

# Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego

*Redakcja:*  
*Lech Konopka*

*Zespół autorski:*  
*Maria Bieniaszewska, Anna Dmoszyńska,*  
*Andrzej Hellmann, Jerzy Hołowiecki, Stanisław Maj,*  
*Jan Maciej Zaucha*

## Spis treści

Ostre białaczki szpikowe .....	417
Wprowadzenie .....	417
Epidemiologia .....	418
Fazy postępowania w AML .....	418
Diagnostyka .....	419
Określenie grupy ryzyka .....	420
Leczenie .....	421
Piśmiennictwo .....	427
Przewlekła białaczka szpikowa .....	429
Epidemiologia .....	429
Diagnostyka .....	429
Leczenie .....	430
Piśmiennictwo .....	433
Ostre białaczki limfoblastyczne .....	433
Epidemiologia .....	434
Diagnostyka .....	434
Leczenie .....	437
Piśmiennictwo .....	439
Przewlekła białaczka limfatyczna .....	441
Epidemiologia .....	441
Patogeneza .....	441
Przebieg kliniczny .....	442
Diagnostyka .....	442
Leczenie .....	445
Białaczka włochatokomórkowa .....	448
Charakterystyka kliniczna .....	448
Leczenie .....	448
Piśmiennictwo .....	449
Szpiczak plazmocytowy .....	450
Epidemiologia i etiologia .....	450
Diagnostyka .....	451
Leczenie .....	453
Piśmiennictwo .....	462
Pierwotne zwłóknienie szpiku .....	463

Występowanie .....	463
Patofizjologia .....	463
Diagnostyka .....	463
Leczenie .....	465
Piśmiennictwo .....	465
Nadpłytkowość samoistna .....	466
Epidemiologia .....	466
Diagnostyka .....	466
Leczenie .....	467
Piśmiennictwo .....	468



# Ostre białaczki szpikowe

Jerzy Hołowiecki w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

## Wprowadzenie

### Cel i miejsce prowadzenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Celem postępowania w ostrych białaczkach szpikowych (ang. *acute myeloid leukemia*; AML) powinno być uzyskanie wyleczenia, a nie tylko czasowej poprawy. Dlatego należy zapewnić chorym dostęp do wszystkich aktualnie uznanych metod diagnostycznych i leczniczych.

Rozpoznanie i leczenie winno być prowadzone wyłącznie w wyspecjalizowanych jednostkach o najwyższym poziomie referencyjności, jakimi są kliniki hematologii lub oddziały, które uzyskały akredytację potwierdzającą odpowiedni standard. Jednostki takie muszą dysponować wyspecjalizowanym personelem, odcinkiem intensywnego leczenia onkohematologicznego, dobrze wyposażonym laboratorium hematologicznym, dostępnością współcześnie stosowanych leków i preparatów krwiopochodnych. Dotyczy to w szczególności początkowej fazy leczenia. W późniejszych etapach, gdy program leczenia jest ustalony, niektóre procedury mogą być wykonywane w miejscu zamieszkania chorego (np. w oddziałach lub poradniach chorób wewnętrznych). Należy dążyć do utworzenia sieci placówek służby zdrowia o niższym poziomie referencyjności współpracujących z klinikami hematologii.

### Zakres i rola standaryzacji postępowania

Standard powinien określać sposób postępowania oparty na udokumentowanych faktach, a jednocześnie uwzględniać dostępność zalecanego programu. Doświadczenia z ostatnich 4 lat wskazują na to, że nasz system opieki zdrowotnej nie jest w stanie pokryć kosztów leczenia zalecanego w standardach sformułowanych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w ramach opracowania wydanego pod auspicjami Polskiego Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii (PTHiT). Dlatego niniejsze opracowanie nosi mniej zobowiązujący tytuł „zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”.

Metody biologiczno-molekularne umożliwiają doskonalenie klasyfikacji AML i trafniejsze definiowanie grup ryzyka. Jest to podstawą do opracowywania optymalnych metod leczenia poszczególnych postaci, czego przykładem może być białaczka promielocytowa. U poszczególnych chorych obserwuje się indywidualne cechy białaczki, wykazują oni też różnice biologiczne. Powoduje to, że chorzy z AML tworzą bardzo heterogenną grupę. Jeżeli dodać do tego konieczność uwzględniania szybkiego postępu w diagnostyce, klasyfikacji i metodach leczenia to oczywistym staje się, że zasady postępowania nie są w stanie uwzględnić wszystkich sytuacji. Powinny one spełniać następujące warunki:

1. Standard powinien definiować niezbędny zakres postępowania, oparty na racjonalnie udowodnionych faktach. Nie może jednak powodować ograniczenia dostępu do innych sposobów, które w konkretnych przypadkach mogą dawać szansę ratowania życia.

2. Wobec tego, że wyniki leczenia są nadal niezadowalające, konieczne jest stałe ich doskonalenie. Jest to możliwe na drodze racjonalnych badań klinicznych. Dlatego współczesny standard postępowania musi uwzględnić leczenie w ramach kontrolowanych obserwacji klinicznych.
3. Standardy leczenia muszą być często uaktualniane, z uwzględnieniem postępu w tej szybko rozwijającej się dziedzinie.

Wieloletnie doświadczenia Klinik Hematologii należących do PALG potwierdzają wysoką użyteczność stale doskonalonych protokołów, korespondujących ze stosowanymi przez inne grupy białaczkowe na świecie. Przy definiowaniu standardu postępowania w AML konieczne jest uwzględnianie wyników badań międzynarodowych grup roboczych (określanych akronimami: BFM, CALGB, ECOG, GIMEMA, HOVON, MRC, PETHEMA, SAKK, SWOG), oraz meta-analiz, takich jak np. opracowania AML-Collaborative Group (Oxford). Dużą wartość praktyczną mają polskie protokoły PALG XII, XIV i XV, a szczególnie protokół DAC z wykorzystaniem 2-CDA, który został oceniony w prospektywnym badaniu randomizowanym. Program ten uzyskał pozytywną ocenę w skali międzynarodowej i wzbudził zainteresowanie, jako potencjalny element współczesnych standardów.

Białaczki ostre są nowotworami, które można skutecznie leczyć. Dlatego system służby zdrowia powinien zapewniać dostępność programów finansowanych stosownie do rzeczywistych potrzeb.

## Epidemiologia

Przeciętna liczba nowych zachorowań na AML wynosi rocznie około 2,5 na 100 000 ludności. Choroba zwykle dotyczy dorosłych (częściej po 65. roku życia).

## Fazy postępowania w AML

1. Ustalenie dokładnego rozpoznania i wybór leczenia.
2. Leczenie indukujące w celu uzyskania całkowitej remisji (CR).
3. Konsolidacja remisji (faza ta w programach badawczych może polegać też na transplantacji komórek krwiotwórczych).
4. Leczenie po uzyskaniu CR dostosowane do stopnia ryzyka i stanu biologicznego:
  - a) allotransplantacja szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi (BMT/PBHCT),
  - b) autotransplantacja komórek krwiotwórczych z krwi lub szpiku (APBHCT/ABMT),
  - c) leczenie podtrzymujące remisję,
  - d) obserwacja i szybkie leczenie w razie objawów wznowy.
5. Leczenie postaci opornych:
  - a) leczenie drugiej linii dla uzyskania remisji,
  - b) leczenie w ramach programów badawczych,
  - c) leczenie paliatywne.
6. Leczenie nawrotów choroby:
  - a) leczenie pierwszej linii lub drugiej linii (zależnie od czasu wznowy) dla uzyskania remisji,
  - b) leczenie w ramach programów badawczych,
  - c) leczenie paliatywne.

## Diagnostyka

1. Przyczyną zgłoszenia do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej są objawy zakażenia, skaza małopłytkowa oraz zmiany w podstawowych badaniach krwi (głównie hiperleukocytoza z blastozą, małopłytkowość i niedokrwistość). Tacy chorzy powinni być szybko zbadani przez hematologa i skierowani do jednostki hematologicznej.
2. Badanie lekarskie:
  - a) wywiad pomaga w ustaleniu czasu trwania choroby i uzyskaniu informacji o ewentualnych czynnikach etiologicznych, dotychczasowym leczeniu, dawcach rodzinnych szpiku oraz socjo-ekonomicznych warunkach istotnych dla leczenia,
  - b) badanie fizykalne jest przydatne dla oceny zaawansowania choroby, powikłań, zęścia narządów i oceny stanu ogólnego według skali WHO lub Karnofskiego.
3. Podstawą rozpoznania białaczki jest zazwyczaj wynik badania cytomorfologicznego i cytochemicznego (barwienia na peroksydazę, lipidy, esterazy nieswoiste i PAS) krwi oraz szpiku. Badanie powinien wykonać odpowiednio wyszkolony hematolog.
4. Badania biomolekularno-cytogenetyczne są obecnie wskazane w każdym przypadku. Są one aktualnie podstawą rozpoznania niektórych postaci, np. t (15;17), t (8;21), Inv (16) i są niezbędne dla określenia ryzyka (omówienie poniżej) i wyboru optymalnego leczenia. Miarodajne wyniki badań cytogenetycznych uzyskuje się na razie tylko w części przypadków, ale wraz z postępem w biologii molekularnej można będzie coraz częściej określić rodzaj zmian genetycznych tymi technikami.
5. Badanie immunofenotypu przy pomocy cytometrii przepływowej jest konieczne w celu:
  - a) rozpoznania nisko zróżnicowanych białaczek (wystarczające jest użycie podstawowego panelu przeciwciał monoklonalnych),
  - b) monitorowania choroby resztkowej w oparciu o identyfikację cech indywidualnych oraz dla rozpoznania postaci biklonalnych lub ekspresji cech aberrantnych (niezbędny jest panel uzupełniający przeciwciał monoklonalnych).Zestawy przeciwciał są okresowo przedstawiane przez zespół PALG. Badania powinny być wykonywane w laboratoriach sprawdzanych przez kontrolę zewnętrzną (np. Cequal) i uczestniczących w zespołach i grupach roboczych pomagających w uzyskaniu dobrej jakości (np. zespół EWGCCA lub grupy PALG).
6. Trepanobiopsja pozwala na określenie komórkowości i zmian strukturalnych szpiku (szczególnie ważna w postaciach rozwijających się z MDS).
7. Badania laboratoryjne i obrazowe potrzebne dla określenia rozległości zmian oraz oceny stanu biologicznego i współistniejących chorób:
  - a) ultrasonografia (USG) jamy brzusznej (inne badania obrazowe – wyjątkowo),
  - b) radiografia (RTG) klatki piersiowej,
  - c) podstawowe badania biochemiczne (koniecznie z uwzględnieniem LDH i wskaźników zmian w wątrobie),
  - d) badanie płynu mózgowo rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badaniami charakteru komórek z użyciem cytochemii, cytometrii przepływowej i badań biologiczno-molekularnych,
  - e) w razie wskazań neurologicznych wykonanie tomografii komputerowej (KT) lub badania rezonansu magnetycznego (MR) ośrodkowego układu nerwowego,
  - f) badania wirusologiczne (w szczególności dla HBV, HCV, CMV, EBV),

- g) badania HLA klasy I i II chorego, rodzeństwa i rodziców,  
 h) w przypadku kobiet przed menopauzą test ciążowy.  
 8. Konsultacje specjalistyczne (neurolog, okulista, laryngolog, ginekolog itp.) w zależności od indywidualnych wskazań.

## Określenie grupy ryzyka

Kwalifikowanie do grupy ryzyka oparte jest na:

- charakterystyce cytogenetycznej klonu białaczkowego,
- cechach biologicznych chorego (wiek, stan kliniczny według stopni WHO lub Karnofskiego).

Należy się spodziewać zdefiniowania dodatkowych czynników ryzyka opartych na badaniach technikami mikromacierzy. Poza kompleksową oceną zmian cytogenetycznych białaczki, dostarczą one informacji farmakogenetycznych o polimorfizmie genów odpowiedzialnych za lekooporność i metabolizm leków.

Zakres badań cytogenetycznych i biomolekularnych winien być taki, aby możliwe było kwalifikowanie chorych do odpowiedniej grupy ryzyka. Wzorem mogą być współcześnie zweryfikowane grupy ryzyka zdefiniowane w Europie przez grupę MRC, a w USA przez SWOG (Tabela I).

**Tabela I. Cytogenetyczne kryteria ryzyka w ostrych białaczkach szpikowych**

Stopień ryzyka*	Kryteria grupy MRC	Kryteria grupy SWOG
Standardowe	t (15;17) – z jakąś inną zmianą inv (16) /t (16; 16) /del (16q) – z jakąś inną zmianą t (8; 21) – z jakąkolwiek inną zmianą.	t (15;17) – z jakąś inną zmianą inv (16) /t (16; 16) /del (16q) – z jakąś inną zmianą t (8; 21) – bez del (9q) i bez złożonych zmian kariotypu
Pośrednie	+8, -Y, +6, del (12p), normalny kariotyp, zmiany w 11q23, del (9q), del (7q) – bez innych zmian, złożone zmiany kariotypu w liczbie 3-4, zmiany o nieokreślonym znaczeniu.	+8, -Y, +6, del (12p) normalny kariotyp
Niekorzystne	-5 lub del (5q), -7 lub, t (8; 21) z del (9q) lub złożonymi zmianami kariotypu inv (3q), 20q, 21q, t (6; 9), t (9; 22), zmiany 17p, złożone zmiany kariotypu w liczbie co najmniej 5.	-5/del (5q), -7/del (7q), t (8; 21) z del (9q) or złożonymi zmianami kariotypu inv (3q), zmiany 11q23, 20q, 21q, del (9q), t (6; 9) t (9; 22), zmiany 17p, złożone zmiany kariotypu w liczbie co najmniej 3.
Nieznane		Wszystkie inne klonalne zmiany kariotypu w liczbie poniżej 3

\* MRC – Medical Research Council (Wielka Brytania), SWOG – Southwestern Oncology Group (USA).

Za minimalny zakres można przyjąć identyfikację następujących zmian: dla grupy niższego zagrożenia t (15; 17); PML/RAR alfa, t (8; 21); AML M1 ETO (+), inv 16; CBF beta/MYH

11, natomiast ze źle rokujących del 5q (-) i 7q (-), 3q-, zmiany kompleksowe i zmiany 11q23. Trzeba pamiętać, że wyżej wymienione korzystne czynniki ryzyka, tracą znaczenie, jeżeli stwierdza się współwystępowanie dodatkowych czynników obciążających rokowanie. W t (8: 21) obciążająca jest np. del 9q lub ekspresja CD56, natomiast w t (15: 17) wysoka hiperleukocytoza > 50 G/l i trombocytopenia. Ważne jest, że czynniki ryzyka mają znaczenie tylko wtedy, gdy chory otrzyma odpowiednie leczenie. W przeciwnym razie tracą one wartość.

## Leczenie

### Różnice w postępowaniu w zależności od podtypu białaczki i przynależności do grupy ryzyka

W ostatnich latach wprowadzane są selektywne metody leczenia celowanego (ang. *targeted treatment*) oparte na działaniu na elementy komórek białaczkowych zależne od onkogenów lub na wiązaniu się z określonymi antygenami różnicowania komórkowego. Z tego powodu konieczna jest dokładna diagnostyka immunologiczna i biologiczno-molekularna.

Leczenie oparte na istnieniu określonego onkogenu możliwe jest aktualnie przy rozpoznaniu:

- ostrej białaczki promielocytowej z t (15: 17) / z onkogenem *PML/RAR alfa*,
- ostrych białaczek z obecnością t (9: 22) / z onkogenem *bcr/abl*.

Leczenie oparte na wiązaniu się z antygenami różnicowania jest wykorzystywane w praktyce przez stosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-CD33.

Poza tym postępowanie uzależnione jest od wskaźników ryzyka scharakteryzowanych w poprzednim podrozdziale. Standardowe programy leczenia opracowywane są oddzielnie dla dzieci i dla dorosłych w wieku do 60 lat. U osób starszych leczenie winno być dobierane z uwzględnieniem cech indywidualnych.

### Leczenie indukujące remisję

Leczenie najlepiej jest prowadzić w klinikach hematologii mających odcinek intensywnej terapii onkohematologicznej.

#### *Polichemioterapia indukująca remisję*

U chorych na AML (z wyjątkiem białaczki promielocytowej z t (15: 17)) polichemioterapia oparta jest na standardzie, którym jest kombinacja antracykliny podawanej przez 3 dni i arabinozydu cytozyny (Ara-C) stosowanego przez 7 dni. Najdłużej stosowany jest program DA 3+7 złożony z daunorubicyny (DNR) i Ara-C. Stosowane są też różne warianty tego leczenia polegające na:

- a) wydłużeniu czasu podawania ARA-C do 10 dni,
- b) dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego.

Zasady postępowania definiuje się zwykle dla dwóch przedziałów wieku – podstawowe postępowanie dotyczy pacjentów dorosłych w wieku poniżej 60 lat, natomiast dla osób starszych przewidziane są bardziej zindywidualizowane programy uwzględniające rzeczywisty stan biologiczny. Oczywiście jest, że przedział wieku jest umowny i nie uwzględnia cech indywidualnych.

#### *Arabinozyd cytozyny*

Ara-C podaje się zwykle w dawce 0,1-0,2 g/m<sup>2</sup>/dobę w ciągłym wlewie przez 7 dni. Wysokie dawki rzędu 1-3 g/m<sup>2</sup> (HD Ara-C) nie dają jednoznacznie potwierdzonych korzyści.

Badania ASLG sugerują wprowadzić ich korzystny wpływ na częstość całkowitej remisji (CR), wskaźniki długości przeżycia oraz czas wolny od objawów choroby (DFS), ale nie potwierdzają tego badania SWOG. Z badań nad eskalacją dawek wynika, że podanie dużych dawek w fazie indukująco-konsolidującej jest istotne dla dobrych wskaźników przeżycia (CALGB, SWOG). Z wielu badań można jednak wnioskować, że równie dobry efekt da się uzyskać stosując w okresie indukcji dawki rzędu 0,2 g/m<sup>2</sup> pod warunkiem zastosowania HDARA-C w fazie konsolidacji. Jest to strategia mniej ryzykowna, gdyż bezpośrednio po rozpoznaniu (w fazie indukcji) chorzy są często w ciężkim stanie ogólnym i podanie im dużych dawek Ara-C może być zbyt obciążające.

