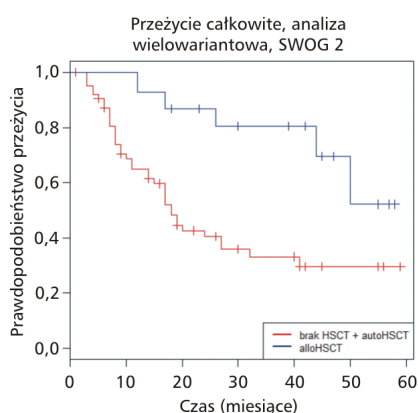
Figure 14A, B. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in unfavorable risk group according to Southwest Oncology Group (SWOG 2); auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Tabela 24. Analiza wielowariantowa znaczenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych zmiennych dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) metodą Mantel-Byar u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (CR1) w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 2) (n = 65)

Table 24. Multivariate analysis with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other covariables for overall survival (OS) and relapse free survival (RFS) using Mantel-Byar method in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (CR1) in unfavorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 2) (n = 65)

Zmienna	RFS			OS		
	Ryzyko względne	95% CI	p	Ryzyko względne	95% CI	p
allo-HSCT	0,24	[0,06; 0,88]	0,0322	0,35	[0,13; 0,98]	0,0446
Wiek (lata)*	0,97	[0,94; 1,00]	0,0637	1,00	[0,97; 1,03]	0,9738
WBC [G/l]	1,01	[1,00; 1,02]	0,0970	1,00	[1,00; 1,01]	0,8236
Liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1	2,43	[1,00; 5,90]	0,0502	1,79	[0,81; 3,97]	0,1529
MDS**	2,05	[0,90; 4,66]	0,0880	1,36	[0,65; 2,86]	0,4106

*Przy rozpoznaniu; **tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); CI (*confidence interval*) — przedział ufności; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu



Rycina 15. Krzywe Kaplan-Meiera ze zmienną zależną od czasu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (estymacja Mantel-Byar) u chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej w grupie niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według *Southwest Oncology Group* (SWOG 2) — analiza wielowariantowa; auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Figure 15. Kaplan-Meier curves with time-dependent covariate hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (Mantel-Byar estimation) in the group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in unfavorable cytogenetic risk group according to Southwest Oncology Group (SWOG 2) — multivariate analysis; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

według SWOG (SWOG 0) wykazano, że wiek w sposób liniowy niekorzystnie istotnie statystycznie wpływa na CIR (p = 0,0378) (tab. 33).

W analizie wielowariantowej dodatkowych czynników wpływających w grupie chorych na AML w CR1 z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym według SWOG (SWOG 1) oraz z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym według SWOG (SWOG 2) nie zaobserwowano czynników wpływających istotnie statystycznie na CIR (tab. 34, 35).

Analiza NRM w kategoriach ryzyk współkonkurujących w całej grupie chorych na AML w CR1

W jednowariantowej analizie ryzyk współkonkurujących wykazano, że w grupie wszystkich chorych na AML w CR1, w podgrupach wiekowych 41–50 lat oraz 41–60 lat, allo-HSCT istotnie statystycznie obniżało ryzyko NRM (wartości p odpowiednio: 0,0051; 0,0431; 0,0394) (tab. 36, ryc. 17).

Dyskusja

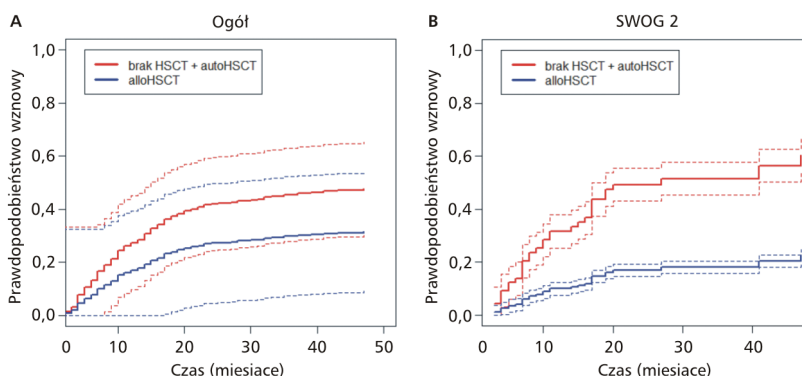
Kluczowe znaczenie allo-HSCT dla wyników leczenia chorych na AML wykazano już 36 lat temu. W 1977 roku Thomas i wsp. [129] podsumowali wyniki leczenia 54 chorych na AML, których w okresie czynnej wznovy poddano allo-HSCT. Obserwowali oni 20-procentowe przeżycie po 4 latach, co potwierdziło skuteczność takiego postępowania. Obecnie AML jest najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT [130]. W 2009 roku wykonano i raportowano do rejestru EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) 3831 tego typu przeszczepień, a w poprzedzających 5 latach liczba ta zwiększyła się o 55% [131].

Tabela 25. Wyniki jednowariantowej analizy skumulowanej częstości nawrotów w kategoriach ryzyk współkonkurujących w grupie chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej remisji całkowitej (wykorzystano test Walda istotności czynnika oraz test zależności od czasu Kołmogorowa-Smirnowa)

Table 25. Results of univariate analysis of cumulative incidence of relapse in competing risk categories in whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission (Wald’s test of factor significance and time-dependence Kolmogorow-Smirnow test were used)

Grupa chorych	Wartość współczynnika	H0: allo-HSCT nieistotne statystycznie		H0: allo-HSCT niezależne od czasu	
		Wartość statystyki	Wartość p	Wartość statystyki	Wartość p
Ogół	-0,54	-2,80	0,0051	3,97	< 0,001
Chorzy leczeni chemioterapią indukującą DAC	-0,49	-1,55	0,1210	3,32	< 0,001
Wiek 16–40 lat	-0,31	-1,29	0,1980	3,14	< 0,001
Wiek 41–50 lat	-0,80	-1,93	0,0531	2,65	< 0,001
Wiek 51–60 lat	-0,03	-0,04	0,9670	3,13	< 0,001
Wiek 41–60 lat	-0,60	-1,95	0,0511	3,36	< 0,001
SWOG 0	0,17	0,26	0,7990	1,96	0,003
SWOG 1	-0,30	-1,30	0,1920	3,56	< 0,001
SWOG 2	-1,30	-2,06	0,0393	1,28	0,001

H0 (hypothesis zero) — hipoteza zerowa; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; DAC — daunorubicyna, cytarabina, kladrybina; SWOG — Southwest Oncology Group; 0 — grupa korzystnego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 1 — grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 2 — grupa niekorzystnego rokowania cytogenetycznego wg SWOG



Rycina 16A, B. Estymowane krzywe skumulowanego prawdopodobieństwa wznowy w grupach, w których stwierdzono istotność statystyczną; SWOG — Southwest Oncology Group; HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne HSCT; allo-HSCT — allogeniczne HSCT

Figure 16A, B. Estimated curves of cumulative relapse incidence for groups, where statistical significance was confirmed; SWOG — Southwest Oncology Group; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT — autologous HSCT; allo-HSCT — allogeneic HSCT

Decyzja o wykonaniu allo-HSCT u chorych na AML, którzy uzyskali CR, należy do najistotniejszych dla przeżycia pacjenta. Powinno się ją podejmować na podstawie rezultatów badań nad wynikami leczenia chorych na AML po allo-HSCT dotyczącymi możliwie najściślej określonych podgrup uwzględniających genetyczne i inne czynniki determinujące ryzyko. Podjęcie tej decyzji jest jednak szczególnie trudne z powodu braku obiektywnych badań randomizowanych dotyczących allo-

-HSCT oraz w obliczu gwałtownego rozwoju diagnostyki genetycznej i, co za tym idzie, poznawania coraz bardziej złożonych aberracji genetycznych, które szeregują chorych z AML do coraz radszych podtypów, a to powoduje trudności w precyzyjnym określeniu ich rokowania.

