

Dobrý deň, počúvate podcast ONKLÓGIA, ktorý je súčasťou skupiny podcastov ZDRAVIE. V dnešnom dieli sa budeme venovať téme “Diagnostika a základná liečba akútnej myeloblastovej leukémie (AML)”. Podcast pre Vás pripravil MUDr. Jozef Lukáš PhD. z kliniky hematológie a transfuziológie UN Bratislava, číta Marián Mitaš.

Akútna myeloblastová leukémia (AML), predstavuje rôznorodú skupinu klonálnych neoplázií, ktoré vznikajú malígnou transformáciou krvotvorných buniek. Charakteristická je proliferácia a akumulácia nezrelých leukemických krvotvorných buniek v kostnej dreni ktoré majú poruchu vyzrievania na úrovni myeloblastov. Následne sa blasty vyplavujú do periférnej krvi a môžu infiltrovať rôzne tkanivá. Ochorenie má rýchly klinický priebeh a bez účinnej liečby spôsobuje úmrtie do niekoľkých dní až mesiacov.

Príčina AML nie je známa. Pri jej vzniku hrajú dôležitú úlohu genetické faktory a životné prostredie. Pre genetické faktory svedčia zistenia, že niektoré rodiny ako aj pacienti s rôznymi vrodenými chorobami (napr. Downovým syndrómom) majú vyšší výskyt leukémií. Z faktorov životného prostredia je známy vplyv ionizujúceho žiarenia a chemikálií ako benzén a iných aromatických zlúčenín.

Incidencia AML je približne 3,5 prípadov na 100 000 obyvateľov ročne. Vyskytuje sa častejšie vo vyššom veku (medián 67 rokov).

Klinicky sa AML prejavuje príznakmi anemického syndrómu, najčastejšie slabosťou a dýchavicou pri námahe. Časté sú aj infekcie, ktoré nereagujú na antibiotika a petechiálne krvácania. Urgentným stavom je leukostáza, ktorá spôsobuje oklúziu mikrocirkulácie leukemickými blastami a môže viesť k hypoperfúzií vitálne dôležitých orgánov (mozog, pľúca).

Diagnóza AML sa stanovuje cytologickým vyšetrením kostnej drene a vyžaduje prítomnosť viac ako 20% myeloblastov v kostnej dreni. Výnimku tvoria cytogenetické abnormality t(8;21), inv(16), t(16;16) a t(15;17), ktoré sa klasifikujú za AML bez ohľadu na počet blastov v kostnej dreni. Štandardom je taktiež odobratie vzoriek na prietokovú cytometriu a cytogenetické a molekulové vyšetrenie – minimálnym štandardom je vyšetrenie NPM1, FLT3 a CEBPA mutácie. Trepanobiopsia kostnej drene nie je potrebná, realizuje sa iba v prípade suchej punkcie.

Prvým cieľom pri liečbe AML je indukčnou chemoterapiou navodiť kompletnú remisiu, ktorá je definovaná redukciou blastov v kostnej dreni pod 5%, a v periférnej krvi dosiahnutím absolútneho počtu neutrofilov nad $1,0 \times 10^9/l$ a počtu trombocytov nad $100 \times 10^9/l$. Posledné práce dokazujú dôležitosť dosiahnutia kompletnej remisie bez minimálnej reziduálnej choroby, tzv. MRD negativitu. MRD je možné stanoviť pomocou prietokovej cytometrie alebo molekulovou analýzou RT-PCR. Tieto vyšetrenia majú rôznu senzitivitu a ideálne je realizovať ich v centralizovaných laboratóriách.

Štandardne na liečbu AML používame indukčnú schému 3+7 (7 dní cytarabin $100-200\text{mg}/\text{m}^2$ v kontinuálnej infúzii a 3 dni antracyklín – daunorubicin $60-90\text{mg}/\text{m}^2$ alebo idarubicin $12\text{mg}/\text{m}^2$). Liečba sa podáva do centrálneho venózneho katétra a vzhľadom na kardiotoxický potenciál antracyklínov si vždy pred začatím liečby echokardiograficky skontrolujeme srdcovú funkciu pacienta. Mužom pred liečbou ponúkame možnosť kryokonzervácie spermií. Po podaní liečby nasleduje 2-3 týždňové obdobie chemoterapiou indukovanej aplázie kostnej drene, ktoré je rizikové z hľadiska krvácaných a infekčných komplikácií. Preto pre úspešnú liečbu AML je veľmi dôležitá podporná liečba, ktorá zahŕňa substitučnú hemoterapiu a liečbu infekcií.

