

# AKTUALNY STAN I OSIĄGNIĘCIA POLSKIEJ HEMATOONKOLOGII

Fundacja Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych dziękuje  
redakcji **„Acta Haematologica Polonica”**  
oraz **Polskiemu Towarzystwu Hematologów i Transfuzjologów**  
za wyrażenie zgody na publikację artykułu  
**„Aktualny stan i osiągnięcia polskiej hematoonkologii”**

Acta Haematologica Polonica 2021 Number 1, Volume 52, pages 4–17 DOI: 10.5603/AHP.2021.0003 ISSN 0001–5814

Dziękujemy **Fundacji DKMS** za przygotowanie tłumaczenia tekstu.

„Acta Haematologica Polonica” 2021

## AKTUALNY STAN I OSIĄGNIĘCIA POLSKIEJ HEMATOONKOLOGII

Sebastian Giebel<sup>1</sup>, Grzegorz Basak<sup>2</sup>, Maria Bieniaszewska<sup>3</sup>, Tomasz Czerw<sup>1</sup>, Anna Czyż<sup>4</sup>, Joanna Drozd-Sokołowska<sup>2</sup>, Dominik Dytfeld<sup>5</sup>, Krzysztof Giannopoulos<sup>6</sup>, Lidia Gil<sup>5</sup>, Grzegorz Helbig<sup>7</sup>, Jerzy Hołowiecki<sup>1</sup>, Iwona Hus<sup>8</sup>, Krzysztof Jamroziak<sup>8, 9</sup>, Wiesław W. Jędrzejczak<sup>2</sup>, Wojciech Jurczak<sup>10</sup>, Artur Jurczyszyn<sup>11</sup>, Ewa Lech-Marańda<sup>8</sup>, Krzysztof Lewandowski<sup>5</sup>, Krzysztof Mądry<sup>2</sup>, Monika Prochorec-Sobieszek<sup>12</sup>, Tadeusz Robak<sup>13</sup>, Tomasz Sacha<sup>11</sup>, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło<sup>14</sup>, Michał Szymczyk<sup>9</sup>, Jan Walewski<sup>9</sup>, Agnieszka Wierzbowska<sup>13</sup>, Dariusz Wołowicz<sup>4</sup>, Tomasz Wróbel<sup>4</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>3</sup>, Jan Styczyński<sup>15, \*</sup>

<sup>1</sup>Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Gliwicach

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

<sup>3</sup>Klinika Hematologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Poznań, Polska

<sup>6</sup>Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>7</sup>Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

<sup>8</sup>Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

<sup>9</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

<sup>10</sup>Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Polska

<sup>11</sup>Katedra i Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

<sup>12</sup>Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

<sup>13</sup>Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

<sup>14</sup>Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

<sup>15</sup>Katedra Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

### STRESZCZENIE

Liczba nowo rozpoznanych nowotworów hematologicznych u osób dorosłych i dzieci w Polsce wynosi ok. 9000 rocznie, co stanowi ok. 5,5% wszystkich nowotworów złośliwych w kraju. Dorośli pacjenci z nowotworami hematologicznymi są diagnozowani i leczeni w 42 ośrodkach w Polsce. Wsparcie naukowe i edukacyjne tej działalności jest realizowane pod patronatem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT, *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów*), Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), Polskiej Grupy Szpiczakowej (PMSG), Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego (PMC) oraz konsultantów hematologicznych.

Celem niniejszego stanowiska jest przedstawienie aktualnego stanu i postępów w terapii nowotworów hematologicznych w polskich ośrodkach hematologicznych dla osób dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem działalności PALG, PLRG i PMSG. W niniejszej publikacji przedstawiono osiągnięcia polskiej hematoonkologii na początku trzeciej dekady XXI wieku. Polska hematoonkologia zajmuje dziś ważną pozycję międzynarodową, opartą na wkładzie w rozwój wiedzy, współpracy międzynarodowej oraz wysokiej jakości opieki nad pacjentem. W wielu przypadkach badania kliniczne prowadzone w ramach współpracy przez polskie grupy miały wpływ na standardy międzynarodowe. Polscy hematolodzy byli autorami zaleceń terapeutycznych, a ich badania wskazały obszary wymagające dalszych badań.

**Słowa kluczowe:** Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, Polska Grupa Szpiczakowa

Acta Haematologica Polonica 2021; 52, 1: 4-17

## WSTĘP — HEMATOLOGIA W POLSCE

---

Dorośli pacjenci z nowotworami hematologicznymi są diagnozowani i leczeni w 42 ośrodkach w Polsce. Wsparcie naukowe i edukacyjne tej działalności jest realizowane pod patronatem Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT, *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów*), Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), Polskiej Grupy Szpiczakowej (PMSG) oraz konsultantów hematologicznych.

**Polskie Towarzystwo Hematologiczne (PTH)** zostało utworzone w 1949 roku przez prof. Tadeusza Tempkę. Od chwili pierwszego spotkania Towarzystwa w 1950 r., w Krakowie, prof. Tempka był jego prezesem, do 1972 r. W latach 1972 do 1976 prezesem był prof. Hugon Kowarzyk. W 1975 roku zmienił on nazwę towarzystwa na PTHiT. Kolejnymi Prezesami byli: Prof. Józef Japa (1976-1987), Prof. Janusz Hansz (1987-1995), Prof. Wiesław W. Jędrzejczak (1995-2003), Prof. Andrzej Hellmann (2003-2011), Prof. Tadeusz Robak (2011-2019) i Prof. Iwona Hus (od 2019 r.). Towarzystwo odbywa spotkania dwa razy w roku. Miejsca spotkań PTHiT: w 2001 r. w Białymstoku; w 2003 r. w Gdańsku; w 2005 r. — Katowice/Wisła; w 2007 r. w Warszawie; w 2009 r. we Wrocławiu; w 2011 r. w Lublinie; w 2013 r. w Poznaniu; w 2015 r. w Szczecinie, w 2017 r. w Warszawie i w 2019 r. w Łodzi. 29 spotkanie odbędzie się w Bydgoszczy w 2021 roku.

**Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii pełnili kolejno:** prof. Lech Konopka (1997–2001), prof. Jerzy Hołowiecki (2001–2002), prof. Wiesław Jędrzejczak (2002–

2014), prof. Dariusz Wołowicz (2014–2016), ponownie prof. Jędrzejczak (2016–2018) i prof. Ewa Lech-Marańda (od 2018). **Obecny zespół konsultantów regionalnych obejmuje poniższe osoby:** Lidia Usnarska-Zubkiewicz (woj. dolnośląskie), Małgorzata Całbecka (woj. kujawsko-pomorskie), Marek Hus (woj. lubelskie), Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus (woj. lubuskie), Piotr Smolewski (woj. łódzkie), Tomasz Sacha (woj. małopolskie), Bożena Katarzyna Budziszewska (woj. mazowieckie), Dariusz Woszczyk (woj. opolskie), Mirosław Markiewicz (woj. podkarpackie), Jarosław Andrzej Piszcz (woj. podlaskie), Wojciech Homenda (woj. pomorskie), Małgorzata Wojciechowska (woj. warmińsko-mazurskie), Małgorzata Krawczyk-Kuliś (woj. śląskie), Marcin Pasiarski (woj. świętokrzyskie), Lidia Gil (woj. wielkopolskie), and Barbara Zdziarska (woj. zachodniopomorskie).

**Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych** powstała w 1975 roku i do 2014 roku kierował nią prof. Jerzy Hołowiecki, a później prof. Sebastian Giebel. **Polska Grupa Badawcza Chłoniaków** powstała w 2008 roku pod przewodnictwem dr Janusza Medera, a później prof. Sebastiana Giebla. PALG i PLRG to łącznie 36 ośrodków hematologicznych przeznaczonych dla osób dorosłych. Placówki te aktywnie uczestniczą w działalności naukowej.

Celem niniejszego stanowiska jest przedstawienie aktualnego stanu, osiągnięć i postępów w terapii nowotworów hematologicznych w polskich ośrodkach hematologicznych dla osób dorosłych, ze szczególnym uwzględnieniem działalności PALG, PLRG i PMSG.

## EPIDEMIOLOGIA NOWOTWORÓW HEMATOLÓGICZNYCH W POLSCE

---

### Zachorowalność

Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba noworozpoznanych nowotworów złośliwych w populacji polskiej w 2017 r. wyniosła 164 875, w tym 8988 (5,45%) nowotworów hematologicznych (Tab. I) [1]. Warto jednak zauważyć, że Krajowy Rejestr Nowotworów nie obejmuje pacjentów z noworozpoznanymi zespołami mielodysplastycznymi (D46) ani z nowotworami mieloproliferacyjnymi, takimi jak czerwienica prawdziwa (D45), przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (D47.1) i nadpłytkowość samoistna (D75.2). Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2014 roku wskazują liczby 1444 nowych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i 3382 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi [2].

Krajowy Rejestr Nowotworów podaje następujące ogólne informacje dotyczące epidemiologii najczęstszych nowotworów hematologicznych [1].

**Tabela I.** Noworozpoznane nowotwory hematologiczne i współczynniki zachorowalności w Polsce w 2017 roku (bez ograniczeń wiekowych) [1]

ICD-10	Nowotwór złośliwy	Noworozpoznany (2017)	Wskaźnik zachorowalności	Standaryzowany współczynnik zachorowalności
C00-D09	Wszystkie nowotwory złośliwe	164 875 (100%)	429,11	323,50
C81	Choroba Hodgkina	753 (0,46%)	1,96	1,90
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	442 (0,27%)	1,15	0,93
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane	1 535 (0,93%)	4,00	3,11
C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T	244 (0,15%)	0,64	0,51
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych	848 (0,51%)	2,21	1,67
C88	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne	67 (0,04%)	0,17	0,13
C90	Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych	1 600 (0,97%)	4,16	3,02
C91	Białaczka limfatyczna	1 801 (1,09%)	4,69	3,78
C92	Białaczka szpikowa	1 119 (0,68%)	2,91	2,28
C93	Białaczka monocytowa	71 (0,04%)	0,18	0,13
C94	Inne białaczki określonego rodzaju	375 (0,23%)	0,98	0,72
C95	Ostra białaczka z komórek nieokreślonego rodzaju	57 (0,03%)	0,15	0,11
C96	Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych	76 (0,05%)	0,20	0,16
	Wszystkie nowotwory hematologiczne (C81-C96)	8 988 (5,45%)	23,40	18,45

Wskaźnik zachorowalności to częstość występowania lub proporcja, z jaką choroba pojawia się w populacji. Standaryzowany współczynnik zachorowalności to stosunek między obserwowaną liczbą nowych rozpoznań w badanej populacji a liczbą nowych rozpoznań, których można by się spodziewać na podstawie wskaźników swoistych dla wieku i płci w populacji standardowej oraz liczebności populacji badanej dla grup o tym samym wieku i płci (populacja europejska jest uznawana za populację standardową); ICD-10 — Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych; NK — komórki naturalnych zabójców

## Białaczka

Pacjenci z białaczką stanowią 2% spośród tych z nowotworami złośliwymi. Liczba pacjentów z noworozpoznaną białaczką w 2017 r. wyniosła 3423. Istnieje zależny od wieku trend wzrostowy liczby noworozpoznanych pacjentów. Ryzyko wystąpienia białaczki u dzieci, młodzieży i młodych osób dorosłych (AYA) wynosi  $4/10^5$ , a ryzyko to stale rośnie po 50. roku życia.

