

Diagnostika a léčba akutních leukemií

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Akutní leukemie jsou souborem nádorových onemocnění krvetvorby vycházejících z krvetvorné kmenové buňky. Vyznačují se nekontrolovanou proliferací leukemických blastů v kostní dřeni. Dle příslušnosti blastů k myeloidní či lymfoidní linii se dělí na akutní myeloidní (AML) a lymfoblastovou leukemii (ALL). Podrobnější klasifikace je založena na hodnocení imunofenotypu, cytogenetických změn a molekulárně genetického profilu blastů. Tyto vlastnosti mají i prognostický význam. Akutní leukemie jsou léčitelné chemoterapií. V případě rizikových skupin s vysokou pravděpodobností relapsu je po dosažení první kompletní remise indikována alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk. Silným prognostickým faktorem hodnotícím individuální odpověď na léčbu je stanovení minimální reziduální nemoci (MRN). V léčbě se v současnosti prosazuje koncept individualizované a v některých případech i cílené terapie, jejichž efekt je hodnocen v řadě klinických studií.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, akutní lymfoblastová leukemie, minimální reziduální nemoc, diagnostika, léčba.

Diagnosis and treatment of acute leukemias

Acute leukemias are a group of neoplastic diseases originating in the hematopoietic stem cell. They are characterised by uncontrolled proliferation of leukemic blasts in bone marrow. Based on the adherence of blasts to myeloid or lymphoid lineages, they are divided into acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL). A more detailed classification is based on the evaluation of the immunophenotype, cytogenetic abnormalities and molecular genetic profile of blasts. Both characteristics have also prognostic significance. Acute leukemias are treated with chemotherapy. Patients with high risk of relapse are referred to allogeneic stem cell transplantation after achieving first complete remission. Evaluation of minimal residual disease (MRD) is a strong prognostic factor mirroring the individual response to therapy. The concept of individualized and in some subtypes also targeted therapy is currently evaluated in several clinical trials.

Key words: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, diagnosis, treatment.

Interní Med. 2012; 14(10): 366–372

Pojem akutní leukemie označuje skupinu zhoubných onemocnění krvetvorby, jež mají klonální původ na úrovni hematopoetické kmenové buňky a jsou charakterizovány nekontrolovanou proliferací leukemických blastů v kostní dřeni, ztrátou schopnosti vyžít a útlakem normální hematopoézy. Jednotlivé typy leukemií se odlišují nejen svými biologickými vlastnostmi, ale i klinickým průběhem, léčbou a prognózou. Nejlepších výsledků je v současnosti dosahováno v léčbě akutní lymfoblastové leukemie dětského věku a akutní promyelocytární leukemie, kde pětileté přežití překročilo hranici 90 %. Na druhém okraji pomyslné škály zůstává akutní myeloidní leukemie starších pacientů (>60–65 let), kde pětileté přežití i při intenzivní léčbě nepřesahuje 15 % (1).

Podle příslušnosti leukemických blastů ke konkrétní vývojové linii hematopoézy se akutní leukemie dělí na myeloidní (AML) a lymfoblastickou (ALL). Leukemie, kde blasty vykazují současně znaky obou vývojových linií, se označují jako leukemie se smíšeným fenotypem (MPAL = mixed phenotype acute leukemia). Vzácně mohou být přítomny dva klony leukemických buněk s různým fenotypem; pak je leukemie označována jako biklonální.

Klinické příznaky

Klinické příznaky, s nimiž pacient vyhledá lékaře, jsou nespecifické a bývají odvozeny od cytopenie či leukemické infiltrace extramedulárních orgánů. Časté jsou únava a snížený fyzický výkon jako projevy anemického syndromu. Drobné kožní krvácení charakteru petechií, snadná tvorba modřin, epistaxe či krvácení z dásní mohou být projevy trombocytopenie. Silnější krvácení je průvodním znakem akutní promyelocytární leukemie, kde limitujícím může být krvácení do plic, zažívacího traktu či CNS. Neutropenie se projevuje rozvojem infekce, v některých případech oportunní. Pozornost musí vzbudit zejména rekurentní infekce, které se objevují znovu po vysazení antibiotické léčby. Leukocytóza nad $50\,000 \times 10^9/l$ může vést k manifestaci syndromu leukostázy, který je příznačný zejména pro leukemii myeloidní. Projevuje se dušností, někdy až respirační insuficiencí, pravidelně i neurologickou symptomatologií (bolestmi hlavy, zmateností, poruchami vizu). Vzácností není leukemická infiltrace kůže, méně častý je nález hyperplastických gingiv na podkladě jejich leukemické infiltrace. Oba tyto extramedulární projevy jsou časté zejména u AML s monocytární komponentou.

Leukemické postižení CNS je častější u ALL. Může být asymptomatické nebo se projevit různorodou topickou neurologickou symptomatologií či příznaky z nitrolební hypertenze (bolest hlavy, nauzea, zvracení, letargie, edém papil). U akutní lymfoblastové leukemie může být přítomna lymfadenopatie i splenomegalie; nález velké splenomegalie budí spíše podezření na blastický zvrát chronické myeloidní leukemie či progresi idiopatické myelofibrózy. Ložisko izolovaného extramedulárního leukemického postižení se označuje jako chlorom.

