

Akutne leukemije – klinički pristup i liječenje

Pavle Rončević, ZZH, KBC Zagreb

6.12.2025

Uvod

- Akutne leukemije nastaju zbog genetskih poremećaja na razini hematopoetske matične stanice
- Mogu zahvatiti mijeloidnu i limfoidnu lozu (B ili T) ili biti miješanog fenotipa
- Incidencija u odraslih:
 - AML – 2-4/100 000
 - ALL – 1/100 000
- M>F
- Hiperprodukcija tumorskih stanica guši produkciju „normalnih”

Etiologija 1/2

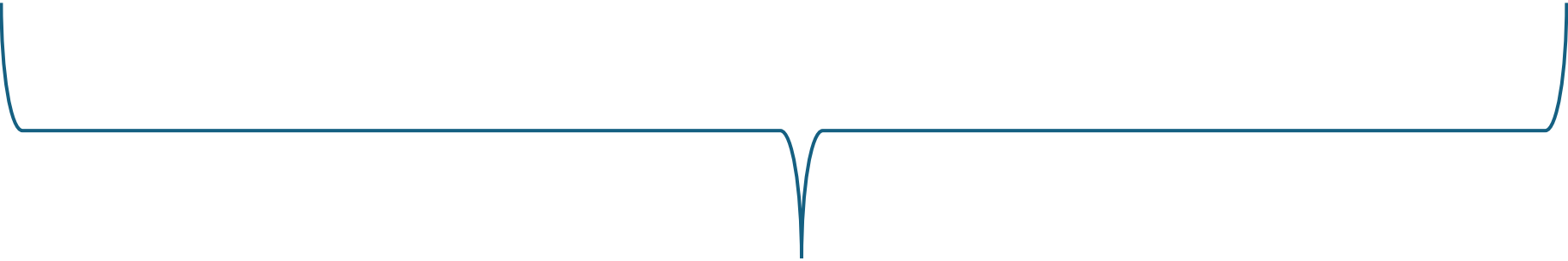
- Uzrok je najčešće nepoznat
- Prijašnje liječenje kemoradioterapijom ili zračenje
 - Alkilirajući agensi (5-7 g, uz MDS)
 - Inhibitori topoizomerase II (1-3 g, uz MLL)
- Virusi
 - HTLV1 – ATLL
 - EBV – Burkittov limfom
- Genetski poremećaj
 - Downov sindrom (AML - megakariocitna leukemija! i ALL)
 - Ataksija-teleangiektazija

Etiologija 2/2

- Genetsko-kromosomske abnormalnosti
 - Translokacije (t(15;17) u APL, t(12;21) u ALL, t(8;21) u AML)
 - Inverzije (inv(16) u AML)
 - Aneuploidije (hiper ili hipodiploidija u ALL)
 - Somatske mutacije (FLT3, NPM1, IDH1/2 u AML)

Dijagnoza

- Pacijent se najčešće žali na umor, supfebrilitete ili pojačano krvarenje
 - Umor- anemija
 - Supfebriliteti – infekcija, B simptom (pogotovo u limfoidnoj neoplazmi)
 - Pojačano krvarenje – niske vrijednosti trombocita



