



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review**

Ostre białaczki szpikowe – leczenie postaci nawrotowych i opornych

Acute myeloid leukemia – treatment of relapsed and refractory form



Beata Piątkowska-Jakubas^{*}, Agnieszka Sporek-Kunicka

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kierownik: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- wznowa
- leczenie celowane

Keywords:

- Acute myelogenous leukemia
- Relapse
- Targeted molecular therapies

ABSTRACT

Relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML) is defined by clinical and biologic features that predict their poor response to therapy. Despite even the most aggressive and well-developed strategies for treatment, most patients succumb to the disease. No currently available treatment has demonstrated consistent efficacy in terms of salvage therapy or long-term survival in this group of patients. This review will discuss some of the emerging strategies: targeted molecular therapies, novel cytotoxics, and immune-based therapies to treat relapsed and refractory AML patients.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Pacjenci z opornymi i nawrotowymi ostrymi białaczkami szpikowymi (AML) stanowią heterogenną grupę chorych. W planowaniu terapii ratunkowej i ocenie możliwości wyleczenia ma znaczenie, czy mamy do czynienia z pierwotną opornością (nieuzyskanie remisji po pierwszym cyklu chemioterapii), oporną na leczenie wznową czy

przetrwając chorobą resztkową, która stwarza wysokie ryzyko wznowy. Wydaje się, że tylko w tym ostatnim przypadku jak najszybsze wykonanie allotransplantacji komórek hematopoetycznych jest ugruntowanym kierunkiem postępowania u wszystkich chorych, których stan pozwala na kwalifikację do takiego zabiegu. W pozostałych przypadkach podejście terapeutyczne powinno być zindywidualizowane, zależne od czynników ryzyka związanych z pacjentem (wiek, wskaźnik indeksu chorób współtowarzyszących),

^{*} Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska.

Adres email: bjakubas@wp.pl (B. Piątkowska-Jakubas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.007>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

profilu ryzyka związanego z chorobą podstawową, w tym charakterystyki genetyczno-molekularnej blastów w kontekście zastosowania terapii ukierunkowanej oraz dotychczasowego przebiegu i efektów leczenia.

Uważa się, że zgodnie z hierarchicznym modelem leukemogenezy w ostrych białaczkach możemy mówić o chemiooporności dotyczącej białaczkowej komórki macierzystej (*leukemic stem cell*). Wydaje się, że ten mechanizm ma znaczenie kliniczne w przypadku odpornej wznowy, sugeruje się, że w tych przypadkach mamy do czynienia z aktywnością proliferacyjną kolejnego subklonu białaczkowego o innej biologii niż komórki w chwili prezentacji [1].

W przypadku oporności i nawrotów u chorych na AML wyniki leczenia są nadal niezadowalające, odsetek całkowitych remisji (CR) nie przekracza 50%, a długoletnie przeżycia w przypadku niewykonania alotransplantacji wynoszą 0–10% [2]. Przypadki nawrotowych i opornych AML cechuje w większości odrębny profil biologiczny procesu: występowanie niekorzystnych zmian cytogenetycznych, monosomii, nie zrównoważonych translokacji, niekorzystny profil molekularny, poprzedzający zespół mielodysplastyczny lub towarzysząca mielodysplazja, częsta pozaszpikowa lokalizacja wznowy [3–5]. W konstruowaniu optymalnego planu terapii pomocny jest podział AML na dwie grupy:

I grupa: AML wrażliwe na konwencjonalną chemioterapię, do których zaliczono białaczki CBF (*core binding factor*) bez obecności mutacji *c-kit*, AML z mutacją genu dla *NMP1* (*nucleophosmin1*) lub bialleliczną mutacją genu *CEBPA* (*CCAAT/enhancer binding protein alpha*) bez jednoczesnej mutacji genu *FLT3/ITD* (*internal tandem duplication of the fms-like tyrosine kinase 3 gene*). W tych przypadkach intensyfikacja chemioterapii z użyciem wysokich dawek cytosaru ± antracykliny, ewentualnie z dodaniem gemtuzumabu (gemtuzumab ozogamicyna – GO) może poprawić wyniki leczenia.

