

Nemocní starší 80 let s de novo akutními myeloidními leukemiemi bez dysplazie v erytroblastické a/nebo megakaryocytární řadě dosahují kompletní remise a delšího přežití po klasické chemoterapii 3 + 7

P. Lemež^{1,4}, J. Gáliková¹, K. Michalová², D. Dvořáková³, A. MacWhannell⁴, Z. Zemanová², J. Stejskal³

¹ Hematologicko-transfúzní oddělení Nemocnice Jihlava, přednostka prim. MUDr. Jiřina Gáliková

² Centrum nádorové cytogenetiky Ústavu klinické biochemie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, vedoucí prof. Ing. Kyra Michalová, DrSc.

³ Oddělení klinické a radiační onkologie Krajské nemocnice Pardubice, přednostka doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

⁴ Department of Hematology, New Cross Hospital, Wolverhampton, England, vedoucí M.D. S. Basu, FRCPath.

Věnováno k 90. narozeninám doc. MUDr. Dušana Mrkose, CSc.

Souhrn: Chemoterapie u většiny nemocných s akutními myeloidními leukemiemi (AML) starších 80 let není doporučována, protože medián přežití léčených nemocných byl jen jeden měsíc. Cílem naší studie bylo najít ty nemocné s AML v této věkové kategorii, kteří by mohli dosáhnout kompletní remise po chemoterapii se standardními dávkami. Proto jsme analyzovali 9 po sobě jdoucích nemocných s de novo AML, které jsme diagnostikovali a léčili v letech 1992–2008. Jejich diagnostické kostní dřeň byly hypercelulární a byly klasifikovány do FAB typů jako M2 u 2 nemocných, M4 u 6 a M5 u 1. Tři nemocní si vybrali jen podpůrnou či paliativní léčbu a přežili 1–4 měsíce. Šest nemocných se rozhodlo pro chemoterapii ve standardních dávkách. Dva nemocní s AML a normálním karyotypem byli rezistentní k chemoterapii a přežili jen 1,0 a 2,7 měsíce; další nemocná s komplexním karyotypem zemřela v septickém šoku 10. den od zahájení léčby. Tito 3 nemocní vykazovali erytroblastickou a/nebo megakaryocytární dysplazii (EMD) při diagnóze (2 ve více než 26% erytroblastů, všichni 3 v polovině či většině megakaryocytů). Zbývajících 3 nemocní s AML M4 a normálním karyotypem, ale bez EMD, dosáhli kompletní remise i přes komorbiditu a špatný klinický stav. Dva na udržovací léčbě přežili 18,6 a 28 měsíců, třetí bez ní 16,5 měsíce. Velmi staří nemocní s AML bez EMD se jeví být biologickou kategorií (jednoliniové AML) s příznivou prognózou, které dobře odpovídají na chemoterapii se standardními dávkami.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie – nemocní starší 80 let – jednoliniové AML – multiliniové AML – normální karyotyp – chemoterapie standardními dávkami – dexrazoxan

Patients older than 80 years with de novo acute myeloid leukemias without erythroblastic and/or megakaryocytic dysplasia achieve complete remission and longer survival after classical chemotherapy 3 + 7

Summary: Chemotherapy in most patients with AML over 80 years of age is not recommended because their median survival is about 1 month. The aim of our study was to identify patients in this age group who might achieve complete remission with standard dose chemotherapy. We report 9 consecutive patients with de novo AML diagnosed and treated in 1992–2008. All bone marrow samples were hypercellular, classified as FAB types M2 in 2 cases, M4 in 6, and M5 in one case. Three patients opted for supportive or palliative therapy and survived 1–4 months. Six patients received standard dose chemotherapy. Two patients with a normal karyotype had resistant AML and survived 1.0 and 2.7 months; one patient with a complex karyotype died of septic shock on the 10th day of therapy. All these three patients exhibited erythroblastic and/or megakaryocytic dysplasia (EMD) at presentation (two in more than 26% erythroblasts, all three in a half or more of megakaryocytes). Three remaining patients with AML M4, a normal karyotype but without EMD, achieved complete remission in spite of co-morbidities and a poor performance status. Two of them survived 18.6 and 28 months on maintenance therapy, the third 16.5 months without it. Very elderly AML patients without EMD appear to represent a favorable prognostic biological category (single-lineage AML) that show a good response to standard dose chemotherapy.

