

LIEČBA AKÚTNEJ PROMYELOCYTOVEJ LEUKÉMIE NA KHAT FNŠP A NOÚ V BRATISLAVE – NAŠE SKÚSENOSTI

Iveta Oravcová¹, Martin Mistrík², Pavol Kotouček², Radoslav Greksák¹, Eva Mikušková¹

¹ Národný onkologický ústav, Bratislava

² Klinika hematológie a transfuziológie FNŠP Ružinov, Bratislava

Priebežná analýza sledovaného súboru pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou, liečených modifikovaným protokolom španielskej skupiny PETHEMA na Klinike hematológie a transfuziológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou Bratislava, pracovisko Petržalka a v Národnom onkologickom ústave v Bratislave.

Kľúčové slová: leukémia, APL, ATRA, liečba, protokol, prežívanie.

TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN THE KHAT AND NOU IN BRATISLAVA – OUR EXPERIENCES

Interim analysis of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with modified protocol of the Spanish cooperative group PETHEMA in the Clinic of Hematology and transfusiology of University Hospital in Bratislava and in the National Cancer Institute in Bratislava.

Key words: leukemia, APL, ATRA, therapy, protocol, survival.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (6): 390–394

Úvod

Akútna promyelocytová leukémia (APL) je zriedkavým podtypom leukémie s prevalenciou 0,7 prípadov na 1 000 000 obyvateľov ročne a incidenciou 5–13 % dospelých AML (akútnych myeloblastických leukémií). Zároveň je jednou z najlepšie liečiteľných leukémií u človeka. V súčasnosti sa odporúča v liečbe pacientov s APL v indukčii kombinácia ATRA (all-trans retinová kyselina) s antracyklínom, v konsolidácii antracyklín a ATRA, pričom dávkovanie antracyklínu a pridanie ATRA k antracyklínu závisí od stratifikácie pacienta podľa rizika. V udržiavacej terapii sa odporúča dvojročné podávanie ATRA a nízkodávkovanej chemoterapie, pričom sa diskutuje o nutnosti a prospechu podávania udržiavacej liečby u nízkorizikových pacientov a tých, ktorí na konci konsolidačnej liečby dosiahli molekulovú remisiu. Španielska leukemická skupina dosiahla pri minimálnej toxicite výborné výsledky v liečbe APL podľa vlastnej protokolovej liečby v štúdiách LPA96 a LPA99. Rozhodli sme sa porovnať priebežne dosiahnuté výsledky liečby v našom sledovanom súbore pacientov s údajmi publikovaných klinických

štúdií, pričom sme použili modifikáciu španielskych liečebných protokolov.

Cieľ

Vyhodnotenie 3-ročného prežívania bez choroby a celkového prežívania u pacientov s akútnou promyelocytovou leukémiou na KHAT FNŠP (Klinike hematológie a transfuziológie Fakultnej nemocnice s poliklinikou) Bratislava, pracovisko Petržalka a v NOÚ (Národnom onkologickom ústave) v Bratislave, liečených modifikovaným protokolom španielskej leukemickej skupiny PETHEMA.

Vzhľadom na publikované výsledky liečby pacientov s novodiagnostikovanou APL, začali obe pracoviská liečiť pacientov s uvedenou diagnózou podľa protokolu španielskej leukemickej skupiny PETHEMA. Na KHAT sa modifikácia španielskeho liečebného protokolu mLPA96 (m = modifikovaný) začala používať od januára 2001 a na hematologickom oddelení NOÚ od októbra 2002 a následne modifikovaný liečebný protokol mLPA99 sa začal na KHAT používať od júla 2003 a na NOÚ od februára 2005. Podľa liečebného protokolu mL-

