



Terapia ostrej białaczki szpikowej

Opracowała: lek. Marta Masternak,

Konsultacja naukowa: prof. Krzysztof Giannopoulos

5

Informacje wstępne

9

Intensywna chemioterapia w AML

18

Przeszczepienie macierzystych
komórek krwiotwórczych

23

Leczenie pacjentów starszych lub
obciążonych chorobami współistniejącymi

28

Ostra białaczka promielocytowa

31

Leczenie odpornej i nawrotowej AML

33

Inne aspekty leczenia AML

Wszelkie prawa zastrzeżone. Broszura jest chroniona prawem autorskim. Przedruk i reprodukcja w jakiegokolwiek postaci całości lub części broszury bez pisemnej zgody wydawcy są zabronione. Procedury i praktyki przedstawione w tej broszurze powinny być stosowane zgodnie z zasadami i standardami obowiązującymi w określonej sytuacji. Dołożono wszelkich starań, aby potwierdzić dokładność zamieszczonych tu informacji oraz aby rzetelnie przedstawić ogólnie przyjęte zasady praktyki klinicznej. Zarówno autor, jak i wydawca nie ponoszą żadnej odpowiedzialności za pominięcia, niedopatrzenia ani za efekty wykorzystania prezentowanego tu materiału. Broszura nie udziela żadnych gwarancji na wykorzystanie zawartych w niej informacji.

Opracowała:

lek. Marta Masternak

Konsultacja naukowa:

prof. Krzysztof Giannopoulos

Opracowanie redakcyjne:



Hematoonkologia.pl Agnieszka Giannopoulos
ul. Kilińskiego 18
20-809 Lublin

Projekt graficzny, DTP:

Ola Szatkowska, Hematoonkologia.pl



Informacje wstępne

Czym jest AML?

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) to złośliwy nowotwór wywodzący się ze szpiku kostnego. Jest chorobą rzadką – zapadalność na AML wynosi 5 przypadków na 100 000 osób rocznie, stanowi jednak aż 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Ryzyko jej wystąpienia jest wyższe u osób starszych, a średni wiek w momencie rozpoznania to 65-70 lat. Choroba może dotyczyć również osoby młodsze, a nawet dzieci.

W AML komórki nowotworowe wywodzą się z komórek mieloidalnych – w zdrowym organizmie są to komórki szpiku, które dzielą się, tworząc składniki krwi: leukocyty (czyli krwinki białe), erytrocyty (krwinki czerwone) i trombocyty (płytki krwi). W wyniku uszkodzeń materiału genetycznego komórki mieloidalne zaczynają się dzielić w sposób niekontrolowany oraz zaburzone jest ich dojrzewanie do form prawidłowych. W efekcie w szpiku kostnym i krwi obwodowej gromadzą się liczne niedojrzałe i niefunkcjonalne komórki czyli **blasty**. Naciekanie szpiku przez blasty prowadzi do wyparcia prawidłowej tkanki produk-

jącej składniki krwi, stąd pojawiają się główne objawy choroby: niedokrwistość, małopłytkowość i zaburzenia odporności. Blasty mogą również naciekać i uszkadzać inne narządy.

Jak dotąd nie stwierdzono jednoznacznie przyczyn prowadzących do rozwoju AML, wiadomo jednak, że choroba jest związana z występowaniem różnorodnych mutacji w materiale genetycznym, a te mogą być wynikiem narażenia na czynniki uszkadzające DNA, takie jak promieniowanie jonizujące czy czynniki chemiczne lub być związane z wrodzonymi predyspozycjami genetycznymi. Niektóre zmiany genetyczne w AML są ważną informacją dla lekarzy odnośnie do rokowania, mogą także stanowić cel terapii dla nowych leków przeciwbiałaczkowych.

Cele terapii w AML

Każde leczenie AML dąży do zniszczenia nieprawidłowych komórek nowotworowych i przywrócenia prawidłowej równowagi składników krwi. Osiągnięcie takiej odpowiedzi na leczenie nazywamy **całkowitą remisją**. Optymalną sytuacją jest osiągnięcie **ujemnej mierzalnej choroby resztkowej** (ang. *measurable residual disease*, MRD) czyli stanu, w którym komórki nowotworowe nie są wykrywane w szpiku kostnym nawet przy użyciu bardzo czułych metod. Niestety, nie zawsze jesteśmy w stanie uzyskać odpowiedź na zastosowane leczenie – mówimy wówczas o **oporności**. Natomiast sytuacja, w której blasty pojawiają się w organizmie po jakimś czasie od uzyskania całkowitej remisji to **nawrót** choroby. Oporna na leczenie oraz nawrotowa AML wymagają podania kolejnej linii terapii.

W naszym poradniku znajdziesz najważniejsze informacje dotyczące zarówno pierwszej jak i kolejnych linii leczenia, omówienie dostępnych opcji terapeutycznych i działania najważniejszych leków czy możliwych powikłań.

Wybór terapii

Przed rozpoczęciem leczenia kluczowa jest dokładna ocena stanu pacjenta i ryzyka wystąpienia powikłań związanych z chemioterapią. Wybór leczenia zależy od wieku pacjenta, jego stanu ogólnego oraz **ryzyka cytogenetyczno-molekularnego**. Ryzyko to jest oceniane na podstawie występowania konkretnych mutacji materiału genetycznego i wyodrębnia grupy rokowania **korzystnego, pośredniego lub niekorzystnego**.

