

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЈА ЛЕЧЕЊА АКУТНЕ НЕЛИМФОБЛАСТНЕ ЛЕУКЕМИЈЕ

Стеван Л. ПОПОВИЋ

Клиника за хематологију, Клинички центар Нови Сад, Нови Сад

КРАТАК САДРЖАЈ

Акутна нелимфобластна леукемија (*ANLL*) је динамична и индивидуална спрега четири групе чинилаца значајних за прогнозу болести, а то су: биолошки потенцијал болесника, леукемијски клон, нормална хематопоеза и терапија. Динамична и благовремена прогноза неповољних исхода антилеукемијског лечења је добра основа за индивидуално прилагођавање антилеукемијске и супортивне терапије. Приказан је део програма *ANLL-NS 03* за индивидуализовано лечење акутне нелимфобластне леукемије код болесника млађих од 60 година. Програм се заснива на мрежи прогнозних модела којима су идентификовани предиктори и мере превенције неповољних исхода лечења. Важан део програма *ANLL-NS 03* јесте одређивање оптималног времена за трансплантацију алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија. Весници ране смрти су старост болесника, инфекција и хеморагијски синдром. Према нашим моделима, предиктор фаталног кривљења је хиперлеукоцитоза, а фаталних инфекција леукопенија и гранулоцитопенија. Резистенција на цитостатике се предвиђа четрнаестог дана од почетка лечења помоћу два оригинална цитолошко-математичка параметра: апсолутног броја бласта (*ABB*), као мере интензитета, и параметра *S*, као мере селективности раног ефекта прве индукцијске куре. Вредности *ABB* и *S* одређују састав и време примене друге индукцијске куре. Трансплантација аутологих и алогених хематопоезних матичних ћелија се у програму *ANLL-NS 03* примењује селективно у раној фази прве ремисије код болесника с високим ризиком за рани релапс. Предиктори раног релапса су број леукоцита већи од $30 \times 10^9/l$, индукција ремисије другом куrom и мијелодисплазија. Код свих осталих и болесника са цитогенетски повољним облицима акутне нелимфобластне леукемије трансплантација се одлаже за другу ремисију болести.

Кључне речи: леукемија; акутна нелимфобластна терапија; индивидуализација

УВОД

Акутна нелимфобластна леукемија (*ANLL*) је индивидуална и динамична спрега четири групе чинилаца, а то су: биолошки потенцијал болесника, величина и структура леукемијског клона, нормална хематопоеза и терапија. Сваки члан спреге садржи чиниоце прогнозе који непрекидно утичу на ток и исход болести. Међутим, стандардно лечење *ANLL* је протоколског типа и приближно је једнако за све болеснике. Концепту протоколског лечења *ANLL* супротставили смо концепт индивидуализованог лечења, односно лечење које је максимално прилагођено сваком појединачном болеснику у сваком терапијском кораку, што тако динамична болест, каква је *ANLL*, и заслужује [1]. Темељ индивидуализоване терапије је тачна и благовремена прогноза тока и исхода болести у свакој фази лечења.

У овом чланку приказан је део програма *ANLL-NS 03* намењен лечењу болесника са *ANLL* млађих од 60 година. Програм *ANLL-NS 03* је трећа генерација наших програма за индивидуализовано лечење *ANLL* [2, 3].

ПРОГНОЗА ТОКА И ИСХОДА БОЛЕСТИ

Прогноза тока и исхода болести као основа за индивидуализацију лечења мора бити активна, динамична, благовремена и тачна. Стандардна прогноза тока и исхода *ANLL* је пасивна јер се предвиђају вероватноћа индукције ремисије, трајање ремисије, дужина преживљавања болесника и други повољни исходи болести. Активна прогноза трага за чиниоци-