II grupa: AML chemiooporne, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka cytogenetycznego z niekorzystnym profilem mutacji molekularnych. W tej grupie chorych jedynie użycie nowych układów leków, leków eksperymentalnych i przeprowadzenie alotransplantacji stwarza szansę na wyleczenie. Pomimo wykonania alotransplantacji w tych przypadkach nadal ryzyko wznowy wynosi ok. 30–50% [6, 7].

Transplantacja komórek hematopoetycznych w przypadku nawrotowych i opornych AML

Według jednej z największych analiz wyników alotransplantacji przeprowadzonych w tej grupie chorych, najistotniejszymi czynnikami decydującymi o powodzeniu zabiegu są:

Tabela I – Czynniki decydujące o powodzeniu alloHSCT u chorych na oporne/nawrotowe AML (wskaźnik Duvala) [2]
Table I – Duval score for post-HCT outcome in refractory/relapsed AML [2]

- niepowodzenie indukcji lub czas trwania 1CR > 6 miesięcy pkt 0
- czas trwania 1CR < 6 miesięcy pkt 1
- cytogenetyka z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka pkt 0
- cytogenetyka z grupy wysokiego ryzyka pkt 1
- zgodny w HLA dawca rodzinny lub niespokrewniony pkt 0
- dawca niespokrewniony niezgodny w HLA pkt 1
- dawca spokrewniony inny niż zgodne w HLA rodzeństwo pkt 3
- obecność blastów w krwi obwodowej pkt 1
- brak blastów w krwi obwodowej pkt 0
- wskaźnik Karnofsky'ego 90–100 pkt 0
- wskaźnik Karnofsky'ego <90 pkt 1

- czas trwania remisji
- stan remisji przed alotransplantacją (obecność blastów w krwi obwodowej)
- występowanie niezgodności pomiędzy dawcą i biorcą w układzie HLA (pełna zgodność w HLA dawca/biorca vs brak)
- wskaźnik Karnofsky'ego >90
- cytogenetyka wysokiego ryzyka
- wiek chorego
- wartość indeksu chorób współtowarzyszących.

W przypadku wartości wskaźnika równego lub powyżej 3 punktów wykonanie allo-HCT nie jest rekomendowane, natomiast w przypadku wartości poniżej lub równej 2 punkty allo-HCT powinien być zalecaną opcją leczenia (3-letni wskaźnik przeżycia 15–46%) (Tab. I) [2].

Wyniki alotransplantacji komórek hematopoetycznych u chorych na AML w przypadku pierwotnej oporności oraz wyniki alotransplantacji po przygotowaniu o zredukowanej toksyczności u chorych z nawrotem lub pierwotnym niepowodzeniem leczenia indukującego przedstawiono w tabelach II i III.

Zapobieganie wznowie po allo-HCT

1. Udoskonalenie metod kondycjonowania z zastosowaniem chemioterapii cytoredukującej podanej z odpowiednim wyprzedzeniem przed właściwym kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (FLAMSA-RIC) z zaplanowanym wczesnym podaniem limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion*; DLI). Jest to układ leczenia mający zastosowanie u chorych z pierwotną opornością oraz w przypadku białaczek wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Faza właściwego kondycjonowania przypada na okres aplazji po fazie wstępnej cytoredukcji.

Tabela II – Wyniki allo-HSCT w pierwotnym niepowodzeniu indukcji w AML
Table II – Outcome of allo-HSCT in AML with primary induction failure

Autor	Liczba chorych	DFS	OS	RR
Biggs JC 1992 [8]	88	21% (3-letni)	nie podano	62%
Michallet M 2000 [9]	69	9% (5-letni)	13%	nie podano
Fung HC 2003 [10]	68	31% (3-letni)	30%	51%
Esteve J 2004	346	18% (2-letni)	25%	57%
Wong R 2005 [11]	63	26% (2-letni)	29%	nie podano

Tabela III – Badania oceniające wyniki allo-HCT z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) w AML u chorych z nawrotem lub pierwotnym niepowodzeniem leczenia indukującego
Table III – Studies reporting outcomes after allo-HSCT with reduced intensity conditioning in patients with AML after primary induction failure or relapse

