

JAKÁ JE OPTIMÁLNÍ TERAPIE MLADŠÍCH NEMOCNÝCH S AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIÍ?

WHAT IS THE OPTIMAL THERAPY FOR YOUNGER PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA?

J. MAYER

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Akutní myeloidní leukémie je stále nesmírně závažné onkologické onemocnění, vyžadující neodkladné řešení na specializovaném pracovišti. Neléčená nebo nedostatečně léčená vede v krátké době ke smrti pacienta. V posledních 10 letech bylo dosaženo značného pokroku, takže je dnes možné vyléčit kolem 50 % nemocných. Dnešní moderní terapie akutní myeloidní leukémie je ale velmi razantní, náročná jak pro nemocného, tak pro ošetřující personál, a tak i finančně. Léčba začíná tzv. léčbou indukční, mající za cíl navodit hematologickou remisi. Používá se zde především cytosin arabinosid, antracykliny a etoposid. Bývá provázána řadou komplikací. Následuje postremisní terapie, která může mít řadu forem a některé se navzájem mohou kombinovat. Nejčastěji je intenzivní konsolidace chemoterapií nebo autologní či alogenní transplantace krevtvočných buněk. V práci jsou všechny tyto postupy velmi podrobně rozebrány. Je diskutováno i použití růstových faktorů a význam prognostických faktorů.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukémie, transplantace kostní dřeně

Abstract: Acute myeloid leukemia is still an extremely serious oncological disease that needs prompt treatment at a specialized department. Untreated or insufficiently treated disease leads unavoidably to the patient's death. In the last 10 years, great progress has been achieved, and today it is possible to cure about 50 percent of patients. Modern therapy of acute myeloid leukemia is, however, very aggressive and it brings many complications to the patients as well as to the staff. It is also very expensive. The therapy starts as the induction treatment in order to achieve hematological remission. Cytarabine, anthracyclines, and etoposide are the drugs mostly used. Then, postremission therapy is administered. There are several ways how to perform it and a combination of some procedures is possible. Intensive consolidation using chemotherapy, autologous or allogenic hematopoietic stem cell transplantation is used most frequently. In this review, all these procedures are extensively discussed. The role of hematopoietic growth factors and the importance of prognostic factors is also mentioned.

Key words: acute myeloid leukemia, bone marrow transplantation

Úvod

Akutní myeloidní leukémie (AML) představují skupinu velmi závažných onemocnění. Slovo **akutní** vyznačuje, že jde o onemocnění s prudkým nástupem, velmi často u osob bez jakékoliv známé hematologické choroby v předchorobí. První příznaky onemocnění se objevují zpravidla několik týdnů před zjištěním diagnózy (12). Dále termín akutní vyjadřuje průběh onemocnění. Neléčená nebo nedostatečně léčená choroba nemocného nemilosrdně zahubí většinou během několika týdnů. To je patrné z více starších prací, hodnotících přežití takových nemocných. (12) Boggs et al. udávají medián přežití mezi 2–3 měsíci a podobná data uvádí i Koza et al. (46). Vzhledem k agresivitě tohoto onemocnění představují AML urgentní onkologickou záležitost, vyžadující okamžitou intenzivní léčbu na specializovaném pracovišti. Dnešní moderní terapie AML je velmi razantní a náročná jak pro nemocného, tak pro ošetřující personál a tak i finančně. Patří mezi nejnáročnější onkologické postupy vůbec. Dnešní snažení je však také korunováno úspěchy a je možné říci, že desítky procent nemocných mohou být vyléčeny. Prognóza starších nemocných (nad 50 až 60 let) však zatím i nadále zůstává vážná a léčebné výsledky zdaleka nejsou tak dobré jako u nemocných mladších.

Cesta k dnešnímu stavu poznání nebyla jednoduchá. Pravděpodobně nebude na škodu, budou-li velmi stručně připomenuta některá starší základní historická data. Těžiště práce bude potom v rozboru novějších velkých studií, porovnávajících různé léčebné postupy navzájem u nemocných s nově zjištěnou AML. Jiné aspekty problematiky AML, jako je epidemiologie, etiopatogeneza, diagnostika a podpůrná terapie, podrobněji rozebrány nejsou, neboť jde o samostatná a rozsáhlá témata vyžadující vlastní zpracování. Také problematika akutní promyelo-

cytární leukémie nebude podrobněji rozebírána, neboť po objevu významu kyseliny transretinové se strategie její moderní léčby výrazně odlišuje od ostatních typů AML. Tato práce je zaměřena na postupy ověřené většími randomizovanými studiemi a má poskytnout základní přehled dnešních znalostí potřebných pro rozhodnutí o terapii konkrétního nemocného.

Historický přehled

Historie objevu AML a vývoj terapie AML jsou nesmírně zajímavé, ale i poučné. Ukazují nám totiž směry dalšího vývoje této problematiky. Velmi přehledně to popisuje například Henderson (41). Jeho text je živý a poutavý, neboť tento autor byl během svého odborného života svědkem většiny převratných objevů v této oblasti. Nejdůležitější fáze vývoje názorů na AML jsou uvedeny v tabulce č. 1 (podle 41).

Indukční léčba AML

Současná strategie léčby AML je založena na úvodní tzv. indukční léčbě a na léčbě postremisní. **Indukční léčba (induction therapy)** má za cíl navodit kompletní hematologickou remisi onemocnění, **léčba postremisní (postremission therapy)** potom zlikvidovat zbytkovou chorobu a zabránit relapsu a tedy nemocné definitivně vyléčit. Postremisní terapie může obnášet tzv. **konsolidaci remise (consolidation therapy)** konvenční chemoterapií nebo vysokodávkovanou chemoterapií s následným podáním autologních či alogenních krevtvočných buněk (autologní či alogenní transplantace). Tím se léčba nemocného ukončí. Součástí postremisní terapie může ale být i déletrvající cytostatická udržovací terapie, zpravidla nízkými dávkami cytostatik (maintenance therapy). Během celé léčby je nutné velmi šetrně balancovat mezi dvěma nebezpečími:

Tabulka 1. Objev akutní myeloidní leukémie a historický přehled vývoje její terapie.

Objev a rok objevu	Poznámka
Velpeau, 1827, asi první popis onemocnění, které mohlo být leukémií.	
Donné, polovina 19. století. Preciznější popisy onemocnění, které byly asi leukémiemi.	Na jeho pracovišti v Paříži s dr. Benetem popsali nemocné s nahromaděním bílých krvinek v krvi. Domnívali se, že jde o hnis, ale podivovali se, že žádné hnisavé ložisko nebylo nalezeno.
Virchow, 1845, 1846, 1847. Popisy nemocných s onemocněními, která byly leukémiemi. 1847 jím poprvé použit termín leukémie.	Virchow poprvé správně charakterizoval, že nejde o hnisání, ale samostatné onemocnění.
Friedreich, 1857. Rozdělení akutních a chronických leukémií.	
Neumann, 1868. Použit termín myelogenní leukémie.	
Lissauer, 1865, zavedení arzénu do terapie leukémií.	
Začátek 20. Století. Zavedení radioterapie do léčby leukémií.	Léčba leukémií je nicméně dlouhá desetiletí zcela neuspokojivá.
1. a 2. světová válka, náhodné zjištění cytostatických účinků hořčičného bojového plynu.	Krumbhaar a Krumbhaar, 1919, popis těžkých změn v kostní dřeni po použití válečného hořčičného plynu (mustard gas). Při vyšetřování havárie lodi vezoucí tento plyn za 2. světové války bylo zjištěno, že plyn těžce poškozuje kostní dřeň a lymfatické uzliny. Podnítilo to studie na zvířatech a konečně i klinické zkoušení.
Goodman et al., 1946, první podání chemoterapie v léčbě leukémií (nitrogen mustard).	Léčba nebyla úspěšná, nicméně podnícen další intenzivní výzkum cytostatik.
Faber et al., 1948. První použití antifolátů (aminopterin) u leukémií. Překvapivé, ale bohužel jen krátkodobé výsledky.	Cesta k tomuto nebyla jednoduchá. Ehrlich formuloval, že syntetická barviva mohou mít antimikrobiální účinky. Objev salvarsanu. Objev sulfonamidů. Formulace, že některé látky zasahují do normálních metabolismických reakcí. Objev kyseliny listové, zjištění její důležitosti pro hemopoezu a syntéza antifolátů.
50. léta 20. století. Objev dalších alkylačních cytostatik – busulfan, chlornambucil, cyklofosfamid. Objev dalších antimetabolitů – merkaptopurin a thioguanin.	
60. léta 20. století, objev cytosinarabinosidu, antracyklinů.	
70. léta a až dosud. Dramatické změny. 1976, Bennett et al., FAB klasifikace leukémií. Kombinovaná chemoterapie, postremisní terapie, alogenní a autologní transplantace kostní dřeně. Podpůrná terapie, trombo-koncentráty, léčba febrilní neutropenie a mykotických infekcí. Dále bouřlivý rozvoj imunologických technik, cytogenetiky, molekulární biologie.	Důležitá fakta týkající se léčby jsou blíže rozebrána ve vlastním článku.

málo intenzivní terapie sice nemá tolik vedlejších efektů, ale je také méně účinná a ve svém důsledku vede k nižšímu procentu vyléčených; intenzivnější terapie s sebou zase nese riziko závažných vedlejších účinků a úmrtí nemocného na komplikace terapie. V současné době jsou sice tyto výše uvedené zásady léčby AML známy, ale o konkrétním provedení této léčby se neustále vedou spory. Řada nemocných je proto stále zařazována do různých studií a léčebných protokolů, ale i přes intenzivní klinický výzkum zůstává mnoho nejasností. Klasickým indukčním schématem je podání daunorubicinu a cytosinarabinosidu (ara-C). Ara-C je dodnes v léčbě AML zcela klíčový lék. Další častěji zkoumané látky v indukční léčbě nově zjištěných nemocných (ne tedy v relapsu choroby) jsou idarubicin, mitoxantron a etoposid. S těmito léky bylo provedeno více studií, z nichž některé byly rozsáhlé a randomizované.