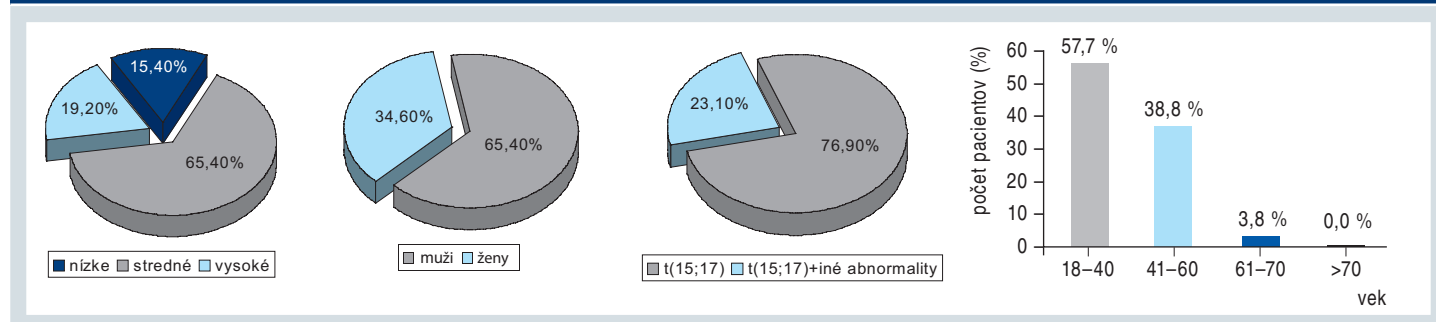
PA96 sa liečilo 14 pacientov s novodiagnostikovanou APL (z toho na KHAT sa liečilo 9 pacientov a na NOÚ 5 pacientov a podľa protokolu mLPA99 sa spolu liečilo 12 pacientov (na KHAT 11 a na NOÚ 1 pacient). Spolu bolo hodnotených 26 pacientov s novodiagnostikovanou APL. Modifikáciou bola cytoredukčná liečba u pacientov s iniciálne vysokým počtom leukocytov.

Riziko relapsu bolo určené prediktívnym modelom pri potvrdení diagnózy APL na základe vstupných hodnôt leukocytov a trombocytov. Pacienti s nízkym rizikom mali vstupné hodnoty leukocytov $Leu \leq 10 \times 10^9/l$ a trombocytov $Tr > 40 \times 10^9/l$, so stredným rizikom $Leu < 10 \times 10^9/l$ a $Tr < 40 \times 10^9/l$, s vysokým rizikom $Leu \geq 10 \times 10^9/l$ a $Tr < 40 \times 10^9/l$.

Vstupné kritériá

Vstupnými kritériami na zaradenie do protokolárnej liečby bol cytogenetický dôkaz t(15;17), molekulová prestavba PML/RARA, prípadne molekulové varianty APL, vek nad 18 rokov, žiadne kontraindikácie k podaniu antracyklínov, výkonnostný stav WHO 1 a 2 (tabuľka 1, graf 1–4).

Grafy 1-4. Grafická charakteristika súboru pacientov.



Tabuľka 1. Charakteristika súboru pacientov s APL a výsledky indukčnej a konsolidačnej liečby k 6/2007, KHaT a NOÚ, mLPA96/mLPA99 (obe pracoviská spoločne podľa protokolov).

