



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon

A GYERMEKKORI AKUT MIELOID LEUKÉMIA (AML) KORSZERŰ KEZELÉSE

Klinikai kép

A tüneteket az anémia (sápadtság, gyengeség), a trombocitopénia (purpura, orrvérzés, ínyvérzés), a neutropénia (láz, visszatérő infekciók), a szervi infiltrációk, a máj-, lép-, nyirokcsomó-duzzanat, ínyhipertrófia, bőrinfiltrátumok uralják. Az emelkedett fehérvérsejtszám okozta leukosztázis, konvulzió, tudatzavar sürgősségi ellátást igényel.

Diagnózis

A diagnózist a perifériás vérben, a csontvelőben (WHO >20%; FAB >30% blaszt) fellelhető leukémiás sejtek igazolják. Fénymikroszkóppal éretlen granulocita előalakokat láthatunk, gyakran Auer-pálcák megjelenésével, míg a pontos kórismét áramlási citometria biztosítja. Az AML sejtek CD13 és CD33, mieloperoxidáz (MPO) pozitívak, szemben a T- (CD3+/CD7+), illetőleg B-sejtekkel (CD19+/CD20+).

Citogenetika és molekuláris genetikai eltérések

A heterogén mieloid leukémia specifikus citogenetikai, molekuláris genetikai eltérései patogenetikai, diagnosztikai, prognosztikai, terápiás jelentőséggel bírnak. A gyermekkori AML 80%-ában észlelhető eltérések, a terápiás válasz alapján rizikócsoporthoz definiálhatók. A kedvező genetikai csoport túlélése (OS) 90% feletti, miközben az átlagosan 30-35%-os 3 éves relapszus ráta mindössze 3%. Ugyanakkor ismert a kedvezőtlen 7-es monoszómia rossz kimenetele, vagy az FLT-3 ITD (internal tandem duplication) alacsony túlélése (8 éves ese-

Az AML INCIDENCIÁJA, ETIOLÓGIÁJA

A HAZÁNKBAN ÉVENTE DIAGNOSZTIZÁLT 250 ÚJ DAGANATOS GYERMEK HARMADÁT JELENTŐ AKUT LEUKÉMIA 15-20%-A MIELOID TÍPUSÚ (AML), AMELY ÉVENTE 10-12 ÚJ BETEG KÓRISMÉZÉSÉT JELENTI. A CSECSEMŐKORBAN INCIDENCIA CSÚCCSAL MEGJELENŐ DE NOVO FORMA MELLETT ELŐFORDULÁSA GYAKORIBB MIELODISZPLÁZIA (MDS), CITOSZTATIKUS KEZELÉS (ALKILÁLÓ ÁGENS, EPIPODOPHYLLOTOXIN), IONIZÁLÓ SUGÁRZÁS, DOWN-SZINDRÓMA, FANCONI-ANÉMIA KAPCSÁN (1, 2, 3).

ménymentes túlélés (EFS) 7%). Az MLL génelterések heterogén csoportot képeznek, a transzlokációs partnertől függő, rendszerint intermedier prognózissal (10 éves OS 62%). Egyértelműen bizonyított prognosztikai értékkel csak a t(8;21), inv16 és t(16;16), illetőleg az FLT3-ITD bír gyermekkorra vonatkozóan (1-4).

A Gilliland-hipotézis alapján 2 fő csoportba oszthatjuk a molekuláris genetikai eltéréseket. Az 1-es típusú eltérések a sejteknek proliferációs előnyt jelentenek, mint amilyen az FLT-3 ITD (kb. az összes eset 15%-ában), KIT (10%), RAS (18%), PTPN-1 (5%), vagy a WT-1 (10%) génmutáció. A 2-es típusú eltérések a sejtek differenciálódását hátráltatják, mint az NPM1 (nucleophosmin), GATA1, CEBPA, vagy MLL gén eltérése (1, 4).

