

W latach 1993-1999 allogeniczną transplantację szpiku (*allo-BMT*) poprzedzoną frakcjonowanym napromienianiem całego ciała (*FTBI*) (12 Gy) w połączeniu z cyklofosfamidem (120 mg/kg m. c.) lub etopozydem (60 mg/kg m. c.) wykonano u 19 dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*ALL*). U 9 dzieci z grupy tzw. bardzo wysokiego ryzyka (*VHR-ALL*), u których *allo-BMT* przeprowadzono już w pierwszej remisji (*I CR*), prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (*pEFS*) po 3 latach wynosi 100 proc. Natomiast u 10 dzieci, które poddano transplantacji w drugiej remisji (*II CR*) po wznowie szpikowej lub szpikowo-narządowej *pEFS* po 5 latach wynosi 57 proc. Żadne z dzieci nie zmarło z powodu powikłań toksycznych. Dotychczasowe spostrzeżenia świadczą o tym, że *FTBI* zastosowane w połączeniu z *Cy* lub *VP* jest bardzo dobrze tolerowane, wykazuje bardzo dobry efekt przeciwbiałaczkowy u dzieci z *VHR-ALL* w *I CR* i znacznie lepszy niż konwencjonalna chemioterapia u dzieci z *ALL* w *II CR*.

**Słowa kluczowe:** ostra białaczka limfoblastyczna (*ALL*), frakcjonowane napromienianie całego ciała (*FTBI*), allogeniczna transplantacja szpiku (*allo-BMT*)

*Between 1993 and 1999 allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) preceded with fractionated total body irradiation (FTBI) together with cyclophosphamide (120 mg/kg m. c.) or etoposide (60 mg/kg m. c.) was performed in 19 children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). In 9 children transplanted for very high risk (VHR) ALL in I CR the probability event free survival at 3 years was 100%, while for 10 children, that underwent allo-BMT in II CR after an isolated bone marrow relapse or combined marrow-organ relapse the probability of event free survival at 5 years was 57%. None of the children died due to complications related to transplant procedure. Our observations so far, show that FTBI together with Cy or Vp is well tolerated, has very good antileukemic efficacy in children with VHR-ALL in I CR and gives significantly better results than conventional chemotherapy in children with ALL in II CR.*

**Key words:** acute lymphoblastic leukaemia (*ALL*), fractionated total body irradiation (*FTBI*), allogeneic bone marrow transplantation (*allo-BMT*)

# Allogeniczna transplantacja szpiku kostnego poprzedzona frakcjonowanym napromienianiem całego ciała u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną

*Allogeneic bone marrow transplantation preceded with fractionated total body irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia*

Dariusz Boruczkowski<sup>1</sup>, Julian Malicki<sup>2</sup>, Anna Pieczonka<sup>1</sup>, Grażyna Stryczyńska<sup>2</sup>, Michał Leda<sup>1</sup>, Jacek Wachowiak<sup>1</sup>

Ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) jest u dzieci nie tylko najczęstszym nowotworem (ok. 30 proc.), ale także najczęstszym (ok. 30 proc.) wskazaniem do allogenicznej transplantacji szpiku kostnego (*allogeneic bone marrow transplantation, allo BMT*) [1].

Wobec na ogół dobrych wyników konwencjonalnej chemioterapii (70-80 proc. wyleczeń), *allo-BMT* wykonuje się tylko u tych dzieci, u których chemioterapia nadal zbyt często zawodzi, tj. u dzieci, u których w chwili rozpoznania spostrzega się wykładniki złego rokowania (translokacje i/lub zła odpowiedź na wstępną kortykosteroidoterapię i/lub opóźnione wejście w I remisję), a przede wszystkim u dzieci, u których wystąpiła wznowa *ALL*, zwłaszcza tzw. wznowa szpikowa [2-5]. U dzieci z tych dwóch grup, tj. u dzieci z grupy bardzo wysokiego ryzyka będących w I remisji (*very high risk ALL in I complete remission, VHR-ALL w I CR*) oraz u dzieci z *ALL* w *II CR*, *allo-BMT* daje wprawdzie znamienne lepsze wyniki aniżeli konwencjonalna chemioterapia, jednak nie gwarantuje wyleczenia, a niepowodzenie zabiegu może być spowodowane albo powikłaniami związanymi z procedurą transplantacyjną, albo wystąpieniem wznowy [1, 6-8]. Stąd wciąż aktualnym problemem jest dalsza optymalizacja postępowania przygotowawczego (*preparative regimen for BMT, prep-reg*) poprzedzającego *allo-BMT*, które powinno wykazywać maksimum działania przeciwbiałaczkowego przy minimum toksyczności [9].

