

Akutna mijeloična leukemija u odraslih: dijagnostika i liječenje

Adult acute myeloid leukemia: diagnosis and treatment

Lana Grković*, Boris Labar

Sažetak. Akutna mijeloična leukemija (AML) bolest je koja je posljedica heterogenog klonalnog poremećaja hematopoetske matične stanice. AML je bolest starijih ljudi, a medijan godina kada se pojavljuje je 67. U posljednjih nekoliko godina istraživanja u području molekularne biologije bila su ključna u razlučivanju patofiziologije bolesti. Genetičke abnormalnosti spadaju među najvažnije čimbenike o kojima ovisi odgovor na terapiju i ishod bolesti, te je njihovo detaljno razumijevanje potrebno za razvijanje novih terapijskih mogućnosti. Iako je značajan napredak postignut u liječenju mladih ljudi, liječenje bolesnika starije životne dobi je i dalje nezadovoljavajuće. Sadašnja klinička istraživanja imaju fokus na razvijanje ciljane terapije.

Ključne riječi: akutna mijeloična leukemija, genetičke abnormalnosti, liječenje, preživljenje

Abstract. Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous clonal disorder of hematopoietic progenitor cells. AML is a disease of elderly people with the median age of presentation being 67 years. In the past few years, research in molecular biology has led to a better understanding of the disease pathophysiology. Genetic abnormalities are one of the most important factors which determine the disease outcome and response to chemotherapy, and their better understanding is needed for development of new treatment approaches. Although significant advances have been made in treatment of younger patients, results of the treatment in the elderly is still unsatisfactory. Current clinical trials are focused on target therapy development.

Keywords: acute myeloid leukemia, genetic abnormalities, survival, treatment

Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 15. 2. 2011.
Prihvaćeno: 19. 4. 2011.

Adresa za dopisivanje:
*Lana Grković, dr. med.
Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: lana.grkovic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Akutna mijeloična leukemija (AML) bolest je koja nastaje radi genetičkih promjena u krvotvornoj matičnoj stanici, a karakterizirana je blokom u diferencijaciji i nesvrshodnom diobom i rastom zloćudnih tumorskih stanica, tj. leukemijskih blasta. Usto dolazi do izrazitog potiskivanja funkcije normalne hematopoeze. AML je karakteriziran s više od 20 % blasta u koštanoj srži. Zbog slabosti funkcije krvotvornog sustava vrlo su česte ozbilj-

Akutna mijeloična leukemija je klonalna maligna bolest krvotvornih stanica, koja nastaje zbog genetičkih promjena u normalnoj hematopoetičnoj matičnoj stanici.

ne infekcije i krvarenja, što je uzrok smrti ako se bolest ne liječi. AML je najčešća leukemija i čini 25 % od svih leukemija dijagnosticiranih u odraslih, a medijan dobi je 67 godina¹. Procijenjeno je da je u 2010. u 6.590 muškaraca i 5.740 žena dijagnosticirana akutna mijeloična leukemija, te da ih je od iste bolesti umrlo 8.950. Otprilike 19 % dijagnosticiranih bilo je mlađe od 45 godina, 27 % bolesnika imalo je između 45 i 65 godina starosti, a 54 % je bilo starije od 65 godina².

AML se povezuje s oštećenjem genetičkog materijala štetnim tvarima u okolišu, pri čemu nastaju citogenetičke promjene koje dovode do neučinkovitog rasta stanica i bloka u njihovoj diferencijaciji i sazrijevanju. Potencijalni štetni faktori za razvoj AML-a su virusi, zračenje, izlaganje herbicidima i pesticidima, inhalacija benzena^{3,4}.

Šezdeset do osamdeset posto mladih bolesnika koji su liječeni standardnom kemoterapijom (citarabin i antraciklin) postigne kompletnu remisiju bolesti, ali samo 20 % do 30 % postiže dugo preživljenje bez znakova bolesti. Četrdeset do pedeset pet posto odraslih starijih od 60 godina postigne kompletnu remisiju bolesti, s malim brojem dugotrajnog preživljenja⁵.