A kezelésre adott terápiás válasz, a minimális reziduális betegség (MRD) jó prediktív értékkel jelzi a relapszus valószínűségét. Az AML02 tanulmányban az MRD negatív betegek relapszus incidenciája 16,9% volt szemben a pozitív betegek 3 éves 38,6%-os incidenciájával. Egy kezelés utáni >1% vagy két blokk után >0,1% MRD magas relapszus rizikót jelenthet (1, 4, 5).

Az AML klasszifikációja

A FAB (French-American-British) morfológiai klasszifikáció hátránya, hogy a genetikai és klinikai jellemzőkkel való összefüggését nem mutatja (1. táblázat) (6).

SZEGEDI
ISTVÁN DR.

DEOEC, GYERMEK
HEMATOLÓGIAI ÉS
ONKOLÓGIAI OSZTÁLY,
DEBRECEN

1. TÁBLÁZAT: AML FAB (FRANCIA-AMERIKAI-BRIT) OSZTÁLYOZÁS (6), JELLEMZŐ CITOGENETIKAI ELTÉRÉSSSEL (1)

FAB típus		jellemző citogenetikai eltérés
M0	minimálisan differenciált akut mieloblasztos leukémia	
M1	akut mieloblasztos leukémia érés jelei nélkül	
M2	akut mieloblasztos leukémia érés jeleivel	t(8;21) (RUNX1-RUNX1T1) korábban AML1-ETO t(6;9)
M3	akut promielocitás leukémia (APL)	t(15;17)(PML-RARA)
M4	akut mielomonocitás leukémia	
M4Eo	akut mielomonocitás leukémia csontvelői eozinofiliával	inv(16)(CBFB-MYH11) t(16;16)
M5	akut monoblasztos leukémia	MLL-gén átrendeződés (11q23)
M6	akut eritroid leukémia	
M7	akut megakarioblasztos leukémia	t(1;22)

2. TÁBLÁZAT: AML WHO OSZTÁLYOZÁS (2008) (7)

- Akut myeloid leukémia genetikai abnormalitással
 - AML t(8;21)(q22;q22)(AM1/ETO)
 - AML abnormalis csontvelői eosinophilokkal és inv(16), vagy t(16;16) (p13;q22)(CBFb/MYH11)(FAB M4Eo)
 - AML promielocitás, t(15;17)(q22;q12)(PML/RARA) és variáns (M3)
 - AML 11q23 (MLL) abnormalitással
 - t(6;9)
 - inv(3)
 - t(3;3)
 - t(1;22) FAB M7
 - t(9;11) illetve t(v;11)
 - mol. marker: NPM1 (nukleofozmin-1); CEBPA (CCAAT/enhancer-binding protein alfa)
- AML multilineáris diszpláziával
 - MDS-hez kapcsolódó
 - MDS nélkül de legalább 2 myeloid sejtsort érintő, sejtek 50%-ában meglévő diszplázia
- Kezeléssel összefüggő AML
 - Alkáláló ágensek/sugárzással összefüggő
 - Topoizomeráz II inhibitorok
 - Egyéb
- AML nem kategorizált
 - Minimálisan differenciált M0
 - Érés jelei nélkül M1
 - Érés jeleivel M2
 - Akut mielomonocitás M4
 - Akut monoblasztos/ akut monocitás M5a/M5b
 - Akut erithroid leukémia (>50% erithroid prekurzor plusz >20% blaszt, M6,
 - Tiszta erithroleukémia >80% éretlen erithroid prekurzor
 - Akut megakarioblasztos M7
 - Akut bazofil leukémia
 - Akut panmielózis mielofibrózissal
 - Myeloid szarkóma

Ezt próbálja kiküszöbölni a WHO (2008-ban revideált 4. kiadás) osztályozás, megfelelő klinikai, illetve biológiai alcsoportokba sorolással (2. táblázat) (7). A gyermekkori AML prognózisa jobb, gyakoribb a kedvező rizikójú core-binding-factor leukémia (inv(16)), az APL, a t(8;21), alacsonyabb a gyógyszer-rezisztenciát eredményező P-glycoprotein expresszió, mások a gyermek szervezet biológiai tulajdonságai, így a WHO osztályozás hátránya, hogy nem veszi figyelembe az életkort, a gyermek-felnőtt formák eltérő patogenezt, s így teljes mértékben nem adaptálható gyermekkorra (3).