ма повезаним са неповољним током болести и омогућује њихову елиминацију, а тиме и превенцију неповољних исхода. У програму *ANLL-NS 03* тежиште је на прогнози неповољних исхода индукцијског лечења (рана смрт болесника и узроци ране смрти, резистенција на цитостатике) и постиндукцијског лечења (смрт болесника, релапс). Стандардна прогноза тока и исхода болести је статична и локализована у једној тачки, најчешће у време постављања дијагнозе. Међутим, свака болест, а посебно *ANLL*, је динамична и променљива, због чега и прогноза мора бити локализована у више временских тачака које претходе кључним одлукама и терапијским корацима. Прогнозне тачке су довољно близу прогнозираног исхода, што повећава тачност предвиђања и довољно далеко од њега, што обезбеђује благовремену примену мера превенције. Тачност прогнозе зависи од квалитета улазних података, распореда тачака прогнозе и примене сложених статистичких и математичких метода. Методи које смо уз стандардне статистичке поступке користили у припреми програма *ANLL-NS 03* су метод главних компоненти, логички регресиони модели дихотомног и трихотомног исхода и Коксов (*Cox*) хазардни модел пропорционалног ризика [3-6]. У оптимизацији времена за трансплантацију хематопоезних матичних ћелија користили смо метод израчунавања кумулативних ризика коначних исхода лечења, а њихов количник као меру етичког ризика [7-9]. Програм *ANLL-NS 03* се заснива на мрежи повезаних прогнозних модела са малом вероватноћом проласка болесника истим прогнозним путем и истим током лечења, због чега се може сматрати програмом за индивидуализовану терапију [3].

СТАНДАРНИ ПРОТОКОЛИ ЛЕЧЕЊА

Стандардно лечење *ANLL* чине две фазе: индукцијска и постиндукцијска фаза. Циљ индукцијског лечења је постизање ремисије, а неповољни исходи су резистенција на цитостатике и рана смрт болесника. Резистенција је последица релативне недовољности цитостатске терапије, а рана смрт последица њеног прекомерног интензитета, односно недовољне супортивне терапије. Стандардни индукцијски режим чине две тзв. 3+7 куру: даунорубицин у дози од 50 mg/m^2 дневно прва три или последња три дана и цитозин-арабинозид у дози од $100\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ дневно седам дана. Овим режимом постиже се 55-70% ремисија код 75% болесника првом индукцијском куrom и уз уравнотежен однос неповољних исхода [10]. Додавање трећег лека стандардној комбинацији незнатно повећава проценат индукованих ремисија, брзину њихове индукције и њихово трајање, док индукцију великим дозама цитозин-арабинозида прати неприхватљиво висока стопа смртности болесника [11]. Када се даунорубицин замени идарубицином, кардиотоксичност је мања, лек боље пролази кроз хематоенцефаличну баријеру, а проценат брзо индукованих ремисија је већи [12].

Постиндукцијско лечење у првој ремисији има за циљ одлагање релапса болести, а коначни циљ је излечење болесника. Код младих болесника примењују се три-четири куру цитозин-арабинозида као рана интензивна консолидација, као монотерапија или у комбинацији са другим цитостатикима, трансплантације алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија. Трансплантација алогених хематопоезних матичних ћелија даје највећу могућност за излечење, али и највећу смртност болесника. Неселективну примену трансплантације алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија у првој ремисији и после комплетне консолидационе хемотерапије прати неприхватљиви етички ризик [7]. Савремени терапијски протоколи селективно одлажу трансплантацију хематопоезних матичних ћелија за другу ремисију у *ANLL* са прогнозно повољним цитогенетским аномалијама, док је став у групи интермедијарне прогнозе недефинисан, а у прогнозно лошој групи опречан.

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЈА ИНДУКЦИЈСКОГ ЛЕЧЕЊА

Стандардно индукцијско лечење са две куру у униформне мере за превенцију ране смрти болесника примењује се код свих типова *ANLL* осим код акутне промијелоцитне леукемије, код које се примењује специфична терапија. У стандардним протоколима резистенција се дијагностикује после завршетка друге индукцијске куру, што је, по правилу, касно, јер се даљим лечењем постиже мање од 50% краткотрајних ремисија. Оценом раног ефекта прве индукцијске куру резистенција се може благовремено открити и рано лечити новом комбинацијом цитостатика. Овакав принцип је осамдесетих година укључен у наш програм, а делимично и у неке терапијске про-

токоле реномираних хематолошких установа и кооперационих група.

Програм *ANLL-NS 03*

Програм *ANLL-NS 03* се темељи на мрежи прогнозних модела са четири прогнозне тачке.

