

1.10. Ostra białaczka szpikowa

Agnieszka Wierzbowska

1.10.1. Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (AML, *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji w szpiku kostnym niedojrzałych komórek blastycznych, wywodzących się ze stransformowanej nowotworowo prekursorowej komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [1].

1.10.2. Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek u dorosłych. Zapadalność na AML wynosi średnio 3,7/100 tys. mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 v. 3,0/100 tys./rok). Mediana wieku chorych na AML wynosi 67 lat (www.seer.cancer.gov) [2].

1.10.3. Patogeneza

U podłoża choroby leży kumulacja nabytych zaburzeń genetycznych w wyniku ekspozycji na czynniki środowiskowe, takie jak: promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne (np. benzen), leki, na przykład fenylobutazon i cytostatyki (leki alkilujące, inhibitory topoizomerazy II), oraz palenie tytoniu. Podkreśla się również rolę czynnika genetycznego. Choroby uwarunkowane genetycznie (np. zespół Downa, zespół Blooma, niedokrwistość Fanconiego i in.), które charakteryzuje niestabilność DNA lub upośledzenie mechanizmów naprawy DNA, wiążą się z wyższym ryzykiem rozwoju AML (*patrz rozdz. 1.1*).

1.10.4. Diagnostyka

1.10.4.1. Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Objawy kliniczne pojawiają się zwykle 1–2 miesiące przed postawieniem rozpoznania. Najważniejsze objawy AML wynikają z obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej i narządach wewnętrznych. Następstwem niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych w szpiku jest niewydolność prawidłowej hematopoezy manifestująca się objawami niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: postępujące osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet najczęściej wynikają z małopłytkowości. W skrajnych przypadkach małopłytkowość może prowadzić do 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) i owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej. Duża liczba komórek białaczkowych we krwi obwodowej może prowadzić do tak zwanej leukostazy (zespół objawów chorobowych wynikających z zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym w wyniku jej nadmiernej lepkości w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN, zaburzenia widzenia, bóle głowy i objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych. Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych występują rzadko. Najczęściej stwierdza się nacieki skórne, przerost dziąseł oraz nacieki w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia). Zajęcie OUN pod postacią białaczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*) lub neurologicznych objawów ogniskowych albo w innych tkankach najczęściej obserwuje się w podtypach AML ze zróżnicowaniem monocytarnym/monoblastycznym. Do innych mniej specyficznych objawów AML zalicza się utratę masy ciała, poty, bóle kostne [1, 3].

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 badaniu przedmiotowym układu oddechowego często stwierdza się cechy infekcji bakteryjnej lub wirusowej. U części chorych współistnieją objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatia, hepatomegalia, nacieki w OUN). W pojedynczych przypadkach AML w chwili rozpoznania brak jest istotnych odchyłeń w badaniu przedmiotowym.

1.10.4.2. Badania laboratoryjne

Podstawowym badaniem, na podstawie którego można podejrzewać AML, jest morfologia krwi obwodowej. W morfologii stwierdza się zazwyczaj niedokrwistość oraz róż-

nego stopnia małopłytkowość. Niedokrwistość ma najczęściej charakter niedokrwistości normocytarnej (niedokrwistość z wyparcia), jednakże u chorych z białaczką poprzedzoną zespołem mielodysplastycznym (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub z białaczką *de novo* z towarzyszącą mielodysplazją obserwuje się makrocytozę. Liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) jest zwykle podwyższona (niekiedy do > 200 G/l), jednak u 40–50% chorych w morfologii stwierdza się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Należy pamiętać, że hiperleukocytoza przekraczająca 100 G/l jest stanem nagłym, wymuszającym podjęcie pilnych działań (leukaferesa, CTH) zmierzających do zmniejszenia liczby WBC [4]. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*hiatus leucaemicus*) w rozmazie WBC. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości. Bezwzględna liczba dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia) i często nie przekracza 0,5 G/l (ciężka neutropenia).

W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce (np. DIC) wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, *fibrin degradation products*). Należy także 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 stężenia kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o tak zwanym zespole lizy guza.

W diagnostyce przydatne są również badania obrazowe, w tym badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej i/lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w celu oceny objawów leukostazy lub infekcji) oraz badanie elektrokardiograficzne i badanie ultrasonograficzne serca (w celu oceny wydolności układu krążenia przed wyborem optymalnej strategii leczenia).

1.10.4.3. Patomorfologia i biologia molekularna

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 w biopsji aspiracyjnej, na przykład w tak zwanej punkcji suchej. Szpik kostny i krew obwodową poddaje się ocenom morfologicznej, immunofenotypowej i genetycznej (tab. 1.10.1 [3]). Ocenie cytologicznej należy poddać co najmniej 500 komórek jądrzastych szpiku. Szpik kostny jest zazwyczaj bogatokomórkowy, nacieczony komórkami białaczkowymi. Do blastów białaczkowych zalicza się mieloblasty, monoblasty i megakarioblasty. W białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym monoblasty i promonocyty są liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych [1, 3]. U osób starszych lub z białaczką zależną od wcześniejszej chemio- i/lub radioterapii preparaty szpiku mogą być ubogokomórkowe z widocznymi cechami dysplazji w jednej lub więcej liniach komórkowych. Obecność włóknienia w szpiku może wskazywać na ostrą białaczkę megakariocytową lub białaczkę poprzedzoną nowotworem mieloproliferacyjnym (MPN, *myeloproliferative neoplasm*).

Tabela 1.10.1. Panel badań diagnostycznych zalecanych u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet 2017* (źródło [3]) (poziom rekomendacji IVA)

| 1. Badania służące potwierdzeniu rozpoznania AML | |
|---|---|
| Morfologia + rozmaz (liczony do 200 komórek) | |
| Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego (ocena 500 komórek jądrzastych): — ocena odsetka blastów — ocena odsetka dysplazji w poszczególnych liniach \geq lub $<$ 50% Trepanobiopsja — w przypadku braku możliwości aspiracji grudek szpiku (tzw. punkcja sucha) | |
| Immunofenotyp komórek białaczkowych: — markery prekursorowe: CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR — opcjonalnie: CD38, CD123, CD133 (pomocne do identyfikacji białaczkowych komórek macierzystych (LSC, <i>leukemic stem cells</i>) — markery granulocytarne: CD65, cMPO (cytoplazmatyczna mieloperozydaza); opcjonalnie: CD15, CD11b — markery monocytowe: CD14, CD36, CD64 — markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b) — markery erytroidalne: CD235a (GfA), CD36 | |
| Fenotypowa diagnostyka białaczek o mieszanym fenotypie (MPAL) | |
| Linii mieloidalnej | MPO: w badaniu cytometrii przepływowej, immunohistochemicznym lub cytochemicznym albo różnicowanie monocytowe: obecność co najmniej dwóch markerów: niespecyficzna esteraza (+) w badaniu cytochemicznym, CD11c, CD14, CD64, lizozym w badani immunofenotypowym |
| Linii limfoidalnej T | Silna cytoplazmatyczna ekspresja CD3 albo CD3 powierzchniowe |
| Linii limfoidalnej B | Silna ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja \geq 1 dodatkowego antygeny: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10 albo słaba ekspresja CD19, której towarzyszy silna ekspresja \geq 2 dodatkowych antygenów: cytoplazmatyczne CD79a, cCD22 lub CD10 |
| 2. Badania genetyczne | |
| Cytogenetyka klasyczna + FISH | |
| Badania molekularne na obecność genów fuzyjnych ^a : <i>RUNX1-RUNX1T1</i> , <i>CBFB-MYH11</i> , <i>PML-RARA</i> , <i>BCR-ABL1</i> Opcjonalnie: <i>MLL3-KMT2A</i> , <i>DEK-NUP214</i> , <i>GATA2</i> , <i>MECOM (EVI1)</i> | |
| Badania molekularne na obecność mutacji ^b <i>NPM1</i> , <i>CEBPA</i> , <i>RUNX1</i> , <i>FLT3</i> , <i>TP53</i> , <i>ASXL1</i> | |