Kezelés

A legtöbb altípus ellen hiányzó célzott terápiás lehetőség hiánya ellenére a gyermekkori AML túlélése 60% körüli, a jobb rizikóbesorolás, a rizikó-adaptált kezelés, a szupportív kezelés és az őssejtátültetés területén elért haladás okán (4).

A gyermekkori AML kezelésére jelenleg a német munkacsoport AML-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) 98, illetőleg az AML-BFM 2004 protokoll gerincét is képező sémáját alkalmazzuk (1. ábra). Ez öt, 3-4 hetente alkalmazott intenzív kemoterápiás blokkból, illetőleg az 1 éves fenttartó kezeléssel áll. Protokoll szerint standard rizikócsoportba (SR) az APL t(15;17), a t(8;21), illetve az inv(16), kezelésre kedvezően reagáló (15. napon 5% alatti csontvelői blasztarány) esetek kerülnek. A többi eset magas rizikójú, akik a kezelés végén HLA identikus donoruk megléte esetén allogén őssejtátültetésben részesülnek.

A két intenzív indukciós blokkot (AIE, HAM), további két (AI, hAM) konszolidációs blokk, majd egy reintenzifikációs kezelés (HAE) követi. Alapgyógyszer a cytarabin, az anthracyclin származékok (danurubicin, idarubicin, mitoxantron), valamint 3. szerként az etoposid (epipodophylotoxin). A kezelésre nem reagáló eseteket kivéve a második indukciós kezelést a csontvelő regeneráció megjelenése után indítjuk (21-28. nap), mivel a korábbi időzítés magasabb kezeléssel összefüggő halá-

lozással jár. A 2004-es protokoll az AIE indukciós blokk idarubicinje helyett liposzómális daunorubicint (DNX) alkalmaz, lehetővé téve az anthracyclin dózis emelését, amellyel az 5 éves túlélés tovább javult (5OS 62%-BFM98, vs. 72%-BFM2004) (7, 8). Az indukciós kezelés intenzitását a rizikóhoz igazítva standard rizikó esetén a BFM-2004 elhagyja a 2. HAM indukciós blokkot.

