

Zależna od terapii ostra białaczka szpikowa — czynniki ryzyka i leczenie

Therapy-related acute myeloid leukemia — the risk factors and treatment

Sebastian Grosicki

Oddział Hematologiczny, Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów

Streszczenie

Zapadalność na choroby nowotworowe na świecie stale się zwiększa. Postępowanie przeciwnowotworowe jest coraz skuteczniejsze, ale jednocześnie obarczone powikłaniami, w tym zwiększoną zachorowalnością na zależną od leczenia ostrą białaczkę szpikową (t-AML). Kluczowe znaczenie w patogenezie t-AML mają chemioterapeutyki, zwłaszcza leki alkilujące i inhibitory topoizomerazy II, ale również procedura autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, radioterapia oraz starszy wiek. Wyniki leczenia za pomocą konwencjonalnej chemioterapii chorych na t-AML są bardzo złe. Obecnie jedyną metodą dającą tym chorym szansę na wyleczenie pozostaje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Zwiększone ryzyko rozwoju wtórnych nowotworów u pacjentów po leczeniu onkologicznym powoduje konieczność objęcia tej grupy chorych szczególnym, długotrwałym nadzorem medycznym.

Słowa kluczowe: wtórna ostra białaczka szpikowa, chemioterapia, czynniki ryzyka, leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II

Hematologia 2014; 5, 2: 136–144

Abstract

The incidence of cancers in the world is steadily increasing. Anticancer procedures are more effective but unfortunately result in secondary complications, including an increased incidence of therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML). Of key importance in the pathogenesis of t-AML is chemotherapy, including alkylating agents and inhibitors of topoisomerase II, but also autologous hematopoietic stem cells transplantation, radiotherapy and old age. The outcomes of conventional chemotherapy in these cases are particularly bad. The only current method giving the chance for cure in t-AML patients is allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. Increased risk of developing secondary neoplasms in patients after cancer treatment creates the need to cover persistent medical surveillance in this patients.

Key words: secondary acute myeloid leukemia, chemotherapy, risk factors, alkylating factors, topoisomerase II inhibitors

Hematologia 2014; 5, 2: 136–144

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

Wprowadzenie

Zapadalność na choroby nowotworowe stale się zwiększa. Jest to związane z wydłużaniem się życia populacji ludzkiej, a tym samym ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób nowotworowych, ale również coraz częstszym stosowaniem skutecznej terapii przeciwnowotworowej. Dzięki poprawie leczenia wspomagającego postępowanie onkologiczne, obejmujące zarówno chemioterapię, jak i radioterapię, staje się jeszcze bardziej intensywne i radykalne. Dodatkowo onkolodzy dysponują coraz bardziej wysublimowanymi, działającymi w sposób bardziej selektywny, metodami leczniczymi, które także znacząco poprawiają wyniki leczenia.

Niestety, wraz ze wzrostem skuteczności leczenia onkologicznego zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia odległych powikłań, w tym również wtórnych nowotworów. Obecnie coraz częściej obserwuje się pacjentów leczonych z powodu kolejno rozpoznawanych chorób nowotworowych. Nierzadko wtórnym nowotworem jest ostra białaczka szpikowa (t-AML, *therapy-related acute myeloid leukemia*). Specyfika tej choroby zaowocowała wyodrębnieniem jej w ostatniej klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku; t-AML rozpoznaje się z częstością 10–36% wszystkich przypadków AML, zależnie od grupy wiekowej [1–3]. Częściej występuje u kobiet, natomiast w przypadku AML *de novo* rozkład wśród płci jest zrównoważony [3].

Należy pamiętać, że istotną rolę w patogenezie AML, oprócz narażenia na leki, w tym chemioterapię, promieniowanie jonizujące, czy narażenie zawodowe na toksyczne czynniki chemiczne, odgrywają predyspozycje genetyczne. Przykładem są zespoły wad wrodzonych, takich jak zespół Nijmegen lub zespół Blooma, których nosiciele znacznie częściej zapadają na AML niż przedstawiciele zdrowej populacji [4]. Wśród innych czynników predysponujących do rozwinięcia t-AML należy wymienić splenektomię, wiek powyżej 40 lat czy zaawansowane stadium poprzedzającego nowotworu [5, 6].

Najczęściej wymienianymi chemioterapeutykami powodującymi zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju t-AML są środki alkilujące oraz inhibitory topoizomerazy II (TOP2). Wśród innych czynników potencjalnie mutagennych najważniejsza wydaje się radioterapia [5, 7–9]. Wcześniej niż po konwencjonalnej chemioterapii, bo już po

12–24 miesiącach, t-AML może się rozwinąć po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Ryzyko rozwoju t-AML po 5 latach od przeprowadzenia auto-HSCT wynosi 1,1–24,3%.

Zależna od leczenia AML jest najczęstszą przyczyną śmiertelności niezwiązanej z nawrotem pierwotnego nowotworu po auto-HSCT [10]. Wykazano, że sposób przeprowadzenia tej procedury również może mieć znaczenie dla ryzyka rozwoju t-AML. Jest ono wyższe, gdy źródłem krwiotwórczych komórek macierzystych jest krew obwodowa, w leczeniu mobilizującym stosuje się etopozyd [11, 12], a w leczeniu kondycjonującym — napromienianie całego ciała (TBI, *total body irradiation*) [13].