Typowym leczeniem dla większości pacjentów jest chemioterapia, która składa się z dwóch faz: **indukcji i konsolidacji**. W niektórych przypadkach istnieje również możliwość zastosowania terapii celowanych – są to nowoczesne leki, ukierunkowane na konkretne mutacje obecne w materiale genetycznym niektórych chorych. U wielu pacjentów najlepszą opcją terapeutyczną jest przeprowadzenie **przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego**.

U niektórych pacjentów intensywna chemioterapia i przeszczepienie komórek macierzystych są niemożliwe ze względu na starszy wiek lub poważne choroby współistniejące. Wówczas ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań jest wyższe niż spodziewana korzyść z zastosowania tego rodzaju leczenia.

U tych pacjentów dostępne są inne schematy terapii, oparte na niższych dawkach chemioterapii lub preparatach o mniejszej toksyczności.

Intensywna chemioterapia w AML



Faza indukcji

Chemioterapia indukcyjna to pierwszy etap leczenia AML, który ma na celu zniszczenie komórek białaczkowych. Jest krótka i intensywna – zazwyczaj trwa 7 dni, w trakcie których leki podawane są dożylnie przez całą dobę.

Najczęściej stosowany schemat leczenia nazywany jest skrótowo „3+7” i składa się z dwóch leków:

- cytarabina (inaczej: arabinozyd cytozyny lub AraC), która jest stosowana przez 7 kolejnych dni w ciągłym wlewie dożylnym
- antybiotyk antracyklinowy: daunorubicyna lub idarubicyna, podawana dożylnie w trakcie 3 pierwszych dni schematu

Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych rekomenduje dodanie do powyższego schematu trzeciego leku, kladrybiny, która zwiększa skuteczność terapii, zwłaszcza u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka. Kladrybinę podaje się dożylnie w dwugodzinnych wlewach przez 5 kolejnych dni.

Leki podawane w trakcie indukcji działają na cały organizm, co oznacza, że niszczą nie tylko nieprawidłowe komórki nowotworowe, ale również inne komórki i tkanki. To powoduje występowanie różnych działań niepożądanych leczenia. Normą jest, że po zakończeniu leczenia indukcyjnego następuje etap intensywnego spadku wyników morfologii krwi. W tym okresie pacjent może wymagać licznych transfuzji preparatów krwiopochodnych – koncentratu krwinek czerwonych czy płytek krwi. Jest to również czas wyjątkowo osłabionej odporności, dlatego chory powinien pozostać w izolacji i szczególnie unikać narażenia na jakiegokolwiek infekcje. Ten okres może mieć różną długość, w zależności od indywidualnych predyspozycji organizmu do regeneracji. W momencie kiedy stan pacjenta się stabilizuje, a parametry krwi wracają do wartości bezpiecznych dla codziennego funkcjonowania, można ocenić skuteczność pierwszej fazy leczenia i przejść do kolejnego etapu – leczenia konsolidującego.

Faza konsolidacji

Celem leczenia konsolidującego jest usunięcie ze szpiku kostnego małych ilości komórek białaczkowych, które mogły pozostać po leczeniu indukcyjnym, ale nie są wykrywane standardowymi metodami. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko, że komórki nowotworowe ponownie się namnożą, doprowadzając do nawrotu choroby. Wybór odpowiedniej strategii leczenia na tym etapie zależy w dużym stopniu od ryzyka nawrotu ocenionego na podstawie wielu czynników klinicznych i biologicznych w chwili rozpoznania, a także jakości odpowiedzi na terapię indukcyjną.

Leczenie konsolidujące obejmuje dodatkowe kursy chemioterapii. Standardowo stosuje się cytarabinę, czyli ten sam chemioterapeutyk co w fazie indukcji. Jego dawkowanie jest jednak niższe – chory otrzymuje trzygodzinne wlewy dożylnie leku co 12 godzin przez 3 dni (kolejno lub w dniu 1., 3. i 5. cyklu).

Ponadto u pacjentów z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego standardem w leczeniu poremisyjnym jest wykonanie przeszczepienia komórek macierzystych szpiku kostnego. W zależności od dostępności dawcy, chory może zostać skierowany na tę procedurę od razu po leczeniu indukcyjnym lub po chemioterapii konsolidującej, która zapobiega nawrotowi choroby w trakcie oczekiwania na otrzymanie przeszczepu.

Leki celowane w połączeniu z chemioterapią

Ostatnie lata przyniosły znaczne postępy w poznaniu biologii AML, a co za tym idzie pozwoliły na rozwój nowych leków. Leki celowane działają odmiennie niż chemioterapia, ponieważ nie wpływają na cały organizm, a na konkretne nieprawidłowości prowadzące do rozwoju choroby. Z tego względu nie mogą być jednak używane u wszystkich pacjentów – są skuteczne w przypadku występowania konkretnych mutacji materiału genetycznego albo specyficznych białek.

Inhibitory FLT3

U niektórych pacjentów występuje mutacja w genie nazywanym FLT3. Gen ten produkuje białko o tej samej nazwie, które odpowiada za wzrost białych krwinek, a w przypadku jego mu-

tacji wzrost ten jest zbyt intensywny i prowadzi do powstania zbyt wielu nieprawidłowych komórek. Leki, które wpływają na białko FLT3, są skuteczne u pacjentów ze stwierdzoną mutacją. Należy do nich **midostauryna**, którą podaje się równolegle z chemioterapią indukującą oraz konsolidującą, co zwiększa jej skuteczność. Midostauryna przyjmowana jest doustnie dwa razy dziennie. Innym lekiem z tej grupy jest **gilteritinib**, który może być stosowany w przypadku białaczki odpornej lub nawrotowej w kolejnej linii leczenia.

