

AKUTNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

Samo Zver

Povzetek. Akutna mieloična levkemija (AML) je klonska bolezen, pri kateri nastane okvara na ravni multipotentne krvotvorne matične celice. Klinična slika ob nastopu bolezni je posledica anemije, motenj hemostaze in imunske pomanjkljivosti, praviloma zaradi hude nevtropenije. Diagnozo postavimo s citološko preiskavo kostnega mozga. Zaradi opredelitve, ocene stopnje tveganja in poteka bolezni ter kasnejšega, posameznemu bolniku prilagojenega zdravljenja pa sočasno določimo še imunofenotip levkemičnih celic in naredimo citogenetske in molekularnogenetske preiskave. Praviloma zdravimo s ponavljajočimi se ciklusi intenzivne kemoterapije, ki vključujejo antraciklinske citostatike. Zdravljenje lahko nadaljujemo/zaključimo z avtologno ali alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC). Del bolnikov je mogoče povsem pozdraviti.

UVOD

Akutna mieloična levkemija (AML) je raznolika klonska bolezen. Gre za okvaro na ravni mieloične multipotentne celice. Ključni bolezenski dogodek je novonastala somatska mutacija, ki ji nato sledi nenadzorovana proliferacija multipotentne krvotvorne matične celice. Vse levkemične celice so zato potomke ene same maligno spremenjene celice. Levkemične celice ohranijo sposobnost delitve, izgubijo pa sposobnost dozorevanja. Zato se nezrele levkemične celice kopičijo v kostnem mozgu, periferni krvi in včasih tudi v raznih organih v telesu. Pri številnih podvrstah akutnih levkemij mutacija vključuje recipročne kromosomske translokacije, katerih posledica je nov, fuzijski gen. Kromosomske translokacije večinoma vključujejo gene, ki so pomembni za dozorevanje in diferenciacijo hematopoetičnih matičnih celic.

V osnovi lahko razlikujemo mutacije, ki okvarijo diferenciacijo celic, in tiste, ki stimulirajo proliferacijo celic. Med prvimi so npr. t(8;21): AML-1 ETO, t(15;17): PML-RAR alfa, inv (16): CBF β -MYH 11, točkovne mutacije CBF, CEBPA, antigen WT-1, pri drugih pa so pogoste mutacije protoonkogenov FLT3, RAS, c-KIT, NPM1, BAALC ...

EPIDEMIOLOGIJA AKUTNE MIEOLOIČNE LEVKEMIJE

Z incidenco 3–3,5/100.000 prebivalcev letno je ANL najpogostejša akutna levkemija pri odraslih. Incidenca se veča s starostjo in je v starosti 90 let 35/100.000 prebivalcev letno. Redko, v 15–20 % vseh primerov, se pojavi pri otrocih oziroma mladostnikih, mlajših od 15 let. Mediana starost ob diagnozi je 67 let.

ETIOLOGIJA AKUTNE MIEOLOIČNE LEVKEMIJE

Pri večini bolnikov ni mogoče ugotoviti vzročne povezave med AML in morebitnim sprožilnim dejavnikom. Če se AML pojavi kot posledica zdravljenja poprejšnje rakave krvne bolezni (mielodisplastični sindromi, mieloproliferativne bolezni, aplastična anemija, limfoproliferativne bolezni) ali pa kakšne druge rakave bolezni, potem govorimo o sekundarni AML. Ta pogosteje nastane 4–7 let po zaključenem zdravljenju rakave bolezni. Tvegana sta predvsem izpostavljenost ionizirajočim sevanjem in zdravljenje z nekaterimi citostatiki, predvsem iz skupine alkilirajočih zdravil (ciklofosamid, melfalan, klorambucil). Velikost tveganja sovpada s količino prejetih citostatikov. Sekundarne AML so lahko tudi kasen zaplet zdravljenja z alogensko ali avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Med ostalimi dejavniki omenjajo še izpostavljenost benzenu, tudi kajenje in nekatere viruse (humani T-limfotropni virus tip I; HTLV-I povezujejo s T-celično ALL), vključujoč virus HIV.

AL lahko spremlja prirojene kromosomske nepravilnosti. Dvajsetkrat pogostejša je pri otrocih z Downovim sindromom, vidimo pa jo tudi pri osebah z Klinefelterjevimi in Fanconijevimi sindromom ter ataksijo telangiektazijo. AL so pogostejše v nekaterih družinah, tudi pri enojajčnih dvojčkih, če le zbolijo eden od njiju. Bolezen se pojavi pri drugem dvojčku navadno približno leto dni zatem, ko je zbolel prvi. Menijo, da imajo dedni dejavniki nekaj – sicer še ne pojasnjene – pomena predvsem pri otrocih in mlajših odraslih, pri odraslih menda ne.