KLINIČKA SLIKA

Bolesnici s AML-om prezentiraju se općim simptomima kao što su umor i slabost, ali i simptomima koji su posljedica slabosti funkcije koštane srži: uz anemije koja može objasniti umor i sla-

bost, javlja se neutropenija, zbog čega je prisutna sklonost infekcijama i trombocitopenija sa značajnim krvarenjima. Medijan broja leukocita pri dijagnozi je oko $15 \times 10^9/L$. Dvadeset posto bolesnika ima broj leukocita iznad $100 \times 10^9/L$, a 25 do 40 % bolesnika ima leukocite manje od $5 \times 10^9/L$. Gotovo svi bolesnici (95 %) imaju blaste u razmazu periferne krvi.

Krvna slika pri dijagnozi najčešće pokazuje normocitnu, normokromnu anemiju. Broj retikulocita je normalan ili snižen. Otprilike 75 % bolesnika ima broj trombocita manji od $100 \times 10^9/L$, a njih 25 % manje od $25 \times 10^9/L$.

PODJELA

Suvremena i trenutno važeća podjela AML-a je ona Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), koja uz morfološke prognostičke pokazatelje uključuje citogenetičke, molekularne i biološke prognostičke pokazatelje. Podjela uključuje:

- 1) akutnu mijeloičnu leukemiju s rekurentnim genetičkim promjenama: t(8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1, inv16 (p13.1,q22) ili t(16;16) (p13.1;q22), CBFβ-MYH11, t(15;17) (q22;q12); PML-RARA, t(9;11) (p22;q23); MLLT3-MLL, itd.
- 2) akutnu mijeloičnu leukemiju sa znacima mijelodisplazije
- 3) mijeloidni zloćudni tumor nakon liječenja
- 4) akutnu mijeloičnu leukemiju koja nije drugdje uvrštena; AML-NOS
- 5) mijeloidni sarkom (ekstramedularni mijeloidni tumor, granulocitni sarkom, klorom)
- 6) mijeloidnu proliferaciju zbog Down sindroma
- 7) blastični plazmacitoidni zloćudni tumor dendritičkih stanica
- 7) akutne leukemije neodređene krvotvorne loze (tablica 1)⁶.

PROGNOSTIČKI POKAZATELJI

AML koji je nastao kao posljedica liječenja citotoksičnim lijekovima i ozračenjem ili AML koji je nastao iz MDS-a prognostički je nepovoljniji od *de novo* AML-a. Ipak, dob i citogenetika su najvažniji prognostički čimbenici za procjenu trajanja remisije, pojave relapsa i sveukupnog preživljenja. Treba, međutim, naglasiti da dob ne ovisi samo o tzv. "kalendarskoj dobi". "Biološka dob"

Tablica 1. Podjela AML -SZO revizija 2008⁶**Table 1.** WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia⁶

Akutna mijeloična leukemija s rekurentnim genetičkim promjenama
AML s t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML s inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL s t(15;17)(q22;q12); PML-RARA* AML s t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL** AML s t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 AML s inv(3)(q21;q26.2) or t(3;3)(q21;q25.2); RPN1-EVI1 AML (megakariocitna) s t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 Podtip (prijedlog): AML s NPM1 mutacijom Podtip (prijedlog): AML s CEBPA mutacijom
Akutna mijeloična leukemija sa znacima mijelodisplazije[†]
Mijeloidni zloćudni tumor nakon liječenja[‡]
Akutna mijeloična leukemija koja nije drugdje uvrštena (AML-NOS)
– Akutna mijeloična leukemija s minimalnom diferencijacijom – Akutna mijeloična leukemija bez sazrijevanja – Akutna mijeloična leukemija sa sazrijevanjem – Akutna mijelomonocitna leukemija – Akutna monoblastna/monocitna leukemija – Akutna eritroidna leukemija Čista eritroidna leukemija Eritroleukemija, eritroidna/mijeloidna – Akutna megakarioblastna leukemija – Akutna bazofilna leukemija – Akutna panmijeloza s mijelofibrozom (sin.: akutna mijelofibroza; akutna mijeloskleroza)
Mijeloidni sarkom (sin.: ekstramedularni mijeloidni tumor; granulocitni sarkom, klorom)
Mijeloidna proliferacija zbog Downova sindroma
– Prolazni poremećaj mijelopoeze (sin.: prolazna mijeloproliferativna bolest) – Mijeloična leukemija pridružena Downovu sindromu
Blastični plazmacitoidni zloćudni tumor dendritičnih stanica
Akutne leukemije neodređene krvotvorne loze
– Akutna nediferencirana leukemija – Akutna leukemija miješanog fenotipa (MPAL) sa t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 [§] – MPAL sa t(v;11q23); preustroj MLL – MPAL, B/mijeloidna, koja nije drugdje uvrštena – MPAL, T/mijeloidna, koja nije drugdje uvrštena – Podtip (prijedlog): Limfoblastična leukemija limfom stanica pri srodnih ubojica (NK)