sledovaná charakteristika	KHaT+NOÚ mLPA96/mLPA99					
	mediány (rozpätie) LPA96/LPA99	počet pacientov (%) LPA96/LPA99	počet KR (%) LPA96/LPA99	počet relapsov LPA96/LPA99	3-wročné prežívania bez relapsu LPA96/LPA99	celkové prežívanie OS (%)
Celkové čísla		14(100,0)/12(100)	11(78,6)/12(100)	2(14,3)/0	9(64,3)/2(16,7)	10(71,4)/12(100)
Vek	41(23-62)/ 34(21-55)					
18 – 40		7(50,0)/8(66,6)	6(85,7)/8(100,0)	1(14,3)/0	6(85,7)/2(25,0)	6(85,7)/8(100)
41 – 60		6(42,8)/4(33,3)	4(66,7)/4(100,0)	1(16,7)/0	2(33,3)/0	3(50)/4(100)
61 – 70		1(7,1)/0	1(100,0)/0	0/0	1(100,0)/0	1(100)/-
> 70		–	–	–	–	–
Pohlavie						
žena		7(50%)/10(83,3)	5(71,4)/10(100,0)	0/0	5(71,4)/2(20,0)	5(71,4)/10(100)
muž		7(50,0)/2(16,6)	6(85,7)/2(100,0)	2(28,6)/0	4(57,1)/0	5(71,4)/2(100)
Hemorágie						
koža,						
sliznice		6(42,8)/7(58,3)				
2(14,3)/5(41,6)	–	–	–			
Iné		4(28,6)/8(66,6)	–	–	–	
FAB podtyp						
typický		14(100,0)/12(100,0)	11(78,6)/12(100,0)	2(14,3)/0	5(45,5)	10(71,4)/12(100)
variantný		0/0	0/0	0/0		–
cytogenetika						
t (15,17)		10(71,4)/10(83,3)	7(70,0)/10(100,0)	1(10,0)/0	9(64,3)/2(16,7)	7(70)/10(100)
t (15,17) + iné abnormality		4(28,6)/2(16,6)	4(100,0)/2(100,0)	1(25,0)/0	0/0	3(75)/2(100)
WBCx10⁹/l	2,0(0,8-122,6)/ 2,2(0,46-55,2)					
≤ 3,5		10(71,4)/8(66,6)	9(90,0)/8(100,0)	2(20,0)/0	7(70,0)/2(25,0)	8(80)/8(100)
3,5 – 10		2(14,3)/1(8,3)	2(100,0)/1(100,0)	0/0	2(100,0)/0	2(100)/1(100)
11 – 50		0/2(16,6)	0/2(100,0)	0/0	0/0	0/2(100)
> 50		2(14,3)/1(8,3)	0/1(100,0)	0/0	0/0	0/1(100)
Tr x 10⁹/l	(9 – 97)					
≤ 10		4(28,6)/1(8,3)	4(100,0)/1(100,0)	1(25,0)/0	1(25,0)/0	3(75)/1(100)
11 – 40		7(50,0)/9(75,0)	4(57,1)/8(88,8)	0/0	0/0	4(57,1)/9(100)
> 40		3(21,4)/2(16,6)	3(100,0)/2(100,0)	1(33,3)/0	0/0	3(100)/2(100)

Protokolová schéma

Liečebný protokol obsahoval v indukčnej liečbe ATRA (all-transretinová kyselina) 45 mg/m²/deň, rozdelenú v dvoch denných dávkach, od prvého dňa až do dosiahnutia kompletnej remisie, maximálne však 90 dní, spolu s idarubicínom 12 mg/m²/deň, d. 2, 4, 6, 8, podávaným ako intavenózný bolus v trvaní 30 minút. Liečba začala ihneď po cytomorfologickom stanovení diagnózy APL, následne musela byť potvrdená dôkazom molekulovej prestavby pml/rara. Pacienti, ktorí dosiahli kompletnú remisiu pokračovali v protokole mLPA96 konsolidačnou terapiou v troch cykloch za sebou: (1) Idarubicín 5 mg/m²/deň, d.1 – 4; (2) Mitoxantron 10mg/m²/deň, d.1 – 5; (3) Idarubicín 12mg/m²/deň, d.1. Pacienti v skupine stredné a vysoké riziko, liečení podľa protokolu mLPA99 dostávali v konsolidácii ATRA v dávke 45 mg/m²/deň, d.1 – 15 v kombinácii so zvýšenou dávkou

antracyklínov. Idarubicín bol v prvej konsolidácii zvýšený na 7 mg/m²/deň a v tretej konsolidácii sa podával idarubicín 2 dni namiesto 1 dňa. Časový odstup medzi cyklami bol 4 – 5 týždňov, podmienky hematologických parametrov na podanie ďalšieho cyklu spĺňali hodnoty Tr nad 100 x10⁹/l a Neu nad 1,5 x 10⁹/l. Modifikáciou pôvodných protokolov mLPA96 a mLPA99 bolo podávanie cytoredukčnej liečby u pacientov s iniciálne vysokým počtom leukocytov (> 10 x 10⁹/l). Podávali sme cytoredukčnú terapiu cytosínarabinosidom 1 – 2 g/m² a 12 hodín v 4 dávkach za sebou, prípadne hydroxyureu 2 – 3 dni. Po 4 týždňoch od ukončenia konsolidačnej terapie pacienti začali udržiavaciu terapiu v trvaní 2 rokov v zložení: ATRA 45 mg/m² d.1 – 15 a 3 mesiace, 6-merkaptopurín 50 mg/m²/deň a metotrexát 15 mg/m² (na KHaT 10 mg/m²) týždenne. Dávku 6-merkaptopurínu a metotrexátu bolo možné re-

dukovať pri znížení hematologických parametrov. Dávka merkaptopurínu a metotrexátu bola znížená o 50 % pri počte Leu < 3,5 x10⁹/l, Tr < 100 x10⁹/l. Pri poklese Leu < 2,5 x10⁹/l, Neu < 0,5 x 10⁹/l a Tr < 80 x10⁹/l bolo možné udržiavaciu terapiu dočasne vysadiť.