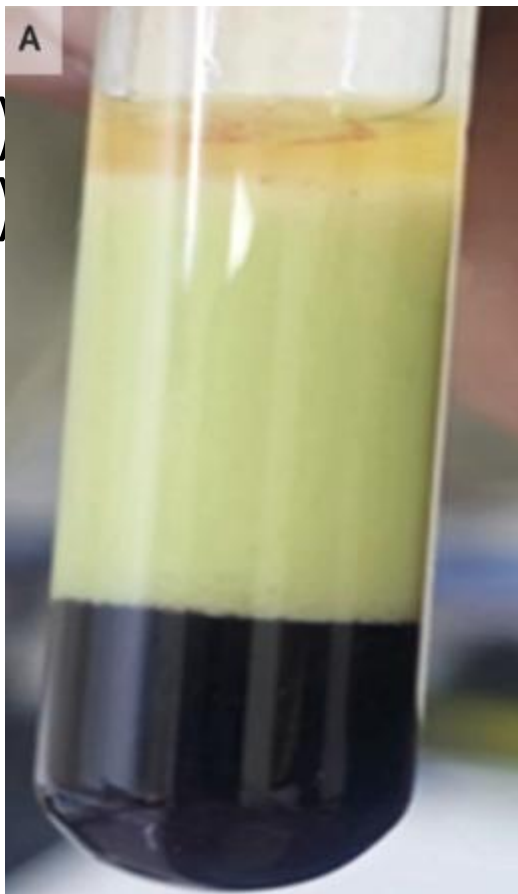
Insuficijencija koštane srži

- Prvi dokaz za insuficijenciju koštane srži vidimo putem krvne slike
 - Leukocitoza ili leukopenija
 - Anemija s makrocitozom
 - Trombocitopenija
- Poremećena diferencijalna krvna slika – granulocitopenija, dominacija limfocita ili monocita (to jest blasta)
- Kožne manifestacije: sufuzije, hematomi ili infiltracija leukemijom

- Iako je većina pacijenata ugrožena zbog insuficijencije koštane srži, određeni dio ima i ekstramedularnu zahvaćenost koja može životno ugroziti



- Pacijenti s
mije
(M4)
(M5)
hipe



- Neki pacijenti se prezentiraju s diseminiranom intravaskularnom koagulopatijom, sa simultanim trombozama i krvarenjima
- Najčešće u APL
- Pacijenti s limfoidnim neoplazmama zadržavaju „limfomski profil” – izraženi B simptomi te hepatosplenomegalija i limfadenopatija

- Citologija: dokaz akutne leukemije, M versus L, zrelo versus nezrelo, znakovi displazije, sumnja na NPM1+ („cup-like blasti”), *CBFB::MYH11* - eozinofili
- Imunofenotipizacija: razaznaje T versus B, koekspresiju mijeloidnih i limfoidnih markera, MRD u ALL

- Citogenetika: t(15;17) = ATRA/ATO (hitnoća), t(8;21), inv(16), t(6;9) = procjena rizika, Ph+ versus Ph-
- Molekularna: „actionable” mutacije (ITD u genu za FLT3), praćenje MRD (mutacija A u genu za NPM1), TCR gama, IgH, M versus m

Klasifikacija i prognostika

- Godine 2022. izašla su dva seta smjernica klasifikacije AL, WHO i ICC
- Generalno su dosta slične, uz manje razlike
- WHO: prisustvo NPM1 mutacije nosi dijagnozu akutne leukemije neovisno o broju blasta, dok ICC zahtijeva >10% blasta za istu mutaciju

Risk Category	Genetic Abnormality
Favorable	t (8;21) (q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv (16) (p13.1q22) or t (16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> t (9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t (6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t (v;11q23.3); <i>KMT2A rearranged</i> t (9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3) (q21.3q26.2) or t (3;3) (q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> t (3q26.2;v); <i>MECOM (EVI1)-rearranged</i> −5 or del (5q); −7; −17/abn (17p) Complex karyotype, monosomal karyotype Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2</i> Mutated <i>TP53</i>

Reprinted with permission from Ref. [6]. 2022, American Society of Hematology.

Liječenje - AML

- Prva procjena je li pacijent kandidat za intenzivno ili liječenje ili nije
- Ako jest:
 - Intenzivna kemo (+/- „target” lijek) → konsolidacija → alo Tx
- Ako nije:
 - Neintenzivna terapija (HMA+venetoklaks) → alo tx (uvjetno)
- Odluka o alo tx se donosi temeljem PS pacijenta te rizika bolesti
- AML povoljnog rizika se može liječiti samo kemoterapijom

Posebnosti intenzivnog liječenja AML

- Intenzivna kemoterapija nije selektivna
- Djeluje na sve stanice koje se dijele (mukozitis, alopecija)
- U određenim slučajevima moguć je dodatak liječenju
 - CD33+, NMP1+, inv(16), t(8;21) = gemtuzumab-ozogamicin (konjugat anti CD33 protutijela i lijeka)
 - FLT3+ = midostaurin, kvizartinib (samo ITD)
- Inačice s višom dozom citarabina (višom nego u „3+7”) te analogom purina (FLAG, CLIA)
 - Nakon što kladribin ošteti malignu stanicu, ista ugraditi citozin arabinozid (umjesto deoksicitozina)

- Za bolesti nastale na podlozi MDS-a se može koristiti CPX-351, liposomalni konjugat daunorubicina i citarabina koji je djelotvoran u koštanoj srži (i time barem u teoriji manje toksičan za ostatak organizma)
- Za visoko rizične bolesti se može nadodati venetoklaks (inhibitor bcl-2 gena) u protokol intenzivne kemo