čini se preciznijom, jer uz kalendarsku, dob "prepoznaje" psihofizičko stanje bolesnika i pridružene bolesti kao važne ograničavajuće pokazatelje mogućnosti intenzivnog terapijskog pristupa. Od ostalih prognostičkih faktora treba navesti i genetičke razlike u metabolizmu lijekova. O navedenim prognostičkim pokazateljima ovisi ponajprije intenzitet, odnosno agresivnost liječenja.

Starija životna dob je važan neovisan i nepovoljan prognostički pokazatelj. Trenutno se gotovo svi bolesnici mlađi od 60 godina smatraju podobnim za intenzivno liječenje kemoterapijom i, ovisno o prognozi, provodi se liječenje alogenom transplantacijom.

Uz dob, citogenetika ima vrlo velik utjecaj na ishod liječenja bolesnika s AML-om. U tablici 2 prikazane su citogenetičke promjene i njihov prognostički značaj. Bolesnici se na temelju citogenetike dijele u tri prognostičke skupine: bolesnike s povoljnom, intermedijarnom i nepovoljnom citogenetikom.

Istraživanja su pokazala da je 5-godišnje preživljenje bolesnika s povoljnom citogenetikom 55 %, 24 % u bolesnika s intermedijarnim rizikom i 5 % u bolesnika s nepovoljnom citogenetikom⁷. Citogenetičke promjene pri dijagnozi imaju prognostičku vrijednost u procjeni odgovora na uvodnu terapiju, kumulativnu učestalost relapsa i sveukupno preživljenje u odraslih bolesnika s *de novo* AML-om.

Tablica 2. Procjena rizika temeljena na citogenetici dijeli bolesnike u tri glavne genetičke skupine: povoljnu, intermedijarnu i nepovoljnu

Table 2. Risk assessment based on cytogenetics divides patients into three major genetic groups: favorable, intermediate and unfavorable

Genetička skupina	Podtip
Povoljna	t(8,21)(q22;q22) <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ili t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutacija <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD (normalni kariotip) Mutacija <i>CEBPA</i> (normalni kariotip)
Intermedijarna – I	Mutacija <i>NPM1</i> s <i>FLT3</i> -ITD (normalni kariotip) Divlji tip <i>NPM1</i> s <i>FLT3</i> -ITD (normalni kariotip) Divlji tip <i>NPM1</i> bez <i>FLT3</i> -ITD (normalni kariotip)
Intermedijarna – II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Citogenetičke abnormalnosti koje nisu klasificirane niti kao povoljni niti kao nepovoljni podtip
Nepovoljna	inv(3)(q21q26.2) ili t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EV11</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 ili del(5q); -7; abn(17p); kompleksni kariotip