Cytosinarabinosid

Ara-C se v indukční léčbě ukázal ve velké randomizované studii 352 nemocných účinnější při **kontinuálním iv. podání** než při bolusovém podání iv. dvakrát denně (65). Celkem byly testovány čtyři indukční režimy: ara-C byl podáván 5 nebo 7 dnů v kontinuální iv. infúzi nebo iv. dvakrát denně a daunorubicin jako iv. injekce po dobu dvou nebo tří po sobě jdoucích dnů. Režim nazvaný „7 a 3“ (a označovaný také „3+7“ či „7+3“) se ukázal jako nejúčinnější; ara-C byl podáván jako kontinuální iv. infúze v dávce 100 mg/m² denně dny 1-7 a daunorubicin v dávce 45 mg/m² denně dny 1-3. Režim vedl k 59 % kompletních remisí (CR, complete remission) u nemocných

mladších 60 let, 13 % nemocných dosáhlo parciální remise, 8 % na léčbu neodpovídalo a 20 % během indukční terapie zemřelo. Výsledky této studie z roku 1981 vedly k rozšíření tohoto režimu „7 a 3“ jako „zlatého standardu“ pro indukční léčbu AML. Ara-C je sice možné podávat také sc., nicméně v indukční léčbě se většinou používá výše uvedené schéma kontinuální iv. infúze (70).

Byla snaha zvýšit účinnost indukčního režimu **úpravou dávků ara-C**. Její zdvojnásobení ani prodloužení podávání na 10 dnů však k jednoznačně lepším výsledkům nevedlo (25, 64). Podávání dávky 200 mg/m² místo 100 mg/m² vedlo sice k o něco vyššímu počtu kompletních remisí u mladších nemocných, ale jen na hranici statistické significance (25). Ani podávání vysokých dávek ara-C během indukční léčby nevedlo k zásadně lepším výsledkům a toxicita této léčby se zvyšovala (8, 9, 77).

Také **přidání thioguaninu** ke standardnímu režimu „7 a 3“ nevedlo k zásadnímu zlepšení tohoto režimu, jak ukázaly výsledky velké randomizované studie (64). Nižší dávkování léků než v běžném „7 a 3“ režimu je ale zřejmě nedostatečné. Ukázala to rozsáhlá britská studie, srovnávající režim DAT 1+5 (daunorubicin 1 den, ara-C a thioguanin 5 dnů) ve srovnání s režimem DAT 3+10 (66).

Antracykliny

Daunorubicin byl první antracyklin zkoušený u nemocných s AML (70). Adriamycin má o něco nižší účinnost a větší tendenci způsobovat mukozitidu. U mladších nemocných se daunorubicin v dávce 45 mg/m²/den po dobu 3 dnů spolu s ara-C

ukázal lepší než daunorubicin v dávce 30 mg/m²/den nebo adriamycin v dávce 30 mg/m²/den (81). Jiné antracykliny, jako aklarubicin a epidoxorubicin, mají asi podobnou účinnost jako daunorubicin (70). Podle výsledků některých studií se zdá, že větší účinnost má **idarubicin** (6, 76, 80). Potvrdily se tak teoretické předpoklady, neboť idarubicin je více lipofilní, lépe proniká do buněk a má delší plazmatický poločas. Berman et al. (6) srovnávali idarubicin (12 mg/m² denně 3 dny) s ara-C (200 mg/m² denně 5 dnů) a daunorubicin (50 mg/m² denně po 3 dny) s ara-C u celkem 120 nemocných mladších 60 let. Nemocní léčení idarubicinem dosáhli CR v 80 % (oproti 58 %), a 75 % z těch, kteří dosáhli CR, jí dosáhli již po první kúře indukční terapie (oproti 49 %). Toxicita obou režimů byla srovnatelná. Podobné výsledky dosáhli i Vogler et al. (76). Naproti tomu Wiernik et al. (80) k takovým jednoznačným závěrům nedošli. Wheatley (78) provedl metaanalýzu všech studií srovnávajících idarubicin s jiným antracyklinem (6krát daunorubicin, jedenkrát doxorubicin a jedenkrát zorubicin) u 1661 nemocných různých věkových skupin. Antracyklin byl vždy podáván spolu s ara-C. Procento CR bylo vyšší u nemocných léčených idarubicinem (68 % oproti 58 %) se statisticky ne zcela nesignifikantní tendencí ke snižování tohoto rozdílu v účinnosti s narůstajícím věkem nemocných. Podle výsledků francouzské studie byly stejné výsledky indukčního režimu idarubicin a ara-C v konvenčních dávkách jako rubidazonu a stejné dávky ara-C (37).

Mitoxantron

Pro indukční terapii byl testován v řadě studií i **mitoxantron**. Arlin et al. (2) srovnávali u 200 nemocných s AML režim „7 a 3“ s mitoxantronem (12 mg/m² denně 3 dny) podáváním s ara-C. Padesát procent nemocných bylo starších 60 let. Nemocní léčení mitoxantronem dosáhli CR v 63 % (oproti 53 %), což nebylo statisticky signifikantní. Z nemocných mladších 60 let dosáhlo CR 80 % nemocných léčených mitoxantronem a 69 % nemocných léčených daunorubicinem. Mitoxantron vedl k rychlejšímu navození remise, častěji již po první indukční terapii. Toxicita obou režimů byla srovnatelná. Wheatley (78) provedl metaanalýzu všech studií srovnávajících mitoxantron s daunorubicinem u 1020 nemocných různých věkových skupin. Mitoxantron i daunorubicin byly vždy podávány spolu s ara-C. Procento CR bylo vyšší u nemocných léčených mitoxantronem (57 % oproti 50 %).

Etoposid

Přidání **etoposidu** v dávce 75 mg/m² a den po dobu 7 dnů ke standardnímu režimu „7 a 3“ bylo testováno v randomizované studii u 264 nemocných oproti režimu „7 a 3“ bez etoposidu (7). Nemocní, kteří dosáhli remise, dostali dvě kúry konzolidační chemoterapie ve stejném složení cytostatik, jako při indukční léčbě, ale v nižších dávkách. Procento dosažení CR se mezi oběma rameny nelišilo (56 % oproti 59 %). Přidání etoposidu však signifikantně prodloužilo trvání CR. Celkové přežití se však mezi oběma rameny nelišilo. U mladších nemocných, pod 55 let, došlo ale nejen k signifikantnímu prodloužení remise, ale i k prodloužení celkového přežití. U starších nemocných byl etoposid daleko více toxický a bez jednoznačného klinického benefitu.

Hann et al. (36) referují o rozsáhlé studii (britská MRC AML 10 trial), v níž bylo 929 nemocných randomizováno pro indukční režim DAT (daunorubicin, ara-C a thioguanin) a 928 pro režim ADE (ara-C, daunorubicin, etoposid). Ani při velmi pečlivém hodnocení se nezdálo, že by jeden režim měl nějaké jednoznačné výhody před druhým.

Další možnosti

Stále jsou hledány **nové cesty**, jak zlepšit výsledky indukční léčby mladších nemocných s nově diagnostikovanou AML. V současné době jde spíše o nalezení optimální kombinace a dávek léků, jejichž účinnost v této indikaci je již známa, než

o zcela zásadní průlom pomocí nějaké nové technologie. Podívejme se tedy na některé tyto nové postupy blíže. Castaigne et al. (21) srovnávali režim „3+7“ (ale s dávkami daunorubicinu 80 mg/m²/den a ara-C 200 mg/m²/den) s režimem dvojité indukce a s režimem sekvenční indukce. Dvojitá indukce spočívala v podání režimu „3+7“ a v podání mitoxantronu a středně dávkovaného ara-C počínaje 20. dnem léčby. Sekvenční indukce znamenala podání daunorubicinu a ara-C a podání mitoxantronu a středně dávkovaného ara-C počínaje 8. dnem léčby. Celkem bylo léčeno 307 nemocných. Konzolidace konvenční chemoterapií byla stejná u všech nemocných. Třileté přežívání bez příznaků onemocnění bylo signifikantně rozdílné mezi všemi třemi léčenými skupinami, s nejlepšími výsledky při podání sekvenčním.