Dobrym rozwiązaniem jest też dostosowanie dawki Ara-C w fazie indukcji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wymaga to oceny cytoredukcji komórek białaczkowych w szpiku np. w 6. dniu stosowania dawek standardowych i w razie braku dostatecznej cytoredukcji kontynuacja leczenia wysokimi dawkami do dnia 10. (np. program PALG XIV).

### *Antracykliny*

Lek z grupy antracyklin podawany jest zwykle w pierwszych 3 dniach leczenia indukującego remisję. Najczęściej podawana jest DNR w dawce 60mg/m<sup>2</sup>/dobę *iv* razy 3 lub idarubicyna (IDA) 12 mg/m<sup>2</sup> (aktualnie uważana za optymalną) lub mitoksantron (MTZ) 12mg/m<sup>2</sup> podawane także 3-krotnie.

### *Inne opcje w trakcie badań klinicznych*

- dodanie trzeciego leku: etopozyd (VP16) w programie DAV, 6-tioguanina (6-TG) w programach DAT i TAD, 2-chlordeoksyadenozyna (2-CDA) w programach PALG, DAC-7, CLAG i CLAEG, fludarabina z Ara-C i innymi lekami (np. w programie FLAG) w połączeniu,
- zwiększenie dawki Ara-C do 1,5-3 g/m<sup>2</sup>/dobę w przypadku braku cytoredukcji blastów w mielogramie w dniu 6. (program PALG-XIV).

### *Program DAC-7 opracowany i przebadany przez PALG.*

W okresie od 1999 roku PALG przeprowadziła badania II i III fazy programu indukowania remisji DAC-7:

- DNR 60 mg/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 1-3)
- Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 1-7; ciągły wlew)
- 2-CDA 5 mg/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 1-5; wlew 2-godzinny)

Konsolidacja:

I kurs:

- Ara-C 1,5 g/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 1-3; wlew 3-godzinny)
- MTZ 10 mg/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 3-5)

II kurs:

- 6 dawek Ara-C 2 g/m<sup>2</sup>/12 godzin *iv* (dzień 1, 3, 5; wlew 3-godzinny)
- 2-CDA 5 mg/m<sup>2</sup> *iv* (dzień 1, 3, 5; wlew 2-godzinny)

Badania wykazały dobrą tolerancję oraz wysoką skuteczność. Po podaniu jednego cyklu DAC-7 znacznie większa liczba chorych uzyskuje CR niż po zastosowaniu programu DA 3+7 (61% *versus* 47%). Równocześnie objawy toksyczności nie są różne niż dla DA-3+7, a leczenie wspomagające jest takie same. Chorzy leczeni DAC-7 przebywali znacznie krócej w szpitalu. Jest tendencja do lepszych wyników odległych u chorych leczonych programem

DAC-7 w stosunku do DA 3+7 w grupie chorych z poprzedzającym zespołem MDS, a wskaźniki są znamienne lepsze w podgrupie chorych w wieku powyżej 40. roku życia.

#### **Stosowanie granulokin G-CSF/GM-CSF**

W czasie lub po leczeniu indukującym remisję stosowania granulokin uzasadnione może być tylko w określonych sytuacjach, gdyż meta-analizy nie potwierdzają korzyści z ich rutynowego podawania. Ich podanie należy rozważyć w następujących sytuacjach:

- sytuacje kliniczne zdefiniowane w zaleceniach ASCO i uzgodnieniach europejskich,
- u chorych w wieku powyżej 50 lat (badania ECOG),
- u chorych z opornością na leczenie, wymagających powtórzenia chemioterapii i podawania wysokich dawek leków.

#### **Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym**

Postępowanie należy dostosować do sytuacji. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, odpowiednie do sytuacji badania KT i MR oraz podanie dokanałowo leków są potrzebne, jeżeli istnieją objawy wskazujące na zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym. Należy je rozważyć również w postaciach o niskim zróżnicowaniu oraz w podtypie mielomonocytowym i monocytowym, szczególnie u osób młodych. Trzeba przy tym brać pod uwagę przeciwwskazania do punkcji lędźwiowej (ciężki stan chorego oraz zagrożenie powikłaniami np. z powodu skazy krwotocznej). W takich sytuacjach wykonanie punkcji lędźwiowej trzeba odłożyć do czasu, gdy uzyska się poprawę stanu. Dokanałowo podaje się Ara-C, metotreksat (MTX) i prednizon.

#### **Badania w czasie leczenia**

Badanie morfologii krwi jest w pierwszych tygodniach konieczne codziennie, a po uzyskaniu stabilizacji 2 razy w tygodniu. Mielogram wykonuje się w dniu 28 dla określenia stanu remisji, w niektórych programach wcześniej (6 lub 14 dzień) w celu oceny skuteczności leczenia.

Po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) przechodzi się do leczenia konsolidującego. Gdy remisja jest częściowa (PR), uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. W razie oporności na leczenie stosuje się zestawy alternatywne złożone z innych leków i zawierające wysokie dawki ARA-C.

#### **Leczenie wspomagające**

*Dekontaminacja przewodu pokarmowego:* kotrimoksazol, nystatyna, neomycyna lub zestaw alternatywny.

*Środki higieny jamy ustnej:* preparaty z jodwinylopiryldyną (np. Biodapol®), mieszanki z dodatkiem chlorheksydyny, fioletole gencjany, mieszanki p. grzybicze, środki ściągające i lokalne analgetyki.

*Gorączka granulopeniczna bez określonego umiejscowienia zakażenia:* pobranie krwi do badania bakteriologicznego i stosowanie antybiotyków w zestawie przewidzianym w aktualnym algorytmie postępowania. Algorytmy te są opracowywane i okresowo uaktualniane przez zespoły robocze (w PALG wydzielona jest do tego zadania podgrupa robocza). Należy dążyć do określenia drobnoustrojów odpowiedzialnych za zakażenie i ustalenia ich

wrażliwości na leki, a jednocześnie zastosować leczenie empiryczne dostosowane do stopnia zagrożenia. W razie nieskuteczności określonej kombinacji leków w okresie do 72 godzin, przechodzi się do kolejnej opcji. W międzyczasie prowadzone jest badanie bakteriologiczne i zależnie od wyniku, można przejść do leczenia celowanego.

Ogólne zasady leczenia chorych z gorączką neutropeniczną są następujące:

- niskie ryzyko: fluorochinolon oraz amoksylicyna + kwas klawulanowy doustnie,
- wysokie ryzyko: cefalosporyna IV lub III generacji (np. cefepim, ceftazydim) + aminoglikozyd, ewentualnie kombinacje aminoglikozydu z piperacyliną + tazobactamem lub tikarcyliną + kwasem klawulanowym,
- obecność wskazań do glikopeptydów (np. infekcje związane z cewnikiem): wankomycyna lub teikoplanina w skojarzeniu z wymienionymi wyżej kombinacjami,
- brak efektu lub szczególne zagrożenie: karbapenemy,
- brak efektu po antybiotykach lub określone objawy kliniczne: empiryczne zastosowanie leków przeciwgrzybiczych (np. amfoterycyna B).

*Zakażenia udokumentowane:* antybiotyki dostosowane do rodzaju bakterii i antybiogramu, leki przeciwgrzybicze dostosowane do ustalonego patogenu (zakażenie *Candida Albicans* – flukonazol, grzybice odporne – itraconazol lub preparaty zawierające amfoterycynę B w postaci wolnej lub na nośnikach lipidowych oraz nowsze generacje azoli, np. posakonazol, worikonazol lub kaspofunginą), kotrimoksazol w pneumocystozie (w razie uczulenia na sulfonamidy pentamidyna).

*Zakażenia wirusowe:* w przypadku objawów opryszczki lub wywiadu i współistniejących objawów nasuwających podejrzenie śluzówkowych zmian opryszczkowych w przełyku stosuje się acyklowir. W razie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub jego uaktywnienia podaje się gancyklowir lub foscawir i immunoglobuliny o wysokim mianie anti-CMV.

*Preparaty krwiopochodne:*

1. Masa płytkowa powinna być przetaczana zapobiegawczo, gdy rzeczywista liczba płytek spada poniżej 5 G/L. W jednostkach niedysponujących dobrymi metodami oceny płytek (liczniki o charakterystyce liniowej w zakresie poniżej 20 G/L), bezpieczniej jest podawać masę płytkową przy wynikach poniżej 20 G/l. Masę płytkową zaleca się podawać też przy wyższych wartościach płytek, jeżeli występują kliniczne objawy plamicy oraz krwawienia u chorych gorączkujących.
2. Masa czerwonych krwinek zalecana jest przy niedokrwistości powodującej objawy kliniczne.
3. Preparaty immunoglobulin (np. Sandoglobin-P®) w stanach hipogammaglobulinemii i infekcjach wirusowych.
4. Opcjonalnie w infekcjach rekombinowane granulokiny G-/GM-CSF do czasu uzyskania przez dwa dni granulocytozy powyżej 1 G/l.

### **Leczenie konsolidujące**

Leczenie konsolidujące należy prowadzić w klinice lub oddziale hematologicznym z zapewnieniem dobrego standardu czystości i profilaktyki infekcji.

Celem leczenia konsolidującego jest zapewnienie podania HD-AraC, co wynika z badań grupy CALGB. Wykazano w nich, że dwukrotne podanie HD-AraC w okresie leczenia

wpływa korzystnie na wyniki odległe. Z tego względu, program konsolidacji składa się z 2 cykli z użyciem samego HD-AraC lub jego kombinacji z innym lekiem (np. MTZ). Doświadczenie PALG potwierdziło wartość zestawu złożonego z HD-AraC według CALGB (Ara-C 3g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 3-godzinym wlewie w dniach 1, 3 i 5) i HAM (HDAra-C z MTZ, ewntualnie z IDA lub z amsakryną) według Grupy BFM.

Uzasadnione może być zastosowanie granulokin (G-CSF lub GM-CSF) celem skrócenia granulocytopenii.

Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym jest celowa u osób młodych z postaciami o niskim zróżnicowaniu (M4 i M5). Przeprowadza się badanie płynu mózgowo-rdzeniowego i stosuje MTX, prednizon i Ara-C.

### Leczenie poremisyjne

Nawet bardzo krytyczne metaanalizy potwierdzają, że w AML o wysokim stopniu ryzyka największą szansę na wieloletnie przeżycie i wyleczenie daje allogeniczny przeszczep szpiku od rodzeństwa. Przeszczep od dawcy niespokrewnionego jest wskazany głównie u osób do 45. roku życia; w wyższych przedziałach wieku rośnie ryzyko powikłań i dlatego kwalifikacja winna być przeprowadzana z uwzględnieniem cech indywidualnych chorego. U osób słabszych biologicznie należy rozważyć zastosowanie metod zapewniających zmniejszoną toksyczność procedury, np. kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (tzw. mini-przeszczepy). Dla zmniejszenia ryzyka choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host*; GVH) zastosować można przeszczep ze stopniowo zwiększaną liczbą podawanych limfocytów. Wskazania do przeszczepów są weryfikowane na podstawie bieżących analiz wyników i publikowane w formie zaleceń EBMT.

U osób, które nie mają dawcy, wskazany jest autoprzeszczep wykonany możliwie wcześniej, ale po potwierdzeniu dobrej jakości remisji. Wyniki odległe (przeżycie wolne od choroby) są o około 10% gorsze niż po alloprzeszczepie.

W przypadku przeciwwskazań do przeszczepu, braku zgody oraz u chorych w starszym wieku, uzasadnione jest leczenie podtrzymujące polegające na cyklicznym podawaniu zestawu 2-3 leków w odstępach 4-6 tygodni przez okres do 2 lat. Przykłady leczenia podtrzymującego:

- Ara-C *sc* – 5 dni + DNR *iv* – 2 dni,
- Ara-C *sc* – 5 dni + 6TG *po* 5 – dni,
- Ara-C *sc* – 5 dni + MTZ *iv* – 1-2 dni.

Konieczna jest okresowa kontrola szpiku, kontrola płynu mózgowo-rdzeniowego z podaniem dokanałowym MTX, prednizonu i Ara-C co 3 miesiące w pierwszym roku.

### Leczenie białaczki promielocytowej M3 potwierdzonej cytogenetycznie – t (15: 17) lub biomolekularnie – *PML/RAR alfa* +

Rozpoznanie tej postaci musi być oparte na wykazaniu obecności translokacji t (15: 17) metodami cytogenetycznymi lub na stwierdzeniu metodami biologiczno-molekularnymi onkogenu *PML/RAR alfa* +. Badania te są potem powtarzane dla potwierdzenia uzyskania i utrzymywania się remisji cytogenetycznej.

W fazie indukcji remisji stosowana jest pochodna kwasu retinowego – ATRA (ang. *all trans retinoid acid*; Vesanoid) w skojarzeniu z antracykliną. ATRA pozwala zwykle opanować zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, który stanowi poważne powikłanie we wczesnej fazie choroby. Umożliwia to uzyskanie znacznej poprawy klinicznej, zwłaszcza w przypadkach z leukopenią i powikłaniami infekcyjnymi. Następnie łatwiej jest zastosować

chemioterapię antracyklinami: DNR lub IDA (np. protokół grupy PETEMA i protokół AIDA grupy GIMEMA). ATRA nie jest skuteczna w rzadszych odmianach białaczki promielocytowej z t (11: 17).

Badania nad skutecznością Ara-C w leczeniu indukującym remisję u chorych z translokacją t (15: 17) nie potwierdziły korzyści i dlatego używanie tego leku nie jest aktualnie zalecane.

### **Leczenie indukujące remisję**

Leczenie indukujące remisję polega na stosowaniu:

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> *po* w dniach 1-30; czas ten może niekiedy być wydłużony nawet do 90 dni, dawka może być obniżona do 25 mg/m<sup>2</sup> u chorych powyżej 70 lat oraz u osób wykazujących większą wrażliwość na lek,
- DNR 45 mg/m<sup>2</sup> lub IDA 12 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2, 4, 5 i 8.

W czasie leczenia należy pilnie obserwować chorego mając na uwadze możliwość wystąpienia nietolerancji retinoidów. Do wczesnych objawów należy zatrzymanie płynów, czasem wodobrzusze. Należy wtedy zmniejszyć dawkowanie ATRA. Pomocne jest podanie sterydów.

Remisję uzyskuje się zwykle po 4-6 tygodniach. Po stwierdzeniu objawów remisji hematologicznej, bada się ją metodami biologiczno-molekularnymi, oznaczając onkogen *PML/RAR alfa*. Jeżeli uzyskano remisję częściową należy kontynuować leczenie ATRA, nawet do 90 dni. W razie braku remisji zachodzi konieczność stosowania leczenia alternatywnego. Obecnie ocenia się skuteczność trójtlenku arsenu (np. Trisenox® – 0,15 mg/kg/dobę w 1-2 godzinnej kroplówce dożylniej z 5% glukozą lub solą fizjologiczną). Leczenie takie stosowane jest przez 5 dni w tygodniu i jest kontynuowane w kolejnych 5 tygodniach (25 dawek). Podobnie jak w innych postaciach badana jest użyteczność przeciwciała anti-CD33 sprzężonego z substancją cytotoksyczną (Mylotarg®).

U chorych z całkowitą remisją konieczne jest zastosowanie konsolidacji.

### **Leczenie konsolidujące remisję**

Konsolidacja oparta jest np. na podaniu w kolejnych 3 miesiącach 3 następujących kursów leczenia:

- DNR 30 mg/m<sup>2</sup>/dziennie lub IDA 5 mg/m<sup>2</sup>/dziennie w dniach 1-4,
- MTZ 10 mg/m<sup>2</sup>/dziennie w dniach 1-5,
- DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/dziennie lub IDA 12 mg/m<sup>2</sup>/dziennie przez 1 dzień.

W trakcie badań są programy polegające na zastosowaniu 2 kursów leczenia antracyklinami i 2 kursów leczenia trójtlenkiem arsenu.

Jeżeli udaje się uzyskać remisję molekularną (nieobecność onkogenu *PML/RAR alfa* w badaniu PCR) to można stosować leczenie podtrzymujące. W razie braku remisji molekularnej należy rozważyć postępowanie oparte na jednej z form transplantacji komórek krwiotwórczych.

### **Leczenie podtrzymujące remisję**

Polega na stosowaniu:

- 6-merkaptopuryny (6-MP) 90 mg/m<sup>2</sup>/dziennie *po*,
- MTX 15 mg/m<sup>2</sup> 1 x w tygodniu *po*,
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/dziennie *po* przez kolejne 15 dni co 3 miesiące.

Leczenie takie stosowane jest przez 2 lata. Wymaga ono kontroli polegającej na bieżącym sprawdzaniu tolerancji leków i monitorowaniu remisji molekularnej. Co 3 miesiące wykonuje się badanie onkogenu *PML/RAR alfa* metodą PCR. W razie leukopenii należy dostosować dawkę 6-MP i MTX. Jeżeli pojawi się ponownie onkogen *PML/RAR alfa*, należy zmienić leczenie i rozważyć zastosowanie jednej z form transplantacji komórek krwiotwórczych.

### **Leczenie chorych, u których wiek lub współistniejące choroby utrudniają zastosowanie pełnego leczenia**

Wcześniejsze badania wskazują na to, że u chorych w wieku ponad 60 lat cechy białaczek są podobne jak u osób młodszych. W niektórych z tych badań udowodniono, że dostatecznie silne leczenie cytoredukcyjne daje lepsze wyniki niż postępowanie oparte na małych dawkach leków lub skróceniu czasu ich podawania.

Z drugiej strony istnieją jednak obiektywne ograniczenia dla chemioterapii (np. znaczne zmniejszenie wydolności serca, wątroby, nerek lub zły stan ogólny). U takich chorych leczenie musi być dostosowane do możliwości. Jest wtedy uzasadnienie dla zastosowania leków ogólnie cytoprotekcyjnych lub kardioprotekcyjnych. Należy unikać stosowania leków o znanej, większej niż inne, kardiotoksyczności. Ponadto, dla przyspieszenia regeneracji wskazane jest podanie granulokin. Wartość takiego postępowania udokumentowano w badaniu SWOG. Wskazane jest prowadzenie leczenia chorych w starszych grupach wieku w ramach racjonalnych badań klinicznych, co pozwala na doskonalenie zaleceń. W Polsce program takiego leczenia jest prowadzony w ramach PALG.