^aBadanie molekularne na obecność genów fuzyjnych powinno być wykonane, jeśli: jakość badania cytogenetycznego jest niewystarczająca lub obraz morfologiczny szpiku pozostaje typowy dla danej aberracji, ale nie stwierdza się jej obecności w konwencjonalnym badaniu genetycznym lub konieczne jest szybkie potwierdzenie ich obecności w celu rozpoczęcia odpowiedniej terapii; ^bzaleca się, aby wyniki mutacji *NPM1* i *FLT3* były dostępne w ciągu 48–72 h, a pozostałych mutacji — przed wypisaniem pacjenta po pierwszym cyklu chemioterapii; MPAL — *mixed phenotype acute leukemia*; MPO — mieloperozydaza; FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Metody cytochemiczne stosowane w diagnostyce różnicowej AML, takie jak oznaczenie aktywności mieloperoksydazy (MPO), zawartości glikogenu (reakcja na obecność glikogenu [PAS, *periodic acid Schiff's*]) oraz aktywności nieswoistej esterazy (NE) zostały wyparte przez nowoczesne badania immunofenotypowe za pomocą wielokolorowej (zwykle 6- lub 8-kolorowej) cytometrii przepływowej [3]. Natomiast barwienie na obecność złożeń żelaza jest przydatne w poszukiwaniu cech dysplazji.

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 1.10.1 [3]. W ostatnich latach cytometrię przepływową coraz częściej wykorzystuje się także do oceny oznaczania białaczkowych fenotypów aberranтных (LAIP, *leukemia-associated immunophenotypes*) oraz białaczkowych komórek macierzystych (LSC, *leukemic stem cell*) wykorzystywanych do oceny i monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) (patrz rozdz. 2.3). Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki i metodami molekularnymi jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML [3].

W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej tak zwaną metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technika fluorescencyjnej hybrydizacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) jest coraz częściej wykorzystywana jako metoda uzupełniająca klasyczną cytogenetykę. Pozwala ona na identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto stwarza możliwość wykrycia powtarzalnych aberracji genetycznych (*AML1-ETO*, *CBF-MYH11*, *KMT2A* i *EVI1*), delecji chromosomu 5q, 7q i 17p lub identyfikacji partnerskich genów fuzyjnych w translokacjach 11q23 (tab. 1.10.1) [3].

Badania molekularne są przydatne do szybkiego potwierdzenia obecności znanych genów fuzyjnych oraz identyfikacji nowych, istotnych rokowniczo mutacji somatycznych u chorych z prawidłowym kariotypem (tab. 1.10.1). Według rekomendacji ELN (*European LeukemiaNet*) zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) [3].

1.10.4.4. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

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 wyżej wymienionych aberracji wystarcza, by dokonać rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi. Klasyfikacja AML według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2016 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne (patrz rozdz. 1.2 oraz tab. 1.10.1) [1].

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: 1) inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), MDS, MPN; 2) przerzuty nowotworowe do szpiku

przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej; 3) niedokrwistość aplastyczna; 4) odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu WBC; 5) choroby infekcyjne, w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną.

1.10.4.5. Określenie stopnia zaawansowania

W AML nie określa się stopnia zaawansowania choroby. Każde rozpoznanie AML, niezależnie od liczby blastów w szpiku, upoważnia do rozpoczęcia leczenia. O wyborze terapii decydują czynniki predykcyjne i prognostyczne.

1.10.4.6. Czynniki predykcyjne i prognostyczne

Czynniki rokownicze można podzielić na te, które zależą od pacjenta (determinują tolerancję leczenia i śmiertelność wczesną związaną z leczeniem [TRM, *treatment-related mortality*]), oraz czynniki zależne od charakterystyki klonu białaczkowego (determinują oporność na CTH). Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: 1) stan ogólny chorego (PS, *performance status*) 0–1 v. 2 v. ≥ 3); 2) wiek (≤ 60 lat v. > 60 lat) oraz 3) choroby współistniejące oceniane według HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) [4, 5]. Ostatnio wykazano, że jednoczesowa ocena funkcji poznawczych, psychofizycznych, poczucia zagrożenia i niepewności oraz stopnia depresji jest również dobrym czynnikiem predykcyjnym dla TRM i czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) u chorych po 60. roku życia [3].

Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i molekularne. W praktyce klinicznej do oceny ryzyka wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ELN (tab. 1.10.2 [3]). Zgodnie z zaleceniami ELN w rutynowej diagnostyce molekularnej zaleca się ocenę mutacji *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *ASXL1* oraz *TP53* [3]. Analiza pozostałych aberracji molekularnych ma jedynie aspekt badawczy. Wyniki najnowszych badań wskazują jednak, że dodatkowa ocena stanu mutacji genów, między innymi *IDH1*, *IDH2*, *KMT2A-PTD*, *EZH2*, *SRSF2*, *TET2*, *DNMT3A* i *PHF6* również może dostarczać istotnych informacji prognostycznych. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należy MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii), a także brak remisji po pierwszym cyklu leczenia indukującego.

Wyniki ostatnich badań wskazują, że monitorowanie MRD (ilościową metodą polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR *reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*] lub wielokolorowej cytometrii przepływowej) po leczeniu indukującym i konsolidującym dostarcza istotnych informacji prognostycznych. Obecność MRD po indukcji i/lub konsolidacji charakteryzuje grupę chorych o wyższym ryzyku nawrotu i krótszym całkowitym przeżyciu (OS, *overall survival*) [6]. Podobnie obecność MRD przed przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic stem cell transplantation*) jest niezależnym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla OS i czasu wolnego od nawrotu (RFS, *relapse-free survival*) [7].

Tabela 1.10.2. Klasyfikacja prognostyczna cytogenetyczno-molekularna według *European LeukemiaNet (ELN) 2017* (źródło [3])

| Grupa ryzyka | Aberracje cytogenetyczne i molekularne |
|------------------------|--|
| Rokowanie korzystne | t(8;21)(q22;q22)/ <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)/t(16;16)(p13q22)/ <i>CBFB/MYH11</i> Kariotyp prawidłowy z <i>NPM1^{mut}</i> i bez mutacji <i>FLT3-ITD</i> lub z mutacją <i>FLT3</i> z niskim AR Kariotyp prawidłowy z bialleliczną mutacją <i>CEBPA</i> i bez <i>FLT3-ITD</i> |
| Rokowanie pośrednie | Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{mut}</i> i <i>FLT3-ITD (+)*</i> Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{wt}</i> i <i>FLT3-ITD (+)*</i> Kariotyp prawidłowy <i>NPM-1^{wt}</i> i <i>FLT3-ITD (-)</i> t(9;11)(p22;q23) <i>MLLT3-KMT2A</i> Aberracje cytogenetyczne inne niż w grupie korzystnego i niekorzystnego ryzyka |
| Rokowanie niekorzystne | t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23), rearanżacja <i>KMT2A</i> t(9;22) <i>BCR-ABL1</i> inv3(q21;q26) lub t(3;3)(q21;q26.2) Kariotyp złożony (≥ 3 aberracje), kariotyp monosomalny** -5 lub del5; -7, -17, abn(17p) <i>RUNX1^{mut}</i> <i>AXLS1^{mut}</i> <i>p53^{mut}</i> |

*Rokowanie zależy od stosunku allelicznego (AR, *allelic ratio*) *FLT3-ITD/wt*: $\geq 0,5$ — niekorzystne rokowanie, $< 0,5$ — pośrednie rokowanie; **kariotyp monosomalny definiuje się jako obecność ≥ 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z ≥ 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu; mut — mutacja; wt — brak mutacji (*wild-type*)

Pogrubioną czcionką zaznaczono zmiany w stosunku do poprzedniej klasyfikacji ELN z 2010 r.

