

Akutní myeloidní leukemie – historický vývoj a současnost léčby ve světě a v ÚHKT

P. Soukup, J. Soukupová Maaloufová, J. Čermák, P. Cetkovský, M. Lukášová

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: I přes značný pokrok v oblasti molekulární genetiky a genomiky zůstává léčba akutní myeloidní leukemie velkou výzvou. Ačkoli léčba tzv. „šitá na míru pacientů“ byla v posledních desetiletích svědkem velkého pokroku, nadále zaostáváme za naším očekáváním, ale i za očekáváním našich pacientů.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie – antracyklin – cytosin arabinosid – transplantace krvetvorných buněk

Acute myeloid leukaemia – the post and present of the treatment in the world and the Institute of Hematology and Blood Transfusion in Prague

Summary: Despite the boom in the field of molecular genetics and genomics, acute myeloid leukemia remains an important challenge. Though patient-tailored treatment results have seen great improvement, we are still behind our and our patients expectations.

Key words: acute myeloid leukemia – anthracycline – cytosin arabinosid – bone marrow transplantation

Historie vývoje a pokroku terapie akutních myeloidních leukemií ve světě

Název „leukemie“ se jako takový poprvé v lékařské literatuře objevuje v roce 1827 [1] v práci A. A. L. Velpeaua. O 18 let později, v roce 1845, J. H. Bennett informuje o řadě úmrtí pacientů, u kterých popisuje zvětšenou slezinu a změnu barvy a konzistence krve. Tato onemocnění označuje popisným názvem „leukocytemie“. Termín leukemie v souvislosti se změnou počtu bílých krvinek byl poprvé použit R. Virchovem v roce 1856 [1], kdy ve světelném mikroskopu pozoroval výrazné zmožnění bílých krvinek. V roce 1877 P. Ehrlich vyvinul metodu na barvení krevních nátěrů, a tudíž byl schopen detailně popsat patologické a normální bílé krvinky. V roce 1889 zavedl W. Ebstein termín „akutní leukemie“, vycházející z odlišení formy rychle progredující s fatálním koncem od formy onemocnění s indolentním průběhem. Termín „myeloidní“ použil poprvé v roce 1869 [2] Neumann, který přišel s tím, že bílé krvinky jsou vytvářeny v kostní dřeni (z řeckého „mye-

los“). V roce 1879 byla díky Moslerovi poprvé použita ke stanovení diagnózy leukemie technika vyšetření aspirace kostní dřene. Myeloblasty neboli maligní buňky u akutní myeloidní leukemie (AML) byly objeveny a pojmenovány v roce 1900 [1] a od této doby je možné leukemie rozdělovat na myeloidní a lymfoblastové.

Souběžně s prohlubujícím se poznáním a charakterizací tohoto onemocnění se stále častěji začínají objevovat snahy o ovlivnění průběhu této choroby a formují se první pokusy o léčbu. V roce 1865 [2] byl poprvé v léčbě pacientů s CML použit arsenik (preparát, ke kterému se hematologové úspěšně vrátili o více než 100 let později při terapii akutní promyelocytární leukemie). V 1. desetiletí 20. století byla do léčby leukemií zavedena radio-terapie. Během první a druhé světové války byl náhodně objeven cytostatický efekt yperitu [2] (hořčičného plynu), vedoucí k těžkému poškození kostní dřene a následné poruše krvetvorby. Jako cytostatikum byl arsenik použit (neúspěšně) v roce 1946, což následně vedlo k výraznému zintenzivnění výzkumu na poli cytostatic-