Bardzo długo w badaniach nie udawało się wykazać korzyści z przeprowadzenia allo-HSCT na OS. Stwierdzano jedynie korzystny wpływ na RFS [126]. Dopiero w 2005 roku Yanada i wsp. [132]

Tabela 26. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w poszczególnych grupach chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej całkowitej remisji uwzględniająca: allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) (w kategoriach stałego czynnika), wiek przy rozpoznaniu, liczbę krwinek białych przy diagnozie, liczbę cykli chemioterapii indukującej i ostrą białaczką szpikową wtórną do zespołu mielodysplastycznego

Table 26. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the individual groups of acute myeloid leukemia patients in first complete remission including: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells at diagnosis, number of induction cycles and acute myeloid leukemia secondary to myelodysplastic syndrome

Grupa pacjentów	Wartość współczynnika	H0: allo-HSCT nieistotne statystycznie		H0: allo-HSCT niezależne od czasu	
		Wartość statystyki z	Wartość p	Wartość statystyki	Wartość p
Ogół	-0,39	-2,86	0,0042	3,38	< 0,001
Chorzy leczeni chemioterapią indukującą DAC	-0,65	-2,56	0,0104	0,26	< 0,001
Wiek 16–40 lat	-0,65	-2,67	0,0076	2,62	< 0,001
Wiek 41–50 lat	-0,43	-1,51	0,1310	3,17	< 0,001
Wiek 51–60 lat	-1,16	-1,41	0,1590	2,02	< 0,001
Wiek 41–60 lat	-0,62	-2,42	0,0157	3,03	< 0,001
SWOG 0	0,38	0,85	0,3980	1,19	0,002
SWOG 1	-0,34	-1,97	0,0487	3,00	< 0,001
SWOG 2	-0,83	-1,72	0,0861	2,21	0,001

H0 (*hypothesis zero*) — hipoteza zerowa; DAC — daunorubicyna, cytarabina, kladrybina; SWOG — *Southwest Oncology Group*: 0 — grupa korzystnego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 1 — grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 2 — grupa niekorzystnego rokowania cytogenetycznego wg SWOG

Tabela 27. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczką szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), wiekiem przy rozpoznaniu, liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 27. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
Wiek [lata]	0,013 ± 0,00	3,71	0,0002
WBC [G/l]	0,001 ± 0,00	1,52	0,1280
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,23 ± 0,09	2,46	0,0138
MDS	0,15 ± 0,10	1,45	0,1470

SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

opublikowali metaanalizę 5 prospektywnych badań, w której wykazali znamienne korzyści dla OS, ale tylko w grupie niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego. Inni autorzy na podstawie metaanalizy badań czterech kooperujących grup BGMT (*Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse*), HOVON/SAKK (*The Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group and the Swiss Group for Clinical Cancer Research*), MRC (*Medical Research Council*) i EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), w analizie opartej na alokacji grup dostępny dawca *versus* brak dawcy, wykazali

z kolei korzystny wpływ allo-HSCT na OS w grupie pośredniego, ale nie w grupie niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego [121]. Przedłużenie OS u chorych poddanych allo-HSCT w CR1 wykazali Koreth i wsp. [117] w 2009 roku. Była to największa metaanaliza aż 24 prospektywnych badań obejmująca łącznie 6007 chorych na AML. Wybrano do niej badania wykonywane na poziomie narodowym w Stanach Zjednoczonych, Europie i Japonii, włączając także chorych pediatrycznych. Chorzy byli kwalifikowani do tych projektów w latach 1982–2006. Badanie prowadzono metodą porównania

Tabela 28. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji, leczonych według protokołu indukującego DAC (daunorubicyna, cytarabina, kladrybina), uwzględniająca: allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), wiek przy rozpoznaniu, liczbę krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbę cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 28. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission treated with DAC (daunorubicin, cytarabine, cladribine) induction chemotherapy including: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
Wiek (lata)	0,003 ± 0,01	0,68	0,4980
WBC [G/l]	-0,001 ± 0,00	-0,62	0,5360
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,29 ± 0,18	1,61	0,1080
MDS	0,22 ± 0,18	1,22	0,2230

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 29. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji w wieku 16–40 lat z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 29. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission in age 16–40 with analyses of additional factors of multivariable model with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
WBC [G/l]	-0,0008 ± 0,00	-0,66	0,508
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,31 ± 0,18	1,73	0,083
MDS	0,24 ± 0,18	1,32	0,188

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 30. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów u wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji w wieku 41–50 lat z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 30. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission in age 41–50 with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	wartość statystyki	wartość p
WBC [G/l]	0,001 ± 0,00	0,53	0,598
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,17 ± 0,21	0,85	0,398
MDS	0,09 ± 0,23	0,40	0,687

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

znaczenia allo-HSCT z brakiem allo-HSCT, biorąc pod uwagę dostępność dawcy wobec braku dawcy do przeszczepienia, co z pewnością stanowi jej słaby punkt. Wykazano korzystny wpływ allo-HSCT na RFS i OS u chorych na AML kwalifikowanych

do grup wysokiego i pośredniego ryzyka, ale nie dowiedziono korzyści allo-HSCT w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego [117].

Wartość wyników powyższych prac jest dziś jednak kwestionowana z kilku powodów. Po

Tabela 31. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji w wieku 51–60 lat z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 31. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission in age 51–60 with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
WBC [G/l]	0,001 ± 0,00	0,84	0,401
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,21 ± 0,14	1,49	0,137
MDS	0,15 ± 0,15	1,04	0,297

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 32. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji w wieku 41–60 lat z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 32. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission in age 41–60 with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
WBC [G/l]	0,001 ± 0,00	1,03	0,302
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,20 ± 0,11	1,90	0,058
MDS	0,14 ± 0,12	1,14	0,256

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 33. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji z korzystnym rokowaniem cytogenetycznym według *Southwest Oncology Group* (SWOG 0) z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), wiekiem przy rozpoznaniu, liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 33. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission with favorable cytogenetic risk according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 0) with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
Wiek [lata]	0,03 ± 0,02	2,08	0,0378
WBC [G/l]	0,002 ± 0,00	1,49	0,1360
Liczba cykli chemioterapii indukującej	-0,18 ± 0,37	-0,49	0,6240
MDS	0,48 ± 0,38	1,26	0,2080

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

pierwsze, chorzy ci byli leczeni 20–30 lat temu, co w sposób oczywisty powodowało znacznie różniący się od aktualnie obowiązującego standard postępowania terapeutycznego. Po drugie, w ostatnich latach dokonał się istotny postęp w zakresie technik towarzyszących allo-HSCT

[133–135], co w oczywisty sposób wpływa na wyniki leczenia. Po trzecie, dostępność MUD stała się obecnie powszechna i liczba MUD-HSCT w poszczególnych ośrodkach przekracza liczbę MSD-HSCT, co podważa wartość analiz dawca *versus* brak dawcy [130].