Czynniki zwiększające ryzyko t-AML

Leki, które mogą indukować t-AML, to głównie czynniki alkilujące i inhibitory TOP2 (tab. 1 [14–24], ryc. 1). Obie te grupy cytostatyków są szeroko stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym, a ich działanie, przez uszkodzenie struktury DNA, prowadzi do śmierci komórki nowotworowej.

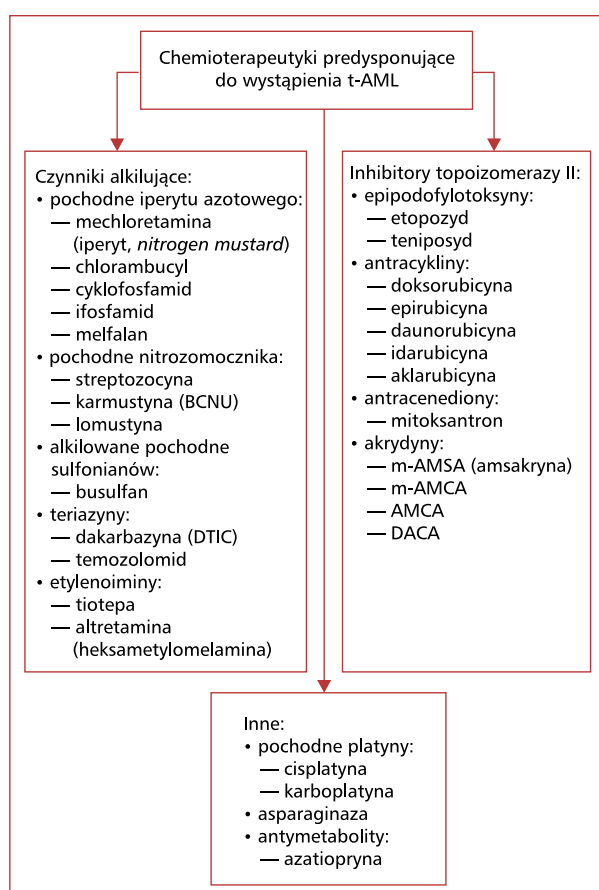
Leki alkilujące

Leki alkilujące, dzięki swojej symetrycznej budowie, alkilują jednocześnie dwa atomy azotu (N7) guaniny obu nici jądrowego DNA poprzez zastąpienie atomów wodoru rodnikami alkilowymi, a w konsekwencji tworzą między nimi mostki, które uniemożliwiają replikację materiału genetycznego [16, 25]. Działają na komórki niezależnie od fazy cyklu komórkowego, jednak najsilniej w fazie syntezy (S). Najczęściej po leczeniu czynnikami alkilującymi t-AML rozwijają się w mechanizmie poprzedzającej mielodysplazji (MDS, *myelodysplastic syndrome*) i charakteryzują się typowym okresem latencji wynoszącym 5–7 lat (tab. 2). Opisano jednak przypadek zdiagnozowania t-AML z obecnością aberracji w obrębie chromosomu 7 już po kilku tygodniach od ekspozycji na cyklofosfamid, w przebiegu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) bez poprzedzającej mielodysplazji szpiku [26]. U większości chorych (60–90%) poddanych terapii tymi lekami występuje całkowita lub częściowa delecja chromosomu 5 lub 7 oraz podtyp M1 lub M2 według klasyfikacji FAB (*French–American–British*) [27, 28]. Ryzyko rozwoju t-AML zwiększa się proporcjonalnie wraz z dawkami leków. Czynniki predysponującymi do jej wystąpienia po leczeniu środkami

Tabela 1. Czynniki związane ze zwiększonym ryzykiem zależnej od leczenia ostrej białaczki szpikowej (na podstawie [14–24])**Table 1.** Factors associated with an increased risk of therapy-related acute myeloid leukemia (according to [14–24])

Kategoria	Czynnik	Piśmiennictwo
Chemioterapeutyki	Inhibitory topoizometrazy II	Pui 1991 [14]; Pui 2000 [15]
	Czynniki alkilujące	Davies 2001 [16]
Inne leki	Dekstrazoksan	Tebbi 2007 [17]
	Azatiopryna	Offman 2004 [18]
	G-CSF	Relling 2003 [19], Hershman 2007 [20]
Radioterapia		Travis 2006 [21]
Czynniki wrodzone	Predisponujące nieprawidłowości genetyczne	Bogni 2006 [22]
	Pierwotny nowotwór	Le Deley 2003 [23]; Felix 1998 [24]

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów

**Rycina 1.** Chemioterapeutyki predisponujące do rozwoju zależnej od leczenia ostrej białaczki szpikowej (t-AML)**Figure 1.** Chemotherapeutic agents predisposing to therapy-related myeloid leukemia (t-AML)

alkilującymi są nerwiakowłókniaakowatość typu 1 [16, 29] i mutacje genu *TP53* [24]. Genotyp S-transferazy glutationu T1 (*GSTT1*, *glutathione S-transferase theta 1*) [30] i mutacje *RAS* również są często związane z tymi białaczkami [31, 32].

Obserwowano znaczące zwiększenie liczby zachorowań na t-AML po leczeniu chłoniaka Hodgki-na (HL, *Hodgkin lymphoma*) według schematu MOPP (mechloreტamina, winkrystyna, prokarbazy-na i prednizon) lub zgodnie z podobnymi schematami zawierającymi leki alkilujące [44–46]. Wykazano także znamienne obniżenie ryzyka rozwoju t-AML u chorych leczonych według schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) w porównaniu z MOPP [47]. Wydaje się, że wystąpienie t-AML poprzedzone terapią lekami alkilującymi, ale również inhibitorami TPO2, zależy przede wszystkim od dawki leku, a nie od protokołu leczenia [16, 41]. Z całą pewnością niektóre leki alkilujące są bardziej leukemogenne od innych [48]. Ryzyko rozwinięcia się t-AML po leczeniu mechloreტaminą jest znacznie wyższe niż po terapii cyklofosfamidem [49].