1.10.5. Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę stanu chorego i ryzyko ciężkich powikłań związanych z CTH, a także szybkie zaplanowanie allo-HSCT. Panel badań rekomendowanych przez ELN 2017 przed rozpoczęciem leczenia przedstawiono w tabeli 1.10.3 [3]. Postępowanie terapeutyczne w AML zależy od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. W ramach standardowego leczenia AML wyróżnia się indukcyjną remisję i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne); razem stanowią leczenie pierwszej linii.

1.10.5.1. Leczenie pierwszej linii

1.10.5.1.1. Chorzy poniżej 60. roku życia

Podstawą CTH indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Najczęściej stosowaną antracykliną jest daunorubicyna (DNR) w dawce 60–90 mg/m²/dobę lub idarubicyna (IDA) w dawce 10–12 mg/m²/dobę. Arabinozyd cytozyny podaje się w ciągłym dożylnym wlewie kroplowym w dawce 100–200 mg/m²/

Tabela 1.10.3. Dodatkowe badania i procedury zalecane w chwili rozpoznania u chorych na ostrą białaczkę limfocytową według rekomendacji *European LeukemiaNet 2017* (źródło [3]) (poziom rekomendacji (IVA)

| Badania | Komentarz |
|--|--|
| Wywiad | Wywiad demograficzny i medyczny: rasa, grupa etniczna, uprzednia ekspozycja na środki genotoksyczne, wcześniejsze choroby nowotworowe, leczenie chorób nowotworowych, palenie tytoniu Szczegółowy wywiad rodzinny (podejrzenie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinalną) Wywiad w kierunku epizodów krwawień (podejrzenie nowotworów mieloidalnych z predyspozycją germinalną poprzedzona chorobą układu płytkotwórczego) |
| Badania laboratoryjne | Biochemia: mocznik, kreatynina, kwas moczowy, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , glukoza, bilirubina, AspAT, AlAT, FZ, LDH, CK, białko, cholesterol, TG Koagulogram: APTT, PT, INR Badanie ogólne moczu Badania wirusologiczne (WZW A, B, C; HIV) Test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) |
| Ocena stanu ogólnego | Według klasyfikacji ECOG/WHO |
| Ocena chorób współistniejących | Według HCT-CI |
| Badania obrazowe | Badanie radiologiczne klatki piersiowej EKG + ECHO (w razie potrzeby) |
| Punkcja łądźwiowa | Jedynie u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN, opcjonalnie u chorych z hiperleukocytozą |
| Wczesna ocena możliwości wykonania allo-HSCT | Typowanie HLA, ocena stanu serologicznego CMV |
| Inne | Informacja o możliwości krioprezerwacji nasienia i oocytów (zgodnie z wolą chorego) |
| Biobankowanie | Zabezpieczenie materiału (szpik kostny, krew obwodowa) do dalszych badań |

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; FZ — fosfataza zasadowa; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; CK (*creatine kinase*) — kinaza keratynowa; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej trombolastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności; WZW — wirusowe zapalenie wątroby; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; HCT-CI — *Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*; EKG — badanie elektrokardiograficzne; ECHO — badanie echokardiograficzne; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cells transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HLA (*human leukocyte antigens*) — ludzkie antygeny leukocytarne; CMV (*cytomegalovirus*) — cytomegalowirus

dobę. Leczenie to pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) w 60–80% przypadków [3, 8–11]. Zastosowanie dużych dawek Ara-C w leczeniu indukującym nie ma przewagi nad dawkami standardowymi. Nie wykazano, by stosowanie innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach było skuteczniejsze od DNR lub IDA [12]. Dołączenie trzeciego leku (np. etopozydu, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane [4]. Wyniki badania Grupy PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) wykazały natomiast korzystny wpływ dodania kladrybiny do schematu „3 + 7” (protokół DAC). Leczenie DAC wiązało się z wyższym odsetkiem CR oraz wydłużeniem OS w porównaniu ze standardową CTH „3 + 7” [13]. W randomizowanym badaniu RATIFY wykazano, że dołączenie do standardowej CTH indukującej i konsolidującej inhibitora kinaz tyrozynowych — midostauryny — zwiększa odsetek CR i wydłuża OS u chorych z mutacją *FLT3* (*FLT3-ITD* i *FLT3-TKD*) [14]. Metaanaliza 5 randomizowanych badań wskazuje, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anty-CD33 — gemtuzumabu ozogamycyny (GO) — do standardowej CTH indukującej istotnie obniża ryzyko nawrotu i wydłuża OS, zwłaszcza u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego [15]. Należy podkreślić, że po wycofaniu akceptacji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) GO jest dostępny do zastosowania w leczeniu jedynie w ramach badań klinicznych. Schematy leczenia indukującego przedstawiono w tabeli 1.10.4 [9–14].

Śmiertelność w okresie leczenia indukującego wynosi 5–10% i jest najczęściej spowodowana infekcją, krwawieniem lub opornością na leczenie.

Leczenie poremisyjne stosuje się w celu eliminacji resztkowych komórek białaczkowych, aby zapobiec wczesnym nawrotom oraz zwiększyć szansę na wyleczenie. W leczeniu poremisyjnym AML standardowo stosuje się: 1) dodatkowe kursy CTH (tzw. leczenie konsolidujące); 2) przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); 3) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Wybór odpowiedniej strategii leczenia poremisyjnego zależy w dużym stopniu od ryzyka nawrotu ocenianego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania (tab. 1.10.2), jednak informacje pozyskiwane na dalszych etapach leczenia, takie jak brak CR po pierwszym kursie leczenia lub niska jakość remisji (obecność MRD), również powinny na tę decyzję wpływać. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono na rycinie 1.10.1 i w tabeli 1.10.5 [3, 16–24].

W leczeniu konsolidującym zazwyczaj stosowano od 1 do 4 kursów CTH dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C, *high-dose Ara-C*) (2–3 g/m² w dniach 1., 3. i 5.) [19, 20]. Nie wykazano przewagi skojarzonego leczenia konsolidującego nad monoterapią HD-Ara-C. Wyniki trzech randomizowanych badań nie potwierdziły przewagi leczenia konsolidującego z HD-AraC nad pośrednimi (1–1,5 g/m² co 12 h przez 3 dni lub 1–1,5 g/m² przez 5–6 dni) dawkami Ara-C (ID-Ara-C, *intermediate-dose Ara-C*) u chorych z grupy korzystnego ryzyka [16–18].

Zalecenia dotyczące leczenia poremisyjnego przedstawiono w tabeli 1.10.5 [3, 16–24].

Celem długotrwałego stosowania CTH o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące po uzyskaniu remisji (tzw. leczenie podtrzymujące) było dalsze zmniejszenie liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych,

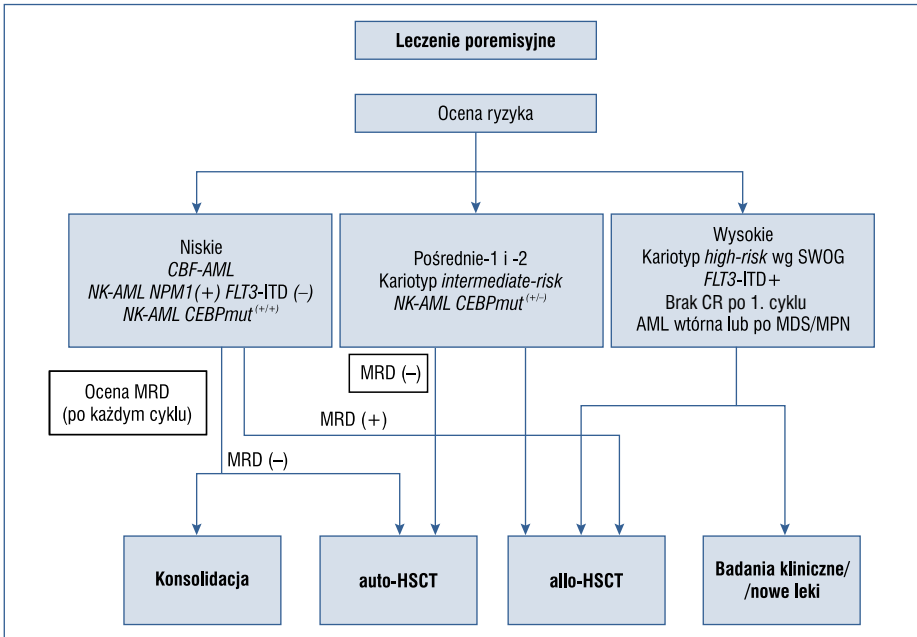
Tabela 1.10.4. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [9–14])