Tabela 34. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji z pośrednim rokowaniem cytogenetycznym według *Southwest Oncology Group* (SWOG 1) z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), wiekiem przy rozpoznaniu, liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 34. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission with intermediate cytogenetic risk according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 1) with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
Wiek (lata)	0,01 ± 0,00	1,82	0,0695
WBC [G/l]	0,001 ± 0,00	1,49	0,1360
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,05 ± 0,15	0,37	0,7140
MDS	0,28 ± 0,15	1,83	0,0677

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 35. Analiza wielowariantowa skumulowanej częstości nawrotów w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej całkowitej remisji z niekorzystnym rokowaniem cytogenetycznym według *Southwest Oncology Group* (SWOG 2) z czynnikami wpływającymi: allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (w kategoriach stałego czynnika), wiekiem przy rozpoznaniu, liczbą krwinek białych (WBC) przy diagnozie, liczbą cykli chemioterapii indukującej i AML wtórną do zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Table 35. Multivariate analysis of cumulative incidence of relapse in the whole group of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission with unfavorable cytogenetic risk according to Southwest Oncology Group classification (SWOG 2) with influence factors: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (in categories of invariable factor), age at diagnosis, white blood cells (WBC) at diagnosis, number of induction cycles and AML secondary to myelodysplastic syndrome (MDS)

Czynnik wpływający	Wartość ± SD	Wartość statystyki	Wartość p
Wiek (lata)	0,02 ± 0,01	1,77	0,0775
WBC [G/l]	0,002 ± 0,00	1,11	0,2680
Liczba cykli chemioterapii indukującej	0,24 ± 0,26	0,93	0,3520
MDS	0,20 ± 0,24	0,84	0,3990

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Należy zdawać sobie sprawę z tego, że nadal toczy się gorąca dyskusja na temat najwłaściwszej metodologii w ocenie wyników leczenia chorych poddanych i niepoddanych przeszczepieniu, co ma związek z brakiem etycznych możliwości przeprowadzenia randomizacji do grup allo-HSCT i bez allo-HSCT wśród poszczególnych chorych na AML [136]. Do niedawna najczęściej proponowaną metodą była ocena porównująca grupy podzielone na tych, którzy mają i tych, którzy nie mają dawcy do przeszczepienia (dawca *v.* brak dawcy), jak w wyżej cytowanych pracach, co może w pewnym stopniu równoważyć brak randomizacji w planie terapeutycznym chorych. Tę metodę można, być może, obecnie stosować do oceny wartości allo-HSCT u chorych z korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym, u których ryzyko wczesnej wznowy jest niskie. Inaczej sytuacja wygląda w grupie

wysokiego ryzyka — tu jest większa proporcja chorych, u których szybko dochodzi do nawrotu i nie mogą być poddani przeszczepieniu w CR1, a większość — kiedykolwiek w przyszłości. W tej grupie fakt posiadania dawcy do przeszczepienia może nie mieć znaczenia dla rokowania pacjentów. Innym ograniczeniem analizy dawca *versus* brak dawcy staje się oczywiście coraz częstsze wykorzystywanie komórek krwiotwórczych od MUD, a MUD nie mogą być identyfikowani najczęściej w czasie alokacji do grup dawca/brak dawcy, która jest idealna w momencie uzyskania CR1. W tym przypadku potrzebne są techniki statystyczne dopuszczające podział na grupy allo-HSCT i brak allo-HSCT.

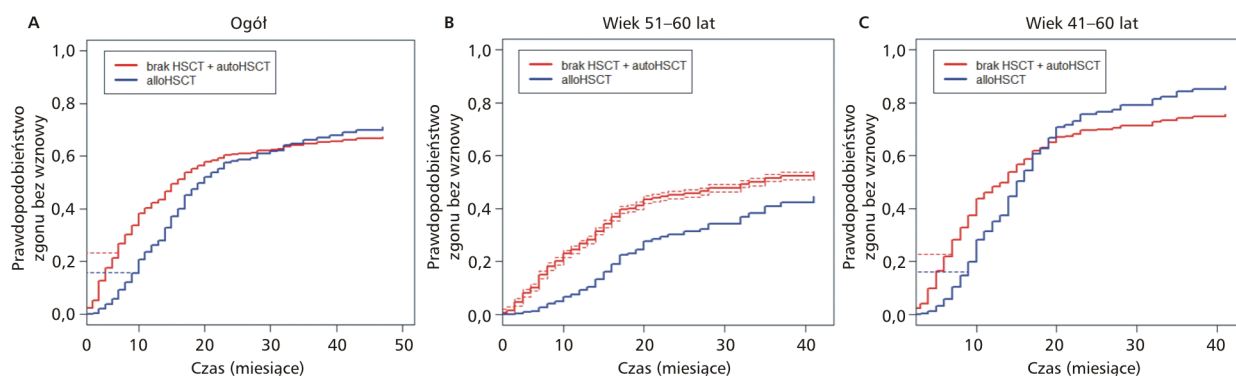
Proponuje się kilka metod, by uwzględnić tak zwany czas gwarantowany do momentu allo-HSCT [127]. Wydaje się, że najwłaściwsze jest

Tabela 36. Wyniki jednowariantowej analizy wpływu allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) w grupie wszystkich chorych na ostrą białaczkę szpikową w pierwszej całkowitej remisji na częstość zgonu niezwiązanego z nawrotem w kategoriach ryzyk współkonkurujących (wykorzystano test Walda istotności czynnika oraz test zależności od czasu Kołmogorowa-Smirnowa)

Table 36. Results of univariable analysis of influence of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) on non-relapse mortality in the whole group of acute myeloid leukemia patients in first complete remission in competitive risk categories (Wald's test of factor's significance and time-dependence Kolmogorow-Smirnow test were used)

Grupa chorych	Wartość współczynnika	H0: allo-HSCT nieistotnie statystycznie		H0: allo-HSCT niezależne od czasu	
		Wartość statystyki	Wartość p	Wartość statystyki	Wartość p
Ogół	-0,54	-2,80	0,0051	3,97	<0,001
Chorzy leczeni chemioterapią indukującą DAC	-0,49	-1,55	0,1210	3,32	<0,001
Wiek 0-40 lat	-0,31	-1,29	0,1980	3,14	< 0,001
Wiek 41-50 lat	-0,92	-2,02	0,0431	2,77	< 0,001
Wiek 51-60 lat	-0,03	-0,04	0,9670	3,13	< 0,001
Wiek 41-60 lat	-0,73	-2,06	0,0394	3,52	< 0,001
SWOG 0	0,17	0,26	0,7990	1,96	0,001
SWOG 1	-0,30	-1,30	0,1920	3,56	< 0,001
SWOG 2	-	-	-	-	-

H0 (hypothesis zero) — hipoteza zerowa; DAC — daunorubicyna, cytarabina, kładrybina; SWOG — *Southwest Oncology Group*: 0 — grupa korzystnego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 1 — grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 2 — grupa niekorzystnego rokowania cytogenetycznego wg SWOG



Rycina 17A-C. Estymowane krzywe prawdopodobieństwa częstości zgonu bez wznowy w grupach, w których potwierdzono znamienność statystyczną; HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; auto-HSCT — autologiczne HSCT; allo-HSCT — allogeniczne HSCT