Primjena tehnika molekularne genetike, uz dokaz već poznatih kromosomskih promjena, omogućila je dokaz mutacija u bolesnika s normalnim kariogramom. Najčešći fuzijski onkoproteini uključuju: *PML-RAR α* , *AML1-ETO*, *CBF β -MYH11* i *MLL* fuzija¹. Translokacija između kromosoma 15 i 17; t(15;17)(*PML-RAR α*) molekularni je biljeg akutne promijelocitne leukemije (APL), i vodi do mutacije u receptoru retinoične kiseline koja je važna za hematopoetsku diferencijaciju (dolazi do inhibicije u mijeloidnoj diferencijaciji). Liječenje se provodi standardnom indukcijom koja uključuje kombinaciju all-trans-retinoične kiseline (ATRA) i antraciklina, nakon čega slijedi konsolidacijska terapija (kombinacija citarabina i daunorubicina). Četrdeset do pedeset posto bolesnika s AML-om ima normalan kariotip i predstavlja najveću podskupinu AML-a⁸. U tih je bolesnika potrebno ispitati mutacije nukleofosmina (*NPM1*), *CEBPA* i *FLT3*, koji pokazuju i prognostičku vrijednost u bolesnika s AML-om (tablica 3). U 55 % ovih bolesnika prisutna je mutacija nukleofosmin (*NPM1*) gena koja je povezana s povoljnom prognozom i boljim sveukupnim preživljenjem i EFS^{9,10}. Druga najčešća (35 – 45 %) mutacija u ovih bolesnika je prognostički nepovoljna unutarnja tandem duplikacija unutar *FLT3* gena (*FLT3*-ITD)¹¹. Kada su *NPM1* mutacije prisutne istovremeno s *FLT3*-ITD mutacijom, ishod je lošiji nego prisutnost samo *NPM1* mutacije¹². Mutacija *CEBPA* gena praćena je dobrom prognozom¹³.

Prognostički bodovni sustav koji je predložio EORTC (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)¹⁴ polazi od morfoloških, pokazatelja podjele SZO-a, genetičkih promjena i dobi bolesnika. Za kliničku studiju faze 4. koju provodi Krohem: KRO-AML1 EORTC, bodovnom sustavu pridodani su ljestvica psihofizičkog stanja bolesnika i bodovni sustav pridruženih bolesti. Tim su pristupom bolesnici podijeljeni u tri skupine: bolesnika s povoljnom, intermedijarnom i nepovoljnom prognozom (tablica 3).

LIJEČENJE

Procjena uspjeha liječenja

Cilj liječenja je postizanje kompletne remisije. Kriteriji za kompletnu remisiju (KR) uključuju: $\leq 5\%$ blasta u koštanoj srži, broj neutrofila $\geq 1,0 \times 10^9/L$, i broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/L$.

Uz navedene klasične kriterije remisije nastoji se primjenom osjetljivijih tehnika procijeniti prisustvo bolesti. Ovisno o tehnici koja se primjenjuje, govori se npr. o citogenetičkoj (CRc), i/ili molekularnoj (CRm) remisiji bolesti, te "kompletnoj remisiji s nepotpunim oporavkom trombocita" (CRp), definiranoj kao KR s brojem trombocita većim od $30 \times 10^9/L$, ali manje od $100 \times 10^9/L$ ¹⁵. Ako su leukociti $> 100 \times 10^9/L$, liječenje treba započeti hidroksiurejom u dozi od 3.000 mg na dan s ili bez leukaferozom. Standardno liječenje dijeli se na dvije faze: indukcijsko (uvodno) i postremisijsko liječenje.

Tablica 3. Prognostički bodovni sustav Krohema**Table 3.** Krohem prognostic score

Pokazatelj	Bodovi AML-10
Genetičke promjene	
inv(16), t(8;21)	0
NPM1/CEBPA	0
FLT3	20
Ostale	30
Nepovoljne	40
Nepoznato	30
Leukociti (x 10 ⁹ /l)	
< 100	0
≥ 100	20
AML – (NOS)	
AML sa sazrijevanjem,	0
Akutna mijelomonocitna	0
AML s minimalnom diferencijacijom	15
AML bez sazrijevanja	15
Akutna monoblastna/monocitna	15
Akutna eritroleukemija	10
Akutna megakarioblastna leukemija	15
Ostalo	10
AML/MDS	
Da	30
Ne	0
AML nakon kemoterapije	
Da	40
Ne	0
Dob (godine)	
15 – 45	0
46 – 60	15
> 60	30
Psihofizički status	
0	0
1	10
2	20
> 2	30

Uvodna terapija: standardni pristup je program (7+3) koji se sastoji od standardnih doza citarabina (100 – 200 mg/m² u kontinuiranoj infuziji kroz 7 dana) i antraciklina (45 ili 60 mg/m² daunorubicina i. v. kroz 3 dana). Primjenom ovog programa KR se postiže u 65 – 75 % bolesnika mlađe životne dobi (između 18 i 60 godina)¹⁶.