Podporná terapia

Trombokonzentrát bol podávaný pri poklese pod 30 x10⁹/l v NOÚ a pod 50 x10⁹/l na KHaT. Koagulopatia sa riešila podávaním čerstvej mrazenej plazmy a fibrinogénu. Pri prvých známkach ATRA syndrómu bola začatá liečba dexametazónom intravenózne v dávke 10 mg a 12 hodín. Pri zhoršovaní sa životných funkcií v rámci ATRA syndrómu, bola liečba ATRA dočasne prerušená. Infekcia sa riešila štandardným antibiotickým terapeutickým postupom v rámci oboch pracovísk.

Tabuľka 2. Príčiny zlyhania indukčnej liečby a výskyt RAS syndrómu u pacientov s APL vo vzťahu k veku a počtu leukocytov.

	Spolu	KHaT	NOÚ	≥ 50 rokov KHaT/NOÚ	< 50 rokov KHaT/NOÚ	Leu ≤ 10x10 ⁹ /l KHaT/NOÚ	Leu > 10x10 ⁹ /l KHaT/NOÚ
smrť v indukcii	3 (11,5 %)	1	2	1/0	0/2	0/1	1/1
včasná	1 (3,8 %)	1	0	1/0	0/0	0/0	1/0
neskorá	2 (7,7 %)	0	2	0/0	0/2	0/1	0/1
hemorágia	3	1	2	1/0	0/2	0/1	1/1
infekcia	0	0	0	–	–	–	–
RAS	0	0	0	–	–	–	–
iné	0	0	0	–	–	–	–
RAS	12 (46,2 %)	6	6	1/1	5/5	2/5	4/1
RAS- ATRA syndróm							

Tabuľka 3. Rizikové skupiny, KHaT a NOÚ spoločne.

riziko	KHaT a NOÚ mLPA96/99				
	počet pacientov (%)	počet KR (%)	počet relapsov (%)	OS prežívania (%)	3 r. prežívania bez choroby (%)
nízke	3(75)/1(25)	3(100)/1(100)	0(0)/0(0)	3(100)/1(100)	3(100)/1(100)
stredné	9(52,9)/8(47,1)	8(88,8)/8(100)	2(22,2)/0(0)	7(77,7)/8(100)	6(66,6)/1(100)
vysoké	2(40)/3(60)	0(0)/3(100)	0(0)/0(0)	0(0)/3(100)	0(0)/0(0)

Hodnotenie odpovede

Kritériom kompletnej hematologickej remisie bol cytomorfologický nález normocelulárnej kostnej drene s menej ako 5 % blastov, normálne hemokoagulačné parametre, hodnota neutrofilov nad $1,5 \times 10^9/l$ a hodnota Tr nad $100 \times 10^9/l$. Rezistentné ochorenie bolo definované ako perzistencia viac ako 5 % blastov v kostnej dreni po 40 dňoch od začiatku liečby. Molekulová remisia bola definovaná ako vymiznutie prestavby pml/rara laboratórnou metódou PCR.

Pacienti, ktorí zomreli ešte pred začatím terapie boli vyradení zo štúdie. Ako včasnú smrť v indukcii sme definovali úmrtie do 7 dní od začatia indukčnej liečby, ako neskorú smrť v indukcii sme definovali úmrtie po 7 dňoch od začatia indukčnej liečby.

Obdobie prežívania bez choroby (disease-free survival DFS) sme definovali ako čas od dosiahnutia kompletnej remisie do relapsu alebo úmrtia v kompletnej remisii. Celkové prežitie (overall survival OS) sme definovali ako čas od začatia indukčnej liečby do úmrtia z akejkoľvek príčiny.

Molekulový relaps bol definovaný ako znovuobjavenie sa pozitIVITY pml/rara metódou PCR v 2 vzorkách kostnej drene nasledujúcich za sebou kedykoľvek po ukončení konsolidačnej terapie.

