

Leczenie z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Wskazania i aspekty techniczne procedury w praktyce europejskich grup roboczych

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of patients with acute myeloid leukemia. Indications and procedural aspects according to the European study groups

Sebastian Giebel, Jacek Najda

Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Ostra białaczka szpikowa stanowi najczęstsze wskazanie do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) u dorosłych. Metaanaliza prospektywnych badań klinicznych z randomizacją genetyczną opartą na dostępności zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych dawcy rodzinnego wskazuje, że procedura allo-HSCT powinna być rozważana w pierwszej całkowitej remisji u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu, definiowanej na podstawie kariotypu. Szczegółowe wskazania, w tym obejmujące przeszczepienie od dawców niespokrewnionych, różnią się w poszczególnych europejskich grupach badawczych. Preferowanym źródłem komórek macierzystych jest szpik kostny. Przeszczepienia z użyciem komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej wiążą się z większym ryzykiem przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi i należy je rozważać głównie w zaawansowanych stadiach choroby oraz w przypadku wysokiego ryzyka śmiertelnych powikłań, wynikających z długiego okresu cytopenii. Przygotowanie mieloablacyjne, oparte na napromienianiu całego ciała (TBI), wydaje się wiązać z lepszymi wynikami odległymi w porównaniu z doustnie stosowanym busulfanem. Protokoły oparte na chemioterapii podawanej dożylnie wymagają porównania z TBI w formie prospektywnych badań. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym jest opcją dla chorych w starszych grupach wiekowych oraz z obecnością chorób współistniejących obciążających rokowanie.

Słowa kluczowe: allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, ostra białaczka szpikowa, wskazania

Hematologia 2012; 3, 1: 33–39

Adres do korespondencji: Sebastian Giebel, Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice, tel.: 32 278 85 23, faks: 32 278 91 49, e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

Abstract

Acute myeloid leukemia is the most frequent indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in adults. Meta-analysis of prospective trials based on genetic "donor" vs. "no donor" randomization indicates that only patients with intermediate and high risk karyotype should be considered for allo-HSCT in first complete remission. Detailed indications including recommendations for the use of unrelated donors vary among national study groups. Bone marrow is a preferable source of stem cells. Transplantations of peripheral blood cells are associated with increased risk of chronic graft versus host disease and therefore should be considered mainly for patients with advanced disease and those with high risk of mortality related to prolonged cytopenia. Myeloablative conditioning based on total body irradiation (TBI) appears favorable compared to oral busulfan in terms of long-term results. Protocols based on intravenous chemotherapy require prospective comparison with TBI. Non-myeloablative conditioning is an option for elderly patients and those with severe co-morbidities.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia, indications

Hematologia 2012; 3, 1: 33–39

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) stanowi heterogenną grupę chorób, u podłoża których leżą różnorodne zaburzenia genetyczne prekursorowych komórek hematopoezy. Identyfikacja tych anomalii dała podstawę do opracowania współczesnej klasyfikacji AML, opublikowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 2008 roku i pozwoliła na pogrupowanie chorych w zależności od spodziewanego ryzyka niepowodzenia terapii cytostaticznej. Obecnie, zgodnie z rekomendacjami Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*), wyróżnia się grupy cytogenetyczne o korzystnym, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, przy czym grupę pośredniego ryzyka podzielono na dwie dalsze podgrupy (pośrednie ryzyko 1 i 2) (tab. 1) [1]. Poznanie mechanizmów komórkowych związanych z transformacją nowotworową dało też nadzieję na opracowanie zindywidualizowanych strategii terapii celowanej. Niestety, dotychczasowe próby kliniczne odnoszące się do zastosowania tego typu leczenia nie przyniosły oczekiwanych korzyści, co tłumaczy się złożonością zaburzeń molekularnych i wewnętrzną heterogennością w ramach zdefiniowanych genetycznie grup ryzyka. Wyjątek stanowią chorzy na ostrą białaczkę promielocytową, u których terapia z użyciem kwasu all-trans retinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu przyczyniła się do zasadniczej poprawy rokowania [2].

U zdecydowanej większości chorych na AML stosuje się jednolite leczenie indukujące, zmierza-

jące do uzyskania całkowitej remisji (CR, *complete remission*) oraz leczenie konsolidujące, ukierunkowane na jej utrwalenie. Indywidualizacja terapii dotyczy natomiast wskazań do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), które uzależnia się od szacowanego ryzyka nawrotu.

