

Akutní myeloidní leukémie (AML)

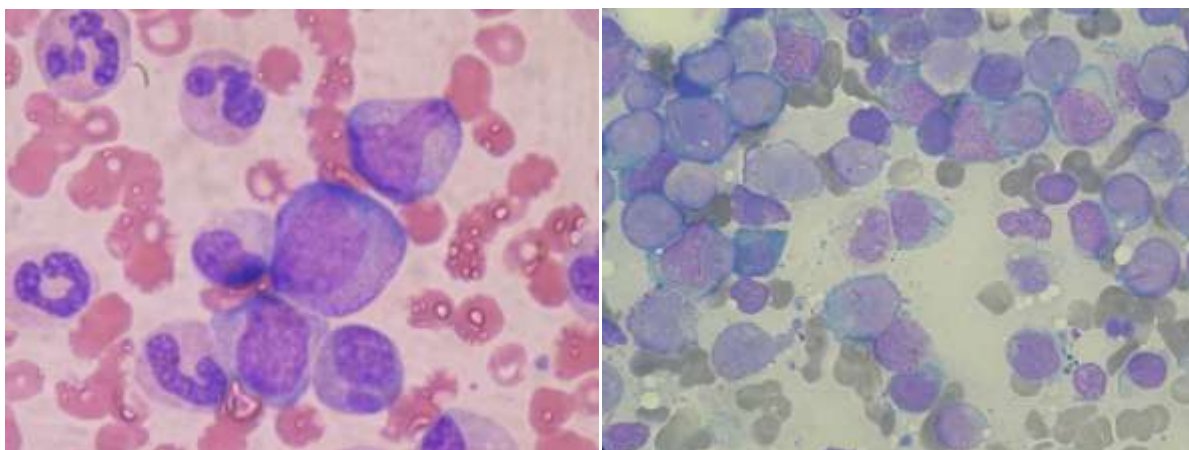
Autor: Martin Čerňan, **Školitel:** MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.

Akutní myeloidní leukémie (AML) jsou různorodou skupinou zhoubných onemocnění krvetvorné tkáně, charakterizované hromaděním abnormálních nezralých buněk (blastů) a porušenou tvorbou normálních buněk krvetvorby.

Epidemiologie: AML tvoří až 80% akutních leukémií u dospělých a 15-20% u dětí. Jejich výskyt narůstá s věkem, nejčastěji postihuje jedince nad 60 let. Průměrný výskyt nových případů AML je v celé populaci 3,4/100 000 obyvatel, v populaci starší 65 let dosahuje hodnoty 15/100 000 obyvatel. Ročně ve světě onemocní přibližně 300 000 osob.

Etiologie a patogeneze: Příčina vzniku onemocnění není známa, jsou však známy některé faktory spojené s vyšším rizikem výskytu AML. Jako rizikové se uvádí ionizující záření, chemické látky – zejména benzen, kouření a předešlá léčba cytostatiky. Genetická predispozice se uvádí u některých vrozených chromozomálních poruch (např. Downův syndrom). Podstatou akutní myeloidní leukémie je nádorová proměna kmenové krvetvorné buňky, která je spojená s úplnou nebo částečnou ztrátou schopnosti vyžívání ve funkční elementy krve při zachovalé schopnosti jejich dalšího množení.

Postižená krvetvorná buňka, ze které se u zdravého člověka vyvíjejí různé druhy bílých krvinek, ale také červené krvinky a destičky, se označuje jako blast. Na úrovni blastů se pak vyžívání nádorově změněných buněk zastaví a jejich následné nekontrolované množení a delší přežívání pak vedou k hromaděním těchto nádorových buněk v organismu, zejména v kostní dřeni a krvi. Leukemické buňky jsou funkčně neplnohodnotné, nejsou tedy schopné plnit své původní fyziologické funkce. Navíc jejich kumulace v kostní dřeni vede k útlaku fyziologické krvetvorby a z toho plynoucím projevům onemocnění. Vývoj onemocnění je velice rychlý. Od prvních nenápadných příznaků do vzniku výrazných potíží, kdy již nemoc neunikne diagnóze, uplyne obvykle jen několik málo týdnů. Celkový počet leukemických buněk dosahuje ve stadiu rozvinuté choroby 1×10^{12} , což si lze představit jako nádor o průměru téměř 15 cm.