Odporúča sa transfúznymi prípravkami udržiavať hodnoty hemoglobínu nad 90 g/l a počet trombocytov nad $10 \times 10^9/l$, pri infekte nad $20 \times 10^9/l$, aby sa znížilo riziko spontánneho zakrvácania. Pacienti štandardne na zníženie rizika plesňových infekcií v antimykotickej profylaxii užívajú posakonazol a v prípade febrilnej neutropénie sa ihneď podávajú intravenózne širokospektrálne

antibiotiká – v 1.línii najčastejšie piperacilin/tazobaktam, prípadne ceftazidím.

Každý pacient, ktorý je vhodný na intenzívnu chemoterapiu by mal mať výsledok cytogenetiky, NPM1 a FLT3 mutácie do 5-7 dní od stanovenia diagnózy, pretože ovplyvňuje liečebnú stratégiu. Súčasťou najnovších NCCN odporúčaní pre liečbu AML je v prípade prítomnosti FLT3 mutácie už spomínaná štandardná schéma 3+7 doplnená o tyrozin kinázový inhibítor (midostaurin) v dávke 50mg a12hod D8-21 a v prípade priaznivého a stredného cytogenetického rizika doplnená o imunokonjugát antiCD33, gemtuzumab ozogamicin v dávke 3mg/m2 D1,4,7.

Ďakujeme Vám za pozornosť pri počúvaní podcastu z oblasti onkológie. Kompletný prepis podcastu spolu s literatúrou nájdete v záložke pod názvom transkript.

Dobrý deň, počúvate podcast ONKLÓGIA, ktorý je súčasťou skupiny podcastov ZDRAVIE. V minulom dieli sme sa venovali diagnostike a základnej liečbe akútnej myeloblastovej leukémie (AML). V dnešnom dieli sa budeme venovať téme “Akútna myeloblastová leukémia (AML) a liečba v súčasnosti”. Podcast pre Vás pripravil MUDr. Jozef Lukáš PhD. z kliniky hematológie a transfuziológie UN Bratislava, číta Marián Mitaš

Najdôležitejší prognostický faktor, ktorý rozhoduje aj o liečebnej stratégii AML je vstupný cytogenetický a molekulový profil ochorenia a hĺbka odpovede po iniciálnej liečbe. ELN (European Leukemia Net) prognostická stratifikácia AML rozlišuje pacientov s dobrou, strednou a zlou prognózou. V zásade platí pravidlo, že pacient je indikovaný na alogénnu TKB (Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek) v prípade, že riziko relapsu základného ochorenia je väčšie ako riziko úmrtia navodené transplantáciou. Pacientom s dobrou prognózou sa po indukčnej chemoterapii neodporúča alogénna TKB, ale 2-3 cykly konsolidačnej chemoterapie vysokodávkovaným cytarabinom, naopak pacienti so zlou prognózou sú kandidáti na alogénnu TKB. Pacienti v strednom riziku sú liečení podľa zvyklosti daného pracoviska, môžu ale nemusia podstúpiť alogénnu TKB. Na Klinike hematológie a transfuziológie v Bratislave sa snažíme alogénne transplatovať všetkých pacientov s AML, ktorým to výkonnostný stav dovoľí a sú v remisii základného ochorenia. Výnimku tvoria pacienti s mutáciami CBF, bialelickou CEBPA a s mutáciou NPM1 bez FLT3-ITD, ktorých v prípade MRD negativity, meranej molekulovou metódou PCR, netransplantujeme. V Európe je AML najčastejšou diagnózou pre ktorú pacienti podstupujú alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

Venujme sa najskôr pacientom s vysokým rizikom relapsu: AML s FLT3-ITD mutáciou predstavuje 30% všetkých prípadov AML a patrí medzi leukémie s nepriaznivou prognózou, ktorú zmierňuje koexistencia NPM1 mutácie a nízka alelická záťaž <0,5. Štúdia RATIFY dokázala benefit v celkom prežívaní po pridaní midostaurinu verzus placebo do indukčnej liečby (medián prežívania bol 74,7 vs. 26,6 mesiacov). Na druhý deň po ukončení liečby 3+7 pacient začne užívať perorálne tabletky midostaurin v celkovej dĺžke 14 dní. Z nežiaducich účinkov sa môže objaviť nauzea, hnačky, hypertenzia a predĺženie QTc intervalu. Po dosiahnutí kompletnej remisie, vzhľadom na vysoké riziko relapsu, ostáva najlepšou konsolidačnou liečbou alogénna transplantácia krvotvorných buniek. Vyhľadávanie darcu začína ihneď po zistení FLT3-ITD mutácie. V prípade, že dárca je nedostupný, pacient podstúpi konsolidačnú chemoterapiu s vysokodávkovaným cytarabínom, opäť v kombinácii s midostaurinom. AML s FLT3-TKD mutáciou sa považuje za stredné riziko, pacienti taktiež profitujú z midostaurinu a v konsolidácii môže ale nemusia podstúpiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek, rozhodnutie je ponechané na zvyklosti daného pracoviska.

