

Ostra białaczka szpikowa

Agnieszka Wierzbowska

Definicja

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. rż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. rż.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Etiopatogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne (tab. 48).

Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń („*two-hit model*”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w *loci* genów kontrolujących kluczowe dla komór-

Tabela 48. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki <ul style="list-style-type: none"> • leki alkilujące • inhibitory topoizomerazy II Inne leki <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucyl • fenylobutazon 	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7. Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (XO) Nerwiakowłókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostmanna Rodzinna anemia aplastyczna

ki procesy. Wyniki ostatnich badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek (patrz rozdział *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*).

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach.

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN).

Kryteria rozpoznania

Kryterium rozpoznania AML jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wymienionych aberracji jest wystarczające do rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*; tab. 6). Minimalny panel badań niezbędnych do diagnostyki AML przedstawiono w tabeli 49.

W morfologii krwi obwodowej stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz najczęściej różnego stopnia małopłytkowość. Liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) jest zwykle podwyższona, jednakże u 40–50% chorych obserwuje się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Charakterystyczną cechą ostrej

Tabela 49. Wykaz badań niezbędnych do diagnostyki ostrej białaczki szpikowej według ustaleń *European LeukemiaNet*

Morfologia i rozmaz krwi obwodowej (200 komórek)
Mielogram z oceną odsetka dysplazji w poszczególnych liniach (ocena 500 komórek jądrzastych)
Trepanobiopsja (zalecana wg rekomendacji WHO z 2008 r.)
Immunofenotyp: (optymalny panel badań)
<ul style="list-style-type: none"> • Markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
<ul style="list-style-type: none"> • Markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, cMPO
<ul style="list-style-type: none"> • Markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym
<ul style="list-style-type: none"> • Markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b)
<ul style="list-style-type: none"> • Markery erytroidalne CD235a (GfA)
Cytogenetyka klasyczna + FISH
Badania molekularne
<ul style="list-style-type: none"> • <i>RUNX1-RUNX1T1</i>, <i>CBFB-MYH11</i>, <i>PML-RARA</i>, <i>MLLT3-MLL</i>, <i>DEK-NUP214</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Mutacje <i>FLT3-ITD</i>, <i>NPM1</i>, <i>CEBPA</i>

FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia

białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*hiatus leucaemicus*) w rozmazie krwinek białych. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości. Bez względu na liczbę dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia). W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, *fibrinogen degradation product*). Należy również ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza.

Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma badanie cytologiczne szpiku kostnego. Trepanobiopsja szpiku nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej, na przykład w tak zwanej punkcji suchej oraz w AML powstałej na tle zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*). Szpik kostny i krew obwodowa są poddawane ocenie morfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i genetycznej.

Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu. Minimalny panel markerów cytoplazmatycznych i powierzchniowych niezbędnych do diagnostyki AML i białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*) przedstawiono w tabeli 49. W ostatnich latach cytometria przepływowa coraz częściej jest wykorzystywana także do oceny minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*).

Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki, analizy metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) lub metod molekularnych jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML. Według rekomendacji *European LeukemiaNet* (ELN) zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*). W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technikę FISH coraz częściej wykorzystuje się jako metodę uzupełniającą klasyczną cytogenetykę metodą prążkową. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto umożliwia wykrycie powtarzalnych aberracji genetycznych (*AML1-ETO*; *CBF-MYH11*, *MLL* i *EVI1*) lub delecji chromosomu 5q i 7q. Badania molekularne są przydatne do szybkiego potwierdzenia obecności znanych genów fuzyjnych (*RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *MLLT3-MLL*, *DEK-NUP214*) oraz identyfikacji nowych, istotnych rokowniczo mutacji somatycznych (np. *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *c-KIT*) u chorych z prawidłowym kariotypem (patrz rozdziały *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*, *Patogeneza nowotworów układu krwiotwórczego*).

Różnicowanie

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL,

acute lymphoblastic leukemia); MDS; nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*); przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej; anemię aplastyczną; odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu krwinek białych; choroby infekcyjne, w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną.

Czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego [PS (*performance status*) 0–1 vs. 2 vs. ≥ 3], wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat), choroby współistniejące oceniane według *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (HCT-CI). Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne (tab. 50) i anomalie molekularne (tab. 51).

W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (tab. 52). Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii).

Tabela 50. Rokownicze znaczenie aberracji cytogenetycznych w ostrej białaczce szpikowej według *South-West Oncology Group* (SWOG)

Rokowanie wg SWOG	Kariotyp	Odsetek chorych	CR (%)
Dobre	t(8;21)(q22;q22)	20–21%	84
	inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)		
	t(15;17)(q22;q12-21)		
Pośrednie	Normalny kariotyp (NK)	40–47%	76
	+8, +6, -Y, del(12p)		
Złe	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, t(6;9), t(9;22), Kariotyp złożony* SWOG: abn 9q, 11q, 20q, 21q, 17p	17–30%	55

*Kariotyp złożony wg SWOG: ≥ 3 niezależne aberracje cytogenetyczne
CR — całkowita remisja

Tabela 51. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczce szpikowej

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
Mutacje		
<i>FLT3-ITD (FLT3-internal tandem duplication)</i>	Niekorzystne	
<i>NPM1 (nucleophosmin 1)</i>	Korzystne	Gdy brak <i>FLT3-ITD</i>
<i>CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha)</i>	Korzystne	Zwłaszcza gdy mutacja jest obecna w obu allelach
<i>WT1 (Wilms tumor gene)</i>	Niekorzystne	
<i>KIT</i>	Niekorzystne	W AML z t(8;21) lub inv(16)/t(16;16)
<i>MLL (mixed lineage leukemia)</i>	Niekorzystne	
<i>TET2</i>	Niekorzystne	
<i>IDH1</i>	Niekorzystne	
<i>IDH2</i>	Korzystne	
<i>DNMT3A (DNA methyltransferase 3A)</i>	Niekorzystne	
Nieprawidłowe ekspresje genów		
<i>ERG (ETG-related gene)</i>	Niekorzystne	Nadekspresja
<i>BAALC (brain and acute leukemia cytoplasmic gene)</i>	Niekorzystne	Nadekspresja
<i>EVI1 (ectopic viral integration site 1)</i>	Niekorzystne	Nadekspresja
<i>MN1 (meningioma 1)</i>	Niekorzystne	Nadekspresja

Leczenie

Po ustaleniu rozpoznania i ocenie czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę ich stanu i ryzyka ciężkich powikłań związanych z chemioterapią (tab. 53).

Leczenie AML (innych niż APL)

Postępowanie terapeutyczne w AML jest uzależnione od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukację remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).

Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia

Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia „3 + 7”) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR, *complete remission*) u około 60–80%. Najczęściej stosowane schematy chemioterapii indukującej przedstawiono

Tabela 52. Klasyfikacja cytogenetyczno-molekularna ostrych białaczek szpikowych zaproponowana przez *European LeukemiaNet*

Dane kliniczne — rokowanie	Zaburzenia genetyczne
Korzystne	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11 NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ⁻ (prawidłowy kariotyp) CEBPA ^{mut} (prawidłowy kariotyp)
Pośrednie I	NPM1 ^{mut} /FLT3-ITD ⁺ wtNPM1/FLT3-ITD ⁺ wtNPM1/FLT3-ITD ⁻ Pozostałe białaczki z prawidłowym kariotypem, z wyłączeniem sklasyfikowanych w grupie korzystnego rokowania
Pośrednie II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL Zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne
Niekorzystne	inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL -5/del(5q) -7/abn(17p) Złożony kariotyp

Tabela 53. Niezbędne badania dodatkowe przed rozpoczęciem leczenia chorych na ostre białaczki szpikowe