W razie braku możliwości lub wskazań do takich racjonalnych sposobów, pozostają jeszcze programy o charakterze bardziej paliatywnym oparte na podawaniu niskich dawek Ara-C lub zestawów złożonych z Ara-C i antymetabolitów.

### **Leczenie białaczek nawrotowych lub opornych**

Leczenie prowadzi się z użyciem programów alternatywnych drugiej linii dostosowując je tak, aby kolejne zestawy nie zawierały tych samych leków oraz leków znanych z krzyżowej oporności. Stosuje się też wyższe dawki Ara-C.

## **Piśmiennictwo**

- Arlin Z, Case DC, Moore J i wsp. Randomized multi-center trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 4: 177-183.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT i wsp. Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458
- Berman E, Arlin ZA, Gaynor J i wsp. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: Results of the L-16M protocol. *Leukemia* 1989; 3: 115-121.
- Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D i wsp. Australian Study Group: Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990; 75: 27-32.
- Bishop JS, Matthews JP, Young GA i wsp. A randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87: 1710-1717.

- Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B i wsp. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanin: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93: 4116-4124.
- Clavio M, Carrara P, Miglino M i wsp. High efficacy of fludarabine-containing therapy (FLAG-FLANG) in poor risk acute myeloid leukaemia. *Hematol* 1996; 81: 513-520.
- Dillman RO, Davis RB, Green M i wsp. A comparative study of two different doses of cytarabin for acute myeloid leukaemia: A phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991; 78: 2520-2526.
- Dwilewicz-Trojaczek J. Białaczki u dorosłych. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 528-555.
- Estey EH, Plunkett W, Gandhi V i wsp. Fludarabine and arabinosyl cytosine therapy of refractory and relapsed acute myelogenous leukemia. *Leuk. Lymphoma* 1993; 9: 343-350.
- Estey EH, Shen Y, Thall PF. Effect of time to complete remission on subsequent survival and disease-free survival time in AML, RAEB-t, and RAEB. *Blood* 2000; 95: 72-77.
- Estey EH, Thall PF, Cortes JE i wsp. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001; 98: 3575-3583.
- Gandhi V, Estey E, Keating MJ i wsp. Chlorodeoxyadenosine and arabinosylcytosine in patients with acute myelogenous leukemia: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and molecular interactions. *Blood* 1996; 87: 256-264.
- Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH i wsp. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukaemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trials (MRC AML 10). *Blood* 1997; 89: 2311-2318.
- Hansen OP, Pedersen-Bjergaard J, Ellegaard G i wsp. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients of acute myeloid leukemia: A Danish National Phase III Trial. For the Danish Society of Hematology Study Group on AML. *Leukemia* 1991; 5: 510-516.
- Holowiecki J, Robak T, Kyrzcz-Krzemień S i wsp. Daunorubicin, cytarabine, and 2-CdA (DAC-7) for remission induction in "de novo" adult acute myeloid leukaemia patients. *Acta Haemat Pol* 2002; 33: 839-847.
- Hołowiecki J. Choroby układu krwiotwórczego. W: Januszewicz W (red.). *Interna*. PZWL Warszawa 2002; tom II: 711-821.
- Juliusson G, Lofgren C, Mollgard L i wsp. No additional toxicity from cladribine (CdA) when given with cytosine arabinoside (Ara-C) and idarubicin (CCI) as primary treatment of acute myeloid leukemia in elderly patients: results from randomized phase II study from the Leukemia Group of Middle Sweden (LGMS). *Blood* 2001; 98: 123a.
- Kornblau SM, Gandhi V, Andreeff HM i wsp. Clinical and laboratory studies of 2-chlorodeoxyadenosine # cytosine arabinoside for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia in adults. *Leukemia* 1996; 24: 1563-1569.
- Lowenberg B, Sucio S, Archimbaud E i wsp. Mitoxantrone vs daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy, the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission as well as in assessment of prognostic factors in acute myeloid leukaemia in the elderly: final report of the EORTC LCG-HOVON randomised phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1-11.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA i wsp. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903

- Rees JK, Gray G, Wheatley K. Dose intensification in acute myeloid leukemia: Great effectiveness at lower cost. Principal report of a Medical Research Council's AML 9 study. *Br J Haemat* 1996; 94: 89-94.
- Robak T, Wrzesien-Kus A, Lech-Maranda E i wsp. Combination regimen of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed of refractory myeloid leukemia. *Leuk Lymph* 2000; 39: 121-129.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA i wsp. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a SWOG/ ECOG study. *Blood* 2000; 96: 4075-4083.
- Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS i wsp. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: A Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1103-1111.
- Weick JK, Kopecky TJ, Appelbaum FR i wsp. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996; 88: 2841-2951.
- Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr i wsp. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-319.
- Yates J, Glidewell OJ, Wiernik P i wsp. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin therapy with acute myelocytic leukemia: A CALGB study. *Blood* 1982; 60: 454-463.

## Przewlekła białaczka szpikowa

Andrzej Hellmann, Maria Bieniaszewska

### Epidemiologia

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*; CML) występuje z częstością 1,0 do 1,5 zachorowań rocznie na 100 000 mieszkańców.

### Diagnostyka

Celem postępowania diagnostycznego jest ustalenie rozpoznania i określenie stadium choroby, co wyznacza następne leczenie.

#### Minimum badań w zakresie postępowania diagnostycznego

Do niezbędnych badań w rozpoznawaniu CML należą:

- wywiad: określenie występowania dolegliwości i czasu ich trwania,
- badanie przedmiotowe: powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalia, zmiany skórne,
- badania laboratoryjne: morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne, FAG, badanie cytologiczne szpiku i histopatologiczne trepanobiopatu, bada-

nie cytogenetyczne szpiku (analiza przynajmniej 20 metafaz pod kątem znalezienia komórek zawierających chromosom Philadelphia), w miarę możliwości – badanie molekularne RT-PCR na obecność genu fuzyjnego *bcr-abl*,

– badania obrazowe: USG jamy brzusznej (określenie wielkości śledziony).

Na podstawie wymienionych badań można potwierdzić lub wykluczyć rozpoznanie i określić fazę choroby (przewlekła, przyspieszona, kryza blastyczna).

## Leczenie

### Leczenie cytoredukcyjne

U chorych z wyjściową bardzo wysoką liczbą krwinek białych i objawami leukostazy leczenie ma na celu zmniejszenie tej liczby w okresie oczekiwania na przyjęcie do ośrodka hematologicznego.

Wstępne leczenie cytoredukcyjne polega na stosowaniu hydroksykarbamidu (HU) po konsultacji z ośrodkiem hematologicznym. W przypadku hiperleukocytozy powinno być prowadzone do momentu obniżenia liczby leukocytów do 50 G/l.

### Postępowanie w zależności od stopnia zaawansowania choroby i zakwalifikowania chorego do określonej grupy wiekowej

Ustalenie stopnia zaawansowania choroby na podstawie wykonanych badań i kwalifikacja chorego do dalszego postępowania terapeutycznego powinny odbywać się zawsze w specjalistycznym ośrodku hematologicznym – bądź przez przejście stałej opieki nad chorym, bądź (w uzasadnionych przypadkach) na zasadzie konsultacji.

#### *Chorzy w przewlekłej fazie choroby*

W celu określenia optymalnego sposobu leczenia obowiązuje kwalifikacja do wyznaczonych poniżej grup wiekowych:

- a) poniżej 35. roku życia,
- b) między 35. i 45. rokiem życia,
- c) między 45. i 60. rokiem życia,
- d) powyżej 60. roku życia i chorzy w chwili rozpoznania niekwalifikujący się lub niewyrażający zgody na przeszczep szpiku lub leczenie interferonem alfa (INF $\alpha$ ).

#### *Chorzy poniżej 35. roku życia*

Celem postępowania terapeutycznego jest dążenie do uzyskania całkowitego wyleczenia.

W przypadku znalezienia dawcy rodzinnego konieczne jest skierowanie chorego celem zakwalifikowania do allotransplantacji do ośrodka przeszczepowego, utrzymanie leczenia HU, wykonanie zaleconych przez ośrodek przeszczepowy badań w trybie ambulatoryjnym. U tych chorych przeciwwskazane jest leczenie interferonem.

W przypadku braku dawcy spokrewnionego, obowiązuje skierowanie chorego do Krajowego Rejestru Niespokrewnionych Dawców Szpiku celem rozpoczęcia poszukiwania dawcy niespokrewnionego i wdrożenie leczenia interferonem  $\alpha$  (INF $\alpha$ ) w dawce 5 milionów IU/m<sup>2</sup> (leukocytoza poniżej 50 G/l lub po wstępnej cytoredukcji HU). Leczenie INF $\alpha$  jest prowadzone przez 6 miesięcy w warunkach ambulatoryjnych (pierwsze podanie ewentualnie na

oddziale dziennym). W ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia obowiązuje kontrola morfologii 1 raz w tygodniu, dokładny wywiad dotyczący objawów ubocznych, badanie przedmiotowe, badania biochemiczne (panel wątrobowy) 1-2 razy w miesiącu. Przy braku remisji hematologicznej pod wpływem INF $\alpha$  można dołączyć Ara-C (50 mg *iv* 1-2 razy w tygodniu). Ocena wyniku leczenia po 6 miesiącach powinna obejmować wykonanie badań jak w postępowaniu diagnostycznym. W tym okresie zwykle udaje się zidentyfikować dawcę. W momencie wstępnego zakwalifikowania chorego do przeszczepu należy bezzwłocznie przerwać terapię INF $\alpha$  (do zabiegu przeszczepienia powinny upłynąć przynajmniej 3 miesiące od zakończenia podawania INF $\alpha$ ). U chorych z rzadkimi antygenami HLA (ich obecność może być przyczyną przedłużonych lub zakończonych niepowodzeniem poszukiwań dawcy niespokrewnionego) lub w przypadku trudności doboru dawcy w pełni zgodnego, dalsze postępowanie terapeutyczne zależy od oceny efektów terapii INF $\alpha$  w 6. miesiącu (kryteria – Tabela II):

- remisja cytogenetyczna (odpowiedź większa) – kontynuacja leczenia interferonem z oceną wyniku leczenia co 6 miesięcy lub w zależności od stanu klinicznego,
- brak większej remisji cytogenetycznej (odpowiedź mniejsza lub jej brak) – włączenie imatinibu w dawce 400 mg/dobę.

**Tabela II. Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej w przewlekłej białaczce szpikowej**

Odpowiedź większa	
• całkowita	Komórki Ph+ 0%
• częściowa	Komórki Ph+ 1-35%
Odpowiedź mniejsza	Komórki Ph+ 36-95%

#### *Chorzy do 45. roku życia*

Celem postępowania terapeutycznego jest dążenie do uzyskania całkowitego wyleczenia lub wydłużenia okresu przeżycia.

U chorych posiadających dawcę rodzinnego obowiązuje postępowanie jak w grupie poprzedniej.

Przy braku dawcy rodzinnego zalecana jest terapia INF $\alpha$  według schematu jak w grupie poprzedniej. W przypadku oporności lub nietolerancji INF $\alpha$  wskazane jest leczenie imatinibem w dawce 400 mg/dobę z wstępną oceną po 6 miesiącach leczenia. Jako minimum dobrej odpowiedzi przyjmuje się remisję hematologiczną. U tych chorych należy kontynuować leczenie przez kolejnych 6 miesięcy. Wobec stwierdzenia braku odpowiedzi cytogenetycznej większej na imatinib po 12 miesiącach terapii lub w razie braku odpowiedzi hematologicznej po 6 miesiącach, zalecana jest kwalifikacja chorego do przeszczepu od dawcy niespokrewnionego.

#### *Chorzy pomiędzy 45. i 60. rokiem życia*

Celem postępowania terapeutycznego jest dążenie do uzyskania wydłużenia okresu przeżycia lub całkowitego wyleczenia.

W tej grupie nie rozważa się przeszczepu szpiku jako leczenia pierwszoplanowego.

Leczenie INF $\alpha$  jest prowadzone według schematu podanego wyżej. Przy oporności lub nietolerancji INF $\alpha$  wskazany jest imatinib w dawce 400 mg/dobę z oceną efektów terapii po 6 miesiącach. Przy braku odpowiedzi cytogenetycznej i dobrej odpowiedzi hematologicznej zaleca się kontynuację podawania imatinibu do 12 miesięcy.

Przy braku odpowiedzi cytogenetycznej większej po 12 miesiącach terapii u chorych posiadających dawcę rodzinnego, którzy nie przekroczyli 55. roku życia, należy rozważyć kwalifikacje do transplantacji. U pozostałych chorych stosowane jest leczenie HU lub indywidualne programy terapeutyczne w ramach programów badawczych.

#### *Chorzy powyżej 60. roku życia*

Celem postępowania terapeutycznego jest uzyskanie wydłużenia okresu przeżycia.

Postępowanie zależy od wskaźnika rokowniczego. U chorych z dobrym i pośrednim wskaźnikiem rokowniczym według skali Hasforda (Tabela III) należy zacząć od leczenia INF $\alpha$ . U chorych ze złym wskaźnikiem rokowniczym obowiązuje postępowanie zindywidualizowane, zależne od stanu ogólnego chorego, wieku biologicznego (dopuszcza się włączenie INF $\alpha$ ). W przypadku oporności na INF $\alpha$  wskazane jest leczenie imatinibem (dopuszczalne również w indywidualnych przypadkach u chorych ze złym wskaźnikiem rokowniczym). W przypadku braku odpowiedzi na imatinib możliwe jest leczenie HU.

Wydaje się, że w najbliższej przyszłości można spodziewać się w Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, zarejestrowania imatinibu jako leczenia pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej fazy choroby. Imatinib zastąpi wtedy INF $\alpha$  w tych sytuacjach, gdzie stanowi on pierwszoplanową linię terapii.

**Tabela III. Wskaźnik prognostyczny w CML według Hasforda i wsp.**

Wartość wskaźnika Hasforda	Grupa ryzyka
= 780	Niskie
780-1480	Pośrednie
= 1480	Wysokie

Wskaźnik prognostyczny wg Hasforda =  $0,6666 \times \text{wiek}^{*1} + 0,042 \times \text{śledziona (cm}^{*2}) + 0,0584 \times \text{blasty}^{*3} (\%) + 0,0413 \times \text{eozynofile} (\%) + 0,2039 \times \text{basozofile}^{*4} + 1,0584 \times \text{płytki}^{*5} \times 1000$

Przy czym:

\*1 < 50. roku życia – 0,  $\geq$  50. r. ż. – 1

\*2 cm poniżej łuku żebrowego

\*3 blasty we krwi obwodowej

\*4 < 3% – 0,  $\geq$  3% – 1

\*5 < 1500 G/l – 0,  $\geq$  1500 G/l – 1

#### **Chorzy w fazie akceleracji choroby**

*Chorzy kwalifikujący się do zabiegu przeszczepienia szpiku*

- do 55. roku życia – posiadający dawcę rodzinnego
- do 45. roku życia – w stanie ogólnym pozwalającym na transplantację od dawcy niespokrewnionego

Leczenie imatinibem w dawce 600 mg/dobę w celu uzyskania drugiej lub kolejnej fazy przewlekłej i następczego przeszczepienia szpiku.

#### *Pozostali chorzy*

Leczenie Ara-C w dawce 50 mg/dobę *iv* przez około 14 dni powinno być prowadzone pod codzienną kontrolą morfologii w specjalistycznym ośrodku hematologicznym.

W razie potrzeby, drugi kurs jest podawany po 14 dniach. Kontrola wyniku leczenia powinna być przeprowadzona jak w postępowaniu diagnostycznym, bez badania cytogenetycznego.

W przypadku powrotu do fazy przewlekłej obowiązuje postępowanie jak wyżej.

### **Chorzy w fazie kryzy blastycznej**

*Wszyscy chorzy kwalifikujący się do zabiegu przeszczepienia szpiku (grupa jak w fazie akceleracji)*

Wskazane jest leczenie imatinibem w dawce 800 mg/dobę w celu uzyskania drugiej lub kolejnej fazy przewlekłej i wykonania przeszczepienia szpiku.

*Pozostali chorzy*

Kryza limfoblastyczna – prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> po przez 4 tygodnie, winkrystyna (VCR) 2 mg iv w dniach 1., 8., 15. i 22. leczenia.

Kryza mieloblastyczna – intensywna chemioterapia według schematu dla ostrej białaczki szpikowej lub leczenie paliatywne (HU, Ara-C, MTZ – w zależności od wieku chorego i jego stanu klinicznego).

## **Piśmiennictwo**

– Goldmann JM, Druker BD. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-2042.

– Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R i wsp. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-858.

– Hellmann A, Prejzner W. STI 571 – nowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematol Pol* 2001; 32: 5-14.

– Hellmann A. Przewlekła białaczka szpikowa. W: Dmoszyńska A, Robak T (red.). *Podstawy hematologii dla studentów medycyny i lekarzy*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2003.

## **Ostre białaczki limfoblastyczne**

Jerzy Hołowiecki w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

Celem postępowania w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) u dorosłych jest uzyskanie wyleczenia, a nie tylko czasowej poprawy, dlatego całość postępowania winna być prowadzona z wykorzystaniem wszystkich uznanych metod diagnostycznych i leczniczych. Leczenie należy prowadzić w ośrodku specjalistycznym o najwyższym poziomie referencyjności, dysponującym wyspecjalizowanym personelem, laboratorium hematologicznym i jednostką intensywnego leczenia onkohematologicznego.

Wieloletnie doświadczenia ośrodków należących do PALG potwierdzają wysoką użyteczność stale doskonalonych protokołów korespondujących ze stosowanymi przez inne grupy białaczkowe na świecie (ostanie wersje: protokół PALG 4-99 i PALG 4-2001 oraz jego nowsza wersja PALG 4-99).

## Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 ludności rocznie. ALL stanowi około 20% wszystkich przypadków ostrych białaczek u dorosłych.

## Diagnostyka

Podstawą rozpoznania kierunkowego jest zazwyczaj cytomorfologiczne i cytochemiczne badanie krwi oraz szpiku ocenione przez odpowiednio wyszkolonego hematologa.

### Zakres niezbędnych badań

1. Szczegółowy wywiad pozwalający wstępnie określić czas trwania choroby, objawy kliniczne, przebyte zakażenia i inne ekspozycje na czynniki szkodliwe, stosowane leki, posiadane rodzeństwo (potencjalni dawcy szpiku).
2. Badanie przedmiotowe z oceną stanu ogólnego według skali WHO lub Karnofskiego oraz ze zwróceniem szczególnej uwagi na stan węzłów chłonnych, migdałków, ewentualną organomegalię i zmiany skórne (skaza krwotoczna, wysypka posocznicowa).
3. Badania laboratoryjne:
  - morfologia krwi z rozmazem i retikulocytozą oraz odczynem OB,
  - badania układu krzepnięcia,
  - badania biochemiczne krwi z uwzględnieniem aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i wskaźników czynności wątroby,
  - RTG klatki piersiowej w projekcji tylnoprzodniej i bocznej,
  - USG jamy brzusznej (inne badania obrazowe, np. KT lub MR wykonuje się w przypadku uzasadnionego podejrzenia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym lub klatce piersiowej),
  - elektrokardiografię (w miarę potrzeby, echokardiografię z oceną frakcji wyrzutowej),
  - posiewy krwi i wszystkich okolic zmienionych infekcyjnie (chorzy z gorączką),
  - test ciąży u kobiet przed menopauzą.
4. Badania specjalistyczne:
  - cytomorfologiczne i cytochemiczne badanie krwi oraz szpiku w celu odróżnienia ALL od ostrej białaczki szpikowej (klasyfikowanie ALL według kryteriów FAB ma ograniczone znaczenie),
  - badanie immunofenotypu podstawowym panelem przeciwciał monoklonalnych z użyciem cytometrii przepływowej lub metodą APAAP, pozwalające na rozpoznanie ALL oraz różnicowanie następujących podtypów: AUL, pre-pre-B (pro-B), common, pre-B, -B, pre-T, i T (zalecane przeciwciała przeciw następującym antygenom: CD1a, CD2, pCD3, cyCD3, CD7, CD10, CD13, CD16, CD19, CD20, cyCD22, CD24, CD33, CD34, CD79a, CD117, anti-MPO, cyIgM, pIgM, HLA-DR, TdT); równoczesne badania 2-3 znaczników techniką cytometrii 2-, 3- lub 4-kolorowej są zalecane dla późniejszego śledzenia tzw. resztkowej białaczki (MRD); markery immunologiczne konieczne dla diagnostyki oraz podtypy immunofenotypowe przedstawiono w Tabelach IV i V,
  - badanie cytogenetyczne pozwalające na wykrycie aberracji o znaczeniu prognostycznym tj. t (9; 22) i t (4; 11) oraz biomolekularne w kierunku rearanżacji *bcr/abl*; stwierdzenie powyższych nieprawidłowości decyduje o konieczności wczesnej allotransplantacji szpiku,

- inne badania biomolekularne: rearanżacja genów łańcuchów ciężkich Ig i receptora TcR (wprawdzie tylko w niektórych przypadkach potrzebne są one do rozstrzygnięć diagnostycznych i klasyfikacji, mogą być jednak bardzo ważne praktycznie do śledzenia MRD w przebiegu leczenia),
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną i w razie potrzeby badaniami charakteru komórek z użyciem metod biologiczno-molekularnych lub cytometrii,
- trepanobiopsja szpiku w celu określenia komórkowości i zmian strukturalnych w zrębie wykonywana przez wyspecjalizowanych hematologów i patomorfologów z zapewnieniem standaryzacji w skali kraju,
- badania HLA klasy I i II chorego oraz rodzeństwa (niekiedy rodziców) w specjalistycznych pracowniach (w przypadku konieczności poszukiwania dawcy niespokrewnionego – wykonane z użyciem techniki biologii molekularnej o wysokiej rozdzielczości tzn. typowanie HLA A, HLA B, Cw, DRB1 i DQB1 na poziomie alleli),
- badania wirusologiczne,
- badania konsultacyjne (neurologiczne, okulistyczne, laryngologiczne, ginekologiczne itp.) zależnie od sytuacji klinicznej.

W oparciu o wyniki wykonanych badań dokonuje się oceny zaawansowania i określenia czynników zagrożenia oraz ustala przynależność do grupy wysokiego lub standardowego ryzyka (Tabela VI).

**Tabela IV. Markery immunologiczne konieczne dla diagnostyki i klasyfikacji ostrych białaczek (według Stella-Hołowiecka B)**

Zestaw podstawowy ALL z linii B ALL z linii T AML	CD19, cyCD22, CD79a, CD10 cyCD3, CD2, CD7 anti-MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117
Zestaw uzupełniający ALL z linii B ALL z linii T AML	cyIgM kappa, lambda, CD20, CD24 CD1a, pCD3, CD4, CD5, CD8, anti-TCR $\alpha/\beta$ , anti-TCR $\alpha/\delta$ CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, anti-lysofyne, anti-glycoforin A

Skróty: MPO – mieloperoksydaza; cy – cytoplazmatyczny; TCR – receptor limfocytów T

**Tabela V. Podtypy immunofenotypowe ALL**

Podtyp	Immunofenotyp	Występowanie**	Uwagi
Grupa ALL z linii B			
Pre, pre-B ALL	CD10-, CD19+, CD79a, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	11%	Zwykle t (4: 11)
Common ALL	CD10+, CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	50%	
Pre-B ALL	CyIgM+, CD10+/-, CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	9%	
B-komórkowa ALL*	SIgM+, CD+/-, CD19+, CD79a+, CD22+, HLA-Dr+, TdT+	4%	
Grupa ALL z linii T			
Pre-T ALL	cyCD3+, CD7+, CD2-, CD1a-	6%	
Tymocytowa ALL	CD1a+, sCD3+, CD7+, CD2+, CD5+	13%	
T-komórkowa*	CD1a-, sCD3+, CD7+, CD2+, CD5+	7%	

\* - postaci określone również jako postaci z dojrzałych komórek B lub T,

\*\* - częstość występowania według Ludwig WD i wsp. *Blood* 1989; 92: 1998-1909.

**Tabela VI. Grupy ryzyka w ALL na podstawie opracowania grupy GMALL (według Hoeltzer i wsp. *Onkologie* 2002; 8: 672-685)**

Grupa ryzyka	Czynniki	Uwagi
Grupa wysokiego ryzyka	Obecny przynajmniej 1 z wymienionych czynników: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leukocytoza:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL z linii B &gt; 30 G/l</li> <li>- ALL z linii T &gt; 100 G/l</li> </ul> </li> <li>• czas do CR &gt; 3 tygodnie</li> <li>• podtyp pre, pre-B</li> <li>• t (4: 11) [lub ALL1-AF4]</li> <li>• podtyp pre-T</li> <li>• podtyp T-komórkowy</li> <li>• obecność Ph [lub <i>bcr/abl</i>]</li> <li>• obecność resztkowych komórek nowotworowych na poziomie &gt; 10<sup>4</sup></li> <li>• wiek &gt; 35 lat</li> </ul>	Częstość występowania u dorosłych > 60%
Grupa standardowego ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leukocytoza:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL z linii B &lt; 30 G/l</li> <li>- ALL z linii T &lt; 100 G/l</li> </ul> </li> <li>• czas do CR &lt; 3 tygodnie</li> <li>• podtypy Common / pre-B / pre-kom.</li> <li>• podtyp tymocytowy</li> <li>• obecność resztkowych komórek nowotworowych na poziomie &lt; 10<sup>4</sup></li> <li>• wiek &lt; 35 lat</li> </ul>	

## Leczenie

Leczenie jest zróżnicowane w zależności od typu białaczki. Istnieją następujące zalecenia ogólne:

- zasady leczenia indukującego remisję i konsolidującego są podobne w białaczkach wywodzących się z linii B lub T,
- w szczególności źle rokującej białaczce z chromosomem Philadelphia i rearanżacją *bcr/abl* należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania allogenicznego przeszczepu szpiku,
- ALL B-komórkowe (morfologicznie FAB L3) wymagają odmiennego postępowania, które polega na podaniu serii (zwykle 6-8) wysokodawkowanych kursów chemioterapii złożonej z MTX, cyklofosfamidu (CTX) lub ifosfamidu (IFX) i Ara-C.

### Leczenie indukujące remisję

#### *Miejsce*

- klinika hematologii, odcinek intensywnej terapii onkohematologicznej.

#### *Minimum wymogów*

- wskazana separotka, najlepiej ze służą pozwalającą na zmianę fartucha, obuwia, mycie rąk itp., zaopatrzona w lampę bakteriobójczą.

#### *Polichemioterapia*

- 4-tygodniowy blok indukujący remisję z użyciem VCR, antracykliny, prednizonu i L-asparaginazy (np. schemat 1 PALG 4-96 lub PALG 4-99); w przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu – powtórzenie wymienionego 4-tygodniowego bloku; podtyp B-komórkowy wymaga innego sposobu leczenia (patrz – Leczenie ALL B-komórkowej),

#### *Leczenie wspomagające*

- dekontaminacja przewodu pokarmowego (sulfametoksazol/trimetoprim, nystatyna, neomycyna lub zestawy alternatywne),
- środki higieny jamy ustnej (Biodapol®, mieszanki z dodatkiem chlorheksydyny, fiolet gencyjany, mieszanki przeciugrzybicze, środki ściągające i lokalne analgetyki),
- antybiotyki w razie gorączki neutropenicznej (faza agranulocytozy) np. w sekwencji:
  - cefalosporyna III generacji + aminoglikozyd, ewentualnie fluorochinolon; przy braku efektu →
  - wankomycyna; przy braku efektu →
  - amfoterycyna B; przy braku efektu →
  - karbapenem lub penicyliny ureidowe z tazobactamem lub cefalosporyna IV generacji,
- antybiotyki w razie udokumentowanych infekcji (dostosowane do antybiogramu),
- w pneumocystozie sulfametoksazol/trimetoprim; przy uczuleniach na sulfonamidy – leki drugiego rzutu (np. pentamidyna),
- acyklowir w razie objawów opryszczki lub wywiadu i współistniejących objawów nasuwających podejrzenie zmian śluzówkowych,
- gancyklowir w razie objawów wskazujących na zakażenie wirusem cytomegalii,
- preparaty krwiopochodne:

- koncentrat krwinek płytkowych przy wartościach  $< 20$  G/L (w jednostkach dysponujących dobrymi metodami oceny płytek  $< 5$  G/L) – profilaktycznie, przy wartościach wyższych – gdy występują objawy plamicy lub krwawienia lub w stanach gorączkowych,
  - koncentrat krwinek czerwonych – przy niedokrwistości powodującej objawy kliniczne.
  - preparaty immunoglobulin (np. Sandoglobin P®) – w stanach hipogamma-globulinemii i infekcjach wirusowych,
- rekombinowane granulokiny (GM-CSF/G-CSF) wskazane są w określonych sytuacjach:
- w razie zagrożenia przedłużającą się granulocytopenią (postaci cytopeniczne, postaci z gwałtownym spadkiem leukocytów po rozpoczęciu leczenia),
  - przy opóźnionej regeneracji,
  - w razie infekcji w czasie agranulocytozy.

Doświadczenia grupy PALG wskazują, że połowa chorych z ALL wymaga stosowania granulokin przez 10 do 14 dni w leczeniu indukującym.

#### *Leczenie dokanałowe*

- MTX, prednizon, Ara-C przy punkcji diagnostycznej i leczniczo w razie objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

#### *Badanie mielogramu*

- wykonywane w dniu 28; w przypadku braku remisji – powtórzenie 4-tygodniowego bloku indukującego; w odmianie z linii T celowa jest modyfikacja leczenia indukującego (Ara-C i CTX w indukcji, bez antracykliny, deksametazon zamiast prednizonu – np. schematy 2 i 3 PALG 4-96 i PALG 4-99).

#### **Leczenie konsolidujące**

##### *Miejsce*

- klinika lub oddział hematologiczny, z zapewnieniem dobrego standardu czystości i profilaktyki infekcji.

##### *Leczenie*

- sekwencyjne stosowanie: 2-krotnie – średniodawkowanego MTX (IDMTX) i VP16, z następowym podawaniem folinianu wapnia; 2-krotnie: CTX i HD Ara-C ( $3\text{g}/\text{m}^2$ ) lub w szczególnych sytuacjach kojarzenia z L-asparaginazą, MTZ, tenipozydem (np. schematy 1 PALG 4-96 lub PALG 4-99),
- w podtypie T pierwszy kurs IDMTX/VP16 można zastąpić dodatkowym CTX/HD Ara-C (np. schematy 2 PALG 4-96),
- profilaktyczne stosowanie GM-CSF/G-CSF przez 10 dni począwszy od 5. dnia po rozpoczęciu chemioterapii z HD Ara-C jest uzasadnione w celu umożliwienia bezpiecznego podawania kolejnych cykli w przewidzianym czasie,
- lecznicze podawanie GM-CSF/G-CSF jest wskazane w razie przedłużającej się granulocytopenii – do uzyskania granulocytozy  $> 1$  G/l przez dwa kolejne dni.

##### *Profilaktyka zmian w ośrodkowym układzie nerwowym*

- MTX + prednizon + Ara-C dokanałowo (6 razy),
- napromienianie czaszki (24 Gy),

### Leczenie poremisyjne

W przypadkach standardowego zagrożenia (wiek poniżej 35 lat, leukocytoza w chwili rozpoznania  $< 30$  G/l i w postaciach T  $< 100$  G/l, fenotyp nie-B, nie-prepre-B, nie-pre-T, nie-*bcr/abl+*) można pozostać przy leczeniu podtrzymującym:

- 6-MP codziennie, MTX 1 raz w tygodniu,
- co 6 tygodni VCR i antracyklina oraz prednizon przez 1 tydzień,
- kontrolne badanie szpiku i płynu mózgowo-rdzeniowego z podaniem MTX, prednizonu i Ara-C dokanałowo.

W przypadkach podwyższonego ryzyka (większość ALL u dorosłych):

- autologiczna transplantacja szpiku, a jeżeli chory ma dawcę optymalnego (rodzeństwo HLA zgodne) allotransplantacja.

W przypadkach *bcr/abl+* (Ph) +:

- allotransplantacja od dawcy rodzinnego lub w razie braku od dawcy niespokrewnionego.

### Leczenie postaci B-komórkowej ALL

Diagnostyka, miejsce i leczenie wspomagające – jak w pozostałych podtypach ALL (około 10% chorych wymaga stosowania rekombinowanych granulokin).

#### *Polichemioterapia indukująco-konsolidująca*

- chemioterapia oparta na programie B-NHL 86, zawierająca w 6-dniowej fazie wstępnego leczenia prednizon oraz CTX, a następnie składa się z 6 bloków stosowanych naprzemiennie w odstępach 3-tygodniowych (blok A: VCR, HDMTX, CTX lub IFX, Ara-C, VP16 lub tenipozyd (VM26), deksametazon; blok B: VCR, HDMTX, CTX, antracyklina, deksametazon).

W każdym przypadku rozważa się wykonanie transplantacji szpiku.

#### *Profilaktyka zmian w OUN*

- według zasad jak w pozostałych podtypach ALL.

## Piśmiennictwo

- Annino L, Vegna ML, i wsp. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-871.
- ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guidelines Expert Panel: American Society of Clinical Oncology: Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471.
- Avramis VI, Sencer S, Periclou AP i wsp. A randomized comparison of native Escherichia coli polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a children's Cancer Group study. *Blood* 2002; 99: 1986-1994.
- Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, i wsp. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 476-482.
- Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM. Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U. K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1997; 99: 84-92.

- Duval M, Suci S, Ferster A, i wsp. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. *Blood* 2002; 99: 2734-2739.
- Dwilewicz-Trojaczek J. Białaczki u dorosłych. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia kliniczna* (wyd. 1). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom II: 528-555.
- Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voute PA, i wsp. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995; 75: 1176-1181.
- Fiere D, Lepage E, Sebban C, i wsp. Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1990-2001.
- Gökbüget N, Hoelzer D. i wsp. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2, 114-138.
- Gökbüget N, Müller HJ, Berger U, i wsp. Effectivity and toxicity of Peg-L-Asparaginase as part of a multidrug induction regimen in multicenter trial in adult ALL. *Blood* 2000; 96: 3111a.
- Holowiecki J, Cedrych I, Krzemien S, i wsp. GM-CSF in addition to chemotherapy of ALL for kinetics based protection of stem cells and stimulation of haemopoiesis. A randomized study. *NATO ASI Series*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1996; H 94: 429-440.
- Holowiecki J, Giebel S, Krzemien S, i wsp. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult Acute Lymphoblastic Leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: A randomized multicenter study. *Leuk Lymph* 2002; 43: 315-325.
- Hołowiecki J. Uzgodnienia sekcji genetyki molekularnej Polskiej Grupy Białaczkowej w sprawie próby standaryzacji metod przydatnych w rozpoznawaniu i leczeniu ostrych białaczek u dorosłych (konferencja PALG – 1998). *Acta Haematol Pol* 1999; 30: 91-96.
- Hołowiecki J, Giebel S, Wojnar J i wsp. The overall survival rate of 61% at ten years for high-risk adult ALL patients treated in first complete remission with autologous transplantation of non-cryopreserved bone marrow. *Blood* 2002; 100: 476b-477b (5487).
- Kantarjian HM, Estey EH, O'Brien S i wsp. Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 1992; 15: 876-881.
- Kurre HA, Ettinger AG, Veenstra DL, i wsp. A pharmacoeconomic analysis of pegaspargase vs native E. Coli L-asparaginase for the treatment of children with standard risk acute lymphocytic leukemia CCG-1962. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 175-181.
- Larson RA, Dodge RK, Burns CP. i wsp.: A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood* 1995; 15: 2025-2037.
- Larson RA, Dodge RK, Linker CA. i wsp. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 1: 1556-1564.
- Lucio P, Gaipa G, van Lochem EG, i wsp. BIOMED-1 Concerted Action report: flow cytometric immunophenotyping of precursor B-ALL with standardized triple stainings. Investigation of minimal residual disease in acute leukemia: international standardization and clinical evaluation. *Leukemia* 2001; 15: 1185-1192.
- Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy. *Br J Haematol* 1996; 92: 665-672.