Тачка А

У време постављања дијагнозе се одређује тип *ANLL*, прогнозира трихотомни исход индукцијског лечења, вероватноћа ране смрти и узрока ране смрти болесника и вероватноћа леукемијске инфилтрације централног нервног система (ЦНС). Према нашим моделима, независни предиктори ране смрти су манифестни хеморагијски синдром, старост болесника и фебрилност, при чему одмакла старост болесника корелира са присуством мијелодисплазије. Водећи узрок фаталних крвављења је број леукоцита већи од $100 \times 10^9/l$. Чиниоци повезани са фаталном инфекцијом у току индукцијског лечења су број леукоцита мањи од $5 \times 10^9/l$ и апсолутни број гранулоцита мањи од $1 \times 10^9/l$. Висок ризик неуролеукемије постоји код болесника са хиперлеукоцитозом, *M5* и *M4Eo FAB* типом *ANLL* [3].

Превенција ране смрти се састоји од енергичног лечења инфекција, пероралне примене антибиотске профилаксе хинолонским антибиотикима код болесника са леукопенијом или гранулоцитопенијом, применом трансфузија тромбоцита код болесника са манифестним крвављењем, болесника са бројем тромбоцита мањим од $20 \times 10^9/l$ и мањим од $30 \times 10^9/l$ код болесника са мијелодисплазијом. Код хиперлеукоцитозе се примењују леукоцитафереза и хидроксуреа или цитозин-арабинозид (50 mg дневно) до смањења броја леукоцита испод $100 \times 10^9/l$, када се започиње прва индукцијска тзв. 7+3 куру са применом даунобластина у последња три дана. Превенција неуролеукемије се састоји у интратекалној примени цитозин-арабинозида, а уколико се у ликвору докажу леукемијске ћелије, наставља се интратекална терапија са додатком метотрексата и озрачивањем главе.

Тачка В

Петнаестог дана од почетка прве индукцијске куру предвиђа се развој резистенције на цитостатике помоћу два оригинална цитолошко-математичка параметра у аспирату костне сржи [1, 3]: апсолутни број бласта (*ABB*), као мера интензитета, и параметар *S*, као мере селективности прве индукцијске куру. Параметар *ABB* се израчунава из просечне целуларности (*C*) и релативног броја бласта ($\%B/100$): формулом $ABB = C \times \%B/100$. Параметар *S* је количник апсолутног броја бласта у тачки А и тачки В: $S = ABB_A / ABB_B$. Вредност *ABB* од 3,0 одговара максималном садржају леукемијских бласта у ремисији болести, јер, према дефиницији ремисије, костна срж је нормоцелуларна ($C=20\text{-}60$) са мање од 5% бласта ($B=0,0\text{-}0,05$). Дакле, $ABB_{max} = C_{max} \times B_{max} = 60 \times 0,05 = 3,0$. Због тога, вредност $ABB \leq 3,0$ указује на довољан интензитет ра-

ног ефекта прве индукцијске кура. Теоријски посматрано, вредност параметра $S > 1$ указује на селективност раног ефекта прве индукцијске кура, међутим, клиничко искуство је показало да је ефекат прве кура довољно селективан када је вредност параметра $S > 2$. Према вредностима два наведена параметра болесници се сврставају у четири групе (Табела 1). Када је рани ефекат прве индукцијске кура недовољно интензиван и недовољно селективан, примењује се квалитативно нова друга индукцијска кура (поправак селективности) 21. дана од почетка уводне терапије (повећање интензитета) уз гранулоцитни фактор раста. У остале три групе болесника прогноза се проверава у следећој прогнозној тачки (Схема 1).

Тачка С

Двадесет осмог дана од почетка прве индукцијске кура проверава се прогноза из претходне тачке. Код болесника код којих је постигнута ремисија доноси се одлука о постиндукцијском лечењу, а код бо-

лесника код којих је рани ефекат прве кура недовољно интензиван примењује се квантитативно (парцијална ремисија) или квалитативно (резистенција) нова друга индукцијска кура (Схема 1, Табела 2).

Тачка D

Двадесет осмог дана од завршетка друге индукцијске кура оцењује се коначни учинак индукцијског лечења. Болесници код којих није постигнута ремисија искључују се из програма, а код болесника уведених у ремисију прогнозира се дужина њеног трајања и вероватноћа раног релапса. Према нашем моделу [3, 13], предиктори трајања ремисије су брзина њеног постизања, почетни број леукоцита већи од $30 \times 10^9/l$ и мијелодисплазија. Број леукоцита корелира са другим параметрима величине леукемијске масе, а мијелодисплазија са цитогенетским весницима лоше прогнозе [13, 14]. Тачке С и D се поклапају код болесника уведених у ремисију првом куром.

