

Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice guidelines by the Italian society of hematology, the Italian society of experimental hematology and the Italian group for bone marrow transplantation

Morra E, Barosi G, Bosi A et al., Haematologica 94, 2009, 102-112

Úvod:

Italská hematologická společnost (SIE), Italská společnost experimentální hematologie (SIES) a Italská skupina pro transplantaci kostní dřeně (GITMO) vydaly v roce 2009 následující doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu nově zjištěné akutní myeloidní leukemie (AML) s výjimkou akutní promyelocytární leukemie.

Doporučení:

Před zahájením léčby

Všichni pacienti mají být zařazeni do klinických studií, pokud je to možné.

Všichni pacienti mají mít vyšetřenu kostní dřeň flowcytometricky, cytogeneticky a molekulárně geneticky (minimálně AML1/ETO a CBFβ/MYH11) a buňky uschovány pro další vyšetření. Pacienti s mutací CBF mají mít provedenu mutační analýzu c-kit. Metafázickou FISH na FLT3, NPM1 a CEBPA je doporučeno provést u pacientů s normálním nebo nevyšetřitelným karyotypem. FISH na specifické aberace je rezervována pro pacienty s neinformativním cytogenetickým a molekulárně genetickým vyšetřením. FISH na CALM/AF10 by měla být provedena v případě změn 11q při negativě MLL.

HLA typizace pacienta a sourozenců by měla být provedena u pacientů mladších 55 let, bez závažných komorbidit a Downova syndromu.

Indukční léčba

Standardní indukční léčba by měla být podána co nejdříve, obsahuje cytarabin (100-200 mg/m²/den) v kontinuální infuzi po dobu 7 dní a daunorubicin (45-60 mg/m²/den), idarubicin (10 mg/m²/den), nebo mitoxantron (10 mg/m²/den) po dobu 3 dnů. Vysokodávkovaný cytarabin není doporučen. Tato standardní indukce není doporučena pro dospělé starší 80 let, komorbidní a s nízkým performance statem. Tito pacienti a pacienti starší 65 let s vysokým cytogenetickým rizikem by měli být léčeni podpůrnou nebo cytoredukční léčbou nebo v rámci klinické studie.

Standardní indukce může být odložena v případě aktivní infekce a potenciálně reverzibilním nízkém performance statu.

Leukaferéza by měla být zvažována v případě hyperleukocytózy (> 100 x 10⁹/l).

Časně morfologické a flowcytometrické vyšetření kostní dřeně po 14-16 dnech od zahájení indukce může být provedeno v rámci klinické studie. Pacienti s přetrvávající leukemií mají co nejdříve dostat další cyklus indukční léčby.

Zhodnocení léčebné odpovědi (včetně flowcytometrie, cytogenetiky a molekulární genetiky v rámci klinických studií) má být provedeno po restituci krevního obrazu, ne však později než 30 dní od zahájení indukce. Pacienti, kteří dosáhnou PR, by měli dostat druhý cyklus indukční léčby.

Použití leukocytárních růstových faktorů (G-CSF) během indukce za účelem senzitivace k chemoterapii může být zvaženo, není však obecně doporučeno. Podávání G-CSF po indukci je doporučeno, zvláště u starších pacientů a v případě febrilní neutropenie.

Konsolidační léčba

Pacienti v první CR po indukci mají co nejdříve dostat konsolidační léčbu.

Dospělí pacienti mladší 60 let by měli dostat 3-4 konsolidační cykly s vysokodávkovaným cytarabinem (3 g/m² v 6 dávkách).

Potenciální kandidáti alogenní transplantace by měli dostat kratší intenzivní konsolidaci s cytarabinem ve střední nebo vysoké dávce.

Potenciální kandidáti autologní transplantace by měli před sběrem krvetvorných buněk dostat alespoň jeden konsolidační cyklus s cytarabinem ve střední nebo vysoké dávce.

Pacienti starší 60 let by neměli dostat cytarabin ve vysoké dávce a více než 2 cykly konsolidace.

Podávání G-CSF po konsolidaci je doporučeno.

U všech pacientů s cytogenetickými nebo molekulárně genetickými markery by tyto měly být vyšetřeny po každém konsolidačním cyklu.

Pro pacienty, kteří nejsou kandidáty transplantace krvetvorby, není doporučena udržovací léčba.

Alogenní transplantace

Myeloablativní alogenní transplantace od shodného příbuzného dárce je doporučena v první kompletní remisi za nepřítomnosti závažných komorbidit u pacientů mladších 55 let s vysokým cytogenetickým rizikem, u pacientů mladších 40 let se středním cytogenetickým rizikem (s výjimkou NPM1 pozitivních a současně FLT3 negativních) a u pacientů mladších 55 let, kteří dosáhli CR až po druhé indukční léčbě. Pro zdroj alogenních krvetvorných buněk (kostní dřeň nebo periferní krev) není jednoznačné doporučení.

Alogenní transplantace od nepříbuzného dárce je doporučena v první kompletní remisi při nedostupnosti příbuzného dárce u pacientů mladších 30 let s vysokým cytogenetickým rizikem nebo pokud dosáhli CR až po druhé indukční léčbě. Myeloablativní alogenní nepříbuzenská transplantace není doporučena pro pacienty starší 50 let v CR po indukci.

Alternativní dárce (neshodný příbuzný, pupečnicková krev) by měl být použit u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem bez shodného dárce a/nebo v případě potřeby urgentní transplantace, a to pouze v centrech, která s těmito metodami mají dostatek zkušeností.

Alogenní transplantace po přípravném režimu s redukovanou intenzitou by měla být zvážena u pacientů s vysokým cytogenetickým rizikem starších 55 let nebo se závažnými komorbiditami.

Autologní transplantace

Konsolidace autologní transplantací je doporučena u pacientů schopných podstoupit vysoko-dávkovanou chemoterapii, ale nikoliv alogenní transplantaci od shodného dárce. Má být provedena do 6 měsíců od dosažení kompletní remise, nikoliv však při přetrvávání remise déle než 6 měsíců.

Krvetvorné buňky mají být odebrány po posledním konsolidačním cyklu. Periferní kmenové buňky by měly být mobilizovány pomocí leukocytárních růstových faktorů po konsolidační chemoterapii a odebrány v počtu alespoň $2,5 \times 10^6/\text{kg}$.

Odpověď na autologní transplantaci má být hodnocena po vzestupu neutrofilů nad $0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Pro podávání udržovací léčby po autologní transplantaci není dostatek důkazů.