Brojna istraživanja pokušala su drugim antraciklinom (idarubicinom)¹⁷ visokim dozama citarabina (kumulativna doza 18 – 24 g/m²), mitoksantronom ili dodatkom fludarabina¹⁸ etopozida¹⁹ ili cladribina poboljšati ishod liječenja, tj. povećati broj KR-a, no ni jedna studija nije pokazala prednost u usporedbi sa standardnim “3+7” programom.

Glavni nedostatak većine studija koje koriste veće doze tijekom uvodne terapije jest povećana tok-

sičnost i zbog toga smrtnost, ponajprije u bolesnika s dobrom prognozom (s nalazom citogenetike inv(16), t(8;21) ili u bolesnika s NPM1 mutacijom (bez FLT3-ITD mutacije) i CEBPA mutacijom koje pokazuju dobar odgovor na standardnu terapiju¹⁶.

U slučaju da bolesnik ne postigne remisiju bolesti preporučuje se primjena još jednog ciklusa iste uvodne terapije. Intenzitet terapije ponajprije ovisi o dobi i psihofizičkom stanju bolesnika, te pridruženim bolestima.

Postremisijska terapija

Postremisijska terapija danas uključuje cikluse kemoterapije koji se nazivaju konsolidacijom, transplantaciju autolognih ili alogenih krvotvornih matičnih stanica i terapiju održavanja.

Visoke doze citarabina standardna su postremisijska terapija, konsolidacija za AML s povoljnim prognostičkim faktorima t(8; 21) ili inv(16) AML-a, (engl. *core-binding-factor AML*), s ukupnim preživljenjem od 60 – 75 %. Tri ili četiri uzastopna ciklusa visokih doza citarabina (ukupna doza 54 – 72 g/m²) mogla bi biti bolja od jednog ciklusa (18 g/m²)²⁰. Također, dva ciklusa intermedijarnih doza citarabina u kombinaciji s antraciklinom ili mitoksantronom pokazuju sličnu djelotvornost kao tri ili četiri ciklusa visokih doza citarabina, te nema prognostičkog značenja visokih doza citarabina na relaps slobodno preživljenje u dozama od 20.8 – 56.8 g/m²¹⁻²³. U bolesnika s *core-binding-factor AML*-om samo jednim ciklusom konsolidacije postižu se rezultati slični onima s tri ili četiri ciklusa. Nedavno su Francuska i Njemačka AML skupina pokazale da kod ovog tipa leukemije nema razlike u djelotvornosti liječenja kemoterapijom od autologne transplantacije perifernih matičnih stanica, kao niti od alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica u kompletnoj remisiji. Stoga većina skupina danas u liječenju *core-binding-factor AML*-a koristi kemoterapiju^{22,24}.

U bolesnika s intermedijarnim rizikom većina studija pokazala je da je sveukupno preživljenje jednako nakon liječenja intenzivnom kemoterapijom ili autolognom, odnosno alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica²⁵. Reakcija davatelja protiv leukemije (engl. *graft versus leukemia; GVL effect*) nakon alogene transplantacije

dovodi do boljeg preživljenja bez znakova bolesti, no ovaj se povoljni učinak gubi zbog relativno velike toksičnosti i smrtnosti 10 – 25 % nakon alogene transplantacije¹⁶. Primjenom pripreme smanjenog intenziteta, periferne krvi kao izvorišta matičnih stanica i boljim potpornim mjerama posljednjih je godina smrtnost zbog alogene transplantacije značajno smanjena.

