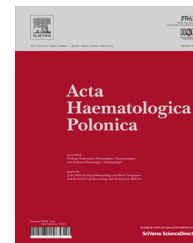




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Ostre białaczki szpikowe – leczenie postaci nawrotowych i opornych****Acute myeloid leukemia – treatment of relapsed and refractory form****Beata Piątkowska-Jakubas* , Agnieszka Sporek-Kunicka**

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kierownik: prof. dr hab. med. Aleksander B. Skotnicki, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- wznowa
- leczenie celowane

Keywords:

- Acute myelogenous leukemia
- Relapse
- Targeted molecular therapies

A B S T R A C T

Relapsed and refractory acute myeloid leukemia (AML) is defined by clinical and biologic features that predict their poor response to therapy. Despite even the most aggressive and well-developed strategies for treatment, most patients succumb to the disease. No currently available treatment has demonstrated consistent efficacy in terms of salvage therapy or long-term survival in this group of patients. This review will discuss some of the emerging strategies: targeted molecular therapies, novel cytotoxics, and immune-based therapies to treat relapsed and refractory AML patients.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Pacjenci z opornymi i nawrotowymi ostrymi białaczkami szpikowymi (AML) stanowią heterogenną grupę chorych. W planowaniu terapii ratunkowej i ocenie możliwości wyleczenia ma znaczenie, czy mamy do czynienia z pierwotną opornością (nieuzyskanie remisji po pierwszym cyklu chemioterapii), oporną na leczenie wznową czy

przetrwają chorobą resztkową, która stwarza wysokie ryzyko wznowy. Wydaje się, że tylko w tym ostatnim przypadku jak najszybsze wykonanie allotransplantacji komórek hematopoetycznych jest ugruntowanym kierunkiem postępowania u wszystkich chorych, których stan pozwala na kwalifikację do takiego zabiegu. W pozostałych przypadkach podejście terapeutyczne powinno być zindywidualizowane, zależne od czynników ryzyka związanych z pacjentem (wiek, wskaźnik indeksu chorób współtowarzyszących),

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków, Polska.

Adres email: bjakubas@wp.pl (B. Piątkowska-Jakubas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.007>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

profilu ryzyka związanego z chorobą podstawową, w tym charakterystyki genetyczno-molekularnej blastów w kontekście zastosowania terapii ukierunkowanej oraz dotychczasowego przebiegu i efektów leczenia.

Uważa się, że zgodnie z hierarchicznym modelem leukemogenezy w ostrych białaczkach możemy mówić o chemiooporności dotyczącej białaczkowej komórki macierzystej (*leukemic stem cell*). Wydaje się, że ten mechanizm ma znaczenie kliniczne w przypadku odpornej wznowy, sugeruje się, że w tych przypadkach mamy do czynienia z aktywnością proliferacyjną kolejnego subklonu białaczkowego o innej biologii niż komórki w chwili prezentacji [1].

W przypadku oporności i nawrotów u chorych na AML wyniki leczenia są nadal niezadowolające, odsetek całkowitych remisji (CR) nie przekracza 50%, a długoletnie przeżycia w przypadku niewykonania alotransplantacji wynoszą 0–10% [2]. Przypadki nawrotowych i opornych AML cechuje w większości odrębny profil biologiczny procesu: występowanie niekorzystnych zmian cytogenetycznych, monosomii, nie zrównoważonych translokacji, niekorzystny profil molekularny, poprzedzający zespół mielodysplastyczny lub towarzysząca mielodysplazja, częsta pozaszpikowa lokalizacja wznowy [3–5]. W konstruowaniu optymalnego planu terapii pomocny jest podział AML na dwie grupy:

I grupa: AML wrażliwe na konwencjonalną chemioterapię, do których zaliczono białaczki CBF (*core binding factor*) bez obecności mutacji *c-kit*, AML z mutacją genu dla *NMP1* (*nucleophosmin1*) lub bialleliczną mutacją genu *CEBPA* (*CCAAT/enhancer binding protein alpha*) bez jednoczesnej mutacji genu *FLT3/ITD* (*internal tandem duplication of the fms-like tyrosine kinase 3 gene*). W tych przypadkach intensyfikacja chemioterapii z użyciem wysokich dawek cytosaru ± antracykliny, ewentualnie z dodaniem gemtuzumabu (gemtuzumab ozogamicyna – GO) może poprawić wyniki leczenia.