Diagnostika

Předpokladem úspěšné léčby je včasná diagnostika. Základním krokem ke stanovení diagnózy akutní leukemie je vyšetření **krevního obrazu** se stanovením diferenciálního rozpočtu leukocytů. Při klinickém podezření na hematologické onemocnění či při patologickém nález v krevním obraze (vždy při patologii ve více řadách, např. leukocytóza + anémie) požadujeme vyšetření diferenciálního rozpočtu mikroskopickou metodou (ne pouze v analyzátoru). V krevním obraze je pro diagnózu akutní leukemie příznačná přítomnost blastů a zbytkové populace zralých granulocytů při

chybění středních vývojových linií – tzv. *hiatus leucaemicus*. Celkový počet leukocytů může být jakýkoliv: v naprosté většině případů je přítomna leukocytóza (častěji v řádech desítek než stovek tisíc elementů v μl), celkový počet leukocytů však může být i normální či dokonce snížen. Typicky nacházíme různý stupeň anémie a trombocytopenie. Pro akutní promyelocytární leukemii je v periferní krvi charakteristický nález pancytopenie.

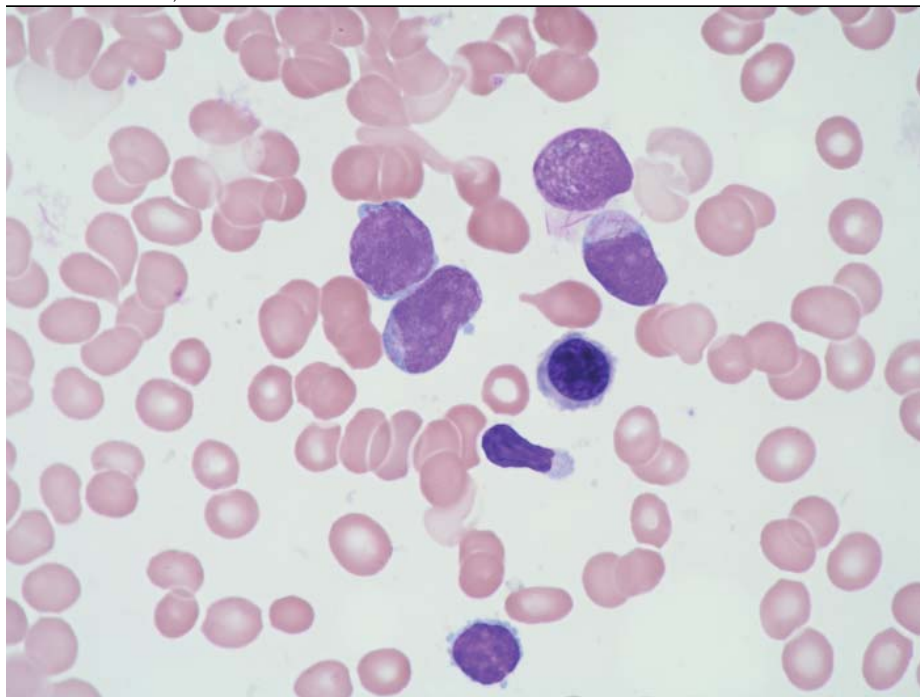
Patologický nález v periferní krvi indikuje podrobné hematologické vyšetření, jehož součástí je vyšetřením **aspirátu kostní dřeně**. Tento se získává z prsní kosti (sternální punkce), alternativou je aspirace ze spina iliaca posterior superior kosti kyčelní. První část aspirátu kostní dřeně se natírá na podložní sklo k cytologickému a cytochemickému vyšetření, další porce se smísí s protisrážlivým médiem a odesílá k imunofenotypizačnímu, cytogenetickému a molekulárně genetickému vyšetření.

■ **Cytologické vyšetření** kostní dřeně provádí obvykle hematolog. Dřeň je zpravidla hypercelulární, minimálně 20 % z jaderných buněk tvoří uniformní populace leukemických blastů. Pro myeloidní blasty je typické kulaté či oválné jádro s velmi jemným (transkripčně aktivním) chromatinem, se zřetelným jedním nebo více jádérky, v bazofilní cytoplazmě bývají přítomna azurofilní granula a tzv. Auerovy tyče, které jsou pro AML patognomonické (obrázek 1). Lymfoidní blasty mají kondenzovanější strukturu chromatinu, jádérka nebývají zřetelná, cytoplazma je nejčastěji málo objemná, agranulární (obrázek 2). Existují i další morfologické formy, např. varianta s objemnou bazofilně se barvící vakuolizovanou cytoplazmou, odpovídající zralé B-ALL Burkittova typu. Pro promyelocytární leukemii je charakteristická přítomnost atypických promyelocytů s hypergranulární cytoplazmou a četnými Auerovými tyčemi, které v některých buňkách tvoří struktury přirovnávané k otýpkám („faggot cells“) (obrázek 3).