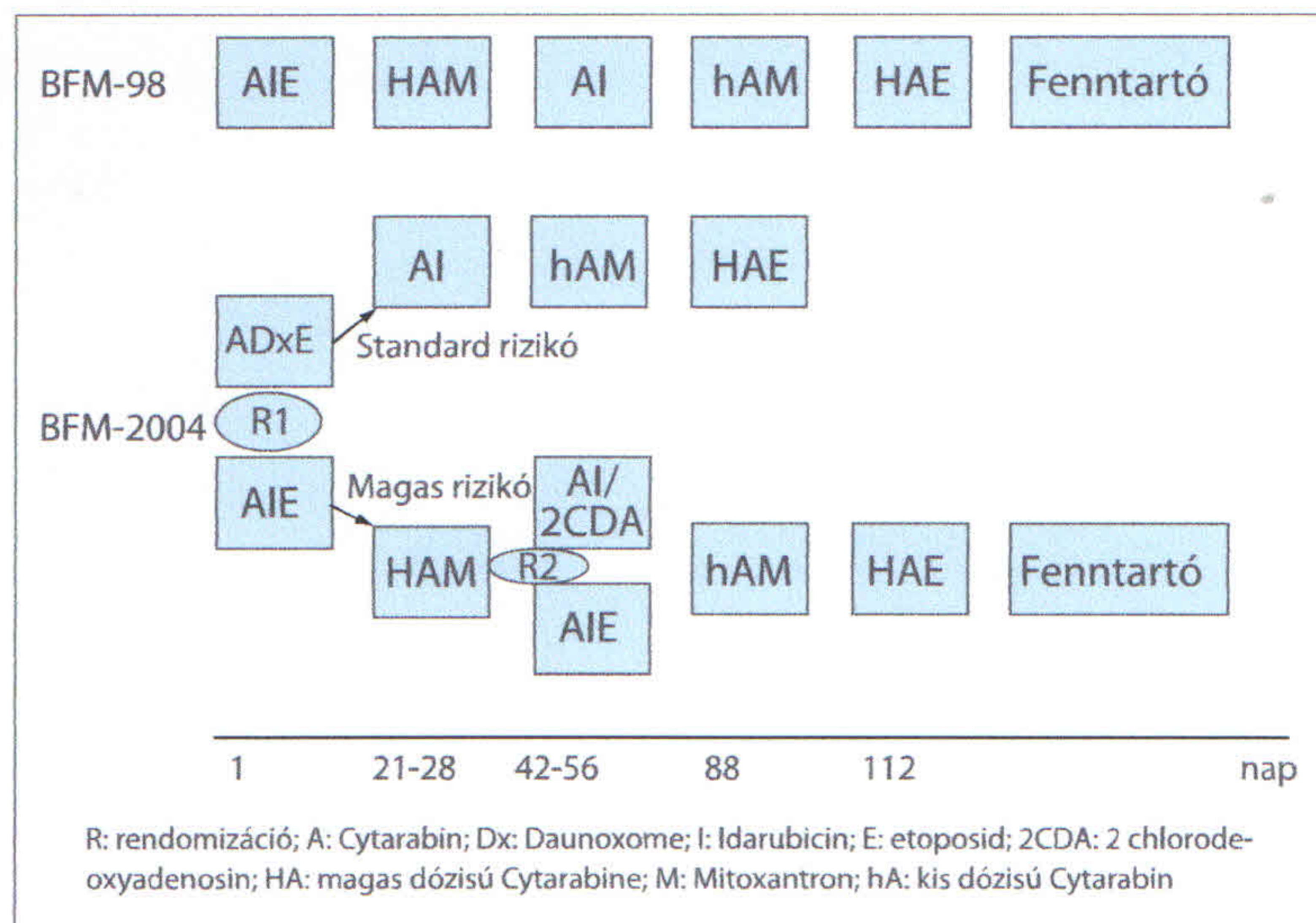
A különböző nemzetközi kezelések – a COG (Children's Oncology Group, USA), MRC (Medical Research Council, United Kingdom), NOPHO (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology)- hasonló, általában 3+10 (3 dózis anthracyclin+7 napos cytarabin) majd 3+7 vagy 3+8 indukciós terápiás megközelítést, illetőleg idarubicin helyett, daunorubicint vagy mitoxantront (MRC-AML12) alkalmaznak.

Az AML központi idegrendszeri érintettség (<5%) profilaxisa intrathecalis cytarabin alkalmazásából és a BFM szerint preventív koponyabesugárzásból (12 Gy) áll. Egyértelmű érintettség esetén 18 Gy besugárzás és gyakoribb intrathecalis cytarabin szükséges. Az AML02-tanulmány alacsonyabb központi idegrendszeri relapszust észlelt cytarabin, methotrexat és hydrocortisone együttes alkalmazásával (5).

A rutin kezelési sémák mellett a komplett remissziós (CR) ráta 90% körüli, az eseménymentes túlélés (EFS) 50%, a teljes túlélés (OS) 60-70%. A problémát a magas 30-35%-os relapszus ráta, a kezelésre nem reagáló esetek jelentik, amelyben szerepet játszik többek között a cytarabin rezisztencia (1, 3, 4).

Egyes munkacsoportok a cytarabin hatását potencírozó 2-chlorodeoxyadenosin (2CDA, Cladribine; BFM 2004), fludarabin (Fludara), vagy clofarabin (Evoltra) nukleozid analógot alkalmaznak az indukcióban. Hazánkban az erre épülő sémát (FLAG-IDA: fludarabine+cytarabine+idarubicin+G-CSF; vagy clofarabin+cytarabine) fenntartjuk a kezelésre nem reagáló, korai relapszusok (egy éven belüli) kezelésére. Egy éven túli relapszusra az eredeti indukció is eredményes lehet.