Figure 17A-C. Estimated curves of non relapse mortality for groups, where statistical significance was confirmed; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; auto-HSCT — autologous HSCT; allo-HSCT — allogeneic HSCT

potraktowanie allo-HSCT jako zmiennej zależnej od czasu. Metodę tę, opracowaną przez Mantel i Byar [125] w kontekście analizy allo-HSCT *versus* brak allo-HSCT, zastosowano w niniejszej pracy. Można również zastosować metodę Mantel-Byar w kontekście analizy dawca *versus* brak dawcy, z wszystkimi chorymi w grupie ryzyka braku dawcy i następnie cenzorowanymi z tej grupy i włączanymi do grupy z dawcą w czasie, gdy dawca zostaje zidentyfikowany, ale jest oczywiste, że moment

ten nie jest tożsamy z momentem wykonaniem allo-HSCT. W metodzie tej bierze się pod uwagę czas potrzebny do znalezienia dawcy, ale nie czas potrzebny do wykonania allo-HSCT. Wcześniejsze prace, w których porównywano wyniki analiz dawca *versus* brak dawcy i allo-HSCT *versus* brak allo-HSCT, ukazywały różnice w wynikach w tych samych grupach chorych na AML, szczególnie u chorych z grupy wysokiego ryzyka wczesnej wznowy, czyli głównie u chorych z grupy wysokie-

go ryzyka cytogenetycznego [79, 80]. Powszechnie wiadomo, że w tej grupie intensywniejszą indukcją można jedynie spowodować chwilową, laboratoryjną remisję, a następnie i tak u dużej części tych chorych rozwiną się wczesne wznowy. Ze względu na wysokie ryzyko wczesnej wznowy i złych wyników allo-HSCT po wznowie choroby ci powinni być poddawani przeszczepieniu tak szybko, jak to jest możliwe po uzyskaniu CR. Wcześniejsze badania z wykorzystaniem metody allo-HSCT *versus* brak allo-HSCT wskazują na poprawę OS po allo-HSCT u chorych z niekorzystnym kariotypem AML w CR1 [110, 112–116]. Wyniki badania BMRC AML12 analizowano metodą dawca *versus* brak dawcy i metodą Mantel-Byar [109]. Nie wykazano korzyści z allo-HSCT ani w zakresie ryzyka wznowy, ani RFS i OS u chorych z niekorzystnym kariotypem w analizie dawca *versus* brak dawcy. W analizie Mantel-Byar natomiast dowiedziono znamiennej poprawy RFS i OS po allo-HSCT w grupie chorych na AML z niekorzystnym kariotypem młodszych niż 45 lat [113].

W prezentowanym badaniu nie wykazano różnic w OS po MSD-HSCT *versus* MUD-HSCT u chorych na AML poddawanych allo-HSCT w CR1, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [110, 112–114]. Podobną obserwację odnotowali Gupta i wsp. [137] na podstawie metaanalizy 5 badań klinicznych w podgrupie chorych na AML w CR1, u których stwierdzono niekorzystnie rokujące zmiany cytogenetyczne przy rozpoznaniu.

Zastosowanie metody Mantel-Byar pozwoliło na wykazanie znamienne korzystnego wpływu allo-HSCT w analizie jednowariantowej na RFS i OS w całej grupie chorych na AML w CR1, ale również w podgrupie chorych leczonych chemioterapią indukującą DAC, co potwierdza, że dodanie 2-CDA do standardowego postępowania chemioterapeutycznego nie niweluje korzyści allo-HSCT (tab. 37). Fakt częstszego i szybszego uzyskiwania CR1 u chorych na AML poddanych chemioterapii indukującej DAC, w porównaniu z postępowaniem standardowym DA, stwarza możliwość szybszego i częstszego sięgania po allo-HSCT [76, 77]. W dążeniu do szybkiego określenia szansy na uzyskanie CR znaczenie okazał się mieć wynik prostego badania biopsji aspiracyjnej szpiku w 6. dobie indukcji, co pozwala skoncentrować się na maksymalnie wczesnym wykonaniu allo-HSCT u chorych na AML po uzyskaniu CR1 [69]. Jest interesujące, że w analizie wielowariantowej MDS poprzedzający rozpoznanie AML okazał się jedynym niezależnym czynnikiem o niekorzystnym wpływie w całej grupie chorych na OS, natomiast wykonanie allo-HSCT okazało się je-

dynym czynnikiem wpływającym korzystnie na RFS. W analizie wielowariantowej w grupie chorych leczonych chemioterapią indukującą DAC żaden czynnik, w tym MDS, nie okazał się mieć niezależnego wpływu na OS [76, 77]. Na RFS wpłynęły korzystnie allo-HSCT i wiek, a niekorzystnie — większa niż jeden liczba cykli chemioterapii indukującej koniecznych do uzyskania CR1 (tab. 37).

W analizie jednowariantowej w grupie wiekowej 16–40-letnich chorych na AML w CR1 korzystny wpływ allo-HSCT wykazano jedynie na RFS, natomiast w grupie chorych w wieku 41–60 i 41–50 lat — również na OS (tab. 37). Podobną obserwację korzystnego wpływu allo-HSCT na OS u chorych w wieku 36–50 lat, ale w analizie dawca *versus* brak dawcy, odnotowali Sakamaki i wsp. [138]. W analizie wielowariantowej czynników wpływających na wyniki leczenia w grupach wiekowych 16–40 lat i 41–50 lat jedynie allo-HSCT wpływało niezależnie korzystnie na RFS i OS. W grupie wiekowej 41–60 lat na RFS niezależny korzystny wpływ miały allo-HSCT i poprzedzający MDS, a niekorzystny — liczba cykli koniecznych do uzyskania CR1 (tab. 37). Na OS w tej grupie chorych wpływały: korzystnie — przeprowadzenie allo-HSCT, niekorzystnie — poprzedzający MDS, zaś w sposób liniowy — WBC przy rozpoznaniu. Nie wykazano natomiast korzyści z allo-HSCT dla OS w grupie wiekowej 51–60 lat, a czynnikami, które okazały się wpływać niekorzystnie na OS niezależnie w analizie wielowariantowej, były WBC przy rozpoznaniu i poprzedzający diagnozę MDS. Nie stwierdzono korzyści dla RFS i OS u chorych poddanych allo-HSCT w grupie korzystnego rokowania cytogenetycznego, co koreluje z obserwacjami innych autorów [110, 112–116]. Analiza wielowariantowa udowodniła, że jedynie poprzedzający MDS niezależnie niekorzystnie wpływa na RFS u tych chorych. W AML z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego allo-HSCT miało znamienne korzystny wpływ na RFS. W analizie wielowariantowej allo-HSCT wpływało niezależnie korzystnie na RFS, a poprzedzający MDS wpływał niezależnie niekorzystnie na OS (tab. 37). U chorych z grupy pośredniego rokowania cytogenetycznego należy rozważyć wykonanie allo-HSCT, uwzględniając MDS poprzedzający rozpoznanie AML.

Zdecydowanie najczęściej na leczeniu allo-HSCT skorzystali chorzy z niekorzystnie rokującą cytogenetyką według klasyfikacji SWOG (tab. 2) [35]. Wykonanie allo-HSCT znamienne poprawiło u nich RFS i OS, a allo-HSCT było jedynym niezależnym korzystnie wpływającym na RFS i OS czynnikiem w analizie wielowariantowej (tab. 37).