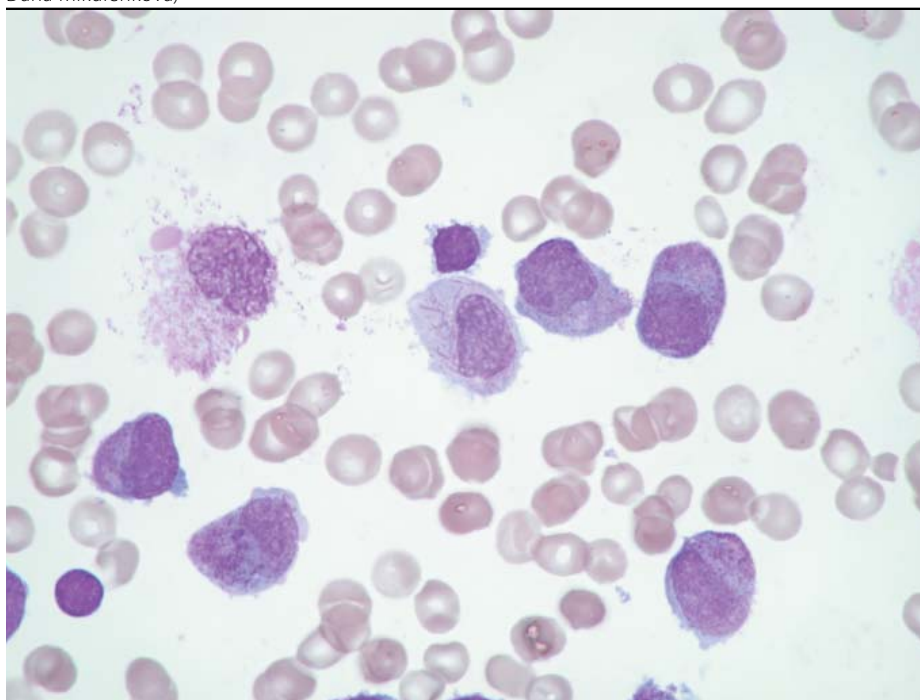
■ **Cytochemické vyšetření** stanoví funkční (enzymatickou) výbavu buněk. Průkaz myeloperoxidázy (MPO) umožní stanovit příslušnost blastů k myeloidní (MPO+) či lymfoidní (MPO-) linii.

■ **Imunofenotypizační vyšetření** metodou průtokové cytometrie slouží k přesnějšímu určení liniové příslušnosti a imunofenotypu leukemické populace. Principem je stanovení přítomnosti konkrétních epitopů v cytoplazmě a na membráně blastů pomocí

Obrázek 1. Akutní myeloidní leukemie, nátěr aspirátu kostní dřeně, panoptické barvení, zvětšení 1000x: v horní polovině tři myeloidní blasty, jeden s vícečetnými Auerovými tyčemi, rozpadající se blast s vícečetnými Auerovými tyčemi, dále dva lymfocyty, jeden erytroblast. (Foto a popis: MUDr. Dana Mikulenková)



Obrázek 2. Akutní promyelocytární leukemie, nátěr aspirátu kostní dřeně, panoptické barvení, zvětšení 1000x: leukemické promyelocyty s hypergranulární cytoplazmou, ve středu obrázku leukemický promyelocyt, tzv. faggot cell (snopce Auerových tyčí), dále dva malé lymfocyty. (Foto a popis: MUDr. Dana Mikulenková)



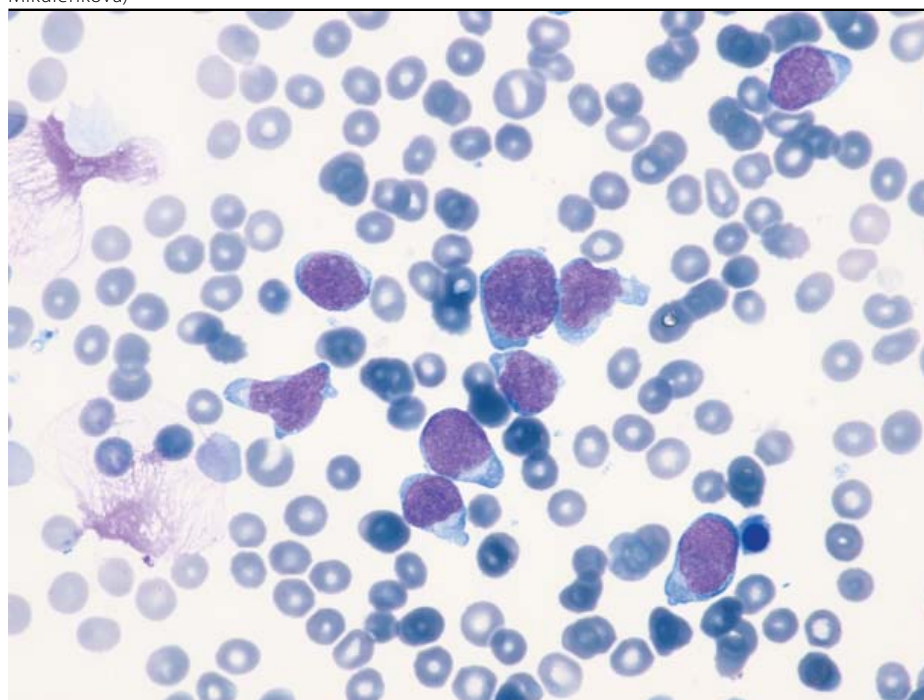
monoklonálních protilátek značených fluorochromy. Podrobný popis specifického leukemického fenotypu (tzv. LAIP = leukemia associated immunophenotype) umožňuje následné sledování minimální reziduální nemoci (viz dále).

■ **Cytogenetické vyšetření** hodnotí početní a strukturální odchylky chromozomů.

Hodnotí se alespoň 20 mitóz. Může být doplněno senzitivnějším screeningem nejčastějších prognosticky relevantních odchylek metodou fluorescenční hybridizace *in situ* (FISH).