Autor	Liczba chorych	Kondycjonowanie	Zgony niezwiązane ze wznową % (NRM)	Odsetek wznów (RR)
Schmid C [12]	75	FLAMSA-RIC	12 mies. 33%	12 mies. 20%
Schmid C [13]	103	FLAMSA-RIC	12 mies. 17%	12 mies. 27%
Detrait MY [14]	40	FLAMSA-RIC FLAMSA-Bu	12 mies. 22%	12 mies. 25%
Schmid C [15]	18	FLAMSA	100 dni 22%	4-letni 24%

Interesującą opcję terapeutyczną jest zastosowanie nowego analogu puryn clofarabiny o właściwościach immunosupresyjnych oraz cytostatycznych w skojarzeniu z dożylnym busulfanem lub melfalanem [16]. Potencjalizację efektu przeciwbiałaczkowego bez nasilania toksyczności uzyskano, wykorzystując znakowane jodem 131 przeciwciała monoklonalne anty-CD45 w połączeniu z kondycjonowaniem opartym na niskim dawkach TBI (2–4 Gy) [17]. Poszukuje się miejsca dla leków eksperymentalnych w protokołach przygotowawczych, oraz w okresie potransplantacyjnym w celu zapobiegania wznowie.

2. Modyfikacja leczenia immunosupresyjnego – możliwe zastosowanie inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*) w profilaktyce GVHD (*graft versus host disease*), np. sirolimus mający działanie immunosupresyjne oraz przeciwbiałaczkowe [18].
3. Immunoterapia potransplantacyjna:
 - a) stosowanie leków hipometylujących po transplantacji w celu leczenia wznowy: korzystny efekt działania azacytydyny we wznowie AML/MDS po allo-HCT dawki 16–40 mg/m² przez 5 dni co 28–30 dni z efektem powrotu całkowitego chimeryzmu dawcy u 20–25% chorych [19], skojarzenie DLI (średnio dwukrotne podanie) z azacytydyną (średnio 4 cykle) pozwalające osiągnąć 33% całkowitych odpowiedzi [20, 21].
 - b) zapobieganie wznowie AML po transplantacji, potencjalne mechanizmy działania leków hypometylujących:
 - zwiększenie ekspresji antygenów nowotworowych na komórkach białaczkowych (*tumor-associated antigens*) [22]
 - zwiększenie ekspresji ligandów KIR na komórkach białaczkowych [23]
 - wzrost ekspresji antygenów HLA I i II klasy na komórkach białaczkowych [24]
 - zwiększenie ekspresji małych antygenów na komórkach białaczkowych [25]
 - zmiana funkcji microRNA i inhibicja onkogenów [26]
 - działanie immunomodulacyjne zwiększenie ekspresji białak FoxP3 i wzrost liczby limfocytów Treg [22, 27]
 - stosowanie lenalidomidu w celu nasilenia efektu *graft versus leukemia* [28]
 - stosowanie przeciwciał zwiększających efekt cytotoksyczny limfocytów: anty-CTLA-4, anty-PD1 (*programmed death-1 protein*) oraz przeciwciał anty-4-1BB, anty-OX40 stymulujących limfocyty cytotoksyczne i wykazujących aktywność przeciwnowotworową [29].

Dotychczas nie ma ustalonych rekomendacji dotyczących zastosowania allo-HCT, u chorych niebędących w remisji. W latach 1990–2010 opublikowano wyniki 12 badań dotyczących alotransplantacji w tej grupie chorych (średnia liczba 63 chorych w badaniu), wskaźniki przeżycia wolnego od choroby (DFS) mieściły się w przedziale 2–32%.