## PACJENCI I METODA

Od stycznia 1993 r. do kwietnia 1999 r. *allo-BMT* poprzedzoną frakcjonowanym napromienianiem całego ciała (*fractionated total body irradiation, FTBI*) wykonano u 19 dzieci z *ALL*, w tym u 9 z *VHR-ALL* w *I CR* i u 10 w *II CR* po wznowie szpikowej. Wiek dzieci wynosił od 5 do 15 lat (mediana 10 lat).

*FTBI* przeprowadzano w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w 8 frakcjach w ciągu 4 dni, tj. po dwie frakcje dziennie, z trwającą co najmniej 6 godzin przerwą pomiędzy

frakcjami. Moc dawki w linii środkowej ciała wynosiła w polach bocznych 6,7 cGy/min, a w polach przednio-tylnych (*AP/PA*) 17,7 cGy/min. We frakcji *AP/PA* ostaniano płuca. Średnie sumaryczne dawki promieniowania w linii środkowej ciała wynosiły od 12,6 w głowie do 13,2 Gy w śródpiersiu, natomiast w płucach 8,8 Gy. *FTBI* prowadzono od „-8” do „-5” dnia przed *BMT*. Szczegółowy opis stosowanej metody *FTBI* przedstawił Malicki i wsp. w kilku wcześniejszych publikowanych doniesieniach [10-13].

W uzupełnieniu do *FTBI* u 8 spośród 9 dzieci z *VHR-ALL* w *I CR* w dniu „-4” zastosowano etopozyd w dawce 60 mg/kg i. v., a jednemu dziecku w dniach „-4” i „-3” podano cyklofosfamid 120 mg/kg i. v. (2 x 60 mg/kg/dzień x 2 dni). Natomiast spośród 10 dzieci poddanych transplantacji w *II CR* u 6 zastosowano dodatkowo etopozyd, a u 4 chorych cyklofosfamid.

W 18 przypadkach przeszczepiony szpik pochodził od rodzeństwa zgodnego w zakresie antygenów zgodności tkankowej (*human leukocyte antigens, HLA*) oraz w mieszanej hodowli limfocytów (*mixed lymphocyte culture, MLC*), a u jednego dziecka od bliźniaka jednojajowego.

W latach 1993-1994 chorobie – przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-versus-host disease, GvHD*) – zapobiegano podając cyklosporynę A (*CsA*) i metotrexat (*MTX*), a od 1995 wyłącznie *CsA*. Aż u 8 spośród 9 dzieci poddanych *allo-BMT* w *I CR* profilaktykę *GvHD* prowadzono wyłącznie za pomocą *CsA*, a tylko jedno dziecko z tej grupy otrzymało zarówno *CsA* i *MTX*. Natomiast wśród 10 chorych, u których zabieg przeprowadzono w *II CR*, 5 otrzymało *MTX* i *CsA*, a 5 wyłącznie *CsA*. U dziecka poddanego transplantacji syngenicznej nie stosowano profilaktyki *GvHD*. Nasilenie ostrej *GvHD* oceniano według skali zaproponowanej przez Glucksberga i wsp., a zmodyfikowanej przez Deega i wsp., która uwzględnia objawy ze strony najważniejszych narządów docelowych dla *GvHD*, tj. skóry, wątroby i przewodu pokarmowego [14].

Uszkodzenie narządów związane z toksycz-

<sup>1</sup>Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej Instytutu Pediatrki AM w Poznaniu

<sup>2</sup>Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

nością terapii ablastycznej poprzedzającej transplantację szpiku oceniano według 4-stopniowej skali opracowanej przez Baermana i wsp., w której IV stopień oznacza prowadzące do zgonu nieodwracalne uszkodzenie [15]. Skala umożliwia ocenę toksycznego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), błon śluzowych przewodu pokarmowego, płuc, wątroby, serca, nerek i pęcherza moczowego.