■ Metodami **molekulární genetiky** stanovujeme přítomnost prognosticky relevantních fúzních genů a mutací. Některé molekulárně

Obrázek 3. Akutní lymfoblastová leukemie, nátěr periferní krve, panoptické barvení, zvětšení 1000x: pleomorfní lymfoblasty, jeden erytroblast v pravém dolním kvadrantu. (Foto a popis: MUDr. Dana Mikulenková)



genetické cíle mohou být využity ke sledování minimální reziduální nemoci.

Minimální reziduální nemoc

Maligní buňky, které setrvávají v organizmu i po dosažení kompletní hematologické remise a nejsou detekovatelné standardními diagnostickými metodami, jsou označovány za minimální reziduální nemoc (MRN) (2). Její detekce a kvantifikace byla umožněna rozvojem dostatečně citlivých molekulárně genetických a imunofenotypizačních metod. Sledování a kvantifikace MRN odráží dynamiku individuální odpovědi na léčbu a má prognostický význam. Současně představuje parametr, který umožňuje sledovat hloubku remise s citlivostí o několik řádů vyšší, než jakou skýtají standardní diagnostické metody. Nově detekovaná pozitivita MRN po skončení léčby předchází hematologickému relapsu až o několik měsíců. Tím dává prostor k intenzifikaci léčby a často umožňuje předejít hematologickému relapsu (3, 4).

Pro sledování MRN jsou v současnosti vhodné čtyři metody:

- detekce specifického leukemického imunofenotypu (tzv. LAIP) pomocí multiparametrické průtokové cytometrie (aplikovatelné u většiny leukemií);
- kvantifikace transkriptu genů nesoucích mutaci specifickou pro leukemický klon, např. *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1*, popř. kvantifikace genů abnormálně exprimovaných v leukemické

populaci (*WT1*) (aplikovatelné u většiny AML s normálním karyotypem);

- kvantifikace fúzního transkriptu specifického pro leukemický klon (aplikovatelné u AML s translokacemi zahrnujícími geny pro jaderný vazebný faktor, u akutní promyelocytární leukemie (APL), u ALL s fúzí *BCR-ABL*);
- kvantifikace klonálních přestaveb genů pro imunoglobuliny a T-buněčný receptor (aplikovatelné u většiny ALL).

Akutní myeloidní leukemie

AML je nejčastějším typem akutní leukemie u dospělých pacientů. Její **incidence** narůstá s věkem. Zatímco v 50 letech čítá 3,5/100 000 obyvatel, v 70 letech již dosahuje 15/100 000 a v 80 letech dokonce 22/100 000. Medián věku při diagnóze je 65 let. V klinické praxi má zásadní význam rozlišení na **AML vznikající de novo** a na sekundární AML vznikající v terénu chronického onemocnění kostní dřeně, nejčastěji myelodysplastického syndromu (**AML s myelodysplastickými rysy**). Exponenciální růst incidence po 50. roce života je na vrub vyššího výskytu AML s myelodysplastickými rysy. Tyto leukemie se vyznačují vyšším výskytem rizikových změn v karyotypu, což se odráží v horších výsledcích léčby AML starších nemocných. Specifickou kategorií je **postterapeutická AML** (t-AML), která se vyvíjí zpravidla 5–10 let po léčbě alkylačními látkami (cyklofosfamid, busulfan, cisplatina a další) a zářením nebo 1–5 let po léčbě inhibitory topoisomerázy II (etoposid, daunorubicin a další).

Klasifikace AML je velmi složitá. Nejjednodušší je dělení na *de novo* AML a AML s myelodysplastickými rysy. V praxi se paralelně používají dva klasifikační systémy. První představuje konsenzus francouzských, amerických a britských odborníků z roku 1976 (FAB) a je založen na morfologickém a cytochemickém hodnocení blastů. WHO klasifikace zohledňuje kromě morfologie i klinická a imunofenotypizační kritéria a současně i nejnovější poznatky na poli genetiky (5). Zvláštní pozornost zasluhuje skupina AML s rekurentními genetickými abnormalitami, která zahrnuje tři typy AML s nejlepší prognózou: akutní promyelocytární leukemii a AML s *t(8;21)* a *inv(16)* či *t(16;16)*. Zmíněné fúze zasahují geny pro podjednotky jaderného vazebného faktoru (CBF = core binding factor), který je jedním z transkripčních faktorů pro geny hrající klíčovou roli v hematopoéze. Fúze zahrnující gen *MLL* jsou naopak indikátory horší prognózy (6).