Lekiem alkilującym, który pozostaje podstawowym składnikiem schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego (PCM, *plasma cell myeloma*), jest melfalan. Obserwowano zwiększoną zapadalność na t-AML u chorych leczonych przewlekłe tym lekiem, określając skumulowane ryzyko na 10–15% [50, 51]. Prawdopodobieństwo rozwoju t-AML po auto-HSCT w przebiegu PCM po klasycznym leczeniu kondycjonującym melfalanem określa się na 5% i jest wyższe u chorych poddanych wcześniej terapią lekami alkilującymi oraz w przypadku skojarzenia tej procedury z TBI [52].

Inhibitory topoizomerazy II

Topoizomeraza II jest kluczowym enzymem biorącym udział w procesach podtrzymania integralności DNA, a tym samym przeżycia komórek. Odgrywa rolę zarówno w replikacji, transkrypcji, konsolidacji, jak i segregacji chromosomów (tab. 2) [53–57]. Grupy chemioterapeutyków oraz poszczególne

Tabela 2. Charakterystyka ostrych białaczek szpikowych (AML) wtórnych do stosowania leków alkilujących i inhibitorów topoisomazy II**Table 2.** Characteristics of the acute myeloid leukemias (AML) secondary to alkylating agents, and topoisomerase II inhibitors

Cecha	Epipodofilotoksyny	Antracykliny, mitoksantron	Czynniki alkilujące
Zmiany genetyczne	Rearanżacje <i>MLL</i> (głównie) <i>AML1-ETO</i> <i>CBFβ-MYH11</i> <i>PML-RARα</i>	<i>PML-RARα</i> <i>AML1-ETO</i> <i>CBFβ-MYH11</i> Rearanżacje <i>MLL</i> (rzadkie)	Monosomia lub częściowa delecja chromosomów 7 i 5 (głównie)
Średni czas od rozpoznaniem pierwotnego nowotworu do diagnozy wtórnej AML (lata)	2–3	2–3	5–7
Częstsze manifestacje	Nagły początek AML M4, M5; APL	Nagły początek AML M4, M5; APL	Przewlekły początek, zwykle AML M1, M2, poprzedzony przez MDS
Dodatkowe czynniki ryzyka	Patrz tab. 3 [14, 19, 22–24, 33–43]	Duża dawka skumulowana, dodatkowe zastosowanie czynników alkilujących	Duża dawka skumulowana, młody wiek, dodatkowe użycie epipodofilotoksyn

APL (*acute promyelocytic leukemia*) — ostra białaczka promielocytowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny

gólne leki zaliczane do inhibitorów TOP2 przedstawiono na rycinie 1. Dodatkowo w badaniach z hodowlami komórkowymi wykazano, że wiele naturalnie występujących składników, takich jak: selenit, kurkumina, digitoksyna, flawonoidy oraz polifenol galusanu epigallokatechiny, które są składnikami zielonej herbaty, blokuje TOP2 [58–63]. Sugeruje się, że flawonoidy i katechiny z diety matki przechodząc przez łożysko mogą powodować rozwój białaczki noworodków poprzez działanie jako blokery TOP2 [58, 59, 64, 65].

Inhibitory TOP2 są również odpowiedzialne za zmiany w genie *MLL* (*mixed lineage leukemia*) (tab. 2) zlokalizowanym na chromosomie 11 (11q23), którego obecność wiąże się z patogenezą t-AML. Rearanżacja *MLL* jest charakterystyczna dla ponad 70% przypadków AML u dzieci, a tylko dla 10% AML u dorosłych. Dotychczas poznano ponad 60 partnerów fuzji genu *MLL*, które korelują z fenotypem choroby i rokowaniem. Rokowanie w białaczkach związanych z rearanżacją *MLL* jest bardzo niekorzystne. Poznanie klinicznych aspektów tej choroby i mechanizmów leukemogenezy indukowanych przez ten czynnik wydaje się więc szczególnie ważne, by można było właściwie planować strategię leczenia.

Epipodofilotoksyny jako czynniki sprawcze t-AML zidentyfikowano już w późnych latach 80. XX wieku [23, 39, 66]. Najbardziej znanym związkiem w tej grupie leków jest etopozyd (VP-16, *4'-dimethylepipodophylloxin-9-[4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside]*). Jego mechanizm działania również się wiąże z blokowaniem TOP2 DNA.

Etopozyd jest szeroko stosowany w leczeniu chorób nowotworowych — zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [67]. Po raz pierwszy związek między leczeniem etopozydem a wystąpieniem t-AML opisano w 1987 roku po terapii niedrobnokomórkowego raka płuca [68]. Następnie wielu badaczy opisało występowanie t-AML związanej z rearanżacją *MLL* po leczeniu etopozydem takich nowotworów, jak: chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), nerwiak zarodkowy, ALL, guz Wilmsa, mięsak prążkowanokomórkowy [69–72]. Mechanizm, w którym dochodzi do rearanżacji genu *MLL* po leczeniu VP-16, nie został dotychczas poznany.