## Białaczka szpikowa

Białaczka szpikowa (ostra i przewlekła, jak opisano w ICD-10) stanowi 0,7% nowotworów złośliwych. W 2017 roku liczba pacjentów z noworozpoznaną białaczką szpikową wyniosła

1119, z czego 55% rozpoznań dotyczyło osób w wieku 55–79 lat. Pacjenci, u których rozpoznano białaczkę szpikową w latach 2003–2005 mieli roczny wskaźnik przeżycia wynoszący 45,5% u mężczyzn i 46,6% u kobiet.

### **Białaczka limfatyczna**

Białaczka limfatyczna (ostra i przewlekła, jak opisano w ICD-10) stanowi 1,1% nowotworów złośliwych. W 2017 roku liczba pacjentów z noworozpoznaną białaczką limfatyczną wyniosła 1801. Występują dwa okresy szczytowej zachorowalności: dzieciństwo i wiek podeszły. Pacjenci, u których rozpoznano białaczkę szpikową w latach 2003–2005 mieli roczny wskaźnik przeżycia wynoszący 74,7% u mężczyzn i 77,3% u kobiet.

### **Szpiczak mnogi (MM)**

Stanowi on 1% nowotworów złośliwych. W 2017 roku liczba pacjentów z noworozpoznanym MM w 2017 r. wyniosła 1600, z czego 75% rozpoznań dotyczyło osób powyżej 60. roku życia. Szczytowa częstość występowania dotyczy osób w wieku około 70 lat:  $20/10^5$  u mężczyzn i  $15/10^5$  u kobiet. Pacjenci, u których zdiagnozowano MM w latach 2003–2005, mieli roczny wskaźnik przeżycia 62,9% w przypadku mężczyzn i 66,0% w przypadku kobiet.

### **Choroba Hodgkina (HL)**

Stanowi ona 0,5% nowotworów złośliwych. W 2017 roku liczba pacjentów z noworozpoznaną HL w 2017 wyniosła 753. Ponad 50% nowych rozpoznań u mężczyzn i 65% u kobiet stawia się dla wieku od 15 do 40 lat. Szczyt zachorowań występuje między 25. a 30. rokiem życia i po 70. roku życia. Pacjenci, u których zdiagnozowano HL w latach 2003–2005, mieli roczny wskaźnik przeżycia 89,2% w przypadku mężczyzn i 91,5% w przypadku kobiet.

### **Chłoniak nieziarniczny (NHL)**

Stanowi on 2% nowotworów złośliwych. W 2017 roku liczba pacjentów z noworozpoznanym NHL w 2017 wyniosła 3069. Ponad 70% nowych rozpoznań NHL stawia się po 50. roku życia. NHL obejmuje 7,5% [nowotworów złośliwych u] dzieci i 5% u osób w wieku 20 do 44 lat. Pacjenci, u których zdiagnozowano NHL w latach 2003–2005, mieli roczny wskaźnik przeżycia 68,5% w przypadku mężczyzn i 70,2% w przypadku kobiet.

## OSTRA BIAŁACZKA SZPIKOWA

---

### Leczenie noworozpoznanej AML

Postępowanie terapeutyczne w AML zależy od czynników prognostycznych, zwłaszcza od wieku chorego, cytogenetyki, jak również cech molekularnych [3]. Osiągnięcie całkowitej remisji (CR) po leczeniu indukcyjnym jest warunkiem wstępnym udanej terapii i wydłużenia przeżycia całkowitego (OS). W badaniach PALG podjęto próby modyfikacji standardowego protokołu indukcji DA-60 (daunorubicyna [DNR] 60 mg/m<sup>2</sup> przez trzy kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny [Ara-C] w dawce 100–200 mg/m<sup>2</sup> na dobę przez siedem dni) w celu uzyskania poprawy skuteczności leczenia indukcyjnego u pacjentów z AML kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii.

Dwa wieloośrodkowe randomizowane badania przeprowadzone przez PALG wykazały, że dodanie kladrybiny w dawce 5 mg/m<sup>2</sup> na dobę, w dwugodzinnym wlewie, przez pięć kolejnych dni, z zachowaniem indukcji DA (protokół DAC) miało korzystny wpływ u pacjentów z noworozpoznaną AML w wieku ≤60 lat [3, 4]. W grupie DAC odsetek CR był istotnie wyższy (67,5%), a występowanie pierwotnej oporności na chemioterapię było rzadsze (21%) w porównaniu ze standardową terapią DA-60 (56%; odpowiednio  $p = 0,01$  i 34%;  $p = 0,004$ ). Dodanie kladrybiny wywarło również istotny wpływ na poprawę OS (3-letnie OS, 45% w porównaniu z 33%), szczególnie u pacjentów w wieku >50 lat z wysoką leukocytozą (>50 G/l) oraz w grupie z niekorzystnym kariotypem [4]. Analiza retrospektywna wykazała, że leczenie DAC było związane z poprawą wskaźników CR i OS w podgrupie pacjentów z mutacją FLT3-ITD [5]. U pacjentów z AML w wieku powyżej 60 lat protokół DAC okazał się lepszy w podgrupie w wieku 60-65 lat (wskaźnik CR: DAC 51% w porównaniu z DA 29%;  $p = 0,02$ ). Co więcej, pacjenci z dobrym i pośrednim kariotypem również odnieśli korzyści z dodania kladrybiny w kontekście OS ( $p = 0,02$ ) [6]. W żadnym z badań nie zaobserwowano różnic w toksyczności hematologicznej i niehematologicznej między schematami DA i DAC. W badaniu prospektywnym oszacowano wyniki u 509 starszych pacjentów z AML, w odniesieniu do różnych podejść terapeutycznych, w zależności od stanu sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i wskaźnika chorób współwystępujących według Mary Charlson (CCI) [7].

### Leczenie odpornej i nawrotowej AML

Istotnym ograniczeniem leczenia AML jest niemożność uzyskania CR (pl. całkowita remisja) za pomocą standardowej chemioterapii indukcyjnej u 20–30% pacjentów. U ponad połowy



pacjentów z CR nawrót białaczki może wystąpić w ciągu trzech lat od momentu początkowego rozpoznania.

Wyniki wielośrodkowych badań klinicznych II fazy PALG wykazały, że kladrybina i wysokodawkowa Ara-C w połączeniu z G-CSF (CLAG) i mitoksantronem (CLAG-M) są wysoce skuteczne w leczeniu opornej na leczenie i nawrotowej AML [8, 9]. Wyniki kolejnego badania fazy II PALG wykazały, że protokół CLAG-M ma wysoką aktywność przeciwbiałaczkową i umiarkowaną toksyczność u pacjentów z pierwotną lekooporną AML o złym rokowaniu lub u pacjentów wykazujących wczesny nawrót (1CR <6 miesięcy) lub nawrót po przeszczepieniu komórek macierzystych [10]. W oparciu o te obiecujące wyniki, w kolejnym badaniu fazy II zastosowano CLAM (kladrybina + Ara-C + mitoksantron ± G-CSF) jako wczesną drugą indukcję w 16. dniu na podstawie blastów szpiku kostnego w 14. dniu u pacjentów z AML w wieku poniżej 60 lat, którzy otrzymali DAC jako pierwszą indukcję. Wyniki badania wykazały, że schemat CLAM stosowany jako wczesna druga indukcja może poprawić wskaźniki CR/CRI u młodszych pacjentów z AML ze słabą wczesną odpowiedzią na indukcję DAC, ale takie podejście może wiązać się z wyższą śmiertelnością [11].

### **Leczenie ostrej białaczki promielocytowej (APL)**

W Polsce pacjenci z ostrą białaczką promielocytową (APL) są leczeni we współpracy z grupą PETHEMA (*Programa Espanol para el Tratamiento de las Hemopatias Malignas*) i zgodnie z aktualnymi protokołami PETHEMA. Retrospektywna analiza rzeczywistej populacji polskiej wykazała, że wczesny zgon (ED) pozostaje głównym problemem w APL, i że skrócenie czasu między pierwszym kontaktem z pracownikiem służby zdrowia a podaniem kwasu all-trans retinowego, a także zastosowaniem odpowiedniej opieki podtrzymującej, może poprawić wyniki u niepoddanej selekcji populacji APL [12].

### **BADANIA KLINICZNE W TOKU**

---

Badanie PALG-AML1/2016 ma na celu porównanie bezpieczeństwa i skuteczności dwóch powszechnie stosowanych schematów leczenia indukcyjnego (DAC vs. DA-90) i ratunkowego (CLAG-M vs. FLAG-IDA) w AML. Badanie to jest również pierwszym międzynarodowym randomizowanym badaniem dotyczącym wywoływania AML, które ma na celu prospektywną ocenę wpływu mierzalnej choroby resztkowej (MRD) na całkowity czas przeżycia przy użyciu testów wielomodalnych (cytometria przepływowa, sekwencjonowanie nowej generacji i PCR) próbek seryjnych. (Identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT03257241). W badaniu fazy I/Ib PALG-AML-1/2018 analizowane jest bezpieczeństwo i skuteczność połączenia CPX-351 z kladrybiną



u starszych pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (EudraCT: 2020-002535-29).

## **PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA SZPIKOWA**

---

W monitorowaniu wyników leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) szczególną uwagę zwraca się na odpowiednią kontrolę metodami molekularnymi, które należy wykonywać w certyfikowanych laboratoriach, które są w stanie wydać wyniki ilościowego PCR w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) w skali międzynarodowej (IS). Polskie Laboratoria Molekularne zostały zorganizowane w Krajowej Sieci i przystąpiły do projektów European Leukemia Net i EUTOS poświęconych standaryzacji analizy ilościowej *BCR-ABL1* u pacjentów z CML [13]. W Krakowie powstało Narodowe Molekularne Laboratorium Referencyjne, które z sukcesem przeprowadziło procedurę normalizacyjną i certyfikującą w 16 polskich laboratoriach wydających obecnie wyniki z wykorzystaniem IS [14]. Polska była pierwszym krajem europejskim, w którym w 2014 roku zarejestrowano leki generyczne imatynibu. PALG ustanowiła rejestr oparty na stronie internetowej, aby ocenić prospektywnie skuteczność i tolerancję leków generycznych imatynibu w dużej grupie pacjentów dorosłych. Raport po roku obserwacji 726 pacjentów (99 wcześniej nieleczonych i 627 pacjentów przeniesionych z imatynibu markowego na generyczny) wykazał równą skuteczność i tolerancję generyków imatynibu w porównaniu z lekiem markowym [15].