Obr. č. 1. (vlevo) Kostní dřeň zdravého člověka
(autor: Bob Jagalindo, zdroj: www.en.wikipedia.org/wiki/Acute_myelogenous_leukemia, převzato: 8.4.2014)

Obr. č. 2. (vpravo) Kostní dřeň pacienta s AML
(autor: Paulo Henrique Orlandi Mourao, zdroj: www.en.wikipedia.org/wiki/Bone_marrow, převzato: 8.4.2014)

Hlavní příznaky: Příznaky u pacientů s AML jsou nespecifické a značně pestré. Většina nemocných přichází k lékaři s tzv. chřipkovými příznaky, k nimž patří únava, nechutenství, ztráta hmotnosti a zvýšení tělesné teploty. Často se však těmto příznakům nevěnuje dostatek pozornosti a jejich příčina se přikládá zvýšené fyzické či psychické zátěži, k pomýšlení na leukémii vede pak až vyšetření krve. Další klinické příznaky jsou pak způsobené nedostatkem funkčních krvinek v cirkulaci. Nedostatek červených krvinek se projevuje únavou, malátností, rychlou unavitelností při námaze, bušením srdce a bledostí kůže a sliznic. Při nedostatku bílých krvinek mají pacienti často infekce, např. dýchacích a močových cest. Tyto infekce nereagují dostatečně na antibiotickou léčbu a často se opakují. Dalším projevem AML může být krvácení, které je způsobeno nedostatkem krevních destiček. To se může projevit jako dlouhotrvající krvácení z nosu, dásní, krvácení do kůže (petechie) nebo výrazné gynekologické krvácení a podobně. Přítomny mohou být také neurologické příznaky (při průniku blastů do centrálního nervového systému), tato komplikace se však vyskytuje u méně než 5% pacientů. K relativně vzácným příznakům patří také infiltrace dásní či kůže leukemickými buňkami. Velký počet blastů v krvi může způsobit obtížný průchod krve malými cévami, což se projeví poruchami dýchání, bolestmi hlavy, bolestí na hrudi či poruchami vědomí.



Obr. č. 3. (vlevo) Infiltrace dásní leukemickými buňkami
(autoři: Herbert L. Fred, MD a Hendrik A. van Dijk,
zdroj: www.en.wikipedia.org/wiki/Acute_myelogenous_leukemia, převzato: 8.4.2014)

Obr. č. 4. (vpravo) Sternální punkce k odběru kostní dřeně
(autor: Chad McNeeley, zdroj: www.en.wikipedia.org/wiki/Bone_marrow, převzato: 8.4.2014)

Vyšetření: K lékaři obvykle nemocného přivedou některé z výše uvedených obtíží. Základním vyšetřením při podezření na AML je vyšetření krevního obrazu. V odebraném vzorku krve se hodnotí výskyt blastů, také se stanovuje množství červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček. Rozhodující pro stanovení diagnózy je vždy vyšetření kostní dřeně s nálezem více než 20% procent blastů ze všech jaderných buněk. Odběr kostní dřeně se provádí obvykle z hrudní kosti, tzv. sternální punkce, v místním znecitlivění. Vzorek dřeně je pak ještě podroben speciálním vyšetřením – imunofenotypizačním, cytogenetickým a molekulárně-genetickým, které slouží lékařům k přesnému určení typu AML. Imunofenotypizace stanovuje specifické antigenní markery na povrchu či v cytoplasmě blastických buněk a cytogenetika hodnotí změny v buňkách na úrovni chromozomů. Molekulární genetiky se zabývá geny a jejich produkty. Pokroky v diagnostice na molekulární úrovni umožnily zavedení nové klasifikace AML, která daleko přesněji určuje jednotlivé typy leukémií a pomáhá při stratifikaci pacientů a výběru vhodné léčby. Nové metody diagnostiky jsou také citlivější než dříve používané postupy. Výjimečně nemusí být splněna podmínka přítomnosti alespoň 20% blastických buněk v kostní dřeni. V případě nálezu cytogenetické změny specifické pro určitý subtyp akutní leukémie, např. t(8;21), lze diagnózu stanovit i při nižším procentuálním zastoupení blastických buněk. Podrobnější informace o hodnocení blastů na úrovni imunofenotypizace, cytogenetiky a molekulární genetiky přesahují rozsah tohoto článku, zájemci je mohou najít v početných publikacích věnovaných této oblasti vyšetřování u akutní myeloidní leukémie.

Léčba: Při výběru vhodného léčebného režimu je potřebné zohlednit výsledky speciálních vyšetření kostní dřeně, věk a celkový zdravotní stav pacienta. Základem terapie AML nadále zůstává chemoterapie, jejímž cílem je redukce výskytu blastů v organismu pacienta. Jestliže je počet blastů