Dalším nověji zkoušeným režimem, do nějž se vkládají velké naděje, je **režim ICE** (idarubicin, cytosinarabinosid a etoposid). Velmi precizní přehled na toto téma publikovali Bassan a Barburi (5). Existují různá dávkování použitých cytostatik. Dávka idarubicinu kolísá od 5 do 12 mg/m²/den po dobu 3-5 dnů, ara-C od 100 mg/m² do 4 g denně po dobu 5-10 dnů a etoposidu od 75 do 150 mg/m²/den po dobu 3-7 dnů. Konstrukce tohoto režimu je zřejmá a vyplývá z výše uvedených dat: ara-C je standardní, velmi účinný a nepostradatelný lék v terapii AML, idarubicin se jeví jako účinnější než daunorubicin a přidání etoposidu do indukční terapie by mohlo mít také význam pro zlepšení celkových výsledků. ICE však dosud nebyl srovnáván s režimem „7 a 3“ nebo s režimem „7 a 3“ plus etoposid, takže nelze jednoznačně stanovit, je-li skutečně lepší.

Využití hemopoetických růstových faktorů v indukční léčbě

Využití **růstových faktorů G-CSF a GM-CSF** v léčbě AML představuje dodnes velmi kontroverzní problematiku, přestože nyní již existuje značný počet velkých studií. Některé studie byly ale provedeny jen u starších nemocných a těmi se zde nebudeme speciálně zabývat. Je jednoznačně zjištěno, že **růstové faktory mohou potencovat růst leukemických buněk**. Prokázali to například Baer et al. (4) při podání G-CSF dosud neléčeným nemocným s AML. Na druhé straně, podání růstových faktorů by mohlo leukemické buňky „zcitlivět“ k následně podané chemoterapii, a nebo by podání růstových faktorů po chemoterapii mohlo příznivě **ovlivnit dřevový útlum**, který po ní nastává. Proto byla zkoušena různá schémata podávání (před chemoterapií, během ní a po ní) různých růstových faktorů (G-CSF a GM-CSF). Výsledky jsou ale velmi protichůdné. Bylo publikováno snížení (83), neovlivnění (39) i zvýšení procenta navození CR (47), neovlivnění výskytu infekcí (47), zkrácení trvání neutropenie, horečky, podávání antibiotik, délky hospitalizace (40) i zlevnění indukční terapie (50). Bohužel, **žádná studie neprokázala snížení mortality a zvýšení přežívání nemocných**. Zdá se tedy, že růstové faktory lze u pacientů s AML použít, a to nejen během indukce, ale i během postremisní terapie (40, 63). Nepochybně však jejich **použití u mladších nemocných s nově diagnostikovanou AML není standardním postupem**. Závěry přehledných referátů v renomovaných časopisech hovoří, že růstové faktory by mohly být selektivně použity, ale že jsou nutné další studie, sledující také farmakoekonomiku (42), nebo že růstové faktory by se u nemocných s AML neměly používat mimo seriózní kontrolované studie (22).

Selhání indukční léčby

Prognóza nemocných, kteří nedosáhnou po indukční léčbě CR, je velmi vážná. Stav je možné se pokusit ovlivnit některým ze záchranných režimů, kterých je celá řada (70). Ve studii, detailně analyzující 218 takových nemocných, byla odpověď na další intenzivní chemoterapii u 34 % nemocných 48). Někteří nemocní ale nebyli schopni takovou záchrannou chemoterapii již dále podstoupit. Režimy obsahující vysokodávkovaný ara-C byly účinnější než ty, které jej neobsahovaly. Medián přeži-

tí všech nemocných byl pouze 7,3 měsíce. Dosažení CR bylo vysoce signifikantní pro navození výrazně delšího přežití. Někteří nemocní podstoupili transplantaci kostní dřeně, ale 59 % jich zemřelo během prvního roku po výkonu, hlavně na relaps onemocnění. Transplantovaní ale měli celkově lepší prognózu než ti, kteří tento výkon nepodstoupili, a alogenní transplantace se jevila jako výrazně efektivnější. Dnes se v záchranných režimech zkouší amsakrin, fludarabin, platinová cytostatika (53) a léky k překonání lékové rezistence nádorových buněk. Ani výsledky těchto moderních postupů nejsou jednoznačné a vyžadují další hodnocení.

Velmi jednoduše shrnuto lze říci, že výsledky indukční léčby AML se v posledních 30 letech výrazně zlepšily. Stále však asi jedna třetina nemocných zemře bez dosažení remise. Z těchto nemocných je asi třetina s jednoznačně rezistentním onemocněním a zbývající dvě třetiny zahynou na příčiny spjaté s léčbou, často na infekce, ještě před dosažením remise (70).

Postremisní terapie AML

Jakmile bylo možné navodit kompletní remisi u dostatečného počtu nemocných, vznikla otázka, jak tuto remisi udržet. Záhy se totiž ukázalo, že u nemocných, u nichž není po navození remise nějakým způsobem pokračováno v terapii, nemoc rychle relabuje (15, 18, 26). V průběhu zkoumání, jaká postremisní terapie je optimální, se ukázalo, že je možné použít řadu postupů:

1. chemoterapii v konvenčním dávkování, za použití stejných nebo jiných cytostatik, jaká byla použita pro indukční léčbu,
2. udržovací chemoterapii,
3. intenzivní chemoterapii, zpravidla za použití vysokých dávek ara-C,
4. vysokodávkovanou chemoterapii s podporou autologními krvetvornými buňkami,
5. vysokodávkovanou chemoterapii s podporou alogenními krvetvornými buňkami,
6. imunoterapii (interleukin 2, podávání dárcovských lymfocytů v případě relapsu po alogenní transplantaci a nemyeloablativní alogenní transplantace).

Jednotlivé postupy se mohou dále i navzájem kombinovat, například vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kostní dřeně může předcházet intenzivní konsolidační léčba s použitím vysokodávkovaného ara-C. Problematice postremisní terapie AML bylo věnováno nesčíslné množství publikací. Na tomto místě bude snaha popsat hlavní principy a současné trendy. Velmi cenné jsou rozsáhlé studie z poslední doby, srovnávající několik moderních postupů navzájem. Tyto práce budou rozebrány podrobněji.

Konsolidační terapie konvenčními dávkami cytostatik a udržovací léčba

Data z mnoha starších studií ukázala, že jestliže byla po navození CR podána málo intenzivní konsolidační terapie a na ni navazovala terapie udržovací, bylo možné dosáhnout asi u 20 % nemocných dlouhodobého přežívání a snad i vyléčení (přehled viz 70). Udržovací léčba, byť málo intenzivní, nebyla prosta vedlejších účinků, ale přes její podávání u většiny nemocných došlo k relapsu choroby.

V mnohých studiích byly pro konsolidaci použity podobné léky, jako pro indukční terapii, ale v nižším dávkování. Přehled dat z několika takových studií je uveden v tabulce č. 2. Tyto studie již byly zmíněny v odstavci o indukční terapii. Dlouhodobá udržovací terapie nízkými dávkami cytostatik je nyní již u mladších nemocných většinou opuštěna. Tomuto tématu se věnovalo několik studií. Jejich porovnání a provedení jednoznačného závěru je ale obtížné, neboť studie se svým provedením lišily. Preisler et al. (64) randomizovali nemocné, kteří se po indukční léčbě dostali do kompletní remise, do dvou skupin: udržovací léčba v trvání 8 měsíců nebo 3 roky. Prognóza nemocných se mezi oběma skupinami neli-

Tabulka 2.

Osud nemocných s AML po konsolidaci konvenční chemoterapií v běžném dávkování.

Autor, rok studie	Indukce	Konsolidace	Medián trvání CR	Medián přežití
Bishop et al., 1990	Daunorubicin a ara-C versus daunorubicin, ara-C a etoposid	Totéž v nižším dávkování, celkem dvakrát, poté udržovací terapie	Nemocní pod 55 let věku: 12 měsíců oproti 27 měsícům	Nemocní pod 55 let věku: 9 měsíců oproti 17 měsícům ¹
Bishop et al., 1996	Daunorubicin etoposid, ara-C versus daunorubicin, etoposid, ara-C ve vysokých dávkách	Daunorubicin, etoposid, ara-C v nízkých dávkách celkem dvakrát, poté udržovací terapie	12 měsíců oproti 45 měsícům	17 měsíců oproti 19 měsícům ¹
Wiernik et al., 1992	Daunorubicin a ara-C versus idarubicin a ara-C	Totéž v nižším dávkování, celkem dvakrát	Neuvedeno	Nemocní pod 60 let věku: 10,7 měsíců oproti 16,5 měsícům
Vogler et al., 1992	Daunorubicin a ara-C versus idarubicin a ara-C	Totéž v nižším dávkování plus thioguanin, celkem třikrát	Neuvedeno	Nemocní pod 50 let věku: 12,6 měsíců oproti 17 měsícům
Artien et al., 1990	Daunorubicin a ara-C oproti mitoxantronu a ara-C	Totéž v nižším dávkování, celkem dvakrát	Nemocní pod 60 let věku: 6,3 měsíců oproti 7,7 měsícům	Nemocní pod 60 let věku: 12,6 měsíců oproti 14,8 měsícům

¹ Trvání remise počítáno jen u nemocných, u nichž byla remise navozena, a to od data dosažení remise. Celkové přežití bylo počítáno od randomizace, tedy od zahájení terapie. Vzhledem k tomu, že během indukční terapie řada nemocných zemřela, je medián přežití kratší, než medián trvání kompletní remise.