Przeanalizowano wskaźniki przeżycia w grupie chorych na AML (N = 1788) u których doszło do wznowy po allo-HCT (mediana czasu do wznowy wynosiła 7 mies., zakres 1–177 mies.). Leczenie wznowy po alotransplantacji obejmowało intensywną chemioterapię u 69% (N = 1231) chorych, w tym: tylko chemioterapię u n = 660 pacjentów, chemioterapię skojarzoną z DLI u n = 202 chorych, drugie przeszczepienie z lub bez DLI u n = 369 chorych. Odsetek całkowitych remisji w tej grupie wyniósł 29%. Wskaźnik roczny OS liczony od chwili wznowy dla wszystkich 1231 chorych wyniósł 23%. Stwierdzono również istotną korelację wskaźnika 3-letniego przeżycia od czasu pomiędzy przeszczepieniem a wznową: 4% dla wznów w okresie 1–6 mies., 12% w okresie od 6 mies. do 2 lat, 26% w okresie 2–3 lat oraz 38% dla czasu ≥ 3 lat. W analizie wielowariantowej znamiennej niższą śmiertelność stwierdzono w grupie chorych, u których doszło do wznowy powyżej 6 miesięcy od transplantacji, oraz gdy pierwsze przeszczepienie poprzedzało kondycjonowanie o zredukowanej intensywności. Niekorzystnymi czynnikami ryzyka dla przeżycia były wiek chorych >40 lat, aktywna choroba GVHD (*graft-versus-host disease*) w chwili wznowy, obecność niekorzystnych rokowniczo zmian cytogenetycznych w chwili wznowy, niezgodność w HLA w przypadku przeszczepienia od dawcy niespokrewnionego oraz użycie krwi pępowinowej jako źródła komórek krwiotwórczych.

Wznowa AML po allo-HCT znacznie pogarsza rokowanie, jakkolwiek chorzy, u których doszło do wznowy w okresie ≥ 6 miesięcy po pierwszej transplantacji, mają większe szanse na przeżycie w przypadku zastosowania intensywnego leczenia z oraz przeprowadzenia drugiego przeszczepienia z opcjonalnym wykonaniem procedury DLI [30].

Podkreśla się bardzo zróżnicowaną charakterystykę chorych w poszczególnych badaniach: różne wskaźniki oceny stanu ogólnego, kwalifikację chorych z niskim wskaźnikiem indeksu HCT-CI (*Haematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index*), niski odsetek chorych z pierwotną opornością na chemioterapię. Według danych rejestru CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) przedstawionych w 2012 roku, 306 spośród 371 ośrodków CIBMTR raportowało alotransplantacje u chorych z AML i MDS wysokiego ryzyka niebędących w remisji w chwili

transplantacji, całkowite przeżycie (OS) w tej grupie wynosiło 16% (www.cibmtr.org).

Klofarabina – leczenie ratunkowe w AML u dorosłych <60. rz.

Z uwagi na swoje właściwości (hamowanie syntezy i naprawy DNA, uszkodzanie błony mitochondriów), oporność na inaktywację przez deaminazę adenozynową oraz aktywność w komórkach dzielących się i spoczynkowych, a także synergizm działania z cytostatykami klofarabina była oceniana jako potencjalny lek ratunkowy u chorych na AML. Zestawienie badań z użyciem klofarabiny w monoterapii oraz w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi przedstawiono w tabeli IV.

Leki eksperymentalne w leczeniu opornych i nawrotowych AML

Gemtuzumab ozogamycyna (GO) jest to kalicheamycyna sprężona z humanizowanym przeciwciałem IgG4 antyCD33. W latach 2000–2010 lek został zarejestrowany przez FDA dla leczenia nawrotowych AML u starszych chorych. Po jego wycofaniu z rynku przeprowadzono szereg prób klinicznych z jego udziałem, które miały na celu ustalenie nowego miejsca leku w algorytmie terapeutycznym u chorych na AML. Obecnie uważa się, że GO zastosowany w połączeniu z chemioterapią indukującą w powtarzanych dawkach 3 mg/m² do osiągnięcia dawki sumarycznej 9 mg/m² u chorych w grupie korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego podwyższa wskaźniki całkowitej remisji i przeżycia, nie zwiększając odsetka wczesnych zgonów związanych z toksycznością leczenia. Ustalono również, że stosowanie dawek powyżej 6 mg/m² w jednym podaniu powoduje znaczny wzrost toksyczności i nie poprawia wskaźników wyleczenia w porównaniu z dawką 3 mg/m² [39].