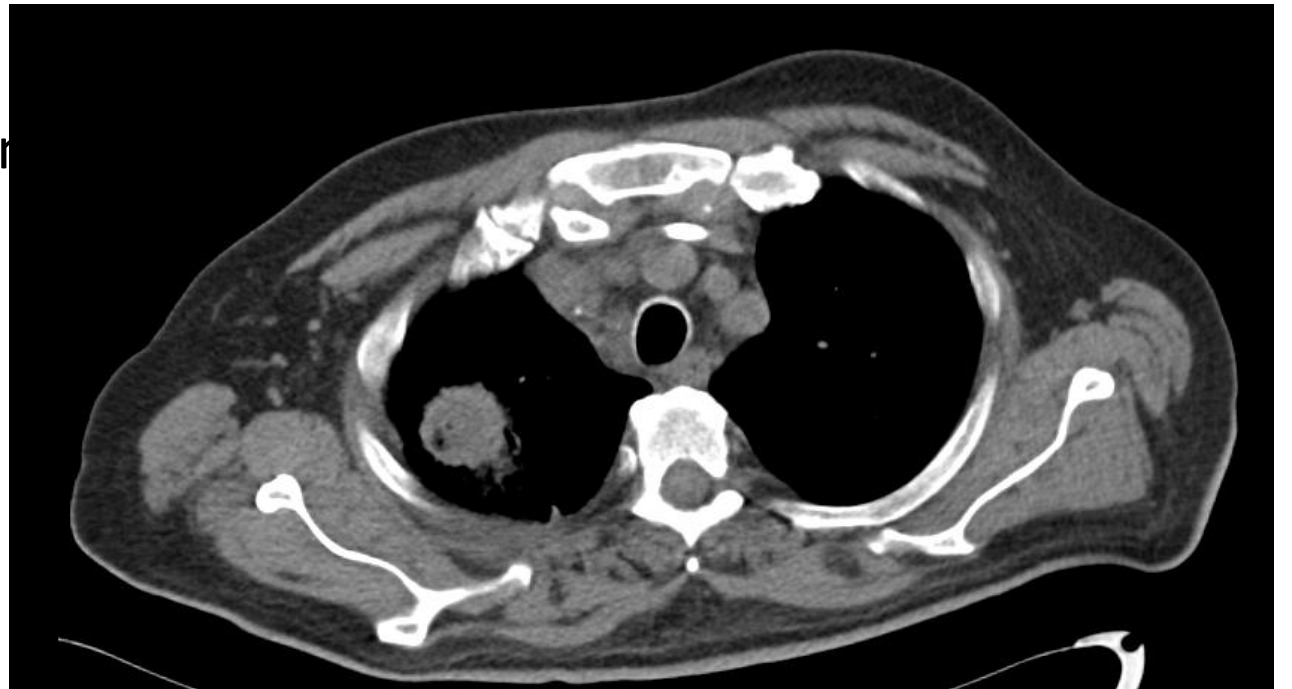
Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, Yilmaz M, Kornblau S, Alvarado Y, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a single-centre, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(8):e552–61. doi:10.1016/S2352-3026(21)00192-7.