šila. Italská kooperativní skupina GIMEMA provedla studii, v níž byli nemocní po indukční léčbě a čtyřech konsolidačních chemoterapiích obsahujících konvenčně dávkovaný ara-C randomizováni do tří skupin: ukončení léčby, udržovací terapie a intenzivnější postkonsolidační terapie. Mezi těmito třemi skupinami nemocných nebyly rozdíly v přežití nebo v přežití bez známek onemocnění (51). V rozsáhlé britské studii (96) byli nemocní po indukční léčbě a po 4 konsolidačních chemoterapiích v konvenčním dávkování randomizováni mezi možnostmi další udržovací terapie nebo ukončení léčby. Mezi oběma těmito rameny studie nebyl žádný rozdíl v přežití. Pouze se zdálo, že udržovací terapie ze začátku pozdržela nástup relapsů. Podle německé studie (15) by se mohlo zdát, že udržovací terapie má svůj jistý význam. Nicméně je namítáno, že nemocní, kteří udržovací terapii nedostávali, byli léčeni konsolidací jen velmi malou intenzitou (51). Udržovací terapie byla doposud spíše zkoušena u nemocných, kteří byli léčeni konvenčními dávkami cytostatik. Nebyla hodnocena u pacientů, kteří byli léčeni vysokými dávkami ara-C nebo autologní transplantací kostní dřeně.

Studie hodnotící osud nemocných po podání postremisní chemoterapie (bez použití transplantace) je nutné hodnotit opatrně. Dat, uvažujících hodnocení po dostatečně dlouhé době, je málo. Appelbaum a Kopecky (1) hodnotili přežívání pacientů zařazených do tří rozsáhlých SWOG (Southwest Oncology Group) po 8 letech. Pro nemocné mladší 50 let celkové přežívání kolísalo od 14 % do 24 %. Přežívání bez příznaků onemocnění u těchto mladších nemocných, kteří dosáhli navození CR, bylo v rozmezí od 17 do 28 %. Většina relapsů choroby nastala do 3 let, nicméně objevovaly se i relapsy po 5 i více letech. Autoři konstatují, že přes mírný pokrok jsou výsledky samotné chemoterapie skličující.

Intenzivnější konsolidace – lepší léčebné výsledky?

Z výše uvedeného je zřejmé, že po navození remise je nutná další postremisní terapie. Konvenční postremisní chemoterapii již asi nemá smysl dále prodlužovat dlouhodobou udržovací terapií. Zásadní zůstává vysoké procento relapsů. Proto

se nabízí **použití daleko intenzivnější konsolidace po navození kompletní remise onemocnění**. Po předchozích příznivých zprávách byl tento postup testován v řadě rozsáhlých randomizovaných studií.

Cassileth et al. (19) randomizovali nemocné s AML do 65 let věku do tří ramen postremisní terapie: po navození remise byla buďto podávána udržovací terapie po dobu 2 let, nebo jedna dávka velmi intenzivní konsolidace, nebo byla u nemocných mladších 41 let, kteří měli HLA identického sourozence, provedena alogenní transplantace kostní dřeně (alogenní transplantaci bude v tomto přehledu věnována speciální část, viz níže). Původně byla studie randomizována do 4 ramen, čtvrté rameno znamenalo nepodávat po navození CR žádnou další terapii. Pro velmi nepříznivý průběh onemocnění s rychlými relapsy u těchto pacientů ponechaných bez další léčby bylo od tohoto postupu dále upuštěno (tyto výsledky již byly zmíněny výše, (18)). Intenzivní konsolidace znamenala podání: ara-C 3g/m² iv. během 1 hodiny po 12 hodinách, celkem 12 dávek, dny 1-6 a amsakrin 100 mg/m²/den iv. dny 7-9. Pro nemocné mladší 60 let studie ukázala lepší přežívání nemocných bez příznaků onemocnění (28 %) i lepší celkové přežívání ve 4 letech (37 %) pro ty, kteří byli léčeni intenzivní konsolidací ve srovnání s udržovací léčbou (15 % a 27 %). Udržovací terapie byla spjata s malou toxicitou (gastrointestinální, myelosuprese, hepatotoxicita). Naopak intenzivní konsolidace vedla k výrazné myelosupresi, leukopenii spojené se závažnými infekcemi, trombocytopenii spojené s krvácením, hepatotoxicitě a gastrointestinální a cerebelární toxicitě. Mortalita byla u nemocných pod 60 let 13 %.

Mayer et al. (59) provedli rozsáhlou studii, v níž sledovali vliv intenzity konsolidační terapie na osud nemocných po indukční léčbě AML protokolem daunorubicin a ara-C. Srovnávány byly 3 intenzity konsolidace: ara-C 100 mg/m²/den 5 dnů, 400 mg/m²/den 5 dnů nebo 3 g/m² celkem 6 dávek. Tato konsolidační terapie byla podána celkem čtyřikrát. U nemocných starších 60 let se neobjevily rozdíly mezi jednotlivými různě intenzivně léčenými skupinami nemocných a jejich prognóza byla velmi vážná. Vysoké dávky ara-C byly také těmito nemocnými špatně tolerovány. Naopak, u mladších nemocných bylo patrné, že vyšší intenzita konsolidace zabezpečovala vyšší pravděpodobnost přežití bez příznaků onemocnění, která činila u nejintenzivněji léčené skupiny 44 % ve 4 letech. Podobně to platilo pro celkové přežití, které dosahovalo u mladších nemocných s nejintenzivnější konsolidací 52 %. Také u těchto mladších nemocných se vyskytovaly toxické vedlejší účinky a plnou nejvyšší dávku ara-C bylo možné nakonec podat jen 62 % pacientů.

Tyto výsledky jsou velmi nadějné. Ukazují, že **intenzivní konsolidace správně vybalancované intenzity má zásadní význam pro osud nemocných**. Nabízí se však samozřejmě otázka, která konsolidace je nejlepší. Na tuto otázku není jednoduché odpovědět bez rozsáhlých randomizovaných studií. Situace je dále komplikována tím, že intenzivní chemoterapie není jediná možnost, jak provést intenzivní konsolidaci. Dalšími možnostmi jsou vysokodávková chemoterapie s následným podáním krvetvorných buněk, ať již autologních, nebo alogenních.

Role růstových faktorů byla poměrně intenzivně studována v případě indukční léčby, ale jejich role je daleko méně známa v případě intenzivní konsolidační terapie. Harousseau et al. (38) se ve své studii zabývali touto otázkou a zjistili, že G-CSF podaný po intenzivní konsolidační terapii zkracuje trvání neutropenie (po vysokodávkovém ara-C s mitoxantronem i po amsakrinu s etoposidem) a může zkrátit hospitalizaci (po amsakrinu s etoposidem). Nebyly však nalezeny signifikantní rozdíly s počtu septických epizod, délce podávání iv. antibiotik ani v přežívání nebo frekvenci relapsů.

Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk

Další zvyšování intenzity konsolidace již vyžaduje podání krvetvorných buněk. Po velmi intenzivní konsolidaci by totiž

došlo k závažnému útlumu kostní dřeně, který by byl provázen fatálními komplikacemi. Řadu informací ohledně vysokodávkové chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk jsme již publikovali (54, 55, 56, 57, 58). Obě metody začaly být v léčbě nemocných s AML více uplatňovány od 70. let a od té doby bylo dosaženo značného pokroku. Zprvu byly indikovány jako metody experimentální u nemocných s velmi špatnou prognózou, ale se zlepšováním výsledků byla jejich indikace stále méně konzervativní, takže se nyní dostaly do léčebného schématu u nově diagnostikovaných nemocných **jako plánované metody konsolidace první kompletní remise**. V poslední době jsme svědky prudkého nástupu transplantací periferních kmenových buněk, které v některých indikacích již téměř vytlačily kostní dřeň. Narůstá také počet alogenních transplantací kostních dření od nepříbuzných dárců (unrelated).