v krvi při zahájení léčby vyšší než $100 \times 10^9/l$, zahájí se terapie tzv. předléčením. To začíná obvykle leukaferézami (separace blastů mechanicky speciálním zařízením) a následným podáváním hydroxyurey. Jinak se léčba zahajuje tzv. indukční terapií, při které se pacientovi podává kombinace 3 dávek cytostatika daunorubicin a 7 dávek cytostatika cytarabin ve formě infuzí. Toto léčebné schéma se označuje jako '3+7'. Touto léčbou lze dosáhnout kompletní remise, tj. redukce blastů v kostní dřeni pod 5% a obnovení normální krvetvorby u 50-75% pacientů. Pokud indukční léčba nevedla k remisi, podává se další kombinace cytostatik, tzv. záchranná terapie. Avšak ani v případě úspěšného navození remise není možné léčbu definitivně ukončit pro přítomnost zbytkových leukemických buněk. Nastupuje etapa tzv. konsolidační léčby. Způsob této léčby závisí na typu leukemických buněk, zdravotním stavu pacienta, ale také na existenci vhodného dárce kostní dřene v pacientově rodině nebo v registru dobrovolných dárců. U nemocných starších 65-70 let nebo v případě závažných zdravotních komplikací znemožňujících podávání kombinací cytostatik uvedených výše, volíme pouze symptomatickou léčbu, případně hydroxyureu a nízké dávky cytarabinu. Léčebná strategie se významně liší u pacientů s akutní promyelocytární leukémií (APL). Tento subtyp představuje asi 7% případů akutní myeloidní leukémie. Základem indukční terapie APL je kombinace derivátu vitamínu A - tretinoinu (all-transretinová kyselina, ATRA) a antracyklinových cytostatik (idarubicin, resp. mitoxantron). Konsolidační terapie probíhá ve třech cyklech, kdy je pacientům podávána kombinace ATRA a cytostatika. Pak následuje ještě tzv. udržovací léčba, která trvá 2 roky. APL je leukémie s velmi příznivou prognózou s možností vyléčení 75-85 % pacientů, je však důležité zvládnout v úvodu přítomné závažné krvácivé projevy, které mohou mít i fatální následky. Důležitou součástí komplexní terapie u pacienta s AML je také podávání antiinfekčních přípravků jako prevence vzniku závažných infekcí, transfuzí červených krvinek a krevních destiček a také podpůrná psychologická terapie.



Obr. č. 5. (vlevo) Odběr kostní dřene od dárce
(autor: Andrew Ratto, zdroj: www.en.wikipedia.org/wiki/Hematopoietic_stem_cell_transplantation,
převzato: 8.4.2014)

Obr. č. 6. (vpravo) Odebraná kostní dřeň připravená k podání pacientovi
(autor: John Bergenholtz, zdroj:
www.en.wikipedia.org/wiki/Hematopoietic_stem_cell_transplantation, převzato: 8.4.2014)

Komplikace: Neléčená AML končí vždy smrtí nemocného. Léčba přináší naději dočasného a u menší části pacientů trvalého vyléčení. U většiny pacientů, kteří dosáhli po chemoterapii remise, se leukémie vrátí do 3 let od diagnózy. Výsledek terapie závisí na genetickém podtypu leukémie, věku a použité léčbě. Neustále probíhající výzkum si klade za cíl zlepšení prognózy a přežívání pacientů s leukémií.

Praktické rady pro pacienta: AML je velice závažné onemocnění, které musí být vždy léčeno odbornými lékaři ve specializovaných centrech. Na možnou diagnózu leukémie je nutno při vyšetřování myslet a pacienta začít co nejdříve léčit. Jen tak lze zvýšit jeho šance na uzdravení. V případě jakýchkoliv pochybností by měl pacient vyhledat svého ošetřujícího lékaře, obzvláště při opakovaném výskytu infekcí špatně reagujících na antibiotika či krvácení, které se u pacienta doposud neprojevovalo. Aktivní spoluúčast samotného pacienta při léčbě a víra v uzdravení jsou také nepostradatelnou součástí terapie akutní myeloidní leukémie.

Literatura:

- 1.) Szotkowski T, Faber E. Akutní leukemie. In: Faber E. et al. Základy hematologické diagnostiky. 1. vyd. Olomouc, Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta, 2012; 153-159.
- 2.) Tošková M, Ráčil Z. Akutna myeloidná leukémia. Postgraduální medicína, 2011, 13, č.3
- 3.) Adam Z, Doubek M, Penka M. et al. In: Adam Z, Vorlíček J. et al. Hematologie II. Přehled maligních hematologických nemocí. 1. vydání. Praha, Grada Publishing, 2001; 37-49.
- 4.) Klener P. Akutní myeloidní leukémie. In: Klener P. et al. Vnitřní lékařství. 4. „přepřacované a doplněné vydání. Praha, Galén a Univerzita Karlova v Praze, 2011; 460-463.
- 5.) Bučková P, Buliková A, Cermanová M. Akutní myeloidní leukemie. Informace pro pacienty a jejich blízké. První vydání. Brno, Česká leukemická skupina – pro život (CELL), 2013
- 6.) Szotkowski T. Faktory prognózy akutní myeloidní leukemie. Olomouc, 2010. Doktorská dizertační práce. Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Hemato-onkologická klinika.
- 7.) Schwarz J, Kačírková P, Markalová J. Urgentní stav v hematologii: akutní promyelocytární leukemie – principy diagnostiky. Vnitř Léč 2008; 54(7&8): 728–744
- 8.) Žák P. Akutní promyelocytární leukémie. Postgraduální medicína, 3/2007