Observácia

Na KHaT kontrola morfológie kostnej drene, cytogenetika, FISH a molekulovogenetické vyšetrenie PCR, krvný obraz a základné biochemické parametre s klinickým vyšetrením bolo monitorované prvý rok každé 3 mesiace, 2 rok každých 6 mesiacov a 3 – 5 rok 1 x ročne. Na NOÚ sa tieto vyšetrenia

realizovali prvé dva roky každé 3 mesiace, ďalšie 3 roky každých 6 mesiacov a následne 1-krát ročne, bez vyšetrenia kostnej drene.

Výsledky

Od januára 2001 do júna 2007 bolo na KHTK a NOÚ registrovaných celkovo 27 pacientov s diagnózou APL. 1 pacient z NOÚ nebol zaradený do hodnotenia, pretože zomrel pred začatím terapie (do 24 hod po príchode do nemocnice) na intrakraniálne krvácanie. Hodnotených bolo 26 pacientov, z toho 14 pacientov liečených podľa mLPA96 a 12 pacientov liečených podľa mLPA99, z toho 17 žien (65,4 %) a 9 mužov (34,6 %). 23 pacientov dosiahlo kompletnú remisiu (88,5 %), zostávajúcich 3 (11,5 %) pacientov sme zaradili do skupiny zlyhania kvôli včasnej a neskorkej smrti v indukcii. Všetci traja zomreli na intrakraniálnu hemorágiu d.7, d.8 a d.11 indukčnej liečby. Jeden (3,8 %) pacient zomrel vo včasnej fáze indukčnej liečby na intrakraniálnu hemorágiu a dvaja pacienti (7,7 %) v neskorkej fáze indukcie na intrakraniálne krvácanie (tabuľka 2). U 12 (46,2 %) pacientov sa vyvinul ATRA syndróm, ktorý sa podarilo zvládnuť štandardnou terapiou dexametazónom a žiaden pacient nezomrel (tabuľka 2).

Vekový medián bol 36 rokov, rozpätie (21 – 62 rokov), vo vekovej kategórii 18 – 40 rokov bolo 15 pacientov (57,7 %), v kategórii 41 – 60 rokov bolo 10 pacientov (38,8 %), v kategórii 61 – 70 rokov bol 1 pacient (3,8 %) a v kategórii nad 70 rokov nebol žiaden pacient.

Medián iniciálneho počtu leukocytov bol $2,1 \times 10^9/l$, rozpätie (0,46 – $122,6 \times 10^9/l$), medián počtu

Tabuľka 4. Molekulová perzistencia po ukončení konsolidácie a molekulový relaps podľa rizikových skupín.

riziko podľa Sanza a spol.	počet pacientov	molekulový relaps	
		N	čas do relapsu, mes.
Nízke	4 (15,4 %)	0	
KHaT	4	0	0
NOÚ	0	0	0
stredné	17 (65,4 %)	2	
KHaT	12	1	58
NOÚ	5	1	24
vysoké	5 (19,2 %)	0	–
KHaT	4	0	–
NOÚ	1	0	–
celkovo	–	2	–
n – počet			

trombocytov bol $21,5 \times 10^9/l$, rozpätie ($5 - 76 \times 10^9/l$). Prejav hemoragickej diatézy na koži malo 13 pacientov (50 %), na slizniciach 7 (26,9 %) pacientov, kombinované a iné prejavy hemoragickej diatézy malo 12 (46,2 %) pacientov. Variantný typ APL M3v nemal žiaden pacient. Nález samostatnej typickej translokácie t (15;17) mali 20 (76,9 %) pacienti a 6 (23,1 %) pacientov malo okrem t (15;17) prítomné aj prídavné genetické abnormality. Podľa vstupných hodnôt leukocytov a trombocytov (Sanz a spol.) mali iniciálne 4 (15,4 %) pacienti nízke riziko, 17 (65,4 %) pacienti stredné riziko a 5 (19,2 %) pacienti vysoké riziko relapsu, (tabuľka 3).

Z hodnotených pacientov sme zaznamenali 2 (7,8 %) hematologické a molekulové relapsy (obaja pacienti liečení podľa mLPA96) (tabuľka 4). Jeden pacient mal relaps po 4 rokoch a 10 mesiacoch, ako druhá línia mu bola podávaná liečba podľa mLPA99, v čase sledovania bol po tretej konsolidácii, dosiahol 2.kompletnú remisiu, ktorá trvá 3 mesiace, má haploidentickú sestru. Druhý pacient mal relaps po 22 mesiacoch sledovania. Zomrel na metabolický rozvrat v neskorom období indukčnej liečby relapsu (tabuľka 2).