ТАБЕЛА 1. Индивидуализација индукцијског лечења.
TABLE 1. Individualisation of induction therapy.

Преглед костне сржи Bone marrow examination			
14. дан првог индукцијског циклуса 14 th day of first induction course		28. дан првог индукцијског циклуса 28 th day of first induction course	
Параметар S S parameter	Апсолутни број бласта Absolute blast number	Очекивани исход Expected outcome	Друга индукцијска кура Second induction course
≤ 2	≥ 3	Резистенција Drug resistance	IDA режим 21. дана IDA regimen 21st day
≤ 2	< 3	Резистенција Drug resistance	IDA режим 30. дана IDA regimen 30th day
> 2	≥ 3	Парцијална ремисија Partial remission	Идарубицин 12 mg/m^2 1-3. дана + араC 200 mg/m^2 1-7. дана Idarubicin 12 mg/m^2 from 1 st to 3 rd day + araC 200 mg/m^2 from 1 st to 7 th day
> 2	< 3	Ремисија Remission	Прекид индукцијског лечења Cessation of induction therapy

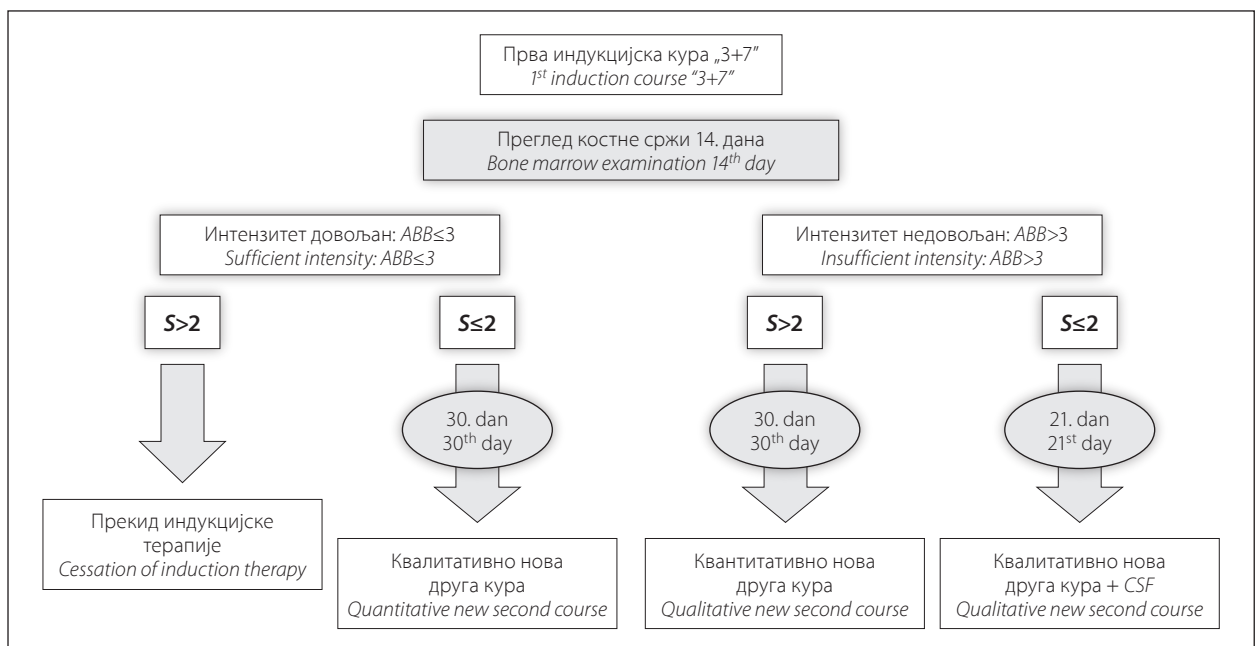


СХЕМА 1. Индивидуализација индукцијског лечења.
SCHEME 1. Individualisation of induction therapy.

ТАБЕЛА 2. Индивидуализација постиндукцијског лечења.
TABLE 2. Individualisation of postinduction therapy.