V případě **alogenní transplantace** je nutné k protinádorovému účinku vysokodávkové chemoterapie nebo chemo- a chemoradioterapie (celotělové ozáření či jiné metody) přičíst i výrazný **imunitně zprostředkovaný protinádorový efekt přenesený dárcovskými lymfocyty**. Často je sručen s **potransplantační reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD, graft versus host disease)**. Silněji vyjádřená GvHD však zvyšuje morbiditu a mortalitu nemocných po alogenních transplantacích. V případě **autologní transplantace** tento efekt odpadá a navíc je možné riziko „kontaminace“ nemocného po vysokodávkové terapii maligními buňkami, které mohly zůstat v autologním transplantátu. Proto byla testována řada metod „čištění“ (purging) autologních transplantátů. Čištění však není všeobecně prováděno a tomuto tématu jsme věnovali samostatné obšírné sdělení (55). Alogenní transplantace tedy skýtá nepochybně větší protinádorový efekt než transplantace autologní, ale je také zatížena nezanedbatelným procentem komplikací. Navíc, jen malá část nemocných má vhodné HLA identického dárce - sourozence. Proto se stále studuje, kdy a u kterých nemocných jakou metodu konsolidace použít. Problematice transplantací, ať již autologních nebo alogenních, bylo věnováno obrovské množství prací a bylo provedeno mnoho studií. AML v první kompletní remisi patří totiž mezi velmi častou indikaci transplantací. Podle údajů Evropské transplantční společnosti (EBMT, European Group for Blood and Marrow Transplantation) bylo v Evropě pro tuto indikaci provedeno celkem 626 alogenních a 596 autologních transplantací kostní dřeně a nebo periferních kmenových buněk z celkového počtu 14593 transplantací. Dále bylo provedeno 667 transplantací u nemocných s AML, kteří nebyli v první CR (35).

Studie srovnávající různé intenzivní postremisní terapie navzájem

V poslední době bylo **publikováno několik velkých multicentrických randomizovaných studií, které hledaly optimální konsolidační terapii u nemocných s AML**. Zpravidla porovnávaly intenzivní chemoterapii, autologní a alogenní transplantaci kostní dřeně (14, 17, 19, 20, 34, 37, 49, 67, 69, 82). **Při interpretaci výsledků studií** zabývajících se terapií AML je obecně nutné mít na mysli více skutečností. Řada velkých studií trvala více let a od jejich zahájení do jejich ukončení, analýzy a publikace in extenso mohla uplynout delší doba. Proto **výsledky některých starších prací** nemusí již dnes odpovídat současným výsledkům, neboť medicína doznala značného pokroku. Zdokumentovala to práce, která sledovala výsledky alogenních transplantací v Evropě pro akutní leukémie za roky 1979-1991. Od roku 1987 došlo k výrazné tříleté redukci mortality spjaté s transplantací ze 39 % na 26 % u nemocných s AML, což vedlo ke zvýšení přežití bez známek onemocnění v 5 letech ze 45 % na 57 % ve srovnání s obdobím před rokem 1987. Výsledky měly trvale se zlepšující se tendenci. Například před rokem 1982 byla dvouletá mortalita 44 %, v roce 1992 jen 19 %. Přežití bez známek onemocnění se zlepšilo ze 45 % na 70 %. Vzhledem k tomu, že se za toto

období nezměnila incidence relapsů (kolem 25 %), je zlepšení možné přičíst pouze snížení mortality (30). Interpretace některých výsledků také není jednoduchá z toho důvodu, že mohou existovat **dramatické rozdíly mezi jednotlivými pracovišti**. Ukázala to práce, kterou publikovali Frassoni et al. (31), srovnávající transplantaci výsledky více center. Výsledky jednoho konkrétního pracoviště tak mohou být lepší, ale i horší, než celkové publikované výsledky.

Tyto velké randomizované studie, srovnávající různé typy postremisní terapie, jistě mnoho ukázaly, odpověděly na mnohé otázky, ale nezdá se, že jejich výsledky vedly k otázkám novým. Je potřeba si uvědomit, že možností, jak konkrétně provést postremisní terapii, je velmi mnoho.

Velmi záleží na **terapii, která předchází odběru autologní kostní dřeně**. Značně intenzivní chemoterapie může vést k malé výtěžnosti odběru kostní dřeně pro transplantaci, málo intenzivní konzolidace zase k přežití většího množství leukemických buněk (tzv. minimální zbytková choroba, minimal residual disease, MRD). Intenzivní konzolidace před odběrem kostní dřeně se někdy také označuje jako **in vivo „purging“** (37, 73). Její význam je asi značný. Mehta et al. (60) sledovali osud nemocných po autologní transplantaci kostní dřeně a zjistili, že frekvence relapsů byla vyšší a přežití bez známek onemocnění nižší u nemocných, kteří dostali méně než dvě konzolidační chemoterapie před odběrem autologního transplantátu. Navíc, transplantát může nebo nemusí být určitým způsobem „čištěn“ in vitro (55). Ke zlepšení sledování minimální zbytkové choroby se dnes používají moderní metody, jako průtoková cytometrie, cytogenetika, FISH techniky (fluorescence in situ hybridization) a polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction, PCR).

Nejasná je také **otázka postremisní chemoterapie předcházející alogenní transplantaci**. Je vhodné nějakou podávat, nebo nemocné v remisi rovnou indikovat přímo k vysokodávkované terapii, bez předchozí konsolidační léčby? Málo intenzivní konsolidační léčba může být příčinou častých relapsů (37). Velmi intenzivní konsolidace může na druhé straně způsobit špatnou toleranci následné alogenní transplantace a vysoké procento komplikací (72). Částečně se na tuto otázku pokusila nalézt odpověď studie, kterou provedli Tallman et al. (75) z USA. Jednalo se o analýzu dat 467 nemocných z registru transplantovaných. Neprokázalo se, že by typ konsolidace - žádná, konvenční nebo vysokodávkovaná ara-C měl vliv na přežití. Je nutno ovšem zdůraznit, že šlo o nehomogenní skupinu nemocných, s různými konsolidacemi, transplantovaných v širokém období let 1989 - 1995 celkem 108 týmy, což může zkreslit menší difference. Podobnou studii založenou na analýze dat z registru provedli Cahn et al. (16) v Evropě, pro autologní i alogenní transplantace, ale také bez jednoznačných závěrů.

Vlastní transplantace, jak autologní, tak alogenní, může být provedena **po různých vysokodávkovaných chemo- nebo chemoradioterapeutických režimech**, což se na celkových výsledcích také může projevit. Konečně, jestliže je konsolidace provedena jen chemoterapií, je také mnoho možností, jak ji uskutečnit. Závisí na použitých lécích, jejich dávkách a na počtu chemoterapeutických kúr.

Velmi zjednodušeně lze říci, že alogenní transplantace představuje nejvyšší antileukemický potenciál, ale také nejvyšší mortalitu a morbiditu spjatou s tímto výkonem. Autologní transplantace může dávat o něco lepší výsledky, než intenzivní chemoterapie. Metaanalýzu 7 studií srovnávajících autologní transplantaci kostní dřeně oproti chemoterapii nebo žádné další léčbě provedl Suciu (74). Medián sledování nemocných byl 5,7 roku. Je nutno vzít v úvahu nehomogenitu dat a to, že v případě chemoterapie bylo 21 % nemocných transplantováno po vzniku relapsu a v případě nepokračování v léčbě 19 % nemocných. Tato záchranná terapie autotransplantací může potom ovlivnit celkové přežívání. Po autologní transplantaci je signifikantně méně relapsů, ale vyšší procento úmrtí spojených s výkonem.

Velkým problémem zůstávají i přes vysokodávkovanou chemo- nebo chemoradioterapii a autologní transplantaci kostní dřeně **relapsy onemocnění**. Vzhledem k tomu, že po alogenní transplantaci je frekvence relapsů daleko nižší, byla a je snaha ovlivnit imunitní systém k likvidaci zbytkové choroby i po autologní transplantaci. Rozšířenější bylo používání interleukinu 2. Byl podáván buď po transplantaci (10) nebo také k autolognímu štěpu, s nímž byl inkubován (45). První výsledky však byly negativní (10) nebo jen na úrovni mapování tolerance tohoto postupu (45).

Transplantace kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk?