SIMPTOMI IN ZNAKI AKUTNE MIEOLOIČNE LEVKEMIJE

Nenadne, hitro nastale klinične težave so pravilo in le redko je mogoče z anamnezo odkriti težave, ki bi bile starejše kot mesec dni. Značilni so simptomi anemije, kot so oslabelelost, napredujoča nemoč in slabša fizična zmogljivost, težka sapa ob naporu, nato pa tudi že v mirovanju, vrtoglavica z ortostatizmi in palpitacije. Na koži telesa in vidnih sluznicah so vidne krvavitve, ki so posledica trombocitopenije. Najpogosteje gre za petehije ali sufuzije, lahko pa tudi za obsežne ekhimoze. Bolniki lahko krvavijo iz sluznic dihal ali prebavil in v očesno ozadje. Pri ženskah v rodnem obdobju je lahko prvi znak krvavitve ob mesečnem perilu, ki se ne ustavi. Skrajnost je sindrom DIK (diseminirana intravaskularna koagulacija), ki skoraj vedno spremlja poseben podtip AML, akutno promielocitno levkemijo (APL). Hemostaza je pogosto okvarjena tudi v primerih velikega števila levkocitov v periferni krvi. Zaradi levkopenije je lahko prva težava okužba, najpogosteje pljučnica, neredko pa kar septično šokovno stanje. Značilni so visoka telesna tempe-

ratura z mrzlicami, potenjem, slabim počutjem, oligurijo. Izvor okužbe so najpogosteje spodnja dihala, ustna votlina, perianalno področje in koža.

S kliničnim pregledom lahko odkrijemo bledico kože in vidnih sluznic in že opisane krvavitve. Pri podvrstah AML (monoblastne levkemije) včasih vidimo nabrekle, hipertrofirane dlesni in podkožne svetlo rožnate levkemične infiltrate (*leukemia cutis*). Dispnja ni nujno znak okužbe, pač pa lahko spremlja levkostazo. Bolnik je hipoksemičen, lahko tudi zmeden, z motenim, meglenim vidom zaradi krvavitev na očesnem ozadju, na pregledni sliki pljuč pa so vidna številna zasenčenja. Značilen je tudi izvid pregleda očesnega ozadja, kjer izstopa nabreklo, »klobasasto« spreminjeno žilje. S kliničnim pregledom odkrijemo zvečana jetra oz. vranico v 20 % oz. 24 %. Ob ugotovitvi bolezni ima lahko zvečane bezgavke 15 % bolnikov z AML. Infiltracija osrednjega živčevja z levkemičnimi celicami je ob postavitvi diagnoze AML redka, razen pri monoblastnih oblikah AML. Pogosto mesto ekstramedularnega levkemičnega infiltrata so tudi testisi; zato jih je nujno tudi pregledati!

Redko se AML pokaže kot solidna tumorska tvorba kjer koli v telesu zunaj kostnega mozga, na primer v podkožju, prebavilih pa tudi v srčni mišici. Takšen tumor imenujemo klorom oziroma granulocitni sarkom.

DIAGNOSTIKA AKUTNE MIEOLOIČNE LEVKEMIJE

Prva in večinoma tudi ključna preiskava je pregled krvne slike, vključujoč razmaz periferne krvi. V krvni sliki je zelo pogosto zvečano število levkocitov, ki pa je lahko tudi normalno ali celo zmanjšano (Slika 1). V diferencialni krvni sliki blastne celice niso nujne (alevkemična levkemija), vedno pa so v kostnem mozgu. Praviloma je vidna normocitna ali makrocitna anemija, navadno hude stopnje, in pomembna trombocitopenija. Neredko v testih hemostaze odkrijemo sindrom diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Sindrom DIK vedno spremlja posebno podvrsto levkemije, akutno promielocitno levkemijo (APL), pogost pa je tudi ob sočasnem septičnem dogajanju. V biokemijskih izvidih sta zaradi hitrega presnovnega obrata blastnih celic zvišani vrednosti encima laktatna dehidrogenaza (LDH) in sečne kisline. Pri elektrolitih v krvi najpogosteje vidimo hipokaliemijo in hipofosfatemijo. Bolniki, ki imajo veliko levkemičnih celic v periferni krvi, imajo lahko zaradi razpada celic po odvzemu krvi lažno hiperkaliemijo ali pa – nasprotno – lažno hipokaliemijo, če po odvzemu krvi pride do privzema kalija s strani levkemičnih celic. Napako odkrijemo, če določimo vrednost kalija v vzorcu plazme. Hipoglikemija je lahko posledica porabe glukoze s strani blastnih celic.