## **NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE PH(-)**

---

Odkrycie mutacji, które ostatecznie potwierdziły klonalność Ph(-) nowotworów mieloproliferacyjnych, zaowocowało rozwojem badań molekularnych również w polskich ośrodkach naukowych. Pozwoliło to na scharakteryzowanie polskiej populacji pod kątem obecności nowych mutacji [16], a także wykrycie nowych mutacji w nietypowych eksonach genu *JAK* i genu *MPL*. Przedmiotem zainteresowania badaczy był również związek między występowaniem powikłań a zróżnicowanym przebiegiem chorób w zależności od zmian w genomie.

W 2018 roku opublikowano wyniki badań dotyczących ewolucji obrazu klinicznego nowotworów mieloproliferacyjnych, które nie wykazały wpływu obciążenia allelami na występowanie transformacji policytemicznej [17]. W wyniku współpracy ośrodków Grupy Roboczej ds. Nowotworów Mieloproliferacyjnych opublikowano analizę częstości występowania wtórnego zespołu von Willebranda w nowotworach mieloproliferacyjnych, w

której wykazano, że ten stan patologii hemostazy nie ogranicza się do nadpłytkowości samoistnej [18]. W 2019 roku przedstawiono wstępne wyniki wieloośrodkowego badania polskich pacjentów leczonych ruksolitynibem z powodu zwłóknienia szpiku.

## ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE (MDS)

---

W Polsce standard opieki nad chorymi na MDS jest zgodny z aktualnymi zaleceniami ELN. W 2008 roku Grupa Robocza MDS w ramach PALG włączyła 960 pacjentów z MDS do retrospektywnego polskiego rejestru MDS. Od 2009 roku zarejestrowano prospektywnie 2513 MDS, AML <30% blastów BM oraz pacjentów z MDS/MPN. Dostępność wyników cytogenetycznych poprawiła się w latach 2009–2010 i 2018–2019 z 45% do 77%. Poziom ferrytyny w surowicy (SF) miał istotny wpływ na wyniki. U pacjentów z SF powyżej 1000 ng/ml w porównaniu z pacjentami z SF <1000 ng/ml mediana przeżycia wyniosła 320 dni w porównaniu z 568 dniami ( $p=0,014$ ) [19]. Zakładając, że pacjenci leczeni azacytydyną (AZA) są bardziej narażeni na poważne zakażenie, zwłaszcza w pierwszych trzech cyklach AZA, w latach 2009–2016 przeanalizowano retrospektywnie 296 pacjentów. Stwierdzono, że uzależnienie od transfuzji krwinek czerwonych [iloraz szans (OR) =2,38], neutropenia <0,8  $\times 10^9/l$  (OR =3,03), liczba płytek <50  $\times 10^9/l$  (OR =2,63), poziom albuminy <35 g/l (OR =2,04) i stan sprawności w skali ECOG  $\geq 2$  (OR =2,19) miały istotny wpływ na ryzyko zakażenia. Wyselekcjonowano podgrupę pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji, 73% vs. 25% i gorszym wynikiem klinicznym, 8 vs. 29 miesięcy przeżycia [20].

## ZESPÓŁ HIPEREOZYNOFILOWY

---

Zespół hipereozynofilowy (HES) to grupa rzadkich zaburzeń o unikalnym obrazie klinicznym i o trudnym leczeniu. W ciągu ostatnich 20 lat byliśmy świadkami erupcji odkryć molekularnych prowadzących do lepszego zrozumienia patogenezы HES. Niewielki odsetek pacjentów z HES może mieć nieprawidłową populację limfocytów T, odpowiedzialną za nadprodukcję cytokin eozynofiloetycznych. Pacjentów tych określa się mających HES z wariantem limfocytarnym. Próbkę krwi obwodowej od 42 pacjentów z HES badano pod kątem obecności rearanżacji receptorów limfocytów T metodą PCR i nieprawidłowych limfocytów T metodą cytometrii przepływowej. Klonalne rearanżacje limfocytów T wykryto u 18 osób (42,8%), podczas gdy nieprawidłową populację limfocytów T stwierdzono tylko u trzech pacjentów, co doprowadziło do wniosku, że nieprawidłowości limfocytów T są często stwierdzane w HES [21]. Około 10% pacjentów z HES wykazuje śródmiąższową delecję w chromosomie 4q12 prowadzącą do ekspresji *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  (F/P) – fuzji genów wrażliwych na imatynib.

W Polskiej Grupie Badawczej ds. Zespołu Hipereozynofilowego 32 pacjentów zostało zidentyfikowanych jako spełniających kryteria HES i wykazujących ekspresję F/P. Zdecydowanie dominowała płeć męska (94%), a najczęściej obserwowano powiększenie śledziony i płuc. Leczenie mesyланem imatynibu (IM) dawało hematologiczną i molekularną CR u 100% badanych pacjentów. Odpowiedź była szybka i trwała. Imatynib w dawce 100 mg tygodniowo był wystarczający do utrzymania CR w długoterminowej obserwacji. Zaktualizowane wyniki uzyskane po średnio 12 latach stosowania IM potwierdziły jego doskonałą skuteczność i bezpieczeństwo. Żaden z pacjentów nie wykazywał oporności na IM ani nie doszło do przekształcenia się w ostrą białaczkę. Siedmiu pacjentów przerwało IM po osiągnięciu długotrwałej remisji, a dwóch z nich pozostawało w CR przez ponad siedem lat po odstawieniu IM. Ponowna inicjacja IM prowadzi do drugiej CR u prawie wszystkich pacjentów [22, 23].

### **OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA (ALL)**

---

Leczenie ALL u dorosłych opiera się w Polsce od ponad dwóch dekad na protokołach podobnych do BFM. Od 1996 roku dorośli pacjenci w Polsce są leczeni jednolitym protokołem PALG, a wyniki leczenia są rejestrowane w badaniach prospektywnych. Randomizowane badanie wykazało, że zastosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów umożliwiło lepsze przestrzeganie zaleceń chemioterapii i poprawę całkowitego przeżycia pacjentów z ALL [24]. W badaniu II fazy oceniano bezpieczeństwo i skuteczność pierwotnie opracowanego schematu FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron) u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ALL [25]. W badaniu PALG 4-2002 wykazano, że poziom MRD  $\geq 0,1\%$  komórek szpiku kostnego po indukcji ocenianej metodą cytometrii przepływowej należy uznać za niezależny czynnik ryzyka przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia u osób dorosłych z ALL [26]. Połączenie statusu MRD z konwencjonalnym systemem stratyfikacji ryzyka pozwoliło zidentyfikować podgrupę pacjentów przydzielonych do grupy SR z MRD  $\geq 0,1\%$  po indukcji, którzy mieli 71% ryzyko nawrotu po trzech latach, w porównaniu do 9% u pozostałych pacjentów ( $p = 0,001$ ) [26]. Wartość prognostyczna MRD może być dodatkowo podwyższona, gdy w modelu uwzględnia się cechy cytogenetyczne [27]. W związku z tym status dodatni MRD metodą cytometrii przepływowej, tj.  $\geq 0,1\%$  po indukcji i  $\geq 0,01\%$  po konsolidacji, jest uważany za niezależny czynnik ryzyka w aktualnym protokole ALL7 PALG, który został wprowadzony w październiku 2018 r. Ponieważ L-asparaginaza jest jednym z podstawowych leków w protokołach PALG, opublikowano zalecenia dotyczące stosowania L-asparaginazy w ALL [28]. PALG rozpoczyna obecnie randomizowane, wielośrodkowe badanie mające na celu porównanie obinutuzumabu z rytuksymabem w noworozpoznanej CD20-dodatniej ALL z

komórek B. Polska grupa prowadziła współpracę międzynarodową w celu ustalenia zaleceń dotyczących roli alo-HCT w Ph(-) ALL [29].

## **PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA (PBL)**

---

Czynniki biologiczne, czynniki prognostyczne i leczenie CLL były ważnymi celami badań polskich hematologów w ostatnich dziesięcioleciach. Badania podstawowe i przedkliniczne przeprowadzone w kilku polskich akademickich oddziałach hematologicznych przyczyniły się do aktualnego zrozumienia podłoża molekularnego i immunologii CLL [30]. Jednak największym osiągnięciem było stworzenie programu badań klinicznych CLL w ramach PALG przez prof. Robaka, którego celem było aktywne opracowywanie nowych terapii CLL, głównie opartych na kombinacjach analogów nukleozydów purynowych kladrybiny (2-CdA) [31, 32]. Oprócz szeregu badań wczesnej fazy, ta udana współpraca w ramach PALG doprowadziła do utworzenia czterech dużych prospektywnych, wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych III fazy (PALG CLL1-4), które obejmowały łącznie 1288 nieleczonych pacjentów z CLL w latach 1995–2011. W rezultacie kilka aktywnych schematów, takich jak CC (kladrybina i cyklofosfamid) lub RCC (rytuksymab, kladrybina i cyklofosfamid), zostało zaleconych jako leczenie wstępne CLL w ramach krajowych wytycznych i wdrożonych do rutynowej opieki w Polsce. Ponadto rzadkie powikłania CLL stanowią kolejny obszar badań, w którym obserwacje polskie pozwoliły na lepszą charakterystykę epidemiologii i przebiegu klinicznego chorób autoimmunologicznych oraz nowotworów wtórnych, w tym zespołu Richtera [33].

## **CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)**

---

Leczenie chłoniaka grudkowego (FL) w Polsce jest pod nadzorem PLRG od 2008 roku. Przeprowadzono dwa randomizowane badania kliniczne (RCT), PLRG1 i PLRG4. W czasach przed rytuksymabem nieleczeni pacjenci z chłoniakami o powolnym przebiegu, w tym 28% pacjentów z chłoniakiem grudkowym, zostali zakwalifikowani do fazy III PLRG1 RCT, gdzie porównywano skuteczność trzech protokołów: monoterapii kladrybiną, CC (kladrybina i cyklofosfamid) oraz CVP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon). Protokoły zawierające kladrybinę dały istotnie lepsze odpowiedzi ogólne oraz wskaźniki całkowitej remisji i czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), ale nie OS [34]. W badaniu PLRG4, RCT III fazy, przeprowadzonym już w czasach rytuksymabu, porównano dwa protokoły indukcyjnej chemioimmunoterapii, R-CVP i R-CHOP, a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem, w przypadku chłoniaków o powolnym przebiegu [35]. Pacjenci z FL stanowili 42%, a pacjenci z chłoniakiem strefy brzeżnej 38% spośród 250 włączonych do badania. Częstość odpowiedzi nie różniła się między grupami badania, a punkty końcowe czasu do zdarzenia, tj. przeżycie

wolne od zdarzeń (EFS), PFS i OS, były podobne. Jedynym chłoniakiem o powolnym przebiegu z istotnie gorszym wynikiem był chłoniak z małych limfocytów. Pięcioletni EFS dla całej grupy wyniósł odpowiednio 61% i 56% w grupach R-CHOP i R-CVP. Występowanie wczesnej progresji FL (POD24) było podobnie częste w obu grupach (13,7 vs. 16,7%,  $p > 0,05$ ). Zdarzenia niepożądane III/IV stopnia występowały częściej w grupie R-CHOP niż w grupie R-CVP (55,1 vs. 18,2%). Na podstawie wyników tego badania, schemat R-CVP jest preferencyjnie stosowany w ośrodkach PLRG u wymagających leczenia chorych na chłoniaka grudkowego. We wcześniejszych latach ośrodki PLRG brały udział także w badaniach z udziałem pacjentów z nawrotowymi/opornymi na leczenie chłoniakami indolentnymi, w tym FL, leczonych albo czterotygodniowymi dawkami rytuksymabu [36], albo radioimmunoterapią [37].