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (*probability of event free survival, pEFS*) obliczano wg metody Kaplana-Meiera.

## WYNIKI

Żadne spośród 19 omawianych dzieci nie zmarło z powodu powikłań związanych z procedurą transplantacyjną (*transplant related mortality, TRM*), takich jak: uszkodzenie nerządów spowodowane toksycznością prep-reg, GvHD i zakażenia. Spośród powikłań toksycznych spostrzegano jedynie umiarkowanie nasilone objawy uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym jamy ustnej u 12 (63,2 proc.) pacjentów (I stopnia u 5 i II stopnia u 7) oraz błony śluzowej jelita u 3 (15,8 proc.). Ponadto u 3 dzieci (15,8 proc.) obserwowano przejściowo laboratoryjne wykładniki uszkodzenia wątroby I stopnia. U żadnego z omawianych dzieci nie wystąpiły objawy toksycznego uszkodzenia płuc, serca, nerek, pęcherza moczowego lub OUN.

Ostrą GvHD spostrzegano u 4 (21 proc.) spośród 19 omawianych dzieci, w tym II stopnia u 3 (15,8 proc.), a III stopnia u jednego (5,3 proc.). Nie obserwowano przewlekłej GvHD.

Wznowa nie wystąpiła u żadnego z 9 dzieci chorych na VHR-ALL, u których allo-BMT przeprowadzono w I CR (po 3 latach pEFS = 100 proc.) (ryc. 1.). Czas obserwacji po zabiegu wynosi u tych dzieci od 10 do 52 miesięcy (mediana 16). Aż u 7 spośród ww. 9 dzieci w profilaktyce GvHD stosowano wyłącznie CsA.

Natomiast wśród 10 pacjentów poddanych transplantacji w II CR wznowę ALL rozpoznano aż u 4 dzieci – odpowiednio po upływie 3, 5, 8 oraz 14 miesięcy po zabiegu. Wznowę spostrzegano częściej u tych dzieci, które do transplantacji przygotowywane były za pomocą FTBI i etopozydu (3 wznowy u 5 dzieci), aniżeli u dzieci, u których zastosowano FTBI

i endoxan (1 wznowa u 5 dzieci). Ponadto wznowa wystąpiła aż u 3 spośród 5 dzieci, które w ramach profilaktyki GvHD otrzymywały zarówno CsA, jak i MTX, a tylko u 1 spośród 5 dzieci, u których GvHD zapobiegano wyłącznie przy użyciu CsA. W grupie dzieci, u których allo-BMT wykonano w II CR, czas obserwacji waha się od 5 do 75 miesięcy (mediana 16), a prawdopodobieństwo przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (pEFS) po 5 latach wynosi 57 proc. (ryc. 1.).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW

Ostateczny rezultat allo-BMT u chorych z białaczkami, w tym u dzieci z ALL, zależy przede wszystkim od wystąpienia dwojakiego rodzaju niekorzystnych zdarzeń, a mianowicie od wystąpienia powikłań związanych z procedurą transplantacyjną – zwłaszcza tzw. wczesnych powikłań spostrzeganych do 100 dnia po BMT – oraz od wystąpienia wznowy białaczki [6, 7, 16]. Wymienione zdarzenia powodują, że u dzieci z ALL allo-BMT nadal nie gwarantuje wyleczenia, a jedynie oferuje większe szanse na długotrwałą remisję aniżeli konwencjonalna chemioterapia.

W naszym ośrodku z powodu wczesnych powikłań nie zmarło żadne spośród 19 dzieci z ALL (9 w I CR i 10 w II CR) poddanych allo-BMT i przygotowywanych do zabiegu za pomocą FTBI. Z ostatnich danych Międzynarodowego Rejestru Transplantacji Szpiku Kostnego (*International Bone Marrow Transplant Registry, IBMTR*) wynika, że do 100 dnia po allo-BMT z powodu wczesnych powikłań nadal umiera ok. 15 proc. biorców szpiku z ALL poddanych transplantacji w I CR i ok. 17 proc. chorych, u których zabieg wykonano w II CR [16]. Dane te nie uwzględniają jednak wieku biorców szpiku oraz zastosowanego prep-reg. Tymczasem oba wymienione czynniki znamienne wpływają na ryzyko wystąpienia wspomnianych powikłań i dlatego prezentowane wyniki własne należy porównywać raczej z wynikami uzyskanymi u dzieci z ALL, u których przed zabiegiem zastosowano również FTBI.