Ako se planira liječenje standardnom mijeloablativnom pripremom za alogenu transplantaciju čini se da agresivnost (intenzitet) prethodnog lije-

Smatra se da su genetičke abnormalnosti najvažniji čimbenik u određivanju odgovora na kemoterapiju i ishod bolesti. Tijekom nekoliko posljednjih desetljeća napredak u kemoterapiji poboljšao je ishod AML-a, a bolje razumijevanje biologije bolesti dovelo je do otkrića novih lijekova.

čenja (npr. visoke doze citarabina) nema većeg učinka na ishod u bolesnika s intermedijarnim rizikom^{25,26}. Posljednjih se godina provode ispitivanja procjene učinkovitosti alogene transplantacije u pojedinim podtipovima tzv. intermedijarne prognostičke skupine. Prema Britanskoj MRC skupini FLT3 mutacijski status ne predstavlja nepovoljan prognostički pokazatelj i nije indikacija za transplantaciju²⁷. S druge strane, njemačko-austrijska istraživačka skupina za AML pokazala je da je FLT3 mutacija ponajprije duplikacija nepovoljan prognostički pokazatelj i da primjena alogene transplantacije značajno poboljšava liječenje u te skupine bolesnika²⁸.

Bolesnici s NPM1 mutacijom i bez FLT3 mutacije spadaju u povoljnu prognostičku skupinu. Ukupno preživljenje postiže više od 60 % bolesnika liječenih intenzivnom kemoterapijom, alogena transplantacija vjerojatno ne poboljšava konačan ishod. Suprotno tome, alogena transplantacija od HLA podudarnog srodnog ili nesrodnog davatelja terapija je izbora u postremisijskom razdoblju u bolesnika s nepovoljnom prognozom²⁹.

Bolesnici stariji od 60 godina

AML u bolesnika starijih od 60 godina smatra se posebnim biološkim i kliničkim entitetom. Čini se da su leukemijske stanice intrinzično rezistentnije

na standardnu kemoterapiju, a razne pridružene bolesti također pridonose lošijoj prognozi. KR se postiže u oko 45 % bolesnika i znatno je niža od remisije u mladim ljudi. Osim toga, u bolesnika starijih od 60 godina remisija traje kraće, veća je smrtnost zbog toksičnosti liječenja, a faktori koji su povezani s lošijim ishodom u su: dob > 75 godina starosti, kompleksne promjene kariograma, nepovoljno psihofizičko stanje (prema ECOG- \geq 2) i povećan broj pridruženih bolesti prema ljestvici pridruženih (HCT-CI \geq 3). Liječenje bi trebalo biti individualizirano, a može uključivati standardno intenzivnu terapiju za bolesnike bez ili s jednim nepovoljnim faktorom, ili terapiju smanjenog intenziteta (male doze citarabina) za bolesnike opterećene mnogim nepovoljnim faktorima rizika. Terapija smanjenog intenziteta uključuje: ciljanu terapiju, analoge nukleozida i palijativne programe liječenja.

Liječenje u sklopu kliničke studije, kao i palijativno liječenje, postaje sve prihvatljivije u staračkom AML-u nepovoljne prognoze.

Novi lijekovi u liječenju AML-a

Današnji eksperimentalni pristupi uključuju ciljanu terapiju s monoklonskim protutijelima kao što su GO (gemtuzumab ozogamicin), lijekovima koji inhibitorno djeluju na signalne putove (FLT3, farnesil transferaza inhibitori (FTI), metilacija, angiogeneza, inhibicija bcl-2 puta). Usto, novi pripravci/oblici postojećih lijekova omogućuju smanjenu toksičnost i značajno bolju farmakokinetiku lijekova (npr. liposomalni i pegilirani pripravci). Valja spomenuti i druge lijekove poput analoga nukleotida – klofarabina, decitabina i azacitidina^{30,31}. Analog nukleotida, klofarabin, pokazao se korisnim uz prihvatljivu toksičnost u liječenju bolesnika starije dobi. U bolesnika s dva ili više nepovoljnih prognostičkih faktora, 39 % bolesnika starijih od 70 godina postiže kompletnu remisiju nakon terapije 30 mg/m² klofarabina i. v. kroz 5 dana³². Smrtnost tijekom uvodne terapije smanjena je za 10 % u usporedbi s uobičajenim kemoterapijskim programom³³. Druga studija klofarabina (20 mg/m² tijekom 5 dana), u kombinaciji s citarbinom pokazuje vrlo ohrabrujuće preliminarne rezultate, u oko 60 % bolesnika postignut je KR, te smrtnost od 9 %. Vrijeme preživljavanja bilo je duže