Vzorec: EDTA

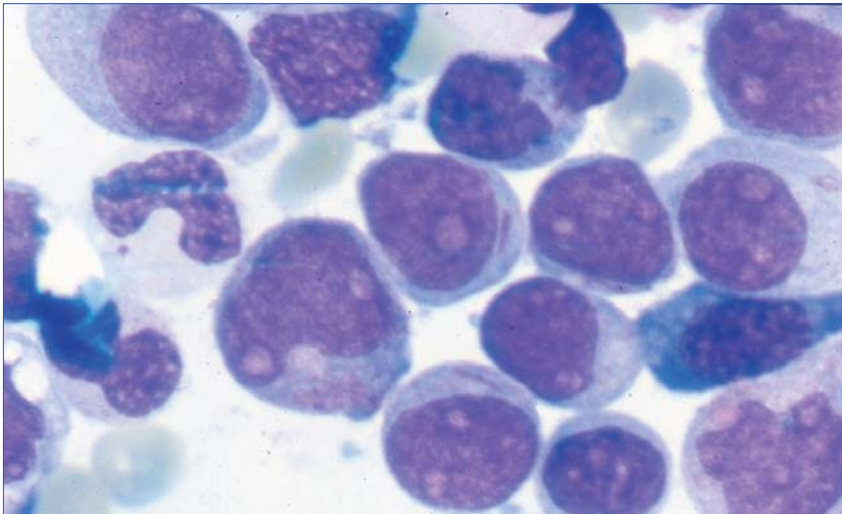
Krvna slika (analizator)			
Preiskava		Izsledek	Ref. vr.
Levkocitna krvna slika			
Levkociti [10 ⁹ /L]	H	54.11	3.7 - 9.5
Nevtrofilci [10 ⁹ /L]		3.17	1.5 - 7.4
Limfociti [10 ⁹ /L]	H	17.7	1.1 - 3.5
Monociti [10 ⁹ /L]	H	33.1	0.21 - 0.92
Eozinofilci [10 ⁹ /L]		0.03	0.02 - 0.67
Bazofilci [10 ⁹ /L]		0.12	0.00 - 0.13
Nezreli granulociti [10 ⁹ /L]		0.51	
Eritroblasti [10 ⁹ /L]		0.60	
Nevtrofilci [%]		5.9	
Limfociti [%]		31.7	
Monociti [%]		61.2	
Eozinofilci [%]		0.1	
Bazofilci [%]		0.2	
Nezreli granulociti [%]		0.9	
Eritroblasti [%]		1.1	
Eritrocitna krvna slika			
Hemoglobin [g/L]	L	97	133 - 167
Hematokrit [f]	L	0.300	0.39 - 0.50
Eritrociti [10 ¹² /L]	L	2.95	4.32 - 5.66
PVE [fL]	H	101.7	82 - 92
PHE [pg]	H	32.9	27.3 - 32.6
PKHE [g/l]		323	316 - 349
KWE [%]	H	16.5	9.9 - 15.5
Trombocitna krvna slika			
Trombociti [10 ⁹ /L]	L	66	157 - 384
VST [%]		0.06	
PVT [fL]		9.6	6.5 - 11.6
KWT		9.7	

Diferencialna krvna slika	
Preiskava	Izsledek
blasti [%]	53
promielociti [%]	1
mielociti [%]	2
metamielociti [%]	0
paličasti nevtrofilci [%]	1
segmentirani nevtrofilci [%]	12
eozinofilci [%]	0
bazofilci [%]	0
limfociti [%]	20
promonociti [%]	0
monociti [%]	11
plazmatke [%]	0
eritroblasti [Št/100 Lkcj]	3
mikromegakariociti [Št/100 Lkcj]	
Absolutne vrednosti (mikroskop)	
nezreli granulociti [10 ⁹ /L]	1.62
nevtrofilci [10 ⁹ /L]	7.03
eozinofilci [10 ⁹ /L]	0.00
limfociti [10 ⁹ /L]	10.82
monociti [10 ⁹ /L]	5.95

Slika 1. Primer krvne slike pri akutni mieločni levkemiji.

Diagnozo AML potrdimo s citološko preiskavo/pregledom kostnega mozga. Ta je praviloma hipercelularen in tlakovan z levkemičnimi blastnimi celicami. Za diagnozo AML mora biti delež infiltracije z blastnimi celicami v kostnem mozgu večji od 20 %. V citoplazmi mieloblastov lahko vidimo Auerjeve paličice (Slika 2). To je skupek azurofilnih zrnč v lizosomih mieloblastov, ki so specifični za AML. Zaradi enakomerne infiltracije kostnega mozga z blastnimi celicami biopsija kostnega mozga ni potrebna. Opravimo jo, samo če

je punkcija kostnega mozga suha. Diagnostiko nadgradimo z določitvijo celičnih imunoloških označevalcev na površini in v citoplazmi levkemičnih celic in s citogenetsko oziroma molekularnogenetsko preiskavo. Pod pojmom citogenetika razumemo določitev kariotipa, kot tudi ciljano iskanje znanih kromosomskih preureditev z metodo fluorescenčne *in-situ*-hibridizacije (FISH). Tudi z molekularnogenetskimi preiskavami ciljano iščemo najpogostejše znane preureditve/mutacije genov. Citogenetika in molekularna genetika pa imata poleg diagnostike še izjemno pomembno vlogo pri razvrstitvi bolezni, ki je temelj za izbiro vsakemu bolniku posebej prilagojenega zdravljenja.