Key words: acute myeloid leukemias – patients aged over 80 years – single-lineage AMLs – multi-lineage AMLs – normal karyotype – standard dose chemotherapy – dexrazoxane

Úvod

Přežití velmi starých nemocných s de novo akutními myeloidními leukemiemi (AML) je špatné [1–8]. Je-

diná publikovaná studie o nemocných s AML starších 80 let uzavřela, že chemoterapie v této věkové kategorii není indikována, protože průměrné pře-

žití 29 léčených nemocných bylo jen 1 měsíc [4]. Ačkoli 9 nemocných (31 %) dosáhlo kompletní remise (KR), jenom 2 přežili jeden rok [4]. Jiná studie popi-

Tab. 1. Klinické a laboratorní nálezy u nemocných s de novo AML, jejich léčba a přežití.

Nem.	Věk/ sex	PS	FAB	Krev				Kostní dřeň								Léčba	Výsledky	
				WBC	blasty	Hb	tr.	blasty	erybl	dysE	dysM	dysG	imunofenotyp	karyotyp		KR	přežití	
	roky			10 ⁹ /l	%	g/l	10 ⁹ /l	%	%	%		%				měsíce	měsíce	
1.	85/ž	3	M4	33,6	79	74	75	93	3,0	19	1/4	8	CD13,14,65, 66,68,DR CD5-,7-,11b-, 15-,34-,56-	46,XX [6]	TAD	17,3	18,6	
2.	80/m	3	M4	72,3	80	86	35	94	0,2	NH	8/20	74	CD13,14,33,38 CD5-,34-,DR-,	46,XY [12]	MA	19,6	28,0	
3.	80/ž	1	M4	17,5	67	95	148	91	2,0	26	5/15	48	CD11b,13,14, 33,117,DR CD34-	46,XX [20]	DA	10,1	16,5	
4.	82/m	1	M4	31,4	54	109	153	59	7,2	15	2/15	68	NV	NV	Mp.	0	4,0	
5.	90/m	3	M4	97,8	57	74	75	48	13,2	11	13/20	86	NV	46,XY [20]	TAD	0	1,0	
6.	83/m	2	M5	49,7	65	120	48	69	4,0	14	5/10	19	CD5,13,14,33 CD34-, DR-	46,XY [20]	MA	0	2,7	
7.	80/ž	3	M2	66,2	65	91	27	68	5,4	32	8/8	78	CD5,11c,13, 15,33,34 CD117,DR,MPO CD7-,11b-, 14-,56-	44~45, XX, complex [cp22]	MA	0	0,4	
8.	87/ž	3	M4	3,0	50	75	166	80	4,0	64	15/21	94	CD7,13,33,34, 117,DR,MPO CD14-,15-	40~45, XX, complex [cp20]	pod- půrná	0	1,0	
9.	83/ž	2	M2	19,9	61	69	12	89	2,6	44	NH	75	CD13,33,MPO CD14-,15-,34-, 65-,117-,DR-	46,XX [8]	pod- půrná	0	1,8	

PS – klinický stav dle SZO, WBC – leukocyty, tr. – destičky, blasty – součet myeloblastů, promyelocytů a promonocytů, erybl – erytroblasty, dysE – dysplastické erytroblasty, dysM – počet dysplastických/všech megakaryocytů, dysG – dysplastické granulocyty, NH – nehodnotitelé, NV – nevyšetřeno, complex – komplexní karyotyp, T – thioguanin, A – cytosin-arabinosid, D – daunorubicin, M – mitoxantron, Mp. – merkaptopurin

sující nemocné s AML starší 75 let [5] také došla k závěru, že intenzivní chemoterapie nebyla vhodná pro většinu takto starých nemocných. V této studii bylo analyzováno 70 po sobě jdoucích nemocných a jen 22 bylo považováno za vhodné pro intenzivní chemoterapii. Z nich 7 (32%) dosáhlo KR a medián přežití 8 měsíců [5]. Tito autoři do-

poručili pokusit se identifikovat prognostické faktory při diagnóze u této menšiny nemocných, kteří mohou mít užitek z intenzivní chemoterapie.

Cílem naší studie bylo určit charakteristiky nemocných s de novo AML starších 80 let při diagnóze, kteří dosáhli KR chemoterapií podávané ve standardních dávkách.

Soubor nemocných a metody

Devět nemocných s AML starších 80 let jsme diagnostikovali a léčili od října roku 1992 do června roku 2008 v Nemocnici Jihlava, dva z nich v Ústavu hematologie a krevní transfuze (ÚHK) v Praze, jednu ve Wolverhamptonu, Anglie. Bylo to 5 žen a 4 muži ve věku 80–90 let, medián 83 let (tab. 1).

Všichni tito nemocní s de novo AML starší 80 let byli diagnostikováni autory. Nemocní s AML vzniklými po předchozím myelodysplastickém syndromu (MDS) či po předchozí chemoterapii pro jiné nádorové onemocnění, tzv. therapy-related AML [9], či nemocní s hypoplastickou AML nebyli do studie zařazeni. Informovaný souhlas pro chemoterapii byl získán od všech takto léčených pacientů.