kých preparátů pro použití v léčbě maligních onemocnění. V roce 1948 byly publikovány dvě významné práce [3]. V jedné z nich dr. Sydney Farber oznámil první dosažení remise u pacienta s akutní leukemií navozené chemoterapií. Ve druhé Bradford Hill jako první statisticky zhodnotil prospektivní randomizovanou studii týkající se pacientů s tuberkulózou a hodnotící účinnost streptomycinu. Hillovo hodnocení se sice netýkalo akutních leukemií, ale mělo vliv na plánování dalších studií a z nich vycházejících doporučení v oboru hematonekologie. V tomtéž roce se v léčbě objevují antagonisté kyseliny listové, následované v roce 1950 alkylačními látkami (busulfan, chlorambucil, cyklofosfamid) a ostatními antimetabolity. Postupem času je již terapie akutních leukemií v plném proudu, všechny se však léčí podobnými preparáty. Především používání prednisonu a 6-merkaptopurinu s prokázaným účinkem u ALL (hlavně u dětí), avšak nefungujícího v léčbě nemocných s AML, vedlo k zásadnímu a nezvratnému poznání, že AML a ALL jsou 2 různorodé a odlišné jednotky [3].

Obrovský přínos v terapii akutních leukemií je možné datovat do roku 1963 [3], kdy se začínají používat transfuze destičkových koncentrátů, které výrazně snížily do té doby nejčastější fatální komplikace v podobě krvácení.

Na počátku 60. let minulého století se objevují antracykliny a cytosin arabinosid [2], jejichž společné použití dalo vzniknout kombinované chemoterapii. V následujícím desetiletí se pozornost věnuje nejen kombinacím a dávkování cytostatik, ale také velmi důležitému faktoru, a to rozvržení dávek v rámci jednotlivých protokolů. V roce 1976 byla publikována 1. verze FAB klasifikace leukemií [1], která má jistý význam až do dnešní doby. Od roku 1970 postupně stoupá procento dosažených kompletních remisí po indukci a vystává otázka přístupu k postremisnímu udržení tohoto stavu. Postupně se zkoušejí různé strategie, včetně konsolidační léčby používané u ALL, imunoterapie s využitím ozářených alogenních leukemických blastů, BCG vakcinace [4], to vše s velmi rozporuplnými výsledky. První pokusy o provedení alogenní transplantace kostní dřeně byly provedeny v letech 1957–1959, informace o úspěšném provedení publikoval dr. Thomas ze Seattlu koncem 60. let minulého století a první velká studie zahrnující 100 pacientů (54 s AML), kteří prodělali chemoterapii, celotělové ozáření a transplantaci kostní dřeně od nepříbuzného dárce, byla publikována v roce 1977 [5] (velmi povzbudivé výsledky). O 2 roky později podstupují první pacienti autologní transplantaci [6]. V roce 1994 zveřejnili Mayer et al [7] klíčovou publikaci týkající se použití vysoce dávkovaného cytosin arabinosidu v postremisní léčbě (HIDAC), který je, navzdory nespornému pokroku v chápání AML, dodnes brán jako zlatý standard.

Konec 20. a počátek 21. století probíhá ve znamení stále hlubšího pochopení biologie a patofyziologie AML.

Od roku 1991 se cytogenetický nález stává zlatým standardem ve stratifikaci prognostického rizika [3]. Souběžně probíhá velmi intenzivní výzkum v oblasti molekulární genetiky, jejího prognostického dopadu a zároveň terapeutického potenciálu v oblasti cílené terapie. V roce 2008 [1] se AML stala prvním nádorovým onemocněním s kompletně určeným genomem. Vše toto představuje do budoucna velký příslib.

