

Akutní myeloidní leukemie

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní klonální onemocnění hematopoézy, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekursorů (blastů) v kostní dřeni a většinou i v periferní krvi. Důsledkem toho dochází k selhání krvetvorby – neutropenii, anémii a trombocytopenii. Je nejčastější akutní leukémií dospělých, u kterých incidence činí 15/100 000 obyvatel ročně. U dětí je vzácnější, incidence je asi 2–3/100 000 ročně. Medián věku v době stanovení diagnózy AML je 65 let.

Klasifikace

Klasifikace podle WHO (2016) je založena na multiparametrickém přístupu, který integruje klinické, morfologické, imunofenotypové, cytogenetické a molekulárně genetické znaky:

- **AML s rekurentními genetickými abnormalitami** [1] (https://www.who.int/medical_devices/diagnostics/selection_in-vitro/selection_in-vitro-meetings/00035_07_WHO_2391.full.pdf)
- **AML s myelodysplastickými změnami**
- **AML v důsledku předchozí terapie**
- **AML nezařazená jinde (NOS)** - FAB klasifikace
 - AML s minimální diferenciací
 - AML bez maturace
 - AML s maturací
 - akutní myelomonocytární leukemie
 - akutní monoblastická a monocytární leukemie
 - čistá erytroidní leukemie
 - akutní megakaryoblastická leukemie
 - akutní bazofilní leukemie
 - akutní panmyelóza s myelofibrózou
- **Myeloidní sarkom**
- **Myeloidní proliferace u Downova syndromu**

Akutní myeloidní leukemie

C92.6 (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C92.6>)

9840/3 (<http://codes.iarc.fr/code/4214>)



Akutní promyelocytární leukemie (AML-M3). Patrná azurofilní granula.

Lokalizace	kostní dřeň
Incidence v ČR	15/100 000
Maximum výskytu	65 let
Terapeutické modality	chemoterapie, allogenní transplantace, HSC

Příčiny

AML vzniká maligní transformací kmenové hematopoetické buňky, která se diferencuje v myeloidní nebo myelomonocytární blasty, vzácně v erytroidní nebo megakaryocytární blasty. Etiologie je multifaktoriální, mezi induktory patří ionizující záření a kancerogenní chemikálie (včetně cytostatik) – benzen, herbicidy, pesticidy, alkylační cytostatika, inhibitory topoizomerázy II. Zvýšený výskyt je u Fanconiho anémie, Kostmannova syndromu, Wiskottova-Aldrichova syndromu, Downova syndromu a Klinefelterova syndromu. Zásadní význam mají získané chromozomové přestavby a mutace, taktéž se ukazuje význam změn v epigenetické regulaci.

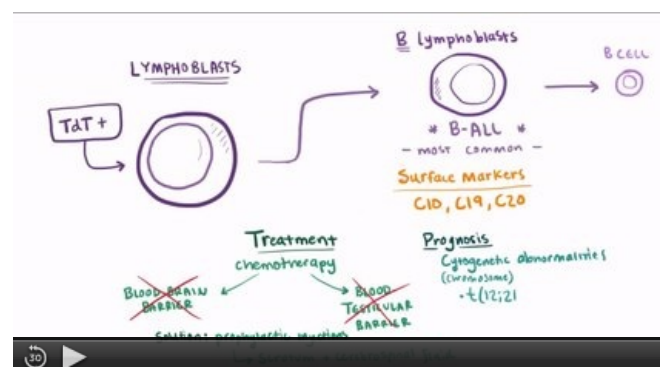
Projevy

Onemocnění má prudký nástup a stav se rychle zhoršuje. Klinické příznaky jsou způsobeny kombinací anémie, neutropenie a trombocytopenie:

- malátnost, únava a pocit vyčerpání, bledost sliznic a kůže, u starších pacientů mohou být v krajních případech ischemické bolesti na hrudi nebo ischemický iktus,
- infekce, často s agresivním průběhem,
- subfebrilie až febrilie bez prokazatelné infekce,
- petechie, ekchymózy, krvácení z nosu a dásní,
- někdy hyperplazie dásní,
- vzácně kožní infiltráty nebo infiltrace měkkých tkání,
- projevy leukostázy při hyperleukocytóze - dušnost, poruchy zraku, rozličné neurologické příznaky.