Jak autologní tak alogenní transplantace může být provedena použitím kostní dřeně nebo **periferních kmenových buněk (PBSC, peripheral blood stem cells)**, někdy i kombinací obou těchto transplantátů. Obecně transplantáty PBSC obsahují více progenitorových buněk než kostní dřeň k obnove krvetvorby po transplantaci PBSC bývá rychlejší. V případě alogenní transplantace PBSC je však riziko podání většího množství dárčovských lymfocytů a tedy i intenzivnější reakce GvHD. Nejsou také přesně známa rizika podávání růstových faktorů zdravým dobrovolným dárčům před odběrem transplantátu. Tomuto problému bylo nedávno věnováno rozsáhlé sdělení (Mayer, 1998). Faktem ale je, že použití **PBSC výrazně vytlačují kostní dřeň**. Dokazují to i data, která pravidelně publikuje EBMT (35). V roce 1996 bylo v Evropě provedeno celkem 10200 autologních transplantací a z toho bylo 87 % transplantací PBSC, 10 % transplantací kostní dřeně a 3 % transplantací PBSC i kostní dřeně. Z 4393 provedených alogenních transplantací bylo 26 % transplantací PBSC a 74 % transplantací kostní dřeně. Vidíme tedy, že pro autologní transplantace celkově jasně převažují PBSC (asi devět desetin), pro alogenní transplantace zatím kostní dřeň (asi tři čtvrtiny). Konkrétně u nemocných s AML v první kompletní remisi bylo provedeno celkem 629 alogenních transplantací, z toho 71 % transplantací kostní dřeně. Vidíme tedy, že poměr transplantátů kostní dřeně ku PBSC u nemocných s AML odpovídá celkové proporcii. U nemocných s AML bylo také provedeno 596 autologních transplantací, z toho 57 % transplantací PBSC. Zde vidíme, že je to daleko menší zastoupení transplantací PBSC než je celkový poměr. Odráží to určitou obavu z transplantace PBSC u nemocných s AML, neboť stále přetrvává mínění, že růstové faktory podávané před odběrem transplantátu PBSC mohou způsobit **větší kontaminaci transplantátu PBSC maligními buňkami**. Může to ale také zohledňovat obtížnou mobilizaci PBSC u nemocných s AML. O čištění autologních transplantátů PBSC u nemocných s AML jsou zatím jen minimální informace. Demirel et al. (24) popisují, že u dvou jejich nemocných s AML ve druhé kompletní remisi došlo do tří dnů po zahájení stimulace periferních kmenových buněk pomocí G-CSF k relapsu onemocnění. Jurado et al. (43) popisují případ nemocného s AML po indukční a konsolidační léčbě v kompletní remisi, u něhož došlo při stimulaci PBSC pomocí G-CSF k masivnímu vyplavování buněk s maligním imunofenotypem. Na možnost vyšší frekvence relapsů u nemocných s AML po autologní transplantaci PBSC upozorňují i Mehta et al. (61).

Problematické transplantace PBSC u nemocných s AML byla věnována řada prací. Bohužel, zatím většinou jen ve formě abstrakt, nebo jde o menší soubory či různá retrospektivní porovnávání. Zdá se však, že **tato transplantace by mohla být bezpečná i u nemocných s AML**. Nepochybně však bude třeba dalších intenzivních výzkumů v této oblasti. Reiffers et al. (68) provedli analýzu dat registru transplantovaných nemocných s AML a zjistili, že typ buněk použitých pro transplantaci (kostní dřeň nebo PBSC) měl význam jen pro rychlost obnovy krvetvorby po transplantaci, ale ne pro incidenci relapsů, mortalitu spjatou s transplantací a nebo přežití nemocných. Pro zárný průběh sběhu PBSC a následné transplantace je

pravděpodobně velmi důležitá adekvátní intenzivní konsolidace předcházející sběru, která plní roli in vivo „purgingu“ (33, 52, 71).

Volba terapie podle prognostických faktorů?

V souvislosti se zlepšením léčebných možností AML se začalo studovat, kteří nemocní mají lepší a kteří horší prognózu onemocnění. Na toto téma bylo publikováno mnoho sdělení. Některé tzv. **prognostické faktory** koreluji navzájem mezi sebou a nesnesou hodnocení pomocí multivariátní analýzy. Jiné postupně získaly pevné místo, jako například přítomnost nebo nepřítomnost chromozomálních změn. Při hodnocení významu prognostických faktorů je však vždy potřeba mít na mysli tyto **tři okruhy problémů**.

1. Pro co jsou tyto prognostické faktory důležité (navození remise, délka remise, relaps onemocnění...).
2. Jsou prognostické faktory, získané ze starších studií u nemocných léčených z dnešního hlediska málo intenzivně, platné i pro nemocné léčené postupy moderními, například autologní či alogenní transplantací krvetvorných buněk?
3. Dále se uvažuje o tom, zda nemocného s příznivou prognózou stačí léčit méně intenzivně a tak ho nevystavovat riziku komplikací pramenících z léčby, nebo naopak takového nemocného intenzivně léčit a dosáhnout tak tímto agresivním postupem ještě lepších výsledků.

Již na tomto místě lze říci, že při dnešním stavu vědomostí se na mnohé výše nastolené otázky nedá s jistotou odpovědět a běží studie, které by odpověď přinést mohly.

Závažný prognostický faktor je **věk nemocných**, přičemž starší pacienti mají obecně prognózu velmi špatnou. Celé toto sdělení se však týká nemocných mladších a proto se tímto prognostickým faktorem nebudeme dále podrobněji zabývat.

Významný prognostický ukazatel je také **karyotyp nemocného** (přítomnost či nepřítomnost chromozomálních změn). Bylo to potvrzeno v řadě studií, z nichž některé měly několik set nemocných (3, 44). Ve starších rozsáhlých studiích, v nichž většinou nemocní nebyli léčeni vysokými dávkami ara-C nebo transplantací krvetvorných buněk, se ukázal **karyotyp** jako výrazný prognostický faktor jak pro **navození CR**, tak pro **délku trvání remise** (3, 44). Jako prognosticky příznivé jsou udávány t(8;21), t(15;17) a abnormality chromozomu 16 - inv(16), t(16;16), del(16). Abnormality chromozomů 5 a nebo 7 naopak udávají špatnou prognózu. Karyotyp se podle některých prací ukazuje i jako prognosticky důležitý faktor pro délku remise u nemocných **po konsolidaci** vysokodávkovaným ara-C (11), nebo autologní či alogenní transplantací krvetvorných buněk (13, 37, 32).

Britští autoři na podkladě jejich studie MRC AML 10 a analýzy osudu 1600 nemocných definovali tři prognostické skupiny podle karyotypu a **dosazení alespoň parciální remise již po první indukční léčbě** (79). Tyto dva prognostické faktory kombinované dohromady velmi dobře odrážely přežití a riziko relapsu, a to i pro nemocné po autologní nebo alogenní transplantaci kostní dřeně.

Má být **nemocný s prognosticky příznivými faktory intenzivně léčen**, aby se u něj dosáhlo co nejlepších léčebných výsledků, nebo tyto prognostické faktory právě zaručují, že k získání dobrých léčebných **výsledků stačí méně agresivní léčba**? Zodpovězení této otázky je nesmírně důležité. Zatím jsou k dispozici některá retrospektivně získaná data. Studie, v nichž je léčba upravena podle prognostických faktorů, jsou nyní právě prováděny. Bloomfield et al. (11) provedli hodnocení **výsledků konsolidační léčby různými dávkami ara-C** (nizkodávkovaný, středně dávkovaný, vysokodávkovaný) vzhledem ke třem **prognostickým kategoriím podle karyotypu** nemocných (příznivý, standardní, nepříznivý). Nemocní s nepříznivým karyotypem měli nejkratší délku remise a nejkratší přežití. Jestliže byla každá z těchto prognostických skupin dále rozdělena na tři podskupiny podle dávky ara-C a bylo

sledováno přežití, došlo se k velmi zajímavým výsledkům. Zjednodušeně řečeno, v rámci každé prognostické skupiny byly výsledky nejlepší u neintenzivněji léčených nemocných. Například medián délky remise u nemocných s příznivou prognózou, ale léčených nízkými dávkami ara-C, byl 15 měsíců, zatímco u nemocných s nepříznivou prognózou, ale intenzivně léčených, byl 14 měsíců. Medián délky remise u nemocných s příznivou prognózou, ale intenzivně léčených, nebyl zatím dosažen. Je však nutné také vědět, **zda podobné zákonitosti platí i pro konsolidace vysokodávkovanou chemonebo chemoradioterapií a transplantací krvetvorných buněk**. Z dosavadních dat se zdá, že platí. Metaanalýzu 7 studií srovnávajících autologní transplantaci kostní dřeně oproti chemoterapii nebo žádné další léčbě provedl Suciu (74). Autoři udávají, že výhoda autologní transplantace kostní dřeně byla větší u nemocných s příznivým cytogenetickým nálezem. Rozsáhlou retrospektivní studií analyzující význam karyotypu pro prognózu pacientů s AML transplantovaných v první kompletní remisi provedla EBMT (28). Alogenní transplantace kostní dřeně byla provedena u 500 nemocných a autologní transplantace u 499. Cytogenetický nále z se ukázal důležitým prognostickým ukazatelem pro frekvenci relapsů, přežití bez známek leukémie i celkové přežití jak pro nemocné po alogenní, tak po autologní transplantaci. Cytogenetický nále z t(15;17) byl ve velmi silném vztahu s morfolo gickým nálezem leukémie typu M3, nále z t(8;21) s typem M2 a nále z abnormalit chromozomu 16 s typem M4. Při srovnání autologní a alogenní transplantace u nemocných s příznivým cytogenetickým nálezem bylo zjištěno, že alogenní transplantace zajišťuje delší remisi a přežívání bez známek leukémie. Nemocní s nepříznivým cytogenetickým nálezem měli nepříznivou prognózu bez ohledu na typ transplantace.

Podle dosavadních dat se tedy zdá, že alespoň pro některé nemocné může **agresivnější konsolidační léčba přinést lepší léčebné výsledky**. Definitivní zhodnocení však budou muset přinést další studie. Je však pravděpodobné, že přesnější data budou asi získána až při lepší znalosti biologie AML a lepší možnosti nemocné stratifikovat do různých rizikových skupin. Budoucnost by také měla přinést další možnosti terapie, aby bylo možné pro nemocné správnou terapii zvolit ze širšího léčebného repertoáru. Takové možnosti se nyní ukázaly pro akutní promyelocytární leukémii (M3) a její léčba se rychle stala dosti odlišnou od léčby ostatních AML.