Gemtuzumab ozogamycyny

Gemtuzumab ozogamycyny (GO) to przeciwciało monoklonalne (czyli wyprodukowane laboratoryjnie białko mające zdolność wiązania konkretnych białek na nieprawidłowych komórkach) połączone z chemioterapeutykiem. To przeciwciało wiąże cząsteczki nazywane CD33, które występują na komórkach białaczkowych, dzięki czemu dostarcza lek bezpośrednio do nich i powoduje ich niszczenie. Dołączenie GO do terapii indukującej może przynieść korzyści większości chorych z AML, ale najbardziej skuteczne jest u chorych z grupy tzw. korzystnego ryzyka, szczególnie z podtypem nazywanym AML-CBF (*core binding factor*). U chorych ze standardowym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym korzystne jest również dołączenie GO do terapii konsolidacyjnej. Lek podawany jest we wlewie dożylnym.

Leczenie podtrzymujące

Według aktualnych wytycznych leczenie podtrzymujące nie jest standardowym postępowaniem w przypadku terapii więk-

szości chorych z AML. Może zostać zaproponowane niektórym pacjentom. U chorych, u których stwierdzono obecność mutacji *FLT3*, możliwe jest leczenie podtrzymujące midostauryną po zakończeniu intensywnej chemioterapii oraz przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku. Natomiast pacjenci kwalifikujący się do stosowania intensywnej chemioterapii, lecz nie do procedury przeszczepienia szpiku kostnego i którzy uzyskali całkowitą remisję po leczeniu indukującym lub konsolidującym mogą otrzymać leczenie podtrzymujące doustną **azacytydyną**. W innych grupach pacjentów leczenie podtrzymujące nie jest rekomendowane.

Możliwe działania niepożądane chemioterapii

Chemioterapia podawana w AML działa ogólnoustrojowo, co oznacza, że niestety uszkadza również prawidłowe komórki organizmu. Prowadzi to do występowania szeregu działań niepożądanych. Niektóre z nich można łagodzić za pomocą leczenia objawowego, dlatego bardzo istotne jest zgłaszanie dolegliwości lekarzowi prowadzącemu.

Jednymi z najczęściej występujących skutków ubocznych chemioterapii są utrata apetytu, **nudności i wymioty**. Z tego względu przy chemioterapii standardowo podaje się leki przeciwwymiotne. W trakcie leczenia mogą również pojawić się **biegunki** lub **zaparcia**. Ważne jest stosowanie odpowiedniej diety – tak naprawdę nie ma konkretnych produktów, które byłyby zabronione w trakcie terapii, z pewnością warto jednak sięgać po produkty lekkostrawne i należy szczególnie dbać

o higienę żywności. Niektórzy pacjenci źle tolerują duże ilości błonnika, dlatego należy być ostrożnym ze spożywaniem surowych warzyw i owoców.

Przy chemioterapii typowym skutkiem ubocznym jest **utrata włosów**. Nie ma możliwości skutecznego jej zapobiegania, warto natomiast wiedzieć, że pacjentowi w trakcie leczenia przeciwnowotworowego przysługuje refundacja środków NFZ na zakup peruki – należy jedynie poprosić lekarza specjalistę o wystawienie odpowiedniej recepty. Wbrew obawom wielu chorych, po zakończeniu leczenia włosy odrastają.

W trakcie leczenia mogą pojawić się inne objawy, takie jak **zawroty i bóle głowy, suchość w ustach, nadmierna senność, wysypka** lub inne zmiany skórne. Wśród poważniejszych skutków ubocznych występuje uszkodzenie narządów, takich jak wątroba czy nerki, dlatego istotne jest monitorowanie parametrów laboratoryjnych świadczących o ich funkcji. W trakcie leczenia bardzo istotne jest odpowiednie nawodnienie organizmu – pacjent otrzymuje duże ilości płynów dożylnie, mimo tego codziennie należy spożywać co najmniej 2,5-3 litrów wody doustnie.

Bardzo ważnym aspektem jest działanie chemioterapeutyków na szpik kostny. Leki niszczą nie tylko obecne w szpiku blasty, ale również prawidłowe komórki krwiotwórcze, dlatego typowo w trakcie leczenia u chorych rozwija się niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia. W trakcie chemioterapii i po

jej zakończeniu przygotuj się na bardzo częste wykonywanie badań laboratoryjnych – pobieranie krwi może być konieczne nawet codziennie.

Niedokrwistość czyli zbyt niski poziom hemoglobiny, powoduje objawy takie jak bladość skóry, zmęczenie, zawroty i bóle głowy, może prowadzić do znacznego osłabienia i wystąpienia omdleń. Jeżeli stężenie hemoglobiny spadnie do zbyt niskiego poziomu, konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Jest to procedura ratująca życie – u chorych z AML nie ma innego skutecznego sposobu leczenia ciężkiej niedokrwistości. Przy każdej transfuzji zostaniesz poproszony o podpisanie zgody na przetoczenie oraz pobrana zostanie krew do wykonania próby zgodności.