Inhibitory TOP2, oprócz translokacji *MLL* na chromosomie 11, mogą być przyczyną innych zaburzeń cytogenetycznych, takich jak na przykład t(8;21), t(3;21), inv(16), t(15;17) lub t(9;22) (tab. 2) [24]. U 2–12% chorych leczonych inhibitorami TOP2 rozwija się t-AML (z przewagą podtypów M4 i M5 wg klasyfikacji FAB), najczęściej w okresie 3 lat od zakończenia leczenia, z medianą 2 lat (tab. 2).

W leczeniu przeciwnowotworowym rzadko stosuje się monoterapię. Etopozyd w schematach terapeutycznych często jest łączony z innymi czynnikami alkilującymi lub cisplatyną [26, 44, 71]. Znacznie wyższe ryzyko rozwoju t-AML obserwuje się u chorych leczonych etopozydem i cyklofosfamidem niż samym cyklofosfamidem [72].

Zależna od leczenia AML indukowana epipodofilotoksynami częściej rozwija się wtórnie do wielokrotnego podania lek, w krótkich wlewach dożylnych. Skumulowane ryzyko rozwoju t-AML w okresie 4–5 lat szacuje się na 18,4%

Tabela 3. Czynniki wpływające na ryzyko rozwinięcia się ostrej białaczki szpikowej związanej z leczeniem epipodofilotoksynami (na podstawie [14, 19, 22–24, 33–43])**Table 3.** Factors reported to influence the risk of epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia (according to [14, 19, 22–24, 33–43])

Czynnik	Piśmiennictwo	Uwagi
Częstość podawania	Hijjiya 2007 [33]; Pui 1991 [14]; Smith 1999 [34]	Podawanie cotygodniowe lub 2-krotnie w tygodniu powoduje zwiększenie ryzyka w porównaniu z podawaniem co kilka tygodni; podawanie przez 5 kolejnych dni wiąże się z niższym ryzykiem niż przerywane podawanie
Przedłużone podawanie małych dawek	Hijjiya 2004 [35]	Może obniżyć ryzyko
Skumulowana dawka	Pui 1991 [14], Smith 1999 [34], Pedersen-Bjergaard 1993 [36]	Dostępne dane nie są spójne
Asparaginaza	Pui 1995 [37], Amylon 1999 [38]	
Antymetabolyty	Pui 1991 [14], Winick 1993 [39]	
Czynniki alkilujące	Kushner 1998 [40]	
G-CSF	Bhatia 2007 [41], Relling 2003 [19], Hershman 2007 [42], Patt 2007 [43]	Dostępne dane nie są spójne
Guz pierwotny	Le Deley 2003 [23], Felix 1998 [24]	
Czynniki wrodzone	Bogni 2006 [22]	Polimorfizm genów <i>CYP3A</i> , <i>GST1</i> , <i>TPMT</i>

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — granulocytowy czynnik wzrostu kolonii granulocytów; CYP3A (*cytochrome P-450*) — cytochrom P450, rodziny 3, podrodziny A; GST1 (*glutathione S-transferases*) — S-transferaza glutationowa; TPMT (*thiopurine S-methyltransferase*) — S-metylotransferaza tiopurynowa

u pacjentów leczonych całkowitą dawką etopozydu od 5,2 mg/m² do 19,2 mg/m² [73]. U chorych leczonych z powodu nawrotowych bądź opornych nowotworów stosuje się małe dawki leków podawanych przewlekłe. Jednak, z powodu krótkiego przeżycia chorych, w tych przypadkach trudno oszacować ryzyko rozwoju t-AML. W przeciwieństwie do iniekcji dożylnych przewlekła doustna podaż epipodofilotoksyn wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia t-AML [74]. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że niezależnie od dawki leki te wpływają na leukemogenezę [75]. Podkreśla się jednak, że dawki etopozydu przekraczające 2,0 g/m² znacznie zwiększają ryzyko rozwoju t-AML w stosunku do dawki 2,0 g/m² lub mniejszej. Ryzyko rozwoju t-AML u tak leczonych pacjentów może wzrastać nawet 336 razy [74, 76–78].

Wyniki kilku badań wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju t-AML po równoczesnym leczeniu epipodofilotoksynami i asparaginazą (ryc. 1, tab. 3) [37]. Mechanizm tego wpływu nie jest jednak do końca poznany. Spekuluje się, że obniżenie stężenia niektórych białek spowodowane działaniem asparaginazy zmniejsza ich działania obronne, zwiększając tym samym leukemogenne oddziaływanie epipodofilotoksyn.

W przebiegu leczenia stwardnienia rozsianego mitoksantronem w monoterapii opisywano t-AML z translokacją *PML-RARA* (tab. 2) [20, 79–83].

Inne czynniki ryzyka rozwoju t-AML

Wśród innych czynników, które zwiększają ryzyko rozwoju t-AML, należy wymienić radioterapię oraz nieorganiczne związki platyny stosowane w dużych dawkach (ryc. 1). Potwierdzono, że duże dawki etopozydu stosowane w leczeniu opornych guzów germinalnych nie zwiększyły ryzyka rozwoju t-AML w porównaniu z dawkami standardowymi. Natomiast schematy terapeutyczne z ponadstandardowymi dawkami cisplastyliny czy karboplatyny znamienne zwiększały ryzyko wystąpienia t-AML [84].