Jak to však bývá vždy, cesta k poznání a pokroku v této oblasti byla zřídka jednoduchá. V 50. letech minulého století byl např. málokdo přesvědčen o tom, že dosažení remise má jiný význam než prodloužení přežití o několik málo měsíců. V roce 1969 vyjádřil dr. W. Crosby vcelku kontroverzní názor, že by chemoterapie měla být používána velmi zřídka a pouze v určitých případech akutních myeloidních leukemií, neboť na následky této léčby zemře více pacientů, než si stoupenci tohoto postupu uvědomují či jsou ochotni si přiznat [3]. V dnešní době, navzdory nesporným pokrokům v oblasti molekulární genetiky a velmi slibnému bádání na poli genové sekvenace, přes schopnost prognostické klasifikace AML, na jejímž podkladě je možné se pokoušet o léčbu šitou na míru za využití stále nových preparátů, a přes výrazné pokroky v podpůrné terapii jsou bohužel výsledky léčby stále nespokojivé. Vzhledem k výše uvedenému není překvapivé, že i po více než 40 letech zůstává standardem indukční léčby režim „3 + 7“, sestávající z 3 dny podávaných antracyklinů a 7 dnů podávaného cytosin arabinosidu. Postupné navyšování dávek antracyklinů, které jsou vcelku dobře tolerovány, vedlo k zvýšené míře kompletních remisí i celkového přežití. To však platí pouze u pacientů mladších 65 let. V oblasti postremisní léčby se stále diskutuje téma načasování, dávkování i počet cyklů cytosin arabinosidu v konsolidaci [8]. U AML s vyšším středním rizikem reprezentovaným FLT3/It^d*, NPM1-, CEBPa- se

stejně jako u AML s vysokým rizikem jeví jako logický postup postremisní léčby transplantace kostní dřeně. Tento způsob udržení navozené remise je však doporučován zatím spíše v rámci klinických studií, protože výsledky dosud publikované nejsou zatím zcela průkazné [8]. Imunoterapie se od pokusů s ozářenými alogenními blasty a BCG vakcinací ze 70. let minulého století posunuly k strategiím s posttransplantační DLI (infuze dárce lymfocytů) manipulací.

Naděje vkládané hematologi do cílené terapie zatím s výjimkou akutní promyelocytární leukemie nenaplnily očekávání. Monoterapie za použití tzv. „chytrých molekul“ je doposud bohužel zklamáním. Stále se čeká, zda se prokáže přínos kombinace cílené terapie se standardní chemoterapií. Na druhou stranu je však léčba APL jednoznačným triumfem cílené terapie [9] a představuje velmi úspěšnou kapitolu v příběhu léčby AML.

Jestliže léčba mladších pacientů je poněkud problematická, tak léčba starších pacientů představuje vyloženě zásadní výzvu současnosti. Jednotný přístup k léčbě této věkové skupiny není, jasné je pouze to, že je třeba přistupovat individuálně a při zvažování léčby mít na zřeteli pomocné faktory jako skóre přidružených komorbidit, geriatrické skóre, performance status atd.

Příběh rozvoje a poznání v oblasti terapie AML v ÚHK

Léčba, diagnostika a obecně přístup k pacientům s AML v ÚHK se do roku 1989 z pochopitelných důvodů vyvíjely s jistým omezením a časovým odstupem za principy uplatňovanými ve světě. Velký rozmach tohoto odvětví medicíny u nás nastal po roce 1989 s rozšiřující se možností přístupu k informacím a terapeutickým preparátům týkajícím se jak primární léčby, tak i léčby podpůrné. Stejně tak s rozšiřujícími se kapacitami stoupal i počet léčených pacientů, v součas-

nosti podstupuje v ÚHKT intenzivní, kurativní léčbu AML kolem 40 nemocných ročně.

V 2. polovině 70. let minulého století se k léčbě AML v ÚHKT jako indukční režim používala kombinace Ara-C 80 mg/m² v 8hodinové infuzi 1.–7. den cyklu + Rubidomycin 30 mg/m² v den 1–3. Prednison byl podáván pouze při současné trombocytopenii. Jako udržovací terapie se v 4týdenních intervalech podával Ara-C 80 mg/m² à 12 hod spolu s Thioguaninem 80 mg/m² à 24 hod po dobu 5 dní. Míra dosažení kompletní remise byla v této době zhruba 40–50 %, míra úmrtí během indukce dosahovala přibližně 20–30 % (nejčastější příčina infekce a krvácení) [10].