Małopłytkowość to sytuacja, kiedy we krwi pacjenta jest zbyt mało trombocytów (płytek krwi). Może to prowadzić do zaburzeń krzepnięcia, dlatego bardzo istotne jest obserwowanie swojego organizmu pod kątem występowania wybroczyn (małych czerwonych kropeczek, które wyglądają jak po potarciu skóry szczotką ryżową) lub wylewów (siniaków) na skórze, pojawienia się krwawienia – z nosa, dziąseł, dróg rodnych u kobiet czy też obecności krwi w moczu lub stolcu. W takim przypadku konieczne jest przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Transfuzję KKP przeprowadza się również profilaktycznie, jeżeli zaplanowana jest jakaś procedura o zwiększonym ryzyku krwawienia (np. założenie wkłucia centralnego czy biopsja szpiku kostnego).

Leukopenia to obniżenie poziomu białych krwinek poniżej dolnej granicy normy. W organizmie występuje kilka rodzajów leukocytów, które pełnią różne funkcje w układzie odpornościowym. Frakcją, która jest bardzo istotna dla prawidłowej odporności są neutrofile i to ich liczba zazwyczaj drastycznie spada podczas chemioterapii – mówimy wówczas o **neutropenii**. Konsekwencją jest znaczne upośledzenie odporności i podatność na infekcje. Szczególnie ważne jest wtedy unikanie kontaktu z patogenami. W okresie dużego spadku liczby neutrofili podawane są czynniki wzrostu (filgrastim, pegfilgrastim) – są to podskórne zastrzyki, które stymulują szpik kostny do produkcji prawidłowych krwinek białych. Konieczne może być też podawanie antybiotyków. Szczególnie groźnym powikłaniem jest **gorączka neutropeniczna**, czyli temperatura ciała powyżej 38°C przy liczbie neutrofili poniżej $<500/\mu\text{l}$, dlatego należy być szczególnie czujnym na występowanie jakichkolwiek objawów sugerujących rozpoczynającą się infekcję.

Charakterystycznym powikłaniem dość często występującym po podaniu cytarabiny jest **zapalenie spojówek**. Aby temu zapobiegać, w trakcie chemioterapii stosuje się profilaktycznie krople do oczu ze sterydem. Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) mają natomiast **działanie toksyczne na mięsień sercowy**, dlatego nie można ich używać u osób z poważnymi obciążeniami kardiologicznymi. U wszystkich pacjentów poddawanych leczeniu konieczna jest również regularna kontrola kardiologiczna – wykonywanie odpowiednich badań laboratoryjnych oraz badania echokardiograficznego.

Wszystkie leki używane w chemioterapii AML mają działanie teratogenne, co oznacza, że powodują poważne wady wrodzone u płodu. Z tego powodu w trakcie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest bezwzględne stosowanie antykoncepcji przez kobiety i mężczyzn leczonych chemioterapeutykami. W tym okresie nie wolno również karmić piersią. U osób, które planują posiadanie potomstwa w przyszłości, można zastanowić się nad zabezpieczeniem komórek rozrodczych przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego. Aktualnie najczęściej stosowaną metodą jest krioprezervacja, czyli zamrożenie gamet (komórek jajowych/plemników) lub gonad (tkanki jajnika). Pozwala to na prokreację metodą *in vitro* w przypadku występowania zaburzeń płodności po zakończeniu chemioterapii.



Przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Przeszczepienie komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. *hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) to dla większości pacjentów z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka najlepsza opcja terapeutyczna. Procedura przeszczepienia szpiku pozwala na podanie bardzo wysokich dawek chemioterapii, które zupełnie niszczą komórki szpiku kostnego – zarówno te nowotworowe jak i prawidłowe. Następnie pacjent otrzymuje komórki macierzyste szpiku, które odbudowują jego szpik kostny. W zależności od pochodzenia komórek użytych do przeszczepu wyróżniamy **autologiczne** HSCT (autoHSCT), gdzie wykorzystywane są komórki szpiku pacjenta oraz przeszczepienie **allogeniczne** (alloHSCT), gdzie dawcą jest inna osoba. Ze względu na znaczne ryzyko powikłań, do procedury tej kwalifikowani są pacjenci młodszy, nieobciążeni istotnymi chorobami współistniejącymi. Za górną granicę wieku w przypadku autoHSCT uznaje się zazwyczaj 65 lat, a w przypadku alloHSCT z przygotowaniem mieloablastycznym (czyli takim, które całkowicie niszczy komórki szpiku kostnego, zarówno te nowotworowe jak i prawidłowe) — 55 lat. W obu przypadkach ważniejszy od wieku metrykalnego jest jednak stan biologiczny pacjenta. Przed HSCT u biorcy należy

dokładnie ocenić stadium nowotworu, określić wydolność narządów (wątroby, nerek, serca i płuc), wykluczyć czynne zakażenia (np. wirusami zapalenia wątroby czy wirusem HIV), oznaczyć grupę krwi oraz przeprowadzić konsultacje laryngologiczną, stomatologiczną i ginekologiczną.

Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku

W autoHSCT własne komórki macierzyste szpiku są pobierane od pacjenta przed podaniem chemioterapii kondycjonującej, która ma za zadanie całkowite zniszczenie szpiku kostnego. Pobrane komórki są następnie przechowywane w odpowiednich warunkach gdy pacjent jest poddawany leczeniu, aby potem zostać ponownie wprowadzonymi do organizmu. W AML autoHSCT jest stosowane rzadziej niż przeszczepienie allogeniczne, pozostaje jednak opcją leczenia poremisyjnego u chorych z korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym.

Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku

Dla większości pacjentów z AML, zwłaszcza tych z grupy niekorzystnego ryzyka, najlepszą metodą leczenia pozostaje alloHSCT. W tej procedurze komórki macierzyste szpiku są pobierane od innej, zdrowej osoby. Warunkiem skutecznego i bezpiecznego przeprowadzenia alloHSCT jest znalezienie odpowiedniego dawcy – musi być on zgodny w zakresie antygenów zgodności tkankowej, które nazywamy HLA (ang. *human leukocyte antigen*). Jest to niezwykle ważne, ponieważ antygeny HLA odpowiadają za rozpoznawanie własnych komórek organizmu przez układ odpornościowy – jeżeli wykryje on obce antygeny, wywoła

to reakcję immunologiczną, co będzie skutkowało niszczeniem komórek i tkanek uznanych przez organizm za obce. Znalezienie odpowiedniego dawcy było dotychczas największym ograniczeniem przeprowadzenia tej procedury, jednak rozpowszechnienie procedury przeszczepienia od tzw. dawców alternatywnych (np. dawcy haploidentycznego) praktycznie wyeliminowały ten problem.

Możliwi dawcy przeszczepu do alloHSCT:

- spokrewniony dawca zgodny w zakresie HLA – największa szansa na dopasowanie w zakresie antygenów zgodności tkankowej występuje u rodzeństwa, dlatego to właśnie brat lub siostra pacjenta powinni w pierwszej kolejności zostać przebadani pod kątem możliwości zostania dawcą przeszczepu;
- niespokrewniony dawca zgodny w zakresie HLA – osoba, która dobrowolnie zgodziła się zostać dawcą przeszczepu; dane takich osób są gromadzone w specjalnych bazach dawców szpiku, co umożliwia dopasowanie tzw. „bliźniaka genetycznego” również wśród osób innych narodowości, zwiększając szansę na znalezienie odpowiedniego dawcy;
- dawca haploidentyczny – dawca, który jest w połowie zgodny genetycznie z pacjentem, może być to rodzeństwo, rodzice, potomstwo lub inny członek rodziny;
- dawca niespokrewniony z niezgodnością w HLA – ten typ przeszczepu pozostaje opcją alternatywną w przypadku braku

dostępności innego rodzaju dawcy, według badań jest jednak związany z najmniejszą skutecznością i bezpieczeństwem procedury;

- komórki macierzyste z niespokrewnionej krwi pępowinowej – komórki pobrane z krwi pępowinowej dziecka w momencie narodzin, przechowywane w specjalnych bankach komórek macierzystych; ten typ przeszczepu również pozostaje opcją alternatywną w przypadku braku zgodnego dawcy.

Bezpośrednio przed HSCT przeprowadza się **kondycjonowanie** szpiku, czyli intensywne leczenie mające na celu całkowite zniszczenie nowotworu. Leczenie może obejmować napromienianie całego ciała w połączeniu z chemioterapią lub samą chemioterapią. Wyróżnia się protokoły mieloablacyjne, czyli takie, które całkowicie niszczą szpik kostny, protokoły o zredukowanej intensywności oraz protokoły o zmniejszonej toksyczności. Te dwa ostatnie typy kondycjonowania pozwalają na zredukowanie śmiertelności związanej z toksycznością leczenia bez utraty jego skuteczności, dlatego są aktualnie preferowane w leczeniu pacjentów z AML.

Istotnym wyzwaniem związanym z procedurą alloHSCT jest stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia powikłań, które w najbardziej dramatycznej sytuacji mogą nawet doprowadzić do zgonu pacjenta. Jest to związane po pierwsze z drastycznym obniżeniem odporności i podatnością na infekcje w okresie okołoprzeszczepowym, a po drugie z działaniami niepożądanymi,

będącymi reakcją organizmu na wprowadzenie obcych komórek. Powikłania wczesne najczęściej są związane bezpośrednio z zastosowaniem radio- lub chemioterapii kondycjonującej, podczas gdy powikłania późne są wynikiem działania układu immunologicznego. Jednym z najbardziej niebezpiecznych powikłań przeszczepienia jest **choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi** (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD), w której komórki immunologiczne pochodzące od dawcy przeszczepu zaczynają rozpoznawać komórki gospodarza jako obce i je atakować. Objawy choroby mogą przyjmować różną postać i nasilenie – rozpoczynając od zmian skórnych, owrzodzenia jamy ustnej, biegunki, bólu mięśni, poprzez objawy niewydolności narządów (wątroby czy płuc), po ciężką niewydolność wielonarządową. Aby zapobiegać rozwinięciu GvHD w okresie po alloHSCT podaje się leki immunosupresyjne, czyli osłabiające działanie układu immunologicznego.

Pomimo że alloHSCT pozostaje procedurą obciążoną wysokim ryzykiem powikłań, jej bezpieczeństwo w ostatnich latach uległo zdecydowanej poprawie, a śmiertelność okołoprzeszczepowa nie przekracza obecnie kilkunastu procent. Decydując się na przeszczepienie komórek macierzystych należy mieć na uwadze, że w wielu przypadkach jest to jedyna szansa na wyleczenie choroby, a korzyści z zastosowanego leczenia przewyższają ryzyko z nim związane.