I tak spośród 22 dzieci z VHR-ALL w I CR, które autorzy z Grupy Skandynawskiej przygotowywali do zabiegu za pomocą TBI w skojarzeniu z cyklofosfamidem i arabinozydem cytozyny, do 100 dnia po zabiegu z powodu powikłań zmarło dwoje (8 proc.) dzieci, w tym jedno w przebiegu posocznicy i jedno w na-

stępstwie GvHD [17]. Podobne rezultaty uzyskali autorzy z włoskiej Grupy GITMO [18]. Mianowicie wczesny zgon wystąpił tylko u jednego (4 proc.) spośród 25 dzieci chorych na VHR-ALL, u których allo-BMT przeprowadzono w I CR. W prep-reg, obok TBI, stosowano cyklofosfamid i tiotepę lub winkrystynę, a przyczyną zgonu było cytomegalowirusowe śródmiąższowe zapalenie płuc.

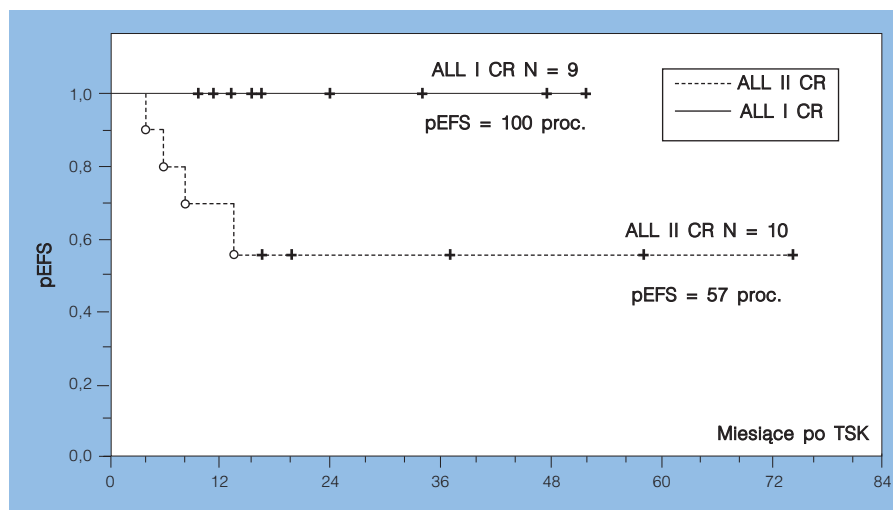
Jak wynika ze spostrzeżeń autorów z Grupy BFM u dzieci z ALL, u których transplantację przeprowadzono w II CR, wczesne zgony, zwłaszcza związane z uszkodzającym działaniem prep-reg, występują nieco częściej aniżeli u dzieci poddanych zabiegowi już w I CR, tj. wśród 51 dzieci wczesny zgon wystąpił u 6 (11,85 proc.) [19]. U 3 dzieci przyczyną zgonu była posocznica, a u pozostałych trojga odpowiednio uszkodzenie wielonarządowe, tzw. idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc i krwawienie śródczaszkowe. Podobnie jak w naszym ośrodku, u dzieci leczonych przez autorów z Grupy BFM przed transplantacją stosowano FTBI oraz cyklofosfamid lub etopozyd. Natomiast w prospektywnych badaniach przeprowadzonych przez francuskich autorów z Grupy SFGM, które objęły 116 dzieci z ALL w II CR przygotowywanych do allo-BMT przy użyciu FTBI (n=81) lub tzw. *single-dose* TBI (n = 35) w połączeniu z arabinozydem cytozyny i melfalanem, zgon z powodu powikłań wystąpił aż u 25 (21,6 proc.) dzieci [20]. Dziewięciu pacjentów zmarło z powodu cytomegalowirusowego śródmiąższowego zapalenia płuc, 5 w następstwie zespołu okluzji żył wątrobowych, 4 w przebiegu nasilonej GvHD, 3 z powodu zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych, 2 w związku z uszkodzeniem mięśnia sercowego, jedno z powodu tzw. idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc i jedno w następstwie leukoencefalopatii. Jak widać zastosowanie, obok FTBI/TBI, aż 2 cytostatyków wiązało się z wysokim odsetkiem zgonów spowodowanych toksycznością prep-reg, co wpłynęło niekorzystnie na ostateczne wyniki leczenia.