Tabela 37. Zestawienie wyników analiz jedno- i wielowariantowych znaczenia allogenicznego przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) i innych wybranych czynników dla przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) i przeżycia całkowitego (OS) w całej grupie i podgrupach chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w pierwszej remisji całkowitej (CR1)

Table 37. Statement of the results of uni- and multivariate analyses of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and other chosen factors significance for relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) in the whole group and in subgroups of acute myeloid leukemia (AML) patients in first complete remission (CR1)

Badana grupa	Analiza	RFS	OS
Wszyscy chorzy na AML w CR1	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Korzystny
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+)	MDS (-)*
Chorzy na AML w CR1 leczeni indukcją DAC	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Korzystny
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT(+), wiek (+)**, liczba cykli (-)***	-
Chorzy na AML w CR1 w wieku 16–40 lat	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Brak korzyści
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+)	-
Chorzy na AML w CR1 w wieku 41–50 lat	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Korzystny
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+)	-
Chorzy na AML w CR1 w wieku 51–60 lat	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	-	Brak korzyści
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	-	WBC (-), MDS (-)*
Chorzy na AML w CR1 w wieku 41–60 lat	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Korzystny
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+), MDS (+)*, liczba cykli (-)***	allo-HSCT (+), WBC (-), MDS (-)*
Chorzy na AML w CR1, SWOG 0	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Brak korzyści	Brak korzyści
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	MDS (-)*	-
Chorzy na AML w CR1, SWOG 1	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Brak korzyści
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+)	MDS (-)*
Chorzy na AML w CR1, SWOG 2	Wpływ allo-HSCT w analizie jednowariantowej	Korzystny	Korzystny
	Czynnik wpływający w analizie wielowariantowej	allo-HSCT (+)	allo-HSCT (+)

*Tutaj: ostra białaczka szpikowa wtórna do zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*); **przy rozpoznaniu; ***liczba cykli chemioterapii indukującej przed uzyskaniem CR1; (+) — korzystny wpływ; (-) — niekorzystny wpływ; DAC — daunorubicyna, cytarabina, kladrybina; WBC (*white blood cells*) — liczba krwinek białych przy rozpoznaniu; SWOG — *Southwest Oncology Group*: 0 — grupa korzystnego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 1 — grupa pośredniego ryzyka cytogenetycznego wg SWOG; 2 — grupa niekorzystnego rokowania cytogenetycznego wg SWOG

Wykonanie allo-HSCT zmniejszyło ryzyko wznowy i zgonu prawie 3-krotnie. Rola allo-HSCT w grupie chorych o niekorzystnie rokującej cytogenetyce wiąże się prawdopodobnie z faktem, że AML u tych chorych rozwija się już na poziomie najniższej zróżnicowanych komórek prawidłowej hematopoezy, co tłumaczy nieskuteczność w tych przypadkach standardowej chemioterapii [139].

W wielowariantowej analizie CIR wykonanie allo-HSCT u chorych z AML okazało się mieć

znamienny wpływ na zmniejszenie ryzyka wznowy w grupie wszystkich chorych na AML w CR1 oraz niekorzystnego rokowania cytogenetycznego według SWOG. W analizie wielowariantowej w całej grupie chorych na AML w CR1 na CIR również wpływały w sposób niezależny allo-HSCT, wiek chorego oraz liczba cykli chemioterapii indukującej do uzyskania CR1.

W analizie NRM wykonanie allo-HSCT w przebiegu leczenia chorych na AML w CR1 zmniejszało

ryzyko zgonu w całej grupie chorych, ale również, co ciekawe, w grupie chorych w wieku 41–50 lat oraz 41–60 lat, u których obawy związane z bezpieczeństwem chorych w trakcie allo-HSCT są większe. Wyniki te korelują z doniesieniami innych autorów [140].

Należy podkreślić, że zastosowanie w analizach algorytmu działań związanych z metodą Mantel-Byar oraz różna liczba analizowanych przypadków wpłynęły w sposób istotny na prezentację graficzną wyników na rycinach, które wyglądają inaczej niż klasyczne krzywe Kaplana-Meiera.

Trzeba zdawać sobie sprawę, że stały postęp w leczeniu przeciwbiałaczkowym oznacza konieczność ponownych weryfikacji korzyści allo-HSCT u chorych na AML. W niektórych rodzajach białaczki, na przykład w przewlekłej białaczce szpikowej, wskazania do allo-HSCT w ostatnich latach mocno zweryfikowano w związku z wprowadzeniem do powszechnej praktyki klinicznej skutecznego leczenia celowanego inhibitorami kinaz tyrozynowych [141, 142]. Powszechne wprowadzenie kwasu all-trans retinowego oraz arseniku do leczenia APL zniwelowało korzyść z allo-HSCT w tej grupie chorych w CR1, ale niestety w warunkach polskich APL stanowi jedynie kilka procent wszystkich przypadków AML [143–146]. W tym badaniu zweryfikowano wpływ allo-HSCT na przeżycie u chorych leczonych zgodnie z nowym protokołem indukującym DAC, wykazując, że u tak leczonych chorych na AML w CR1 allo-HSCT ma wciąż korzystny wpływ na RFS i OS.

Podsumowanie

Należy podkreślić, że wartością tej pracy jest fakt, że aktualny sposób postępowania chemioterapeutycznego w Polsce jest nadal podobny, jak w grupie poddanej badaniu, co pozwala w bezpośredni sposób przełożyć wyniki tej analizy na praktykę kliniczną. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że z powodu stałego postępu w procedurach opieki medycznej i, co za tym idzie, w wynikach leczenia konieczne są ciągle aktualizacje analiz czynników wpływających na rezultaty terapii. Uwzględnienie biomarkerów genetycznych, które obecnie są identyfikowane powszechnie u chorych mogących być kandydatami do allo-HSCT, a które mają znaczenie rokownicze, będzie musiało być w przyszłości uwzględniane w analizach przydatności allo-HSCT. Badania, których wyniki dotąd publikowano, dotyczące chorych leczonych we wcześniejszych latach, jak również niniejsze badanie jeszcze nie dysponowały takimi danymi [110, 112–116].

Należy bezwzględnie i tak szybko, jak to jest możliwe po uzyskaniu CR1, chorych na AML z nie-

korzystną cytogenetyką poddawać allo-HSCT niezależnie od innych czynników prognostycznych. Nie zaleca się wykonywania allo-HSCT u chorych na AML z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego w CR1. Natomiast przy podejmowaniu decyzji o wykonaniu allo-HSCT u chorych na AML w CR1 z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego oraz jeżeli nie ma do dyspozycji wyników badań cytogenetycznych w poszczególnych grupach wiekowych zawsze należy uwzględniać obecność innych czynników o określonym znaczeniu prognostycznym, takich jak: MDS poprzedzający rozpoznanie AML, liczba cykli chemioterapii indukującej koniecznych do uzyskania CR1, wartość WBC przy rozpoznaniu, a — być może — także innych czynników rokowniczych, których w tej pracy nie analizowano (tab. 37).

Podziękowania

Szczególne podziękowania kieruję do prof. dr. hab. n. med. Jerzego Hołowieckiego, który jako przewodniczący Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) i sekcji ds. AML, ale również mój wieloletni szef, zaszczerpił mi potrzebę ciągłego poszukiwania skuteczniejszych sposobów leczenia chorych poprzez realizację badań klinicznych. Dziękuję prof. dr. hab. n. med. Sebastianowi Gieblowi, który swoim zaangażowaniem w pracę naukową zawsze dopinguje mnie do rozwoju, ale również za cenne rady, konsultacje i wsparcie przy realizacji tego projektu. Dziękuję również Kierownikom wszystkich klinik i oddziałów hematologicznych w Polsce, ale także całym zespołom lekarskim i pielęgniarskim, diagnostom laboratoryjnym oraz administracjom tych jednostek za ogromny wkład, jaki wnieśli w realizację badań klinicznych w AML. Muszę tu przeprosić, że nie wymieniam nikogo z nazwiska, ale czynię tak z obawy, by kogoś nie pominąć. To Państwa wysiłek umożliwił realizację wielośrodkowych badań klinicznych w Polsce. Dziękuję za konsultacje dotyczące wykorzystania metod statystycznych oraz uzyskanych wyników dr. n. med. Dariuszowi Świetlikowi, Kierownikowi Wydziałowego Studium Informatyki Medycznej i Biostatystyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz dr. Robertowi K. Hills, statystykowi *National Cancer Research Institute* z Uniwersytetu w Cardiff.