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych oferuje możliwość zastosowania terapii cytostaticznej w dawkach mieloablacyjnych, a w przeciwieństwie do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych nie jest obciążone ryzykiem kontaminacji materiału przeszczepowego komórkami białaczkowymi. Dodatkową zaletą jest możliwość wystąpienia reakcji przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*), to jest alloreaktywności przeszczepionych limfocytów T wobec resztkowych komórek nowotworowych.

Niestety, allo-HSCT wiąże się też z wysokim ryzykiem zagrażających życiu powikłań, będących przejawem toksyczności mieloablacyjnego leczenia przygotowującego, choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) oraz długotrwałego stanu immunosupresji. Dlatego we wskazaniach do allo-HSCT, oprócz ryzyka nawrotu, musi być dodatkowo uwzględnione ryzyko śmiertelności zależnej od procedury (NRM, *non-relapse mortality*). Do szacowania tego ryzyka Europejska Grupa Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) zaproponowała system uwzględniający wiek

Tabela 1. Cytogenetyczna i molekularna stratyfikacja ostrej białaczki szpikowej na podstawie zaleceń Europejskiej Sieci Białaczkowej, z wyłączeniem ostrej białaczki promielocytowej (źródło [1])**Table 1.** Cytogenetic and molecular stratification of acute myeloid leukemia, excluding acute promyelocytic leukemia, based on recommendations of the European LeukemiaNet (source [1])

Ryzyko niepowodzenia terapii	Zaburzenia genetyczne	Chorzy (%)
Niskie	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> (<i>AML1-ETO</i>) inv(16)(p13.1q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Zmutowany <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD (kariotyp prawidłowy) Zmutowany <i>CEBPA</i> (kariotyp prawidłowy)	27
Pośrednie-1	Zmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3</i> -ITD (kariotyp prawidłowy) Niezmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3</i> -ITD (kariotyp prawidłowy) Niezmutowany <i>NPM1</i> i <i>FLT3</i> (kariotyp prawidłowy)	31
Pośrednie-2	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne	19
Wysokie	inv(3)(q21q26.2) lub t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> (<i>CAN</i>) t(v;11)(v;q23); rearanżacja <i>MLL</i> -5 lub del(5q); -7; nieprawidłowości 17p; kariotyp złożony	23

biorcy, stadium choroby, czas jej trwania, typ dawcy oraz płeć dawcy i biorcy (tab. 2) [3, 4].

Obecnie AML stanowi najczęstsze wskazanie do allo-HSCT, a liczba zabiegów wykonanych w 2009 roku i raportowanych w rejestrze EBMT wyniosła 3831 [5]. W latach 2004–2009 uległa ona zwiększeniu o 55%.

Wskazania do allo-HSCT w Europie

Pierwszą zbiorczą analizę wyników allo-HSCT u chorych na AML opublikowali Thomas i wsp. w 1977 roku [6]. W grupie 54 pacjentów, z których większość była poddana transplantacji w okresie czynnej wznowy białaczki, prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) po 4 latach wyniosło blisko 20%. Stanowiło to bezpośredni dowód skuteczności procedury stosowanej w przypadku niepowodzenia chemioterapii w dawkach standardowych. Wskazania do allo-HSCT w takich okolicznościach pozostają aktualne do dziś.

Celowość wykonania allo-HSCT u chorych w pierwszej CR była przedmiotem wielu badań randomizowanych, przeprowadzonych w większości w latach 80. i 90. ubiegłego wieku. Randomizacja miała w tych badaniach charakter genetyczny zależnie od posiadania lub braku zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy rodzinnego. Analizy statystyczne prowadzono na podstawie intencji zastosowania określonego rodzaju leczenia, a nie leczenia faktycznie zastosowanego. Wykluczało to możliwość pozytywnej selekcji chorych poddawanych allo-HSCT, zmniejszała jednak moc statystyczną analiz. W więk-

Tabela 2. System szacowania ryzyka niepowodzenia po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych zaproponowany przez Europejską Grupę Przeszczepiania Krwi i Szpiku (źródło [3])

Table 2. Risk score for failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as proposed by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (source [3])