| Cykl | Schemat chemioterapii | Badanie | Poziom rekomendacji |
|--|---|---|--|
| Chemioterapia „3 + 7” | | | |
| DNR + Ara-C (DA) [9–11] | DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1. –7. | SWOG MRC <i>Cooperative Study Group A</i> | IA |
| IDA + Ara-C (IA) [12] | IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę <i>c.i.</i> , dni 1.–7. | ALFA | IA |
| Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem | | | |
| DNR + Ara-C + kladrybina (DAC) [13] | DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5. | PALG | IA |
| DNR+ Ara-C + midostauryna [14] | DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. Midostauryna 50 mg <i>p.o.</i> 2 ×/d., dni 8.–22. | RATIFY | IA u chorych z mutacją <i>FLT-3</i> |

DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozyny; *c.i.* (*continuous infusion*) — ciągła infuzja dożylna; IDA — idarubicyna; SWOG — *South-West Oncology Group*; MRC — *Medical Research Council*; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; PALG — *Polish Adult Leukemia Group*; *p.o.* (*per os*) — doustnie

kórych poddano intensywnej terapii konsolidującej, znaczenie standardowego leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Obecnie są prowadzone badania z zastosowaniem w leczeniu podtrzymującym leków hipometylujących (HMA, *hypomethylating agents*) lub tak zwanych terapii celowanych (m.in. inhibitorów kinaz tyrozynowych, przeciwciał monoklonalnych anty-CD33, anty-CD123).

Przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi alternatywną opcję leczenia poremisyjnego u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego [21]. Jest mało skuteczne u chorych z niekorzystnym karyotypem. Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT pozostaje najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Podstawowym problemem ograniczającym możliwość jej zastosowania jest 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 mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej [22–24].



Rycina 1.10.1. Algorytm leczenia poremisyjnego; SWOG — *South-West Oncology Group*; CR — całkowita remisja; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; MDS (*myelodysplastic syndrome*) — zespół mielodysplastyczny; MPN (*myeloproliferative neoplasm*) — nowotwór mieloproliferacyjny; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

10.5.1.2. Chorzy powyżej 60. roku życia

Wiek powyżej 60. roku życia 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 niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia choroby po 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego, chorób współistniejących i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Chorzy w dobrym stanie ogólnym, bez chorób współistniejących powinni być kwalifikowani do standardowej CTH indukującej. Opracowane przez panel ekspertów ELN kryteria umożliwiają wyodrębnienie chorych, którzy odniosą korzyść z intensywnej terapii (tab. 1.10.6) [3].

U osób starszych stosuje się standardową CTH indukującą „3 + 7”. Zaleca się stosowanie takich samek dawek leków jak w populacji osób młodszych [3, 12, 25]. Leczenie to pozwala uzyskać CR u 40–50% chorych. W okresie leczenia indukującego oporność

Tabela 1.10.5. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [3, 16–24])

| Grupa ryzyka wg ELN | Schemat chemioterapii | Badanie | Poziom rekomendacji |
|---------------------|--|--|-------------------------|
| Korzystne ryzyko | 2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni | MRC AML15 [16] AML96 [17] JALSG AML201 [18] | IA |
| | 2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) | CALGB [16, 19, 20] | IA |
| | auto-HSCT | HOVON/SAAK [21] | IB |
| Pośrednie ryzyko* | allo-HSCT od MSibD lub MUD | [22, 23] | IA (MSibD) IIA (MUD) |
| | 2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni | [16–18] | IA |
| | 2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) | [19] | IA |
| | auto-HSCT | HOVON/SAAK [21] | IB |
| Wysokie ryzyko* | allo-HSCT od MSibD lub MUD | [22–24] | IA (MSibD) IIA (MUD) |

*Chorzy z mutacją *FLT3* mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej [14]; ELN — *European LeukemiaNet*; Ara-C — arabinozyd cytozynowy; ID — *intermediate-dose*; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; MRC — *Medical Research Council*; JALSG — *Japan Adult Leukemia Study Group*; HD — *high-dose*; CALGB — *Cancer and Leukemia Group B*; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; HOVON/SAKK — *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; MSibD (*matched sibling donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony

na CTH obserwuje się u 15–40%, natomiast do zgonów dochodzi do 22–54% pacjentów. Podobnie jak u młodszych chorych nie wykazano przewagi innych antybiotyków antracyklinowych (mitoksantron, IDA) nad DNR. W randomizowanym badaniu grupy PALG wykazano, że dołączenie kladrybiny do standardowej indukcji DA-45 (DNR 45 mg/m² przez 3 dni i Ara-C 100 mg/m² przez 7 dni) zwiększa odsetek CR i wydłuża OS w populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym [26]. Schematy leczenia indukującego dla starszych chorych przedstawiono w tabeli

Tabela 1.10.6. Kryteria definiujące chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii według *European LeukemiaNet (ELN) 2017* (źródło [3])

| Kryteria unfit |
|--|
| <p>Wiek > 65 lat + 1 z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> — PS 3–4 wg ECOG (jeśli nie jest zależny od AML) — stężenie kreatyniny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) — stężenie bilirubiny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML) — LVEF < 40–45% — chory <i>frail</i> — w kompleksowej ocenie geriatrycznej — niekorzystne ryzyko wg ELN* |

*Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka wg ELN powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych; PS (*performance status*) — stan ogólny chorego; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory

Tabela 1.10.7. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku ponad 60–65 lat (na podstawie [12, 25, 26])

| Cykl | Schemat chemioterapii | Badanie | Poziom rekomendacji |
|--------------------------------|---|-----------------|---------------------|
| DNR + Ara-C (DA) | DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. | HOVON/SAAK [25] | IA |
| IDA + Ara-C (IA) | IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. | ALFA [12] | IA |
| DNR + Ara-C + kladrybina (DAC) | DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5. | PALG [26] | IB* |

*W populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym; DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozynny; *c.i.* (*continuous infusion*) — ciągła infuzja dożylna; HOVON/SAAK — *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research*; IDA — idarubicyna; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; PALG — *Polish Adult Leukemia Group*

1.10.7 [12, 25, 26]. Należy jednak podkreślić, że chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego mają nikłe szanse na uzyskanie CR za pomocą standardowej CTH i powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych.

U pacjentów, którzy uzyskali CR po leczeniu indukującym, zwykle stosuje się leczenie konsolidujące za pomocą 1–2 cykli CTH z ID-Ara-C. Jednak wysoką skuteczność takiego postępowania potwierdzono jedynie u chorych z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego (tab. 1.10.8 [23, 24, 27]). Mimo leczenia konsolidującego nadal u ponad 75% chorych dochodzi do nawrotu choroby. Standardowa CTH w leczeniu podtrzymującym u starszych chorych nie jest rekomendowana, dlatego duże zainteresowanie budzi możliwość wykorzystania nowych leków lub immunoterapii do podtrzymania remisji. U pacjentów w CR z grup pośredniego i wysokiego ryzyka i z dobrą tolerancją dotychczasowej CTH należy rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem (RIC, *reduced-intensity conditioning*). Istotnym ograniczeniem RIC-allo-HSCT jest wysoki odsetek nawrotów, sięgający w niektórych badaniach do 60%.