AML jsme klasifikovali dle francouzsko-americko-britské (FAB) klasifikace [10] pomocí standardních morfologických, cytochemických a imunofenotypizačních metod [11,12]. Morfologicky dysplazie erytroblastů (DysE), megakaryocytů (DysM) a neutrofilních granulocytů (DysG) v diagnostických nátěrech kostních dření nemocných byla hodnocena podle FAB kritérií [13] nezávisle dvěma zkušenými hematology (PL, JG). **Erytroblastickou a/nebo megakaryocytární dysplazii (EMD)** jsme diagnostikovali, když více než 26% z 50–200 hodnotitelných erytroblastů vykazovalo rysy dysplazie (DysE) (tab. 1) a/nebo když 50% či více z nejméně 5 hodnotitelných megakaryocytů bylo dysplastických (DysM) [14,15]. Dysgranulopoeza (DysG) byla diagnostikována, pokud 50% či více z 50–200 neutrofilních metamyelocytů, tyčů a segmentů bylo dysplastických [9,14]. Jestliže méně buněk než požadované počty pro hodnocení dysplazie jsme našli v nátěrech, dysplazii v příslušné řadě jsme považovali za nehodnotitelnou (NH) (tab. 1).

Konvenční cytogenetické vyšetření jsme provedli na G-pruhovaných chromozomech získaných po 24hodinové kultivaci buněk kostní dřene bez stimulace. Mikroskopické preparáty jsme připravili standardními cytogenetickými metodami (hypotonie, fixace). Zjištěné chromozomové aberace jsme popsali podle mezinárodní ISCN nomenklatury [16]. Hodnotili jsme alespoň 20 metafází u každého nemocného, pokud byly na preparátech přítomny. Komplexní karyotypy ne-

mocných č. 7 a 8 jsme analyzovali metodou mnohobarevné FISH (mFISH) s použitím DNA sond a počítačové analýzy obrazu ISIS od firmy Metasystems (24XCyte probe kit, MetaSystems, Altlußheim, Německo) [17].

Jako **indukční léčbu** jsme podávali následující kombinace cytostatik [14]: a) 3 + 7: daunorubicin (DNR) 45 mg/m²/den i.v. či mitoxantron (MTZ) 10 mg/m²/den i.v. podávané ve dnech 1, 3, 5 a cytosin-arabinosid (Ara-C) 100 mg/m² ve 3hodinové infuzi každých 12 hod po dobu 7 dní (DA nebo MA) b) TAD: Ara-C 100 mg/m² ve 3hodinové infuzi a thioguanin (TG) 100 mg/m² p.o., obojí každých 12 hod po 7 dní a DNR 45 mg/m²/den i.v. ve dnech 5, 6 a 7

Konsolidační léčbu (1 + 5) s DNR 45 mg/m²/den nebo MTZ 10 mg/m²/den i.v. 1. den a Ara-C 100 mg/m² ve 3hodinové infuzi každých 12 hod po 5 dní dostali nemocní v KR.

Udržovací léčba sestávala z opakovaných 5denních cyklů podávaných každých 4–12 týdnů podle klinického stavu nemocného a tolerance léčby až do relapsu. Tři udržovací cykly se skládaly z Ara-C 60 mg/m² s.c. a TG 70 mg/m² p.o., obojí každých 12 hod po dobu 5 dní, přičemž každý 4. cyklus obsahoval tytéž dávky Ara-C a jednu výše uvedenou dávku DNR či MTZ podanou po 30minutové infuzi kardioprotektiva dexrazoxanu (DZR) v poměru 10 : 1 k DNR a 50 : 1 k MTZ 1. den cyklu [18].

Kompletní remise (KR) byla hodnocena podle standardních kritérií [19]. Trvání KR jsme počítali od data dosažení KR k datu relapsu či úmrtí, přežití nemocných od data diagnózy k datu úmrtí.

Výsledky

Klinické a laboratorní charakteristiky nemocných včetně imunofenotypu a karyotypu, typ léčby a její výsledky i přežití jsou shrnuty v tab. 1. Všechny 9 nemocných mělo hypertenzi dobře kontrolovanou antihypertenzní léčbou. Další

choroby vyskytující se u jednotlivých nemocných jsou popsány u jejich léčby, jejíž volbu ovlivnily.

Kostní dřene byly hypercelulární s 48–94% (medián 80%) leukemických blastů a AML byly klasifikovány podle FAB klasifikace 2krát jako M2, 6krát M4 a jednou M5. Laktátdehydrogenáza (LDH) v séru byla zvýšena nad rozmezí normálních hodnot u všech vyšetřených nemocných při diagnóze, u dvou nemocných č. 3 a 6 vyšetřena nebyla.