Консолидацијска кура Consolidation course	Режим без трансплантације Regimen without transplantation	Режим са трансплантацијом Regimen with transplantation
1. кура 1 st course	Даунобластин 50 mg/m ² 1-2. дан + araC 200 mg/m ² 1-5. дана Daunoblastine 50 mg/m ² from 1 st to 2 nd day + araC 200 mg/m ² from 1 st to 5 th day	ICE режим ICE regimen
2. кура 2 nd course	ICE режим ICE regimen	araC 3 g/m ² × 2 1-4. дана araC 3 g/m ² × 2 from 1 st to 4 th day
3. кура 3 rd course	araC 1,5 g/m ² × 2 1-4. дана araC 1.5 g/m ² × 2 from 1 st to 4 th day	Трансплантација матичних ћелија Stem cell transplantation
4. кура 4 th course	araC 3 g/m ² × 2 1-4. дана araC 3 g/m ² × 2 from 1 st to 4 th day	

ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЈА ПОСТИНДУКЦИЈСКОГ ЛЕЧЕЊА

После ране интензивне консолидације ремисије цитостатицима код младих болесника, у старим терапијским протоколима неселективно се примењује трансплантација алогених или аутологих хематопоезних матичних ћелија. Одлука о примени алогене трансплантације, терапијске процедуре са највишом терапијском смртношћу, заснива се на једном, у суштини, техничком услову – поседовању *HLA*-идентичног средног даваоца. Такав став није утемељен на коректним клиничким студијама и праћен је високим етичким ризиком [7, 15].

У новијим терапијским протоколима одлука о терапији у првој ремисији доноси се сврставањем болесника у три прогнозне групе према цитогенетским аномалијама [16]. Прогнозно повољни типови *ANLL* су облици с једном од три цитогенетске аномалије: *t(15;17)(q22;q11-12)* у акутној промијелоцитној леукемији, *inv(16)(p13q22)* или *t(16;16)(p13q11)* у *M4* типу *ANLL* с еозинофилијом и *t(8;21)(q22;q22)* са стварањем фузионог *AML1/ETO* гена. Облици *ANLL* са лошом прогнозом укључују монозомију хромозома 5 и 7, делеције *5q*- и *3q*- и сложене аномалије хромозома. Групу болесника с интермедијарном прогнозом чине болесници са осталим хромозомским аномалијама и болесници са нормалним кариотипом.

Прогнозно повољна група чини 25-30% популације младих болесника са *ANLL* и у овој групи се постиже 85-90% ремисија уз могућност за излечење од 60 до 65% после ране консолидације великим дозама цитозин-арабинозида [17-19]. Сличан ефекат се постиже комбинацијом алл-трансретиноичне киселине и цитостатика код акутне промијелоцитне леукемије [20]. Због добрих резултата хемотерапије у повољној прогнозној групи болесника, није потребно применити трансплантацију алогених или аутологих хематопоезних матичних ћелија у првој ремисији [21-23]. Могућност за постизање ремисије у прогнозно лошим облицима *ANLL* је 50-60% са 10-15% могућности за излечење [17]. Резултати трансплантације и консолидацијске ремисије хемотерапијом су подједнако лоши [17, 21, 22, 24]. На срећу, међу болесницима млађим од 60 година прогнозно лоши облици *ANLL* су заступљени код мање од 15% популације. Став о лечењу ове групе болесника није јединствен, али већина установа за хематологију примењује трансплантацију алогених хематопоезних матичних ћелија, док су мишљења о вредности аутоло-

ге трансплантације подељена [17, 21, 22]. Наш став је да трансплантацију алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија треба применити у првој ремисији код болесника са мијелодисплазијом [3], што је типична одлика већине *ANLL* са лошом прогнозом [14]. Група с интермедијарном (стандардном) прогнозом чини две трећине популације болесника млађих од 60 година. Могућност за индукцију ремисије је око 70%, а за излечење око 40% [17], али клиничке студије, нажалост, нису дефинисале оптималну терапију у првој ремисији [17, 21-24]. Кумулативан ефекат аутологе и алогене трансплантације неселективно примењених у првој ремисији или неселективно одложених за секундарну ремисију је једнак, што оправдава њихову селективну примену код болесника ове групе [9, 25].