Autorzy z grupy SFGM zaobserwowali jednak, że u dzieci leczonych przed 1989 r. zgon z powodu powikłań występowały znacznie częściej (36,6 proc.), aniżeli u dzieci poddanych transplantacji w późniejszym okresie (17,3 proc.). Również nasze własne publikowane już wcześniej spostrzeżenia dowodzą, że dzięki optymalizacji prep-reg, a także dzięki optymalizacji profilaktyki, diagnostyki i leczenia powikłań związanych z allo-BMT ryzyko wczesnych zgonów w ostatnim dziesięcioleciu znamienne się zmniejszyło [21].

Omawiana grupa dzieci z ALL jest wprawdzie nieliczna, jednak dotychczasowe doświadczenia upoważniają do stwierdzenia, że FTBI zastosowane w terapii ablastycznej w połączeniu z jednym cytostatykiem u dzieci powyżej 4. roku życia nie powoduje obecnie groźnych dla życia wczesnych powikłań toksycznych.

Jak już wspomniano, ostateczny rezultat allo-BMT u dzieci z ALL zależy – poza powikłaniami procedury transplantacyjnej – przede wszystkim od wystąpienia wznowy białaczki.

Wznowy ALL nie stwierdzono u żadnego spośród 9 dzieci z VHR-ALL, u których zabieg wykonano w I CR. Czas obserwacji jest wprawdzie stosunkowo krótki (mediana 16 miesięcy), a grupa nieliczna, jednak jak wynika z dotychczasowych obserwacji FTBI w połączeniu z cyklofosfamidem lub etopozydem wykazuje u tych dzieci bardzo dobre działanie przeciwbiałacz-



Ryc. 1. Wyniki allogenicznej transplantacji szpiku poprzedzonej FTBI u dzieci z ALL w I i II CR



kowe. Według autorów z grupy BFM i autorów z grupy GITMO, którzy w przygotowaniu do transplantacji również stosowali FTBI, szanse na długotrwałą remisję ma 60-70 proc. dzieci, u których transplantację przeprowadzono w I CR [22, 23]. Konwencjonalna chemioterapia daje w tej grupie dzieci zaledwie ok. 30 proc. szans na wieloletnie przeżycie [3]. A zatem u dzieci z VHR-ALL allo-BMT wykonana z zastosowaniem FTBI już w I CR znacznie poprawia rokowanie.

U dzieci w II CR wyniki allo-BMT poprzedzonej FTBI (pEFS 30-50 proc.) są również znacznie lepsze niż rezultaty konwencjonalnej chemioterapii (pEFS poniżej 10 proc.), a także korzystniejsze niż wyniki transplantacji poprzedzonej podaniem busulfanu i cyklofosfamidem (pEFS ok. 20 proc.) [5, 6, 24-28]. Potwierdzają to spostrzeżenia dotyczące omawianej grupy, w której po allo-BMT z zastosowaniem FTBI w połączeniu z etopozydem lub cyklofosfamidem na wieloletnią remisję ma szansę 53 proc. dzieci. Jednak równocześnie są to wyniki, które trudno uznać za w pełni satysfakcjonujące, skoro aż u połowy dzieci poddanych transplantacji dochodzi do kolejnej wznowy białaczki. A zatem allo-BMT poprzedzona FTBI jest wprawdzie coraz bezpieczniejszą i obecnie najskuteczniejszą metodą leczenia ALL w II CR, jednak nadal najważniejszym czynnikiem ograniczającym możliwości transplantacji jest kolejna wznowa białaczki.

Stąd nadal przedmiotem badań, również badań własnych, jest dalsza optymalizacja prep-reg, w tym FTBI, które powinno wykazywać coraz lepsze działanie przeciwbiałaczkowe bez jednoczesnego wzrostu ryzyka występowania wczesnych i późnych powikłań napromieniania [12, 13, 29].