Spekuluje się nad rolą czynników wzrostu stymulujących kolonie granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) w indukowaniu t-AML (tab. 1, 3) [42, 85–87]. Stosuje się je powszechnie w profilaktyce i leczeniu neutropenii po chemioterapii lub radioterapii. Kontrowersyjne jest podawanie G-CSF w celu skrócenia okresu agranulocytozy po chemioterapii w AML.

Opisano występowanie t-AML poprzedzonych MDS po przewlekłym leczeniu azatiopryną w chorobach reumatologicznych [88]. Medianę okresu stosowania leku przed rozpoznaniem t-AML oszacowano na 65 miesięcy (zakres 6–192 miesięcy), z medianą dawki kumulacyjnej wynoszącą 146 g (zakres 19–750 g). Wśród 33 przypadków, w których uzyskano wyniki badania cytogenetycznego, aż w 79% wykazano monosomię 7, delecję długiego

ramienia chromosomu 7 i 5 lub rearanżację genu na chromosomie 11, co może wskazywać na wtórne do zastosowanego leczenia pochodzenie AML. Obserwacja ta dowodzi leukemogenicznego działania azatiopryny [88]. W badaniach randomizowanych z wykorzystaniem lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym PCM wysuwano podejrzenie jego karcynogennych właściwości. Szczegółowe analizy nie potwierdziły jednak zwiększonego ryzyka rozwoju t-AML po terapii tym lekiem [89].

Należy również wspomnieć o t-AML poprzedzonych rozpoznaniem wcześniejszych nowotworów leczonych jedynie chirurgicznie, a więc bez narażenia na czynniki cytotoksyczne, predysponujących do wystąpienia wtórnego procesu nowotworowego. Przyczyną rozwoju AML w takich przypadkach były przede wszystkim predyspozycje genetyczne, z którymi wiąże się występowanie między innymi zespołów Downa, Fanconiego, Blooma czy Nijmegen [4, 16].

Leczenie chorych na wtórna ostrą białaczkę szpikową

Wyniki leczenia chorych na t-AML są złe. Zarówno wczesne, jak i odległe wyniki terapii chorych na t-AML poddanych konwencjonalnej chemioterapii najczęściej są gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi [26, 90–92]. Wyjątkiem jest wtórna ostra białaczka promielocytowa, w której rokowanie uważa się za korzystne, podobnie jak w przypadkach niepoprzedzonych wcześniejszym postępowaniem przeciwnowotworowym [93].

W latach 80. XX wieku po leczeniu indukującym chorych na t-AML uzyskiwano zaledwie do 10% całkowitych remisji (CR). W latach 90. chemioterapia indukująca pozwalała już na uzyskanie 15–75% CR, jednak bez poprawy przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*), jak również przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W publikacji z 1991 roku u 21 chorych z wtórna do leczenia epipodofilotoksynami AML tylko dwóch chorych uzyskało CR [94]. Podejmowano próby leczenia t-AML wysokodawkowaną chemioterapią, jednak nie wykazano poprawy DFS i OS [3, 26, 90, 91, 93, 95], co tłumaczono większą opornością klonu białaczkowego na terapię [3, 45, 96]. W 1997 roku u dzieci po leczeniu obejmującym również allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z powodu indukowanej przez epipodofilotoksyny AML odnotowano 17,6% DFS po 2,5 roku [46].

Niektórzy eksperci uważają natomiast, że rokowanie w przypadkach t-AML jest podobne, jak w przypadkach pierwotnych AML i zależy jedynie od zaburzeń genetycznych w obrębie klonu białaczkowego [96–99]. W związku z tym dla chorych na t-AML obciążonych niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi, jak na przykład z rearanżacją genu *MLL*, poszukuje się skutecznego sposobu postępowania terapeutycznego. Bada się różne strategie intensywnego leczenia obejmujące HSCT, ale wyniki nadal pozostają niezadowolające. Zaleca się postępowanie oparte na strategiach leczenia stosowanych w pediatrycznych przypadkach białaczek z rearanżacją *MLL* [100]. Dotychczas przeprowadzono wiele badań nad wrażliwością linii komórkowych zawierających rearanżację genu *MLL*, potwierdzając skuteczność cytotoksyczną 12 substancji: kladrybiny, daktynomycyny, daunorubicyny, docetazelu, etopozydu, gemcytabiny, mitomycyny C, mitoksantronu, tenipozydu, topotekanu, triethylnemelaminy i winkrystyny. Mimo intensywnych badań pytanie o optymalny, skuteczny program leczenia w tej grupie chorych wciąż jest otwarte.

Z całą pewnością jedyną obecnie metodą leczenia dającą szansę na przedłużenie życia chorych na t-AML pozostaje allo-HSCT. Należy je wykonać najszybciej, jak to jest możliwe po rozpoznaniu choroby. Niektórzy autorzy postulują wykonywanie allo-HSCT u chorych na t-AML nawet bez poprzedzającej chemioterapii indukującej [101, 102].

Podsumowanie

Zwiększająca się zapadalność na wtórne nowotwory, tym samym na t-AML, wiąże się z koniecznością opracowania ścisłych zasad monitorowania chorych już po rozpoznaniu pierwszej choroby nowotworowej. Osoby te stanowią grupę zwiększonego ryzyka zapadania na kolejne nowotwory — zarówno z powodu predyspozycji genetycznych, jak i wcześniej stosowanego leczenia przeciwnowotworowego. Prawdopodobieństwo rozwoju t-AML zwiększa się wraz z postępem w zakresie terapii przeciwnowotworowej. Obecnie obserwuje się gwałtowny rozwój metod chemioterapeutycznych opartych na lekach działających bardziej wybiórczo. Odległe efekty ich działania są jednak trudne do przewidzenia. Obecnie leki przeciwnowotworowe coraz częściej są stosowane przewlekłe. Okres leczenia i obserwacji chorych pod kątem ryzyka wtórnych nowotworów jest jednak nadal zbyt krótki, by można było ocenić ryzyko wystąpienia tego typu powikłań. Istnieje konieczność objęcia

tych chorych programem wieloletnich, regularnych obserwacji, a — być może — również wdrażania przesiewowych badań ukierunkowanych na wczesne wykrywanie wtórnych nowotworów.