Leczenie pacjentów starszych lub obciążonych chorobami współistniejącymi



U pacjentów w starszym wieku lub obciążonych poważnymi chorobami współistniejącymi intensywna chemioterapia i przeszczepienie komórek macierzystych jest niemożliwe, ponieważ ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań jest wyższe niż spodziewana korzyść z zastosowania tego rodzaju leczenia. Jako granicę wieku przyjmuje się standardowo 60. rok życia. Należy jednak pamiętać, że od wieku metrykalnego istotniejszy jest wiek biologiczny – oznacza to że pacjent starszy niż 60 lat, ale pozostający w dobrym stanie ogólnym, może zostać zakwalifikowany do intensywnej chemioterapii, podczas gdy chory w młodszym wieku może być z niej zdyskwalifikowany, np. z powodu obciążeń kardiologicznych lub współistnienia innego nowotworu.

U tych pacjentów dostępne są inne możliwości terapii, oparte na niższych dawkach chemioterapii lub preparatach o mniejszej toksyczności. Takie leczenie nie jest podzielone na etap indukcji i konsolidacji, ale często jest kontynuowane tak długo,

jak długo przynosi korzyść choremu. Wśród dostępnych opcji terapeutycznych znajdują się schematy chemioterapii o mniejszej intensywności oraz nowe leki celowane podawane łącznie z chemioterapią lub samodzielnie. Jeżeli jest to możliwe, warto rozważyć również udział w badaniach klinicznych z użyciem nowych leków.

Chemioterapia o umiarkowanej intensywności

Jedną z opcji terapeutycznych jest podawanie **cytarabiny** – czyli tego samego leku, który jest stosowany w schematach intensywnej chemioterapii indukcyjnej – jednak w znacznie niższych dawkach rozłożonych na dłuższy okres. Podaje się ją podskórnie przez 10 kolejnych dni w cyklach 28-dniowych, a leczenie kontynuuje się aż do stwierdzenia progresji choroby albo wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Przez wiele lat ten schemat leczenia był standardem w AML u pacjentów starszych i obciążonych.

Obecnie opcją pierwszego wyboru są leki hipometylujące DNA – są to substancje, które wbudowują się w materiał genetyczny i zmieniają go w sposób, który zapobiega nadmiernemu dzieleniu się komórek i przywraca ich zdolność do różnicowania się w prawidłowe formy. Należą do nich **azacytydyna** oraz **decytabina**. Azacytydyna jest podawana w podskórnych iniekcjach przez 7 kolejnych dni 28-dniowego cyklu.

Działania niepożądane są podobne jak w przypadku intensywnej chemioterapii, jednak ze względu na niskie dawki leku

występują znacznie rzadziej i są mniej nasilone. Najczęściej obserwuje się miejscowe odczyny w miejscu podania leku (np. zaczerwienienie, ból) oraz nudności i wymioty. W trakcie leczenia może też pojawić się toksyczność hematologiczna pod postacią niedokrwistości, małopłytkowości czy neutropenii.

Leki celowane

Nowoczesne leki celowane są skuteczną opcją leczenia dla pacjentów, u których stwierdzono występowanie specyficznych zmian genetycznych. Mogą być stosowane w połączeniu z chemioterapią lub samodzielnie. Niestety nie wszystkie z nich są aktualnie refundowane w Polsce – do niektórych możliwy jest jednak dostęp w ramach programów lekowych. Jeżeli jest taka możliwość to warto też rozważyć opcję udziału w badaniach klinicznych, dzięki którym można uzyskać szansę na nowoczesne leczenie.

Wenetoklaks

Wenetoklaks jest inhibitorem białka o nazwie Bcl-2, które blokuje mechanizmy prowadzące do śmierci nieprawidłowych komórek. Lek blokuje działanie tego białka i w efekcie prowadzi do niszczenia komórek nowotworowych. Stosuje się go w skojarzeniu z lekiem hipometylującym u pacjentów z nowo rozpoznaną AML, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii. Jest podawany doustnie. Ze względu na bardzo silne działanie prowadzące do rozpadu komórek białaczkowych, podawanie preparatu rozpoczyna się od bardzo małej dawki, która następnie jest stopniowo zwiększana pod kontrolą wyników badań laboratoryjnych. Zapobiega to rozwinięciu groźnego powikłania nazywanego **zespołem**

lizy guza – polega on na wystąpieniu znacznych nieprawidłowości w poziomie elektrolitów oraz zwiększeniu we krwi poziomu substancji powstających w trakcie rozpadu komórek nowotworowych i może prowadzić do niewydolności nerek, zaburzeń rytmu serca, a w skrajnych przypadkach nawet do nagłego zatrzymania krążenia. Ryzyko tego powikłania jest największe na początku leczenia i można je znacząco zmniejszyć dzięki dobremu nawodnieniu organizmu oraz przyjmowaniu profilaktycznie leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego.

Inhibitory szlaku *hedgehog*

W AML komórki mogą wykazywać obecność mutacji w genach należących do szlaku sygnałowego o nazwie *hedgehog*. Szlak ten jest potrzebny np. do prawidłowego rozwoju płodu, jednak jego nadmierna aktywność w komórkach nowotworowych prowadzi do ich nadmiernego podziału i może przyczyniać się do oporności na chemioterapię. Lekiem, który blokuje jedno z białek tego szlaku jest **glasdegib**. Jest on przyjmowany doustnie i podawany w połączeniu z chemioterapią u pacjentów starszych lub obciążonych chorobami współistniejącymi. Może powodować objawy niepożądane typowe dla leczenia przeciwnowotworowego: bóle mięśni i kości, zmęczenie, neutropenię, niedokrwistość, nudności, małopłytkowość oraz zaczerwienienie lub owrzodzenia w jamie ustnej.