Zahájení **léčby** vždy předchází rozhodnutí, zda pacienta budeme léčit s kurativním nebo paliativním záměrem. Zvažujeme jak charakteristiky vlastní leukemie, tak celkový stav pacienta, jeho věk, performance status, komorbiditu a po řádném poučení i jeho osobní preference. U hyperleukocytárních forem (s nebo bez syndromu leukostázy) je léčbě předřazena série leukodeplečních výkonů na separátoru krevních elementů s cílem dosáhnout počtu leukocytů $<50\,000 \times 10^9/l$. Současně je vhodné zahájit farmakologickou cytoredukcí podáním hydroxyurey za prevence syndromu nádorového rozpadu alopurinolem nebo výjimečně i rasburikázou. Kurativní léčba je zahájena indukční chemoterapií, jejímž zlatým standardem je již přes 30 let kombinace antracyklinu a cytarabinu (režim „3+7“). Remise je dosaženo, pokud je diferenciální rozpočet myeloidních prekurzorů v kostní dřeni po reparaci periferního krevního obrazu normální (podíl blastů $<5\%$) a není zachycen leukemický klon. Při neúspěchu indukční léčby je bezprostředně navázáno druhým indukčním cyklem buď identického nebo intenzivnějšího složení – tzv. záchranné protokoly, např. Flá–Ida (fludarabin, idarubicin, cytarabin), HAM (cytarabin, mitoxantron). Po dosažení remise následuje udržovací (konsolidační) léčba, jejíž složení se liší v jednotlivých prognostických skupinách. U pacientů s nízkým rizikem (AML s translokacemi zahrnujícími geny pro jaderný vazebný faktor) jsou indikovány 3–4 cykly vysokodávkovaného cytarabinu. Pacienti s vysokým rizikem (AML s komplexními změnami karyotypu, AML s přestavbou genu *MLL*) jsou po jednom indukčním cyklu směřováni k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových

buněk. Tato by v optimálním případě měla být provedena v remisi onemocnění. Transplantace využívá kombinace vysokodávkované chemoterapie (zpravidla myeloablativní) v rámci přípravného režimu s následnou vlekou, imunologicky podmíněnou reakcí štěpu proti leukemii. U starších pacientů jsou alternativou přípravné režimy s redukovanou intenzitou (tzv. RIC). Podmínkou provedení transplantace je dostupnost sourozeckého či nepříbuzného dárce s dostatečnou shodou v HLA genech. V případě nedostupnosti vhodného dárce lze uvažovat o provedení autologní transplantace, haploidické transplantace či transplantace pupečkové krve. Pacienti s normálním karyotypem bez přítomnosti prognosticky příznivých translokací představují nejpočetnější skupinu *de novo* AML, označovanou jako AML se středním rizikem. Evropská leukemická síť (ELN) tuto skupinu na základě molekulárně genetických charakteristik dále stratifikuje, což v klinické praxi usměrňuje volbu konsolidační léčby s nebo bez alogenní transplantace krvetvorby (tabulka 1) (7).

Léčba relapsu spočívá v podání vysokodávkované chemoterapie a alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk v 2. kompletní remisi, je-li jí dosaženo. Ne všichni pacienti jsou však k takto intenzivní terapii únosní. Zvláště zde je třeba pečlivě a individuálně zvažovat rizika intenzivního postupu a případně doporučit tzv. nejlepší podpůrnou léčbu (8).

Prognóza pacientů s AML se odvíjí od přítomnosti rizikových faktorů (obrázek 4). Remise dosáhne až 80 % pacientů mladších 55–60 let, ve starších věkových skupinách jen asi polovina pacientů. Celkové přežití se u mladších pacientů pohybuje kolem 50 %, u starších maximálně 15 %. Po provedení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk přežívá po třech letech 40–60 % pacientů.

Prognóza starších pacientů je i v případě, že jsou schopni podstoupit intenzivní chemoterapii, špatná. Léčba se v těchto případech omezuje na paliativní nebo symptomatický přístup, který je velmi vhodný zejména u vzácnějších případů tzv. doutnajících leukemií, u nichž nemá leukemický klon výraznou proliferační aktivitu. Cílem léčby v hematologických centrech může být účast v probíhajících klinických studiích. Příkladem může být léčba hypometylačními látkami (decitaibin, azacytidin) u pacientů s AML s myelodysplastickým rysy a počtem blastů v kostní dřeni <30 %, kde může být dosaženo i několik měsíců trvající remise (9). Paliativní terapie sestává z nízkých dávek cytarabinu, cytoredukční léčby hydroxyureou a komplexní podpůrné péče.

Tabulka 1. Rizikové skupiny AML podle cytogenetických a molekulárně genetických charakteristik (dle Evropské leukemické sítě, ELN)

riziko	cytogenetická charakteristika	molekulárně genetická charakteristika
nízké	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1;q22) nebo t(16;16) normální karyotyp normální karyotyp	RUNX1–RUNX1T1 CBFB–MYH11 NPM1 mutovaný bez přítomnosti FLT3 -ITD CEBPA mutovaný
střední – I	normální karyotyp normální karyotyp normální karyotyp	NPM1 mutovaný s přítomností FLT3 -ITD NPM1 nemutovaný bez přítomnosti FLT3 -ITD NPM1 nemutovaný bez přítomnosti FLT3 -ITD
střední – II	t(9;11)(p22;q23) jiné cytogenetické změny	MLLT3–MLL
vysoké	inv(3)(q21;q26.2) nebo t(3;3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) translokace zahrnující lokus 11q23 –5 nebo del(5q); –7; abnormality 17p komplexní změny karyotypu	RPN1–EVI1 DEK–NUP214 fúzní gen zahrnující MLL