Kostní dřene 4 nemocných jsme diagnostikovali jako **AML bez EMD (jednolíniové AML, č. 1–4)** (tab. 1) a u 5 nemocných jako **AML s EMD (multilíniové AML, č. 5–9)** (tab. 1). Dva ze čtyř nemocných (č. 2 a 4) s jednolíniovými AML měli dysplazii v granulocytární linii (DysG), která byla v téže linii jako myelomonocytární blasty. Kostní dřeň nemocného č. 6 s monoblastickou AML M5 vykazovala jen megakaryocytární dysplazii (DysM), což ukazovalo na vícelíniové postižení leukemií (multilíniová AML).

Imunofenotypizace kostní dřene byla provedena u 7 nemocných. Všichni nemocní měli leukemické blasty negativní na znaky asociované s lymfatickými liniemi (CD19, CD10, CD2, CD3 nebo cyCD3, CD4, CD8) kromě CD5 a pozitivní na různé znaky asociované s myeloidními liniemi. Nenašli jsme žádný specifický imunofenotyp asociovaný s jedno- či vícelíniovými AML. Expresi CD5 jsme našli na blastech 2 nemocných s vícelíniovou AML, zatímco blasty dvou jednolíniových AML byly CD5 negativní (tab. 1). Ostatní imunofenotypizační znaky nebyly rozdílně exprimovány mezi jedno- a vícelíniovými AML (tab. 1).

Karyotyp byl vyšetřen u 8 nemocných a byl normální u 6 z nich. Blasty nemocného č. 2 byly negativní na fúzní gen *CBFB/MYH11* a nemocné č. 3 byly negativní na přestavby *FLT3-ITD*, *AML1/ETO* a *CBFB/MYH11*. Blasty nemocné č. 7 měly komplexní karyotyp: 44~45,XX,der(1)t(1;3)(q32;?),-3,der(5)t(5;18)(p13;p11),del(5)(q12q33),-7,der(18)t(1;3;18)(q32;?;p11)[cp22]. Kom-

plexní karyotyp měly též buňky kostní dřeně u nemocné č. 8: 40~45,XX,del(5)(q?),+3mar[cp20].ish del(5)(q31q31)(EGR1-,D5S23+,D5S721+)[20].

Šest nemocných (č. 1–3, 5–7) dalo souhlas k léčbě chemoterapií se standardními dávkami cytostatik v indukční léčbě. Jejich klinický stav při prezentaci podle SZO byl 4krát PS3, 1krát PS2, 1krát PS1 a medián jejich leukocytů v krvi WBC 58,0 (17,5–97,8) × 10⁹/l (tab. 1). Jednotlivé průběhy jejich léčby dále podrobněji popisujeme, protože přežití nemocných, kteří dosáhli KR, patří k nejlepším doposud popsaným ve světovém písemnictví.

Nemocná č. 1

Žena, 85letá, s ischemickou chorobou srdeční (ICHS), sníženou ejekční frakcí levé komory (LV EF) na 25%, emfyzémem a diabetem 2. typu na dietě ve špatném klinickém stavu PS3 (těžká anémie) byla diagnostikována jako AML M4 v říjnu roku 1992 (tab. 1). Kvůli ICHS jsme zahájili chemoterapii obsahující Ara-C a TG, kterou jsme pro pomalý pokles blastů v krvi zintenzivnili ve dnech 5–7 DNR (TAD). KR dosáhla 35. den léčby. Nemocná pak dostala 14 cyklů udržovací chemoterapie v 4–9 (medián 5) týdenních intervalech, 12 bylo Ara-C a TG, dva cykly s dexrazoxanem (DZR) 300 mg/m², DNR 30 mg/m² a Ara-C. Nemocná byla v KR, když se u ní vyvinula arytmie se známkami městnavého srdečního selhávání. Odmítla implantaci kardiostimulátoru a zemřela o několik dní později, když přežila 18,6 měsíce.

Nemocný č. 2

Muž, 80letý, s ICHS léčený digoxinem, mírnou renální insuficiencí CKD2, bronchiektáziemi a dyspepsií byl přijat s horečkami, epistaxí, symptomatickou anémií v červnu roku 2000. Stanovili jsme diagnózu AML M4 (tab. 1). Nejdříve byla zahájena léčba hydroxyureou pro leukocytózu 107,2 × 10⁹/l s 80% blastů. Po měsíci léčby jeho kostní dřeň zůstala infiltrována leukemickými blasty a jeho klinický stav se