Ponieważ działanie przeciwbiałaczkowe FTBI zależy przede wszystkim od jego całkowitej dawki, stąd interesujące są spostrzeżenia, których dokonali Blume i wsp [30, 31]. Mianowicie ww. autorzy stwierdzili, że zwiększenie całkowitej dawki FTBI z 12 Gy do 13,2 Gy zastosowanej w połączeniu z jednym cytostatykiem nie powoduje istotnego wzrostu ryzyka powikłań toksycznych. Aż 2/3 pacjentów przygotowanych do allo-BMT według tej metody pozostaje w wieloletniej remisji, jednak ze względu na małą liczebność badanej grupy jej przydatność nie została ostatecznie ustalona i wymaga jeszcze potwierdzenia.

Podjęwane są również próby zwiększenia przeciwbiałaczkowego działania prep-reg poprzez zastosowanie obok FTBI aż dwóch cytostatyków. Jednak na ogół powoduje to wzrost częstości zgonów z powodu powikłań toksycznych, co ostatecznie uniemożliwia poprawę wyników leczenia [20, 32].

Całkowity efekt przeciwbiałaczkowy allo-BMT zależy nie tylko od działania FTBI i cytostatyków użytych w prep-reg, ale także od występowania tzw. reakcji przeszczep-przeciw-białaczce (*graft versus leukemia reaction, GvLR*) [33, 34].

Spostrzeżenia te dotyczą również dzieci chorych na ALL poddanych allo-BMT w II CR [35]. A zatem przeciwbiałaczkowe działanie allo-BMT można zwiększyć poprzez protekcję i/lub indukację GvLR. W celu ochrony GvLR u biorców allogenicznych komórek hematopoetycznych od dawców rodzinnych stosuje się coraz mniej intensywną profilaktykę GvHD, tj. podaje się wyłącznie CsA (dawniej CsA podawana była w skojarzeniu z metotreksatem i/lub

kortykosteroidami), a także redukuje się dawkę CsA i coraz bardziej skraca się czas podawania CsA [36].

FTBI jest obecnie najważniejszą i nieodzowną składową prep-reg poprzedzającego allo-BMT u dzieci z ALL. Jego dalsza optymalizacja – w połączeniu z optymalnym wykorzystaniem efektu GvL – powinny w przyszłości przyczynić się do dalszej poprawy wyników allo-BMT w ALL u dzieci.