Medián sledovania žijúcich pacientov, liečených mLPA96 je 47 mesiacov (7 dní – 78 mes.) a mLPA99 20,5 mesiacov (8 – 47mes.), spolu 27 mesiacov (7 dní – 78 mes.)

Kompletnú remisiu dosiahol celkovo 11 (78,6 %) pacientov v protokole mLPA96 a 12 (100 %) pacientov v protokole mLPA99, z toho podľa vekových kategórií 18 – 40 rokov, 40 – 60 rokov, 60 – 70 rokov v protokole mLPA96 nasledovne: 6 (85,7 %), 4 (66,7 %), 1 (100 %) a v protokole mLPA99 8 (100 %), 4 (100 %) a v poslednej uvedenej vekovej kategórii nebolo zastúpenie. Kompletnú remisiu (KR) dosiahol 17 (88,2 %) žien a 8 (88,9 %) mužov. 17 (85 %) pacientov v kompletnej remisii malo samostatnú trans-

Tabuľka 5. Spoločné hodnotenie protokolov mLPA96 + mLPA99 oboch pracovísk.

sledovaná charakteristika	mediány	počet pacientov (%)	počet KR (%)	počet relapsov (%)	3r. prežítie bez choroby DFS (%)	celkové prežítie OS (%)
Celkovo		26	23 (88,5)	2 (7,8)	11 (42,3)	22 (84,6)
Vek (roky)	36 (21-62)					
18 – 40		15 (57,7)	14 (93,3)	1 (6,6)	8 (53,3)	14 (93,3)
41 – 60		10 (38,8)	8 (80)	1 (10)	2 (20)	7 (70)
61 – 70		1 (3,8)	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)
> 70		–	–	–	–	–
Pohlavie						
Muž		17 (65,4)	15 (88,2)	0	7 (41,2)	15 (88,2)
žena		9 (34,6)	8 (88,9)	2 (22,2)	4 (44,4)	7 (77,8)
Hemorágia		32 ^a				
Koža		13 (50)				
Sliznice		7 (26,9)				
iná		12 (46,2)				
Podtyp FAB						
M3		26 (100)	23 (88,5)	2 (7,7)	11 (42,3)	22 (84,6)
M3v			0	0		–
Cytogenetika						
t (15;17)		20 (76,9)	17 (85)	1 (5)	7 (35)	17 (85)
t (15;17)+iné		6 (23,1)	6 (10)	1 (16,7)	4 (66,7)	5 (83,3)
Leu	2,1 (0,46 – 122,6) x10 ⁹ /l					
≤ 3,5		18 (69,2)	17 (94,4)	2 (11,1)	9 (50)	16 (88,9)
3,5 – 10		3 (11,5)	3 (100)	0	2 (66,7)	3 (100)
11 – 50		2 (7,7)	2 (100)	0	0	2 (100)
> 50		3 (11,5)	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)
Tr	21,5 (5 – 76) x10 ⁹ /l					
≤ 10		5 (19,2)	5 (100)	1 (20)	1 (20)	4 (80)
11 – 40		16 (61,5)	12 (75)	0	0	13 (81,3)
> 40		5 (19,2)	5 (100)	1 (20)	0	5 (100)

^a u niektorých pacientov viac typov hemorágie súčasne

lokáciu t (15;17) a 6 (100 %) pacientov v kompletnej remisii malo súčasne prítomné ostatné iné genetické abnormality. Počty kompletnej remisii a počet relapsov uvádza tabuľka 1 a tabuľka 5, pracoviská spoločne, vo vzťahu k veku, pohlaviu, prítomným genetickým abnormalitám.