Syndrom leukostázy

Hyperleukocytóza je hodnota leukocytů vyšší než 100 000/μl a je asociována s vyšší morbiditou a mortalitou. U pacientů s AML se mohou příznaky leukostázy projevit již při hodnotě 50 000/μl. Vysoký počet leukocytů vede ke zvýšení viskozity krve, obstrukci kapilár a následné hypoxii nebo krvácení při jejich ruptuře. To se projevuje rozličnými neurologickými příznaky, poruchou zraku při hemoragii do sítnice, dušností, ischemií jiných orgánů nebo



Video v angličtině: definice, patogeneze, příznaky a komplikace, diagnostika, léčba

priapismem. U pacientů s hyperleukocytózou a projevy leukostázy provádíme **leukaferézu a cytoredukci** (hydroxyurea) s cílem předejít nebo zmírnit tyto příznaky a komplikace. V úvodu je nutná dostatečná hydratace. Jedná se o velmi akutní stav s nutností neprodleného řešení.

Syndrom tumorlýzy

Rozpad velkého množství buněk vedoucí k renální insuficienci, hyperkalémii, hyperfosfatémii a hyperurikémii. Nastává při zahájení léčby, nebo i spontánně. Léčbou je dostatečná i.v. hydratace, alopurinol, rasburikáza, případně přístrojová náhrada renálních funkcí (hemodialýza).

Diseminovaná intravaskulární koagulace (DIC)

Jedná se o život ohrožující stav, který je charakterizován rozsáhlou aktivací koagulační kaskády, která vede k vzniku mnohočetných trombů. Dochází k ischemiím orgánů a následně zvýšené krvácivosti (konzumpční koagulopatie). Nejvýraznější bývá u akutní promyelocytární leukemie a u akutní monocytární leukemie. Podává se heparin a koagulační faktory.

Diagnostika

V krevním obraze anémie, trombocytopenie, počet leukocytů může být zvýšený, snížený, nebo i v normě. Diagnóza je stanovena na základě nálezu **20 % myeloidních blastů** v nátěru aspirátu kostní dřeně (**myelogramu**) ze **sternální punkce**. Většinou jsou blasty detekovatelné i v periferní krvi. Typický *hiatus leucaemicus* (absence mezistupňů vývoje granulocytů - promyelocytů, myelocytů a metamyelocytů). Častá je přítomnost Auerových tyčí (azurofilní protáhlé inkluze), především u akutní promyelocytární leukemie, kde jsou velké atypické promyelocyty se snopci Auerových tyčí - tzv. *faggot cells*. Myeloidní původ blastů je určen průtokovou cytometrií aspirátu kostní dřeně či periferní krve, nebo u ložiskových infiltrátů pomocí imunohistochemie. Cytogenetická a molekulárně genetická vyšetření jsou nutná pro určení prognózy.

V laboratorním vyšetření může být dále elevace laktátdehydrogenázy (LD) a C-reaktivního proteinu (CRP), koagulopatie s prodloužením PT a aPTT a zvýšená hladina D-dimerů.

AML se dělí do prognostických skupin dle cytogenetického a molekulárně biologického nálezu podle ELN (2017) (<https://ashpublications.org/blood/article/129/4/424/36196/Diagnosis-and-management-of-AML-in-adults-2017-ELN#7559139>):

1. **Příznivá**
2. **Střední**
3. **Nepříznivá**

Minimální zbytková nemoc

Minimal residual disease (MRD) je název pro minimální množství leukemických buněk, které zůstaly v těle po terapii. Je jednou z hlavních příčin relapsů a důležitý prognostický faktor. K detekci se využívá qRT-PCR kvantifikace transkriptů rekurentních fúzních genů. Pokud u pacienta fúzní gen není, používá se flowcytometrie.

Léčba

Léčba AML je založená na intenzivní indukční chemoterapii s následnou postremisní chemoterapií, nebo alogenní transplantaci křetvorných buněk. Transplantace má však významnou peritransplantační mortalitu (20–30%). Pacienti do 65 let jsou obvykle léčeni s kurativním záměrem, u starších je vhodné zvážit komorbiditu, schopnost tolerovat intenzivní chemoterapii a prognostické faktory.

Intenzivní léčba (pacienti do 65 let bez komorbidit)

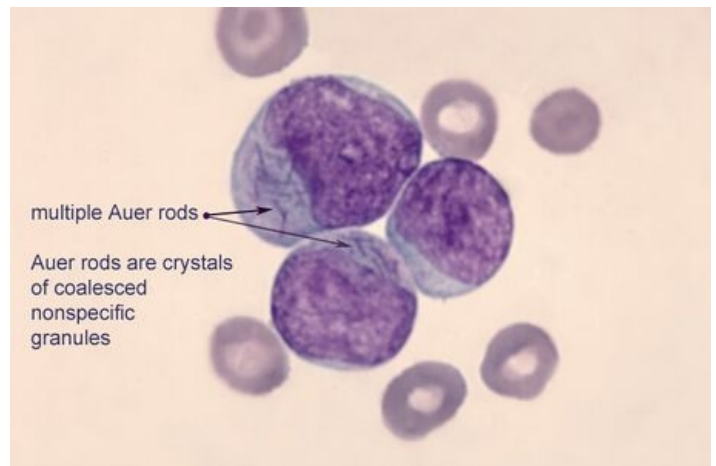
- Indukční léčba – kombinace 3 dnů **daunorubicinu** a 7 dní **cytarabinu** (režim “3+7”).