Inhibitory IDH

U niektórych pacjentów z AML stwierdza się występowanie mutacji w genach *IDH1* lub *IDH2*. W takiej sytuacji geny te pro-

dukują nieprawidłowe białka o tych samych nazwach, które zatrzymują dojrzewanie komórek krwiotwórczych do ich prawidłowych form. **Ivosidenib** to lek blokujący białko IDH1, natomiast **enasidenib** – białko IDH2. Obydwa leki są stosowane doustnie u pacjentów, u których stwierdzono występowanie zmian w obrębie opisanych genów. Charakterystycznym powikłaniem, które może wystąpić podczas leczenia jest tzw. zespół różnicowania, który jest spowodowany gwałtownym dojrzewaniem komórek mieloidalnych i objawia się gorączką, dusznością wywołaną pojawieniem się płynu w przestrzeni wokół płuc czy serca, spadkiem ciśnienia tętniczego czy uszkodzeniem nerek lub wątroby. Ryzyko wystąpienia tego powikłania jest największe podczas pierwszego cyklu leczenia. W razie pojawienia się wymienionych objawów konieczne może być czasowe przerwanie leczenia i podanie leków sterydowych.



Ostra białaczka promielocytowa

Ostra białaczka promielocytowa (ang. *acute promyelocytic leukemia*, APL) jest szczególnym podtypem AML, który charakteryzuje się odmiennym przebiegiem i wymaga innego leczenia niż pozostałe typy tej choroby. Nazwa pochodzi od występowania we krwi obwodowej **promielocytów** – jednej z pośrednich niedojrzałych form białych krwinek. Najważniejszym aspektem w leczeniu APL jest bardzo szybkie wdrożenie terapii, ponieważ u chorych z APL błyskawicznie rozwijają się groźne dla zdrowia i życia zaburzenia krzepnięcia krwi. Z tego względu leczenie powinno być rozpoczęte już w chwili wysunięcia podejrzenia choroby, nawet jeżeli nie jest ona jeszcze jednoznacznie potwierdzona wynikami badań.

Podstawą terapii APL jest kwas **all-trans retinowy** (ATRA). Jest to pochodna retinolu czyli witaminy A, która wpływa między innymi na różnicowanie komórek szpiku kostnego do dojrzałych form. Lek podawany jest w postaci doustnych kapsułek. Leczenie za pomocą ATRA należy rozpocząć już w momencie podejrzenia APL na podstawie obecnych objawów oraz wyglądu komórek białaczkowych w rozmazie krwi, bez oczekiwania na wyniki badań

genetycznych. Następnie lek jest stosowany zarówno w fazie leczenia indukcyjnego jak i konsolidacji choroby, gdzie łączy się go z tritlenkiem arsenu lub lekami antracyklinowymi (**daunorubicyna** lub **idarubicyna**). Charakterystycznym powikłaniem leczenia jest wystąpienie zespołu kwasu retinowego (zwanego też obecnie zespołem różnicowania), który jest związany z gwałtownym dojrzewaniem komórek mieloidalnych. Może powodować bardzo znaczne zwiększenie ilości leukocytów we krwi, wystąpienie gorączki, duszności czy niewydolności narządów takich jak nerki, wątroba czy płuca. Z tego względu pacjenci leczeni ATRA powinni być ściśle monitorowani, a w przypadku wystąpienia niepokojących objawów konieczne jest leczenie sterydami.

Ponadto pacjenci w ostrej fazie choroby mogą wymagać wielokrotnych transfuzji preparatów krwiopochodnych: koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, ale także świeżo mrożonego osocza lub krioprecypitatu (białek osocza stężonych do bardzo małej objętości). Pomaga to zapobiegać powikłaniom związanym z zaburzeniami układu krzepnięcia krwi.

Tritlenek arsenu podawany jest we wlewach dożylnych u pacjentów z nowo zdiagnozowaną APL standardowego ryzyka, a także u chorych z APL nawrotową oraz oporną na leczenie. Lek ten upośledza samoodnowę promielocytów, a także usuwa białaczkowe komórki macierzyste. Jest stosowany w połączeniu z ATRA jako alternatywa dla chemioterapii w leczeniu indukującym i konsolidującym u pacjentów ocenianych jako grupa niskiego i pośredniego ryzyka.

Ze względu na ryzyko nawrotu choroby po leczeniu konsolidującym, zasadne jest stosowanie leczenia podtrzymującego. Najlepszą opcją jest połączenie ATRA i dwóch innych leków z grupy chemioterapeutyków: **metotreksatu** oraz **merkaptopuryny**. Metotreksat jest antymetabolitem kwasu foliowego, dzięki czemu hamuje namnażanie szybko dzielących się komórek. Merkaptopuryna z kolei jest lekiem, który wbudowując się w strukturę DNA, zapobiega jego powielaniu, przez co również uniemożliwia namnażanie się komórek. W podtrzymywaniu APL leki te podawane są doustnie.