У програму *ANLL-NS 03* трансплантација се не примењује у првој ремисији код болесника са добром прогнозом. Код осталих болесника трансплантација хематопоезних матичних ћелија се примењује селективно после две консолидацијске кура и само код болесника код којих је присутан један од неповољних чинилаца прогнозе: ремисија индуквана другом индукцијском куrom, почетни број леукоцита већи од $30 \times 10^9/l$ или присуство мијелодисплазије. Овакав став је заснован на математичком моделирању кумулативних резултата неселективно и селективно примењене алогене и аутологе трансплантације у првој и другој ремисији *ANLL* и несумњивог математичког доказа да су резултати селективне трансплантације бољи уз мањи етички ризик [5, 26].

Рано консолидацијско лечење се састоји од две до четири кура, зависно од тока индукцијске терапије (Схема 2, Табела 2). Трансплантација алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија се чини селективна после друге консолидацијске кура, док болесници који нису кандидати за трансплантацију у првој ремисији примају четири консолидацијске кура.

Кључно питање при примени трансплантације у првој ремисији јесте – када? У раној фази консолидације ремисије или после завршетка консолидацијске хемотерапије [27]? Ранији став европске трансплантационе групе (*EBMT*) [28] да аутолога трансплантација даје боље резултате када се примени после ране консолидације учинио је да се тај став прихвати у већини тадашњих терапијских протокола. Такав став је напуштен [3] и математичким моделирањем клиничких података се може доказати да такав став штити терапијску процедуру а не болесника [5, 9,

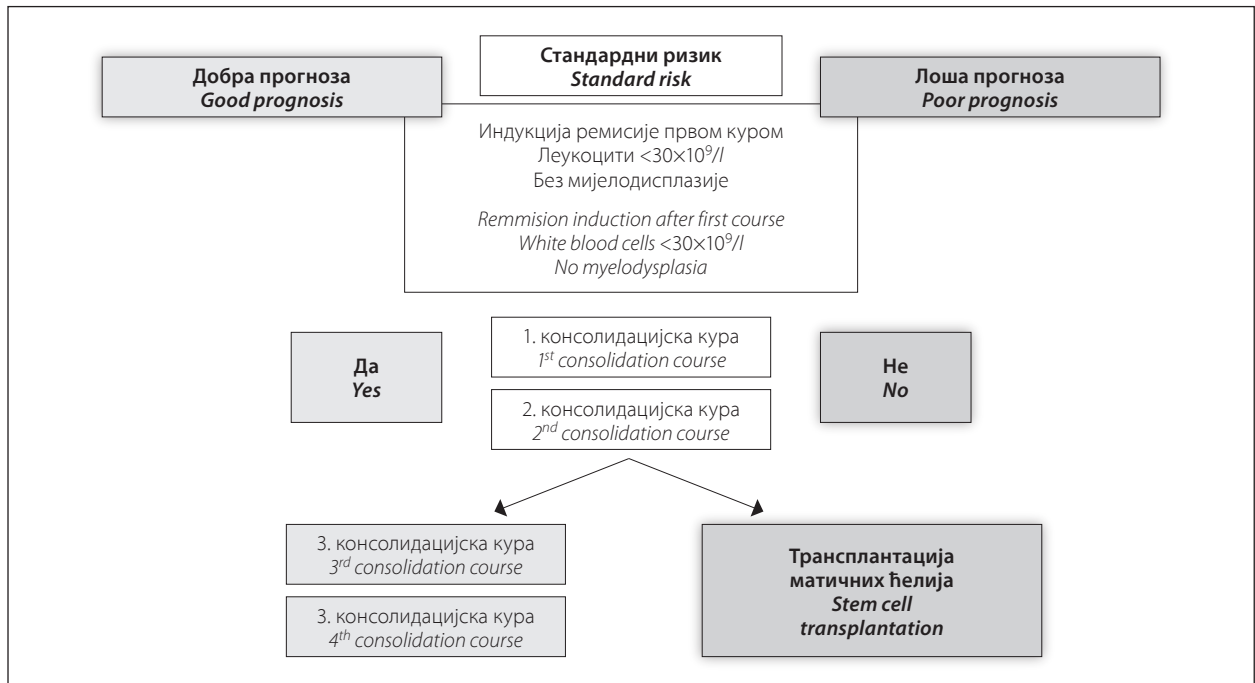


СХЕМА 2. Индивидуализација постиндукцијског лечења.
SCHEME 2. Individualisation of postinduction therapy.