Slika 2. Levkemične blastne celice mieloične vrste z Auerjevimi paličicami v citoplazmi.

RAZVRSTITEV AKUTNIH MIELOIČNIH LEVKEMIJ

V preteklosti je razvrstitev AML temeljila na **morfoloških in citokemijskih** značilnostih levkemičnih celic. Razvrstitev je uvedla skupina francoskih, ameriških in britanskih hematologov in jo zato poznamo kot *Klasifikacijo FAB*. Razvrstitev je bila v uporabi več kot 35 let. Podtipi AML so razvrščeni v skupine od M0-M7 (Tabela 1). Morfološka razvrstitev je z uporabo imunoloških metod, citogenetike in molekularne genetike postala neustrezna, saj ne upošteva napovedi poteka in zdravljenja bolezni. Zato uporabljamo razvrstitev malignih krvnih bolezni, kamor sodijo tudi AML, *Svetovne zdravstvene organizacije* (SZO), nastalo leta 1997 (revizija razvrstitve, ki je trenutno v veljavi, je iz leta 2008). Bistveno je, da ta temelji na določitvi

imunoloških označevalcev levkemičnih celic (imunofenotip) in na njihovih citogenetskih oziroma molekularnogenetskih nepravilnostih (Tabela 2). Pričakujemo, da bodo razvrstitve akutnih levkemij temeljile na rezultatih molekularnogenetskih preiskav, vključujoč mikro mreže RNK in DNK.

Tabela 1. Morfološka FAB (francosko-ameriško-britanska) razvrstitev akutnih levkemij. AML – akutna mieloična levkemija.

M0: slabo diferencirana AML
M1: mieloblastna levkemija brez dozorevanja
M2: mieloblastna levkemija z dozorevanjem
M3: hipergranularna promielocitna levkemija
M3v: mikrogranularna varianta promielocitne levkemije
M4: mielomonocitna levkemija
M5a: monoblastna levkemija-slabo diferencirana
M5b: monoblastna levkemija-diferencirana
M6: eritrolevkemija
M7: megakarioblastna levkemija

Tabela 2. Razvrstitev akutnih mieloičnih levkemij Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2008. AML – akutna mieloična levkemija

AML z značilnimi ponavljajočimi se citogenetskimi translokacijami in nastalimi onkogeni

- t(8;21): RUNX1-RUNX1T1
- t(15;17): PML/RAR α
- inv16: CBF β /MYH11
- t(9;11): MLLT3-MLL
- t(6;9): DEK-NUP214
- inv3 ali t(3;3): RPN1-EV11
- megakarioblastna AML t(1;22): RBM15-MKL1
- AML z mutacijo NPM1
- AML z mutacijo CEBPA

AML z mielodisplazijo povezanimi spremembami

AML zaradi predhodnega zdravljenja

AML, ki ni drugače opredeljena, razvrščena z imunološko in morfološko metodo

- AML z minimalno diferenciacijo
- AML brez dozorevanja
- AML z dozorevanjem
- Akutna mielomonocitna levkemija
- Akutna monoblastna/monocitna levkemija
- Akutna eritrolevkemija
- Akutna megakarioblastna levkemija
- Akutna bazofilna levkemija
- Akutna panmieloza z mielofibrozo

Mieločni sarkom

Mieloična novotvorba v povezavi z Downovim sindromom

Akutne levkemije več celičnih linij

Določitev celičnih imunoloških označevalcev

Določitev celičnih imunoloških označevalcev na površini in v citoplazmi levkemičnih celic s pretočnim citometrom je ključna preiskava za takojšnjo opredelitev podvrste AML. Izvid je na voljo v nekaj urah, najpogosteje pa uporabimo vzorec, dobljen iz kostnega mozga. Če je število levkemičnih celic veliko tudi v periferni krvi, zadošča tudi vzorec periferne krvi. Da lahko govorimo o »pozitivnem celičnem imunološkem označevalcu«, ga moramo najti na vsaj 20 % vseh pregledanih celic.

Mieloblaste označujeta antigena CD13 in CD33 na njihovih membranah (Tabela 3). Imunološki označevalci, ki so pogosto na mieloblastih, so še CD9, CD11b, CD14, CD15, CD34, mieloperoksidaza (MPO) in CD117. Izraženost nekaterih označevalcev se včasih ujema z morfološko podvrsto AML (npr. glikoforin A in eritrolevkemija). Mieloblasti imajo lahko na površini poleg mieloičnih tudi celične imunološke označevalce, značilne za limfatično vrsto, kot so CD2, CD5, CD7, CD10 in CD19.