– Martino R, Bellido M, Brunet S. i wsp. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica* 1999; 84: 505-510.

– Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM i wsp. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1094-1100.

– Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E i wsp. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood* 1995; 15: 444-450.

– Panzer-Grumayer ER, Schneider M i wsp. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 95: 790-794.

– Scherrer R, Geissler K, Kyrle PA. i wsp. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol* 1993; 66: 283-289.

– Stella-Holowiecka B.: Sprawozdanie z narady zespołu diagnostycznego ds. immunofenotypizacji, PALG. *Acta Haematol Pol* 1999; 30: 327-328.

## Przewlekła białaczka limfatyczna

Stanisław Maj

### Epidemiologia

Przewlekła białaczka limfatyczna (ang. *chronic lymphocytic leukemia*; CLL) stanowi najczęstszą postać białaczki w krajach zachodnich (25-30%). Występuje u osób w starszym wieku (średni wiek w okresie rozpoznania wynosi 55 lat), nieco częściej u mężczyzn niż kobiet (1,7: 1,0). Osoby poniżej 50. roku życia stanowią mniej niż 10% chorych.

### Patogeneza

Nowotworowa proliferacja u ponad 95% chorych wykazuje fenotyp komórek B (Tabela VII). Stopniowa kumulacja białaczkowych długożyjących limfocytów wynika głównie z zaburzeń apoptozy komórek wykazujących zwiększoną ekspresję białka bcl-2.

**Tabela VII. Podział CLL według klasyfikacji REAL/WHO**

---

1. Dojrzałe (obwodowe) komórki B (95%)  
Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL)  
Białaczka prolimfocytowa (PLL)  
Białaczka włochatokomórkowa (HCL)
2. Dojrzałe (obwodowe) komórki T (5%)  
Przewlekła białaczka limfatyczna (CLL – T)  
Białaczka prolimfocytowa  
Białaczka z dużych ziarnistych limfocytów T

## Przebieg kliniczny

CLL jest chorobą niejednorodną ze względu na przebieg kliniczny. W około 1/3 przypadków przebieg jest łagodny o wieloletnim okresie przeżycia bez leczenia. W około 1/3 przypadków po początkowym łagodnym przebiegu szybko dochodzi do progresji choroby, a u około 1/3 chorych choroba wykazuje agresywny przebieg od początku i wymaga rozpoczęcia leczenia.

## Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie kryteriów przedstawionych w Tabeli VIII. Do najważniejszych należy zwiększenie bezwzględnej limfocytozy z komórkami wykazującymi charakterystyczne cechy morfologiczne i immunofenotyp, utrzymujące się przynajmniej przez 4 tygodnie (Tabele VIII i IX).

**Tabela VIII. Wytyczne rozpoznawania CLL**

Parametr	Wartość
Limfocytoza	> 5,0 x 10 <sup>9</sup> /L (>10,0 x 10 <sup>9</sup> /L) > markery komórek B (CD19, CD20, CD23) + CD5
Komórki atypowe (np. prolimfocyty)	< 55%
Nacieczenie szpiku limfocytami	> 30%
Okres choroby	Podział Rai'a zmodyfikowany, korelacja z podziałem Bineta
Kwalifikacja do leczenia	Aktywna choroba

**Tabela IX. Markery charakteryzujące CLL**

Marker	CLL-B	PLL	HCL	CLL-T
SIg	słaba	silna	silna	-
CD2	-	-	-	++
CD3	-	-	-	++
CD4	-	-	-	+
CD5	++	±	-	++
CD19/20/24	++	++	++	-
CD23	++	±	-	-
CD22	±	++	++	-
CD10	-	±	-	-
CD25	-	-	++	-
CD38	-	-	±	-
CD103	-	-	+	-

Skróty: CLL-B – przewlekła białaczka limfatyczna z komórek B; PLL – białaczka prolimfocytowa; HCL – białaczka włochatokomórkowa; CLL-T – przewlekła białaczka limfatyczna z komórek T

Jeżeli nie można wykonać badań immunofenotypowych, to limfocytoza we krwi powinna wynosić ponad 10 x 10<sup>9</sup>/L. Komórki CLL-B wykazują charakterystyczny fenotyp. Są to

monoklonalne limfocyty B z ekspresją antygenów CD19/CD20/CD23 i słabą ekspresją immunoglobulin powierzchniowych (sIg). Jednocześnie wykazują ekspresję antygeny CD5 (antygen pan-T) i HLA-DR.

Komórki białaczkowe są względnie dojrzałymi komórkami zatrzymanymi w pośrednim stadium różnicowania komórek B. Prolimfocyty stanowią zazwyczaj poniżej 10% komórek.

Szpik jest zazwyczaj bogatokomórkowy z limfocytozą ponad 30%. Naciek może być śródmiąższowy, guzkowy, rozsiany i mieszany.

U około 50% chorych występują zaburzenia cytogenetyczne: (del 13q, trisomia 12, del 11q, del 17p) które mają duże znaczenie rokownicze.

Na czoło objawów klinicznych mogą wysuwać się: osłabienie, łatwe męczenie się, nocne poty, gorączka, chudnięcie, zwiększona podatność na zakażenia, skaza krwotoczna, nadmierne odczyny po ukąszeniu komarów i innych insektów oraz powiększenie węzłów chłonnych, wątroby i śledziony, a w badaniach laboratoryjnych niedokrwistość, małopłytkowość, hipogammaglobulinemia, dodatni odczyn Coombsa (u około 20% chrych).

W Tabeli X przedstawione są negatywne czynniki rokownicze w CLL, a w Tabeli XI jej transformacje i powikłania.

**Tabela X. Czynniki świadczące o złym rokowaniu w CLL**

1. Kliniczne
  - zaawansowane stadium choroby
  - limfadenopatia znaczna
  - splenomegalia
  - hepatomegalia
  - zły stan ogólny
2. Hematologiczne
  - niedokrwistość, dodatni test Coombsa
  - małopłytkowość
  - duży odsetek prolimfocytów
  - znaczne nacieczenie szpiku (rozsiane)
3. Laboratoryjne
  - hipoalbuminemia
  - zwiększone stężenie LDH w surowicy krwi
  - hiperkalcemia
4. Cytogenetyczne
  - liczne i złożone anomalie chromosomalne oraz 17p-, 11q-
5. Immunologiczne
  - hipogammaglobulinemia
  - nietypowe zaburzenia immunofenotypu (np. smig + + +, cd5-, cd23-)
  - zwiększone stężenie rozpuszczalnych receptorów CD25, CD23
6. Cytokinetyczne
  - krótki czas podwojenia limfocytozy (< 12 miesięcy)
7. Inne
  - mała skuteczność leczenia

**Tabela XI. Transformacje i powikłania CLL**

1. Akceleracja choroby
2. Przekształcenie w białaczkę prolimfocytową
3. Zespół Richtera (5-10%)
4. Szpiczak mnogi
5. Ostra białaczka limfatyczna lub szpikowa (1%)
6. Rozwój guzów litych
7. Oporność na leczenie
8. Immunosupresja (hipogammaglobulinemia, upośledzenie odporności komórkowej)
9. Zaburzenia immunologiczne (cytopenie autoimmunologiczne, wybiórcza aplazja czerwono krwinkowa szpiku, choroby tkanki łącznej)

**Określenie stopnia zaawansowania**

Stosowane są 2 systemy klasyfikacji stadium zaawansowania klinicznego, które umożliwiają wyodrębnienie chorych wymagających natychmiastowego leczenia: podział Rai'a (Tabela XII) i podział Bineta (Tabela XIII).

**Tabela XII. Zmodyfikowana klasyfikacja zaawansowania CLL według Rai'a i odpowiadające im stadia według Bineta**

Stadium	Uproszczony podział wg ryzyka	Charakterystyka kliniczna	Czas przeżycia	
			5 lat	mediana (lata)
0	małe ryzyko (A)	zwiększona limfocytoza we krwi ( $>5 \times 10^9/L$ ) i szpiku ( $>30\%$ )	98%	$>12$
I	pośrednie ryzyko (A, B)	limfocytoza + limfodenopatia	95%	8,5
II	- „ -	limfocytoza + splenomegalia lub hepatomegalia $\pm$ limfodenopatia	88%	6
III	duże ryzyko (C)	limfocytoza + niedokrwistość (Hb $< 110$ g/L) $\pm$ limfodenopatia, $\pm$ hepatosplenomegalia	$< 5\%$	2
IV	- „ -	limfocytoza + małopłytkowość ( $< 100 \times 10^9/L$ ) $\pm$ niedokrwistość, $\pm$ limfodenopatia $\pm$ hepatosplenomegalia	0%	1,5

**Tabela XIII. Klasyfikacja zaawansowania CLL według Bineta**

Stadium	Charakterystyka kliniczna		Czas przeżycia	
	Laboratoryjna	Ogniska węzłowe	5 lat	mediana (lata)
A	Hb $> 100$ g/L Plt $> 100 \times 10^9/L$	$< 3$	90%	zgodnie z wiekiem i płcią $> 12$
B	Hb $> 100$ g/L Plt $> 100 \times 10^9/L$	$\geq 3$	63%	7
C	Hb $< 100$ g/L Plt $< 100 \times 10^9/L$	Niezależnie od ilości	40%	2

## Leczenie

Rozpoczęcie leczenia CLL uzależnione jest od pojawienia się objawów związanych z chorobą (Tabela XIV).

**Tabela XIV. Wskazania do rozpoczęcia leczenia we wczesnym okresie CLL**

1. Postępujące pogarszanie jakości życia związane z chorobą (utrata masy ciała (10% w ciągu 6 miesięcy, stany gorączkowe > 38°C przez ponad 2 tygodnie bez objawów zakażenia, poty nocne, znaczne osłabienie i szybka męczliwość).
2. Postępująca niewydolność szpiku objawiająca się wystąpieniem lub nasileniem niedokrwistości lub/i małopłytkowości.
3. Postępująca limfadenopatia z objawami uciskowymi lub zniekształceniami.
4. Niedokrwistość lub/i małopłytkowość autoimmunologiczna słabo oddziałujące na kortykosteroidoterapię.
5. Znaczna lub szybko postępująca splenomegalia powodująca bóle lub hipersplenizm.
6. Szybko narastająca limfocytoza (do ponad  $100 \times 10^9/L$ , lub ze wzrostem o ponad 50% w ciągu 2 miesięcy lub czasem podwojenia poniżej 12 miesięcy).
7. Zwiększona częstość zakażeń bakteryjnych z powodu hipogammaglobulinemii lub/i neutropenii.

### Ocena skuteczności leczenia

Kryteria oceny skuteczności leczenia oparte są na reklasyfikacji stopnia zaawansowania choroby po leczeniu (Tabela XV).

**Tabela XV. Ocena skuteczności leczenia CLL**

Wyniki leczenia	Kryteria
Remisja całkowita (CR)	Brak ogólnych objawów choroby, limfadenopatii, splenomegalii i hepatomegalii. Prawidłowy hemogram: Limfocytoza < $4,0 \times 10^9/L$ Hemoglobina > 110 g/L (bez przetoczeń) Płytki > $100 \times 10^9/L$ Neutrofile > $1,5 \times 10^9/L$ Mielogram < 30% limfocytów Biopsja szpiku – możliwa obecność nacieków guzkowych
Remisja częściowa (PR)	Zmiana stadium C na A lub B lub stadium B na A lub zmniejszenie o > 50% poprzednich parametrów
Stabilna choroba (SD)	Nie ma zmian stadium choroby
Progresja choroby (PD)	Zmiana stadium A na B lub C lub stadium B na C lub zwiększenie o $\geq 50\%$ poprzednich parametrów lub pojawienie się nowych zmian

### Zasady leczenia

Postępowanie lecznicze zależy od stadium zaawansowania klinicznego choroby. Chorzy w stadium 0-I (A) wymagają jedynie obserwacji ambulatoryjnej i podjęcia leczenia, w razie wystąpienia objawów ogólnych lub progresji choroby (Tabela XVI).

**Tabela XVI. Obserwacja chorych nieleczonych (stadium A)**

1. Objawy podmiotowe: poty nocne, gorączka, chudnięcie, zakażenia, złe samopoczucie, pogorszenie stanu ogólnego.
2. Objawy kliniczne: pojawienie się lub szybkie powiększenie węzłów chłonnych, wątroby, śledziony.
3. Badania laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, liczba płytek i neutrofilii, czas podwojenia limfocytozy, stężenie immunoglobulin, odczyn Coombsa, biopsja szpiku.

W stadium II (B) w razie objawów aktywnej choroby oraz w stadium III/IV (C) należy rozpocząć leczenie cytostatykami. Względnie młodzi chorzy (poniżej 65. roku życia) w dobrym stanie ogólnym powinni być kwalifikowani do randomizowanych prób klinicznych agresywnych metod leczenia analogami puryn lub leczenia skojarzonego i ewentualnym przeszczepem komórek macierzystych. U chorych starszych, obarczonych innymi chorobami i w złym stanie ogólnym, stosuje się leczenie paliatywne chlorambucylem (CHL) lub CTX (Tabela XVII), a w razie oporności analogami puryn (w Polsce ze względów ekonomicznych częściej stosowana jest kladrybina niż fludarabina).

**Tabela XVII. Programy leczenia CLL przy użyciu CHL i prednizonu**

Lek	Dawka	Dni leczenia	Cykle	Czas trwania leczenia
CHL	0,1 mg/kg	codziennie	–	Do wystąpienia oporności
	10 mg	1-10	4 tygodnie	do 2 lat
	0,4 mg/kg	1-2	2 tygodnie	do 1 roku
	10 mg/m <sup>2</sup>	1-6	4 tygodnie	do 1 roku
	40 mg/m <sup>2</sup>	1	4 tygodnie	do 1 roku
	15 mg	codziennie	–	Do CR, toksyczności, lub 6 miesięcy
CHL + prednizon	0,3 mg/kg	1-5	4 tygodnie	3 lata
	40 mg/m <sup>2</sup>	1-5		
	10 mg/ m <sup>2</sup>	1-5	4 tygodnie	1 rok po uzyskaniu dobrej odpowiedzi
	40 mg/ m <sup>2</sup>	1-5		
	0,4 mg/ m <sup>2</sup>	6	2 tygodnie	5 miesięcy
	60 mg/ m <sup>2</sup>	1-5		
	12 mg/ m <sup>2</sup>	1-7	4 tygodnie	6 miesięcy
	30 mg/ m <sup>2</sup>	1-7		

**Tabela XVIII. Skojarzone leczenie CLL**

Leki	Schemat			
	COP	CHOP	mini – CHOP	CAP
CTX (mg/m <sup>2</sup> ) <i>iv</i> dzień 1.	600	750	600	750
DOX (mg/m <sup>2</sup> ) <i>iv</i> dzień 1.	–	50	25	50
VCR (mg/m <sup>2</sup> ) <i>iv</i> dzień 1.	1	1	1	–
Prednizon (mg/m <sup>2</sup> ) po dzień 1-5	40-60	40	40	40-100
Cykl leczenia	4 tygodnie	4 tygodnie	4 tygodnie	4 tygodnie
Liczba cykli	5	8	10	6

Tabela XIX. Leczenie CLL przy użyciu analogów purynowych

Lek	Dawka	Dni	Cykle
Kladrybina	0,1 mg/kg <i>iv</i>	1-7	4 tygodnie
	0,12 mg/kg <i>iv</i>	1-5	4 tygodnie
Kladrybina	0,12 mg/kg <i>iv</i>	1-5	4 tygodnie
Prednizon	30 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i>	1-5	
Kladrybina	0,12 mg/kg <i>iv</i>	1-3	4 tygodnie
CTX	650 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	
Kladrybina	0,12 mg/kg <i>iv</i>	1-3	4 tygodnie
MTZ	10 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	
CTX	650 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-5	4 tygodnie
	30 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	1 tydzień
Fludarabina	25-30 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-5	4 tygodnie
Prednizon	30-40 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i>	1-5	
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-3	4 tygodnie
MTZ	10 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-3	4 tygodnie
CTX	650 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	
Fludarabina	25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-3	4 tygodnie
CTX	200 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-3	
MTZ	6-8 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1	

CHL stosuje się jako pojedynczy lek, natomiast CTX w leczeniu skojarzonym (programy COP, CHOP, CAP). Jednakże mimo uzyskiwania zadowalających (około 80% chorych) odpowiedzi ogółem (OR), CR występują rzadko (4-13%). Dlatego obecnie w leczeniu pierwszego rzutu preferuje się stosowanie analogów puryn, które powodują uzyskanie CR u 20-40% chorych i PR u 30-40% chorych. Jako leczenie II rzutu stosuje się fludarabinę (jeśli nie była stosowana w I rzucie) lub leczenie skojarzone.

W przypadkach nawrotu choroby lub oporności na fludarabinę przeprowadza się próbę leczenia przeciwciałami monoklonalnymi: alemtuzumab (przeciwciało anti-CD 52) w dawce 30 mg *iv* 3 razy w tygodniu przez 4-12 tygodni lub rituksymab (przeciwciało anti-CD20) w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> jednorazowo co 4 tygodnie (łącznie 4 dawki) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według programu CHOP lub fludarabiną i CTX (1. dnia cyklu).