zhoršoval (PS3). Proto souhlasil se zahájením chemoterapie MA 3 + 7 s MTZ 11 mg/m²/den 3krát a Ara-C. Po ní dosáhl KR 36. den, když průběh byl komplikován horečkami v neutropenii, léčenými kromě antibiotik amfotericinem B. V KR dostal konsolidaci MA 1 + 5 a dalších 9 ambulantních cyklů udržovací léčby, většinou 4denní (7krát TG/Ara-C a 2krát MA 1 + 4 s DZR) v intervalech přibližně 8 týdnů. Febilní epizody, způsobené převážně exacerbací chronické bronchitidy a léčené 4–7 dní v nemocnici antibiotiky, zkomplikovaly 6 udržovacích cyklů. V dubnu roku 2002 jsme diagnostikovali relaps AML, když jeho kostní dřeň obsahovala 9% infiltraci blastů. Jelikož odmítl MA 3 + 7 chemoterapii, dostal jen 4 + 1 s DZR jako udržovací léčbu. Potom odmítl další kombinovanou chemoterapii. Koncem července roku 2002 došlo v krevním obraze k rozvoji relapsu AML a jeho kostní dřeň obsahovala 80% blastů s karyotypem 46,XY.ish del(12p)(p13)(TEL-)[12]. Souhlasil s podpůrnou léčbou a později s podáváním hydroxyurey a zemřel na sepsi a progredující AML 24. října 2002. Od diagnózy AML přežil celkem 28 měsíců.

Nemocná č. 3

Žena, 80letá, s chronickou obstrukční plicní chorobou a astmatem, užívající léky pomocí inhalátorů v dobrém klinickém stavu PS1, byla diagnostikována jako AML M4 v únoru roku 2007. Souhlasila se zahájením chemoterapie DA 3 + 7, která se komplikovala mykotickou pneumonií a dosáhla KR 33. den. Pak dostala konsolidaci DA 2 + 5 vedoucí k exacerbaci mykotické pneumonie a prodloužené léčbě, takže další chemoterapie nebyla podávána. Koncem ledna roku 2008 jsme diagnostikovali relaps AML. Nemocná byla léčena paliativní chemoterapií nízkými dávkami Ara-C 50 mg s.c. po 12 hod po dobu 8 dní v 1. cyklu a 10 dní v 2. cyklu. Zemřela na progresi AML 27. června 2008. Celkem přežila 16,5 měsíce od diagnózy.

Nemocný č. 5

Muž, 90letý, s chronickou ICHS, střední chronickou renální insuficiencí CKD3, ve špatném klinickém stavu PS3, byl diagnostikován jako AML M4 s EMD a leukocyty 97,8 × 10⁹/l. Zahájil chemoterapii TAD koncem května roku 1994. Jeho kostní dřeň 27. den léčby byla hypocelulární, avšak s 33% blastů – rezistentní AML. Zemřel 29. den léčby TAD v pancytopenii na mykotickou pneumonii.

Nemocný č. 6

Muž, 83letý, s chronickou ICHS, chronickou ischemickou chorobou dolních končetin, po opakovaných transitorních ischemických atakách (TIA), byl přijat pro námahovou dušnost a anginu pectoris. Byla stanovena diagnóza AML M5 (tab. 1). Po souhlasu zahájil standardní chemoterapii MA 3 + 7 s DZR dne 15. dubna 2005. Po ní v pancytopenii došlo k sepsi a fungemii (prokázána 4krát z hemokultury) způsobené *Geotrichum capitatum*, léčené antibiotiky a amfotericinem B, dále k netransmurálnímu infarktu přední stěny. Tyto komplikace se podařilo zvládnout, ale nemocný neodpověděl na chemoterapii. Proto byla nasazena hydroxyurea. Nemocný zemřel na progresi AML a infekční komplikace při celkovém přežití 2,6 měsíce.

Nemocná č. 7

Žena, 80letá, byla přijata v sepsi a s těžkou renální insuficiencí CKD4 dne 6. dubna 2004. Její klinický stav byl špatný, PS 3–4. Stanovili jsme diagnózu AML M2 s EMD (trilineární dysplazie). Antibiotická léčba a chemoterapie MA byla zahájena, ale stav nemocné se rychle zhoršoval a vyžadoval opakované hemodialýzy. Nemocná zemřela v septickém šoku s generalizovanou infekcí *Candida glabrata* 10. den od zahájení léčby.

Nemocný č. 4 s jedliniovou AML M4, TIA, diabetem 2. typu si vybral paliativní léčbu merkaptopurinem (Mp.) 50–100 mg/den. Zemřel na progresi AML po 4 měsících. **Nemocná č. 8**

s atypickou mykobakteriální pneumonií, dyspepsií a **nemocná č. 9** s chronickou pankreatitidou měly multiliniové AML a relativně nízké leukocyty v krvi (tab. 1). Vybraly si podpůrnou léčbu a zemřely na komplikace progresu AML po 1,0 a 1,8 měsících.