Wyniki metaanalizy 5 kontrolowanych randomizowanych badań (N = 3325 chorych) wykazały, że zastosowanie GO w pierwszej indukcji zmniejsza ryzyko wznowy (OR 0,8; 0,73–0,90 p = 0,0001) oraz znamiennie poprawia 5-letnie przeżycie (OR 0,90; 0,82–0,98; p = 0,01). Znamienna poprawa wskaźnika 6 letniego przeżycia całkowitego dotyczyła chorych z korzystnie rokującymi zmianami

cytogenetycznymi (OR 0,47; 0,31–0,73; p = 0,0006) oraz o pośrednim ryzyku cytogenetycznym (OR 0,84; 0,75–0,95; p = 0,005). Pacjenci z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi nie odnieśli korzyści z dołączenia GO do protokołu indukującego (OR 0,99; 0,83–1,18; p = 0,9). Metaanaliza nie wykazała natomiast korzyści z użycia GO w indukcji w odniesieniu do wskaźnika całkowitych remisji (OR 0,91; 95% CI 0,77–1,07; p = 0,3) [40].

W przypadkach AML pierwotnie opornych i nawrotowych (N = 138) dołączenie GO do chemioterapii ratunkowej przyniosło korzyść tylko u chorych, u których nie stwierdzono lub stwierdzono tylko 1 z poniższych czynników ryzyka: obecność mutacji FLT3ITD+, kariotyp wysokiego ryzyka, wystąpienie wznowy w czasie <12 mies. od osiągnięcia remisji. Wskaźniki OS i EFS (event free survival) wynosiły odpowiednio: w przypadku braku czynników ryzyka (N = 36) 58% i 45%; w grupie z 1 czynnikiem ryzyka (N = 54) 37% i 31%, w grupie z 2 lub 3 czynnikami ryzyka (N = 43): 12% i 12% (p = 0,001) [41].

Inhibitory multikinazowe

W ostatnim czasie do leczenia AML z obecnością mutacji FLT3/ITD zostały wprowadzone trzy leki z grupy inhibitorów multikinazowych, wykazujące silną aktywność hamującą kinazę FLT3 w badaniach *in vitro*: sunitinib, sorafenib oraz ponatinib. Sorafenib wykazywał szczególną aktywność u chorych w przypadku wznowy AML FLT3/ITD po alotransplantacji [42].

Obiecujące wyniki osiągnięto, stosując sorafenib w dawce 2 × 400 mg/dobę w połączeniu z azacytydyną (badanie II fazy) u chorych z nawrotowymi i opornymi FLT3/ITD AML (oporność na co najmniej 2 linie wcześniejszego leczenia), odsetek odpowiedzi wyniósł 46%, w tym 27% CR, średnio po 2 cyklach leczenia skojarzonego. Czas trwania odpowiedzi wyniósł 2,3 mies. (1–14,3 mies). U 64% chorych po pierwszym cyklu leczenia osiągnięto adekwatną (definiowaną jako >85%) inhibicję kinazy FLT3 [43].

Synergizm działania sorafenibu w połączeniu z chemioterapią indukującą (cytosar 1,5 g/m² przez 3 lub 4 dni, idarubicyna 12 mg/m² 3 dni, sorafenib 800 mg/dobę 7 dni) wykazano u dotychczas nieleczonych chorych na FLT3/ITD. Wskaźnik

Tabela IV – Wyniki badań klinicznych z użyciem klofarabiny w opornych i nawrotowych AML u dorosłych <60. rz
Table IV – Clofarabine efficacy reported in clinical trials in refractory/relapsed AML in adults <60 years

Schemat leczenia	Dni	Faza badania	Liczba chorych	Mediana wieku	ORR %	CR%	Zgon z powodu powikłań
Klofarabina [31] monoterapia		2	31	54	55%	42%	5%
Klofarabina [32] +cytarabina 1 g/m.	1–5	1–2	25	63	40%	28%	4%
Klofarabina [33] +cytarabina 2 g/m ²	1–5	1–2	46	53	61%	46%	12%
Klofarabina [34] +cytarabina 1 g/m ²	1–5	3	163	67	47%	35%	16%
Klofarabina [35] cytarabina 1 g/m ²	1–5	2	47	50	61%	51%	13%
Klofarabina [36] cyklofosamid 600 mg/m ²	1–4	1	28	48	25%	11%	2%
Klofarabina [37] temsirolimus 25 mg/m ²	1., 8., 15.	2	53	69	21%	8%	13%
Klofarabina [38] gemtuzumab 3 mg/m ²	1., 4., 7.	1	20	43	42%	11%	20%

CR w tej grupie wyniósł 75%, a prawdopodobieństwo rocznego przeżycia (OS) 74% [44].