Dlouhodobé následky léčby AML

Vzhledem k zásadně nepříznivému průběhu onemocnění AML byla veškerá snaha zaměřena na to, aby alespoň někteří nemocní přežili. V souvislosti s léčebnými úspěchy se nyní ukazuje také jako důležité volit léčebné postupy s ohledem **na kvalitu života nemocných a možné dlouhodobé následky**. Tomuto tématu by bylo možné věnovat samostatné rozsáhlé sdělení. Některé aspekty již byly ale podrobněji probírány, zvláště v souvislosti s vysokodávkovanou terapií (chronická GvHD, sterilita, zvýšené riziko sekundárních malignit (57)). Zittoun et al. (84) provedli podrobné hodnocení kvality života nemocných, kteří byli léčeni v rámci konsolidace intenzivní chemoterapií nebo vysokodávkovanou chemoterapií s autologní či alogenní transplantací kostní dřeně (randomizovaná studie EORTC a GIMEMA). V řadě ukazatelů dopadla alogenní transplantace nejhůře, následovaná autologní transplantací a chemoterapií. Dlužno však podotknout, že antileukemická účinnost alogenní transplantace byla nejvyšší. Více studií ale také ukázalo, že nemocní, kteří jsou v kompletní remisi déle než 2 - 3 roky, mají vysokou pravděpodobnost vyléčení a jsou často schopni vrátit se do práce. V ohrožení jsou ti, kteří mají chronickou GvHD vyžadující imunosupresi (23, 29, 62).

Závěr

Dnešními metodami je možné doslova vyrvat ze spárů smrti kolem 50 % mladších nemocných s AML. Boj s touto zákeř-

nou chorobou je velmi tvrdý a nemilosrdný a mnoho nemocných při něm, bohužel, zahyne. Nezanedbatelné riziko zde představuje vlastní léčba. Léčba AML je komplikovaná, má mnoho možností a variant a patří nepochybně mezi nejsložitější terapeutické postupy vůbec, nejen v rámci onkologie. Kladé vysoké nároky na vybavení a zkušenosti pracoviště a také na zázemí celé nemocnice.

Indukční léčba má za cíl navodit kompletní hematologickou remisi onemocnění. Jejím základem jsou ara-C a antracyklinová cytostatika (daunorubicin, idarubicin), případně mitoxantron a nebo etoposid. Po indukční léčbě musí nutně následovat léčba postremisní (konsolidace remise), vedoucí k likvidaci zbytkové nemoci, kterou lze provést jak vyššími dávkami některých cytostatik (ara-C, mitoxantron, antracykliny, amsakrin, etoposid), tak vysokodávkovanou chemo- nebo chemoradioterapií a autologní či alogenní transplantací krvinek.

ných buněk. Všechny tyto postupy mají své přednosti a záporů a není jednoduché jednoznačně jeden upřednostnit nad ostatními, ponechávám hodnocení je nutné provádět z řady zorných úhlů. Obecně, větší intenzita léčby se sebou nese větší anti-leukemický účinek, ale také větší toxicitu.

Přes všechnu tuto závažnou různorodost je však možné říci, že jsme se dnes přiblížili s intenzitou léčby na samou hranici únosné toxicity a že se stávajícími léčebnými postupy není možné dosáhnout zásadních převratných změn, ale jen menších či větších vylepšení optimalizací jednotlivých prováděných kroků. I tak jsou dnešní výsledky povzbudivé a je možné řadu nemocných s AML trvale vyléčit.

Poděkování: autor děkuje a je velmi zavázán prof. MUDr. K. Indrákovi, DrSc., za přečtení rukopisu a cenné rady a připomínky.

Literatura

- Appelbaum F.R., Kopecky K.J.: Long-term survival after chemotherapy of acute myeloid leukemia. *Cancer* 80, 1997, No 11, Suppl., 2199-2204.
- Arlin Z., Case D.C., Moore J. et al.: Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Leukemia* 4, 1990, 177-183.
- Arthur D.C., Berger R., Colomb H.M. et al.: The clinical significance of karyotype in acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 40, 1989, 203-216.
- Baer M.R., Bernstein S.H., Brunetto V.L.: Biological effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with untreated acute myeloid leukemia. *Blood* 87, 1996, 1484-1494.
- Bassan R., Barbui T.: Remission induction therapy for adults with acute myelogenous leukemia: towards the ICE age? *Haematologica* 80, 1995, 82-90.
- Berman E., Heller G., Santorsa J. et al.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77, 1991, 1666-1674.
- Bishop J.F., Lowenthal R.M., Joshua D. et al.: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 75, 1990, 27-32.
- Bishop J.F., Matthews J.P., Young G.A. et al.: A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87, 1996, 1710-1717.
- Bishop J.F., Lowenthal R., Joshua D. et al.: Etoposide in leukemia. *Cancer* 67, 1991, 285-291.
- Blaise D., Attal M., Reiffers J. et al.: Randomized study of interleukin 2 after autologous bone marrow transplantation in 130 patients with acute leukemia in first complete remission. Results of a multicentric trial with a 5 year followup. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract No 491.
- Bloomfield C.D., Lawrence D., Arthur D.C. et al.: Curative impact of intensification with high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic group. *Blood* 84, 1994, No 10, Suppl. 1, abstract No 431.
- Boggs D.R., Wintrobe M.M., Carter G.E.: The acute leukemias. Analysis of 322 cases and review of the literature. *Medicine* 42, 1962, 163-225.
- Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M.F. et al.: Biological characteristics of disease determine the outcome of allogeneic or autologous BMT in AML CR1. *Blood* 86, 1995, No 10, Suppl. 1, abstract No 2452.
- Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M.F. et al.: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 351, 1998, 700-708.
- Büchner T., Urbanitz D., Hiddemann W. et al.: Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.* 3, 1985, 1583-1589.
- Cahn J.Y., Labopin M., Gorin N.C.: Impact of cytosine - arabinoside (Ara-C) dose given at induction - consolidation before allogeneic or autologous stem cell transplantation for acute myeloblastic leukemia in first remission. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract 1002.
- Cahn J.Y., Labopin M., Schattenberg A. et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in patients over the age of 40 years. *Leukemia* 11, 1997, 416-419.
- Cassileth P.A., Harrington D.P., Hines J.D. et al.: Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 6, 1988, 583-587.
- Cassileth P.A., Lynch E., Hines J.D. et al.: Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 79, 1992, 1924-1930.
- Cassileth P., Harrington D., Paietta E.: Comparison of autologous bone marrow transplant with high-dose cytarabine in adult acute myeloid leukemia in first remission: an ECOG intergroup study. *Proc. of ASCO* 33, 1997, abstract No 311.
- Castaigne S., Archimbaud E., Bordsouille D. et al.: Sequential induction or double induction chemotherapy increase disease free survival compared to "3+7" chemotherapy in less than 50 years adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 88, 1996, No 10, Suppl. 1, abstract No 1153.
- Croockewit A.J., Bronchud M.H., Aapro M.S. et al.: A european perspective on haematopoietic growth factors in haemato-oncology: report of an expert meeting of the EORTC. *Eur. J. Cancer* 33, 1997, 1732-1746.
- De Lima M., Strom S.S., Keating M. et al.: Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work. *Blood* 90, 1997, 4719-4724.
- Demirer T., Buckner C.D., Appelbaum F.R. et al.: Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony - stimulating factor - mobilized peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 15, 1995, 915-922.
- Dillman R.O., Davis R.B., Green M.R. et al.: A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 78, 1991, 2520-2526.
- Embury S.H., Elias L., Heller P.H. et al.: Remission maintenance therapy in acute myelogenous leukemia. *West. J. Med.* 126, 1977, 267-272.
- Ferrant A., Doyen C., Delannoy A. et al.: Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 15, 1995, 685-690.
- Ferrant A., Labopin M., Frassonni F. et al.: Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. *Blood* 90, 1997, 2931-2938.
- Frassonni F., Labopin M., Gluckman E. et al.: Are patients with acute leukaemia, alive and well 2 years post bone marrow transplantation cured? A european survey. *Leukemia* 8, 1994, 924-928.
- Frassonni F., Labopin M., Gluckman E. et al.: Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time - a report of the Acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 17, 1996, 13-18.
- Frassonni F., Labopin M., Gorin N.C.: Importance of a centre effect on the outcome of patients allografted for AML in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, Suppl. 1, abstract No 36.
- Gale R.P., Horowitz M.M., Weiner R.S. et al.: Impact of cytogenetic abnormalities on outcome of bone marrow transplants in acute myelogenous leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant.* 16, 1995, 203-208.
- Gondo H., Harada M., Miyamoto T. et al.: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 20, 1997, 821-826.
- Gorin N.C., Labopin M., Fouillard L. et al.: Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation vs allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical related donor in acute myelocytic leukemia. A study of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transpl.* 18, 1996, 111-117.
- Gratwohl A., Passweg J., Baldomero H., Hermans J.: Blood and marrow transplantation activity in Europe 1996. *Bone Marrow Transplant.* 22, 1998, 227-240.
- Hann I.M., Stevens R.F., Goldstone A.H. et al.: Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and young adults with acute myeloid leukemia. Results of the medical research council's 10th AML trial (MRC AML 10). *Blood* 89, 1997, 2311-2318.
- Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B. et al.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 90, 1997, 2978-2986.
- Harousseau J.L., Witz F., Desablens B. et al.: G-CSF after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract No 2249.