Wywiad (demograficzny i medyczny)
Ocena stanu ogólnego (ECOG/WHO)
Ocena chorób współistniejących (HCT-CI)
Badania laboratoryjne <ul style="list-style-type: none"> • biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, glukoza, bilirubina, AST, ALT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TGL • koagulogram: APTT, PT, INR • badanie ogólne moczu • test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym) • badania wirusologiczne (WZW A, B, C, HIV)
RTG klatki piersiowej
EKG + ECHO (w razie potrzeby)
Punkcja łądźwiowa (jedynie u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN)

ALT — aminotransferaza alaninowa; APTT — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; AST — aminotransferaza asparaginia-
nowa; CK — kinaza kreatynowa; ECHO — echokardiografia; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; EKG — elektrokardiogram; FZ — fosfataza zasadowa; HCT-CI — *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index*; HIV — ludzki wirus niedo-
boru odporności; INR — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; OUN — ośrodkowy
układ nerwowy; PT — czas protrombinowy; RTG — rentgenogram; TGL — triglicerydy; WHO — Światowa Organizacja Zdrowia;
WZW — wirusowe zapalenie wątroby

Tabela 54. Chemioterapia indukująca u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia

	Chemioterapia	Komentarz
Indukcja	<p>DA: Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m²/d. <i>c.i.</i> dni 1.–7.</p> <p>DAC: DNR 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie <i>i.v.</i> dni 1.–7. Kladrybina (2-CdA) 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.</p> <p>IA: Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. <i>c.i.</i> dni 1.–7.</p>	<p>Brak przewagi innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach nad daunorubicyną lub idarubicyną</p> <p>Brak korzyści ze stosowania wysokich i średnich dawek arabinozydu cytozyny</p>

c.i. — ciągła infuzja dożylna; *i.v.* — dożylnie

w tabeli 54. Nie wykazano dotychczas, aby podawanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od stosowania daunorubicyny lub idarubicyny. Większe dawki Ara-C w leczeniu indukującym również nie mają przewagi nad dawkami standardowymi. Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi około 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja „choroby resztkowej” i zapobieganie wczesnym nawrotom. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek Ara-C. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m² co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu. Przewlekłe stosowanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące lub konsolidujące przez okres 2 lat po uzyskaniu remisji ma na celu dalszą redukcję liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono w tabeli 55.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) jest alternatywną opcją leczenia poremisyjnego u chorych z grupy niskiego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym karyotypem. Dla tych i większości chorych na AML allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowymi problemami ograniczającymi możliwość zastosowania tej procedury są brak zgodnego dawcy oraz wysoka śmiertelność wczesna w wyniku toksyczności narządowej, infekcji lub choroby „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (GvHD, *graft versus host disease*). Właściwa selekcja pacjentów i wczesne wykonanie transplantacji mają istotny wpływ na wyniki leczenia. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie posiadają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie antygenów układu HLA, rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli haploidentycznego, lub przeszczepienie komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.

Tabela 55. Leczenie poremisyjne u chorych na ostre białaczki szpikowe poniżej 60. roku życia w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego według *European LeukemiaNet* (ELN)

Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie I	Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie
HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne lub MRD allo-HSCT ¹	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub MRD lub MUD allo-HSCT ² lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT

¹Należy rozważyć wskazania do allo-HSCT w pierwszej całkowitej remisji jedynie w przypadku stwierdzenia innych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak: obecność mutacji FLT3 (*FLT3-ITD*), brak remisji po 2 cyklach indukujących, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub innych narządów pozaszpikowych, zespół mielodysplastyczny poprzedzający ostrą białaczkę lub białaczka wtórna; ²zalecana jest wczesna transplantacja (po indukcji, jeśli jest dawca); w przypadku oczekiwania na znalezienie zgodnego dawcy — HiDAC w celu utrzymania remisji

HiDAC — duże dawki Ara-C (3 g/m² co 12 godz. dni 1., 3., 5.); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MRD — zgodny dawca rodzinny; MUD — zgodny dawca niespokrewniony

Leczenie AML u chorych powyżej 60. roku życia

Wiek powyżej 60 lat jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, *multidrug resistance*). Ze względu na niezadowolające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego (tab. 56).

U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali CR, należy stosować leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli średnich dawek cytarabiny oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*).

Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie

Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20–40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, *partial remission*) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/m²) lub średnie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C (tab. 57).

U około 50–70% chorych, u których uzyskano CR, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów. Propozycję postępowania w nawrocie choroby przedstawiono w tabeli 57.

Tabela 56. Leczenie chorych na ostre białaczki szpikowe powyżej 60. roku życia w zależności od ryzyka według *European LeukemiaNet* i stanu ogólnego

Wiek 60–75 lat			Wiek > 75 lat		
PS 0–2			PS > 2	PS 0–2	PS > 2
Ryzyko niskie ¹	Ryzyko pośrednie I Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie ⁴			
Leczenie indukujące lub LD-Ara-C lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub leczenie indukujące lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³)	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub leczenie indukujące	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub BSC	Badania kliniczne lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³) lub BSC	BSC lub niskodawkowana chemioterapia ² (LD-Ara-C, decytabina, azacytydyna ³)

¹Z wyjątkiem AML poprzedzonej MDS i AML zależnej od terapii; ²odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3–4 kursach leczenia; ³azacytydyna jest zarejestrowana dla AML z odsetkiem blastów w szpiku w przedziale 20–30%; ⁴chorzy z AML poprzedzoną MDS i AML zależną od terapii są kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka

Leczenie indukujące — Ara-C 100–200 mg/m²/d. przez 7 dni + DNR 45–60 mg/m²/d. przez 3 dni lub IDA 10 mg/m²/d. przez 3 dni lub MIT 12 mg/m²/d. przez 3 dni

AML — ostra białaczka szpikowa; BSC — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia); DNR — daunorubicyna; IDA — idarubicyna; LD-Ara-C — małe dawki Ara-C (20 mg/m² co 12 godz. s.c.); MDS — zespół mielodysplastyczny; MIT — mitoksantron; PS — stan ogólny chorego

Tabela 57. Leczenie nawrotu ostrej białaczki szpikowej

Chorzy < 60. rż.		Chorzy > 60. rż.	
Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.	Nawrót < 12 mies.	Nawrót > 12 mies.
Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii ¹ + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT ² (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii ¹ + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) ² lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) ² lub BSC

¹Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję; ²wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; BSC — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia); MRD — zgodny dawca rodzinny; MUD — zgodny dawca niespokrewniony

Tabela 58. Kryteria odpowiedzi na leczenie w ostrej białaczce szpikowej według *European LeukemiaNet*

Kryterium	Definicja
Całkowita remisja (CR)	Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami <i>Auera</i> , brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > $1,0 \times 10^9/l$, płytki > $100 \times 10^9/l$; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych
Całkowita remisja z niepełną regeneracją (CRi)	Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< $1,0 \times 10^9/l$) lub małopłytkowością (< $100 \times 10^9/l$)
Stan morfologiczny wolny od białaczki	Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami <i>Auera</i> , brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
Częściowa remisja (PR)	Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%
Cytogenetyczna całkowita remisja (CRc)	Powrót do prawidłowego kariotypu u chorych z CR lub CRi w przypadku anomalii cytogenetycznych stwierdzonych podczas rozpoznania na podstawie oceny 20 metafaz w szpiku kostnym
Choroba oporna (RD)	Brak CR, CRi lub PR u chorych przeżywających 7 dni lub dłużej od zakończenia terapii z cechami przetrwałej białaczki we krwi i/lub w szpiku
Zgon w aplazji	Zgon po 7 dniach lub później od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
Zgon z nieustalonej przyczyny	Zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia, lub > 7 dni od zakończenia indukcji bez blastów we krwi, lecz bez badania szpiku
Wznowa	Odsetek blastów w szpiku > 5% lub ponowne pojawienie się blastów we krwi, lub rozwój białaczki pozaszpikowej

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Po standardowym leczeniu indukującym ocenę odpowiedzi przeprowadza się zazwyczaj po 21–28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji. Kryteria odpowiedzi uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli 58. Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* wczesna biopsja szpiku, w 7.–10. dobie po chemioterapii indukującej, umożliwi wyodrębnienie chorych opornych (> 5–10% blastów), którzy mogą być kwalifikowani do wczesnej drugiej indukcji.