Przeprowadzono również badanie I fazy oceniające skuteczność pomatinibu u 12 chorych na FLT3/ITD AML. W tej grupie znaleźli się chorzy, którzy otrzymali wcześniej średnio 3 cykle (1–7 cykli) nieskutecznego leczenia, w tym 3 chorych otrzymywało inhibitor FLT3 (sorafenib lub quizartinib), całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 25%, u 3 chorych osiągnięto efekt stabilizacji choroby [45].

Nowszy, bardziej selektywny inhibitor FLT3 quizartinib został oceniony w badaniu 2 fazy u 137 chorych (mediana wieku 50 lat) z AML ze wznową lub opornością na ratunkowe leczenie drugoliniowe lub wznową po alotransplantacji, wśród nich u 72% pacjentów stwierdzono mutację FLT3ITD. Odsetek całkowitych remisji wyniósł 44% z medianą czasu trwania, odpowiedzi 11,3 tygodnia. Autorzy podkreślają, że CR osiągnięto u 31% chorych opornych na wcześniejsze leczenie ratunkowe [46]. Do grupy nowych cząsteczek inhibitorów FLT3 należy midostaurin, który w badaniu 1 fazy stosowany był w połączeniu ze standardową indukcją 3 + 7 oraz w konsolidacji z wysokimi dawkami cytosaru. Odsetek całkowitych remisji u chorych leczonych *de novo* wyniósł 80%, co więcej wskaźniki prawdopodobieństwa rocznego i 2-letniego przeżycia dla chorych z obecną mutacją FLT3/ITD wynosiły 0,85 i 0,62 i były podobne jak w grupie chorych na AML bez obecności mutacji FLT3/ITD [47].

Najbardziej selektywnym tzw. pan-inhibitorem FLT3 jest crenolanib aktywny także w przypadkach oporności na quizartinib, aktualnie w trakcie 1 fazy badań klinicznych [48]. Uważa się, że zwłaszcza w przypadku wznowy AML z obecnością mutacji FLT3 ITD wobec braku efektywnych schematów leczenia chorzy powinni być włączani do leczenia w ramach badań klinicznych z inhibitorami FLT3, z dążeniem do jak najpilniejszego wykonania alotransplantacji w chwili uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie [49].

Pochodne cytosaru

Opublikowano wyniki badania III fazy u chorych (N = 381) na oporne i nawrotowe AML z zastosowaniem pochodnej cytarabiny w postaci estru kwasu elaidynowego. Połączenie to umożliwia transport cytarabiny do komórki bez udziału białka transportującego (*human equilibrative nucleoside transporter 1*; hENT1). Lek porównywany był z siedmioma modelami terapii (według wyboru badacza): z wysokimi dawkami cytosaru, terapią wielolekową, terapią hypometylującą, hydroksykarbamidem i leczeniem wspomagającym. Nie wykazano przewagi elacytarabiny w zakresie wskaźników remisji oraz przeżycia całkowitego na żadnym z ramion randomizacyjnych. Wskaźnik OS wyniósł odpowiednio dla elacytarabiny i ramion kontrolnych 3,5 *versus* 3,3 mies., odsetek odpowiedzi na leczenie odpowiednio 23% *versus* 21%. Poprawę przeżycia osiągnięto jedynie u chorych, u których wykonano ratunkową alotransplantację komórek hematopoetycznych. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że istnieje dramatyczna potrzeba opracowania nowych leków oraz jak najszybszego ich implementowania do badań klinicznych [50, 51]. Zestawienie nowych leków ekspery-

Tabela V – Leki eksperymentalne w leczeniu AML (wg. www.ClinicalTrials.gov)
Table V – Experimental compounds in AML therapy (acc. www.ClinicalTrials.gov)