## PIŚMIENNICTWO

- Horovitz MM, Bortin MM. Results of bone marrow transplants from human leukocyte antigen-identical sibling donors for treatment of childhood leukemias. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15, 56-64.
- Radwańska U. Ostra białaczka limfoblastyczna. W: Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław 1998; 57-96.
- Reiter A, Schrappe M, Wolf-Dictler L i wsp. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusion of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84, 3122-3133.
- Dini G, Cornish JM, Gadner H, i wsp. Bone marrow transplant indications for childhood leukemias: achieving a consensus. The EBMT Pediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18 (supl. 2), 4-7.
- Chybicka A, Bogusławska-Jaworska J, Wojciechowska W i wsp. Wyniki leczenia pierwszej wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci za pomocą programu BFM 1990. Raport Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Pediatrics Pol* 1996; 71 (supl.), 55-62.
- Ortega JJ, Olive T. Haematopoietic progenitor cell transplant in acute leukaemias in children: indications, results and controversies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (supl. 2), 11-15.
- Psiachou E, Hann I M, Morgan G i wsp. Early deaths in children undergoing marrow ablative therapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14, 975-980.
- Rowlings PA. Current use and outcome of blood and marrow transplantation. *ABMT Newsletter* 1996; 3, 6-9.
- Santos GW. Preparative regimens: Chemotherapy versus chemoradio-therapy. W: Sackstein R, Janssen WE, Eifeinbein GJ (red.). Bone marrow transplantation: foundations for the 21st century. *Ann N Y Sci* 1995; 770, 1-7.
- Malicki J, Kierzkowski J, Kosicka G i wsp. Obliczenia i weryfikacja pomiarowa rozkładów dawki w pacjencie poddanym frakcjonowanemu napromienianiu całego ciała. *Nowotwory* 1995; 45, 39-45.
- Malicki J, Wachowiak J, Stryczyńska G i wsp. Obliczenia i pomiary dawek in vivo w napromienianiu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego. *Pediatrics Polska* 1996; 9 (supl.), 67-71.
- Malicki J, Wachowiak J, Kosicka G i wsp. Dose uniformity in a body during fractionated total body irradiation. *J Med Physics* 1997; 22, 30-35.
- Malicki J, Wachowiak J, Stryczyńska G i wsp. Ograniczenia praktyczne napromieniania całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego. *Współczesna Onkol* 1997; 2, 43-45.
- Deeg HJ, Cottle-Fox M. Clinical spectrum and pathophysiology of acute graft-versus-host disease. W: Burrafok SJ, Deeg HJ, Ferrara J, Atkinson K (red.). Graft versus host disease: immunology, pathophysiology, and treatment. Marcel Dekker Inc., New York 1990; 311-335.
- Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD i wsp. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J of Clin Oncol* 1988; 10, 1562-1568.
- Rizzo JD. New summary slides show current trends in BMT. *ABMTR Newsletter* 1998; 5, 6-10.
- Saarinien UM, Mellander L, Nysom i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission for children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: a retrospective case-control study in the Nordic countries. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (3), 357-363.
- Uderzo C, Valsecchi MG, Balduzzi A i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. *Brit J Haematol* 1997; 96, 387-394.
- Dopfer R, Henze G, Bender-Götze C i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM and CaALL-Protocols; Results of the German Cooperative Study Blood 1991; 78, 2780-2784.
- Bordignon P, Esperou H, Souillet G i wsp. Total body irradiation-high-dose cytosine and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy: a Societe Francaise de Greffe de Moelle study. *Brit J Haematol* 1998; 102, 656-665.
- Wachowiak J, Boruczkowski D, Chobot-Musiakiewicz U. Changes of the early death incidence in children undergoing allo-BMT in relation to modifications of the procedure. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (supl. 1), 100.
- Ebell W, Bender C, Kremens B i wsp. Allogeneic BMT in ICR/PR of childhood high risk ALL. Results of study ALL-BMF-90. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (supl. 1), 7.
- Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A i wsp. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: in-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *J of Clin Oncol* 1995; 13, 352-358.
- Barrett AJ, Mary MD, Horovitz M i wsp. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. *New Engl J Med* 1994; 331, 19, 1253-1258.
- Neithammer D, Paolucci P, Klingebiel T i wsp. Bone marrow transplantation for acute leukemias in children: a report from Italian, Austrian and German Registry. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (supl. 1), 7.
- Schroeder H, Gustafsson G, Saarinien-Pihkala UM i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: a population-based case control study from the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23, 555-560.
- Carpenter PA, Marshall GM, Giri i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia conditioned with busulfan, cyclophosphamide and melphalan. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18, 489-494.
- Wachowiak J, Bettoni C, Lange A i wsp. Can busulfan replace fractionated total body irradiation as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia? *Acta Haematol Pol* 1995; 26, 377-384.
- Wachowiak J, Malicki J, Boruczkowski D i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation after fractionated total body irradiation in children with acute leukemia – own preliminary clinical results. *Reports of practical oncology* 1996; 1, 29-33.
- Shank B. Radiotherapeutics principles of bone marrow transplantation. W: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (red.). Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publ, Boston 1994, 96-113.
- Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR i wsp. Total body irradiation and high dose etoposide: a new preparatory regimen for bone marrow transplantation in patients with advanced hematologic malignancies. *Blood* 1987; 69, 1015-1020.
- Petersen FH, Bearman SI. Preparative regimens and their toxicity. W: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (red.). Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publ, Boston 1994; 79-95.
- Fefer A. Graft-versus-tumor responses: Adoptive cellular therapy in bone marrow transplantation. W: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (red.). Bone Marrow Transplantation Blackwell Scientific Publ, Boston 1994; 231-241.
- Sosman JA, Sondel PM. The graft vs. leukemia effect. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993; 15, 185-195.
- Pession A, Locatelli F, Zecca M i wsp. Cyclosporine A as GvHD prophylaxis in allogeneic BMT for childhood acute leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (supl. 2), 50-52.
- Peters C, Minkov M, Gadner H i wsp. Proposal for standard recommendations for prophylaxis of graft-versus-host disease in children. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21 (supl. 2), 57-60.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. i stom. **Dariusz Boruczkowski**  
Oddział Transplantacji Szpiku Kostnego  
Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej  
Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej  
ul. Szpitalna 27/33  
60-572 Poznań