Diskuze

Nízký počet nemocných s de novo AML starších 80 let, které jsme diagnostikovali během 15letého období, může být zčásti pravděpodobně způsoben nízkým počtem doporučení či přijetí nemocných na hematologické oddělení v důsledku rozhodnutí nemocných samotných v této věkové kategorii, případně jejich příbuzných či jejich praktických či jiných lékařů na základě všeobecně přijímané teze o jejich špatné prognóze. Dalším faktorem je, že jsme se zaměřili jen na nemocné s de novo AML, kteří jsou v této věkové kategorii v menšině, protože jen 13 de novo AML bylo mezi 29 nemocnými v jediné práci zabývající se nemocnými s AML nad 80 let věku [4]. Tento počet 13 nemocných byl diagnostikován v 15letém období v M.D. Anderson Cancer Center, které má jistě větší oblast, ze které přijímá nemocné, než naše pracoviště, ale je překvapivě podobný 9 našim nemocným diagnostikovaným za stejně dlouhé období. Úmyslně jsme do naší studie nezařadili nemocné se sekundárními AML po předchozím MDS či předchozí léčbě chemoterapií pro jiné nádory, kteří mají špatnou prognózu po standardní chemoterapii i v mladších věkových kategoriích [3,8]. Dále jsme zařadili jen nemocné s hypercelulárními kostními dřeněmi, protože nemocní s hypocelulárními AML, také někdy nazývané hypoplastické AML, vykazují relativně příznivou prognózu pouze na podpůrné léčbě či nízkodávkované chemoterapii [5–8], takže nám připadalo neetické je vystavovat rizikům toxicity standardně dávkované chemoterapie.

Ačkoli popisujeme jen 3 nemocné starší 80 let s jednodliniovou AML, normálním karyotypem a příznivou pro-

gnózou, tyto výsledky jsou podpořené našimi dřívějšími nálezy u mladších nemocných s jednodliniovou AML do 65 let a normálním karyotypem [15]. Podobně chemoterapie se standardními dávkami indukovala KR u 79% nemocných s AML bez EMD a s různými chromozomálními nálezy řazenými do skupiny s „intermediální“ prognózou oproti 29% KR u nemocných s de novo AML a EMD [14]. Tyto závěry jsou podpořeny nejméně 5 dalšími studiemi u více než 100 mladších nemocných bez EMD [20–24], kteří dosahovali KR v 74–86% po chemoterapii se standardními dávkami oproti 11–56% KR u nemocných s víceliniovou dysplazií. Podle těchto výsledků lze předpokládat, že nemocní s jednodliniovou AML ve věku 60–80 let a s chromozomálními nálezy patřícími do skupiny s „intermediální“ prognózou by měli příznivě odpovídat na chemoterapii se standardními dávkami cytostatik, jak jsme popsali ve věkové kategorii 60–65, kdy tři ze 6 nemocných po konsolidacích v KR s vysokými dávkami Ara-C přežívají déle než 10 let [25].

Hranice pro stanovení dyserytropoézy (DysE) pro nemocné do 70 let se zdá být dobře stanovena na 25% [14,15,22]. U nemocných nad 80 let je pravděpodobně vhodné tuto hranici zvýšit na 30%, protože starší zdraví jedinci vykazují dyserytropoézu v kostní dřeni až ve 28% erytroblastů [26]. Naše nemocná č. 3 měla DysE 26% a byla klasifikována jako jednodliniová AML z těchto důvodů, přičemž dobře odpovídala na standardní chemoterapii.

Nalezli jsme expresi CD5 na blastech u 2 nemocných s víceliniovou AML a žádnou expresi CD5 na blastech 2 nemocných s jednodliniovou AML. Tento zajímavý nálezy je dán asi malým počtem vyšetření. Dříve byla popsána exprese CD5 na leukemických buňkách dvou případů AML M3, které jsou jednodliniové AML [27]. V současnosti se expresi lymfoidních znaků na blastech nemocných s AML nepřikládá prognostický význam [28].