Klasa	Lek	Faza badania
Inhibitory transferazy farnezylowej	Tipifarnib	Faza 2/3
Inhibitory kinazy FLT3	I generacji:	
	Lestaurtinib	Faza 3
	Midostaurin	Faza 3
	Sorafenib	Faza 3
	Sunitinib	Faza 1/2
	II generacji:	
	Quizartinib, Crenolanib	Faza 2
	PLX 3397	Faza 1/2
Inhibitory kinaz Polo-like	Volasertib	Faza 2/3
Inhibitory aminopeptydazy	Tosedostat	Faza 1/2
Inhibitory topoizomerazy II	Voreloxin	Faza 2/3
Inhibitory NF-kB	Bortezomib	Faza 1/2
Inhibitory szlaku PI3K/AKT/mTOR	Rapalogs, BKM120	Faza 1/2
Inhibitory Hsp90	Ganetespib	Faza 1/2
Inhibitory Hedgehog	PF-04449913	Faza 1/2
Inhibitory metylotransferazy histonów DOT1L	EPZ-5676	Faza 1
Inhibitory dehydrogenaz izocytrynianowych		
IDH1 mutacja R132H	AGI-120	Faza 1
IDH2 mutacja R140Q	AGI-221	Faza 1
Inhibitor angiokinaz	BIBF 1120	Faza 1/2
Mitochondrialny inhibitor translacji	Tygecyklina	Faza 1
Inhibitor czynnika inicjującego translację eIF4E	Rybawiryna	Faza 2
Inhibitor VEGFR	Pazopanib	Faza 2

mentalnych wraz z określeniem fazy badania klinicznego przedstawiono w tabeli V.

Podsumowanie

1. Brak wypracowanego standardu leczenia dla chorych na pierwotnie oporną i nawrotową AML.
2. W przypadku niepowodzenia leczenia indukującego lub z nawrotem AML u chorych z niekorzystnymi zmianami cytogenetyczno-molekularnymi zaleca się dążenie do włączenia chorego do badań klinicznych z lekami eksperymentalnymi lub użycie dostępnych leków ukierunkowanych molekularnie w połączeniu z chemioterapią, aby zwiększyć szanse uzyskania remisji.

3. W każdym przypadku, o ile nie ma istotnych przeciwwskazań ze strony chorego, należy dążyć do wykonania alotransplantacji z opcją następowej immunoterapii, w tym DLI.
4. Leki mające potencjalne zastosowanie dla utrzymania remisji po alotransplantacji, a także u chorych niekwalifikujących się do transplantacji: azacytydyna, decytabina, dasatinib, bortezomib, panobinostat, inhibitory multikina-zowe, inhibitory FLT3, lenalidomid.
5. W przypadku pierwotnej oporności należy dążyć, o ile to możliwe, do alotransplantacji, możliwa modyfikacja kon-dycjonowania, użycie schematu z prefazą leczenia cytore-dukującego poprzedzającą zasadnicze kondycjonowanie ze zredukowaną toksycznością.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Griessinger E, Anjos-Afonso F, Pizzitola I, et al. A Niche-Like Culture System Allowing the Maintenance of Primary Human Acute Myeloid Leukemia-Initiating Cells: A New Tool to Decipher Their Chemoresistance and Self-Renewal Mechanisms. *Stem Cells Trans Med* 2014; 3:520-529.
- [2] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010;28:3730-3738.
- [3] Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:1969-1978.
- [4] Kurosawa S, Yamaguchi T, Miyawaki S, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse. *Haematologica* 2010;95: 1857-1864.
- [5] Craddock C. Pharmacological methods to reduce disease recurrence. *ASH Education Program. Hematology* 2013; 63-69.
- [6] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9(10):579-590.
- [7] Feldman EJ, Gergis U. Management of refractory acute myeloid leukemia: re-induction therapy or straight to transplantation? *Curr Hematol Malig Rep* 2012;1:74-77.
- [8] Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 1992;80:1090-1093.
- [9] Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:1157-1163.
- [10] Fung HC, Stein A, Slovak ML, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:766-771.
- [11] Wong R, Shahjahan M, Wang X, et al. Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:108-114.
- [12] Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23:5675-5687.
- [13] Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006;108:1092-1099.
- [14] Detrait MY, Chevallier P, Sobh M, et al. Outcome of high risk and refractory AML/MDS patients receiving FLAMSA sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [abstract]. *Blood* 2011;118:1957.
- [15] Schmid C, Schleuning M, Tischer J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype—results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:46-53.
- [16] Chevallier P, Labopin M, Buchholz S, et al. Clofarabine-containing conditioning regimen for allo-SCT in AML/ALL patients: a survey from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Eur J Haematol* 2012;89:214-219.
- [17] Pagel JM, Gooley TA, Rajendran J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after conditioning with 131I-anti-CD45 antibody plus fludarabine and low-dose total body irradiation for elderly patients with advanced acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009;114:5444-5453.
- [18] Armand P, Gannamaneni S, Kim HT, et al. Improved survival in lymphoma patients receiving sirolimus for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *J Clin Oncol* 2008;26: 5767-5774.
- [19] Jabbour E, Giral S, Kantarjian H, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer* 2009;115:1899-1905.
- [20] Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27:1229-1235.