Tabela 3. Osnovni imunofenotip levkemičnih celic pri akutni mieloični in akutni limfatični levkemiji. AML - akutna mieloična levkemija; ALL - akutna limfatična levkemija; c - citoplazemski

Mieloblasti	anti-MPO; CD13; CD33; CDw65; CD117
Limfoblasti, usmerjeni v B-celično vrsto	CD19; cCD22; CD79a; CD10
Limfoblasti, usmerjeni v T-celično vrsto	cCD3; CD2; CD7

Imunofenotipa levkemičnih celic ni mogoče natančno opredeliti v približno 5 %, saj imajo levkemični blasti označevalce tako za mieloično kot tudi za limfatično celično vrsto. Včasih pa celice AL vključujejo dve povsem različni in med seboj jasno ločljivi celični populaciji. To lahko vidimo pri 7 % primerov AL. Takrat govorimo o bifenotipski AL, kar lahko pomeni tudi drugačen izid zdravljenja.

Klonalne citogenetske nepravilnosti

Odkrijemo jih pri večini bolnikov z AML in na njihovi osnovi temelji tudi razvrstitev SZO (Tabela 2). Nekatere med njimi, kot so t(8;21); t(15;17) in inv (16), praviloma pomenijo ugoden potek in izid zdravljenja bolezni. Nekatere druge pogostejše citogenetske nepravilnosti, kot sta delecija dela (dolge ročice) kromosomov 5 ali 7 (del(5q); del(7q)), ki se vsaka posebej pojavljata pri več kot 10 % bolnikov z AML, kompleksne kromosomske nepravilnosti (kar pomeni sočasen pojav več kot treh kromosomskih nepravilnosti), t(3;3), t(6;9) in še nekatere druge, pomenijo neugoden potek AML

oziroma hitro ponovitev bolezni. Ti bolniki sodijo v neugodno prognostično skupino, kar upoštevamo pri načrtovanju zdravljenja. Normalen kariotip ima 15–20 % odraslih bolnikov in ti skupaj z bolniki, ki imajo lahko še nekatere druge kromosomske nepravilnosti (trisomija kromosoma 8, t(9;11) ...), sodijo v srednje ugodno napovedno skupino izida zdravljenja AML. Pri bolnikih z normalnim kariotipom je ključen status mutacij NPM1, FLT3-ITD in CEBPA. Najdba mutacije FLT3-ITD za bolnika ne pomeni nič dobrega. Napovedno vrednost citogenetskih in molekularnogenetskih nepravilnosti prikazuje Tabela 4.

Tabela 4. Citogenetske in molekularnogenetske nepravilnosti in njihova napovedna vrednost pri AML. AML - akutna mieloična levkemija

Ugoden potek AML

- inv(16) ali t(16;16)
- t(8; 21)
- t(15;17)
- normalni kariotip z mutacijo NPM1 ali izolirano mutacijo CEBPA brez mutacije FLT3-ITD

Srednji potek AML

- normalen kariotip
- +8
- t(9;11)
- t(8; 21), inv(16) ali t(16;16) z c-KIT mutacijo
- neopredeljena kot ugodna ali neugodna

Neugoden potek AML

- kompleksni kariotip z več kot tremi kromosomskimi nepravilnostmi
 - monosomski kariotip (vsaj dve monosomiji ali ena monosomija + ena strukturna nepravilnost)
 - -5, 5q-, -7, 7q-
 - 11q23 – non t(9;11)
 - inv(3); t(3;3)
 - t(6;9)
 - t(9;22)
 - normalni kariotip z dokazano mutacijo FLT3-ITD
-

OSNOVE ZDRAVLJENJA

Zdravljenje razdelimo v tri sklope: takojšnje in neodložljivo zdravljenje, podporno zdravljenje in zdravljenje, specifično za vrsto AML.

Nujne in takojšnje ukrepe zahtevajo visoka levkocitoza, šokovno septično stanje, masivne krvavitve in levkemične infiltracije osrednjega živčevja. Septični šok zdravimo s širokospektralnimi antibiotiki, krvavitve s pripravki eritrocitov, trombocitov in sveže zmrznjene plazme (SZP). Če ima bolnik veliko število levkemičnih celic ($> 50 \times 10^9/L$) ali s kliničnim pregledom ugotovljeno moteno zavest, krvavitve na očesnem ozadju in difuzne pljučne infiltrate s hipoksemijo, je treba takoj začeti zdraviti z levkoferezo. Intenzivna hidracija z alkalizacijo urina je nujna ob izraziti levkocitozi ali večjih tumorskih infiltratih, da poskusimo preprečiti sindrom akutne tumorske lize. Agresivno zmanjšujemo tudi raven sečne kisline in spremljamo vrednosti ledvičnih retentov, LDH, serumskega kalija. Če je pacientova zavest motena ali odkrijemo meningealne znake, je treba razmisliti o lumbalni punkciji, saj lahko gre za levkemično infiltracijo možganskih ovojnic. Seveda je treba prej izključiti zvišani intrakranialni tlak.