Od roku 1981 byla používána kombinace VRAP – Vincristin 2 mg i.v. v den 1, Rubidomycin 40 mg/m² v den 1–3, Ara-C 100 mg/m² i.v. v den 1–7, Prednison 40 mg/m² [11,12]. V roce 1987 byla v ÚHKT provedena 1. úspěšná transplantace u pacientky s AML od příbuzného dárce, o 2 roky později se začínají provádět autologní transplantace a v roce 1992 proběhla v ÚHKT první transplantace u nemocného s AML od nepříbuzného dárce.

Mezi lety 1989 a 1996 se jako indukční léčba u pacientů s AML v ÚHKT používala kombinace sestávající z Daunorubicinu 45–60 mg/m² den 1–3 (4) + střední dávky Ara-C 0,5–1 g/m² ± Thioguaninu v režimu „3 + 7“ nebo „4 + 7“. Jako konsolidační léčba po navození remise se podávaly 2–3 cykly vysokodávkovaného Ara-C (2 g/m²) a ve vybraných případech s vysokým rizikem následovala transplantace kostní dřeně či periferních kmenových buněk. Míra dosažení kompletní remise (CR) dosahovala 65 %, s poměrně vysokou mírou morbidita a mortality související s léčbou. Kromě infekčních a krvácivých komplikací se vyskytovala i neurotoxita spojená s Ara-C. Nikdo z nemocných, kteří zrelabovali do 1 roku po ukončení terapie, není v současné době na živu.

Od roku 1996 do roku 2001 se ÚHKT účastnilo studií EORTC AML 10 a AML 12, podle nichž léčilo pacienty s AML.

Počátkem roku 2002 se v indukci začalo používat standardního režimu „3 + 7“ v dávkách Idarubicin 10 (12) mg/m² den 1–3 a Ara-C 100 mg/m² v kontinuální infuzi den 1–7. K udržení navozené remise se podávala konsolidace podle původního Mayerova protokolu v dávce 3 g/m² Ara-C v den 1, 3 a 5. Počet cyklů byl u standardního rizika 3 a u CBF AML 4 cykly. V případech vysokého či vyššího středního rizika byla indikována alogenní transplantace hematopoetických buněk. Míra dosažení CR dosahovala po indukci k 60 % a spolu s pacienty po záchranné terapii se blížila 70 %. Tento léčebný koncept byl používán do roku 2009.

Od roku 2010 se pro pacienty mladší 60 let, kteří nebyli zařazeni do některé ze studií, standardně používá indukční režim s Daunorubicinem 90 mg/m² + Ara-C 100 mg/m² v kombinaci „3 + 7“. Starší pacienti jsou léčeni modifikací s Idarubicinem 10 mg/m². Zásadním bodem současné strategie je sledování minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni a periferní krvi jednak pomocí multiparametrální průtokové cytometrie a jednak sledováním molekulárně genetických cílů, jsou-li k dispozici. Velmi dobrou zkušenost máme se sledováním WT-1 v periferní krvi jako potentního prediktoru relapsů, a to hlavně v posttransplantačním období. Použitím této strategie dosahuje počet CR po indukci přes 75 % s nízkou mírou úmrtnosti během terapie (do 5 %). Míra relapsů se pohybuje mezi 25 a 30 %. Současná postremisní léčba u vysoce rizikových AML a AML s vyšším středním rizikem (FLT3/ITD pozitivitou) se zaměřuje na indikaci k alogenní transplantaci kostní dřeně za použití shodných a akceptovatelně neshodných nepříbuzných dárců. Stejně tak jsou k transplantaci indikováni pacienti s AML ve

středním riziku se shodným sourozencem. Jako rizikové faktory jsou brány cytogenetické a molekulárně genetické nálezy při diagnóze, odpověď na indukční léčbu a přítomnost přetrvávající MRN po indukci a konsolidačních cyklech. Pacienti léčení pro AML s nízkým či středním rizikem bez příbuzného dárce podstupují opakované konsolidační cykly s vysoce dávkovaným Ara-C (3 g/m²).