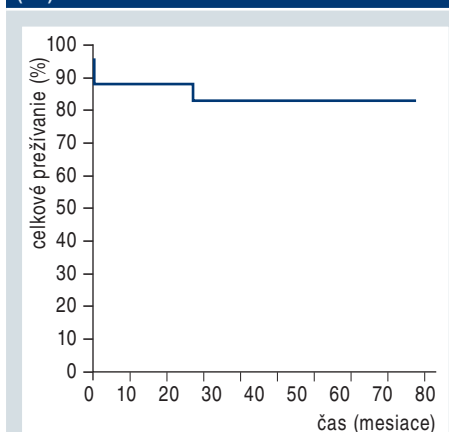
3-ročný interval bez ochorenia (DFS) prežíva celkovo 11 (42,3 %) pacientov, z toho 9 (64,3 %) pacientov v mLPA96 a 2 (16,7 %) pacienti v mLPA99. Rozdelenie DFS podľa jednotlivých vekových kategórií (tabuľka 1 a tabuľka 5) (41,2 %) mužov a 4 (44,4 %) ženy prežívajú 3 roky bez ochorenia. Celkovo prežíva (OS) 22 (84,6 %) pacientov, t. z. všetci, ktorí dosiahli kompletnú remisiu, nezomreli na relaps alebo nezomreli na komplikácie počas indukčnej liečby. 12 žijúcich pacientov (9 z KHaT a 3 z NOÚ) nebolo k júnu 2007 v sledovaní 3 roky, resp. neukončili kompletnú protokolovú terapiu.

Výsledky dosiahnutých kompletnej remisii, počet relapsov a celkové prežítie vo vzťahu k rizikovým skupinám, definovaným podľa Sanza a spol. uvádza tabuľka 3. Celkové prežítie a 3-ročné prežítie bez ochorenia znázorňuje metódou Kaplan-Meier naznačuje graf 5 a graf 6.

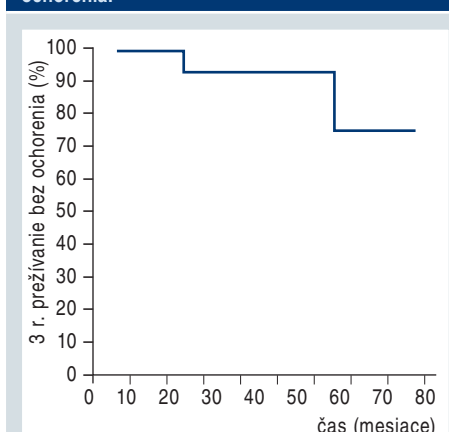
Diskusia

Koncom 80-tych rokov minulého storočia sa počet vyliečených pacientov s APL pohyboval medzi 20 – 40 % (1, 2). Až zavedením kombinovanej diferenciálnej liečby ATRA + chemoterapia sa tento počet zvýšil približne o polovicu. Podľa výsledkov publikovaných štúdií od roku 1991 sa počet dosiahnutých kompletnej remisii pohybuje medzi 75 % až 95 % (3). V našom hodnotení výsledkov liečby z dvoch pracovísk bol počet KR celkovo 88,5 %, čo je porovnateľné so svetovými údajmi. 3-ročné prežítie bez choroby pri liečbe ATRA + antracyklín

Graf 5. Kaplan-Meier krivka celkového prežitia (OS).



Graf 6. Kaplan-Meier krivka 3 roky prežitia bez ochorenia.



v indukcii uvádzajú štúdie z USA 69 %, Sanz a spol. uvádza trojročné prežítie pacientov s APL v štúdiu LPA96 81 ± 6 % a v štúdiu LPA99 90 ± 5 % (3). V našom súbore pacientov je táto hodnota 42,3 %, čo je podstatne nižšie. Výsledok môže byť ovplyvnený malým súborom pacientov, z ktorých 12 pacientov nebolo v sledovaní 3 roky, prípadne neukončili protokolovú terapiu.

Je dokázané, že udržiavacia terapia signifikantne zlepšuje prežítie a znižuje percento relapsov (4, 5). V našom pozorovaní sme u pacientov v oboch protokoloch spolu zaznamenali 2 relapsy (7,8 %), čo je v súlade s literárnymi údajmi (6, 7).

Výskyt včasného úmrtia v indukcii z rôznych príčin je u nás 11,5 %, porovnateľné s údajmi vo svete (5 – 10 %) (9). Hlavná príčina úmrtia tak u nás ako aj vo významných svetových pracoviskách je hemoragická príčina, najčastejšie intrakraniálna hemorágia. V našom súbore pacientov sme inú včasnú príčinu smrti ani nezaznamenali. Jeden pacient zomrel ešte pred začatím terapie na intrakraniálnu hemorágu, pričom leukemická skupina PETHEMA uvádza, že 3 % pacientov s novodiagnostikovanou APL zomiera na hemorágu ešte pred začatím liečby (10).