Pri **podpornem zdravljenju** ima pomembno vlogo pogovor z bolnikom in svetovanje, saj ima beseda »levkemija« veliko pomenov glede izida zdravljenja. Ves čas zdravljenja bolniki potrebujejo nadomestno transfuzijsko zdravljenje. S transfuzijami koncentriranih eritrocitov vzdržujemo vrednost Hb večjo od 80–90 g/L, s transfuzijami trombocitov pa število trombocitov večje od $10 \times 10^9/L$.

V septičnem stanju in ob grozeči krvavitvi mora biti število trombocitov večje od $20 \times 10^9/L$. Če bolnik s trombocitopenijo krvavi, potem trombocitno plazmo nadomeščamo neupoštevaje raven trombocitopenije. Da bi zmanjšali delež septičnih stanj, ki jih povzročajo po Grammu negativne bakterije (izvor septikemije so večinoma prebavila), bolnikom ves čas nevtropenije dajemo levofloksacin ali ciprofloksacin. Redka alternativa je lahko trimetoprim/sulfometoksazol, ki ga v hematologiji zaradi mielosupresivnega delovanja nimamo v čisljih. Za preventivo invazivnih glivičnih okužb, predvsem invazivne aspergiloze, bolnike zdravimo s posakonazolom, redkeje pa tudi z drugimi azoli, predvsem vorikonazolom. Posakonazol je ta hip na voljo v obliki sirupa, v kratkem pa pričakujemo tudi intravensko obliko zdravila.

Febrilno nevtropenijo empirično zdravimo s proti-psevdomonasnimi cefalosporini (ceftazidim, cefepim), ureidopenicilini (piperacilin/tazobaktam), karbapenemi (meropenem, imipenem/cilastatin, ertapenem), le izjemoma v kombinaciji z aminoglikozidi. Kasneje – glede na izolirano klico ali še vedno empirično – dodamo vankomicin, teicoplanin, linezolid, klindamicin, redko se glede na izvide kužnin odločimo tudi za daptomicin, tigeciklin ali kolistin.

Po štirinajstdnevnem obdobju (ali pa še prej) kritične nevtropenije nastopi čas glivičnih okužb.

Glivične okužbe težko dokažemo, zato najpogosteje zdravimo empirično. V dobršni meri zato, ker večina bolnikov že preventivno prejema protiglivično zdravilo. Odločimo se za liposomsko obliko amfotericina ali za zdravilo iz skupine ehinokandinov, caspofungin. Za empirično zdravljenje glivičnih okužb azolov ne uporabljamo, če so bolniki poprej že prejeli protiglivično profilakso z azolnimi protiglivičnimi zdravili. Če je povzročitelj znan, aspergilozo zdravimo z vorikonazolom, kandidozo pa z enim od ehinokandinov, kot sta caspofungin ali mikafungin. Anidulafungin pri bolnikih z nevtropenijo nima registracije za zdravljenje. Ob okužbah lahko zdravimo tudi z dodatkom granulocitnih rastnih dejavnikov (G-CSF in GM-CSF), s katerimi za nekaj dni skrajšamo nevtropenično obdobje. Slednje ne vpliva na celokupno preživetje, obstaja pa možnost, da z njimi stimuliramo levkemični klon.

Za zdravljenje vsakega bolnika z AML potrebujemo dober žilni dostop. Zato ima vsak bolnik vstavljen večlumenski centralni venski kateter (CVK), najpogosteje v notranjo jugularno veno ali pa v veno subklavijo. Med drugim po CVK bolnika tudi primerno hidriramo, saj želimo preprečiti sindrom tumorske lize med indukcijsko kemoterapijo. Bolnikom dajemo še alopurinol zaradi hiperurikemije, antiemetike med kemoterapijo in tudi kasneje, ves čas pa je potrebna tudi skrbna nega sluznice ustne votline.

Specifično zdravljenje AML razdelimo v dve obdobji. Prvo je začetno indukcijsko zdravljenje, ki mu nato sledi konsolidacijsko oziroma vzdrževalno zdravljenje. Zdravljenje – odvisno predvsem od izvida citogenetike/molekularne genetike – lahko pri nekaterih bolnikih zaključimo z avtologno ali alogensko PKMC. Pred začetkom zdravljenja je potrebna natančna ocena delovanja srca in pljuč, kot tudi spremljanje toksičnega delovanja citostatikov na omenjena organska sistema med zdravljenjem samim.