Szczególne podziękowania chciałbym złożyć mojej żonie Anidzie za cierpliwość, akceptację i codzienne wsparcie. Bez Ciebie niczego bym nie osiągnął.

Piśmiennictwo

1. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. i wsp. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br. J. Haematol.* 1976; 33: 451–458.
2. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T. i wsp. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukaemia. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103: 620–625.
3. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
4. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. i wsp. 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.
5. Fey M.F., Greil R., Jost L.M. 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 (supl. 1): 48–49.
6. Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.K. i wsp.; 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: 4325–4336.
7. Cevreska L., Gale R.P. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Hematology and blood transfusion.* Buchner, Schellong, Hiddeman, Urbanitz, Ritter, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1987; 30: 376–379.
8. Chang H., Salma F., Yi Q. i wsp. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2004; 28: 43–48.
9. Chang M., Raimondi S.C., Ravindranath Y. i wsp. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000; 14: 1201–1207.
10. Freireich E.J., Gehan E.A., Bodey G.P. i wsp. New progressive factors affecting response and survival in adult acute leukemia. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1974; 87: 298–305.
11. Freireich E.J. Methods for evaluating response to treatment in Adult AL. *Blood Cells* 1983; 9: 5–20.
12. Ventura G.J., Hester J.P., Smith T.L., Keating M.J. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis: risk factors for early mortality in induction. *Am. J. Hematol.* 1988; 27: 34–37.
13. Wells R.J., Arthur D.C., Srivastava A. i wsp. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia* 2002; 16: 601–607.
14. Cetto G., Pizzolo A., Cellarino A. Prognostic factor in acute non-lymphocytic leukemia with respects to treatment response. *Haematologica* 1978; 63: 1–12.
15. Krzemień S., Holowiecki J., Jagoda K., Holowiecka B. Prognostyczna przydatność niektórych wskaźników określających prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji i przeżycia w ostrej białaczce szpikowej u dorosłych: propozycja skali prognostycznej. *Pol. Tyg. Lek.* 1990; 45: 1032–1036.
16. Kyrzcz-Krzemień S. Opracowanie systemu określania prawdopodobieństwa uzyskania remisji i długości jej trwania w ostrych białaczkach u dorosłych. Rozprawa habilitacyjna. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1992.
17. Nannya Y., Kanda Y., Oshima K. i wsp. Prognostic factors in elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single center study in Japan. *Leuk. Lymphoma* 2002; 43: 83–87.
18. Swirsky D., De Bastos M., Parish S., Rees J., Haynoe F. Features affecting outcome during remission induction of acute myeloid leukaemia in 619 adult patients. *Br. J. Haematol.* 1986; 64: 435–453.
19. Tavernier E., Le Q.H., Elhamri M., Thomas X. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leuk. Res.* 2003; 27: 205–214.
20. Behringer B., Pitako J.A., Kunzmann R. i wsp. Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or noncurative treatment: a single-center retrospective study. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 381–389.
21. Knapp W., Dorken B., Rieber P. i wsp. CD Antigens 1989. *Blood* 1989; 74: 1448–1450.
22. Anderlini P., Ghaddar H.M., Smith T.L. i wsp. Factors predicting complete remission and subsequent disease-free survival after a second course of induction therapy in patients with acute myelogenous leukemia resistant to the first. *Leukemia* 1996; 10: 964–969.
23. Dassoneville L., Bailly C. [Chromosome translocation and leukemias induced by inhibitors of topoisomerase II anticarcinogenic drugs]. *Bull. Cancer* 1998; 85: 254–261.
24. Delaunay J., Vey N., Leblanc T. i wsp.; French Acute Myeloid Leukemia Intergroup; Groupe Ouest-Est des Leucemies Aigues Myeoblastiques; Leucemias Aigues Myeoblastiques de l'Enfant; Acute Leukemia French Association; Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse cooperative groups. 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.
25. Estey E.H. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2001; 15: 670–672.
26. Fagioli F., Bacigalupo A., Frassoni F. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: the effect of FAB classification and GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 13: 247–252.
27. Hann I.M., Stevens R.F., Goldstone A.H. i wsp. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukaemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trials (MRC AML 10). *Blood* 1997; 89: 2311–2318.
28. Holowiecki J., Lutz D., Callea V. i wsp. Expression of cell differentiation antigens as a prognostic factor in acute leukemia. *Haematol. Blood Trans.* 1989; 32: 104–108.
29. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. i wsp. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 896–903.
30. Michel G., Gluckman E., Esperou-Bourdou H. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: impact of conditioning regimen without total-body irradiation — a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 1217–1222.
31. Mrozek K., Heinonen K., Bloomfield C.D. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001; 14: 19–47.
32. Preisler H.D., Larson R.A., Raza A. i wsp. The treatment of patients with newly diagnosed poor prognosis acute myelog-