## **CHOROBA HODGKINA (HL)**

---

Nowa era w leczeniu choroby Hodgkina (HL) w Polsce rozpoczęła się w ostatnim dziesięcioleciu od wykorzystania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET/CT) do oceny stopnia zaawansowania [38], oceny pośredniej i końcowej odpowiedzi. Ośrodki stowarzyszone z PLRG wzięły udział w badaniu walidacyjnym w skali Deauville, przeprowadziły prospektywne badanie oceniające rolę bardzo wczesnej tymczasowej PET (po jednym cyklu) [39] i opracowały nowy schemat chemioterapii złożony z bendamustyny, gemcytabiny i deksametazonu (BGD) [40] dla nawracającego/opornego na leczenie HL. Schemat BGD jest obecnie oceniany w badaniu prospektywnym (BURGUND, EudraCT: 2017-001966-97) u pacjentów z postępującą chorobą po leczeniu pierwszego rzutu. Grupa PLRG, wraz z międzynarodowymi partnerami, zaproponowała spersonalizowaną, dostosowaną do PET, terapię wczesnego, niemasywnego HL (eHL) przy użyciu innowacyjnej strategii dostosowanej do ryzyka i odpowiedzi. Badanie RAFTING (EudraCT: 2020-002382-33) ma na celu ocenę skuteczności standardowego leczenia, a następnie niwolumabu u pacjentów wysokiego ryzyka z eHL, określonym pozytywnym wynikiem badania PET w trakcie leczenia (iPET) i/lub wysoką ( $>84 \text{ cm}^3$ ) początkową metaboliczną objętością guza (MTV) i samej chemioterapii w przypadku eHL niskiego ryzyka (definiowanego zarówno przez niską MTV, jak i ujemny iPET) oraz częstości nawrotów HL u pacjentów niskiego ryzyka, na których może korzystnie zadziałać opóźniona radioterapia i leczenie podtrzymujące niwolumabem.

## **ROZLANY CHŁONIAK Z DUŻYCH KOMÓREK B**

---

Rozlany chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym agresywnym podtypem chłoniaka z komórek B, a rokowanie zależy od skuteczności leczenia pierwszego rzutu. Ośrodki Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG) brały udział w najważniejszych

wieloośrodkowych badaniach ustanawiających R-CHOP jako obecny standard opieki (prof. Jan Walewski) oraz protokołach badających potencjalną rolę inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona i środków immunomodulujących (prof. Wojciech Jurczak). PLRG w krajowym wieloośrodkowym badaniu potwierdziło rolę R-CHOP u pacjentów z DLBCL wysokiego ryzyka [41]. Toksyczność sercowo-naczyniowa doksorubicyny była przedmiotem kilku badań, potwierdzających przedwczesną śmiertelność sercowo-naczyniową [42], badających rolę nadciśnienia tętniczego [43] i wykonalność kardioprotekcji [44]. Istniejąca wcześniej cukrzyca została zidentyfikowana jako niezależny czynnik ryzyka niekorzystnego rokowania [45]. W wieloośrodkowym podejściu PLRG zbadała skuteczność schematu PREBEN (piksantron, rytuksymab, etopozyd i bendamustyna) w przypadkach nawrotów opornych na leczenie [46].

## **BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA**

---

Białaczka włochatokomórkowa (HCL), przewlekła choroba limfoproliferacyjna, dobrze reaguje na leczenie, a jeden cykl kladrybiny (2-chlorodeoksyadenozyna, 2-CdA) zwykle wywołuje trwałą CR. Istnieje jednak kilka schematów podawania tego leku i nie wykazano wyższości jednego schematu nad innymi. Robak i in. [47] wykazali CR uzyskaną u 75% pacjentów po 5-dniowych wlewach dożylnych 2-CdA i u 76% po kursach 7-dniowych. Przerywane 2-godzinne wlewy i ciągłe 24-godzinne wlewy dały CR odpowiednio u 82,6% i 66,7% pacjentów. W innym badaniu Robak i in. [48] porównali skuteczność i toksyczność standardowego 5-dniowego protokołu 2-CdA z harmonogramem sześciu cotygodniowych wlewów 2-CdA. Ani skuteczność, ani profil toksyczności nie różniły się istotnie między grupami. W szczególności uzyskano CR u 76% pacjentów w grupie z dobowym podawaniem 2-CdA i u 72% w grupie z cotygodniowym podawaniem. Zarówno PFS, jak i OS były podobne w obu grupach. 2-CdA w stężeniu 0,12 mg/kg w 2-godzinnych wlewach dożylnych przez pięć dni; lub alternatywnie 2-CdA w dawce 0,12 mg/kg w 2-godzinnych wlewach dożylnych raz w tygodniu przez sześć tygodni jest obecnie uważane w Polsce za standardowe leczenie pierwszego rzutu klasycznej HCL.

## **CHŁONIAKI Z OBWODOWYCH KOMÓREK T**

---

Chłoniaki z obwodowych komórek T (PTCL) to niejednorodna grupa rzadkich chorób, które są trudne do leczenia. Pacjenci z PTCL są leczeni schematami podobnymi do CHOP lub CHOP stosowanymi jako chemioterapia indukcyjna, po której następuje autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HCT), jako utrwalenie pierwszej odpowiedzi. Aby poszerzyć opublikowane doświadczenia, Czyż i in. [49] przeprowadzili wieloośrodkowy, retrospektywny przegląd 65 pacjentów z PTCL, którzy przeszli auto-HCT jako konsolidację pierwszej odpowiedzi uzyskanej po początkowej chemioterapii



indukcyjnej lub chemioterapii ratunkowej. Przy medianie obserwacji wynoszącej 53 miesiące (zakres 7–157 miesięcy), 5-letnie OS i PFS dla wszystkich pacjentów wyniosły odpowiednio 61,5% i 59,4%. Zajęcie szpiku kostnego w momencie rozpoznania i mniej niż częściowa remisja po chemioterapii indukcyjnej były czynnikami niezależnie predykcyjnymi dla OS i PFS. Maciejka-Kłębowska i in. opublikował raport z danych Polskiej Pediatrycznej Grupy Ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków dotyczący cech klinicznych i wyników leczenia PTCL u 10 dzieci [50]. Zastosowano różne schematy, w tym CHOP i protokoły dla chłoniaka limfoblastycznego. Odsetek 5-letniego OS i przeżycia wolnego od zdarzeń wyniósł odpowiednio 63,9% i 81%. Trójka dzieci przeszła alogeniczny HCT i wszystkie pozostają przy życiu i w całkowitej remisji.

## CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA

---

Paradygmat leczenia chłoniaka z komórek płaszczu (MCL) ewoluował w ostatnich latach w Polsce. Narodowy Instytut Onkologii dołączył do European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCLN) i współprowadził dwa przełomowe akademickie badania kliniczne dla nieleczonych pacjentów z MCL. W badaniu „młodszych” porównanie konsolidacji R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (auto-HCT) z naprzemiennymi cyklami R-CHOP i R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina i deksametazon) z auto-HCT wykazały skrócenie czasu do niepowodzenia leczenia [mediana 3,9 vs. 9,1 lat i 40% vs. 65% po 5 latach ( $p=0,038$ )] dla leczenia zawierającego cytarabinę [51].

Badanie u „starszych” wykazało, że zalecanym leczeniem u pacjentów w podeszłym wieku jest leczenie podtrzymujące R-CHOP i rytuksymabem [52, 53]. Mediana przeżycia całkowitego (OS) po R-CHOP wyniosła 6,4 w porównaniu z 3,9 lat po R-FC (rytuksymab, fludarabina i cyklofosfamid) ( $p=0,0054$ ). U pacjentów odpowiadających na R-CHOP mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i OS wynosiła 5,4 i 9,8 roku przy randomizacji do rytuksymabu w porównaniu z 1,9 ( $p<0,0001$ ) i 7,1 roku ( $p=0,0026$ ) przy randomizacji do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem interferonu. Na podstawie wyników tego badania leczenie podtrzymujące rytuksymabem po immunochemioterapii stało się standardową procedurą u pacjentów w podeszłym wieku. Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG), jako delegat sponsora ECLN w Polsce, prowadzi obecnie dwa kolejne badania pierwszej linii: TRIANGLE dla młodszych i MCL-R2 dla starszych pacjentów.



## CHŁONIAK BURKITTA

---

Znaczną poprawę wyników leczenia dorosłych chorych na chłoniaka Burkitta uzyskano w Polsce po wdrożeniu intensywnej chemioterapii CODOX-M/IVAC w ramach badania UKLG LY06 [54]. Przeżycie długoterminowe wzrosło z poprzednich mniej niż 20% do blisko 70%. Toksyczność leczenia była znaczna, a odsetek zgonów związanych z leczeniem zbliżał się do 10%. Skuteczność uległa dalszej poprawie wraz z wprowadzeniem protokołu GMALL-B-ALL/NHL-2002 krótkiej intensywnej chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem, w tym metotreksatem w dużych dawkach, cytarabiną i potrójną terapią dooportuną [55]. W największym prospektywnym wieloośrodkowym badaniu z udziałem osób dorosłych chorych na chłoniaka/białaczkę Burkitta uczestniczyło 363 pacjentów w wieku od 16 do 85 lat, z 98 ośrodków europejskich, w tym Instytutu Onkologii w Warszawie. Odsetek całkowitej remisji wyniósł 88%, 5-letniego przeżycia 80%, a 5-letniego przeżycia bez progresji choroby 71%. Nie obserwowano toksyczności prowadzącej do zgonu. Biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik wyleczeń w różnych grupach prognostycznych, w tym wieku, IPI i możliwości immunochemioterapii u pacjentów w podeszłym wieku, w Polsce preferowany jest obecnie protokół GMALL-B-ALL/NHL-2002.

## CHŁONIAKI SKÓRNE

---

Diagnostyka i leczenie chłoniaków skóry pozostaje podstawowym wyzwaniem [56]. Dysregulacja epigenetyczna wydaje się odgrywać ważną rolę w rozwoju i progresji zespołu Sezary'ego (SS). Gen *TMEM244* ulega ekspresji ektopowej u pacjentów z SS, w liniach komórkowych pochodzących z SS oraz, w mniejszym stopniu, w MF. Ekspresja *TMEM244* jest ujemnie skorelowana z poziomem metylacji jego promotora. Ekspresję *TMEM244* można aktywować *in vitro* przez wywołaną przez CRISPR-dCas9 swoistą demetylację regionu promotora *TMEM244*. Jako że ekspresja *TMEM244* i demetylacja jego promotora mogą być potencjalnie wykorzystane jako markery w SS i niektórych innych chłoniakach T-komórkowych [57], STAT5 ale również STAT6 i w mniejszym stopniu STAT3 wydaje się być konstytutywnie aktywowany w chłoniakach skórnych z komórek T (CTCL). Wydaje się, że obniżenie poziomu białka STAT5b w zaawansowanym stadium CTCL przyczynia się do jego patogenezy. STAT wydają się być obiecującym celem dla nowych skutecznych środków terapeutycznych w CTCL [58]. WP1220 to syntetyczny związek, który silnie hamuje p-STAT3 i wzrost linii komórkowych CTCL. W badaniu fazy 1b przeprowadzonym w ramach Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wykazano bezpieczeństwo i pewną skuteczność leczenia miejscowego zmian skórnych, w stopniach I-III MF.