### Leczenie wspomagające

- Uzasadnione są następujące metody leczenia wspomagającego w podanych wskazaniach:
- korykosteroidy (najczęściej prednizon lub deksametazon) → cytopenia immunologiczna,
  - radioterapia śledziony → znaczna splenomegalia i brak odpowiedzi na chemioterapię,
  - splenektomia → w wybranych przypadkach hipersplenizmu i znacznej splenomegalii przy braku odpowiedzi na chemioterapię, oraz w przypadkach cytopenii o podłożu autoimmunologicznym,
  - leukofereza → hiperleukocytoza ponad 500 x 10<sup>9</sup>/L,
  - cyklosporyna A → wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa,
  - immunoglobuliny dożylnie (0,4 g/kg m.c. co 3 tygodnie) → duża podatność na zakażenia z powodu hipogammaglobulinemii,

– erytropoetyna → niedokrwistość wymagająca częstego przetaczania koncentratu krwi- nek czerwonych przy niedostatecznym wytwarzaniu erytropoetyny endogennej (nie- adekwatnym do niedokrwistości).

## Białaczka włochatokomórkowa

Stanisław Maj

### Charakterystyka kliniczna

Białaczka włochatokomórkowa (ang. *hairy-cell leukemia*; HCL) jest wynikiem proliferacji, głów- nie w śledzionie, klonu komórkowego o charakterystycznej morfologii i immunofenotypie późnych komórek linii B (CD11c+, CD19+, CD20+, CD24+, CD25+, CD103+, SIg+ – Tabela IX).

Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (4: 1); średnia wieku chorych wynosi 52 lata. Stanowi około 2% wszystkich białaczek. Częstość występowania wynosi 3 przypadki na 1 milion mieszkańców rocznie.

Objawy kliniczne związane są z pancytopenią (70%), zwłaszcza neutropenią (90%) i monocytopenią oraz splenomegalią (90%). Podstawowe znaczenie dla rozpoznania ma trepanobiopsja szpiku wykazująca nacieki komórek jednojądrowych i zaznaczone włóknie- nie oraz zmniejszenie prawidłowego utkania krwiotwórczego. Biopsją aspiracyjną bardzo często nie uzyskuje się szpiku (50%). Komórki włochate poza charakterystycznym immu- nofenotypem wykazują aktywność kwaśnej fosfatazy odpornej na winian (TRAP+, izoen- zym 5). Chorzy wykazują zwiększoną podatność na zakażenia bakteryjne i grzybicze, w tym drobnoustrojami oportunistycznymi na skutek neutropenii i monocytopenii.

### Leczenie

Rozpoczęcie leczenia zależy od siły objawów związanych z chorobą lub cytopenią: niedo- krwistość (Hb < 100 g/L), małopłytkowość (< 100 x 10<sup>9</sup>/L), neutropenia (< 1,0 x 10<sup>9</sup>/L), znaczna splenomegalia (bolesna), nawracające zakażenia, autoimmunizacja, poty, gorączka, osłabienie.

Lekami z wyboru są analogi puryn – kladrybina i pentostatyna. Obydwa są jednakowo skuteczne (Tabela XX).

Tabela XX. Wyniki leczenia białaczki włochatokomórkowej

Wynik	Pentostatyna	Kladrybina	IFN $\alpha$
CR (%)	72-87	50-91	5-32
PR (%)	4-15	3-37	52-70
OR (%)	> 85	> 85	70-80
DFS po 5 latach (%)	50-90 (95)	70-90 (95)	20-30
DFS po 10 latach (%)	80	80	
RFS po 5 latach (%)	80	80	
RFS po 10 latach (%)	65	65	

Kladrybinę podaje się w dawce 0,09-0,12 mg/kg/dziennie (3,6 mg/m<sup>2</sup>/dziennie) w infuzji ciągłej przez 7 dni lub 0,15 mg/kg co tydzień przez 6 tygodni, a pentostatynę w dawce 4-5 mg/m<sup>2</sup> dożylnie (bolus) co 2 tygodnie do uzyskania CR (średnio 8 cykli; 4-15).

W razie ciężkiej neutropenii lub/i zakażenia leczenie rozpoczyna się INF $\alpha$  i G-CSF.

INF (podaje się podskórnie lub domięśniowo w dawce 3 miliony jednostek dziennie przez kilka tygodni do poprawy neutropenii przed zastosowaniem analogów puryn. Obecnie rzadko stosuje się IFN (jako pojedynczy lek w leczeniu przewlekłym (3 miliony jednostek dziennie przez 6 miesięcy, a następnie tę samą dawkę 3 razy w tygodniu przez 12-24 miesiące).

### Leczenie wspomagające

Wskazane jest stosowanie następujących metod leczenia wspomagającego:

- G-CSF – w razie zakażenia u chorego z ciężką neutropenią,
- przetaczanie środków krwiopochodnych – w razie potrzeby należy przetaczać środki krwiopochodne napromieniane by zapobiec TRGVHD,
- niektórzy chorzy mogą wymagać podawania kotrimoksazolu (480 mg/dziennie), jako profilaktyki zakażenia *Pneumocystis carinii*.

Obecnie rzadko wykonuje się zabieg splenektomii. Wskazaniem do niego może być pęknięcie i zawał śledziony, znaczna splenomegalia przy braku odpowiedzi na leczenie farmakologiczne oraz objawy hipersplenizmu.

W razie nawrotu choroby stosuje się ponownie analogi puryn, a w przypadkach opornych na to leczenie przeciwciała monoklonalne anty-CD20 (rituksimab), INF $\alpha$ , splenektomię.

## Piśmiennictwo

- Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy-cell leukemia. *Blood Rev* 2002; 16: 255-262.
- Binet JL i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198-206.
- Bosch F, Ferrer A, Lopez-Guillermo A i wsp. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrene in the treatment of resistant chronic lymphocytic leukaemia *Br J Haematol* 2002; 119: 976-984.
- Hoffmann R i wsp. (red.). *Hematology. Basic principles and practice*. Churchill Livingstone, New York, 2000.
- International Workshop on chronic lymphocytic leukemia. Chronic lymphocytic leukemia: recommendations for diagnosis staging, and response criteria. *Ann Intern Med* 1989; 110: 236-238.
- Montserrat E. Current and developing chemotherapy for CLL. *Medical Oncology* 2002; 19 (supl.): 511-519.
- Osterborg A, Mellstedt L, Keating M. Clinical effects of alemtuzumab (Campath-1H) in B-CLL. *Med Oncol* 2002; 19 (supl.): 521-526.
- Pangalis GH, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN i wsp. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. *Hematol Oncol* 2002; 20: 103-146.
- Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. W: Gale RP, Rai K (red.). *Chronic lymphocytic leukemia*. Alan R Liss, New York; 1987.
- Rai KR i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750-1757.
- Rai KR i wsp. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.

- Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first line therapy. *Blood* 2000; 96: 2723-2729.
- Robak T, Kasznicki M. Alkylating agents and nucleoside analogues in the treatment of B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 1015-1027.

## Szpiczak plazmocytowy

Anna Dmoszyńska

Szpiczak plazmocytowy (syn. szpiczak mnogi; łac. *myeloma multiplex*, *myeloma plasmocyticum*, ang. *multiple myeloma*) jest chorobą nowotworową uwarunkowaną monoklonalnym rozrostem atypowych plazmocytów. Transformacja nowotworowa dotyczy jednak młodszej od plazmocytu komórki linii B. Komórkami prekursorowymi w szpiczaku plazmocytowym są limfocyty B, które miały kontakt z antygenem i przeszły fazę somatycznej hipermutacji genów immunoglobulinowych w węzle chłonny. Uważa się, że są to najprawdopodobniej komórki pamięci immunologicznej.

### Epidemiologia i etiologia

Szpiczak plazmocytowy (Sz. p.) stanowi 10-15% zachorowań na rozrostowe choroby układu krwiotwórczego i 1-2% wszystkich nowotworów.

Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 68 lat. Bardzo rzadko choroba pojawia się w wieku poniżej 40. roku życia, sporadyczne przypadki odnotowano u chorych poniżej 30. roku życia. Ogólnie odsetek chorych poniżej 40. roku życia nie przekracza 3%. Szacuje się, że liczba nowych zachorowań rocznie wynosi średnio 4/100 000 populacji i nie wykazuje większych różnic geograficznych. Nieco częściej zapadają na Sz. p. mężczyźni i przedstawiciele rasy czarnej.

Etiologia Sz. p. jest nieznana. W powstawaniu tej choroby odgrywają rolę czynniki genetyczne, środowiskowe, a także stymulacja antygenowa w przebiegu przewlekłych infekcji bakteryjnych i wirusowych.

Charakterystyczny dla tej choroby jest powolny rozrost monoklonalnych plazmocytów lub plazmoblastów w szpiku z obecnością białka monoklonalnego w surowicy lub/i w moczu oraz zmiany osteolityczne w kościach płaskich, co klinicznie manifestuje się silnymi uporczywymi bólami mogącymi prowadzić do kompresji kości i złamań patologicznych.

## Diagnostyka

### Kryteria rozpoznawania

<p>Kryteria duże</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Obecność plazmocytów w biopsji tkankowej</li><li>2. Plazmocyty w szpiku &gt; 30%</li><li>3. Białko monoklonalne:<ul style="list-style-type: none"><li>– &gt; 3,5 g/dl IgG</li><li>– &gt; 2,0 g/dl IgA</li><li>– &gt; 1,0 g/24 h łańcuchy lekkie w moczu</li></ul></li></ol>
<p>Kryteria małe</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Plazmocyty w szpiku 10-30%</li><li>2. Białko monoklonalne w niższym stężeniu niż w kategoriach dużych</li><li>3. Ogniska osteolityczne w kościach</li><li>4. IgM &lt; 50 mg/dl; IgA &lt; 100 mg/dl; IgG &lt; 600 mg/dl; IgM 50mg/dl</li></ol>
<p>Rozpoznanie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 kryterium duże + 1 kryterium małe</li><li>– 3 kryteria małe, w tym 1 + 2</li></ul>

### Badania niezbędne do rozpoznawania i monitorowania leczenia

<p>1. Krew:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– rutynowe badanie morfologiczne krwi</li><li>– testy biochemiczne czynności nerek i wątroby</li><li>– elektroforeza białek</li><li>– oznaczenie typu białka M (łańcuch ciężki i lekki)</li></ul>
<p>2. Mocz:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– badanie ogólne</li><li>– poszukiwanie białka Bence-Jonesa</li></ul>
<p>3. Kości:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– RTG kości płaskich</li><li>– MR lub KT w wybranych przypadkach (podejrzenie kompresji rdzenia)</li></ul>
<p>4. Szpik:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– biopsja lub/i trepanobiopsja szpiku (badanie podstawowe)</li><li>– w wybranych przypadkach immunofenotyp komórek szpiczakowych (CD 38<sup>+++</sup>, CD 138<sup>+</sup>, ewentualnie badanie cytogenetyczne – t (11; 14) del 13q; mają one jednak wartość prognostyczną, a nie diagnostyczną)</li></ul>

#### Uwaga:

Wstępne rozpoznanie szpiczaka może być dokonane w oddziałach, do których trafia chory. Natomiast ustalenie precyzyjne stadium choroby, określenie czynników prognostycznych i, w zależności od nich, rodzaju leczenia powinno odbywać się w oddziałach hematologicznych.

### Klasyfikacja klinicznego zaawansowania według Durie i Salmona

Stadium I – Mała masa nowotworowa ( $0,6 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ )

- plazmocyty w szpiku  $< 30$  komórek jądrzastych,
- stężenie wapnia w surowicy  $< 2,75$  mmol/l,
- stężenie Hb  $> 10,5$ g/dl
- dobowe wydalanie wapnia z moczem  $< 150$ mg (4mmol/dobę),
- bez zmian kostnych lub pojedyncze ognisko osteolityczne,
- białko M: IgG  $< 50$ g/l; IgA  $< 30$ g/l; Igu (łańcuchy lekkie w moczu)  $< 4,0$ g/24h

Stadium II – Pośrednia masa nowotworowa ( $0,6-1,2 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ )

- objawy nieodpowiadające stadium I lub III

Stadium III – Duża masa nowotworowa ( $1,2 \times 10^{12}$  komórek/ $m^2$ )

- plazmocyty w szpiku  $> 60\%$  komórek jądrzastych,
- stężenie Hb  $< 8,5$ g/dl,
- stężenie wapnia w surowicy  $> 2,75$  mmol/l,
- dobowe wydalanie wapnia z moczem  $> 150$  mg/dobę ( $> 4$  mmol/dobę),
- stężenie białka M: IgG  $> 70$ g/l; IgA  $> 50$ g/l; Igu  $> 12,0$ g/24h

### Stadia zmian kostnych

Stadium 0 – bez zmian kostnych

Stadium 1 – osteoporoza

Stadium 2 – umiarkowane zmiany osteolityczne

Stadium 3 – liczne zmiany osteolityczne, zaawansowana destrukcja układu kostnego

### Wydolność nerek

A – chorzy bez niewydolności nerek, kreatynina  $\leq 176,9$  mmol/l (2 mg%)

B – chorzy z wartościami kreatyniny  $\geq 176,9$  mmol/l (2 mg%)

### Okresy choroby w zależności od leczenia

- a) indukcja remisji
- b) faza stacjonarna „plateau”
- c) progresja choroby
- d) faza niekontrolowanego wzrostu

### Kryteria remisji choroby (według klasyfikacji *Myeloma Task Force*)

- zmniejszenie o co najmniej 50% odsetka plazmocytów w szpiku
- zmniejszenie o co najmniej 50% stężenia białka M i/lub zmniejszenie o 50% białka monoklonalnego w moczu
- normalizacja stężenia białka całkowitego w surowicy krwi
- normalizacja OB
- normalizacja obrazu krwi
- normalizacja poziomu wapnia we krwi

Uwaga: Kryteria te odpowiadają remisji częściowej. Remisja całkowita oznacza całkowite zniknięcie białka monoklonalnego (patrz – kryteria SWOG).

**Kryteria odpowiedzi na leczenie według grupy SWOG (*South West Oncology Group*)**

Remisja całkowita ( <i>Complete Response – CR</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– całkowite zniknięcie białka monoklonalnego (w elektroforezie)</li> <li>– liczba plazmocytów w szpiku poniżej 1% (przez co najmniej 2 miesiące)</li> <li>– zniknięcie plazmocytów z krwi obwodowej (w cytometrii przepływowej)</li> <li>– ustąpienie objawów wtórnych</li> </ul>
Remisja częściowa ( <i>Partial Response – PR</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– co najmniej 50% redukcja stężenia białka monoklonalnego w surowicy i/lub co najmniej 50% redukcja stężenia białka monoklonalnego w moczu</li> <li>– co najmniej 50% redukcja liczby plazmocytów w szpiku</li> <li>– normalizacja stężenia białka całkowitego w surowicy</li> <li>– normalizacja OB</li> <li>– normalizacja obrazu krwi</li> <li>– normalizacja stężenia wapnia</li> </ul>
Odpowiedź obiektywna ( <i>Objective Response – OR</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>– redukcja stężenia białka monoklonalnego &gt; 25% i &lt; 50%</li> <li>– brak progresji choroby</li> </ul>

**Negatywne czynniki rokownicze**

- zły stan ogólny chorego:
  - niewydolność nerek
  - obniżone stężenie hemoglobiny
  - zmniejszona liczba krwinek białych i płytkowych
  - typ A lub/i lambda białka monoklonalnego
  - obecność białka Bence Jonesa
  - zmiany cytogenetyczne t (11: 14), delecja 13q, delecja 17q
- podwyższone stężenie  $\beta_2$  mikroglobuliny
- podwyższone stężenie Il-6 lub/i C-reaktywnego białka
- obecność monoklonalnych limfocytów we krwi obwodowej
- podwyższona aktywność LDH
- zwiększone stężenie neopteryny w surowicy krwi
- wysoki (> 3%) indeks znakowanej tymidyny-Li

Wymienione wyżej testy powinny być wykonywane wyłącznie w oddziałach hematologicznych.

## Leczenie

O wyborze sposobu leczenia indukującego remisję powinny decydować, ustalone w czasie rozpoznania Sz. p., rozległość i aktywność rozrostu nowotworowego oraz obecność lub nieobecność niekorzystnych rokowniczo czynników. Około 10% przypadków Sz. p. przebiega łagodnie z okresami zaostrzeń choroby. Chorzy ci nie wymagają intensywnego leczenia. Leczenie cytostatykami można stosować, gdy stężenie białka monoklonalnego jest większe niż 5g/dl lub w przypadku znacznej destrukcji kości. U części chorych obserwuje się izolowaną

postać choroby w postaci odosobnionego guza zlokalizowanego w kości, bądź w tkankach miękkich (*plasmocytoma solitaria*). Zmiany te wykazują dużą wrażliwość na radioterapię. Zwykle stosuje się dawkę 40 Gy, a chemioterapia jest uzasadniona w przypadkach zajęcia szpiku, co może wystąpić po okresie od kilku miesięcy do kilku lat po wykryciu guza litego.

Leczenie indukujące melfalanem (MPL) według programu MP (M-1 – Tabela XXI) stosuje się u chorych z małą masą nowotworową – w I okresie zaawansowania choroby, z do- brymi czynnikami rokowniczymi oraz u chorych powyżej 70 roku życia.

Chorzy z dużą masą nowotworową powinni być poddawani polichemioterapii indukcyjnej według programu II-VMBCP. Stosowanie tego programu chemioterapii jest wskazane u chorych:

- 1) w III stadium zaawansowania klinicznego z dużą masą nowotworową, z wybitnym rozrostem plazmocytów w szpiku stanowiącym 70-100% komórek jądrzastych, o dużej aktywności proliferacyjnej z dominującymi komórkami w fazie syntezy DNA, a także z zaburzeniami chromosomowymi,
- 2) z rozsiano-guzkową postacią rozrostu,
- 3) z typem plazmoblastycznym rozrostu,
- 4) z czynnikami złego rokowania (dużego ryzyka), a zwłaszcza z głęboką niedokrwistością uzależnioną od rozrostu nowotworowego oraz hiperkalcemią,
- 5) z bardzo wysokim stężeniem białka monoklonalnego w surowicy powodującym żelifikację surowicy i związane z tym objawy kliniczne, w tym także ze stężeniem białka monoklonalnego w surowicy klasy IgG powyżej 70 g/l lub IgA powyżej 50 g/l,
- 6) z poronną postacią szpiczaka plazmocytowego typu lambda,
- 7) ze stężeniem beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny w surowicy krwi powyżej 6 mg/l.