upotrebom ove kombinacije lijekova (11,3 mjeseca) u usporedbi s idarubicinom i citarabinom (8,7 mjeseci), premda ovi rezultati nisu dosegli razinu statističke značajnosti³⁴.

Decitabin, odnosno pirimidni analog sa značajnom antileukemijskom aktivnošću, postiže sveukupnu razinu odgovora na terapiju od 32 % u populaciji od 50 bolesnika s refraktornim hematološkim zloćudnim tumorima koji su liječeni u prvoj fazi kliničkog ispitivanja³⁵. Primjena ovog lijeka ne pokazuje duže preživljenje u usporedbi s potpornom terapijom³⁶.

Sličan lijek, azacitidin, također je evaluiran u liječenju bolesnika starije životne dobi, koji su nepodobni za intenzivnu kemoterapiju. U prvoj liniji terapije s ili bez valproične kiseline, kompletna remisija od 17 % te poboljšanje citopenije postignuti su azacitidinom, što pridonosi boljem preživljenju³⁷. Rana klinička ispitivanja pokazala su aktivnost FLT3 inhibitora, posebice u bolesnika koji imaju FLT3 mutaciju^{38,39}. Kompletna remisija postignuta je u 88 % novodijagnosticiranih bolesnika s AML-om, mlađih od 65 godina uz dodatak sorafeniba, oralnog multikinaza inhibitora, idarubicina i citarabina⁴⁰.

Liječenje različitim dozama rezultira rasponom odgovora na liječenje između 25 % i 45 %, uz blage do umjerene nuspojave, uključujući umor, mučninu, anemiju, proljevaste stolice, febrilnu neutropeniju, trombocitopeniju i periferne edeme.

ZAKLJUČAK

Bolje razumijevanje patofiziologije razvoja AML-a bitno utječe i na terapijski pristup. Spoznaja kritičkih ključnih genskih promjena i njihov utjecaj na metaboličke signalne putove vrlo su važne za ciljanu specifičnu antileukemijsku terapiju. Razvojem i boljim razumijevanjem leukemijskih promjena na molekularnoj razini razvit će se novi terapijski pristupi, a time će se značajno mijenjati i naša dijagnostika, kao i prognoza te terapijski odabir. Čini se da ćemo vrlo brzo od jednog zajedničkog načela liječenja uvodna i postremisijaska terapija prijeći u vrijeme individualiziranog pristupa gdje će uz određene opće smjernice liječenja sve više vrijediti specifični ciljani pristup, koji u određenog bolesnika polazi od specifičnih molekularnih promjena njegove leukemije.

LITERATURA

1. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer* 2011;2:95-107.
2. National Cancer Institute; Cancer statistics. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html#incidence-mortality>. Accessed September 15th, 2011.
3. West RR, Stafford DA, White AD, Bowen DT, Padua RA. Cytogenetic abnormalities in the myelodysplastic syndromes and occupational or environmental exposure. *Blood* 2000;95:2093-7.
4. Crane MM, Strom SS, Halabi S, Berman EL, Fueger JJ, Spitz MR et al. Correlation between selected environmental exposures and karyotype in acute myelocytic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:639-44.
5. Shipley JL, Butera JN. Acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 2009;37:649-58.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
7. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002;100:4325-36.
8. Mrózek K, Döhner H, Bloomfield CD. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia: recent advances. *Curr Opin Hematol* 2007;14:106-14.
9. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *GIMEMA Acute Leukemia Working Party. N Engl J Med* 2005;352:254-66.
10. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood* 2005;106:3733-9.
11. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98:1752-9.
12. Schnittger S, Bacher U, Kern W, Alpermann T, Haferlach C, Haferlach T. Prognostic impact of FLT3-ITD load in NPM1 mutated acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:1297-304.
13. Fos J, Pabst T, Petkovic V, Ratschiller D, Mueller BU. Deficient CEBPA DNA binding function in normal karyotype AML patients is associated with favorable prognosis. *Blood* 2011;117:4881-4.
14. Suciu OS, Muus P, Germing U, Delforge M, Aul BC, Selleslag D et al. New Scoring Systems to predict survival of patients with high-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) and de novo Acute Myeloid Leukemia (AML) af-