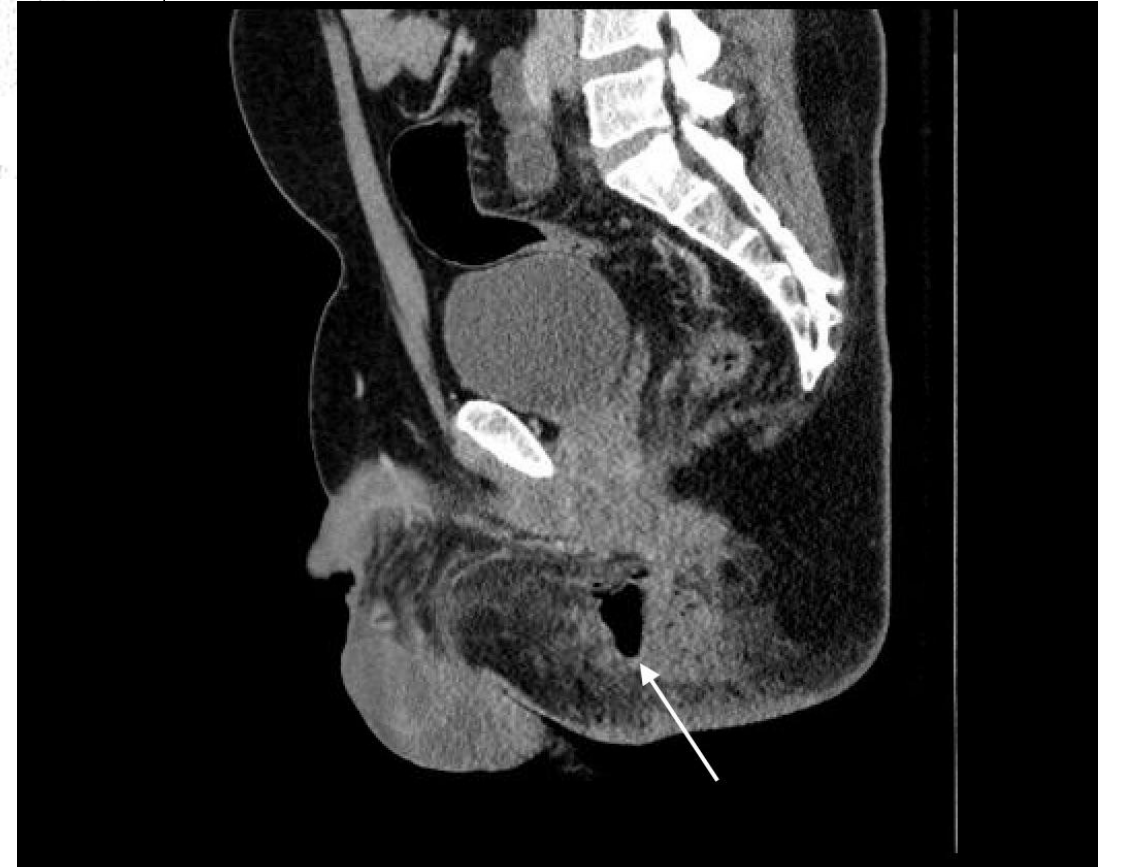
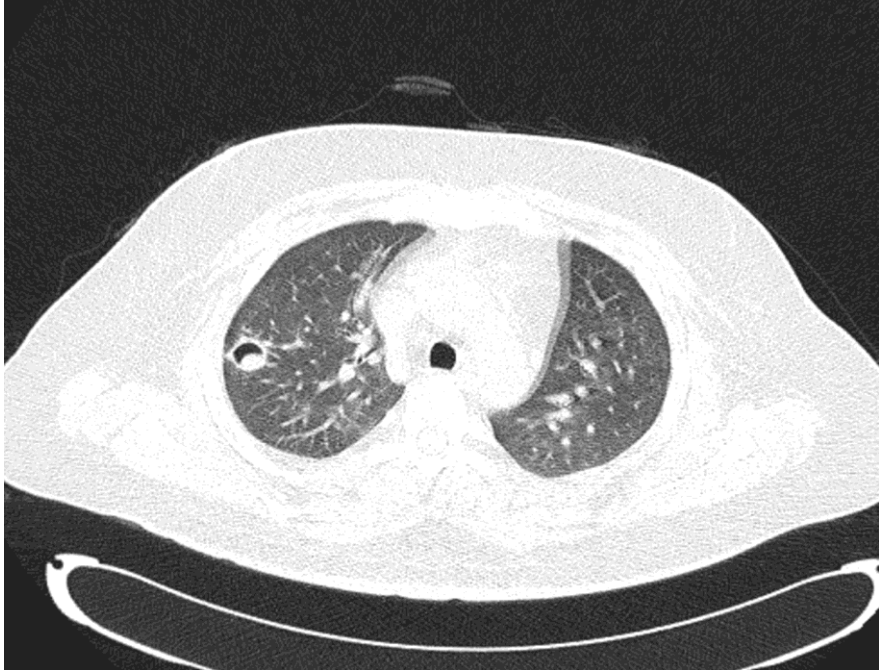
DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Kadia T, Daver N, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2022;97(8):1035–43. doi:10.1002/ajh.26601. *Lancet JE, Uy GL,*

Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome vs conventional chemotherapy in older patients with secondary AML. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2684–92. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112.