27]. Одлагањем аутологе трансплантације део болесника умре у току консолидације ремисије, а део улази у рани релапс леукемије. Ови неуспеси се неоправдано не урачунавају у резултате трансплантације, а вероватно су ови болесници доживели исту судбину током ове терапијске процедуре. После завршетка консолидацијске хемотерапије код неких болесника леукемијска маса је ерадицирана или довољно смањена, што је основни услов излечења. Применом трансплантације овакви болесници, тј. потенцијално здраве особе, или бивају „поново излечени” или умиру од последица трансплантације. „Поновно излечење” није само бескорисно, него повећава ризик за настанак стерилитета, секундарних малигнитета и других касних компликација трансплантације. Када се судбина потенцијално излечених болесника математички укључи у кумулативне резултате касне трансплантације, добија се податак да је њен чисти антилеукемијски учинак једнак антилеукемијском учинку ране трансплантације. Наш математички закључак потврђен је у неким клиничким студијама [22, 23]. У програму ANLL NS-03 трансплантација алогених и аутологих хематопоезних матичних ћелија примењује се рано, већ после друге консолидацијске кура (Схема 2, Табела 2).

ЗАКЉУЧАК

Пре четврт века, када смо почели рад на индивидуализацији лечења ANLL и оптимизацији времена за селективну примену трансплантације хематопоезних матичних ћелија, ова идеја је била пионирска и јеретичка [1]. Идеју индивидуализације лечења смо реализовали кроз наше терапијске програме ANLL-NS 01, 02 и 03 онолико колико су објективне околности дозвољавале, допуњајући је новим зна-

њима о прогнози и лечењу ANLL. Резултати програма ANLL-NS су нас приближили резултатима реномираних установа за хематологију [29, 30]. Идеје и принципи индивидуализације су изборили заслужено место у антилеукемијској терапији и данас већина протокола за лечење ANLL укључује елементе индивидуализације, док се трансплантација хематопоезних матичних ћелија примењује селективно и у раним фазама ремисије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Popović S. Proučavanje promena ćelijskog sastava kostne srži u akutnih leukoza odraslih pod uticajem citostatske terapije [magistarski rad]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1983.
2. Popović S. Program ANLL-NS 02 za individualizovanu terapiju akutne nelimfoblastne leukemije. Med Pregl 1996; (11-12):447-52.
3. Popović S. Kompleksna prognoza toka i ishoda akutne leukoze kao osnova za individualno prilagođavanje antileukozne terapije [doktorska disertacija]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 1990.
4. Popović S, Acketa D, Mihajlović M. Prognoza trihotomog ishoda indukcijske terapije akutne nelimfoblastne leukoze. Med Pregl 1992; (1-2):16-21.
5. Popović S. Prognoza razvoja rezistencije leukoznih ćelija na citostatike u toku indukcijske terapije akutne nelimfoblastne leukoze: regresioni model. Med Pregl 1991; (11-12):451-6.
6. Popović S, Acketa D, Mihajlović M, Stojčević S, Savić I. Prognosis of the induction therapy for acute nonlymphoblastic leukaemia. Rev Invest Clin 1994; (Suppl):312.
7. Popović S. Transplantacija alogene kostne srži u prvoj remisiji akutne nelimfoblastne leukemije: etički rizici. Med Pregl 1993; 46(5-6):149-225.
8. Popović S. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission of acute myelogenous leukaemia: ethical risks. Magyar Belorvosi Arch 1994; 47(Suppl 2):262.
9. Popović S. Transplantacija koštane srži u akutnoj nelimfoblastnoj leukemiji: etički rizici i optimalno vreme. 1st ed. Novi Sad: Prometej; 1996. p.315.
10. Ricardi A, Giordano M, Girino M. Treatment of adult acute nonlymphoblastic leukemia: A computer aided analysis. Haematolog-