Akutní promyelocytární leukemie

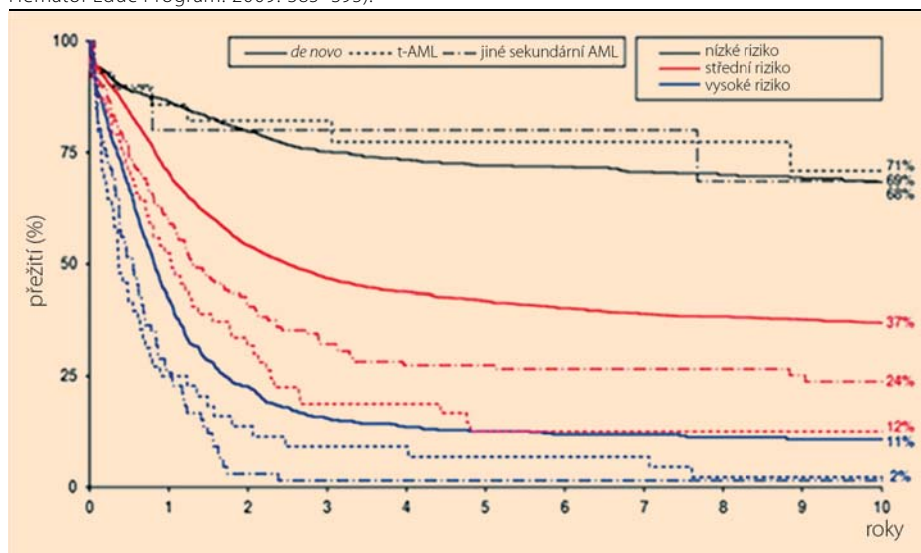
APL je jednou z forem AML, vyznačuje se však odlišným klinickým průběhem i prognózou. Jedná se o urgentní stav v hematologii, u nějž prodlení v diagnóze a zahájení léčby může mít pro pacienta fatální následky, byť prognóza je jinak velmi dobrá. Podezření na APL musí vzbudit každý nález pancytopenie doprovázený klinickým nálezem krvácivých projevů či laboratorními známkami syndromu diseminované intravaskulární koagulace (DIC). Takový pacient musí být neprodleně (tzn. týž den) referován k hematologickému vyšetření s vyšetřením aspirátu kostní dřeni. Pátráme po atypických promyelocytech. Diagnózu potvrdí molekulárně genetické vyšetření průkazem fúzního genu *PML–RARα*, který je důsledkem chromozomové translokace t(15;17) (10). Translokaci lze prokázat i metodou FISH.

V indukční **léčbě** APL se užívá kombinace retinoidů (all-trans-retinové kyseliny, ATRA) a ida-

rubicinu. V prvních dnech terapie má zásadní význam zvládnutí rozvinutého syndromu DIC a prevence závažného krvácení. Indikováno je podání většího množství trombonáplavů s cílem udržet počet trombocytů >30x10⁹/l, substituční léčba konsumpční koagulopatie pomocí čerstvé zmražené plazmy, event. antitrombinu a fibrinogenu. Remise lze dosáhnout pouze diferenciacními látkami bez chemoterapie; v současnosti probíhají studie s kombinovaným podáváním ATRA a oxidu arsenitého. V léčbě relapsu APL má místo oxid arsenitý a autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk ve 2. kompletní remisi.

Průběh léčby pomocí diferenciacních látek může být komplikován rozvojem tzv. diferenciacního (též ATRA) syndromu, projevujícího se nejčastěji dušností, horečkou, plicními infiltráty, pleurálními výpotky, retencí tekutin a poklesem krevního tlaku. Léčba spočívá v přerušení podávání diferenciacních látek a ordinaci dexametazonu.

Obrázek 4. Celkové přežití *de novo* AML, postterapeutické AML a ostatních sekundárních AML ve věku 16–59 let podle cytogenetických rizikových skupin (citováno podle: Grimwade D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 385–395).



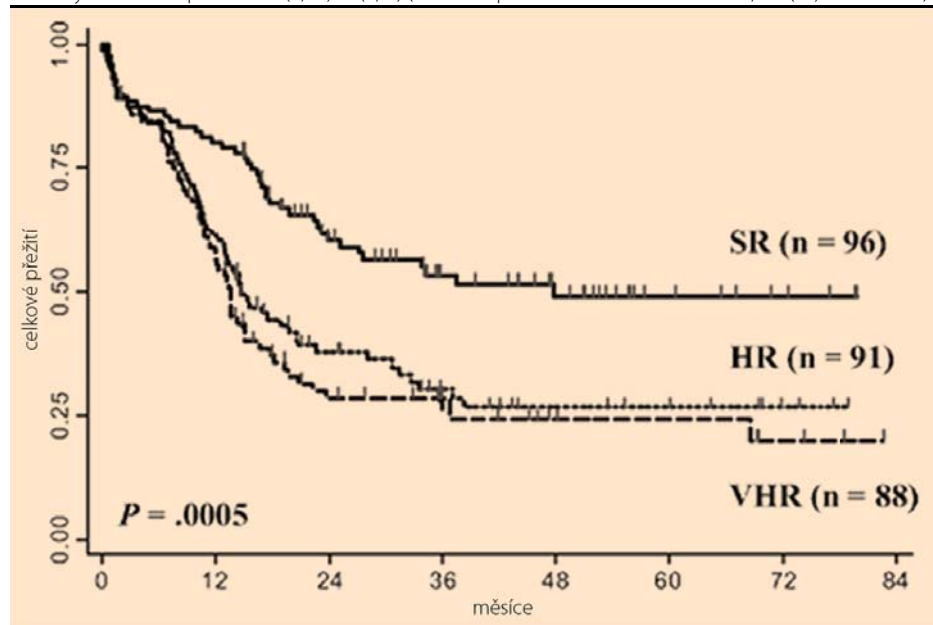
Prognóza pacientů s APL je dobrá. Současnými protokoly je dosahováno celkového přežití 80–90 % (11). Za rizikové faktory je označována leukocytóza $>10\,000 \times 10^9/l$ a trombocytopenie $<40\,000 \times 10^9/l$. Ztráty na životech v úvodu léčby jsou zapříčiněny nezvladatelným krvácením (plíce, CNS) před stanovením diagnózy nebo krátce po zahájení léčby. Cílem léčby je dosažení negativity MRN monitorované kvantitativní detekcí transkriptu *PML-RAR α* . Tého tzv. molekulární remise dosahuje za použití současných protokolů po absolvování indukčního a tří konsolidačních cyklů kombinované léčby (chemoterapie + ATRA) 95 % pacientů. K většině relapsů APL dochází v průběhu 3 let od skončení léčby. Monitorace MRN umožňuje časné zahájení záchranné léčby, a tím předejít hematologickému relapsu se všemi jeho komplikacemi.