U pacientů s CD33 pozitivní AML v příznivé nebo střední rizikové skupině se přidává **gemtuzumab ozogamicin** (anti-CD33 monoklonální protilátka konjugovaná s cytotoxickým kalicheamicinem).

U pacientů s mutacemi *FLT3* se přidává **midostaurin** (inhibitor FLT3).

V případě nedosažení **kompletní remise** se podává 2. cyklus. Pacienti, kteří nedosáhnou remise ani po 2. cyklu, mají obvykle špatnou prognózu. Za kompletní remisi považujeme stav, kdy je počet blastů v kostní dřeni pod 5 % a počet neutrofilů nad $1 \times 10^9/l$ a není nutno podávat krevní transfuze.

- Postremisní léčba - odvíjí se od prognostické skupiny podle cytogenetického a molekulárně biologického rizika:
 1. Příznivá – 2–3 cykly konsolidační chemoterapie. V případě relapsu či přetrvávající minimální zbytkové



Auerovy tyče

- nemoci alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.
2. Střední – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk nebo konsolidační chemoterapie, může být nutné podat 1–2 cykly konsolidační chemoterapie během vyhledávání dárce.
 3. Nepříznivá – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, případně 1–2 cykly konsolidační chemoterapie během vyhledávání dárce.

Paliativní a symptomatická léčba (pacienti nad 65 let nebo s komorbiditami)

- nízkodávkový cytarabin
- 5-azacytidin
- decitabin
- venetoclax
- glasdegib
- symptomatická terapie u pacientů v celkově špatném stavu

Podpůrná léčba obsahuje profylaxi antibiotiky a antimykotiky (imunodeficit), substituce erytrocytů a trombocytů, hormonální zástava menstruace a ovariální protekce (riziko závažného krvácení a sterility po chemoterapii).

Léčba relapsu nebo refrakterního onemocnění

Záchranné chemoterapeutické režimy (FLAG, FLAG-IDA nebo MEC), gilteritinib a quizartinib u mutací *FLT3*, ivosidenib u mutací *IDH1*, enasidenib u mutací *IDH2*, nové léky v klinických studiích. Vždy je nutno provést alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk, jinak je pravděpodobnost udržení remise nízká.

Diferenciální diagnostika

Shodné nebo podobné příznaky mohou mít:

- akutní lymfoblastická leukemie
- myelodysplastický syndrom (počet blastů do 20%)
- aplastická anemie
- jiné leukemie a lymfomy
- primární myelofibróza
- infiltrace kostní dřeně buňkami karcinomů
- lékově podmíněné poškození kostní dřeně
- infekční mononukleóza

Prognóza

Prognóza je variabilní a závislá od cytogeneticko-molekulárních změn a klinických faktorů (věk, odpověď na chemoterapii, vstupní stav). Nemocní do 60 let dosahují kompletní remise v 60–80 % a celkové 5leté přežití se pohybuje kolem 50 %. U starších pacientů bývá kompletní remise v 50 %, celkové 5leté přežití jenom 20 %. Po použití alogenní transplantace je 3leté přežití vyšší než 50 %. Na symptomatické léčbě se pacienti dožívají pouze několika týdnů až měsíců.

Odkazy

Související články

- Leukemie
- Akutní lymfoblastická leukemie
- Akutní promyelocytární leukemie
- Chronická myeloidní leukemie
- Chronická lymfatická leukemie
- Leukemie z vláskových buněk

Reference

- BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
- DOUBEK, Michael, MAYER, Jiří (Eds.). *Léčebné postupy v hematologii 2020*. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 1. vyd. 2020. ISBN 978-80-270-8240-7. (http://www.hematology.cz/doporuzeni/klinika-files/Doporuzeni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf)
- 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update' (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5030376/>)
- Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291965/>)
- The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (https://www.who.int/medical_devices/diagnostics/selection_in-vitro/selection_in-vitro-meetings/00035_07_WHO_

2391.full.pdf)

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X12000045?via=ihub>