Czynnik ryzyka	Wartość punktowa*
Wiek biorcy (lata)	
< 20	0
20–40	1
> 40	2
Stadium choroby	
Pierwsza CR	0
Druga CR	1
CR > 2, NR	2
Czas od rozpoznania do allo-HSCT (mies.)	
< 12	0
> 12	1
Typ dawcy	
Rodzeństwo identyczne w zakresie HLA	0
Niespokrewniony	1
Płeć dawcy/biorcy	
Wszystkie pozostałe kombinacje	0
Dawca kobieta/biorca mężczyzna	1

*Globalne ryzyko jest określane jako suma punktów w poszczególnych kategoriach; CR (*complete remission*) — remisja całkowita; NR (*no remission*) — brak remisji; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne

Tabela 3. Przykładowe wskazania do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w europejskich grupach badawczych (na podstawie materiałów z sympozjum edukacyjnego Grupy Roboczej ds. Ostrego Białaczki EBMT, Mediolan 2010)

Table 3. Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation according to European study groups (based on materials from the Acute Leukemia Working Party EBMT educational symposium, Milan 2010)

Grupa robocza	Wskazania do allo-HSCT od dawcy rodzinnego	Wskazania do allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego
GIMEMA (Włochy)	Wysokie ryzyko* Pośrednie ryzyko*	Wysokie ryzyko Pośrednie ryzyko z obecnością minimalnej choroby resztkowej
NILG (Włochy)	Wysokie ryzyko Pośrednie ryzyko z obecnością <i>FLT3-ITD</i> , rearanżacja <i>MLL</i> , liczba WBC przy rozpoznaniu > 50 G/l, > 1 kurs indukcji niezbędny do uzyskania CR, FAB M0M6M7, hepatosplenomegalia, wtórna AML	
MRC (Wielka Brytania)	Wysokie ryzyko kalkulowane na podstawie algorytmu uwzględniającego: kariotyp, wiek, stan remisji po indukcji I, liczbę WBC przy rozpoznaniu, wtórny charakter AML	
PETHEMA (Hiszpania)	Wysokie ryzyko Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko
PALG (Polska)**	Wysokie ryzyko Pośrednie ryzyko	Wysokie ryzyko Pośrednie ryzyko

*Wysokie/pośrednie ryzyko definiowane na podstawie kryteriów cytogenetycznych; **na podstawie protokołu PALG DAC v. DAF v. DA (Hołowiecki i wsp. *J. Clin. Oncol.* w druku); allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa, WBC (*white blood cells*) — krwinki białe

szości badań wykazano korzystny wpływ allo-HSCT na przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*), nie stwierdzono jednak znamiennego statystycznie oddziaływania na OS. Dopiero w 2009 roku Koreth i wsp. [7] przeprowadzili metaanalizę 10 badań, w której dowiedli, że zastosowanie allo-HSCT u chorych na AML w pierwszej CR wiąże się ze znamienym zmniejszeniem ryzyka śmiertelności (współczynnik ryzyka [RR, *relative risk*] = 0,9). Co istotne, autorzy przeprowadzili niezależne analizy dla zdefiniowanych cytogenetycznie grup ryzyka, wykazując korzystny wpływ stosowania allo-HSCT w odniesieniu do DFS i OS u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka, natomiast takiej zależności nie stwierdzono w grupie z korzystnym kariotypem [7].

Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowanie na podstawie wyników badań prowadzonych przed 20 laty może być obecnie kwestionowane. Istnieją dane wskazujące, że wyniki allo-HSCT uległy w tym czasie poprawie. W analizie EBMT dotyczącej przeszczepień wykonanych w krajach Europy Środkowej i Wschodniej wykazano, że prawdopodobieństwo NRM po transplantacjach od dawców rodzinnych zmniejszyło się z 22% w latach 1990–2002 do 15% w latach 2003–2006, mimo coraz starszego wieku pacjentów kwalifikowanych do transplantacji [8]. Współcześnie zwiększyła się też dostępność dawców niespokrewnionych, co czyni analizy oparte na randomizacji genetycznej trudnymi.