Leczenie odpornej i nawrotowej AML



Pomimo ogromnego postępu w leczeniu AML u części chorych nie udaje się uzyskać pożądanego odpowiedzi na leczenie. Jeżeli pomimo zastosowania chemioterapii pacjent nie uzyskuje remisji, mówimy o chorobie **opornej na leczenie**. Postępowanie jest różne w zależności od indywidualnej sytuacji chorego. Jeżeli po pierwszym cyklu leczenia indukcyjnego chory uzyskał częściową remisję (to znaczy nie spełnił kryteriów całkowitej remisji, ale liczba blastów w szpiku istotnie się zmniejszyła) należy podać kolejny cykl tego samego leczenia. Jeżeli natomiast nie zaobserwowano żadnej odpowiedzi na podaną terapię, konieczne jest podanie chemioterapii drugiej linii nazywanej chemioterapią ratunkową. Zalecanym schematem jest podanie cytarabiny w dużych dawkach.

W przypadku gdy pomimo uzyskania remisji choroba wraca po jakimś czasie, mówimy o **nawrotowej AML**. Nawrót w okresie krótszym niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia świadczy niestety o rokowaniu gorszym niż w przypadku dłuższego okresu pierwszej remisji. Wyniki badań pokazują, że w odpornej i nawrotowej AML najlepszą opcją leczenia jest alloHSCT – pierw-

szorazowe, jeżeli nie było dotychczas wykonane lub powtórne u tych pacjentów, u których przeszczepienie wykonano w trakcie pierwszego leczenia. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać alloHSCT w aktywnej chorobie.

U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do wykonania alloHSCT, możliwe jest zastosowanie kolejnej linii leczenia lekami hipometylującymi, niskimi dawkami cytarabiny lub włączenie do leczenia nowych leków celowanych. Ważne jest, żeby mechanizm zastosowanych leków był odmienny od tych użytych w pierwszej linii. Oczywiście korzystną opcją jest włączenie chorego do badania klinicznego, jeżeli istnieje taka możliwość. Pacjenci, u których nie ma możliwości dalszego leczenia z powodu oporności na wiele linii terapii lub nietolerancji zastosowanych leków otrzymują leczenie cytoredukcyjne (czyli takie, które zmniejsza ilość nieprawidłowych komórek we krwi, aby zapobiec powikłaniom w postaci uszkodzenia narządów) oraz leczenie wspierające, które łagodzi objawy towarzyszące chorobie.

Inne aspekty leczenia AML



Uzyskanie dostępu naczyniowego

W trakcie leczenia indukcyjnego i konsolidującego podawane są duże dawki leków w długich wlewach dożylnych. Ze względu na działanie uszkadzające komórki preparaty te nie powinny być podawane do wkłucia obwodowego (czyli typowego wenflonu założonego np. do naczyń na dłoni). Lekarz prowadzący prawdopodobnie zaproponuje Ci założenie wkłucia centralnego lub portu naczyniowego.

Wkłucie centralne polega na umieszczeniu cewnika, który wprowadzany jest przez naczynie krwionośne do dużej żyły centralnej. Najczęściej wykonywane jest w żyłę podobojczykowej, ale może też znaleźć się w żyłę szyjnej wewnętrznej lub zewnętrznej. Poprzez wkłucie centralne można podawać leki, przeprowadzać transfuzje preparatów krwiopochodnych, a także pobierać krew do badań. Wkłucie to jest usuwane każdorazowo po zakończeniu hospitalizacji, a podanie kolejnego cyklu leczenia wymaga założenia nowego.

Port naczyniowy to wszczepiony pod skórę długoterminowy i stały dostęp do żyły głównej górnej. Składa się z cewnika połączanego z komorą wyposażoną w samouszczelniającą się membranę, do której na czas pobytu w szpitalu zakłada się specjalną igłę. Przy wypisie igła jest usuwana, natomiast pozostałe elementy portu pozostają w organizmie pacjenta przez cały okres leczenia, często nawet latami. Przez port można podawać leki, wykonywać transfuzję oraz pobierać krew do badań. Port naczyniowy jest wygodnym rozwiązaniem, ponieważ ogranicza problemy związane z wielokrotnym zakładaniem dostępu naczyniowego. Może być jednak przeciwwskazany u niektórych pacjentów, np. w przypadku dużego nacieku nowotworowego w obrębie klatki piersiowej czy występowania zakrzepicy.

Biopsja aspiracyjna szpiku kostnego

W trakcie leczenia AML, a także w okresie obserwacji po zakończeniu terapii wielokrotnie będziesz miał wykonywaną biopsję szpiku kostnego. Jest to badanie polegające na pobraniu płynnego szpiku z miednicy, a konkretnie z talerza kości biodrowej (najczęściej) lub z mostka (jeżeli pobranie z talerza kości biodrowej jest niemożliwe). Jest to badanie niezbędne do oceny obecności blastów w szpiku kostnym. Wykonuje się w je w znieczuleniu miejscowym. W trakcie biopsji lekarz wprowadza do jamy szpikowej specjalną igłę, a następnie za pomocą strzykawki pobiera kilka mililitrów szpiku. W tym momencie badania pacjent może poczuć kłujący ból (uczucie „ciągnięcia” wewnątrz kości związane z wytworzeniem podciśnienia), jest

to jednak krótkotrwałe. To badanie stosunkowo bezpieczne – wśród najczęściej zdarzających się powikłań można wymienić przedłużające się krwawienie czy krwiak w miejscu pobrania.