Stejně jako v jiných centrech, tak i v ÚHKT představuje revoluční úspěch terapie akutní promyelocytární leukemie (APL). Zásadní zvrat nastal s objevem účinku all-trans retinové kyseliny a jejím zařazením do léčebných schémat pro APL [9]. Původně byl v ÚHKT pro léčbu této choroby používán protokol AIDA, který byl na počátku nového tisíciletí změněn za protokoly PETHEMA, které v současnosti lépe vyhovují našim požadavkům na cílenou terapii.

Souhrn

Během 60 let existence ÚHKT se ruku v ruce vyvíjí a vzájemně ovlivňuje experimentální a klinická část tohoto unikátního zařízení. Přes obtížné začátky dané složitostí doby se díky vytrvalosti, schopnostem a osobnímu nasazení lékařů pracujících v ÚHKT nezastavil vývoj v léčbě akutních myeloidních leukemií, který vyústil v podobu, kterou známe dnes. Výzvy však přetrvávají a snad je možné doufat, že pokroky na poli molekulární genetiky a genomiky se brzy přetaví v cílenější a účinnější terapii, která přinese zlepšení osudu pacientů s AML.

Literatura

1. Tallman MS. Acute myeloid leukemia; decided victories, disappointments, and detente: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 390.
2. Mayer J, Starý J. Historie a poznání léčby leukemií. In: Mayer J, Starý J (eds). *Leukemie*. Praha: Grada 2002: 19–20.
3. Freireich EJ. Four decades of therapy for AML. *Leukemia* 1998; 12 (Suppl 1): S54–S56.
4. Crowther D, Powles RL, Bateman CJ et al. Management of adult acute myelogenous leukemia. *Br Med J* 1973; 20: 131–137.

5. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511–533.
 6. Fay JW, Silberman HR, Moore JO et al. Autologous marrow transplantation for patients with acute myelogenous leukemia – a preliminary report. *Exp Hematol* 1979; 7 (Suppl 5): 302–308.
 7. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331: 896–903.

8. ASH Annual Meeting and Exposition 2011. Atlanta, USA.

9. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 391–399.

10. Lukášová M, Sedláčková M, Libánský J et al. Problematika výskytu infekčních komplikací v průběhu léčby akutní leukemie. *Vnitř Lék* 1979; 25: 542–549.

11. Lukášová M, Chudomel V, Ježková Z et al. První zkušenosti s léčbou akutních leukemií na jednotce intenzivní hematologické péče. *Vnitř Lék* 1980; 26: 1059–1064.

12. Lukášová M, Sedláčková M, Chudomel V et al. Výsledky léčby nemocných a akutní leukemií na jednotce intenzivní hematologické péče. *Prakt Lék* 1983; 63: 918–921.

MUDr. Petr Soukup

www.uhkt.cz

e-mail: drpetr@hotmail.com

Doručeno do redakce: 17. 5. 2012

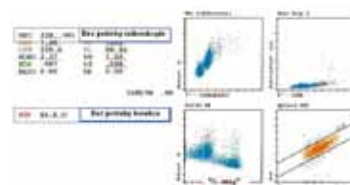


Abbott Hematology s Vámi již více než 30 let

CELL-DYN Sapphire:

- unikátní technologie MAPSS – 50 parametrů krevního obrazu bez nutnosti speciálních reagensů
- First Pass Efficiency – minimalizace opakovaných měření
- skutečná průtoková cytometrie – automatické prodloužené počítání u cytopenických vzorků

- identifikace „Gumprechtových stínů“ u CLL
- Pokročilé stanovení trombocytů i v nízkých koncentracích s možností měření třemi různými technologiemi
- nadstandardní parametry – povrchové CD znaky, morfolgie červené řady
- technický servis a odborná podpora v hematologii – edukace a interpretace výstupů z analyzátoru



CELL-DYN Sapphire a MAPSS jsou obchodní značky firmy Abbott Laboratories v rámci různých jurisdikcí. Všechny ostatní obchodní značky jsou majetkem příslušných vlastníků. MPUL-0000004

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6, Tel. +420 267 292 111, www.abbottdiagnostics.cz

Abbott
Hematology