Indukcijsko zdravljenje AML vključuje kombinacijo antraciklinskega citostatika (praviloma daunorubicin 60–90 mg/m², tri dni v ciklusu, zelo redko idarubicin) in citozin-arabinozida v sedmih zaporednih dneh. Od leta 2013 na Hematološkem oddelku v Ljubljani omenjeni kombinaciji dodamo še nukleozidni analog kladribin (2-kloro-deoksi-adenozin), s katerim dodatno zvečamo delež doseženih remisij in tudi izboljšamo preživetje zdravljenih bolnikov. Izbira zdravljenja je prilagojena starosti bolnika in morebitnim pridruženim boleznim, predvsem boleznim srca in dihal. Bolnike, ki so mlajši od 60 let, zdravimo z večjimi odmerki citostatikov in bolj agresivno. Starejše bolnike zdravimo s prilagojenimi shemami kemoterapije oziroma uporabljamo tudi nekatera nova zdravila, kot so klofarabin, azacitidin in decitabin. Med zdravljenjem s konvencionalno kemoterapijo so bolniki nepretrgoma v bolnišnici 4–6 tednov. V tem času je v ospredju dolgotrajna

aplazija kostnega mozga s posledičnimi okužbami in krvavitvami. Popolno remisijo bolezní doseže 70–80 % bolnikov, mlajših od 55–60 let, že po prvem indukcijskem krogu zdravljenja. Remisijo potrdimo s punkcijo kostnega mozga v obdobju njegove regeneracije; morfološko delež blastnih celic ne sme biti večji od 5 %. Če so blasti številnejši, govorimo o delni remisiji ali celo o obliki AML, odporni na zdravljenje. To je seveda najslabši napovedni dejavnik izida bolezní. Pri takih bolnikih zdravljenje nadaljujemo s posebnimi »reševalnimi shemami citostatikov« v zelo velikih odmerkih, kar je učinkovito pri 20–50 % bolnikov. Minimalno rezidualno bolezen lahko spremljamo tudi s pretočno citometrijo.

Če bi po uspešnem indukcijskem zdravljenju bolnika nehali zdraviti, bi nastal hiter relaps AML (zaslediti je mogoče rezidualno krvno bolezen). Zato seveda zdravljenje nadaljujemo. Bolnikom damo še 3–5 intenzivnih **konsolidacijskih krogov kemoterapije**, ki tako kot indukcijski krog zdravljenja vključujejo antraciklinske citostatike, citozin-arabinozid in etopozid. Eno ključnih zdravil pri indukcijskem zdravljenju so srednji ali veliki odmerki citozin arabinozida. Koliko takšnih konsolidacijskih krogov je potrebno, še ne vemo, verjetno pa se število giblje med 1 in 4.

Neupoštevaje razdelitev AML na prognostične podskupine in starost, je možnosti, da bodo bolniki dolgoročno ozdravljeni, približno ena tretjina. Če pogledamo zgolj podskupino AML z ugodno napovedjo, se možnost ozdravitve zveča na 60–70 %. Uspešnost zdravljenja lahko pri napovedno manj ugodnih oblikah AML izboljšamo s PKMC, potem, ko ocenimo prognozo bolezní. Bolnikom, ki so v slabi prognostični skupini (neugodne citogenetske spremembe, veliko število levkocitov ob postavitvi diagnoze, sekundarne oblike AML, na primarno zdravljenje odporna oblika AML), svetujemo sorodno ali nesorodno alogensko PKMC že v prvi remisiji bolezní. Zaradi zahtevnosti zdravljenja in visoke smrtnosti morajo biti bolniki načeloma mlajši od 60–65 let. Z uveljavljanjem nemieloablativne alogenske PKMC se starostne meje pomikajo navzgor, to je proti 65. letu starosti. Ustreznega darovalca krvotvornih matičnih celic najdemo mnogo več kot polovici bolnikov, ki tako zdravljenje potrebujejo. Zdravljenje lahko pri določenih bolnikih zaključimo tudi z avtologno PKMC, katere mesto v prvi remisiji bolezní še ni povsem opredeljeno. Alogenska in avtologna PKMC sta uveljavljena načina zdravljenja tudi pri bolnikih v drugi remisiji bolezní, alogenska PKMC pa je edina možnost ozdravitve pri bolnikih z refraktarno AML.

Med AML zahteva posebno zdravljenje **akutna promielocitna levkemija (APL)**. APL označuje citogenetska nepravilnost t(15;17), katere posledica je nastanek onkogenega PML-RAR α . APL zdravimo s kombinacijo antraciklinskega citostatika in *all-trans*-retinoične kisline (ATRA; tretinoin), ki je derivat vitamina A. ATRA omogoči, da se levkemični promielociti lahko normalno diferencirajo dalje, vse do stopnje zrelih nevtrofilnih granulocitov. Tako

dosežemo remisijo bolezni in preprečimo sindrom DIK. Ta je posledica razpada levkemičnih promielocitov in sprostitve njihovih vključkov v sistemski krvni obtok in je glavni vzrok umrljivosti teh bolnikov. Na podoben način deluje tudi arzenov trioksid (ATO, As_2O_3), ki ga uporabljamo pri zdravljenju odpornih oblik APL. ATO je celo bolj učinkovito diferenciacijsko zdravilo za zdravljenje APL kot ATRA. Na ta način povsem pozdravimo skoraj 90 % vseh bolnikov z APL. Učinkovito je tudi sočasno zdravljenje s kombinacijo ATRE in arzenovega trioksida, posebej bolnikov, ki imajo zadržek prejeti antraciklinski citostatik. Specifičen problem zdravljenja APL z ATRO in ATO je diferenciacijski sindrom. Ta se manifestira z nejasno vročino, porastom telesne teže, plevralnimi in perikardialnimi izlivmi, edemi, pljučnimi infiltrati, hepatopatijo ...