Ďalšie cytogenetické a molekulové nálezy, ktoré sú asociované s výrazne nepriaznivou prognózou sú: delécia 5 a 7 chromozómu, inverzia 3 chromozómu, prestavby na 11 chromozóme, t(6,9), komplexný karyotyp, TP53 mutácia a ASXL mutácia. Pacienti s týmito mutáciami sú jednoznačne indikovaní na alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek s cieľom dosiahnuť graft versus leukémia efekt (GVL efekt).

Naopak AML u ktorých nachádzame t(8,21), inv(16), bialelickú CEBPA, NPM1 mutáciu bez FLT3-ITD majú priaznivú prognózu a nízke riziko relapsu. Rozsiahla metaanalýza 5 randomizovaných štúdií dokázala benefit pridania gemtuzumab ozogamicínu (GO) pacientom s nízkym rizikom do indukčnej schémy 3+7. V ramene s GO preživalo 5 rokov 76,3% vs. 55,2% pacientov bez GO. Ide o imunokonjugát antiCD33 s kalicheamicínom, ktorý spôsobuje zlomy v DNA a selektívnu smrť bunky. Podáva sa s premedikáciou, v dávke 3mg/m² (max. 5mg) D1, D4, D7. Hlavné nežiaduce účinky sú prolongovaná trombocytopenia, ktorá zvyšuje riziko krvácania a hepatotoxicita vrátane venookluzívnej choroby. V prípade dosiahnutia molekulovej remisie po indukčnej chemoterapii pacienti nemusia podstúpiť alogénnu TKB a na prevenciu relapsu môžu stačiť 2-3 cykly konsolidačnej chemoterapie, prípadne autológna TKB.

Všetky ostatné cytogenetické abnormality, ktoré neboli doteraz zmienené zaraďujú AML do stredného rizika a jej postremisná liečba nie je striktne definovaná – pacienti môžu ale nemusia podstúpiť alogénnu TKB.

Okrem iného aj vek je dôležitý prognostický faktor. Pacienti nad 60 rokov majú častejšie nepriaznivé chromozomálne abnormality, s menšou pravdepodobnosťou dosiahnu kompletnú remisiu a všeobecne zle tolerujú intenzívnu liečbu. FDA schválila pre pacientov nad 75 rokov nevhodných na intenzívnu liečbu kombináciu venetoklax s azacitidínom. Na liečbu odpovedá 54-67% pacientov, zväčša po 1-2 cykle.

Relaps AML je závažný medicínsky problém, používajú sa záchranné režimy typu IDAFLAG, clofarabín+ARAC, ale iba malá časť pacientov dosiahne druhú remisiu a medián prežívania je 3-6 mesiacov.

Čo je nové v liečbe AML?

Spomínané chemoterapeutiká cytarabín a daunorubicín, ktoré používame dodnes sa prvýkrát osvedčili už v roku 1973 a odvtedy sa v liečbe AML s výnimkou podpornej terapie nič zásadné nemenilo. Až posledných 5 rokov, vďaka lepšiemu porozumeniu leukemogenézy viedlo k objaveniu nových liekov, ktoré majú rôzne ciele a mechanizmy účinku. Tyrozin kinázové inhibítory (FLT3 inhibítory) utlmujú proliferáciu nádorovej bunky. Monoklonálne protilátky antiCD33 doručia naviazanú cytotoxickú látku – kalicheamicín do vnútra bunky, ktorá spôsobí zlomy v DNA a apoptózu. Izocitrát-dehydrogenáza inhibítory 1/2 vedú k demetylácii DNA a diferenciácii bunky. Inhibítory signálnych dráh (BCL-2) uvoľňujú pro-apoptické proteíny. Lipidové formy známych cytotoxických liekov (cytarabín/daunorubicín) sú výhodné pre vyššiu koncentráciu lieku v kostnej dreni a menšiu nehematologickú toxicitu.

Ďakujeme Vám za pozornosť pri počúvaní podcastu z oblasti onkológie.

Dnešnú tému podporila spoločnosť Novartis.

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

☐ Nemám potenciálny konflikt záujmov*

☒ Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov*

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Novartis, Amgen, Servier
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

MUDr. Jozef Lukáš, PhD.

Meno a priezvisko lekára

* vyberte kliknutím na príslušný štvorček