**Tabela XXI. Leczenie indukujące według schematu MP (M1)**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
MPL	0,15 mg/kg m.c. <i>po</i>	1-7 dni	Przerwa między kursami wynosi 4 tygodnie
ewentualnie + Prednizon	1mg/kg wagi m.c. <i>po</i>	1-7 dni	

- po 6 kursach chemioterapii według programu MP, w przypadku uzyskania regresji zmian chorobowych, wydłużamy przerwy między kursami do 8 tygodni i leczenie kontynuujemy do 12-18 miesięcy,
- po upływie 1-1,5 roku i osiągnięciu fazy stabilnej („plateau”) można zaprzestać leczenia, jednak w czasie roku u znacznej większości chorych dochodzi do progresji choroby; ponad 80% z tych chorych nadal wykazuje wrażliwość na chemioterapię,
- w przypadku niewydolności nerek wywołanej nadmiarem łańcuchów białek polecaną metodą jest plazmafereza, która jest około 10 razy wydajniejsza niż dializa; plazmafereza jest także metodą z wyboru w przypadku zespołu nadlepkości spowodowanego dużym stężeniem białka monoklonalnego,
- u chorych z tendencją do przedłużającej się cytopenii stosuje się kortykosteroidy w wysokich dawkach (metylprednizolon 2 g *iv* 3 x w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie po uzyskaniu poprawy 2 g *iv* 1 x w tygodniu w stały sposób); po metylprednizolonie obserwowano mniej objawów niepożądanych niż po deksametazonie.

**Tabela XXII. Leczenie indukcyjne według schematu VM BCP (M2)**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
VCR	2 mg <i>iv</i>	dzień 1 kursu	Przerwa między kursami 3 tygodnie.
MPL	0,1 mg/kg m.c. <i>po</i>	dzień 1-5 lub 1-7 kursu	
Karmustyna (BCNU) lub zamiennie Lomustyna (CCNU)	1mg/kg m.c. <i>iv</i> w 250 ml 0,9% NaCl w 30-60 minutowym wlewie  75mg/m <sup>2</sup> <i>po</i>	dzień 1 kursu	
CTX	10 mg/kg m.c. <i>iv</i> w 500ml 0,9% NaCl	dzień 1 kursu	
Mesna	250mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> przed i po podaniu cyklofosfamid <i>iv</i>	dzień 1 kursu	
Prednizon	1mg/kg m.c. <i>po</i>	dzień 1-5 lub 1-7 kursu	

- w przypadku braku oczekiwanego efektu po 3-6 kursach leczenia według programu M2, należy podać program zawierający antracykliny (np. M3, M4 lub VAD),
- w przypadku remisji uzyskanej za pomocą schematu M2 rozpoczynamy leczenie podtrzymujące IFN  $\alpha$  w dawce 3 miliony jednostek 3 x w tygodniu podskórnie lub zaprzestujemy chemioterapii stosując u pacjenta bisfosfoniary.

Uwaga: Leczenie podtrzymujące IFN  $\alpha$  powoduje wydłużenie okresu wolnego od choroby, jednak nie powoduje całkowitego wydłużenia czasu przeżycia, dlatego w wielu ośrodkach hematologicznych nie poleca się tej terapii jako leczenia standardowego.

**Tabela XXIII. Schemat DMBCP (M3)**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
DOX	0,5 mg/kg <i>iv</i>	1	Kursy powtarzane co 3-4 tygodnie
BCNU	1 mg/kg <i>iv</i>	1	
CTX	10 mg/kg <i>iv</i>	1	
MPL	0,1 mg/kg <i>po</i>	1-7 lub 1-5	
Prednizon	1 mg/kg <i>po</i>	1-5	

**Tabela XXIV. Schemat VDBCP (M4)**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
VCR	0,03 mg/kg <i>iv</i>	1	Kursy powtarzane co 3-4 tygodnie
BCNU	1 mg/kg <i>iv</i>	1	
DOX	1 mg/kg <i>iv</i>	1	
CTX	3 mg/kg <i>po</i>	1-5	
Prednizon	1 mg/kg <i>po</i>	1-5	

**Tabela XXV. Schemat VAD (według Alexaniana)**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
VCR	0,5 mg <i>iv</i>	1-4 dzień	W ciągłym 24-godzinny wlewie
DOX	9 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-4 dzień	W ciągłym 24-godzinny wlewie
Deksametazon	40 mg/24 godziny <i>po</i> lub <i>iv</i>	1-4 dzień	9-12 dzień, 17-20 dzień

Uwaga! Leczenie schematem VAD podajemy do dużego wklucia do żyły centralnej.

Zmodyfikowany schemat VAD zakłada podawanie deksametazonu tylko przez pierwsze cztery dni w cyklu:

- przerwa między kuracjami wynosi 3-4 tygodnie,
- po 3 kursach według schematu VAD dokonujemy oceny wyników dotychczasowego leczenia i w przypadku uzyskania remisji kwalifikujemy chorego do zabiegu transplantacji komórek krwi lub szpiku,
- w przypadku braku remisji po 3 kursach według schematu VAD, podajemy jeszcze 1-3 kursy według tego schematu i ponownie dokonujemy kwalifikacji do zabiegu transplantacji obwodowych komórek macierzystych,
- w przypadku przeciwwskazań do stosowania antracyklin (choroby serca, przebyty zawał) można stosować preparat o mniejszej karytoksyczności (np. IDA) lub podawać antracykliny z osłoną deksrazoksanu,
- w przypadku oporności na VAD polecany jest schemat EDAP (Tabela XXVI).

**Tabela XXVI. Schemat EDAP**

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
VP16	400 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1 dzień	Kursy powtarzane co 3-4 tygodnie
Cisplatyna (DDP)	80 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1 dzień	
Ara-C	1000 mg/m <sup>2</sup>	5 dzień	
Deksametazon	40 mg	1-4 dzień	

## Badania kontrolne

Tabela XXVII. Częstość wykonywania badań kontrolnych

Rodzaj badań	W czasie leczenia indukującego	W czasie leczenia podtrzymującego
Mielogram	co 2 miesiące	co 6 miesięcy
Stężenie białka M	co 1 miesiąc	co 3 miesiące
RTG kościco 6 miesięcy	co 12 miesięcy	
Morfologia krwi + płytki	w okresie intensywnego leczenia co drugi dzień	co 4-6 tygodni
Stężenie kwasu moczowego we krwi	w czasie każdego intensywnego kursu leczenia	co 6 tygodni
Dobowe wydalanie wapnia w moczu	co 2 miesiące	w zależności od potrzeby

## Wysokodawkowa chemioterapia wspomagana przeszczepieniem obwodowych komórek macierzystych (PBSCT)

W ciągu ostatnich 15 lat wysokodawkowa chemioterapia wspomagana przeszczepianiem obwodowych komórek macierzystych stała się leczeniem z wyboru u chorych na Sz. p. Metoda ta, u chorych ze świeżo rozpoznaną chorobą jest bezpieczna i może być stosowana u większości chorych poniżej 70. roku życia. Śmiertelność okołoprzeszczepowa jest mniejsza niż 5%, a nawet 3% w niektórych ośrodkach. Odpowiedź na tego typu leczenie waha się od 70-90%, w tym 20-50% chorych osiąga CR. Metoda ta pozwoliła wydłużyć średni czas przeżycia do około 5 lat.

Trudno jednak ocenić bezwzględną wartość tej metody, gdyż chorzy poddani autologicznej transplantacji komórek macierzystych są zwykle młodszy, w dobrym stanie ogólnym, bez objawów niewydolności nerek.

Grupa francuska IFM (franc. *Intergroupe Francais du Myeloma*) przedstawiła wyniki wieloośrodkowych badań stwierdzając znacząco dłuższy czas przeżycia chorych leczonych wysokodawkową chemioterapią (HDT) wspomaganą transplantacją autologicznych komórek macierzystych. W wyniku tego leczenia 38% uzyskało CR, w porównaniu do 14% chorych leczonych metodą konwencjonalną. Siedmioletni okres wolny od choroby (ang. *event-free survival*; EFS) w grupie leczonej HDT wynosił 43%, a w grupie leczonej tradycyjnie 16%. Próba obejmowała 300 chorych i jej konkluzją było zalecenie stosowania HDT jako leczenia pierwszej linii. Vesole i wsp. (Little Rock, USA) zaproponowali podanie 2 kursów HDT wspomaganej przeszczepianiem komórek macierzystych. Autorzy ci uzyskali CR u ponad 70% chorych. Wyniki te były znacząco lepsze niż w przypadku standardowej chemioterapii.

Francuska grupa IFM bazując na tych obserwacjach grupy z Little Rock przeprowadziła własne badania, których celem było porównanie pojedynczej transplantacji z użyciem MPL w dawce 140 mg/m<sup>2</sup> połączonej z napromienianiem całego ciała (ang. *total body irradiation*; TBI) z przeszczepieniem podwójnym (tandemowym) bez TBI. W grupie chorych, u których wykonano podwójny przeszczep komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej, uzyskano najdłuższy okres EFS oraz najdłuższy odsetek 5-letnich przeżyć (60%).

W latach 1986-2000 do rejestru EBMT (ang. *European Bone Marrow Transplantation*) zgłoszono 8 362 chorych na Sz. p. z 372 ośrodków, którym wykonano autotransplantację

obwodowych komórek macierzystych (ang. *autologous peripheral blood stem cell transplantation*; APBSCT). Analizując 3 354 chorych, których pełne dane wpłynęły do rejestru stwierdzono, że średni czas przeżycia po APBSCT wynosi 50 miesięcy. Wśród czynników mających korzystny wpływ na rokowanie po przeszczepieniu, największe znaczenie ma małe stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny i odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii oraz niestosowanie do zabiegu TBI. Nie mają znaczenia natomiast płeć, wiek czy źródło pochodzenia komórek macierzystych (krew, szpik). Porównując wyniki transplantacji pojedynczej i podwójnej (tandemowej) autorzy raportu stwierdzili wydłużenie całkowitego przeżycia w transplantacji tandemowej do 85 miesięcy w porównaniu do 67 miesięcy w transplantacji pojedynczej.

### Postępowanie terapeutyczne w okresie progresji choroby

Dynamika wzrostu Sz. p. wskazuje, że z każdym okresem zaostrzenia choroby obserwuje się narastającą oporność na leczenie cytostatyczne manifestującą się zwiększeniem ekspresji genu *MDR1*. Tę oporność wielolekową (ang. *multi-drug resistance*; MDR) można przełamać stosując schematy wielolekowe (np. VAD), bądź wysokodawkową chemioterapię wspomaganą przeszczepieniem obwodowych komórek macierzystych. W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości przełamania MDR przez stosowanie różnych leków immunomodulujących, wśród których najskuteczniejszy jest talidomid i jego nowe analogi.

**Tabela XXVIII. Kryteria progresji choroby**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– progresywny wzrost stężenia białka M w surowicy krwi, o co najmniej 10g/l w stosunku do wartości przed leczeniem,</li><li>– zwiększenie stężenia łańcucha lekkiego immunoglobulin w moczu o 100% w stosunku do wartości przed leczeniem,</li><li>– wystąpienie hiperkalcemii (powyżej 2,75 mmol/l) mimo leczenia przeciwnowotworowego.</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Leczenie opornych postaci

Najczęściej stosowanym programem leczniczym w konwencjonalnej chemioterapii u chorych wykazujących oporność na leczenie jest schemat VAD według Alexaniana Ivide. W Tabeli XXIX zestawiono inne schematy lecznicze stosowane w opornych postaciach Sz. p.

Tabela XXIX. Schematy leczenia opornych postaci

Lek	Dawkowanie dzienne, droga podawania	Dni stosowania	Uwagi
Talidomid Deksametazon	200-800 mg <i>po</i> 40 mg <i>po</i>	w sposób ciągły 1-4 każdego miesiąca	Dawki wzrastające od 200-800 mg zwiększając co 2 tygodnie
Deksametazon	40 mg/dziennie <i>po</i> lub <i>iv</i>	1-4	Przerwa 4 tygodnie
MPL	25-50 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w 500ml 0,9% NaCl w 2-godzinny wlewie	1	Przerwa 4 tygodnie
Deksametazon CTX IDA VP16	40 mg <i>po</i> 1000 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> bolus 5 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 24-godzinny wlew 100 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 24-godzinny wlew	1-4 5 8-10 8-10	Przerwa między cyklami 3 tygodnie
MPL Deksametazon INFα	15-30 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 40 mg <i>po</i> 3 x 106 IU <i>sc</i>	1 1 8-26	Infuzja dożylna 3 x w tygodniu
CTX VP16 Mesna GM-CSF	600 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w 500ml 5% glukozy 180 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w 1000 ml 0,9% NaCl 250 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 0,125 mg/m <sup>2</sup> <i>sc</i>	1-5 1-5 od 6	Wlew 1-godziny  Przed i po CTX Do wzrostu leukocytozy do 2000 w mm <sup>3</sup>
Winorelbina Deksametazon	25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 40 mg <i>po</i>	1 i 4 1-4 9-12	Przerwa między cyklami 3 tygodnie
IDA Deksametazon	10 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 40 mg <i>po</i>	1-4 1,7,14,28	u osób starszych Dx 20mg/dzień co 4 tygodnie
IDA Deksametazon	30 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 20 mg <i>po</i>	1 1	co 3 tygodnie
IDA CCNU Deksametazon	30 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 50 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 10 mg/dziennie <i>po</i>	1-3 1 1-4	co 4 tygodnie
IDA CHL	30 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 10 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i>	1-3 1	co 3 tygodnie
IDA Deksametazon CHL	10 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i> 4 mg/dziennie <i>po</i> 20 mg/m <sup>2</sup> <i>po</i>	1-3 1-5 1-3	co 3 tygodnie
Topotekan	1,25 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> w 30-minutowym wlewie	1-5	co 3 tygodnie
Deksametazon Talidomid DDP DOX CTX VP16	40 mg <i>po</i> 400 mg <i>po</i> 10 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 10 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 400 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i> 40 mg/m <sup>2</sup> <i>iv</i>	1-4 w sposób ciągły 1-4 1-4 1-4 1-4	co 3-4 tygodnie

### Leczenie wspomagające

Niezwykle ważną, integralną częścią leczenia chorych na Sz. p. jest leczenie wspomagające, które obejmuje niżej wymienione postępowanie.

#### *Zapobieganie niewydolności nerek:*

- odpowiednie nawodnienie
- zapewnienie diurezy około 2 l/dziennie przez infuzję 0,9% NaCl
- unikanie antybiotyków nefrotoksycznych zwłaszcza aminoglikozydów
- stosowanie inhibitorów oksydazy ksantynowej przed i w czasie kuracji cytostatycznej (allopurinol 300-600 mg)

#### *Hamowanie resorpcji kostnej:*

- pamidronat 90mg *iv* w 500 ml 0,9% Na Cl w 4-godzinny wlewie co 4 tygodnie
- klodronat 1600-2400 mg/dziennie *po* w sposób ciągły
- zoledronat 4 mg w 15-minutowym wlewie 250 ml co 4 tygodnie

#### *Stymulacja kościotworzenia (stosowanie łącznie 4 leków):*

- fluorek sodu 3-6 tabletek po 15 mg/dziennie w czasie posiłków
- węglan wapnia 4 g/dobę
- witamina D<sub>3</sub> 300 000 jednostek 1 x na 2-3 tygodnie
- nandrolon (preparat anaboliczny) 50 mg 1 x w tygodniu domięśniowo (u chorych bez zmian kostnych) lub 2 x w tygodniu 50mg domięśniowo (u osób ze zmianami kostnymi)

#### *Leczenie niedokrwistości:*

Jeżeli stężenie Hb jest mniejsze niż 11g/dl wskazane jest zastosowanie erytropoetyny (EPO) w dawce 150 IU/kg 3 x w tygodniu podskórnie przez okres 4-6 tygodni. Schemat postępowania terapeutycznego jest następujący:

Po 2 tygodniach:

- poziom EPO endogennej poniżej 100 mU/ml i wzrost stężenia Hb o co najmniej 0,5 g/dl ⇒ kontynuacja leczenia EPO
- poziom EPO endogennej 100mU/ml lub powyżej i wzrost stężenia Hb o mniej niż 0,5 g/dl ⇒ przerwanie leczenia EPO

Po 4 tygodniach:

- wzrost stężenia Hb nie większy niż 1g/dl ⇒ zwiększenie dawki EPO do 300 IU/kg,
- wzrost stężenia Hb o przynajmniej 1g/dl ⇒ kontynuacja leczenia EPO
- wzrost stężenia Hb o 3g/dl lub więcej ⇒ wskazana redukcja dawki EPO o 25%
- stężenie Hb powyżej 14g/dl ⇒ przerwa w podawaniu EPO aż do obniżenia Hb do 12g/dl i wówczas stosowanie dawki o 25% mniejszej niż dawka początkowa.