39. Heil G., Herrmann F., Hoelzer D. et al.: GM-CSF priming in the therapy of de-novo AML patients: an update of a double-blind randomized placebo controlled trial. *Blood* 88, 1996, No 10, Suppl. 1, abstract No 828.
40. Heil G., Hoelzer D., Sanz M.A. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 90, 1997, 4710-4718.
41. Henderson E.S.: History of Leukemia. In: Henderson E.S., Lister T.A., Greaves M.F. (eds.): *Leukemia*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, 1-7.
42. Johnson P.R.E., Yin J.A.L.: The role of granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony-stimulating-factors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Brit. J. Haematol.* 97, 1997, 1-8.
43. Jurado M., Delgado C., Moretalla A. et al.: Use of rhG-CSF in the collection of peripheral blood stem cells for autologous blood stem cell transplantation in acute myeloblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 18, 1996, 821-822.
44. Keating M.J., Smith T.L., Kantarjian H. et al.: Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 2, 1988, 403-412.
45. Klingemann H.G., Eaves C.J., Barnett M.J. et al.: Transplantation of patients with high risk acute myeloid leukemia in first remission with autologous marrow cultured in interleukin-2 followed by interleukin-2 administration. *Bone Marrow Transplant.* 14, 1994, 389-396.
46. Koza V., Svojtová M., Šlechtová J., Pittrová H.: Vývoj léčby akutních myeloidních leukémií na I. Interní klinice v Plzni. *Vnitřní lékař.* 37, 1991, 160-165.
47. Link H., Wandt H., Schonbrock-Nabulsi P. et al.: G-CSF (lenograstim) after chemotherapy for acute myeloid leukemia: a placebo controlled randomized trial. *Exp. Hematol.* 25, 1997, No 8, abstract No 35.
48. Liso V., Iacopino P., Avvisati G. et al.: Outcome of patients with acute myeloid leukemia who failed to respond to a single course of first-line induction therapy: a GINEMA study of 218 unselected consecutive patients. *Leukemia* 10, 1996, 1443-1452.
49. Löwenberg B., Verdonck L.J., Dekker A.W. et al.: Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: results of a Dutch Prospective Study. *J. Clin. Oncol.* 8, 1990, 287-294.
50. Lu Z. J., Luo R., Erder H. et al.: Cost impact of filgrastim as an adjunct to chemotherapy for patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 88, 1996, No 10, Suppl. 1, abstract No 826.
51. Mandelli F., Vegna M.L., Avvisati G. et al.: A randomized study of the efficacy of postconsolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia: a report of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Ann. Hematol.* 64, 1992, 166-172.
52. Martín C., Torres A., León A. et al.: Autologous peripheral blood stem cell transplantation mobilized with G-CSF in AML in first complete remission. Role of intensification therapy in outcome. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, 375-382.
53. Mayer J., Adam Z., Hájek R., Vorlíček J.: Využití cisplatinu a karboplatiny pro léčbu pacientů s leukémiemi. *Hematologie a transfuziologie* 3, 1994, 48-59.
54. Mayer J., Vorlíček J.: Transplantace kmenových krvetvorných buněk periferní krve. Část 1-3. *Vnitřní lékař.* 41, 1995, 258-270.
55. Mayer J., Kobylka P.: „Čištění“ kostní dřeně před autologní transplantací oxazafosforinovými cytostatiky (4-hydroperoxy-cyklofosfamidem a mafosfamidem). *Vnitřní lékař.* 43, 1997, 474-480.
56. Mayer J., Krahulová M., Vorlíček J.: Profylaxe časných komplikací spojených s alogenní transplantací krvetvorných progenitorových buněk periferní krve nebo kostní dřeně. *Klinická onkologie* 10, 1997, 115-115.
57. Mayer J., Vorlíček J.: Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů. Brno, Masarykova univerzita, 1997, 70 s.
58. Mayer J.: Nahradi transplantace alogenních kmenových buněk kostní dřeně? *Klinická onkologie* 11, 1998, 33-40.
59. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 331, 1994, 896-903.
60. Mehta J., Powles R., Singhal S. et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: identification of modifiable prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 16, 1995, 499-506.
61. Mehta J., Powles R., Singhal S., Treleaven J.: Peripheral blood stem cell transplantation may result in increased relapse of acute myeloid leukaemia due to reinfusion of a higher number of malignant cells. *Bone Marrow Transplant.* 15, 1995, 652-653 (a).
62. Mehta J., Powles R., Treleaven J. et al.: Long-term outcome of patients who are alive and well two years after allografting for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, Suppl. 1, abstract No 26.
63. Moore J.O., Dodge R.K., Amrein P.C. et al.: Granulocyte-colony stimulating factor (filgrastim) accelerates granulocyte recovery after intensive postremission chemotherapy for acute myeloid leukemia with aziridinyl benzoquinone and mitoxantrone: Cancer and leukemia group B study 9022. *Blood* 89, 1997, 780-788.
64. Preisler H., Davis R. B., Kirshner J. et al.: Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 69, 1987, 1441-1449.
65. Rai K. R., Holland J. F., Glidewell C. J. et al.: Treatment of acute myeloid leukemia: A study by cancer and leukemia group B. *Blood* 58, 1981, 1203-1212.
66. Rees J. K., Gray R. G., Wheatley K. et al.: Dose intensification in acute myeloid leukaemia: greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical Research Council's AML9 study. *Brit. J. Haematol.* 94, 1996, 89-98.
67. Reiffers J., Stoppa A. M., Attal M. et al.: Allogenic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia* 10, 1996, 1874-1882.
68. Reiffers J., Labopin M., Sanz M. et al.: The source of stem cells does not affect the outcome of patients undergoing autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission. *Blood* 88, 1996, No 10, Suppl. 1, abstract No 2724.
69. Ringden O., Labopin M., Gluckman E. et al.: Donor search or autografting in patients with acute leukemia who lack an HLA-identical sibling? A matched-pair analysis. *Bone Marrow Transplant.* 19, 1997, 963-968.
70. Rohatiner A., Lister T.A.: Acute myelogenous leukemia in adults. In: Henderson E.S., Lister T.A., Greaves M.F. (eds.): *Leukemia*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, 479-508.
71. Schiller G., Lee M., Miller T. et al.: Transplantation of autologous peripheral blood progenitor cells procured after high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia in first remission. *Leukemia* 11, 1997, 1533-1539.
72. Sierra J., Brunet S., Granena A. et al.: Feasibility and results of bone marrow transplantation after remission induction and intensification chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 1353-1363.
73. Stein A.S., O'Donnell M.R., Chai A. et al.: In vivo purging with high-dose cytarabine followed by high-dose chemoradiotherapy and reinfusion of unpurged bone marrow for adult acute myelogenous leukemia in first complete remission. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 2206-2216.
74. Suciu S.: Meta analysis of randomized trials comparing autologous BMT (ABMT) vs chemotherapy or ABMT vs no further treatment as post-remission treatment in adult AML patients. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract 492.
75. Tallman M.S., Rowlings P.A., Milone G. et al.: Role of postremission chemotherapy in recipients of HLA-identical sibling transplants for acute myelogenous leukemia in first remission. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract 1117.
76. Vogler W.R., Velez-Garcia E., Weiner R.S.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a southeastern cancer study group study. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 1103-1111.
77. Weick K., Kopecky K., Appelbaum F. et al.: A randomized investigation of high-dose (HDAC) versus standard dose (SDAC) cytosine arabinoside with daunorubicin (DNR) in patients with acute myelogenous leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11, 1992, 856.
78. Wheatley K.: Meta-analysis of randomized trials of idarubicin or mitoxantrone versus daunorubicin as induction therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 86, 1995, No 10, Suppl. 1, abstract No 1724.
79. Wheatley K., Burnett A., Goldstone A. et al.: A simple, robust and highly predictive prognostic index for the determination of risk directed therapy in acute myeloid leukaemia (AML) derived from the United Kingdom Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Blood* 86, 1995, No 10, Suppl. 1, abstract No 2381.
80. Wiernik P.H., Banks P.L.C., Case D.C. et al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 79, 1992, 313-319.
81. Yates J., Glidewell O., Wiernik P.: Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 60, 1982, 454-462.
82. Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R. et al.: Autologous or allogenic bone marrow transplantation with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 332, 1995, 217-223.
83. Zittoun R., Suciu S., Mandelli F. et al.: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European organization for research and treatment of cancer leukemia cooperative group. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 2150-2159.
84. Zittoun R., Suciu S., Watson M. et al.: Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogenic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant.* 20, 1997, 307-315.