Po uzyskaniu remisji zaleca się biopsję aspiracyjną szpiku co 3 miesiące w 2 pierwszych latach i co 6 miesięcy w następnych 2 latach. Poza protokołami badań klinicznych biopsja szpiku w okresie remisji nie jest niezbędna. Powinna jednak być wykonana, jeśli obraz krwi obwodowej staje się nieprawidłowy.

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących stan-

dardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Szczególne sytuacje kliniczne

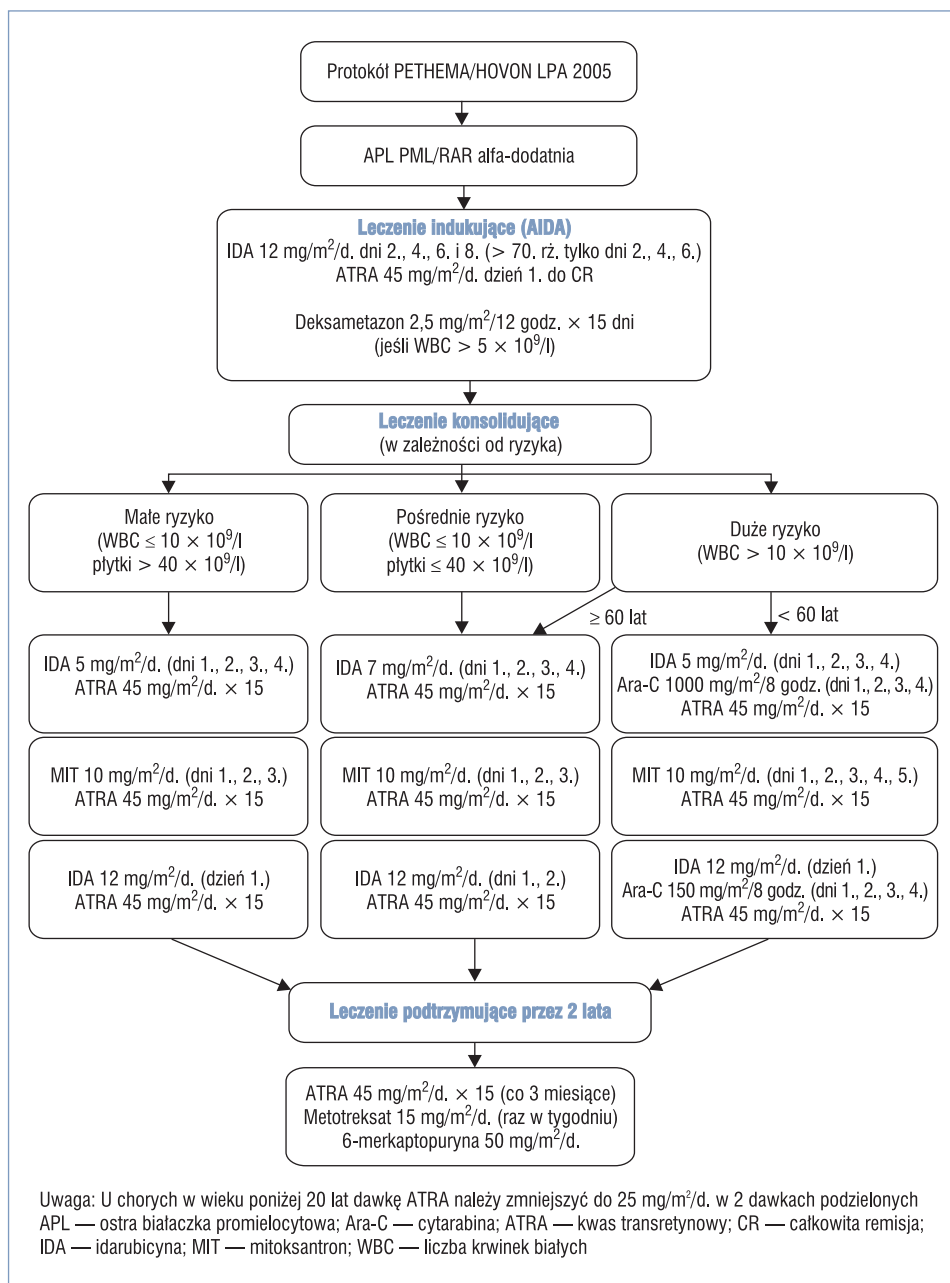
Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa jest podtypem AML o odmiennej biologii, różnym obrazie klinicznym i z dużą szansą na wyleczenie. Rokowanie w tej białaczce znacznie się poprawiło po wprowadzeniu do jej leczenia kwasu all-transretynowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*). Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) rekomenduje do leczenia APL protokół grupy PETHEMA/HOVON LPA2005 (www.palg.witaj.pl). Leczenie ATRA w dawce 45 mg/m²/dobę należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, bez oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytogenetycznym i/lub molekularnym. Po potwierdzeniu rozpoznania należy dołączyć idarubicynę (IDA) w dawce 12 mg/m² *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. i kontynuować stosowanie ATRA do czasu uzyskania CR. U chorych powyżej 70. roku życia IDA należy stosować jedynie w dniach 2., 4. i 6. W przypadku wzrostu liczby WBC powyżej 5 g/l zalecane jest dołączenie deksametazonu w dawce 2,5 mg/m² *p.o.* co 12 godzin przez kolejnych 15 dni w celu prewencji rozwoju zespołu różnicowania ADS (*APL differentiation syndrome*). Leczenie konsolidujące jest dostosowane do grupy ryzyka, określanej na podstawie leukocytozy i poziomu płytek w chwili rozpoznania APL (ryc. 5). Po zakończeniu konsolidacji należy kontynuować leczenie podtrzymujące (ATRA 45 mg/m²/d. *p.o.* przez 15 dni co 3 miesiące + 6-merkaptopuryna 50 mg/m²/d. *p.o.* + metotreksat 15 mg/m²/d. *p.o.* 1 × w tygodniu) przez kolejne 2 lata. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin IDA może być zastąpiona ATO, który w monoterapii w dawce 0,15 mg/kg *i.v.* do czasu uzyskania CR jest zarejestrowany w leczeniu nawrotów APL lub w przypadku nieskuteczności leczenia schematem AIDA (ATRA + IDA). Ważną odmiennością leczenia APL jest możliwość monitorowania obecności transkryptu *PMR/RARα*, co jest przydatne do oceny skuteczności leczenia i ryzyka nawrotu.