Výskyt ATRA syndrómu bol v našom sledovanom súbore jednoznačne vyšší 46,2 % v porovnaní

s údajmi iných pracovísk, kde sa incidencia ATRA syndrómu znížila z približne 25 % pri podávaní samotnej ATRA na cca 10 % až 4 % pri kombinovanej liečbe ATRA + CHT (8). Údaj môže byť spôsobený náhodným zoskupením pacientov s ATRA syndrómom v celkovo malom súbore pacientov alebo subjektívnym hodnotením lekára, keď môže niektoré z klinických príznakov, laboratórnych a morfológických znakov typických pre ATRA syndróm ale aj iné klinické jednotky jednoznačne priradiť k ATRA syndrómu, aj keď to v skutočnosti ATRA syndróm nie je.

Záver

Pri priebežnej analýze nášho súboru pacientov sme vo väčšine sledovaných ukazovateľov dosiahli výsledky porovnateľné so svetovými údajmi, údaje 3-ročného prežívania bez choroby a výskyt ATRA syndrómu sa líši. Z dosiahnutých výsledkov nemožno povedať, že modifikácia španielskeho liečebného protokolu priniesla zlepšenie sledovaných parametrov prežívania.

Je nutné poznamenať, že uvedené údaje porovnanie nášho súboru pacientov sú ovplyvnené

malým počtom pacientov v súbore a krátkou dobou sledovania.

Vzhľadom na incidenciu akútnej promyelocytvej leukémie bude ťažké zaradiť do sledovania väčší počet pacientov v rámci Slovenska, preto bude možné až po ukončení náboru pacientov vyhodnotiť súbor, ktorý bude mať väčší počet pacientov a bude dlhšie sledovaný. Následne získané výsledky bu-

dú lepším hodnotením efektu cytoredukčnej liečby a budú sa môcť skôr porovnávať s údajmi so svetovej literatúry.

MUDr. Iveta Oravcová

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
e-mail: iveta.nemova@nou.sk

Literatúra:

1. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G et al: Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GINEMA Cooperative Groups. *Blood* 2000; 96(4): 1247–1253.
2. Slack J, Waxman W, Tricot G, Tallman M et al: Advances in the management of acute promyelocytic leukemia and other malignancies with arsenic trioxide. *The Oncologist* 2002; 7 (Suppl.1): 1–13.
3. Lowenberg B, Griffin JD, Tallman MS: Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2003. American Society of Hematology. Education book.
4. Sanz MA, Lo-Coco F, Ribeiro RC: Treatment of acute promyelocytic leukemia. *ASH Education Book* 2006: 147–155
5. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F: Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *The Oncologist* 2005; 10: 806–814.
6. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G et al: Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GINEMA Cooperative Groups. *Blood* 2000; 96(4): 1247–1253.
7. Sanz MA, Martin G, Gonzales M et al: Risk adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103(4): 1237–1243.
8. Tallman MS, Nabhan CH, Feusner JH, Rowe JM: Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99(3): 759–765.
9. Tallman MS: Strategies for advanced APL: Long-term follow-up of arsenic therapy and new approaches. *Satellite Symposium, 4th International Symposium on acute promyelocytic leukemia 2005, Arsenic trioxide: mechanism of action and clinical applications*: 8–9.
9. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F: Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105 8: 3019–3025.

Rostislav Vyzula, Jan Žaloudík a kolektív

RAKOVINA TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

Vybrané kapitoly

Rakovina tlustého střeva a konečníku je jednou z hlavních příčin mortality na rakovinu a navzdory různým snahám o preventivní programy je stále významnějším zdravotním problémem. Kniha se podrobně zabývá běžnými otázkami spojenými s epidemiologií, diagnostikou a léčbou, ale hlavně klade důraz na méně známé diagnosticko-léčebné postupy, moderní možnosti a výhledy do budoucnosti. Jde o netradiční publikaci s nadčasovým obsahem, který bude aktuální v průběhu několik dalších let, a která se může stát důležitou základnou pro další, podrobnější studium jednotlivých oblastí. Je zajímavá pro každého, kdo má zájem maximálně pomoci nemocným s kolorektální rakovinou a nabízí nové pohledy a možnosti, které nejsou součástí běžné odborné literatury.

Maxdorf 2007, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-140-0, 288 s.

Objednávejte – písemně: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz.

www.maxdorf.cz