- ica 1987; 72:71-88.
11. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. 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; 88:2841-51.
 12. The AML Collaborative Group. A systemic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1998; 103:100-9.
 13. Popović S. Prognoza toka i ishoda akutnih leukemija. In: Bakić M, Jočić DJ. *Novine u hematologiji*. Podgorica: Udruženje hematologa Jugoslavije; 1998. p.69-75.
 14. Heferlach T, Schoch C, Löffler H, et al. Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: Results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21:256-65.
 15. Popović S. Transplantacija alogene koštane srži u prvoj remisiji akutne nelimfoblastne leukemije: analiza kliničkih studija. *Med Pregl* 1994; 47:184-9.
 16. Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 Trial. *Blood* 2001; 98:1312-20.
 17. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 19-60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004; 22:3741-50.
 18. Byrd JC, Dodge K, Carrol A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukaemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17:3767-75.
 19. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukaemia and inv (16)(p13;q22): Results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22:1087-94.
 20. Popović S. Lečenje akutne promijelocitne leukemije. In: Milenković P. *Novine u hematologiji II*. Beograd: Udruženje hematologa Jugoslavije; 2002. p.25-36.
 21. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Mollatie Ematologiche dell Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995; 332:217-23.
 22. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens R, et al. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation in intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML 10 Trial. *Lancet* 1998; 351:700-8.
 23. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90:2978-86.
 24. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58:4173-9.
 25. Gale RP. Analysis of bone marrow transplantation data in man. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1:3-9.
 26. Popovic S, Pejin D. Optimal time of bone marrow transplantation in acute nonlymphoblastic leukaemia (mathematical model). *Rev Invest Clin* 1994; (Suppl):514.
 27. Popović S, Uzurov V, Stoičević S, Savić A, Savić I. Late autologous stem cell transplantation in the first remission of acute myelogenous leukaemia: Yes or No? *Br J Haematol* 1998; 26:17.
 28. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission: An analysis of 1322 cases. *Haematology and Blood Transfusion* 1990; 33:660.
 29. Popovic S, Pejin D, Spasojevic J, i sar. Program ANLL-NS 02 za individualizovanu terapiju akutne nelimfoblastne leukoze preliminarni rezultati. *Bilt Hematol* 1994; 22:12-4.
 30. Pejin D, Stefanović N, Belić A, et al. Savremeno lečenje leukemija i transplantacija matične ćelije hematopoeze. *Med Pregl* 1997; 50:473-9.

INDIVIDUALISATION OF THERAPY IN ACUTE NONLYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Stevan L. POPOVIĆ

Clinic of Haematology, Clinical Centre, Novi Sad

ABSTRACT

Acute nonlymphoblastic leukaemia involves the dynamic and individual coupling of four groups of significant prognostic factors: biological potential of the patient, leukaemic clone, normal haematopoiesis, and therapy. The active, dynamic, and timely prognosis of an unfavourable outcome represents a solid basis for the individual adaptation of antileukaemic and supportive therapy. A part of the ANLL NS 03 programme for the individualised therapy of acute nonlymphoblastic leukaemia in patients no older than 60 years will be described. The programme is based on a network of prognostic models, identifying predictors and preventive measures against an unfavourable outcome. The crucial point of the ANLL NS 03 programme is to determine the optimal timing for the transplantation of allogeneic and autologous haematopoietic stem cells. Indicators of early death include the age of the patient, infection, and hemorrhagic syndrome. According to our models, the predictors of fatal bleeding and fatal infection are hyperleukocytosis, leucopenia, and granulocytopenia, respectively. Resistance to cytostatics can be predicted on day 14 from the onset of therapy using two original cytological-mathematical parameters: the absolute blast count (ABC) forming the intensity dimension,

and parameter S forming the selectivity dimension, of the early effects of the first induction treatment. The ABC and S values determine the structure and timing of the second induction treatment. Transplantation of autologous and allogeneic haematopoietic stem cells within the ANLL NS 03 programme is applied selectively during the early stages of the first remission in patients at high risk of an early relapse. Predictors of early relapse are leukocyte counts higher than $30 \times 10^9/l$, remission induction during the second treatment, and the presence of myelodysplasia. In all other patient categories and in patients with cytogenetically favourable forms of acute nonlymphoblastic leukaemia, transplantation is postponed until the second remission of the disease.

Key words: leukaemia; acute nonlymphoblastic; therapy; individualisation

Stevan POPOVIĆ
Radomira – Raše Radujkova 7, 21000 Novi Sad
Tel.: 021 301 723
E-mail: splado@neobee.net

* Приступно предавање је одржано 4. aprila 2005. godine.