Z jednej strony, w retrospektywnym badaniu Gupta i wsp. [9] wyniki transplantacji od dawców rodzinnych i dawców niespokrewnionych zgodnych w zakresie 8 antygenów HLA były porównywalne. Z drugiej strony w niedawnej analizie danych z rejestru EBMT wyniki przeszczepień od dawców niespokrewnionych były obciążone znamienne większym ryzykiem NMR [10]. Współcześnie 54% transplantacji u chorych na AML pochodzi od dawców niespokrewnionych, 42% — od zgodnego w zakresie HLA rodzeństwa, a pozostałe 4% to przeszczepienia od niezgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego [5]. Kwestia równowagi powyższych typów dawcy jest rozpatrywana różnorodnie przez poszczególne grupy robocze w krajach europejskich. Różnice dotyczą też oceny ryzyka, która w niektórych krajach odbywa się wyłącznie na podstawie cech kariotypowych białaczki, a w innych uwzględnia się też markery molekularne, takie jak obecność wewnętrznych tandemowych duplikacji genu *FLT3*, a także cechy kliniczne choroby. Przykładowe podejścia przedstawiono w tabeli 3.

Wybór źródła komórek krwiotwórczych

Źródłem komórek krwiotwórczych do transplantacji może być szpik kostny pobierany operacyjnie, krew obwodowa po stymulacji czynnikiem pobudzającym wzrost kolonii granulocytów lub

krw pępowinowa. Współcześnie w Europie krew obwodowa jest wykorzystywana w 74%, szpik kostny — u 20% chorych, a krew pępowinowa — w 6% przypadków [5]. Zwiększająca się liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej jest obecnie przedmiotem kontrowersji. Transplantacje od dawców rodzinnych z użyciem tego źródła były poddane prospektywnemu porównaniu z przeszczepieniami szpiku kostnego w 11 randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących mieszane populacje pacjentów [11]. We wszystkich badaniach stwierdzono znamienne szybszą regenerację neutrofilii i płytek krwi, co jednak nie przekładało się na zmniejszenie ryzyka NRM. W wybiórczych analizach dotyczących chorych na AML nie wykazano też różnic w odniesieniu do DFS czy OS poza pacjentami, u których transplantację wykonywano w zaawansowanym stadium choroby [12]. U tych chorych przeszczepienie komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu. Powyższych zależności nie potwierdziła jednak retrospektywna analiza EBMT, w której źródło krwiotwórczych komórek macierzystych nie wpływało na przeżycie, bez względu na stadium AML [13]. Jednak w metaanalizie wszystkich badań randomizowanych stwierdzono znamienne zwiększenie ryzyka wystąpienia przewlekłej GvHD (cGvHD, *chronic graft versus host disease*) po transplantacjach z wykorzystaniem krwi obwodowej w porównaniu ze szpikiem kostnym [11]. W czasie 6-letniej obserwacji różnica ta w odniesieniu do cGvHD w dowolnym stopniu zaawansowania wyniosła 23%, a w przypadku postaci rozległej — 19%. Podobne dane w odniesieniu do allo-HSCT od dawców niespokrewnionych przedstawili Anasetti i wsp. [14] na Zjeździe Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego w 2011 roku. Prawdopodobieństwo cGvHD było o 13% większe w przypadku transplantacji komórek z krwi obwodowej, bez wpływu na OS i DFS.

Uwzględniając istotny, negatywny wpływ wystąpienia cGvHD, a zwłaszcza jej postaci rozległej na stan jakości życia, w tym na konieczność długotrwałej immunosupresji farmakologicznej, wydaje się, że u chorych na AML w pierwszej CR preferowanym źródłem komórek macierzystych do przeszczepienia powinien być szpik kostny. Zastosowanie komórek z krwi obwodowej należy rozważać wyłącznie u pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium choroby lub też w przypadku nadmiernie wysokiego szacowanego ryzyka wczesnej śmiertelności związanej z długim okresem cytopenii.