Tabela 1.10.8. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60–65 lat (na podstawie [23, 24, 27])

| Grupa ryzyka wg ELN | Schemat chemioterapii | Badanie | Poziom rekomendacji |
|---------------------|--|-----------|---------------------|
| Korzystne ryzyko | 2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni | ALFA [27] | IIIB |
| Pośrednie ryzyko | allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSiBD lub MUD* | [23, 24] | IIA |
| | 1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni | ALFA [27] | IIIC |
| Wysokie ryzyko* | allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSiBD lub MUD* | [23, 24] | IIA |
| | 1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni | ALFA [27] | IIIC |

*U chorych z HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) < 3; ELN — *European LeukemiaNet*; Ara-C — arabinozyd cytozyny; ID — *intermediate-dose*; i.v. (*intravenous*) — dożylnie; ALFA — *Acute Leukemia French Association*; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; MSiBD (*matched sibling donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony

Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH (tab. 1.10.9 [28–31]). Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, *low-dose Ara-C*). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina [28–30]. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji [28, 29].

1.10.5.1.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Po standardowym leczeniu indukującym ocenę odpowiedzi zwykle przeprowadza się po 21–28 dniach lub później, jeśli istnieją objawy opóźnionej regeneracji. Kryteria odpowiedzi uściślone przez ekspertów ELN przedstawiono w tabeli 1.10.10 [3]. Należy podkreślić, że do kryteriów odpowiedzi dołączono CR bez MRD [3]. Według zaleceń NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) wczesna biopsja szpiku, w 7.–10. dobie po

Tabela 1.10.9. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60–65 lat niekwalifikujący się do intensywnego leczenia (na podstawie [28–31])

| Leczenie | Dawkowanie | Badanie | Poziom rekomendacji |
|----------|---|----------------------------------|---------------------|
| AZA | AZA 75 mg/m ² /d. s.c., dni 1.–7. co 4 tygodnie do progresji | AZA-001 [28] AZA-AML-001 [29] | IA |
| DEC | DEC 20 mg/m ² /d., dni 1.–5. co 4 tygodnie do progresji | DACO-16 [30] | IA |
| LD-Ara-C | LD-Ara-C 20 mg co 12 h s.c./d., dni 1.–10. co 4 tygodnie do progresji* | [28–30] | IB |
| BSC** | Hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna | [31] | IC |

*Małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, *low-dose cytosine arabinoside*) nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg *European LeukemiaNet*; **tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie; AZA — azacytydina; s.c. (*subcutaneous*) — poskórnie; DEC — decytabina; BSC (*best supportive care*) — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)

CTH indukującej, umożliwia wyodrębnienie chorych opornych (> 5–10% blastów), którzy mogą być kwalifikowani do wczesnej drugiej indukcji (poziom rekomendacji IIA) [32].

1.10.5.2. Choroba oporna i nawrotowa

Mimo istotnego postępu w leczeniu chorych na AML 20–40% z nich nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej CTH 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 CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C (patrz również tab. 1.10.11).

W przypadku nawrotu AML czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych [33]. U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Postępowanie takie pozwala uzyskać CR po transplantacji u około 42% chorych i stwarza szansę długiego przeżycia u 9–22% chorych [34]. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC). Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono w tabeli 1.10.12 [35–40].

Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków [41, 42]. Propozycję postępowania w tej grupie chorych przedstawiono w tabeli 1.10.12 [43, 44].

Tabela 1.10.10. Kryteria odpowiedzi na leczenie według rekomendacji *European LeukemiaNet 2017* (źródło [3])

| Kryterium | Definicja |
|---|---|
| Odpowiedź na leczenie | |
| Całkowita remisja bez minimalnej choroby resztkowej (CR _{MRD(-)}) | CR z negatywizacją obecnego w chwili rozpoznania markera genetycznego (oceniającą metodą RT-qPCR) lub z negatywizacją MRD oznaczaną metodą wielokolorowej cytometrii przepływowej |
| Całkowita remisja (CR) | Odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 G/l, liczba płytek krwi > 100 G/l; brak wskazań do przetaczania erytrocytów |
| CR z niepełną regeneracją (CRi) | Wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 G/l) lub małopłytkowością (< 100 G/l) |
| Stan morfologiczny wolny od białaczki | Odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna |
| Częściowa remisja (PR) | Dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie odsetka blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o ≥ 50% |
| Niepowodzenie leczenia | |
| Pierwotna oporność | Brak CR lub CRi po 2 cyklach intensywnego leczenia indukującego z wyłączeniem zgonu w aplazji lub zgonu z nieustalonej przyczyny |
| Zgon w aplazji | Zgon po ≥ 7 dniach 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 albo ≥ 7 dniach od zakończenia indukcji bez blastów we krwi lecz bez badania szpiku |
| Nawrót | |
| Nawrót hematologiczny (po uzyskaniu CR _{MRD(-)} , CR, lub CRi) | ≥ 5% blastów w szpiku lub pojawienie się blastów w krwi obwodowej, lub pojawienie się pozaszpikowej lokalizacji choroby |
| Nawrót molekularny (po uzyskaniu CR _{MRD(-)}) | Pojawienie się MRD w ocenie metodą RT-qPCR lub wielokolorowej cytometrii przepływowej |

RT-qPCR (*reverse transcription quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa metoda polimerazy reakcji łańcuchowej z odwrótną transkrypcją; MRD — *minimal residual disease*; CR — *CR incomplete*; PR — *partial remission*

1.10.6. Leczenie wspomagające

Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno na etapie rozpoznania choroby, jak i podczas CTH. Obejmuje ono przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) i koncentratu krwinek płytkowych (kkp), profilaktykę zespołu lizy guza, profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych

Tabela 1.10.11. Zasady leczenia odpornej lub nawrotowej ostrej białaczki szpikowej (AML, acute myeloid leukemia) u chorych powyżej i poniżej 60. roku życia

| AML < 60. rż. | | AML > 60. rż. | |
|--|---|--|--|
| PRD lub nawrót < 12 mies. | Nawrót > 12 mies. | PRD lub nawrót < 12 mies. | Nawrót > 12 mies. |
| Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) | Badania kliniczne lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny), lub CTH indukująca w 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) | Badania kliniczne lub BSC, lub CTH „ratunkowa” + allo-HSCT** (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) | Badania kliniczne lub CTH indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)***, lub BSC |

*Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano 1. całkowitą remisję (CR); **wskazania do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) należy rozważyć u chorych w 2. CR, w pozostałych przypadkach pozostaje procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; PRD (*primary refractory disease*) — pierwotnie oporna choroba; MRD (*matched related donor*) — zgodny dawca rodzinny; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny dawca niespokrewniony; BSC (*best supportive care*) — najlepsze leczenie wspomagające

Tabela 1.10.12. Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii (na podstawie [35–40])

| Schemat | Stosowane leki | Piśmiennictwo | Poziom rekomendacji |
|--------------------|--|---------------|---------------------|
| CLAG-M CLAG-IDA | Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna | [37] [38] | IIB |
| FLAG-IDA | Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna | [39] | IIB |
| MEC | Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron | [40] | IIB |
| FLAMSA-RIC* | Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT | [36] | IIB |
| allo-HSCT* | | [35] | IIIB |

*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji; G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych

czynników wzrostu. Przetaczanie kkcż jest wskazane u chorych, u których stężenie hemoglobiny we krwi wynosi poniżej 8 g/dl. Jednostki kkp należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej 10 G/l. U chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień (np. infekcja, dodatkowe zaburzenia hemostazy) liczba