Akutní lymfoblastová leukemie

ALL je nejčastějším nádorovým onemocněním dětského věku (vrchol incidence mezi 2. a 5. rokem věku), v dospělosti představuje jen 20 % akutních leukemií. **Incidence** u dospělých pacientů čítá 1,6/100 000 obyvatel, není popisován exponenciální nárůst nových případů u starších nemocných jako u AML. Prognosticky se ALL dětského a dospělého věku zásadně liší: zatímco u pediatrických pacientů docílí remise >95 % a celkově přežívá 90 % pacientů, v dospělosti je míra remise jen 60–85 % a celkové přežití nedosahuje 50 %. Jednou z příčin je častější výskyt vysoce rizikových ALL u dospělých pacientů, zejména B-ALL s pozitivitou filadelfského (Ph) chromozomu, která je u dětí vzácná.

WHO **klasifikace** dělí ALL podle příslušnosti k B či T vývojové linii lymfoblastů. Ve skupině B-ALL dále rozlišuje skupinu s rekurentními genetickými abnormalitami, z nichž se v dospělém věku nejčastěji vyskytují t(9;22) (filadelfský chromozom), již odpovídá přítomnost fúzního genu *BCR-ABL*, a t(4;11) s odpovídajícím fúzním genem *MLL-AF4*. Obě abnormality jsou prognosticky nepříznivé (obrázek 5).

Obrázek 5. Celkové přežití podle rizikových skupin: SR = standardní riziko: pacienti s common-B ALL a leukocytózou $<30 \times 10^9/l$ nebo thymickou-T ALL a leukocytózou $<100 \times 10^9/l$; HR = vysoké riziko; VHR = velmi vysoké riziko: pacienti s t(9;22) a t(4;11) (citováno podle: Bassan R. Blood. 2009; 113(18): 4153–4162).



Léčba ALL je po vzoru pediatrických protokolů složena z prefáze a dvou indukčních cyklů. Prefázi tvoří kortikosteroidy, někdy v kombinaci s nízkými dávkami cyklofosfamid. Umožňuje redukci nádorové hmoty před zahájením intenzivní chemoterapie, definuje příznivou prognostickou skupinu pacientů dobře odpovídajících na léčbu prednisonem a poskytuje čas na provedení řady specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika (tabulka 2). Základními stavebními kameny prvního indukčního cyklu jsou vinkristin, prednison a antracyklinové chemoterapeutikum, které bývají doplněny asparaginázou a cyklofosfamidem. Klasická asparagináza je s výhodou nahrazována pegylovanou formou pro delší účinnost i menší výskyt alergických reakcí. Intenzivní první indukční cyklus nese vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, a vyžaduje proto účinnou podpůrnou léčbu. Antiinfekční léčba může být doplněna konkomitantní stimulací granulopoézy růstovými faktory. Druhý indukční cyklus kombinuje cyklofosfamid, cytarabin

a merkaptopurin. U pacientů, kteří nedosáhli remise, bývá nahrazen intenzivnějším protokolem. Paralelně probíhá profylaktická terapie centrálního nervového systému (intratékální chemoterapie, radioterapie nebo kombinace obou metod) (12).

Standardem konsolidační léčby je 6 až 8 chemoterapeutických cyklů, které kombinují podání vysokodávkovaného metotrexátu, cytarabinu a asparaginázy. Jeden či dva konsolidační cykly kopírují schéma indukčních bloků (tzv. reindukce). U rizikových skupin ALL je součástí konsolidační léčby transplantace krvetvorných kmenových buněk. Po skončení konsolidační léčby následuje zpravidla dva roky trvající perorální udržovací terapie sestávající z denního podávání merkaptopurinu a týdenního podávání metotrexátu. Udržovací léčba je dle některých protokolů periodicky intenzifikována podáním vincristinu či prednisonu.

Součástí moderních léčebných protokolů je intenzifikace léčby podle průběhu minimální reziduální nemoci. Podmínkou je identifikace dostatečně senzitivního molekulárně genetického cíle. Citlivost metod monitorujících specifické klonální přestavby genů pro imunoglobuliny a T-buněčný receptor dosahuje až 10^{-5} (1 buňka ze 100 000).