- [21] Schroeder T, Rachlis E, Bug G, et al. Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions-A Retrospective Multicenter Analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Dec 23 [Epub ahead of print].
- [22] Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2012;119:3361-3369.
- [23] Chan HW, Kurago Z, Stewart CA, et al. DNA methylation maintains allele-specific KIR gene expression in human natural killer cells. *J Exp Med* 2003;197:245-255.
- [24] de Lima M, Giral S, Thall PF, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116:5420-5431.
- [25] Hambach L, Ling KW, Pool J, et al. Hypomethylating drugs convert HA-1-negative solid tumors into targets for stem cell-based immunotherapy. *Blood* 2009;113:2715-2722.
- [26] Yang Y, Wang LL, Wang HX, et al. The epigenetically-regulated miR-663 targets H-ras in K-562 cells. *FEBS J* 2013 Oct;280(20):5109-5117.
- [27] Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol* 2008;38:1654-1663.
- [28] Sockel K, Bornhaeuser M, Mischak-Weissinger E, et al. Lenalidomide maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAINT trial. *Haematologica* 2012;97:34-35.
- [29] Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy targeting 4-1BB and its ligand. *Int J Hematol* 2006;83:23-28.
- [30] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of Patients with Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 Nov 15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.11.007> [Epub ahead of print].
- [31] Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* 2003;102:2379-2386.
- [32] Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. *Blood* 2005;105:940-947.
- [33] Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR, et al. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2011;155:182-189.
- [34] Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2492-2499.
- [35] Scappini B, Gianfaldoni G, Caracciolo F, et al. Cytarabine and clofarabine after high-dose cytarabine in relapsed or refractory AML patients. *Am J Hematol* 2012;87:1047-1051.
- [36] Zeidan AM, Ricklis RM, Carraway HE, et al. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. *Br J Haematol* 2012;158:198-207.
- [37] Amadori S, Stasi R, Martelli AM, et al. 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.
- [38] Foster MC, Amin C, Voorhees PM, et al. A phase I dose-escalation study of clofarabine in combination with fractionated gemtuzumab ozogamicin in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1331-1337.
- [39] Thol F, Schlenk RF. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1185-1195.
- [40] Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:986-996.
- [41] Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study. *Leukemia* 2011;25:939-944.
- [42] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 2012;26:2353-2359.
- [43] Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, et al. Phase II study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* 2013;121:4655-4662.
- [44] Ravandi F, Cortes JE, Jones D, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1856-1862.
- [45] Shah NP, Talpaz M, Deininger MW, et al. Ponatinib in patients with refractory acute myeloid leukaemia: findings from a phase 1 study. *Br J Haematol* 2013;162:548-552.
- [46] Levis MJ, Perl AE, Dombret H, et al. Quizartinib (AC220) in Patients with FLT3-ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia After Second-Line Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. ASH Annual Meeting Abstracts 2012;120. Abstr 673.
- [47] Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2061-2068.
- [48] Smith CC, Lasater EA, Lin KC. Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:5319-5324.
- [49] Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology ASH Education Program* 2013;220-226.
- [50] Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:1919-1926.
- [51] Sauer T, Silling G, Groth C, et al. Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.300> [Epub ahead of print].