Odsetek chorych na t-AML, którzy uzyskują CR po zastosowaniu standardowej chemioterapii indukującej, jest niski. Nawroty choroby w tych przypadkach następują szybko i najczęściej są odporne na dalszą terapię. Najbardziej niekorzystne rokowanie dotyczy pacjentów z długotrwałym, poprzedzającym MDS oraz obciążonych niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi. Obecnie uważa się, że konieczne jest natychmiastowe wszczęcie procedur zmierzających do identyfikacji optymalnego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych już w momencie stwierdzenia cech wtórnej mielodysplazji u chorych, którzy mogą być kwalifikowani do allo-HSCT. Wykonanie allo-HSCT u pacjentów z t-AML należy traktować jako jedyną opcję leczenia dającą szansę na przedłużenie życia.

Piśmiennictwo

- Pagano L., Pulsoni A., Vignetti M. i wsp. Secondary acute myeloid leukemia: results of conventional treatments. Experience of GIMEMA trials. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 228–233.
- Leone G., Mele L., Pulsoni A., Equitani F., Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84: 937–945.
- Lehmann S., Lazarevic V., Hörstedt A.S. i wsp. Poor outcome in secondary acute myeloid leukemia (AML): a First Report From The Population-Based Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2012; 120: abstrakt 130.
- Pastorcak A., Szczepanski T., Trelinska J. i wsp. Secondary acute monocytic leukemia positive for 11q23 rearrangement in Nijmegen breakage syndrome. *Pediatr. Blood Cancer* 2014; 61: 1469–1471.
- Kaldor J.M., Day N.E., Clarke E.A. i wsp. Leukemia following Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 7–13.
- Henry-Amar M., Dietrich P.Y. Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1993; 7: 369–387.
- Pui C.H., Ribeiro R.C., Hancock M.L. i wsp. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1682–1687.
- Pagano L., Pulsoni A., Mele L. i wsp. Acute myeloid leukemia in patients previously diagnosed with breast cancer. Experience of the GIMEMA Group. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 203–207.
- Pagano L., Pulsoni A., Tosti M.E. i wsp. Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy. *GIMEMA Archive of Adult Acute Leukaemia. Br. J. Haematol.* 2001; 112: 109–117.
- Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 2013; 40: 666–675.
- Bhatia S., Ramsay K., Steinbuch M. i wsp. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633–3639.
- Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.L. i wsp. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588–1593.
- Milligan D.W., Ruiz De Elvira M.C., Kolb H.J. i wsp. Secondary leukemia and myelodysplasia after auto-grafting for lymphoma: results from the EBMT. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 1020–1026.
- Pui C.H., Ribeiro R.C., Hancock M.L. i wsp. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1682–1687.
- Pui C.H., Relling M.V. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 13–23.
- Davies S.M. Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001; 36: 536–540.
- Tebbi C.K., London W.B., Friedman D. i wsp. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 493–500.
- Offman J., Opelz G., Doehler B. i wsp. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004; 104: 822–828.
- Relling M.V., Boyett J.M., Blanco J.G. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862–3867.
- Voltz R., Starck M., Zingler V., Strupp M., Kolb H.J. Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukaemia: a case report out of 644 treated patients. *Mult. Scler.* 2004; 10: 472–474.
- Travis L.B. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2020–2026.
- Bogni A., Cheng C., Liu W. i wsp. Genome-wide approach to identify risk factors for therapy-related myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 239–246.
- Le Deley M.C., Leblanc T., Shamsaldin A. i wsp. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1074–1081.
- Felix C.A. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1400: 233–255.
- Mahgoub N., Taylor B.R., Le Beau M.M. i wsp. Myeloid malignancies induced by alkylating agents in Nf1 mice. *Blood* 1999; 93: 3617–3623.
- Grosicki S., Barchnicka A., Bodzenta E., Haus O., Jaśkowiec A. Secondary acute myeloid leukemia (t-AML) immediately after intensive chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL). *J. Leuk.* 2013; 1: 102.
- Levine E.G., Bloomfield C.D. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semin. Oncol.* 1992; 19: 47–84.
- Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Kanz L., Bokemeyer C. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1998; 124: 207–214.
- Kaneko Y., Maseki N., Sakurai M. i wsp. Chromosome pattern in juvenile chronic myelogenous leukemia, myelodysplastic syndrome, and acute leukemia associated with neurofibromatosis. *Leukemia* 1989; 3: 36–41.
- Hayes J.D., Pulford D.J. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 1995; 30: 445–600.
- Willman C.L., Sever C.E., Pallacini M.G. i wsp. Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia. *Science* 1993; 259: 968–971.
- Le Beau M.M., Espinosa R., Neuman W.L. i wsp. Cytogenetic and molecular delineation of the smallest commonly deleted region of chromosome 5 in malignant myeloid diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993; 90: 5484–5488.

33. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. i wsp. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297: 1207–1215.
34. Smith M.A., Rubinstein L., Anderson J.R. i wsp. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 56–577.
35. Hijiya N., Gajjar A., Zhang Z. i wsp. Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. *Leukemia* 2004; 18: 1581–1586.
36. Pedersen-Bjergaard J., Philip P., Larsen S.O. i wsp. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in 7 cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 1993; 7: 1975–1986.
37. Pui C.H., Relling M.V., Behm F.G. i wsp. L-asparaginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. *Leukemia* 1995; 9: 1680–1684.
38. Amylon M.D., Shuster J., Pullen J. i wsp. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 1999; 13: 335–342.
39. Winick N.J., McKenna R.W., Shuster J.J. i wsp. Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 209–217.
40. Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., Heller G., Jhanwar S.C. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3880–3888.
41. Bhatia S., Krailo M.D., Chen Z. i wsp. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after Ewing sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2007; 109: 46–51.
42. Hershman D., Neugut A.I., Jacobson J.S. i wsp. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 196–205.
43. Patt D.A., Duan Z., Fang S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3871–3876.
44. Rimmer Y., Chester J., Joffe J. i wsp. A phase I trial of dose-dense BEP for intermediate and poor prognosis metastatic germ cell tumour. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 766–772.
45. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S. i wsp. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007; 297: 1207–1215.
46. Sandler E.S., Friedman D.J., Mustafa M.M. i wsp. Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. *Cancer* 1997; 79: 1049–1054.
47. Cimino G., Papa G., Tura S. i wsp. Second primary cancer following Hodgkin's disease: updated results of an Italian multicentric study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 432–437.
48. Schellong G., Riepenhausen M., Creutzig U. i wsp. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2247–2253.
49. Barthelmes H.U., Grue P., Feineis S., Straub T., Boege F. Active DNA topoisomerase IIa is a component of the salt-stable centrosome core. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 38823–38830.
50. Kyle R.A., Pierre R.V., Bayrd E.D. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283: 1121–1125.
51. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Greipp P.R. Multiple myeloma. W: Greer J.P., Foerster J., Rodgers G.M. (red.). *Wintrobe's clinical hematology*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009: 2417–2418.
52. Moreau P., Facon T., Attal M. i wsp. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergrupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–735.
53. Vos S.M., Tretter E.M., Schmidt B.H., Berger J.M. All tangled up: how cells direct, manage and exploit topoisomerase function. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2011; 12: 827–841.
54. Cuvier O., Hirano T. A role of topoisomerase II in linking DNA replication to chromosome condensation. *J. Cell. Biol.* 2003; 160: 645–655.
55. Mondal N., Parvin J.D. DNA topoisomerase IIa is required for RNA polymerase II transcription on chromatin templates. *Nature* 2001; 413: 435–438.
56. Yang L., Wold M.S., Li J.J., Kelly T.J., Liu L.F. Roles of DNA topoisomerases in simian virus 40 DNA replication in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 950–954.
57. Austin C.A., Patel S., Ono K., Nakane, H., Fisher L.M. Site-specific DNA cleavage by mammalian DNA topoisomerase II induced by novel flavone and catechin derivatives. *Biochem. J.* 1992; 282: 883–889.
58. Azarova A.M., Lin R.K., Tsai Y.C. i wsp. Genistein induces topoisomerase IIb- and proteasome-mediated DNA sequence rearrangements: Implications in infant leukemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 399: 66–71.
59. Lopez-Lazaro M., Calderon-Montano J.M., Burgos-Moron E., Austin C.A. Green tea constituents (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and gallic acid induce topoisomerase I- and topoisomerase II-DNA complexes in cells mediated by pyrogallol-induced hydrogen peroxide. *Mutagenesis* 2011; 26: 489–498.
60. Lopez-Lazaro M., Willmore E., Austin C.A. Cells lacking DNA topoisomerase IIb are resistant to genistein. *J. Nat. Prod.* 2007; 70: 763–767.
61. Lopez-Lazaro M., Willmore E., Austin C.A. The dietary flavonoids myricetin and fisetin act as dual inhibitors of DNA topoisomerases I and II in cells. *Mutat. Res.* 2010; 696: 41–47.
62. Habermeyer M., Fritz J., Barthelmes H.U. i wsp. Anthocyanidins modulate the activity of human DNA topoisomerases I and II and affect cellular DNA integrity. *Chem. Res. Toxicol.* 2005; 18: 1395–1404.
63. Ross J.A. Dietary flavonoids and the MLL gene: a pathway to infant leukemia? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 4411–4413.
64. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S., Janssen J., Maas L.M. i wsp. Dietary flavonoids induce MLL translocations in primary human CD34+ cells. *Carcinogenesis* 2007; 28: 1703–1709.
65. Hande K.R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 1514–1521.
66. Pui C.H., Behm F.G., Raimondi S.C. i wsp. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 136–142.
67. Ratain M.J., Kaminer L.S., Bitran J.D. i wsp. Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Blood* 1987; 70: 1412–1417.
68. Potzsch C., Fetscher S., Mertelsmann R., Lubbert M. Acute myelomonocytic leukemia secondary to synchronous carcinomas of the breast and lung, and to metachronous renal cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1997; 123: 678–680.