Leczenie EPO przerywamy gdy niedokrwistość wyrówna się (tzn. stężenie Hb > 12 g/dl)

#### *Przeciwdziałanie hiperkalcemii:*

- wymuszanie diurezy przez podawanie furosemidu po uprzednim nawodnieniu 0,9% NaCl
- podawanie kortykosteroidów (deksawen 2-3 amp/dziennie *iv*)
- podawanie bisfosfonianów (klodronat 300mg dziennie *iv* w 1-godzinny wlewie przez 5 dni) lub
- podawanie kalcytoniny łososiowej 100 jednostek *sc* 1-2 x dziennie
- hemodializa

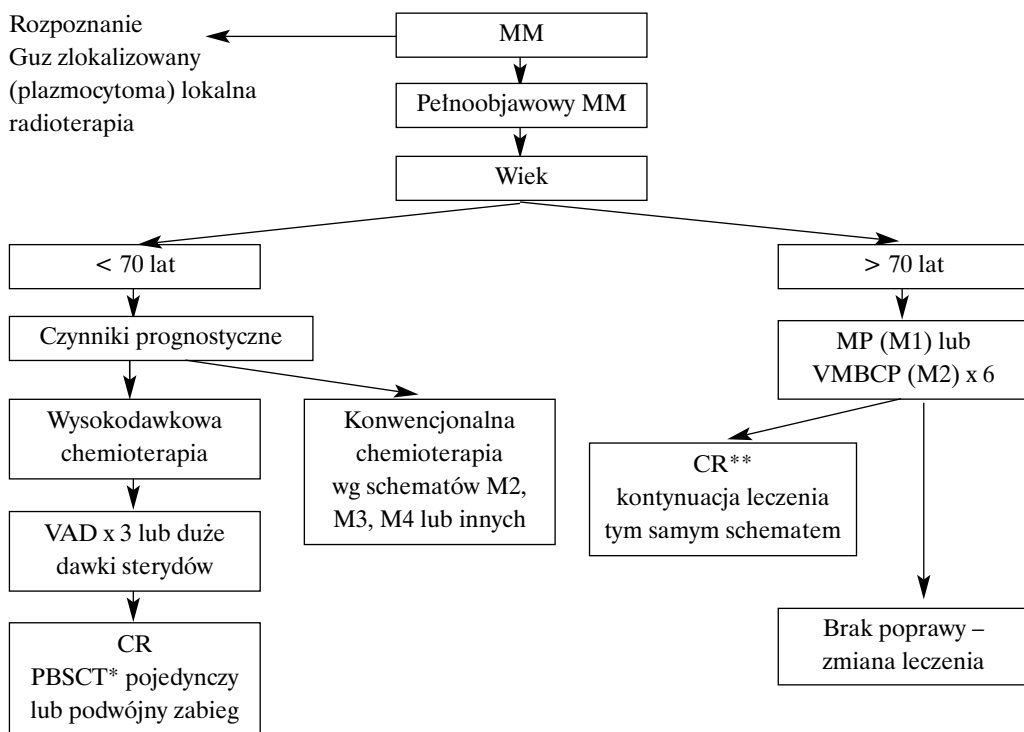
Zmniejszenie hiperproteinemii i objawów nabytej koagulopatii:

- plazmafereza powtarzana w miarę potrzeby

Radioterapia:

- ograniczone zmiany kostne → radioterapia miejscowa dawką 20-30 Gy w celu zmniejszenia bólów opornych na farmakoterapię i zabezpieczenia przed złamaniem zagrożonych odcinków kości lub w wypadku niebezpiecznego dla życia ucisku tkanek przez masy nowotworowe,
- uogólnione zmiany i bóle kostne oraz oporna na leczenie hiperkalcemia → napromienianie dawką 6-8 Gy na każdą połowę ciała w odstępach 4-6 tygodni,
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego → wskazanie do stosowania dokanałowego metotreksatu 10-15 mg i prednizolonu 25 mg 1 x w tygodniu (skuteczna jest też radioterapia)

**Rycina 1. Algorytm postępowania u chorych ze świeżo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym (MM – multiple myeloma)**



Uwaga:

\* Drugi PBSCT powinno się wykonać w odstępie 4-6 miesięcy po pierwszym zabiegu.

\*\* Leczenie powinno trwać 12-18 miesięcy i może być przerwane w stabilnej fazie „plateau”.

Leczenie konwencjonalne po ustaleniu stopnia zaawansowania i czynników prognostycznych może być kontynuowane w oddziałach wewnętrznych o drugim poziomie referencyjności.

## Piśmiennictwo

- Attal M, Harousseau JL. Standard therapy versus autologous transplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1997; 11: 133-146.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM i wsp. A prospective randomised trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-97.
- Attal M, Payen C, Facon T i wsp. Single versus double transplant in multiple myeloma: A randomized trial of the Intergroupe Francais du Myelome. *Blood* 1997; 90: 418a.
- Ballester VF, Mościński LC, Fields KK. Dexamethasone, cyclophosphamide, idarubicine and etoposide – a novel intensive induction chemotherapy for high risk myeloma patients. *Br J Hematol* 1997; 96: 746-748.
- Björkstrand B, Hagman A, Ljungman P i wsp. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma the 2000 EBMT registry update. *Bone Marrow Transpl* 2001; 27 (supl 1): 40.
- Barlogie B. Advances in therapy of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2605.
- Brinker B, Waller EK, Langston AA i wsp. Therapy with thalidomide enhances overall survival after autologous PBSCT for multiple myeloma. *Blood* 2002; 100: 178.
- Dimopoulos M, Debsalle KB, Champlin R, Alexanian R. Cyclophosphamide and etoposide therapy with GM-CSF for VAD-resistant multiple myeloma. *Br J Haematol* 1993; 83: 240-244.
- Durie BGM. Multiple myeloma. A concise review of the disease and treatment options. *Scheering-Plough International Monography* 1992.
- Fassas AB-T, Ward S, Doty R i wsp. Survival after relapse post-tandem auto-transplant in multiple myeloma patients. *Blood* 2002; 100: 379.
- Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs* 1992; 10: 239-259.
- Kraut EH i wsp. Evaluation of topotecan in resistant and relapsing myeloma, *J Clin Oncol* 1998; 16: 589-592.
- Lokhorst HM, Meuwissen OJATH, Bast EJEG, Dekker AW. VAD chemotherapy for refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 1989; 71: 25-30.
- Niesvisky R, Siegel D, Micheli J. Biology and treatment of multiple myeloma. *Blood Rev* 1993; 7: 24-33.
- Singhal S, Mehta I. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-1569.
- Sirohi B, Powles R, Mehta I i wsp. Prognostic factors at the time of single autotransplantation in 451 myeloma patients treated with 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan: results equivalent. *Blood* 2002; 100: 180.
- Vesole DH, Tricot G, Jagannath S i wsp. Autotransplantation in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88: 838-847.

# Pierwotne zwłóknienie szpiku

Andrzej Hellmann, Jan Maciej Zaucha

## Występowanie

Częstość występowania pierwotnego zwłóknienia szpiku (mielofibrozy) z towarzyszącą metaplastją szpikową ocenia się na 0,5-1,5 zachorowań na 100 000 mieszkańców. Mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 65 lat.

## Patofizjologia

Istotą choroby jest klonalny trójliniowy (granulocytarny, erytrocytarny, i megakariocytarny) rozrost komórki macierzystej układu krwiotwórczego z towarzyszącym zwłóknieniem szpiku oraz ogniskami metaplastji szpikowej stwierdzanymi głównie w śledzionie i wątrobie. W przeciwieństwie do tego towarzyszący rozrost fibroblastów jest poliklonalny, reaktywny do zmian dziejących się w komórkach krwiotwórczych. Nie stwierdzono udowodnionych czynników ryzyka występowania mielofibrozy.

## Diagnostyka

Mielofibrozę pierwotną najczęściej podejrzewa się przy stwierdzeniu splenomegalii z towarzyszącym charakterystycznym obrazem krwi obwodowej, na który składa się: obecność niedojrzałych komórek układu granulocytarnego, erytroblastów oraz lakrymocytów (erytrocytów o kształcie łez). W morfologii krwi najczęściej stwierdza się niedokrwistość (hemoglobina < 10 g/dl), liczba leukocytów może być prawidłowa, u 10% chorych stwierdza się leukocytozę lub leukopenię (< 3000/ $\mu$ l). Liczba płytek może być prawidłowa, obniżona lub podwyższona, u 10% chorych tak wysoka jak w nadpłytkowości samoistnej. W około 40-50% przypadków występuje stwardnienie kości (*osteosclerosis*).

Rozpoznanie choroby powinno być postawione przez hematologa i potwierdzone przez doświadczonego w ocenie trepanobiopsji histopatologa.

### Niezbędne badania

Minimalny zakres badań w zakresie postępowania diagnostycznego obejmuje bezwzględnie:

- wywiad ze szczególnym uwzględnieniem objawów wzmożonego katabolizmu (poty nocne, utrata masy ciała, stany podgorączkowe i uczucie zmęczenia),
- badanie przedmiotowe, w którym najczęściej stwierdza się splenomegalię czasem z towarzyszącą hepatomegalią; splenomegalii może towarzyszyć powiększenie węzłów chłonnych,
- morfologię z oceną rozmazu krwi obwodowej,
- badanie trepanobiopsyjne szpiku kostnego celem oceny stopnia zwłóknienia (badanie aspiracyjne często jest „suche”),

- badanie cytogenetyczne szpiku celem wykluczenia występowania komórek z obecnością chromosomu Philadelphia,
- badanie obecności transkryptu *bcr/abl* we krwi obwodowej lub szpiku,
- oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej granulocytów krwi obwodowej,
- ocenę aktywności LDH we krwi obwodowej.

### Kryteria diagnostyczne

#### A. Niezbędne

1. Wykazanie rozległego włóknienia szpiku w badaniu trepanobiopsyjnym
2. Wykluczenie obecności chromosomu Philadelphia w szpiku lub rearanzacji *bcr/abl* we krwi obwodowej.

#### B. Uzupełniające

1. Powiększenie śledziony
2. Anizopoikilocytoza oraz obecność lakrymocytów we krwi obwodowej
3. Obecność młodszych form szeregu granulocytarnego we krwi obwodowej (mieloblasty, promielocyty, mielocyty)
4. Obecność erytroblastów we krwi obwodowej
5. Obecność skupisk megakarioblastów i nieprawidłowych megakariocytów w szpiku
6. Cechy metaplazji szpikowej w śledzionie, wątrobie lub węzłach chłonnych.

Rozpoznanie mielofibrozy pierwotnej można postawić przy stwierdzeniu splenomegalii i spełnieniu 2 kryteriów niezbędnych  $A_1$  i  $A_2$  i jednego jakiegokolwiek kryterium uzupełniającego. W przypadku braku splenomegalii rozpoznanie można postawić przy spełnieniu dwóch kryteriów niezbędnych  $A_1$  i  $A_2$  oraz co najmniej 4 kryteriów uzupełniających.

### Rokowanie i kryteria zaawansowania choroby

Średnie przeżycie chorych od momentu rozpoznania wynosi 3,5-5,5 lat. Długość życia chorych jest jednak zróżnicowana i może u młodych chorych wynosić nawet 10 lat. Skracca się jednak przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, z których najczęściej wymienia się zaawansowany wiek chorego oraz stwierdzenie niedokrwistości ( $Hb < 10$  g/dl). Z innych czynników niekorzystnych rokowniczo wymienia się obecność objawów wzmoczonego katabolizmu, leukocytozy  $> 10\ 000/ul$ , leukopenii, zwiększonej liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej oraz trombocytopenii. Najczęstszymi przyczynami zgonu są infekcje, powikłania krwotoczno-zakrzepowe lub transformacja do ostrej białaczki.

### Różnicowanie

Mielofibrozę pierwotną szpiku należy różnicować z innymi przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi, takimi jak nadpłytkowość samoistna, czerwieńca prawdziwa oraz przewlekła białaczka szpikowa. Włóknienie szpiku może wystąpić również w zespołach mielodysplastycznych. Odrębną jednostką chorobową jest ostra mielofibroza. Włóknienie szpiku stwierdza się również w ostrej białaczce szpikowej  $M_7$  oraz zespole szarych płytek. Pierwotną mielofibrozę szpiku należy różnicować z mielofibrozą wtórną towarzyszącą chorobom zakaźnym (np. gruźlica) i metabolicznym (nad- i niedoczynność przytarczyc, niedobór witaminy D).

## Leczenie

Celem leczenia jest uzyskanie maksymalnej poprawy jakości życia, gdyż nie ma skutecznej terapii pozwalającej na pełne wyleczenie. U młodych chorych (poniżej 50. roku życia) z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi posiadających zwłaszcza dawcę rodzinnego, można rozważyć wykonanie allogenicznej transplantacji szpiku.

W leczeniu objawowym należy uwzględnić:

- w przypadku znacznej splenomegalii lekiem z wyboru jest HV w dawce 0,5-1,0 g dziennie,
- w przypadku leukopenii i trombocytopenii oraz istniejących przeciwwskazań do chemioterapii należy rozważyć stosowanie androgenów, prednizonu oraz stosować substytucyjnie preparaty krwi,
- splenektomię można rozważyć w wyjątkowych przypadkach (np. zawał śledziony lub wystąpienie nadciśnienia wrotnego); splenektomia jest obciążona dużą śmiertelnością okołozabiegową (alternatywną metodą zmniejszenia wielkości śledziony jest napromienianie, aczkolwiek po napromienianiu bezpieczne wykonanie splenektomii jest jeszcze trudniejsze),
- ze względu na brak skutecznego sposobu leczenia wskazane jest włączanie chorych do kontrolowanych prób klinicznych.

## Piśmiennictwo

- Mc Nally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U. K. *Hematol Oncol* 1997; 15: 173-189.
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1255-1265.
- Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C i wsp. The Italian Consensus Conference of Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *Br J Haematol* 1999; 104: 730-737.
- Dupriez B, Morel P, Demory JL i wsp. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88: 1013-1018.
- Cervantes F, Pereira A, Esteve J i wsp. Identification of „short-lived” and „long-lived” patients at presentation of idiopathic myelofibrosis. *Br J Haematol* 1997; 97: 635-640.
- Smith BD, Moliterno AR. Biology and management of idiopathic myelofibrosis. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 91-94.

# Nadpłytkowość samoistna

Andrzej Hellmann, Maria Bieniaszewska

## Epidemiologia

Nadpłytkowość samoistna występuje z częstością około 1,5 do 2,0 zachorowań rocznie na 100 000 mieszkańców. Częstość rozpoznań wzrosła w ostatnich latach wraz z upowszechnieniem automatycznych analizatorów hematologicznych, dokonujących jednocześnie oznaczenia liczby płytek.

## Diagnostyka

Kryteria diagnostyczne:

- 1) liczba płytek  $> 600$  G/l (kilkakrotnie potwierdzona),
- 2) hematokryt  $< 40\%$ ,
- 3) prawidłowe wartości MCV / prawidłowe zasoby żelaza w szpiku,
- 4) brak chromosomu Philadelphia lub rearanżacji *bcr/abl* oznaczanej PCR,
- 5) wykluczenie zwłóknienia szpiku w obrazie trepanobiopsji lub najwyżej w 1/3 pola widzenia cechy włóknienia; brak wyraźnego powiększenia śledziony oraz brak erytroblastów we krwi obwodowej,
- 6) wykluczenie morfologiczne i cytogenetyczne zespołu mielodysplastycznego (zwłaszcza zespołu 5q-),
- 7) wykluczenie przyczyn wtórnej nadpłytkowości (Tabela XXX)

### Tabela XXX. Przyczyny nadpłytkowości wtórnej

---

- ostra utrata krwi
  - niedobór żelaza
  - stan po splenektomii lub asplenia
  - regeneracja układu megakariocytarnego po okresie małopłytkowości
  - nowotwory
  - przewlekłe choroby zapalne (infekcyjne i nieinfekcyjne)
  - ostre choroby zapalne (infekcyjne i nieinfekcyjne)
  - po wysiłku
  - polekowe (winkrystyna, adrenalina, kwas retinowy, cytokiny)
  - hemoliza
  - nadpłytkowość rodzinna.
- 

### Minimum postępowania diagnostycznego

1. Wywiad ze szczególnym uwzględnieniem incydentów zatorowo-zakrzepowych i krwotocznych, erytromelalgii dłoni i stóp oraz czynników ryzyka miażdżycy naczyń.
  2. Badanie fizykalne ze szczególnym uwzględnieniem śledziony oraz stanu krążenia krwi w kończynach.
-

3. Badania laboratoryjne: morfologia + rozmaz, płytki, retikulocyty, poziom żelaza i ferrytyny, OB, CRP, FAG, badanie szpiku aspiracyjne + trepanobiopsja + badania cytogenetyczne + ewentualnie PCR *bcr/abl*.

## Leczenie

Celem leczenia jest sprowadzenie do minimum ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych oraz zmniejszenie do minimum możliwości transformacji w kierunku mielofibrozy lub ostrej białaczki.

W związku z powyższym postępowanie jest odmienne w zależności od określenia następujących grup ryzyka:

- Chorzy o niskim stopniu ryzyka
  - wiek < 60 lat
  - brak charakterystycznych cech wywiadu
  - liczba płytek < 1500 G/l
  - brak cech ryzyka miażdżycy
- Chorzy o wysokim stopniu ryzyka
  - wiek > 60 lat
  - obecność charakterystycznych dolegliwości
  - płytki > 1500 G/l

W przypadku stwierdzenia liczby płytek > 2 000 G/l konieczne jest rozważenie tromboferezy leczniczej ze względu na duże zagrożenie powikłaniami krwotocznymi.

### Leczenie chorych o wysokim stopniu ryzyka

Polega na stosowaniu HU w dawce 0,5-3,0 dziennie, a następnie ustaleniu dawki podtrzymującej w celu utrzymania liczby płytek krwi w granicach 400-600 G/l. Inną możliwością jest stosowanie anagrelidu w dawce 1,5-2 mg dziennie pod kontrolą morfologii krwi wykonywanej przynajmniej 1 raz w tygodniu w początkowej fazie leczenia. Leczenie anagrelidem należy rozważyć szczególnie u chorych młodych (poniżej 40. roku życia) ze względu na mniejsze ryzyko wywołania transformacji blastycznej. Lek należy stosować ostrożnie u chorych z chorobami serca (u tych chorych dawka początkowa anagrelidu winna być niższa – 0,5-1 mg dziennie).

INF $\alpha$  w dawce 3-5 milionów jednostek *sc* codziennie lub co drugi dzień pozostaje lekiem z wyboru u kobiet w ciąży.

W przypadku występowania erytromelalgii poprawę przynosi włączenie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Należy jednak pamiętać, że lek ten może zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych, szczególnie u chorych z wysokimi wartościami płytek. Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u chorych z liczbą płytek przekraczającą 1500 G/l.

### Leczenie chorych o niskim stopniu ryzyka

Chorzy z tej grupy mogą być pozostawieni bez leczenia i objęci pod ścisłą kontrolą hematologiczną.

## **Piśmiennictwo**

- Harrison CN. Current trends in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2002; 117: 796-808.
- Hellmann A, Bieniaszewska M. Nadplytkowość samoistna. *Postępy Nauk Medycznych* 2000; 13: 68-71.
- Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A i wsp. No treatment For low-risk thrombocythaemia: result from prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103: 772-777.