Wybór rodzaju przygotowania mieloablacyjnego

Przygotowanie mieloablacyjne może być oparte na napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*) bądź wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z uwzględnieniem busulfanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Obecnie oba rodzaje przygotowania są w Europie stosowane w jednakowych proporcjach [Giebel S., dane niepublikowane]. Porównanie obu sposobów terapii mieloablacyjnej u chorych na AML w pierwszej CR było przedmiotem dwóch badań randomizowanych, zestawionych w metaanalizie przez Socie i wsp. [15]. Stwierdzono w niej tendencję do większego prawdopodobieństwa OS ($p = 0,068$) i DFS ($p = 0,051$) po przygotowaniu z wykorzystaniem TBI. Podobnych obserwacji dostarczyła opublikowana w 2010 roku retrospektywna analiza EBMT, w której korzystny i znamieny wpływ TBI na DFS wynikał ze zmniejszenia ryzyka nawrotu przy porównywalnym ryzyku NRM [10]. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach prowadzonych w latach 90. XX wieku stosowano doustną formę busulfanu, co ze względu na zmienną osobniczo farmakokinetykę leku mogło w przypadku zwiększonego wchłaniania wiązać się z nadmierną toksycznością, a przy niedostatecznym wchłanianiu — z niewystarczającą skutecznością. Współcześnie coraz częściej jest stosowana dożylna forma busulfanu. W retrospektywnej analizie EBMT stosowanie busulfanu dożylnie wiązało się z wynikami porównywalnymi z wynikami stosowania TBI [16]. Potwierdzenie tej tezy wymaga jednak weryfikacji w prospektywnym badaniu klinicznym.

Interesującą alternatywę mogą stanowić protokoły o zachowanym potencjale mieloablacyjnym, lecz o zredukowanej intensywności, a co za tym idzie — mniejszej toksyczności. Należy do nich skojarzenie busulfanu z fludarabiną zamiast z cyklofosfamidem lub zastosowanie innego leku alkilującego — treosulfanu w skojarzeniu z fludarabiną [17, 18]. Podobne próby przeprowadzono w odniesieniu do TBI. W randomizowanym badaniu Bornhauser i wsp. [19] porównali toksyczność i skuteczność TBI w łącznej dawce 12 Gy, w skojarzeniu z cyklofoskamidem w dawce 120 mg/kg mc. z TBI, w łącznej dawce 8 Gy, w skojarzeniu z fludarabiną w dawce 120 mg/m². Wykazano, że przygotowanie o ograniczonej intensywności wiązało się ze zmniejszeniem NRM, bez istotnego wpływu na ryzyko nawrotu.

Transplantacje z przygotowaniem niemieloablacyjnym

Zapadalność na AML zwiększa się z wiekiem. Dominującą populację stanowią chorzy powyżej 60. roku życia. Do niedawna leczenie z zastosowaniem allo-HSCT było dla tej grupy niedostępne ze względu na nieakceptowalnie wysokie ryzyko NRM związane z toksycznością przygotowania mieloablacyjnego. Pod koniec lat 90. XX wieku opracowano nowe formy przygotowania, w których dawki TBI bądź chemioterapii zostały zasadniczo zredukowane. Takie leczenie nie eliminuje hematopoezy biorcy, umożliwia natomiast wszczep, który przy odpowiedniej immunomodulacji może po pewnym czasie ulec utrwaleniu z osiągnięciem pełnego chimerizmu dawcy. Działanie przeciwnowotworowe transplantacji niemieloablacyjnych jest więc oparte głównie na immunologicznej reakcji GvL. Taka strategia, poprzez zmniejszenie wczesnej toksyczności, pozwoliła rozszerzyć wskazania do allo-HSCT o osoby w starszych grupach wiekowych oraz z obecnością chorób współistniejących zwiększających ryzyko NRM.

W retrospektywnej analizie EBMT, w której porównywano przeszczepienia mieloablacyjne i niemieloablacyjne od zgodnych w zakresie HLA dawców rodzinnych u chorych na AML w pierwszej CR w wieku powyżej 50 lat, wykazano, że redukcja intensywności przygotowania wiązała się z mniejszym ryzykiem NRM, za cenę większego prawdopodobieństwa nawrotu [20]. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia wolnego od białaczki. Podobne wyniki uzyskano w analogicznej analizie obejmującej transplantacje od dawców niespokrewnionych [21].

Należy jednak podkreślić, że protokoły niemieloablacyjne cechują się bardzo dużą heterogennością. Dotyczy to zarówno formy leczenia (TBI, busulfan, melfalan), jak i dawkowania radio- lub chemioterapii [22]. Nie ma obecnie podstaw do uznania którejkolwiek z metod za optymalną. W ramach EBMT trwa obecnie badanie randomizowane, w którym są porównywane wyniki transplantacji poprzedzonej TBI (w dawce 2 Gy) z postępowaniem wyczekującym u chorych na AML w pierwszej CR, w wieku powyżej 60 lat. Ma ono dostarczyć pierwszych dowodów na skuteczność tego typu terapii. Jednak już teraz, mimo ich braku, allo-HSCT z przygotowaniem niemieloablacyjnym stanowią 1/3 wszystkich allo-HSCT wykonywanych u chorych na AML.