69. Shearer P, Kapoor G, Beckwith J.B i wsp. Secondary acute myelogenous leukemia in patients previously treated for childhood renal tumors: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001; 23: 109–111.
70. Domer P.H., Head D.R., Renganathan N. i wsp. Molecular analysis of 13 cases of MLL/11q23 secondary acute leukemia and identification of topoisomerase II consensus-binding sequences near the chromosomal breakpoint of a secondary leukemia with the t(4;11). *Leukemia* 1995; 9: 1305–1312.
71. Bajetta E., di Bartolomeo M., Carnaghi C. i wsp. FEP regimen (epidoxorubicin, etoposide and cisplatin) in advanced gastric cancer, with or without low-dose GM-CSF: an Italian Trial in Medical Oncology (ITMO) study. *Br. J. Cancer* 1998; 77: 1149–1154.
72. Heyn R., Khan F., Ensign L.G. i wsp. Acute myeloid leukemia in patients treated for rhabdomyosarcoma with cyclophosphamide and low-dose etoposide on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III: An interim report. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994; 23: 99–106.
73. Smith M.A., Rubinstein L., Ungerleider R.S. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: Estimating the risks. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994; 23: 86–98.
74. Kollmannsberger C., Beyer J., Droz J.P. i wsp. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3386–3391.
75. Chen C.L., Fuscoe J.C., Liu Q. i wsp. Relationship between cytotoxicity and site-specific DNA recombination after in vitro exposure of leukemia cells to etoposide. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 1840–1847.
76. Pedersen-Bjergaard J., Daugaard G., Hansen S.W. i wsp. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991; 338: 359–363.
77. Bokemeyer C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., Beyer J., Siegwert W. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 58–60.
78. Boshoff C., Begent R.H., Oliver R.T. i wsp. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann. Oncol.* 1995; 6: 35–40.
79. Hasan S.K., Ottone T., Schlenk R.F. i wsp. Analysis of t(15;17) chromosomal breakpoint sequences in therapy-related versus de novo acute promyelocytic leukemia: Association of DNA breaks with specific DNA motifs at PML and RARA loci. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49: 726–732.
80. Ottone T., Hasan S.K., Montefusco E. i wsp. Identification of a potential “hotspot” DNA region in the RUNX1 gene targeted by mitoxantrone in therapy-related acute myeloid leukemia with t(16;21) translocation. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 213–221.
81. Mays A.N., Osheroff N., Xiao Y. i wsp. Evidence for direct involvement of epirubicin in the formation of chromosomal translocations in t(15;17) therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; 15: 326–330.
82. Hasan S.K., Mays A.N., Ottone T. i wsp. Molecular analysis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. *Blood* 2008; 112: 3383–3390.
83. Mistry A.R., Felix C.A., Whitmarsh R.J. i wsp. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1529–1538.
84. Escudero M.C., Lassaletta A., Sevilla J. i wsp. Chemotherapy-related secondary acute myeloid leukemia in patients diagnosed with osteosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26: 454–456.
85. Cole M., Strair R. Acute myelogenous leukemia and myelodysplasia secondary to breast cancer treatment: case studies and literature review. *Am. J. Med. Sci.* 2010; 339: 36–40.
86. Le Deley M.C., Suzan F., Cutuli B. i wsp. Anthracyclines, mitoxantrone, radiotherapy, and granulocyte colony-stimulating factor: risk factors for leukemia and myelodysplastic syndrome after breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 292–300.
87. Arslan C., Uslu R. Secondary haematological malignancies in the BCIRG 001 study *Lancet Oncol.* 2013; 14: e87–e88.
88. Kwong Y.L. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 485–490.
89. Yang J., Terebelo H.R., Zonder J.A. Secondary primary malignancies in multiple myeloma: an old nemesis revisited. *Adv. Hematol.* 2012; 2012: 801495.
90. Josting A., Wiedenmann S., Franklin J. i wsp. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin’s disease: a report from the German Hodgkin’s Lymphoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 3440–3446.
91. Relling M.V., Boyett J.M., Blanco J.C. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 15: 3862–3867.
92. Bernasconi C., Alessandrino E.P., Bernasconi P. i wsp. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia evolving from MDS. *Br. J. Haematol.* 1998; 102: 678–683.
93. Duffield A.S., Aoki J., Levis M. i wsp. Clinical and Pathologic Features of Secondary Acute Promyelocytic Leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012; 137: 395–402.
94. Pui C.H. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1991; 338: 1468.
95. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., Hiddemann W., Schoch C. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2510–2511.
96. Oosterveld M., Muus P., Suci S. i wsp. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors. *Leukemia* 2002; 16: 1615–1621.
97. Andersen M.K., Pedersen-Bjergaard J. Increased frequency of dicentric chromosomes in therapy-related MDS and AML compared to de novo disease is significantly related to previous treatment with alkylating agents and suggests a specific susceptibility to chromosome breakage at the centromere. *Leukemia* 2000; 14: 105–111.
98. Grimwade D., Walker H., Oliver F. i wsp. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 1998; 92: 2322–2333.
99. Rowe J.M. Therapy of secondary leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 748–750.
100. Hoeksema K.A., Jayanthan A., Cooper T. i wsp. Systematic in vitro evaluation of the NCI/NIH Developmental Therapeutics Program Approved Oncology Drug Set for the identification of a candidate drug repertoire for MLL-rearranged leukemia. *Onco. Targets Ther.* 2011; 4: 149–168.
101. Hale G.A., Heslop H.E., Bowman L.C., i wsp. Bone marrow transplantation for therapy-induced acute myeloid leukemia in children with previous lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24: 735–739.
102. Litzow M.R., Tarima S., Pérez W.S. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 115: 1850–1857.