Nacieki pozaszpikowe

Nacieki AML zlokalizowane poza układem krwiotwórczym (*chloroma, myeloid sarcoma*) mogą występować w każdym narządzie. Mogą one poprzedzać wystąpienie objawów AML w układzie krwiotwórczym lub pojawić się równocześnie ze zmianami w krwi i szpiku kostnym. Zmiany pozaszpikowe mogą być również pierwszym objawem nawrotu choroby. Leczenie pozaszpikowych nacieków AML powinno być takie samo jak pełnoobjawowej białaczki, a więc chorzy powinni otrzymać pełną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Miejscowa radioterapia może być celowa, jeśli po zastosowaniu układowej chemioterapii nacieki pozaszpikowe nie ustąpiły całkowicie.

U bezobjawowych pacjentów z AML profilaktyka zmian w OUN nie jest zalecana. Niektórzy autorzy wskazują jednak na celowość wykonania punkcji łądźwiowej u chorych z grupy wysokiego ryzyka (wysoka leukocytoza, podtyp M4 lub M5). Punkcje należy wykonywać w okresie



Rycina 5. Protokół leczenia ostrej białaczki promielocytowej według grupy PETHEMA/HOVON

remisji, aby uniknąć ryzyka wszczepienia białaczki. U chorych z objawami nacieków białaczkowych w OUN zaleca się dokanałowe podawanie Ara-C w dawce 40–50 mg 2–3 razy w tygodniu do czasu całkowitego ustąpienia zmian i 3 kolejne wstrzyknięcia leku jako leczenie

konsolidujące. Inną metodą jest stosowanie liposomalnej Ara-C w dawce 50 mg co 2 tygodnie do 6 dawek. Po zakończeniu dokanałowej chemioterapii wskazane jest uzupełniające napromieniowanie OUN. Nacieki białaczkowe w OUN są złym czynnikiem prognostycznym, dlatego chorzy ci powinni być kandydatami do allo-HSCT.

Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno podczas rozpoznania, jak i podczas chemioterapii. Obejmuje ono przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (kkcz) i płytek (kcp), profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu. Bardzo ważne, zwłaszcza u starszych chorych, jest leczenie współistniejących chorób. Przetaczanie kkcz jest wskazane u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny we krwi jest niższe niż 8 g/dl. Jednostki kcp należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej $10 \times 10^9/l$. Jednakże u chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień, jak infekcja czy dodatkowe zaburzenia hemostazy, liczba płytek powinna wynosić powyżej $20 \times 10^9/l$, a u krwawiących chorych z APL — powyżej $50 \times 10^9/l$. Wszystkie osoby, u których rozważa się allo-HSCT, powinny otrzymywać preparaty krwiopochodne filtrowane. Chorzy na AML, zwłaszcza poddani terapii, w skład której wchodzi analogi nukleozydów purynowych (fludarabina, kładrybina), powinni otrzymywać napromieniane preparaty krwiopochodne.

Zakażenia

Infekcje bakteryjne i grzybicze są częstym problemem u chorych na AML, w związku z przedłużającą się neutropenią wywołaną chorobą lub chemioterapią. Higiena osobista pacjenta, pielęgnacja jamy ustnej, mycie rąk zarówno przez pacjenta, jak i kontaktujące się z nim osoby, mają bardzo duże znaczenie w zapobieganiu infekcjom. Celowość unikania spożywania świeżych owoców i warzyw w okresie neutropenii pozostaje kontrowersyjna. Wybór profilaktycznego stosowania antybiotyków w poszczególnych ośrodkach powinien być uwarunkowany miejscową sytuacją epidemiologiczną związaną z występowaniem poszczególnych szczepów bakteryjnych i ich wrażliwością na antybiotyki. Obecnie przeważa pogląd, że profilaktyczne stosowanie antybiotyków w okresie neutropenii zmniejsza ryzyko zgonu z powodu infekcji. Najważniejsze jest stosowanie preparatów chinolonowych u pacjentów z neutropenią poniżej $0,5 \times 10^9/l$. Profilaktyczne stosowanie intrakonazolu, posakonazolu lub amfoterycyny zmniejsza ryzyko infekcji wywołanej przez *aspergillus*. Powszechne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu u chorych na AML nie jest zalecane. Należy jednak rozważyć ich podawanie w szczególnych sytuacjach, na przykład w przypadku ciężkich infekcji w przebiegu długotrwałej regeneracji układu krwiotwórczego.

Zalecane piśmiennictwo

- Döhner H., Estey E.H., Amadori S. i wsp. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453–474.
- Giebel S., Kružel T. Leczenie z zastosowaniem allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Wskazania i aspekty techniczne procedury w praktyce europejskich grup roboczych. *Hematologia* 2012; 3: 33–39.
- Grosicki S. Rola wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych w planie terapeutycznym u chorych na ostrą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2012; 3: 25–32.

- Juliusson G., Antunovic P., Derolf A. i wsp. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; 113: 4179–4187.
- Lewandowski K. Znaczenie prognostyczne zaburzeń molekularnych u chorych na ostrą białaczkę szpikową z prawidłowym kariotypem. *Hematologia* 2012; 3: 231–242.
- O'Donnell M.R., Abboud C.N., Altman J. i wsp. Clinical practice guidelines in oncology acute myeloid leukemia. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2012; 10: 984–1021.
- SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. www.seer.cancer.gov.
- Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. i wsp. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–2919.
- Wierzbowska A., Pluta A. Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią według zaleceń ECIL-3. *Hematologia* 2011; 2: 140–148.