Podsumowanie

1. Ostra białaczka szpikowa stanowi obecnie najczęstsze wskazanie do allo-HSCT u dorosłych chorych w Europie.
2. Procedura allo-HSCT powinna być rozważana w pierwszej CR u chorych z grup pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz zawsze w przypadku niepowodzenia chemioterapii w dawkach standardowych. Szczegółowe wskazania, w tym obejmujące transplantacje od dawców niespokrewnionych, różnią się w poszczególnych europejskich grupach badawczych.
3. Preferowanym źródłem komórek macierzystych jest szpik kostny. Zastosowanie komórek krwiotwórczych uzyskanych z krwi obwodowej można rozważać w zaawansowanych stadiach choroby oraz w przypadku wysokiego ryzyka śmiertelnych powikłań wynikających z długiego okresu cytopenii.
4. Przygotowanie mieloablacyjne oparte na TBI wydaje się wiązać z lepszymi wynikami odległymi w porównaniu ze stosowanym doustnie busulfanem. Protokoły oparte na chemioterapii stosowanej dożylnie wymagają porównania z TBI w badaniach prospektywnych.
5. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym jest opcją dla chorych w starszych grupach wiekowych oraz z obecnością chorób współistniejących, zwiększających ryzyko NRM.

Piśmiennictwo

1. Dohner H., Estey E.H., Amadori S. i wsp. 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.
2. Sanz M.A., Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 495–503.
3. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2011; Jun 6 [w druku].
4. Gratwohl A., Stern M., Brand R. i wsp. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115: 4715–4726.
5. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. i wsp. The EBMT activity survey 2009; trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 485–501.
6. 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.
7. 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.
8. Giebel S., Labopin M., Hołowiecki J. i wsp. Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 1005–1013.
 9. 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.
 10. Giebel S., Labopin M., Ehninger G. i wsp. Association of Human Development Index with rates and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. *Blood* 2010; 116: 122–128.
 11. Stem cell trialist's Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies : an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5074–5087.
 12. Couban S., Simpson D.R., Barnett M.J. i wsp. A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling, allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood* 2002; 100: 1525–1531.
 13. Ringden O., Labopin M., Bacigalupo A. i wsp. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4655–4664.
 14. Anasetti C., Logan B.R., Lee S.J. i wsp. Increased Incidence of Chronic Graft Versus-Host Disease (GVHD) and no Survival Advantage with Filgrastim-Mobilized Peripheral Blood Stem Cells (PBSC) Compared to Bone Marrow (BM) Transplants From Unrelated Donors; Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0201, a Phase III Prospective, Randomized Trial. *Blood* 2011; 118: abstrakt 1.
 15. Socie 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.
 16. Nagler A., Labopin M., Shimoni A. i wsp. Busulfan (Bu) Plus Cyclophosphamide (Cy) Versus TBI Plus Cyclophosphamide (Cy) Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation (alloSCT) from Matched Unrelated Donors (MUD) in Adult Patients with AML in First Relapse. A Survey from the Leukemia Working Party of EBMT. *Blood* 2011; 118: abstrakt 3811.
 17. Casper J., Hołowiecki J., Trenscheł J. i wsp. Allogeneic hematopoietic SCT in patients with AML following treosulfan/fludarabine conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2011; Dec 12 [artykuł dostępny *on-line*: doi: 10.1038/bmt.2011.242].
 18. Shimoni A., Shem-Tov N., Danylesko I., Volchek Y., Yerushalmi R., Nagler A. Allogeneic Stem Cell Transplantation for AML and MDS with Treosulfan Compared with Busulfan-Based Regimens; Reduced Toxicity VS Reduced Intensity. *Blood* 2011; 118: abstrakt 495.
 19. Bornhauser M., Kienast J., Trenscheł R. i wsp. An Intergroup Randomized Trial of Standard Intensity Versus Reduced Intensity TBI-Based Conditioning in Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Blood* 2011; 118: abstrakt 157.
 20. Aoudjhane M., Labopin M., Gorin N.C. i wsp. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimens in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: 2304–2312.
 21. Ringden 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.
 22. Blaise D., Vey N., Faucher C., Mohty M. Current status of reduced-intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92: 533–541.