Poseben problem zdravljenja je **AML pri starejših bolnikih**, kjer preživetje po postavitvi diagnoze bolezni neredko merimo v tednih. Zaradi številnih zapletov zdravljenja z visokimi odmerki citostatikov in posledično visoke umrljivosti se mnogokrat odločimo samo za simptomatsko ukrepanje. Zdravimo anemijo, morebitne življenje ogrožajoče krvavitve, visoko število levkocitov pa skušamo zmanjšati z nizkimi odmerki citozin-arabinozida ali z oralnimi citostatiki (melfalan, merkaptopurin, tiogvanin, hidroksiurea). Nekatere bolnike lahko poskusimo zdraviti tudi s hipometilacijskimi zdravili, kot sta že omenjena decitabin in azacitidin.

Učinkovitost zdravljenja AML pri bolnikih z značilnimi citogenetskimi/molekularnogenetskimi spremembami danes rutinsko spremljamo s citogenetskimi (metodologija FISH) oziroma molekularnogenetskimi preiskavami (metoda PCR). Z njimi lahko v sicer morfološko normalnem kostnem mozgu, ko ni levkemičnih blastnih celic, ugotovimo minimalno rezidualno bolezen (MRD) ali pa začetni relaps AML. Tako lahko intenzivnost zdravljenja zvečamo ali pa ponovno začnemo zdraviti že v obdobju, ko je levkemično breme še lahko. Eden od načinov spremljanja MRD je tudi spremljanje izraznosti antigena Wilmsovega tumorja (antigen WT). Njegova izraznost je pri bolnikih z AML močno zvečana in dobro korelira z učinkovitostjo zdravljenja oziroma z aktivnostjo bolezni.

V prihodnje bomo AML zdravili tudi z novejšimi, biološkimi zdravili. Za nekatere vrste AML že imamo monoklonska protitelesa (gemtuzumab) in inhibitorje proteosomov ter nekatere inhibitorje že omenjenih tirozinskih kinaz (npr. inhibitorj za AML in FLT3 kinaze – sorafenib, kvizartinib) in farnesil transferaze (tipifarnib), ki sta posebej aktivni pri določenih oblikah AML. Razvijajo tudi zdravila, s katerimi bomo lahko ciljano krotili bolezensko izražanje onkogenov, specifičnih.

NAČELA SLEDENJA STANJA BOLNIKOV

Prve mesece (pol leta) so bolniki večinoma deležni izključno bolnišnične obravnave. Po prvem indukcijskem krogu kemoterapije s punkcijo in citoško oceno kostnega mozga ocenimo uspešnost zdravljenja. V nadaljevanju preiskave ne ponavljamo, razen če obstaja utemeljen sum za ponovitev AL ali pa če potrebujemo vzorec kostnega mozga za citogenetske/molekularnogenetske preiskave, s katerimi sledimo MRD.

Po zaključenem zdravljenju AL s kemoterapijo ali avtologno/alogeno PKMC bolnikovo stanje spremljamo ambulantno, odvisno od težav, prve mesece pogosteje, lahko v tedenskih do mesečnih intervalih. Kasneje interval kontrolnih pregledov podaljšamo na tri do šest mesecev. Ključen je pregled krvne slike, vključujoč njen periferni razmaz. Pri bolnikih z znanimi citogenetskimi nepravilnostmi vedno sledimo MRD, spremljamo pa tudi antigen WT. Večinoma je za sledenje MRD potreben vzorec kostnega mozga, vsaj prvi dve leti pa je interval vzorčenja 3–4 mesece.

Prav je da so bolniki opozorjeni, naj ob okužbi ali krvavitvi takoj poiščejo zdravniško pomoč ali pa vprašajo za navodila svojega hematologa.

UPORABLJENA LITERATURA

- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2012; 30; 2441–8.
- Provan D, Singer CRJ. Leukemia. In: Provan D, Singer CRJ, Baglin T, Lilleyman J, editors. *Oxford handbook of clinical haematology*. Oxford: Oxford university press, 2009: 120–32.
- Thompson AT. Acute leukemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1577–616.
- Zver S. Akutne levkemije. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Littera picta, 2011: 1301–08.
- Zver S. Avtologna in alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D, editors. *Interna medicina*. 3rd ed. Ljubljana: Littera picta, 2005: 1355–60.