Komplikacije intenz

- Najčešće infektivne
 - Sepsa G+ i G- uzročnicima
 - Perianalni apsces
 - Bakterijska i gljivična pneumon





Posebnosti neintenzivnog liječenja AML

- Neintenzivno liječenje može imati kurativne i palijativne intencije
- Primjena kombinacije HMA (hipometilirajući agens, npr. azacitidin) te venetoklaks može dovesti do remisije i omogućiti pacijentu alo tx
- Nažalost iako nije intenzivan kao drugi protokoli, i dalje ima značajnu toksičnost
- Ukoliko je prisutna FLT3 mutacija, u drugoj liniji liječenja se može primijeniti FLT3 inhibitor gilteritinib

- Ukoliko ne postoje palijativne namjere, u terapiji se koriste pripravci za kontrolu broja leukocita npr tioguanin ili hidroksiureja
- Osim azacitidina postoji još jedan HMA, decitabin, koji ima peroralnu inačicu, i koji bi uskoro mogao doći na hrvatsko tržište

Ciljana terapija u AML

- Osim spomenutih FLT3 inhibitora postoje i:
 - Meninski inhibitori – za KMT2A + bolest te NPM1 mutaciju – revumenib, ziftomenib
 - IDH1 inhibitori: ivosidenim, olutasidenib
 - IDH2 inhibitor: enasidenib
- Navedeni lijekovi nisu dostupni u RH uglavnom zbog tržišno birokratskih razloga (ivosidenib se koristi u onkološkom liječenju)

Akutna promijelocitna leukemija

- Bolest izrazito opasnog početnog tijela s velikom smrtnošću
- Dolazi do zastoja razvoja leukocita u stadiju promijelocita (nakon stadija mijeloblasta)
- Izražen razvoj DIC-a

- Od presudne važnosti je primjena diferencijacijske terapije (ATRA+ATO), iako ATO djeluje i diferencijacijski i citotoksično (apoptotski)
- Ukoliko se izbjegnu rane komplikacije, terapija može dovesti do izliječenja

Liječenje - ALL

- 75% bolesti zahvaća B lozu
- 25% bolesti B loze je Ph+
- U Ph+ bolesti se uz kemoterapiju nadodaje i inhibitor tirozin kinaze (TKI)
- Osnov liječenja ALL je brza izmjena različitih kemoterapeutika te ovisno o riziku bolesti i odogovru na liječenje i alo tx

Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017 Jun 2;7(6):e577. doi:10.1038/bcj.2017.53. PMID: 28566411.

Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med.* 2009 Jun 25;360(26):2730–41. doi:10.1056/NEJMoa0900386.

Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hütte W, et al. Outcome of relapsed adult acute lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, allogeneic transplantation, and molecular markers. *Blood.* 2012 Mar 15;120(10):2032–41. doi:10.1182/blood-2012-02-409813

Posebnosti liječenja ALL

- U liječenju ALL se koristi l-asparaginaza
 - asparagin je esencijalna aminokiselina za tumorske stanice a ne-esencijalna za zdrave
- Brojne nuspojave: pankreatitis, hiperlipidemija (inhibicija lipoprotein lipaze), koagulopatija
- Blinatumomab – molekula koja se veže na CD3 komponentu T limfocita te CD19 komponentu maligne stanice i na taj način spaja T limfocit i malignu stanicu koju limfocit potom uništi.
 - (CRS – cytokine release syndrome) te
 - neurotoksičnosti (ICANS)

- Za liječenje Ph+ bolesti se preferiraju TKI 2. i 3. generacije
 - Dasatinib – prolazi u CNS, izaziva izljev pleure, plućnu hipertenziju
 - Ponatinib – najmoćniji TKI, povišen KV rizik
- Inotuzumab-ozogamicin, konjugata anti CD22 monoklonskog protutijela i lijeka, u CD22+ bolesti
- Liječenje kimeričnim antigenskim receptorom (CAR-T)
 - Genetski modificirani T limfociti pacijenta koji nakon obrade imaju anti-CD19 receptor u svojoj membrani
 - ICANS i CRS

- Kod refraktorne T-ALL se može koristiti nelarabin, analog purina, ali bez nekog značajnijeg učinka barem prema dosadašnjim iskustvima
- Alo TX jedina kurativna metoda u ALL!!

Zaključak

- Akutna leukemija bilo kojeg tipa je životno ugrožavajuća bolest, unatoč izraženom napretku u skrbi za pacijente i liječenju
- Zahtijeva uhodani tim dijagnostičara, transfuziologa te kliničara
- Doprinos dijagnostike je nemjerljiv jer usmjerava odluke o primjeni i promjeni terapije te ocjenjuje učinkovitost liječenja