## SZPICZAK MNOGI

---

Polska Grupa Badawcza Szpiczaka (PMSG) została założona przez prof. Annę Dmoszyńską we współpracy z prof. Marią Kraj w 2005 roku. Jednym z oryginalnych protokołów klinicznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM) schematem CTD (cyklofosfamid, talidomid i deksametazon) opartym na niskiej dawce talidomidu (100 mg/d) [60]. Inne kliniczne i wieloośrodkowe badania PMSG koncentrowały się na terapii lenalidomidem, pomalidomidem i bortezomibem oraz identyfikacji nowych cytogenetycznych czynników prognostycznych [61–66].

Najistotniejszą zmianą w zakresie szpiczaka mnogiego w Polsce w ostatnich latach było uruchomienie kilku prospektywnych badań klinicznych zainicjowanych przez polskich badaczy. Z jednej strony dało to możliwość odegrania istotnej roli w rozwoju nowych strategii leczenia na całym świecie, z drugiej zapewniło polskim pacjentom dostęp do leków nier refundowanych. PMC006 (ATLAS), badanie uruchomione przez Polskie Konsorcjum Szpiczakowe w 2017 roku, było pierwszym w Polsce niekomercyjnym badaniem klinicznym zainicjowanym przez badaczy; we wrześniu 2020 r. zakończono tam rekrutację planowanych 160 pacjentów. W badaniu tym oceniono dwie różne metody zachowawcze po auto-PBSCT: R vs. KRd.

Trwają trzy inne ważne badania: PMC007 (OBI1), w którym ocenia się skuteczność obinutuzumabu u pacjentów z oporną na leczenie lub nawracającą makroglobulinemią Waldenströma; PMC008 (PREDATOR), gdzie daratumumab jest stosowany w leczeniu pacjentów z biochemicznym nawrotem szpiczaka; oraz PMC010 (COBRA), w ramach którego ocenia się skuteczność KRd w porównaniu z RVD u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim. Polska Grupa Badawcza Szpiczakowa i Polskie Konsorcjum Szpiczakowe są również aktywne w rozwoju Rejestru MM. W związku z tym rozpoczęto prospektywne badanie obserwacyjne PMC009 (POMOST). W tym badaniu warunki leczenia i epidemiologia szpiczaka w Polsce są oceniane prospektywnie w populacji 1500 pacjentów. PMG i PMC wzięły również udział wraz z Uczelnią Łazarskiego i Narodowym Funduszem Zdrowia w pilotażowym projekcie analizy epidemiologii i terapii szpiczaka na podstawie źródeł NFZ [67]. PMSG regularnie publikuje zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia MM. Pod auspicjami PMSG przeprowadzono kilka retrospektywnych badań krajowych lub międzynarodowych, w tym pacjentów z MM z zajęciem OUN [68], pierwotną i wtórną białaczką plazmocytową [69, 70], pierwotną chorobą oporną na leczenie [71], t(14;16) [72] i biklonalnym MM [73]. W rezultacie wykazano, że wyniki pacjentów w zaawansowanym stadium MM w wieku 21–40 lat są porównywalne z wynikami pacjentów w wieku 41–60 lat [74].

## **PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH**

---

W 2019 r. w Polsce wykonano 1162 auto-HCT (306 na 10 mln mieszkańców). W ciągu ostatniej dekady trwały prace nad wprowadzeniem i optymalizacją protokołu chemomobilizacji hematopoetycznych komórek macierzystych przy użyciu powszechnie stosowanej w polskich ośrodkach cytarabiny w dawce pośredniej (ID-Ara-C). ID-Ara-C odnosi się do: cytarabiny we wlewie dożylnym w dawce 0,4 g/m<sup>2</sup> dwa razy dziennie w dniach +1 i +2 (całkowita dawka 1,6 g/m<sup>2</sup>), z 10 µg/kg filgrastymem, którego podawanie rozpoczęto w dniu +5. W raporcie z badania pilotażowego wykazano jego skuteczność przy podawaniu w charakterze drugiego schematu mobilizacji ratunkowej. W późniejszej retrospektywnej analizie, wykazano większą korzyść ze stosowania ID-Ara-C w porównaniu z 4 g/m<sup>2</sup> cyklofosfamidem, w charakterze mobilizacji pierwszego rzutu u pacjentów ze szpiczakiem i chłoniakiem [75]. W wieloośrodkowej analizie PLRG stwierdzono wyższą skuteczność schematu ID-Ara-C nad DHAP plus G-CSF u chorych na chłoniaka [76]. Wreszcie w randomizowanym badaniu wykazano, że ID-Ara-C jest bardziej korzystna niż sam G-CSF u pacjentów ze szpiczakiem pod względem większego odsetka pacjentów, u których uzyskano wydajność komórek CD34<sup>+</sup> wystarczającą do tandemowego auto-HCT (98% vs. 70%), wyższą medianę liczby pobranych komórek CD34<sup>+</sup> (20,2 vs. 5,9 x10<sup>6</sup> komórek/kg) oraz szybszą regenerację układu krwiotwórczego po auto-HCT [77].

## **ALLOGENICZNE PRZESZCZEPIENIE KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH**

---

W Polsce w 2019 r. w 17 ośrodkach (12 dla osób dorosłych i 5 pediatrycznych) wykonano sześćset osiemdziesiąt sześć allogenicznych przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych (alo-HCT). Obejmowały one 185 przeszczepów od członków rodziny, 423 od osób niespokrewnionych i 78 od dawców haploidentycznych. Od 2013 r. wśród dawców niespokrewnionych przeważali lokalni dawcy polscy (63% w 2019 r.). Polski rejestr dawców niespokrewnionych jest jednym z największych na świecie i obejmuje ponad 1,7 miliona wolontariuszy. Najczęstszym wskazaniem do alo-HCT była ostra białaczka szpikowa (32% zabiegów rodzinnych, 36% u osób niespokrewnionych i 49% haploidentycznych), a następnie ostra białaczka limfoblastyczna (21% zabiegów rodzinnych i 20% u osób niespokrewnionych). Polska jest bardzo aktywnym członkiem Europejskiego Towarzystwa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT). W szczególności, dwóch polskich badaczy zostało wybranych przewodniczącymi grup roboczych i członkami Rady Naukowej EBMT: prof. Jan Styczyński (Grupa Robocza ds. Chorób Zakaźnych, 2016–2020) i prof. Grzegorz Basak (Grupa Robocza ds. Powikłań i Jakości Życia, 2017–2021). Ponadto prof. Sebastian Giebel od 2006 r. jest przewodniczącym podkomisji ALL i sekretarzem Grupy Roboczej ds. Ostrej Białaczki. Polscy

autorzy wnieśli istotny wkład w zrozumienie roli aloreaktywności komórek NK po alo-HCT [78], polimorfizmów genetycznych przyczyniających się do GVHD [79], roli farmakoekonomiki [80] oraz leczenia potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD) [81], a także opracowali szereg międzynarodowych zaleceń dotyczących leczenia i wyników infekcji wirusowych po alo-HCT [82] i GVHD [83].

## **POWIKŁANIA INFEKCYJNE**

---

Powikłania infekcyjne stanowią główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności u pacjentów hematologicznych i po przeszczepach. Współpraca pomiędzy Grupą Badawczą ds. Chorób Zakaźnych PALG a polską grupą pediatryczną PSPOH oraz Grupą Roboczą ds. Chorób Zakaźnych EBMT zaowocowała szeregiem publikacji. Polska analiza epidemiologiczna biorców komórek macierzystych przeprowadzona przez PALG i PTHIT wspólnie z Polskim Towarzystwem Onkologii i Hematologii Dziecięcej (PTOHD, PSPOH) w ogólnopolskim badaniu wykazała wysoką częstość występowania zakażeń bakteryjnych u dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi (36% vs. 27,6 %;  $p < 0,0001$ ), chociaż ze znaczną liczbą zakażeń bakteriami Gram-ujemnymi u dorosłych. Zakażenia grzybicze występowały również częściej u dzieci (25,3% vs. 6,3%;  $p < 0,0001$ ), podobnie jak wirusowe (88,0% vs. 74,9%;  $p < 0,0001$ ). Śmiertelność związana z zakażeniami była niższa u dzieci niż u osób dorosłych (7,8% vs. 18,4%;  $p < 0,0001$ ) [84]. Subanaliza pacjentów z MM potwierdziła znaczenie wielolekowych zakażeń bakteryjnych (37,5% Gram-ujemnych; 54% Gram-dodatnich) podczas neutropenii po HCT, co miało wpływ na śmiertelność [85]. W ostatnich latach opublikowano ważne dane dotyczące mukormykozy w hematologii i transplantologii, oparte na 10-letnich obserwacjach. Analiza wykazała wysoką śmiertelność (82%) u pacjentów poddawanych alo-HCT, pomimo terapii celowanej [86]. Leczenie powikłań infekcyjnych u pacjentów hematologicznych/po przeszczepach w Polsce opiera się na systematycznie aktualizowanych zaleceniach krajowych. Najnowsze wytyczne dotyczą szczepień dorosłych pacjentów z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego i po przeszczepieniu komórek macierzystych [87-89], leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych [90], leczenia zakażeń CMV po alo-HCT [91] oraz leczenia zakażeń po terapii CAR-T [92].

## HEMATOPATOLOGIA

---

Projekt Narodowego Rejestru Chłoniaków Histopatologicznych (NHLR) został wdrożony w Polsce w 2014 roku przez hematologów z 24 oddziałów patomorfologii, zgodnie z Klasyfikacją Nowotworów Tkanek Hematopoetycznych i Limfatycznych WHO z 2008 roku. W grupie 11 718 przebadanych pacjentów najczęściej występowały DLBCL (32,9%; 2587), CLL/SLL (31,84%; 2504), HL (13,37; 1567), PCM (13,32%; 1561) i MCL (9,04%; 711). Główne różnice między NHLR a danymi europejskimi i amerykańskimi dotyczącymi podtypów chłoniaka obejmowały większą częstość występowania DLBCL, a mniejszą częstość występowania FL i MALT [93]. Kolejne badanie, oparte na danych Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 2000–2014, potwierdziło niższą zapadalność na FL w Polsce w porównaniu z innymi krajami europejskimi. FL zajął czwarte miejsce pod względem zachorowalności (CR 0,72/10<sup>5</sup>, SR 0,87/10<sup>5</sup>) wśród wszystkich zgłoszonych dojrzałych chłoniaków nieziarnicznych z limfocytów B, po CLL/SLL (CR 3,62/10<sup>5</sup>, SR 4,99/10<sup>5</sup>), PCM (CR 3,78/10<sup>5</sup>, SR 4,97/10<sup>5</sup>) i DLBCL, NOS (CR 2,13/10<sup>5</sup>, SR 2,65/10<sup>5</sup>) [94]. Zaproponowano schemat kompleksowej diagnostyki hematopatologicznej agresywnych chłoniaków B-komórkowych na podstawie morfologii, profilu immunologicznego i oceny statusu genów *MYC*, *BCL2*, oraz *BCL6*, które wprowadzono w Polsce po opublikowaniu zrewidowanych klasyfikacji WHO w 2017 r. [95].

## DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA

---

W ciągu ostatnich dziesięciu lat dokonał się w Polsce postęp w diagnostyce molekularnej nowotworów hematologicznych w zakresie spektrum stosowanych technik i ich standaryzacji. W 2010 roku standaryzacja pomiarów *BCR-ABL1* metodą RQ-PCR u chorych na CML przeprowadzono w ośmiu laboratoriach we współpracy z ELN [14]. Opublikowano również wyniki analizy mutacji *BCR-ABL1* KD u pacjentów opornych na imatynib [96]. Technika RQ-PCR została udoskonalona w 2019 roku poprzez modyfikację pomiaru transkryptów e13a2 i e14a2 [97]. Podobny postęp poczyniono w przypadku MPN Ph(-). W 2015 roku opublikowano pierwsze wyniki charakterystyki molekularnej polskich pacjentów [16]. Jakość oznaczenia ilościowego *JAK2 V617F* została oceniona w międzynarodowym badaniu [98]. Porównanie czułości qPCR i ddPCR w oznaczeniu ilościowym mutacji obciążenia allelem *JAK2 V617F* przeprowadzono w 2019 roku [99]. Dalszy postęp osiągnięto dzięki wprowadzeniu GEP i NGS do diagnostyki nowotworów szpiku i oceny MRD [100-102]. Postępu dokonano również w CLL dzięki współpracy z ERIC (European Research Initiative on CLL) oraz stworzeniu sieci laboratoriów referencyjnych w Polsce.

## PODSUMOWANIE

---

Polska hematologia w latach dwudziestych obecnego wieku ma ważną pozycję międzynarodową opartą na wielu wkładach w rozwój wiedzy, na współpracy i wysokiej jakości opieki nad pacjentem. W wielu przypadkach badania kliniczne prowadzone w ramach współpracy przez polskie grupy miały wpływ na standardy międzynarodowe. Polscy hematolodzy byli autorami wielu zaleceń terapeutycznych, a ich badania wskazują obszary dalszych badań.

### Wkład poszczególnych autorów

SG, JS, LG — projekt badania. Wszyscy autorzy — zbieranie danych i pisanie manuskryptów, krytyczna weryfikacja i zatwierdzenie.

### Konflikt interesów

Brak.

### Wsparcie finansowe

Brak.

### Kwestie etyczne

Praca opisana w tym artykule została wykonana zgodnie z Kodeksem Etyki Światowego Towarzystwa Lekarskiego (Deklaracja Helsińska) dla eksperymentów prowadzonych z udziałem ludzi; Dyrektywą UE 2010/63/UE w sprawie doświadczeń na zwierzętach; jednolitymi wymaganiami dla rękopisów zgłaszanych do czasopism biomedycznych.

### Źródła

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (October 20, 2020).
2. Budziszewska BK, Więckowska B, Lech-Marañda E, et al. Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”. *Hematologia*. 2017; 8(2): 89–104, doi: [10.5603/hem.2017.0013](https://doi.org/10.5603/hem.2017.0013).
3. Hołowiecki J, Grosicki S, Robak T, et al. Polish Adult Leukemia Group (PALG). Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia*. 2004; 18(5): 989–997, doi: [10.1038/sj.leu.2403336](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403336), indexed in Pubmed: [14999298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14999298/).
4. Hołowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(20): 2441–2448, doi: [10.1200/JCO.2011.37.1286](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1286), indexed in Pubmed: [22508825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508825/).



5. Libura M, Giebel S, Piatkowska-Jakubas B, et al. Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients. *Blood*. 2016; 127(3): 360–362, doi: [10.1182/blood-2015-08-662130](https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-662130), indexed in Pubmed: [26567156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567156/).
6. Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, et al. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. *Am J Hematol*. 2017; 92(4): 359–366, doi: [10.1002/ajh.24654](https://doi.org/10.1002/ajh.24654), indexed in Pubmed: [28103640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103640/).
7. Budziszewska BK, Pluta A, Sulek K, et al. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia adjusted for performance status and presence of comorbidities: a Polish Adult Leukemia Group study. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(8): 2331–2338, doi: [10.3109/10428194.2014.985672](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.985672), indexed in Pubmed: [25393675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25393675/).
8. Wrześniński-Kuś A, Robak T, Lech-Marañda E, et al. Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia - a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Eur J Haematol*. 2003; 71(3): 155–162, doi: [10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x), indexed in Pubmed: [12930315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12930315/).
9. Wrześniński-Kuś A, Robak T, Wierzbowska A, et al. Polish Adult Leukemia Group. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, granulocyte colony-stimulating factor and mitoxantrone as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia: a report of the Polish Adult Leukemia Group. *Ann Hematol*. 2005; 84(9): 557–564, doi: [10.1007/s00277-005-1046-0](https://doi.org/10.1007/s00277-005-1046-0), indexed in Pubmed: [15856358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856358/).
10. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A, et al. Polish Adult Leukemia Group. Cladribine combined with high doses of arabinoside cytosine, mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a highly effective salvage regimen in patients with refractory and relapsed acute myeloid leukemia of the poor risk: a final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol*. 2008; 80(2): 115–126, doi: [10.1111/j.1600-0609.2007.00988.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00988.x), indexed in Pubmed: [18076637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076637/).
11. Pluta A, Robak T, Brzozowski K, et al. Early induction intensification with cladribine, cytarabine, and mitoxantrone (CLAM) in AML patients treated with the DAC induction regimen: a prospective, non-randomized, phase II study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Leuk Lymphoma*. 2020; 61(3): 588–603, doi: [10.1080/10428194.2019.1678151](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1678151), indexed in Pubmed: [31661339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661339/).
12. Sobas M, Czyż A, Montesinos P, et al. Outcome of a real-life population of patients with acute promyelocytic leukemia treated according to the PETHEMA guidelines: the Polish Adult Leukemia Group (PALG) Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020; 20(2): 105–113, doi: [10.1016/j.clml.2019.09.616](https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.616), indexed in Pubmed: [31874794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874794/).
13. Cross NCP, White HE, Colomer D, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(5): 999–1003, doi: [10.1038/leu.2015.29](https://doi.org/10.1038/leu.2015.29), indexed in Pubmed: [25652737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652737/).
14. Sacha T, Zawada M, Czekalska S, et al. [Standardization of quantitative detection of BCR-ABL gene expression by RQ-PCR in patients with chronic myeloid leukemia in cooperation with European Leukemia Net] [in Polish]. *Przegl Lek*. 2010; 67(7): 454–459, indexed in Pubmed: [21387754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387754/).
15. Sacha T, Góra-Tybor J, Szarejko M, et al. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: a report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry. *Am J Hematol*. 2017; 92(7): E125–E128, doi: [10.1002/ajh.24748](https://doi.org/10.1002/ajh.24748), indexed in Pubmed: [28376561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376561/).
16. Wojtaszewska M, Iwola M, Lewandowski K. Frequency and molecular characteristics of calreticulin gene (CALR) mutations in patients with JAK2-negative myeloproliferative neoplasms. *Acta Haematol*. 2015; 133(2): 193–198, doi: [10.1159/000366263](https://doi.org/10.1159/000366263), indexed in Pubmed: [25323779](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25323779/).
17. Sobieralski P, Leszczyńska A, Bieniaszewska M. Late polycythemic transformation in JAK2-mutated essential thrombocythemia patients-characteristics along with a validation of 2016 WHO criteria. *Eur J Haematol*. 2019; 103(6): 558–563, doi: [10.1111/ejh.13320](https://doi.org/10.1111/ejh.13320), indexed in Pubmed: [31449697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449697/).
18. Mital A, Prejzner W, Świątkowska-Stodulska R, et al. Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera – retrospective analysis of 142 consecutive cases. *Thromb Res*. 2015; 136(4): 754–757, doi: [10.1016/j.thromres.2015.07.029](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.029), indexed in Pubmed: [26269222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269222/).
19. Waszczuk-Gajda A, Mądry K, Machowicz R, et al. Red blood cell transfusion dependency and hyperferritinemia are associated with impaired survival in patients diagnosed with myelodysplastic syndromes: results from the First Polish MDS-PALG Registry. *Adv Clin Exp Med*. 2016; 25(4): 633–641, doi: [10.17219/acem/62397](https://doi.org/10.17219/acem/62397), indexed in Pubmed: [27629836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629836/).
20. Mądry K, Lis K, Biecek P, et al. Predictive model for infection risk in myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia patients treated with azacitidine; azacitidine infection risk model: the Polish Adult Leukemia Group Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019; 19(5): 264–274.e4, doi: [10.1016/j.clml.2019.01.002](https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.01.002), indexed in Pubmed: [30898482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898482/).
21. Helbig G, Wiczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, et al. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica*. 2009; 94(9): 1236–1241, doi: [10.3324/haematol.2008.005447](https://doi.org/10.3324/haematol.2008.005447), indexed in Pubmed: [19734416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19734416/).
22. Helbig G, Stella-Hotowiecka B, Majewski M, et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRα-expressing patients. *Br J Haematol*. 2008; 141(2): 200–204, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07033.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07033.x), indexed in Pubmed: [18307562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18307562/).
23. Helbig G, Lewandowski K, Świdorska A, et al. Exquisite response to imatinib mesylate in FIP1L1-PDGFRα-mutated hypereosinophilic syndrome: a 12-year experience of the Polish Hypereosinophilic Syndrome Study Group. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(3): 255–257, doi: [10.20452/pamw.15224](https://doi.org/10.20452/pamw.15224), indexed in Pubmed: [32125294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125294/).
24. Giebel S, Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, et al. Impact of granulocyte colony stimulating factor administered during induction and consolidation of adults with acute lymphoblastic leukemia on survival: long-term follow-up of the Polish adult leukemia group 4-96 study. *Leuk Lymphoma*. 2009; 50(6): 1050–1053, doi: [10.1080/10428190902919176](https://doi.org/10.1080/10428190902919176), indexed in Pubmed: [19455463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19455463/).
25. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, et al. Polish Adult Leukemia Group. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol*. 2006; 85(10): 717–722, doi: [10.1007/s00277-006-0121-5](https://doi.org/10.1007/s00277-006-0121-5), indexed in Pubmed: [16832677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16832677/).
26. Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol*. 2008; 142(2): 227–237, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07185.x), indexed in Pubmed: [18492099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18492099/).
27. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Kyrzcz-Krzemien S, et al. Could cytogenetics and minimal residual disease replace conventional risk criteria in adults with Ph-negative acute lymphoblastic leukaemia? *Br J Haematol*. 2009; 144(6): 970–972, doi: [10.1111/j.1365-2141.2008.07540.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07540.x), indexed in Pubmed: [19120362](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19120362/).
28. Piatkowska-Jakubas B, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Polish Adult Leukemia Group. Use of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118(11): 664–669, indexed in Pubmed: [19140571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19140571/).
29. Giebel S, Marks DI, Boissel N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic



- Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54(6): 798–809, doi: [10.1038/s41409-018-0373-4](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0373-4), indexed in Pubmed: [30385870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30385870/).
30. Giannopoulos K, Mertens D, Bühler A, et al. The candidate immunotherapeutic target, the receptor for hyaluronic acid-mediated motility, is associated with proliferation and shows prognostic value in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2009; 23(3): 519–527, doi: [10.1038/leu.2008.338](https://doi.org/10.1038/leu.2008.338), indexed in Pubmed: [19092852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092852/).
31. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Comparison of cladribine plus cyclophosphamide with fludarabine plus cyclophosphamide as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: a phase III randomized study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3 Study). *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1863–1869, doi: [10.1200/JCO.2009.25.9630](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9630), indexed in Pubmed: [20212251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212251/).
32. Robak T, Błoński JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2000; 96(8): 2723–2729, indexed in Pubmed: [11023504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11023504/).
33. Jamrozik K, Grzybowska-Izydorczyk O, Jesionek-Kupnicka D, et al. Poor prognosis of Hodgkin variant of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia treated with cladribine. *Br J Haematol*. 2012; 158(2): 286–288, doi: [10.1111/j.1365-2141.2012.09127.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09127.x), indexed in Pubmed: [22500554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500554/).
34. Kalinka-Warzocha E, Wajs J, Lech-Maranda E, et al. Polish Lymphoma Research Group. Randomized comparison of cladribine alone or in combination with cyclophosphamide, and cyclophosphamide, vincristine and prednisone in previously untreated low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma patients: final report of the Polish Lymphoma Research Group. *Cancer*. 2008; 113(2): 367–375, doi: [10.1002/jco.23558](https://doi.org/10.1002/jco.23558), indexed in Pubmed: [18470902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470902/).
35. Walewski J, Paszkiewicz-Kozik E, Michalski W, et al. First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *Br J Haematol*. 2020; 188(6): 898–906, doi: [10.1111/bjh.16264](https://doi.org/10.1111/bjh.16264), indexed in Pubmed: [31792945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792945/).
36. Walewski J, Kraszewska E, Mioduszevska O, et al. Polish Lymphoma Research Group. Rituximab (Mabthera, Rituxan) in patients with recurrent indolent lymphoma: evaluation of safety and efficacy in a multicenter study. *Med Oncol*. 2001; 18(2): 141–148, doi: [10.1385/mo.18.2.141](https://doi.org/10.1385/mo.18.2.141), indexed in Pubmed: [11778760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11778760/).
37. Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A, et al. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2007; 10(2): 91–97, indexed in Pubmed: [18228213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18228213/).
38. Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(2): 377–382, doi: [10.3109/10428194.2014.919635](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.919635), indexed in Pubmed: [24794802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794802/).
39. Zaucha JM, Malkowski B, Chauvie S, et al. The predictive role of interim PET after the first chemotherapy cycle and sequential evaluation of response to ABVD in Hodgkin's lymphoma patients—the Polish Lymphoma Research Group (PLRG) Observational Study. *Ann Oncol*. 2017; 28(12): 3051–3057, doi: [10.1093/annonc/mdx524](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx524), indexed in Pubmed: [28950332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950332/).
40. Knopińska-Posłuszny W, Kulikowski W, Paszkiewicz-Kozik E, et al. The use of bendamustine with gemcitabine and dexamethasone in the treatment of primary resistant and relapsed Hodgkin's lymphoma — a multicentre observational study of the Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *Acta Haematol Pol*. 2015; 46(Suppl): 58–9.
41. Jurczak W, Ochrem B, Giza A, et al. Role of rituximab in the first-line therapy of high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis by the Polish Lymphoma Research Group. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(10): 741–748, doi: [10.20452/pamw.3113](https://doi.org/10.20452/pamw.3113), indexed in Pubmed: [26334344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26334344/).
42. Jurczak W, Szmít S, Sobociński M, et al. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen — a national multicenter study. *Int J Cardiol*. 2013; 168(6): 5212–5217, doi: [10.1016/j.ijcard.2013.08.033](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.033), indexed in Pubmed: [23998543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998543/).
43. Szmít S, Jurczak W, Zaucha JM, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(11): 791–799, doi: [10.1016/j.jash.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009), indexed in Pubmed: [25455004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455004/).
44. Długosz-Danecka M, Gruszka AM, Szmít S, et al. Primary cardioprotection reduces mortality in lymphoma patients with increased risk of anthracycline cardiotoxicity, treated by R-CHOP regimen. *Chemotherapy*. 2018; 63(4): 238–245, doi: [10.1159/000492942](https://doi.org/10.1159/000492942), indexed in Pubmed: [30372698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372698/).
45. Drozd-Sokolowska J, Zaucha JM, Biecek P, et al. Type 2 diabetes mellitus compromises the survival of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with (R)-CHOP - the PLRG report. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3517, doi: [10.1038/s41598-020-60565-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60565-7), indexed in Pubmed: [32103128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103128/).
46. Długosz-Danecka M, Hus I, Puła B, et al. Pixantrone, etoposide, bendamustine, rituximab (P[R]EBEN) as an effective salvage regimen for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma-Polish Lymphoma Research Group real-life analysis. *Pharmacol Rep*. 2019; 71(3): 473–477, doi: [10.1016/j.pharep.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.02.001), indexed in Pubmed: [31003160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003160/).
47. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2007; 109(9): 3672–3675, doi: [10.1182/blood-2006-08-042929](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-042929), indexed in Pubmed: [17209059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17209059/).
48. Robak T, Błaśińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996; 22(1-2): 107–111, doi: [10.3109/10428199609051736](https://doi.org/10.3109/10428199609051736), indexed in Pubmed: [8724536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8724536/).
49. Czyz A, Romejko-Jarosinska J, Helbig G, et al. Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy for patients with peripheral T cell lymphoma in first remission: long-term outcome and risk factors analysis. *Ann Hematol*. 2013; 92(7): 925–933, doi: [10.1007/s00277-013-1716-2](https://doi.org/10.1007/s00277-013-1716-2), indexed in Pubmed: [23471671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23471671/).
50. Maciejka-Kemblowska L, Chaber R, Wrobel G, et al. Clinical features and treatment outcomes of peripheral T-cell lymphoma in children. A current data report from Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (PPLLSG). *Adv Med Sci*. 2016; 61(2): 311–316, doi: [10.1016/j.advms.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.03.002), indexed in Pubmed: [27254421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27254421/).
51. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016; 388(10044): 565–575, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00739-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00739-X), indexed in Pubmed: [27313086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313086/).
52. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 367(6): 520–531, doi: [10.1056/NEJMoa1200920](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200920), indexed in Pubmed: [22873532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22873532/).
53. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma (MCL): long-term follow-up of the randomized European MCL elderly trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(3): 248–256, doi: [10.1200/JCO.19.01294](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01294), indexed in Pubmed: [31804876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804876/).

54. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. UKLG LY06 collaborators. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002; 13(8): 1264–1274, doi: [10.1093/annonc/mdf253](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf253), indexed in Pubmed: [12181251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181251/).
55. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014; 124(26): 3870–3879, doi: [10.1182/blood-2014-03-563627](https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563627), indexed in Pubmed: [25359988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359988/).
56. Sokolowska-Wojdyło M, Florek A, Zaucha JM, et al. Polish Lymphoma Research Group experience with bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Ther.* 2016; 23(3): e749–e756, doi: [10.1097/MJT.000000000000056](https://doi.org/10.1097/MJT.000000000000056), indexed in Pubmed: [24732904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24732904/).
57. Iżykowska K, Rassek K, Żurawek M, et al. Hypomethylation of the promoter region drives ectopic expression of TMEM244 in Sézary cells. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(18): 10970–10977, doi: [10.1111/jcmm.15729](https://doi.org/10.1111/jcmm.15729), indexed in Pubmed: [32794659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32794659/).
58. Olszewska B, Żawrocki A, Lakomy J, et al. Mapping signal transducer and activator of transcription (STAT) activity in different stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Int J Dermatol.* 2020; 59(9): 1106–1112, doi: [10.1111/ijd.15036](https://doi.org/10.1111/ijd.15036), indexed in Pubmed: [32643174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32643174/).
59. Sokolowska-Wojdyło M, Błażewicz I, Olszewska B, et al. Phase 1b study evaluating the safety and efficacy of topical administration of WP1220, a STAT3 inhibitor, for mycosis fungoides (MF). 4<sup>th</sup> World Congress of Cutaneous Lymphomas (abstract). Barcelona, 2020.
60. Dmoszynska A, Walter-Croneck A, Hus I, et al. The efficacy and safety of the low-thalidomide dose CTD (cyclophosphamide, thalidomide, dexamethasone) regimen in patients with multiple myeloma – a report by the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res.* 2010; 34(10): 1330–1335, doi: [10.1016/j.leukres.2010.05.003](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.05.003), indexed in Pubmed: [20627385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627385/).
61. Usnarska-Zubkiewicz L, Dębski J, Butrym A, et al. Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients – Report of the Polish Myeloma Group. *Leuk Res.* 2016; 40: 90–99, doi: [10.1016/j.leukres.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.11.005), indexed in Pubmed: [26626207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626207/).
62. Charliński G, Grzasko N, Jarczyszyn A, et al. The efficacy and safety of pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma in a "real-world" study: Polish Myeloma Group experience. *Eur J Haematol.* 2018; 101(3): 354–361, doi: [10.1111/ejh.13106](https://doi.org/10.1111/ejh.13106), indexed in Pubmed: [29882602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882602/).
63. Grzasko N, Hajek R, Hus M, et al. Chromosome 1 amplification has similar prognostic value to del(17p13) and t(4;14)(p16;q32) in multiple myeloma patients: analysis of real-life data from the Polish Myeloma Study Group. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(9): 1–15, doi: [10.1080/10428194.2016.1272684](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1272684), indexed in Pubmed: [28092996](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092996/).
64. Walter-Croneck A, Grzasko N, Soroka-Wojtaszko M, et al. Case-adjusted bortezomib-based strategy in routine therapy of relapsed/refractory multiple myeloma shown to be highly effective – a report by Polish Myeloma Study Group. *Leuk Res.* 2014; 38(7): 788–794, doi: [10.1016/j.leukres.2014.04.011](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.04.011), indexed in Pubmed: [24862794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862794/).
65. Hus I, Mańko J, Jawniak D, et al. High efficacy and safety of VTD as an induction protocol in patients with newly diagnosed multiple myeloma eligible for high dose therapy and autologous stem cell transplantation: A report of the Polish Myeloma Study Group. *Oncol Lett.* 2019; 18(6): 5811–5820, doi: [10.3892/ol.2019.10929](https://doi.org/10.3892/ol.2019.10929), indexed in Pubmed: [31788054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788054/).
66. Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, et al. Recommendations of Polish Myeloma Group concerning diagnosis and therapy of multiple myeloma and other plasmacytic dyscrasias for 2018/2019. *Acta Haematol Pol.* 2018; 49: 157–206, doi: [doi: 10.2478/ahp-2018-0024](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0024).
67. Szpiczak plazmocytozy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. <https://zdrowedananefzgovpl/course/view.php?id=10428194> (October 20, 2020).
68. Jarczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. *Am J Hematol.* 2016; 91(6): 575–580, doi: [10.1002/ajh.24351](https://doi.org/10.1002/ajh.24351), indexed in Pubmed: [26955792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26955792/).
69. Jarczyszyn A, Radocha J, Davila J, et al. Prognostic indicators in primary plasma cell leukaemia: a multicentre retrospective study of 117 patients. *Br J Haematol.* 2018; 180(6): 831–839, doi: [10.1111/bjh.15092](https://doi.org/10.1111/bjh.15092), indexed in Pubmed: [29315478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315478/).
70. Jarczyszyn A, Castillo JJ, Avivi I, et al. Secondary plasma cell leukemia: a multicenter retrospective study of 101 patients. *Leuk Lymphoma.* 2019; 60(1): 118–123, doi: [10.1080/10428194.2018.1473574](https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1473574), indexed in Pubmed: [29965787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29965787/).
71. Jarczyszyn A, Waszczuk-Gajda A, Castillo JJ, et al. Primary refractory multiple myeloma: a real-world experience with 85 cases. *Leuk Lymphoma.* 2020; 61(12): 2868–2875, doi: [10.1080/10428194.2020.1788014](https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1788014), indexed in Pubmed: [32623944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32623944/).
72. Goldman-Mazur S, Jarczyszyn A, Castillo JJ, et al. A multicenter retrospective study of 223 patients with t(14;16) in multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2020; 95(5): 503–509, doi: [10.1002/ajh.25758](https://doi.org/10.1002/ajh.25758), indexed in Pubmed: [32072687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072687/).
73. Jarczyszyn A, Gozzetti A, Gdula-Argasińska J, et al. Similar survival outcomes in patients with biclonal versus monoclonal myeloma: a multi-institutional matched case-control study. *Ann Hematol.* 2017; 96(10): 1693–1698, doi: [10.1007/s00277-017-3084-9](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3084-9), indexed in Pubmed: [28766002](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28766002/).
74. Jarczyszyn A, Nahi H, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma aged 21–40 years versus 41–60 years: a multi-institutional case-control study. *Br J Haematol.* 2016; 175(5): 884–891, doi: [10.1111/bjh.14328](https://doi.org/10.1111/bjh.14328), indexed in Pubmed: [27682187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682187/).
75. Giebel S, Kruzel T, Czerw T, et al. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48(7): 915–921, doi: [10.1038/bmt.2012.269](https://doi.org/10.1038/bmt.2012.269), indexed in Pubmed: [23292239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292239/).
76. Giebel S, Sadás-Wojciechowska M, Halaburda K, et al. Increased efficacy of intermediate-dose cytarabine + G-CSF compared to DHAP + G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoma: an analysis by the Polish lymphoma research group. *Ann Hematol.* 2016; 95(2): 263–269, doi: [10.1007/s00277-015-2557-y](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2557-y), indexed in Pubmed: [26611854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611854/).
77. Czerw T, Sadás-Wojciechowska M, Michalak K, et al. Increased efficacy of stem cell chemomobilization with intermediate-dose cytarabine plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with G-CSF alone in patients with multiple myeloma: results of a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(2): 248–255, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.09.023](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.023), indexed in Pubmed: [30266677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30266677/).
78. Giebel S, Locatelli F, Lamparelli T, et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2003; 102(3): 814–819, doi: [10.1182/blood-2003-01-0091](https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0091), indexed in Pubmed: [12689936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12689936/).
79. Karabon L, Wysoczanska B, Bogunia-Kubik K, et al. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms of patients and donors of allogeneic sibling hematopoietic stem cell transplants associate with the risk of acute graft-versus-host disease. *Hum Immunol.* 2005; 66(6): 700–710, doi: [10.1016/j.humimm.2005.02.003](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2005.02.003), indexed in Pubmed: [15993715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15993715/).
80. Giebel S, Labopin M, Ibatci A, et al. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Association of Human Development Index with rates and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. *Blood.* 2010; 116(1): 122–128, doi: [10.1182/blood-2010-01-266478](https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266478), indexed in Pubmed: [20395416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395416/).
81. Styczynski J, Gil L, Tridello G, et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative

- disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(6): 794–802, doi: [10.1093/cid/cit391](https://doi.org/10.1093/cid/cit391), indexed in Pubmed: [23771985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771985/).
82. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43(10): 757–770, doi: [10.1038/bmt.2008.386](https://doi.org/10.1038/bmt.2008.386), indexed in Pubmed: [19043458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043458/).
83. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020; 7(2): e157–e167, doi: [10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X), indexed in Pubmed: [32004485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004485/).
84. Czyżewski K, Styczyński J, Giebel S, et al. for Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology and Polish Society of Hematology and Blood Transfusion. Age-dependent determinants of infectious complications profile in children and adults after hematopoietic cell transplantation: lesson from the nationwide study. *Ann Hematol*. 2019; 98(9): 2197–2211, doi: [10.1007/s00277-019-03755-2](https://doi.org/10.1007/s00277-019-03755-2), indexed in Pubmed: [31321454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31321454/).
85. Waszczuk-Gajda A, Drozd-Sokołowska J, Basak GW, et al. Infectious complications in patients with multiple myeloma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplant: Nationwide Study of the Infectious Complications Study Group of the Polish Adult Leukemia Group. *Transplant Proc*. 2020; 52(7): 2178–2185, doi: [10.1016/j.transproceed.2020.02.068](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.02.068), indexed in Pubmed: [32217016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217016/).
86. Styczyński J, Czyżewski K, Frączkiewicz J, et al. Clinical spectrum and outcome of invasive mucormycosis in children and adults: Polish experience of the decade 2010–2019. *Acta Haematol Pol*. 2020; 51(3): 157–163, doi: [10.2478/ahp-2020-0028](https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0028).
87. Hus I, Piekarska A, Roliński R, et al. Vaccination of adult patients with hematological malignancies and patients with asplenia – guidelines of PTHIT and Infectious Diseases Working Group PALG. *Acta Haematol Pol*. 2018; 49(3): 93–101, doi: [10.2478/ahp-2018-0016](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0016).
88. Piekarska A, Giebel S, Basak G, et al. Szczepienia ochronne u chorych dorosłych po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych – zalecenia sekcji do spraw zakażeń PALG. *Acta Haematol Pol*. 2017; 48(1): 1–9, doi: [10.1016/j.achaem.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.01.003).
89. Kołtan S, Urbańczyk A, Grzešk E, et al. Vaccinations in children during and after oncological treatment and in selected hematological diseases: recommendations of the Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Acta Haematol Pol*. 2019; 50(4): 182–91, doi: [10.2478/ahp-2019-0030](https://doi.org/10.2478/ahp-2019-0030).
90. Gil L, Kałwak K, Piekarska A, et al. Antifungal management in adults and children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation: recommendations of Polish Society of Hematology and Blood Transfusion, Polish Society of Pediatric Oncology and Hematology, and Polish Adult Leukemia Study Group, 2020. *Acta Haematol Pol*. 2020; 51(2): 60–72, doi: [10.2478/ahp-2020-0014](https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0014).
91. Styczyński J. Prophylaxis vs preemptive therapy in prevention of CMV infection: new insight on prophylactic strategy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematol Pol*. 2020; 51(1): 17–23, doi: [10.2478/ahp-2020-0005](https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0005).
92. Styczyński J. Infections following CAR-T cells therapy: current state-of-the-art review and recommendations. *Acta Haematol Pol*. 2020; 51(1): 11–16, doi: [10.2478/ahp-2020-0004](https://doi.org/10.2478/ahp-2020-0004).
93. Szumera-Ciećkiewicz A, Galazka K, Szpor J, et al. Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project – the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(6): 3280–3286, indexed in Pubmed: [25031749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031749/).
94. Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 14610, doi: [10.1038/s41598-020-71579-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-71579-6), indexed in Pubmed: [32884080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884080/).
95. Szumera-Ciećkiewicz A, Rymkiewicz G, Grygalewicz B, et al. Comprehensive histopathological diagnostics of aggressive B-cell lymphomas based on the updated criteria of the World Health Organisation's 2017 classification. *Pol J Pathol*. 2018; 69(1): 1–19, doi: [10.5114/pjp.2018.75332](https://doi.org/10.5114/pjp.2018.75332), indexed in Pubmed: [29895122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29895122/).
96. Lewandowski K, Warzocha K, Hellmann A, et al. Frequency of BCR-ABL gene mutations in Polish patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a final report of the MAPTEST study. *Pol Arch Med Wewn*. 2009; 119(12): 789–794, indexed in Pubmed: [20010464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010464/).
97. Kjaer L, Skov V, Andersen MT, et al. Variant-specific discrepancy when quantitating BCR-ABL1 e13a2 and e14a2 transcripts using the Europe Against Cancer qPCR assay. *Eur J Haematol*. 2019; 103(1): 26–34, doi: [10.1111/ejh.13238](https://doi.org/10.1111/ejh.13238), indexed in Pubmed: [30985947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30985947/).
98. Asp J, Skov V, Bellosillo B, et al. International external quality assurance of JAK2 V617F quantification. *Ann Hematol*. 2019; 98(5): 1111–1118, doi: [10.1007/s00277-018-3570-8](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3570-8), indexed in Pubmed: [30535576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535576/).
99. Link-Lenczowska D, Pallisgaard N, Cordua S, et al. A comparison of qPCR and ddPCR used for quantification of the JAK2 V617F allele burden in Ph negative MPNs. *Ann Hematol*. 2018; 97(12): 2299–2308, doi: [10.1007/s00277-018-3451-1](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3451-1), indexed in Pubmed: [30056580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056580/).
100. Luczak M, Kaźmierczak M, Handschuh L, et al. Comparative proteome analysis of acute myeloid leukemia with and without maturation. *J Proteomics*. 2012; 75(18): 5734–5748, doi: [10.1016/j.jprot.2012.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.07.030), indexed in Pubmed: [22850270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22850270/).
101. Handschuh L, Kaźmierczak M, Milewski MC, et al. Gene expression profiling of acute myeloid leukemia samples from adult patients with AML-M1 and -M2 through boutique microarrays, real-time PCR and droplet digital PCR. *Int J Oncol*. 2018; 52(3): 656–678, doi: [10.3892/ijo.2017.4233](https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4233), indexed in Pubmed: [29286103](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29286103/).
102. Nagler A, Baron F, Labopin M, et al. Measurable residual disease (MRD) testing for acute leukemia in EBMT transplant centers: a survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2021; 56(1): 218–224, doi: [10.1038/s41409-020-01005-y](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01005-y), indexed in Pubmed: [32724200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724200/).