V léčbě ALL s filadelfským chromozomem (Ph+ ALL) se historicky při léčbě samotnou chemoterapií dosahovalo celkového přežití <20 %, začleněním alogenní transplantace krvetvorby se přežití zvýšilo na 30 %. K zásadní změně v prognóze pacientů s Ph+ ALL došlo v éře cílené léčby pomocí inhibitorů tyrozinových

Tabulka 2. Rizikové skupiny ALL (dle Německé studijní skupiny pro ALL dospělých GMALL)

riziko	B-ALL	T-ALL
standardní	remise po I. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $<30 \times 10^9/l$ common-B fenotyp (CD10+) nepřítomnost t(4;11)/ <i>MLL-AF4</i> nepřítomnost t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i>	thymická T-ALL
vysoké	remise až po II. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $>30 \times 10^9/l$ pro-B fenotyp, event. t(4;11)/ <i>MLL-AF4</i> nepřítomnost t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i>	časná (early) T-ALL zralá (mature) T-ALL
velmi vysoké	t(9;22)/ <i>BCR-ABL</i>	

kináz (TKI). Prvním TKI v klinické praxi byl imatinib (Glivec®), jehož zařazení do kombinované léčby spolu s chemoterapií vedlo k navýšení kompletních remisí ze 75 % na 90 %. V případě rezistence na imatinib lze s úspěchem použít TKI druhé generace dasatinib (Sprycel®), který má navíc výhodu velmi dobrého průniku do CNS. Procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo na 50 % a významně stoupl podíl pacientů, kteří podstoupili transplantaci. Léčba imatinibem s konkomitantní chemoterapií a následnou alogenní transplantací krvetvorby je nyní standardem léčby Ph+ ALL dospělých (13). Přetrvávající pozitivita transkriptu *BCR-ABL* je důvodem k pokračování léčby pomocí TKI po transplantaci.

Prognóza pacientů s ALL je silně závislá na věku. Ve skupině mladých dospělých do 30 let je celkové přežití až 60 %, ve skupině 30–60 let klesá na 40–50 %, u pacientů starších 60 let je jen 15 %. Prognóza relabujícího onemocnění je velmi špatná. V budoucnosti lze očekávat zlepšení výsledků v důsledku individualizovaného terapeutického postupu podle věku, fenotypických vlastností a monitorování minimální reziduální nemoci.

Perspektivy léčby

Trendem v léčbě akutních leukemií je individualizovaná a cílená léčba. V tomto kontextu je třeba opět připomenout koncept sledování MRN, který umožňuje upravovat intenzitu léčby podle individuální odpovědi pacienta, nikoliv jen podle vstupních parametrů (cytogenetika, molekulárně genetický profil). Principem cílené léčby je ovlivnění konkrétního patologického změněného funkčního procesu v leukemických buňkách, a tím předejití či zmírnění toxicity systémové chemoterapie. Prvními úspěšnými léky, které principiálně změnila léčebné přístupy

k nemocným s leukemiemi a staly se již součástí léčebných protokolů, jsou retinoidy (ATRA) v léčbě APL, inhibitory tyrozinových kináz (imatinib, dasatinib, nilotinib) v léčbě Ph+ ALL a monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab) u zralých B-ALL. V klinických studiích se v současnosti zkouší řada dalších molekul. Patří k nim blinatumomab, bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19/CD3 zprostředkovávající vazbu mezi CD19 antigenem B-prekurzorových buněk a CD3 molekulou cytotoxického T-lymfocyty, jež je příslibem v terapii B-ALL, či nový nukleozidový analog nelarabin v léčbě T-ALL. V terapii AML se zkouší řada nových léků, např. midostaurin (inhibitor kinázy *FLT3*), clofarabin (nukleozidový analog), gentuzumab ozogamicin (monoklonální protilátka anti-CD33 konjugovaná s cytotoxickým antibiotikem ze skupiny calicheamicinů). Dosavadní průběh studií s těmito léky u AML je spíše zklamáním. Vědecký výzkum se proto zaměřuje na podrobný popis mutací v leukemickém klonu na celogenomové či celotranskriptomové úrovni široké škály vytipovaných genů, který umožní přesnější prognostickou stratifikaci v intencích individualizované léčby. Stále reálnější se stává možnost imunoterapie leukemií s využitím *ex vivo* genových manipulací.

Literatura

1. Buchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Muller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: A study by the German acute myeloid leukemia cooperative group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1): 61–69.
2. Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemia: Methodologic advances and clinical significance. *Blood*. 1995 Mar 15; 85(6): 1416–1434.
3. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006 Feb 1; 107(3): 1116–1123.

4. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A, Del Principe MI, Fraboni D, Panetta P, et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Sep 30; 116(13): 2295–2303.
5. Vardiman JW. The world health organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact*. 2010 Mar 19; 184(1–2): 16–20.
6. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012 Jan; 87(1): 89–99.
7. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21; 115(3): 453–474.
8. Ofran Y, Rowe JM. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia: What is new? *Curr Opin Hematol*. 2012 Mar; 19(2): 89–94.
9. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. 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 Feb 1; 28(4): 562–569.
10. Schwarz J, Kačírková P, Marková J, Mikulenkova D, Marinov I, Ballingová I, et al. Urgentní stav v hematologii: akutní promyelocytární leukémie – principy diagnostiky. *Vnitř Lék*. 2008 Jul-Aug; 54(7–8): 728–744.
11. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009 Feb 26; 113(9): 1875–1891.
12. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 10; 29(5): 532–543.
13. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant LJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood*. 2009 May 7; 113(19): 4489–4496.

Článek přijat redakci: 29. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2012

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
cyril.salek@uhkt.cz