Tabela 1.10.13. Leczenie ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) zależnie od grupy ryzyka (na podstawie [43, 44])

| Grupa ryzyka APL | Leczenie | Badanie [?] | Poziom rekomendacji Piśmiennictwo |
|------------------|---|---|-----------------------------------|
| | Leczenie indukujące | Leczenie konsolidujące | |
| Niskie ryzyko | ATO 0,15/kg mc. <i>i.v.</i> + ATRA 45 mg/m ² /d. do czasu CR | 4 cykle konsolidacji: — ATO 0,15/kg mc. <i>i.v.</i> 5 dni/tydz./4 tyg. co 8 tyg. × 4 — ATRA 45 mg/m ² /d./2 tyg. co 4 tyg. × 7 | IA [44] |
| | IDA 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (<i>Vesanoïd</i> [®]) 45 mg/m ² <i>p.o.</i> od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/m ² co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l) | I konsolidacja: — IDA 5 mg/m ² dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni II konsolidacja: — MTZ 10 mg/m ² dni 1.–3. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni III konsolidacja: — IDA 12 mg/m ² 1. dnia — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni | IIA [43] |
| Pośrednie ryzyko | ATO 0,15/kg mc. <i>i.v.</i> + ATRA 45 mg/m ² /d. do czasu uzyskania CR | 4 cykle konsolidacji — ATO 0,15/kg <i>i.v.</i> 5 dni/tydz./4 tyg. co 8 tyg. × 4 — ATRA 45 mg/m ² /d./2 tyg. co 4 tyg. × 7 | IA [44] |
| | IDA 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (<i>Vesanoïd</i> [®]) 45 mg/m ² <i>p.o.</i> od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/m ² co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l) | I konsolidacja: — IDA 5 mg/m ² dni 1.–4. — Ara-C 500 mg/m ² dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni II konsolidacja: — MTZ 10 mg/m ² dni 1.–3. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni III konsolidacja: — IDA 12 mg/m ² 1. dnia — Ara-C 500 mg/m ² dni 1.–2. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni | IIA [43] |
| Wysokie ryzyko | IDA 12 mg/m ² <i>i.v.</i> w dniach 2., 4., 6., 8. (3 dawki u chorych > 60. rż.) ATRA (<i>Vesanoïd</i> [®]) 45 mg/m ² <i>p.o.</i> od dnia 1. do uzyskania CR Deksametazon 2,5 mg/m ² co 12 h (gdy wyjściowa leukocytoza > 5 G/l) | I konsolidacja: — IDA 5 mg/m ² dni 1.–4. — Ara-C 1000 mg/m ² dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni II konsolidacja: — MTZ 10 mg/m ² dni 1.–5. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni III konsolidacja: — IDA 12 mg/m ² 1. dnia — Ara-C 500 mg/m ² dni 1.–4. — ATRA 45 mg/m ² × 15 dni | IIA [43] |

ATO (*arsenic trioxide*) — trójtlenek arsenu; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; CR — całkowita remisja; IDA — idarubicyna; MTZ — mitoksantron; *p.o.* (*per os*) — doustnie; Ara-C — arabinozyd cytozyny

płytek powinna przekraczać 20 G/l, a u chorych z APL i cechami DIC — 50 G/l. Zaleca się przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromienianych preparatów kkcż i kkp [4, 32] (poziom rekomendacji IVA).

Infekcje bakteryjne i grzybicze są bardzo częstym problemem u chorych na AML w związku z przedłużającą się neutropenią wywołaną chorobą lub CTH. Są one również najczęstszą przyczyną zgonu w okresie neutropenii. Powszechne stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu u chorych na AML nie jest zalecane. Należy jednak rozważyć ich zastosowanie w sytuacjach szczególnych, na przykład w przypadku ciężkich infekcji przed spodziewaną regeneracją [3, 32].

1.10.7. Obserwacja po leczeniu

W ramach badań klinicznych, 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 ocena szpiku w okresie remisji nie jest obligatoryjna. Powinna jednak być wykonana, jeśli obraz krwi obwodowej staje się nieprawidłowy [4] (rekomendacja IVA).

1.10.8. Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u chorych w starszym wieku. U 60–85% pacjentów występuje nawrót białaczki w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetyczno-molekularnego AML.

1.10.9. Szczególne sytuacje kliniczne

1.10.9.1. Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocytu. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej klasyfikacji FAB (*French–American–British*). APL stanowi 5–10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny *PML/RAR α* złożony z genu białaczki promielocytowej (*PML*, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego α (*RAR α* , *retinoic acid receptor α*). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko *PML/RAR α* promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również 4 warianty translokacji obejmujące gen *RAR α* , które charakteryzuje brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie. Najczęstsza z nich, translokacja t(11;17)(q23,q21), obejmuje gen *PLZF* (*promyelocytic leukemia zinc factor*). Do rzadko obserwowanych translokacji zalicza się t(5;17)(q32,q21), t(11;17)(q13,q21) oraz t(11;17)(q11,q21) [1, 4, 45, 46].

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą objawy kliniczne i/lub laboratoryjne zespołu DIC. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL uznawana jest za tak zwany stan nagły, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia. W obrazie morfologicznym wyróżnia się dwie postaci APL: postać „typową” (hipergranularną) i „drobnoziarnistą” (hipogranularną). W morfologii krwi w „typowej” APL obserwuje się pancytopenię, natomiast postać „drobnoziarnista” kojarzy się z wysoką leukocytozą i licznymi promielocytami w rozmazie. Ostłą białaczkę promielocytową charakteryzuje również odmienne postępowanie terapeutyczne. Wprowadzenie do terapii kwasu all-transretinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*) zmieniło radykalnie model leczenia [4, 45, 46]. Grupa PALG rekomenduje protokół grupy PETHEMA/HOVON (*Programa española de Tratamiento en Hematología /Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group*) LPA2005. W chwili podejrzenia APL należy pilnie podjąć 3 równoległe działania: 1) jak najszybciej włączyć ATRA; 2) wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia; 3) potwierdzić rozpoznanie na poziomie genetycznym (tab. 1.10.14) [45].

W Polsce przez wiele lat leczono APL zgodnie z protokołem grupy PETHEMA/HOVON LPA2005 [43]. Według protokołu standardem leczenia indukującego u chorych na APL jednoczesne stosowanie ATRA z CTH opartą na antracyklinach. Terapia ta jest niezwykle skuteczna i pozwala na uzyskanie CR u 90–95% chorych. Leczenie konsolidujące dostosowane jest do grupy ryzyka definiowanej na podstawie leukocytozy i liczby płytek krwi w chwili rozpoznania APL (tab. 1.10.15 [45]). Powszechnie rekomenduje się co najmniej 2–3 kursy CTH z antracykliną w skojarzeniu z ATRA (15 dni). W grupie chorych wysokiego ryzyka dołączenie Ara-C do konsolidacji zmniejsza odsetek nawrotów. Po zakończeniu leczenia konsolidującego u 90–99% pacjentów stwierdza się CR molekularną (tzn. nieobecność *PML/RAR α* w szpiku ocenianą w badaniu RT-PCR). Po zakończeniu konsolidacji u chorych z molekularną CR należy kontynuować leczenie podtrzymujące (ATRA + 6-merkaptopuryna + metotreksat) przez 2 kolejne lata. Chorzy, którzy nie uzyskali CR molekularnej po konsolidacji, powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.

Wyniki randomizowanego badania APLO406 wskazują na przewagę skojarzonego leczenia celowanego ATO + ATRA nad standardowym leczeniem za pomocą ATRA w połączeniu z CTH (ATRA + CTH) u chorych z APL niskiego i pośredniego ryzyka [44]. Leczenie ATO + ATRA wiązało się z wyższym odsetkiem CR, niższym odsetkiem nawrotów i dłuższym OS. U podstaw lepszych wyników leczenia leży zapewne wyższa skuteczność przeciwbiałaczkowa ATRA + ATO niż ATRA + CHT, co potwierdza hipotezę, że obecnie należałoby rozważyć leczenie ATRA–ATO jako nowy standard leczenia APL niskiego i pośredniego ryzyka. Warto dodać, że ATO uzyskał pozytywną rekomendację Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicine Agency*) do leczenia APL niskiego i pośredniego ryzyka. Ocena skuteczności ATO + ATRA w leczeniu APL wysokiego ryzyka jest przedmiotem toczącego się badania APOLLON.