- ter intensive antileukemic treatment results of the EORTC-GIMEMA AML-10 and intergroup CRIANT studies. *Haematologica*, 2011. In press.
15. Lopez G, Giles F, Cortes J. Sub-types of resistant disease in patients with AML, RAEB-t, or RAEB who fail initial induction chemotherapy. *Blood* 2001;98:329a (Abstract#1388).
 16. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006;368:1894-907.
 17. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77:1666-74.
 18. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood* 2001;98:3575-83.
 19. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood* 1990;75:27-32.
 20. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J et al. Patients with t(8; 21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999;17:3767-75.
 21. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004;15: 3741-50.
 22. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, Witz F, Blaise D, Pignoux A et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2002;99:3517-23.
 23. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58:4173-9.
 24. Delaunay J, Vey N, Leblanc T, Fenaux P, Rigal-Huguet F, Witz F et al. Prognosis of inv(16)/t(16; 16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003;102:462-9.
 25. Tallman MS, Rowlings PA, Milone J. Effect of post remission chemotherapy before HLA identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96:1254-8.
 26. Cahn JY, Labopin M, Sierra J, Blaise D, Reiffers J, Ferrant A et al. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Br J Haematol* 2000;110:308-14.
 27. Gale R, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK et al. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients excluding promyelocytic leukemia from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood* 2005;106:3658-65.
 28. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Schöll C, Rucker FG, Corbacioglu A et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics – interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106:3740-6.
 29. Suci S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B et al. EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
 30. Kantarjian HM, O'Brien S, Estey E, Faderl S, Giles F, Cortes J et al. Decitabine studies in chronic and acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1997;11:535-6.
 31. Kantarjian HM, Gandhi V, Kozuch P. Phase I clinical and pharmacology study of clofarabine in patients with solid and hematologic cancers. *J Clin Oncol* 2003;21:1167-73.
 32. Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias. *Blood* 2005;105:940-7.
 33. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, Arellano M, Lyons RM, Kovascovics T et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol* 2010;28:549-55.
 34. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006;106:1090-8.
 35. Parikh SA, Kantarjian H, Garcia-Manero G. Clofarabine plus low-dose cytarabine induction followed by consolidation with clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine as frontline therapy for patients (pts) with acute myeloid leukemia (AML) > 60 years (yrs). *Blood* 2009;114:abstract 2058.
 36. Faderl S, Ravandi Kashani R, Borthakur G. Analysis of survival of older patients with frontline AML treated with clofarabine with or without low-dose cytarabine or intermediate-dose cytarabine: A matched cohort comparison. *J Clin Oncol* 2010;28:abstract 6551.
 37. Lübbert M, Suci S, Baila L, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987-96.
 38. Thepot S, Itzykson R, Seegers V. Azacytidine (AZA) as first line therapy in AML: results of the French ATU program. *Blood* 2009;114:abstract 843.
 39. Jabbour EJ, Yee KW, Giles FJ. FLT-3 receptor tyrosine kinase as a drug target in leukemia. *Future oncology* 2005;1:323-33.
 40. Ravandi F, Cortes J, Faderl S. Combination of sorafenib, idarubicin, and cytarabine has a high response rate in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) younger than 65 years. *Blood* 2008;112:abstract 768.