Az APL indukciós kezelésében a promyelocyták differenciálódását kiváltó csupa-



transz-retinsav (ATRA, tretinoin) emeli a remissziós rátát, csökkenti az APL-re jellemző DIC-es vérzészavar okozta korai halálozást, így fontos a t(15;17) transzlokáció vagy a PML-RARA- fúziós géntermék korai vizsgálata. Az arzéntrioxide mint salvage kezelés jön szóba (1, 4).

A *Down-szindrómához* kapcsolódó esetek jellemzője a megakariocitás (M7) karakter, a GATA1 mutáció, a 4-5 éves kor előtti megjelenés, a jobb gyógyhajlam, a fokozott kezelési toxicitás (1). Így csökkentett dózísú kezelést, 2/3 dózis anthracyclint, hosszabb kezelési szüneteket alkalmazunk, HAM és koponyabesugárzás nélkül.

Össejtátültetés

Az össejtátültetés (HSCT) alapelve a reziduális leukémia kiirtása a konvencionális kezeléshez képest fokozott intenzitású, nagy dózísú kezeléssel. Az autológ csontvelő alkalmazása nem terjedt el, mivel hatékonysága nem bizonyítottan jobb mint az intenzív kemoterápiának (1, 4). Habár a COG által vezetett vizsgálatban az allogén HSCT alacsonyabb relapszus rátát eredményezett (47% vs. 28%), magasabb volt a terápiával összefüggő mortalitás (7% vs. 16%) (9). Az antileukémiás hatásához hozzájárul „graft versus leukemia” hatás. A pontos indikáció jelenleg nem egyértelmű. Hazánkban allogén-HSCT testvérdo-

1. ÁBRA:
AML-BFM 98,
ILLETVE 2004
KEZELÉSI SÉMA
VÁZLATA

nor vagy identikus nem testvérdonor meg-
léte esetén, első remisszióban (CR1) a
rossz prognózisú esetekben, illetőleg
relapszusos esetek második remissziójá-
ban (CR2) ajánlható.

Célzott terápia

A legtöbb munkacsoport jelenleg 60-70%
körüli túlélési eredményeket mutat fel,
azonban bizonyos alcsoportok túlélése el-
keserítő. A kezelés intenzitásának emel-
ésétől a fokozódó mortalitás miatt további
javulás nem várható, így újabb terápiás
megközelítések szükségesek. Az anthra-
cyclin a késői kardiotoxicitás veszélyét rej-
ti magában, a cytarabin dózisának emel-
ése pedig nem jár a túlélés javulásával (1,
3, 4). A molekuláris genetikai eltérések
ismerete lehetőséget nyújt célzott kezelés
alkalmazására.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) (Mylotarg)

A GO egy anti-CD33 ellenes antitest cali-
cheamicin citotoxikus szerrel konjugálva.
Receptorához (a gyermekkori AML 90%-
ban CD33+) specifikusan kötődve, inter-
nalizálódva DNS-kettősszál töréseket,
apoptózist eredményez. A különböző mun-
kacsoportok az indukcióban, konszolidá-
cióban, posztkonszolidációs periódusban,
nem reagáló és relapszusos esetekben al-
kalmazzák. Pontos helye és hatékonysága
vizsgálat alatt áll (1, 3).

Tirozin-kináz gátlók (TKI)

A gyermekkori AML esetek mintegy 30%-a
hordoz KIT, (TKI: imatinib, dasatinib), ille-
tőleg FLT3 (TKI: sorafenib, midostaurin,
lestaurtinib) mutációt. A felnőtt protokol-
lokban hatékony TKI-k gyermekgyó-
gyászati adaptálása nehézkes az alacsony
betegszám miatt. A leghatékonyabbnak tű-
nő szerek, így a FLT3+ esetekben a
sorafenib (AML08; COGAAML1031, BFM
2009 relapszus), vagy a KIT+ esetekben a
dasatinib klinikai vizsgálata jelenleg fo-
lyamatban van (1, 3, 4).