II grupa: AML chemiooporne, wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka cytogenetycznego z niekorzystnym profilem mutacji molekularnych. W tej grupie chorych jedynie użycie nowych układów leków, leków eksperymentalnych i przeprowadzenie alotransplantacji stwarza szansę na wyleczenie. Pomimo wykonania alotransplantacji w tych przypadkach nadal ryzyko wznowy wynosi ok. 30–50% [6, 7].

Transplantacja komórek hematopoetycznych w przypadku nawrotowych i opornych AML

Według jednej z największych analiz wyników alotransplantacji przeprowadzonych w tej grupie chorych, najistotniejszymi czynnikami decydującymi o powodzeniu zabiegu są:

Tabela I – Czynniki decydujące o powodzeniu alloHSCT u chorych na oporne/nawrotowe AML (wskaźnik Duvala) [2]
Table I – Duval score for post-HCT outcome in refractory/relapsed AML [2]

- niepowodzenie indukcji lub czas trwania 1CR > 6 miesięcy pkt 0
- czas trwania 1CR < 6 miesięcy pkt 1
- cytogenetyka z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka pkt 0
- cytogenetyka z grupy wysokiego ryzyka pkt 1
- zgodny w HLA dawca rodzinny lub niespokrewniony pkt 0
- dawca niespokrewniony niezgodny w HLA pkt 1
- dawca spokrewniony inny niż zgodne w HLA rodzeństwo pkt 3
- obecność blastów w krwi obwodowej pkt 1
- brak blastów w krwi obwodowej pkt 0
- wskaźnik Karnofsky'ego 90–100 pkt 0
- wskaźnik Karnofsky'ego <90 pkt 1

- czas trwania remisji
- stan remisji przed alotransplantacją (obecność blastów w krwi obwodowej)
- występowanie niezgodności pomiędzy dawcą i biorcą w układzie HLA (pełna zgodność w HLA dawca/biorca vs brak)
- wskaźnik Karnofsky'ego >90
- cytogenetyka wysokiego ryzyka
- wiek chorego
- wartość indeksu chorób współtowarzyszących.

W przypadku wartości wskaźnika równego lub powyżej 3 punktów wykonanie allo-HCT nie jest rekomendowane, natomiast w przypadku wartości poniżej lub równej 2 punkty allo-HCT powinien być zalecaną opcją leczenia (3-letni wskaźnik przeżycia 15–46%) (Tab. I) [2].

Wyniki alotransplantacji komórek hematopoetycznych u chorych na AML w przypadku pierwotnej oporności oraz wyniki alotransplantacji po przygotowaniu o zredukowanej toksyczności u chorych z nawrotem lub pierwotnym niepowodzeniem leczenia indukującego przedstawiono w tabelach II i III.

Zapobieganie wznowie po allo-HCT

1. Udoskonalenie metod kondycjonowania z zastosowaniem chemioterapii cytoredukującej podanej z odpowiednim wyprzedzeniem przed właściwym kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (FLAMSA-RIC) z zaplanowanym wczesnym podaniem limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion*; DLI). Jest to układ leczenia mający zastosowanie u chorych z pierwotną opornością oraz w przypadku białaczek wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Faza właściwego kondycjonowania przypada na okres aplazji po fazie wstępnej cytoredukcji.

Tabela II – Wyniki allo-HSCT w pierwotnym niepowodzeniu indukcji w AML
Table II – Outcome of allo-HSCT in AML with primary induction failure

Autor	Liczba chorych	DFS	OS	RR
Biggs JC 1992 [8]	88	21% (3-letni)	nie podano	62%
Michallet M 2000 [9]	69	9% (5-letni)	13%	nie podano
Fung HC 2003 [10]	68	31% (3-letni)	30%	51%
Esteve J 2004	346	18% (2-letni)	25%	57%
Wong R 2005 [11]	63	26% (2-letni)	29%	nie podano

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328115>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328115>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)