- enous leukaemia: response to treatment and treatment failure. *Br. J. Haematol.* 1991; 79: 390–397.
33. Revesz D., Chelghoum Y., Le Q.H. i wsp. Salvage by timed sequential chemotherapy in primary resistant acute myeloid leukemia: analysis of prognostic factors. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 684–690.
 34. Robles C., Kim K.M., Oken M.M. i wsp. Low-dose cytarabine maintenance therapy vs observation after remission induction in advanced acute myeloid leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E5483). *Leukemia* 2000; 14: 1349–1353.
 35. Slovak M.L., Kopecky K.J., Cassileth P.A. i wsp. 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.
 36. Visani G., Bernasconi P., Boni M. i wsp. The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia — analysis of 848 patients. *Leukemia* 2001; 15: 903–909.
 37. Estey E.H., Shen Y., Thall P.F. Effect of time to complete remission on subsequent survival and disease-free survival time in AML, RAEB-t, and RAEB. *Blood* 2000; 95: 72–77.
 38. Kern W., Haferlach T., Schoch C. i wsp. 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: 64–70.
 39. Kern W., Schoch C., Haferlach T. i wsp. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia undergoing sequential high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (S-HAM) salvage therapy: relevance of cytogenetic abnormalities. *Leukemia* 2000; 14: 226–231.
 40. Estey E.H. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87: 89–99.
 41. Grosicki S., Holowiecki J., Giebel S. i wsp. The early reduction of leukemic blasts in bone marrow on day 6 of 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. *Am. J. Hematol.* 2011; 86: 437–439.
 42. Keating M.J., Smith T.L., Gehan E.A. i wsp. A prognostic factor analysis for use in development of predictive models for response in adult acute leukemia. *Cancer* 1982; 50: 457–465.
 43. Krzemies S., Holowiecki J., Jagoda K., Holowiecka B. The evaluation of prognostic factors for achieving complete remission and survival in ANLL of adults. The proposition of a prognostic scale. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch* 1990; 117: 739–746.
 44. McCredie K., Gehan E., Freireich E. i wsp. Management of adult acute leukemia. *Cancer* 1983; 52: 958–966.
 45. Colita A., Belhabri A., Chelghoum Y. i wsp. Prognostic factors and treatment effects on survival in acute myeloid leukemia of M6 subtype: a retrospective study of 54 cases. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 451–455.
 46. Tallman M.S., Neuberg D., Bennet J.M. i wsp. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000; 96: 2405–2411.
 47. Venditti A., Del Poeta G., Buccisano F. i wsp. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML M0); a distinct clinico-biologic entity with poor prognosis. *Ann. Hematol.* 1996; 72: 208–215.
 48. Casasnovas R.O., Slimane F.K., Garand R. i wsp. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. *Leukemia* 2003; 17: 515–527.
 49. Stasi R., Venditti A., Del Poeta G. i wsp. Intensive treatment of patients age 60 years and older with de novo acute myeloid leukemia: analysis of prognostic factors. *Cancer* 1996; 77: 2476–2488.
 50. Nakamura K., Ogata K., An E., Dan K. Flow cytometric assessment of CD15+CD117+ cells for the detection of minimal residual disease in adult acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 108: 710–716.
 51. Nørgaard J.M., Olesen L.H., Olesen G. i wsp. FAB M4 and high CD14 surface expression is associated with high cellular resistance to Ara-C and daunorubicin: implications for clinical outcome in acute myeloid leukaemia. *Eur. J. Haematol.* 2001; 67: 219–224.
 52. Holowiecki J., Lutz D., Krzemies S. i wsp. The expression of CD 15 antigen on myeloid leukaemia cells — a new prognostic index for complete remission and for survival. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 1989; 116: 289–295.
 53. Chang H., Salma F., Yi Q. i wsp. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2004; 28: 43–48.
 54. Murray C.K., Estey E., Paietta E. i wsp. CD56 expression in acute promyelocytic leukemia: a possible indicator of poor treatment outcome? *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 293–297.
 55. Raspadori D., Damiani D., Michieli M. i wsp. CD56 and PGP expression in acute myeloid leukemia: impact on clinical outcome. *Haematologica* 2002; 87: 1135–1140.
 56. Reuss-Borst M.A., Burding H.J., Schmit H., Muller C.A. AML: Immunophenotypic heterogeneity and prognostic significance of c-kit expression. *Leukemia* 1994; 8: 258–263.
 57. Schwartz S., Heinecke A., Zimmermann M. i wsp. Expression of the C-kit receptor (CD117) is a feature of almost all subtypes of de novo acute myeloblastic leukemia (AML), including cytogenetically good-risk AML, and lacks prognostic significance. *Leuk. Lymphoma* 1999; 34: 85–94.
 58. Repp R., Schaeckel U., Helm G. i wsp. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2003; 53: 11–19.
 59. Grimwade D., Walker H., Harrison G. i wsp.; on behalf of the Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312–1320.
 60. Grimwade D., Walker H., Oliver F. i wsp.; on behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML; analysis of 1612 patients entered into MRC AML 10. *Blood* 1998; 92: 2322–2333.
 61. Leith P.C., Kopecky K.J., Godwin J. i wsp. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1997; 89: 3323–3329.
 62. Kottaridis P.D., Gale R.E., Linch D.C. Prognostic implications of the presence of FLT3 mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 905–913.
 63. Schnittger S., Schoch C., Dugas M. Analysis of a FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100: 59–66.

64. Whitman S.P., Archer K.J., Feng L. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res.* 2001; 61: 7233–7239.
65. Zwaan C.M., Meshinchi S., Radich J.P. i wsp. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102: 2387–2394.
66. Preudhomme S., Sagot C., Boissel N. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Cute Leukemia French Association (ALFA). *Blood* 2002; 100: 2717–2723.
67. Caligiuri M.A., Strout M.P., Lawrence D. Rearrangement of ALL1 (MLL) in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Cancer Res.* 1998; 58: 55–59.
68. Preisler H.D., Raza A. Chemotherapeutic strategies in treatment of patients with acute nonlymphocytic leukemia in complete remission. *Hematology Rev.* 1987; 2: 13–43.
69. Grosicki S., Holowiecki J., Giebel S., Krzemiński S. Koszt leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) z zastosowaniem podwójnej indukcji DIT oraz DAC 7+5 na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Ś.I.A.M. w Katowicach w latach 1997–1999. *Acta Haematol. Pol.* 2000; 31: 307–314.
70. Bennett A.K. Tailoring the treatment of acute myeloid leukaemia. *Curr. Opin. Hematol.* 1999; 6: 247–252.
71. Estey E.H., Thall P.F., Cortes J.E. i wsp. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001; 98: 3575–3583.
72. Holowiecki J., Robak T., Kyrz-Krzemiński S. i wsp. Daunorubicin, cytarabine and 2-CdA (DAC-7) for remission induction in „de novo” adult acute myeloid leukaemia patients. Evaluation of safety, tolerance and antileukemic activity. *Acta Haematol. Pol.* 2002; 33: 239–247.
73. Wrzesień-Kuś A., Robak T., Jamrozik K. i wsp. The treatment of acute myeloid leukemia with mitoxantrone, etoposide and low-dose cytarabine in elderly patients — a report of Polish Acute Leukemia Group (PALG) phase II study. *Neoplasma* 2002; 49: 405–411.
74. Tavernier E., Le Q.H., Elhamri M., Thomas X. Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leuk. Res.* 2003; 27: 205–214.
75. Te Boekhorst P., Lowenberg B., van Kapel J., Nooter K., Sonneveld F. Multidrug resistant cells with high proliferative capacity determine response to therapy in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995; 9: 539–549.
76. Holowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i wsp. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2441–2448.
77. Holowiecki J., Grosicki S., Robak T. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* 2004; 18: 989–997.
78. Amadori S., Stasi R., Martelli A.M. i wsp. Temsirolimus, an mTOR inhibitor, in combination with lower-dose clofarabine as salvage therapy for older patients with acute myeloid leukaemia: results of a phase II GIMEMA study (AML-1107). *Br. J. Haematol.* 2012; 156: 205–212.
79. Roboz G.J., Giles F.J., List A.F. i wsp. Phase 1 study of PTK787/ZK 222584, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2006; 20: 952–957.
80. Smith B.D., Levis M., Beran M. i wsp. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 3669–3676.
81. Burnett A.K., Hills R.K., Hunter A.E.; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. *Leukemia* 2013; 27: 75–81.
82. Ferrara F., Schiffer C.A. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381: 484–495.
83. Döhner H., Estey E.H., Amadori S. i wsp.; European Leukemia-Net. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
84. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecy K.J. i wsp. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4642–4649.
85. Yates J., Glidewell O.J., Wiernik P. i wsp. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin therapy with acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood* 1982; 60: 454–463.
86. Arlin Z., Case D.C., Moore J. i wsp. Randomized multi-center trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4: 177–183.
87. Berman E., Arlin Z.A., Gaynor J. i wsp. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: Results of the L-16M protocol. *Leukemia* 1989; 3: 115–121.
88. Hansen O.P., Pedersen-Bjergaard J., Ellegaard G. i wsp.; for the Danish Society of Hematology Study Group on AML. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients of acute myeloid leukemia: a Danish National Phase III Trial. *Leukemia* 1991; 5: 510–516.
89. Lowenberg B., Suci S., Archimbaud E. i wsp. Mitoxantrone vs daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy, the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission as well as in assessment of prognostic factors in acute myeloid leukaemia in the elderly: final report of the EORTC LCG-HOVON randomised phase III study AML-9. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1–11.
90. Wiernik P.H., Banks P.L., Case D.C. i wsp. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313–319.
91. Mandelli F., Vignetti M., Suci S. i wsp. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5397–5403.
92. Vogler W.R., Velez-Garcia E., Weiner R.S. i wsp. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cyta-

- rabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 1103–1111.
93. Bishop J.F., Lowenthal R.M., Joshua D. i wsp. Australian Study Group: etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 75: 27–32.
 94. Hann I.M., Stevens R.F., Goldstone A.H. i wsp. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukaemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trials (MRC AML 10). *Blood* 1997; 89: 2311–2318.
 95. Büchner T., Hiddemann W., Wörmann B. i wsp. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanin: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93: 4116–4124.
 96. Cahn J.Y., Labopin M., Sierra J. i wsp. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 308–314.
 97. Robak T. Purine nucleoside analogues in the treatment of myeloid leukemias. *Leuk. Lymphoma* 2003; 44: 391–409.
 98. Wrzesień-Kuś A., Robak T., Lech-Marañda E. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia — a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur. J. Haematol.* 2003; 71: 155–162.
 99. Wrzesień-Kuś A., Robak T., Wierzbowska A. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, noncomparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann. Hematol.* 2005; 84: 557–564.
 100. Wierzbowska A., Robak T., Pluta A. i wsp.; Polish Adult Leukemia Group. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80: 115–126.
 101. Hołowicki J., Grosicki S., Kyrz-Krzemien S. i wsp. 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. *Ann. Hematol.* 2008; 87: 361–367.
 102. Gandhi V., Plunkett W. Cell cycle-specific metabolism of arabinosyl nucleosides in K 562 human leukemia cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1992; 31: 11–17.
 103. Gandhi V., Estey E., Keating M.J. i wsp. Chlorodeoxyadenosine and arabinosylcytosine in patients with acute myelogenous leukemia: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and molecular interactions. *Blood* 1996; 87: 256–264.
 104. Kornblau S.M., Gandhi V., Andreeff H.M. i wsp. Clinical and laboratory studies of 2-chlorodeoxyadenosine ± cytosine arabinoside for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia in adults. *Leukemia* 1996; 24: 1563–1569.
 105. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet* 1992; 340: 952–956.
 106. Kim I., Koh Y., Yoon S.S. i wsp.; Korean Society of Hematology AML/MDS working party. Fludarabine, cytarabine, and attenuated-dose idarubicin (m-FLAI) combination therapy for elderly acute myeloid leukemia patients. *Am. J. Hematol.* 2013; 88: 10–15.
 107. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. i wsp. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3924–3931.
 108. Garcia-Manero G., Tambaro F.P., Bekele N.B. i wsp. Phase II trial of vorinostat with idarubicin and cytarabine for patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2204–2210.
 109. Burnett A.K., Hills R.K., Milligan D.W. i wsp. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 586–595.
 110. Stelljes M., Beelen D.W., Braess J. i wsp.; German AML Cooperative Group (AMLCG). Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica* 2011; 96: 972–979.
 111. Byrd J.C., Ruppert A.S., Mrózek K. i wsp. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1087–1094.
 112. Hospital M.A., Thomas X., Castaigne S. i wsp. Evaluation of allogeneic hematopoietic SCT in younger adults with adverse karyotype AML. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1436–1441.
 113. Burnett A.K., Wheatley K., Goldstone A.H. i wsp. The value of allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br. J. Haematol.* 2002; 118: 385–400.
 114. Basara N., Schulze A., Wedding U. i wsp.; East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia* 2009; 23: 635–640.
 115. Schlenk R.F., Döhner K., Mack S. i wsp. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AML-HD98A. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4642–4648.
 116. Appelbaum F.R. Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors for treatment of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20: 67–75.
 117. Koreth J., Schlenk R., Kopecky K.J. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301: 2349–2361.
 118. Krauter J., Wagner K., Schafer I. i wsp. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3000–3006.
 119. Lodewyck T., Cornelissen J.J. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: a risk-adapted approach. *Blood Rev.* 2008; 22: 293–302.
 120. Messner H.A. How good is allogeneic transplantation for high-risk patients with AML? *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19: 329–332.
 121. Cornelissen J.J., van Putten W.L., Verdonck L.F. i wsp. 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.

122. Suciú S., Mandelli F., de Witte T. i wsp. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003; 102: 1232–1240.
123. Jourdan E., Boiron J.M., Dastugue N. i wsp. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloid leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7676–7684.
124. Burnett A.K., Wheatley K., Goldstone A.H. i wsp. Long-term results of the MRC AML10 trial. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2006; 4: 445–451.
125. Mantel N., Byar D.P. Evaluation of response-time data involving transient states: an illustration using heart-transplant data. *J. Am. Stat. Assoc.* 1974; 69: 81–89.
126. Cox D.R. Regression models and life tables. *JR Stat. Soc. B* 1972; 34: 187–220.
127. Anderson J.R., Cain K.C., Gelber R.D. Analysis of survival by tumor response. *J. Clin. Oncol.* 1983; 1: 710–719.
128. ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature). Guidelines for cancer cytogenetics. W: Mittelman F. (red.). Supplement to an International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger, Basel 1991: 1–53.
129. Thomas E.D., Fefer A., Buckner C.D., Storb R. Current status of bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. *Blood* 1977; 49: 671–681.
130. Giebel S., Najda J. Leczenie z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Wskazania i aspekty techniczne procedury w praktyce europejskich grup roboczych. *Hematologia* 2012; 3: 33–39.
131. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. i wsp.; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 485–501.
132. Yanada M., Matsuo K., Emi N., Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 2005; 103: 1652–1658.
133. Socié G., Clift R.A., Blaise D. i wsp. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 2001; 98: 3569–3574.
134. Casper J., Holowiecki J., Trensche R. i wsp. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 44: 1171–1177.
135. Ringdén O., Labopin M., Ehninger G. i wsp. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4570–4577.
136. Wheatley K., Gray R. Commentary; Mendelian randomisation — an update on its use to evaluate allogeneic stem cell transplantation in leukemia. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33: 15–17.
137. Gupta V., Tallman M.S., He W. i wsp. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood* 2010; 116: 1839–1848.
138. Sakamaki H., Miyawaki S., Ohtake S. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study. *Int. J. Hematol.* 2010; 91: 284–292.
139. Taussig D.C., Pearce D.J., Simpson C. i wsp. Hematopoietic stem cells express multiple myeloid markers: implications for the origin and targeted therapy of acute myeloid leukemia. *Blood* 2005; 106: 4086–4092.
140. Gooley T.A., Chien J.W., Pergam S.A. i wsp. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2091–2101.
141. Cortes J.E., Kim D.W., Kantarjian H.M. i wsp. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3486–3492.
142. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
143. Sanz M.A., Labopin M., Gorin N.C. i wsp.; Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 461–469.
144. Bally C., Fadlallah J., Leverger G. i wsp. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1641–1646.
145. Au W.Y., Kumana C.R., Lee H.K. i wsp. Oral arsenic trioxide-based maintenance regimens for first complete remission of acute promyelocytic leukemia: a 10-year follow-up study. *Blood* 2011; 118: 6535–6543.
146. Sanz M.A., Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 495–503.