Zasady leczenia APL zestawiono w tabeli 1.10.16 [43–46].

Mimo istotnej poprawy wyników leczenia u chorych na APL nadal u 20–25% z nich dochodzi do nawrotu choroby, zwykle w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu terapii. Pojawienie się transkryptu *PML/RAR α* w badaniu szpiku kostnego wyprzedza kliniczne

Tabela 1.10.14. Zasady postępowania w chwili podejrzenia ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* (źródło [45])

| Podejrzenie APL (obraz kliniczny, morfologia, szpik) | | |
|--|---|---|
| Włączyć ATRA w chwili podejrzenia | Wyrównać zaburzenia krzepnięcia | Potwierdzić rozpoznanie APL (PMR/RAR α) |
| Dawka ATRA — 45 mg/m ² /d. <i>p.o.</i> Jeśli WBC \leq 10 G/l + + zaburzenia krzepnięcia, to ATRA 2–3 dni przed CTH Jeśli WBC $>$ 10 G/l, to ATRA + CTH jednocześnie | Utrzymywać liczbę płytek krwi $>$ 50 G/l — kkp Utrzymywać stężenie fibrynogenu $>$ 100–150 mg/dl — FFP, krioprecypitat Kontrola badań laboratoryjnych 2–4 \times/d. do czasu opanowania DIC: — morfologia — PT — APTT — fibrynogen | Potwierdzenie obecności PMR/ /RAR α : — PCR — FISH — cytochemia (Mab-anty PML) |

ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwasu all-transretinowy; *p.o.* (*per os*) — doustnie; kkp — koncentrat krwinek płytkowych; PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowej polimerazy; FISH (*fluorescent in situ hybridization*) — fluorescencyjna hybridyzacja *in situ*; Mab-anty PML — przeciwciała monoklonalne przeciwko genowi białka białaczki promielocytowej (PML); WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; CTH (*chemotherapy*) — chemioterapia; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji

Tabela 1.10.15. Grupy ryzyka ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) na podstawie liczba krwinek białych (WBC, *white blood count*) i liczby płytek (PLT, *platelets*) (źródło [45])

| Ryzyko | Definicja | |
|-----------|-----------|-----------|
| | WBC [G/l] | PLT [G/l] |
| Niskie | \leq 10 | \geq 40 |
| Pośrednie | \leq 10 | $<$ 40 |
| Wysokie | $>$ 10 | – |

objawy nawrotu APL. Strategia leczenia nawrotu obejmuje leczenie reindukujące, którego celem jest uzyskanie drugiej CR (CR2) oraz intensywne leczenie poremisyjne z wykorzystaniem auto- i allo-HSCT. Standardem leczenia jest ATO (poziom rekomendacji IIA). Trójtlenek arsenu należy stosować dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu uzyskania remisji hematologicznej, ale nie dłużej niż przez 60 dni. Leczenie to pozwala na uzyskanie CR2 u 80–90% chorych. W przypadku niedostępności ATO można zastosować w leczeniu reindukującym ATRA w skojarzeniu z antracykliną i Ara-C \pm etopozyd (poziom rekomendacji IIB) [45]. W leczeniu konsolidującym rekomenduje się podanie drugiego cyklu ATO + ATRA i ścisłe monitorowanie odpowiedzi molekularnej po leczeniu.

Tabela 1.10.16. Zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi w trakcie leczenia ostrej białaczki promielocytowej (APL, *acute promyelocytic leukemia*) według rekomendacji European LeukemiaNet (źródło [43–46]) (poziom rekomendacji IVA)

| Powikłanie | Komentarz |
|---|--|
| Koagulopatia | |
| Włączyć ATRA jak najszybciej (podejrzanie APL) Utrzymywać stężenie fibrynogenu w zakresie 100–150 mg/dl (FFP, krioprecypitat) i liczbę PLT (30–50 G/l) (kkp) Niepotwierdzona skuteczność heparyny, innych terapii antyfibrynolitycznych i kwasu traneksamowego (tylko w ramach badań klinicznych) | Pojedyncze doniesienia o stosowaniu aktywowanego czynnika VII — brak badań |
| Hiperleukocytoza (WBC > 10 G/l) | |
| Włączyć CTH jak najszybciej (nawet w przypadku braku potwierdzenia APL) Leukafereza — brak rekomendacji (ryzyko krwawień do OUN) Pofilaktycznie można stosować GKS w celu obniżenia ryzyka RAS | Optymalna CTH: — IDA — HU — GO |

ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; PLT (*platelets*) — płytki krwi; kkp — koncentrat krwinek płytkowych; WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; CTH — chemioterapia; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; GKS — glikokortykosteroidy; RAS (*retinoic acid syndrome*) — zespół różnicowania, tzw. zespół kwasu retinowego; IDA — idarubicyna; HU — hydroksykarbamid; GO — gemtuzumab ozogamycyny

Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić wyniki badań molekularnych po konsolidacji. Intensyfikacja leczenia po konsolidacji za pomocą auto- i allo-HSCT lub CTH korzystnie wpływa na poprawę odległych wyników terapii. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych rekomenduje się tylko u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, to jest bez remisji molekularnej po konsolidacji lub z krótkim okresem pierwszej CR (CR1) (< 12 mies.), mających zgodnego dawcę. Chorzy w remisji molekularnej po konsolidacji i z długą CR1 (> 12 mies.) powinni być kandydatami do auto-HSCT. Natomiast osoby, które z racji wieku i chorób współistniejących nie kwalifikują się do transplantacji, powinny otrzymywać dalsze leczenie podtrzymujące (ATO w skojarzeniu z ATRA i/lub CTH). Innym lekiem zarejestrowanym do leczenia nawrotu APL u starszych pacjentów jest GO [45].

1.10.9.2. Pozaszpikowa lokalizacja AML

Nacieki AML zlokalizowane poza układem krwiotwórczym (*chloroma, myeloid sarcoma*) mogą poprzedzać wystąpienie objawów AML w układzie krwiotwórczym lub pojawić się równocześnie ze zmianami we krwi i w szpiku kostnym. Zmiany pozaszpikowe mogą być również pierwszym objawem nawrotu choroby. Leczenie pozaszpikowych nacieków AML powinno być takie samo jak pełnoobjawowej białaczki. Miejscowa radioterapia może być celowa, jeśli po zastosowaniu układowej CTH nacieki pozaszpikowe nie ustąpiły całkowicie. W AML profilaktyka zmian w OUN nie jest zalecana u pacjentów bez objawów. Niektórzy autorzy wskazują jednak na celowość wykonania punkcji lędźwiowej u chorych z dużym ryzykiem (wysoka leukocytoza, podtyp M4 lub M5 wg FAB). Punkcję na-

leży wykonywać w okresie remisji, aby uniknąć ryzyka wszczepienia białaczki. U chorych z objawami nacieków białaczkowych w OUN zaleca się dokanałowe podawanie Ara-C. Po zakończeniu dokanałowej CTH wskazane jest uzupełniające napromieniowanie OUN. Nacieki białaczkowe w OUN są złym czynnikiem prognostycznym, dlatego chorzy ci powinni być kandydatami do allo-HSCT [4].

1.10.9.3. Proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa

Do proliferacji mieloidalnych towarzyszących zespołowi Downa zalicza się przemijającą nieprawidłową mielopoezę (TAM, *transient abnormal myelopoiesis*) i białaczkę szpikową związaną z zespołem Downa (ML-DS, *myeloid leukemia-associated with Down syndrome*). Przemijająca nieprawidłowa mielopoeza to proliferacja mieloidalna (najczęściej megakariocytowa) ujawniająca się u noworodków z zespołem Downa w pierwszych dniach po porodzie i ustępująca samoistnie w ciągu 6 miesięcy. Wyniki badań wskazują, że u podłoża TAM leży nabyta mutacja *GATA1*. U 20–30% dzieci z TAM w pierwszych 5–6 latach życia dochodzi do rozwoju ML-DS., również charakteryzującej się obecnością mutacji *GATA-1*. Około 50% ML-DS stanowią białaczki megakarioblastyczne. Dotychczas brakuje standardów leczenia ML-DS. W większości przypadków dzieci leczy się według protokołów pediatrycznych dla AML. Wyniki nielicznych badań wskazują, że zastosowanie intensywnej CTH pozwala uzyskać wieloletnie przeżycia u 80–90% chorych [1, 3].