A COG jelenleg vizsgálja a proteoszóma in-
hibitor bortezomib hatékonyságát az in-
dukciós és intenzifikációs fázisban alkal-
mazva (AAML1031) (3, 4).

Fázis 2 tanulmányok folynak haploidenti-
kus (anyától származó) naturál killer (NK)
sejtek alkalmazásával a minimális beteg-
ség gátlására, a relapszus megelőzésre a
fenntartó kezelés során (10).

Sürgősségi kezelés

Része az infekciók, illetőleg a hozzá kap-
csolódó sokk kezelése, a kardiális támoga-
tás, a légzéztámogatás, a széles spektrumú
empírikus antibakteriális, antifungális ke-
zelés. A tüdő, idegrendszeri, belszervi vér-
zés veszélyével járó leukostasis esetén,
leukopheresis, hydroxiurea (10-20 mg/kg/
nap), methylprednisolon (0,5 -1 mg/kg)
adása jön szóba. Intenzív hidrálás, alkali-
zálás, allopurinol és Rasburicase segíti a
tumorlízis szindróma leküzdését. Anémia
esetén transfúzió, alacsony vérlemezke-
szám esetén annak pótlása szükséges, bár
a súlyos vérzéses szövődmény gyakran a
kezelés elkezdése, sejtszétesés, infekció
okozta DIC révén következik be, amely
időben megkezdett agresszív kezelést igé-
nyel (FFP) (3).

Szupportív kezelés

A neutropeniás periódusokban alkalma-
zott profilaktikus fluorokinolonok dráma-
ian csökkentik a bakteriális szepszis való-
színűségét, azonban a BFM-98 protokoll
tanulságai alapján a G-CSF alkalmazása
nem befolyásolja az infekciók incidenciá-
ját, a halálozást, sem a túlélést (7). A ha-
zánkban is vezető halálokként megjelenő
Candida és Aspergillus infekciók elleni
profilaxis szintén javasolt, egyes vélemé-
nyek szerint minden gyermekben, elsősor-
ban voriconazol, posaconazole, micafun-
gin vagy caspofungin formájában (3, 4).
Kiemelt jelentőséggel bír a fájdalom- és
hányáscsillapítás, a centrális vénás eszkö-
zök (port-a cut) alkalmazása, az optimális
táplálás, a bélflóra rendezése.

Megbeszélés

A gyermekkori AML kezelése az utóbbi év-
tizedekben jelentős fejlődésen ment ke-
resztül. A citogenetikai, molekuláris gene-
tikai eltérések megismerése elősegíti a ke-
vesebb mellékhatással járó, ugyanakkor
jobb túlélési eredményeket biztosító célzott

terápiás módszerek alkalmazását. A jelenlegi 60-70%-os gyógyulási eredmények további javulása az újabb, innovatív jellegű kezelések integrálásától várható, amelyek gyermekgyógyászati előretörését jelentősen nehezítik a felnőttkori AML-től eltérő gyermekkori sajtságok, a ritka előfordulás.

Irodalom

1. Zwaan CM, van de Heuvel-Eibrink MM. Pediatric Acute Myeloid leukemia. Chapter: 12/2011; ISBN 978-953-307-553-2. In Book Acute Leukemia – The Scientist's Perspective and Challenge
2. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Excellent outcome in infants below one year of age with AML—results of studies AML-BFM 98 and –2004. *Blood* 2010; 116: Abstract 17.
3. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high quality cure of all patients. *Haematologica* 2007; 92: 1519–1532.
4. Rubnitz JE. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2012. (epub ahead of print)
5. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 11543–11552.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620–625.
7. Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4499–4506.
8. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Study AML-BFM 2004; Improved survival in childhood acute myeloid leukemia without increased toxicity. *Blood* 2010; 116: Abstract 181.
9. Horan JT, Alonzo TA, Lyman GH, et al. Impact of disease risk on efficacy of matched related bone marrow transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5797–5801.
10. Rubnitz JE, Inaba H, Riberio RC, et al. NKAMK: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 955–959.