Dva naši nemocní na udržovací léčbě měli trvání KR 17,3 a 18,6 měsíce, ale KR trvala jen 10,1 měsíce u nemocné bez udržovací léčby. Používali jsme nižší dávky cytostatik v udržovací léčbě s ohledem na vyšší věk nemocných ve srovnání s dávkami užívanými u mladších nemocných, u nichž bylo prokázáno prodloužení trvání KR na udržovací léčbě [7]. Nemocná č. 1 snášela udržovací léčbu bez větších obtíží. U nemocného č. 2 jsme byli nuceni zkrátit udržovací cykly na 4 dny, protože po 5denních cyklech docházelo u něho v pancytopenii k febrilním exacerbacím jeho bronchitidy v bronchiektaziích. Kvalita života nemocných v remisi byla dobrá, stejná jako před diagnózou AML a více než 85% času strávili doma. To kontrastuje s výsledky studie léčící nemocné s AML starší 60 let, jejichž medián přežití po agresivní chemoterapii byl 4 měsíce a strávili v nemocnici 70% života [29]. Nemocní léčení paliativně měli medián přežití 2 měsíce, symptomaticky 0,8 měsíce [29], podobně jako naši takto léčení nemocní. I tyto výsledky ukazují na nutnost hledání optimální léčby pro jednotlivé starší nemocné s AML, o což se pokouší tato práce.

U nemocných s poškozeným myokardem může být výhodné částečně snížit antracyklinovou kardiotoxicitu kardioprotektivem dexrazoxan [18,30–32].

Rozhodnutí nemocného (zahájit, skončit chemoterapii atp.) hraje hlavní roli v přežití nemocných s jednodliniovou AML. Nemocná č. 1 odmítla kardiostimulátor a zemřela v KR o několik dní později na bronchopneumonii při městnavém srdečním selhání způsobeném arytmií, kteréžto smrti se mohlo pravděpodobně předejít, když měla perspektivu nejméně několika dalších měsíců života. Nemocný č. 4 si vybral paliativní léčbu merkaptopurinem (Mp.) (tab. 1) a přežil 4 měsíce, ale pravděpodobně mohl žít déle než rok po standardní chemoterapii. Nemocný č. 2 odmítl chemoterapii 3 + 7 na počátku relapsu s 9% blastů v kostní

dření, kdy naděje na dosažení 2. KR byla dosti vysoká. Naopak prognóza našich nemocných s víceliniovou AML byla špatná bez i na standardně dávkované chemoterapii.

Nemocní s AML a příznivým cytogenetickým nálezem [9,33] jako t(8;21), inv(16) či t(15;17), kteří náležejí mezi jednonliniové AML a většina z nich je snadno rozpoznatelná morfolologicky, odpovídají dobře na standardně dávkovanou chemoterapii. Avšak tyto typy AML jsou velmi vzácné u nemocných starších 80 let [3,8]. Zde popisujeme další kategorii jednonliniových AML s normálním karyotypem a podobně příznivou odpovědí na standardně dávkovanou chemoterapii i přes závažné komorbiditu či nepříznivý klinický stav. Tyto případy je možné diagnostikovat morfolologicky z kvalitních nátěrů kostní dřeně. Molekulárněbiologické metody jako vyšetření *FLT3-ITD*, mutací či delecí *CEBPA*, *NPM1* aj. [34,35] pomohou snad lépe v budoucnu vymezit tuto morfolologicky poznatelnou kategorii starších nemocných s AML a poskytnou další informace o patogenezi těchto chorob.

Poděkování

Děkujeme zdravotním sestřám a spolupracujícím kolegům za jejich péči poskytovanou těmto nemocným. Děkujeme paní prim. MUDr. Martě Černé za zaslání jednoho nemocného a její příkladnou spolupráci, paní Ireně Trnavské a MUDr. Aleně Bulíkové, Ph.D., za poskytnutí dvou diagnostických sklíček, za cytochemická barvení paní Zdenky Panáčekové. Za imunofenotypizaci blastů jednoho nemocného jsme zavázáni doc. MUDr. M. Doubkovi, Ph.D., a MUDr. I. Marinovovi, CSc. Dále děkujeme prim. MUDr. J. Točíkovi, MUDr. M. Winklerovi a jejich kolegům z Interního oddělení Nemocnice Jihlava za provádění hemodialýz a léčbu jedné nemocné.

Podpořeno zčásti výzkumnými granty od IGA MZ ČR č. 0029-3, 1912-4, MZO-VFN2005.

Literatura

1. Peterson BA, Bloomfield CD. Treatment of acute nonlymphocytic leukemia in elderly patients. *Cancer* 1977; 40: 647–652.

2. Copplestone JA, Smith AG, Osmond C et al. Treatment of acute myeloid leukemia in the elderly: a clinical dilemma. *Hematol Oncol* 1989; 7: 53–59.

3. Hamblin T. Treatment of acute myeloid leukaemia preceded by the myelodysplastic syndrome. *Leukemia Res* 1992; 16: 101–108.

4. De Lima M, Ghaddar H., Pierce S et al. Treatment of newly-diagnosed acute myelogenous leukaemia in patients aged 80 years and above. *Br J Haematol* 1996; 93: 89–95.

5. Ferrara F, Annunziata M, Copic C et al. Therapeutic options and treatment results for patients over 75 years of age with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1998; 83: 126–131.

6. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy – the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998; 16: 872–881.

7. Büchner T, Berdel WE, Wörmann B et al. Treatment of older patients with AML. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 247–259.

8. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107: 3481–3485.

9. Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IARC Press, 2001.

10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620–625.

11. Lemež P. Significance of lineage specific differentiation markers for complex classification of acute leukemias. *Neoplasma* 1990; 37: 253–281.

12. Lemež P, Jelínek J, Michalová K et al. Near-tetraploid poorly differentiated acute myeloid leukemia M0 diagnosed by short-term cultures with a phorbol ester TPA. *Leukemia Res* 1994; 18: 493–497.

13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189–199.

14. Lemež P, Gálíková J, Haas T. Erythroblastic and/or megakaryocytic dysplasia in de novo acute myeloid leukemias M0-M5 show relation to myelodysplastic

syndromes and delimit two main categories. *Leukemia Res* 2000; 24: 207–215.

15. Lemež P, Gálíková J, Haas T. Do de novo acute myeloid leukemias with normal cytogenetics involve two main prognostic categories distinguished by the presence of erythroblastic and/or megakaryocytic dysplasia? *Neoplasma* 2000; 47: 41–47.

16. Mitelman F (ed). *ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel, Switzerland: S. Karger 1995.

17. Babická L, Ransdorfová S, Březinová J et al. Analysis of complex chromosomal rearrangements in adult patients with MDS and AML by multicolor FISH. *Leukemia Res* 2007; 31: 39–47.

18. Lemež P, Marešová J. Protective effects of cardioxane against anthracycline-induced cardiotoxicity in relapsed acute myeloid leukemias. *Neoplasma* 1996; 43: 417–419.

19. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813–819.

20. Jinnai I, Tomonaga M, Kuriyama K et al. Dysmegakaryocytopoiesis in acute leukemias: its predominance in myelomonocytic (M4) leukaemia and implication for poor response to chemotherapy. *Br J Haematol* 1987; 66: 467–472.

21. Delacréz F, Spertini O, Schmidt PM et al. Dysmegakaryopoiesis predicting response to therapy in acute myeloid leukemia. *Path Res Pract* 1991; 187: 290–295.

22. Brito-Babapulle F, Catovsky D, Galton DAG Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukaemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* 1987; 66: 445–450.

23. Estienne MH, Fenaux P, Preudhomme C et al. Prognostic value of dysmyelopoietic features in de novo acute myeloid leukemia: a report on 132 patients. *Clin Lab Haematol* 1990; 12: 57–65.

24. Goasguen JE, Matsuo T, Cox C et al. Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: importance of dysgranulopoiesis for remission and survival. *Leukemia* 1992; 6: 520–525.

25. Lemež P, Vítek A, Michalová K et al. Dlouhodobé výsledky léčby dospělých nemocných do 65 let s de novo akutními myeloidními leukemiemi bez příznivých karyotypů ve studii ÚHKT-911. *Vnitř Lék* 2003; 49: 174–180.

26. Fernández-Ferrero S, Ramos F. Dyshaemopoietic bone marrow features in healthy subjects are related to age. *Leukemia Res* 2001; 25: 187–189.

27. Venditti A, Del Poeta G, Buccisano F et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML M0): comparison of 25 cases with other French-American-British subtypes. *Blood* 1997; 89: 621–629.
28. Mason KD, Juneja SK, Szer J. The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? *Blood Review* 2006; 20: 71–82.
29. Doubek M, Palasek I, Brychtová Y et al. Acute myeloid leukemia treatment in patients over 60 years of age. Comparison of symptomatic, palliative, and aggressive therapy. *Neoplasma* 2005; 52: 411–415.
30. Woodlock TJ, Lifton R, DiSalle M. Coincident acute myelogenous leukemia and ischemic heart disease: use of the cardioprotectant dexrazoxane during induction chemotherapy. *Am J Hematol* 1998; 59: 246–248.
31. Lemež P, Stejskal J, Cahová S et al. Dexrazoxan u nemocných s B-lymfomou nebo akutními leukemiemi ve 2. kompletní remisi umožňuje další léčbu kardiotoxickými antracykliny nad doporučené kumulativní dávky. *Vnitř Lék* 2004; 50: 438–446.
32. Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005; 65: 1005–1024.
33. Arthur DC, Berger R, Golomb HM et al. The clinical significance of karyotype in acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40: 203–216.
34. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531–537.
35. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109: 431–448.

MUDr. Petr Lemež, CSc.

www.nemji.cz

e-mail: plemez@post.cz

Doručeno do redakce: 19. 5. 2009

Přijato po recenzi: 23. 10. 2009

www.geriatricksarevue.cz