Tabela 1.10.17. Badania diagnostyczne służące rozpoznaniu białaczki o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed-phenotype acute leukemia*) według rekomendacji *European LeukemiaNet* (źródło [3])

| | |
|----------------------|---|
| Linii mieloidalnej | MPO: w badaniu cytometrii przepływowej, immunohistochemicznym lub cytochemicznym albo różnicowanie monocytowe: obecność ≥ 2 markerów: niespecyficzna esteraza (+) w badaniu cytochemicznym, CD11c, CD14, CD64, lizozym w badani immunofenotypowym |
| Linii limfoidalnej T | Silna cytoplazmatyczna ekspresja CD3 albo CD3 powierzchniowe |
| Linii limfoidalnej B | Silna ekspresja CD19 z towarzyszącą silną ekspresją ≥ 1 dodatkowego antygeny: cytoplazmatycznego CD79a, cCD22 lub CD10 albo słaba ekspresja CD19 z towarzyszącą silną ekspresją ≥ 2 dodatkowych antygenów: cytoplazmatycznego CD79a, cCD22 lub CD10 |

MPO — mieloperoxydaza

1.10.9.4. Ostre białaczki o niejednoznacznym pochodzeniu liniowym

Ostre białaczki o nieokreślonym pochodzeniu liniowym są rzadkimi postaciami białaczek, w których dostępnymi metodami immunofenotypowymi i cytochemicznymi nie można jednoznacznie określić zróżnicowania liniowego. Zalicza się do nich zarówno białaczki niezróżnicowane, jak i białaczki o mieszanym fenotypie (MPAL, *mixed phenotype acute leukemia*), w których stwierdza się ekspresję antygenów więcej niż jednej linii hematopoetycznej (tab. 1.10.17 [3]). W MPAL obserwuje się odrębne populacje blastów różnych linii hematopoetycznych lub jedną populację blastów charakteryzującą się równoczesną ekspresją antygenów różnych linii na powierzchni jednej komórki lub kombinację tych dwóch wariantów. Ze względu na rzadkie występowanie oraz ogromne zróżnicowanie dane dotyczące rokowania i wyników leczenia są ograniczone. Powszechnie uważa się, że białaczki te cechują się złym rokowaniem. W leczeniu indukującym stosuje się zarówno protokoły leczenia AML, jak i ALL zależnie od dominującej ekspresji antygenów mielo- lub limfoidalnych. Zaleca się, aby MPAL z ekspresją *BCR/ABL1* leczyć tak jak ALL z ekspresją *BCR/ABL1*. Ze względu na złe rokowanie chorzy z MPAL powinni być kwalifikowani do intensywnego leczenia poremisyjnego z wykorzystaniem allo-HSCT [1, 47].

Piśmiennictwo

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. i wsp. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.
2. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. Dostępne na: www.seer.cancer.gov. Data dostępu 28.01.2015 r.
3. Döhner H., Estey E., Grimwade D. i wsp. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.
4. 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.
5. 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.
6. Grimwade D., Freeman S.D. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2014; 2014: 222–233.
7. Araki D., Wood B.L., Othus M. i wsp. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 329–336.
8. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1136–1152.
9. Fernandez H.F., Sun Z., Yao X. i wsp. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1249–1259.
10. Lee J.H., Joo Y.D., Kim H. i wsp.; Cooperative Study Group A for Hematology. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 3832–3841.
11. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. i wsp.; UK NCRI AML Study Group. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood* 2015; 125: 3878–3885.
12. Pautas C., Merabet F., Thomas X. i wsp. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 808–814.

13. Holowiecki J., Grosicki S., Giebel S. i wsp. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multi-center, randomized phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2441–2448.
14. Stone R.M., Mandrekar S., Laumann C. i wsp. Midostaurin, a multi-targeted kinase inhibitor, improves overall survival when added to standard chemotherapy in adults age 18–60 with FLT3 mutant acute myeloid leukemia (AML): results from a randomized, prospective, placebo-controlled, double-blind trial, CALGB 10603/RATIFY. *Blood* 2015; 126: abstract 6.
15. Hills R.K., Castaigne S., Appelbaum F.R. i wsp. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 986–996.
16. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K. i wsp. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 3360–3368.
17. Schaich M., Röllig C., Soucek S. i wsp. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2696–2702.
18. Miyawaki S., Ohtake S., Fujisawa S. i wsp. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117: 2366–2372.
19. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. i wsp. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 896–903.
20. Byrd J.C., Ruppert A.S., Mrózek K. i wsp. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1087–1094.
21. Vellenga E., van Putten W., Ossenkoppele G.J. i wsp.; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON); Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: 6037–6042.
22. Cornelissen J.J., van Putten W.L., Verdonck L.F. i wsp. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007; 109: 3658–3666.
23. Cornelissen J.J., Gratwohl A., Schlenk R.F. i wsp. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012; 9: 579–590.
24. Ho A.D., Schetelig J., Bochtler T. i wsp.; Study Alliance Leukemia. Allogeneic stem cell transplantation improves survival in patients with acute myeloid leukemia characterized by a high allelic ratio of mutant FLT3-ITD. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 462–469.
25. Löwenberg B., Ossenkoppele G.J., van Putten W. i wsp.; Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON); German AML Study Group (AMLSG); Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1235–1248.
26. Pluta A., Robak T., Wrzesien-Kus A. i wsp. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly AML patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. *Am. J. Hematol.* 2017; 92: 359–366.
27. Itzykson R., Gardin C., Pautas C. i wsp. Acute Leukemia French Association (ALFA). Impact of post-remission therapy in patients aged 65–70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. *Haematologica.* 2011; 96: 837–844.
28. Fenaux P., Mufti G.J., Hellström-Lindberg E. i wsp. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 562–569.

29. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. i wsp. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; 126: 291–299.
30. Kantarjian H.M., Thomas X.G., Dmoszynska A. i wsp. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2670–2677.
31. Burnett A.K., Milligan D., Prentice A.G. i wsp. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109: 1114–1124.
32. NCCN guidelines version 2.0 2016. Dostępne na: www.NCCN.org. Data dostępu: 29.01.2017 r.
33. Breems D.A., Van Putten W.L., Huijgens P.C. i wsp. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1969–1978.
34. Othus M., Appelbaum F.R., Petersdorf S.H. i wsp. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2015; 21: 559–564.
35. Craddock C., Labopin M., Pillai S. i wsp. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2011; 25: 808–813.
36. Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R. i wsp. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1092–1099.
37. Wierzbowska A., Robak T., Pluta A. i wsp. 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: 115–126.
38. Martin M.G., Welch J.S., Augustin K. i wsp. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 298–301.
39. Martin M.G., Augustin K.M., Uy G.L. i wsp. Salvage therapy for acute myeloid leukemia with fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without gemtuzumab ozogamicin and with concurrent or sequential G-CSF. *Am. J. Hematol.* 2009; 84: 733–737
40. Amadori S., Arcese W., Isacchi G. i wsp. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1210–1214.
41. Robak T., Szmigielska-Kapłon A., Pluta A. i wsp. Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: pharmacology and therapeutic activity. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18: 638–666.
42. Robak T., Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clin. Ther.* 2009; 31: 2349–2370.
43. Sanz M.A., Montesinos P., Rayón C. i wsp.; PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115: 5137–5146.
44. Platzbecker U., Avisati G., Cicconi L. i wsp. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 605–612.
45. Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S. i wsp. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–1891.
46. Cicconi L., Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1474–1481.
47. Matutes E., Pickl W.F., Van't Veer M. i wsp. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011; 117: 3163–3171.