

Současné trendy v léčbě akutní myeloidní leukemie – od indukční chemoterapie „7+3“ po cílenou léčbu

Martin Čerňan, Tomáš Szotkowski

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Akutní myeloidní leukemie je nádorové onemocnění krvetvorby postihující hlavně starší nemocné. Základem kurativní léčby je již několik desítek let indukční chemoterapie podle protokolu „7+3“ následovaná konsolidační léčbou. Dlouhá léta byla strategie zlepšení výsledků léčby zaměřená na kombinaci a optimalizaci dávek „klasických“ cytostatik. Pokračující výzkum umožňující lepší pochopení biologie akutní myeloidní leukemie a drah zapojených do procesu leukemogeneze odhalil nové potenciální terapeutické cíle. Perspektivou moderní léčby akutní myeloidní leukemie je molekulárně cílená terapie, která bude v kombinaci s chemoterapií či dalšími skupinami léků schopna eradikovat populaci nádorově změněných hematopoetických buněk v kostní dřeni a navodit dlouhodobou remisi onemocnění bez nutnosti podstoupení alogenní transplantace krvetvorných buněk. Přehledový článek přináší sumář současných terapeutických možností i nových trendů na poli léčby akutní myeloidní leukemie.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, indukční chemoterapie, cílená terapie, klinická studie.

Current trends in treating acute myeloid leukaemia: from „7+3“ induction chemotherapy to targeted therapy

Acute myeloid leukaemia is a cancer of haematopoietic cells, particularly affecting elderly patients. The „7+3“ induction chemotherapy protocol, followed by consolidation therapy, has been the mainstay of curative treatment for several decades. The strategy for improving treatment outcomes has long been focused on combining and optimizing the doses of classic cytostatic drugs. The ongoing research allowing a better understanding of the biology of acute myeloid leukaemia and the pathways involved in the process of leukaemogenesis has discovered new potential therapeutic goals. Molecularly targeted therapy is a promising modern treatment method of acute myeloid leukaemia which, in combination with chemotherapy or other drug groups, will be capable of eradicating the population of tumour-altered haematopoietic cells in the bone marrow and inducing long-term disease remission with no need to undergo allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. The review article presents a summary of the current treatment options as well as of new trends in the field of acute myeloid leukaemia treatment.

Key words: acute myeloid leukaemia, induction chemotherapy, targeted therapy, clinical trial.

ÚVOD

Charakteristika onemocnění

Akutní myeloidní leukemie (AML) představují heterogenní skupinu nádorových onemocnění krvetvorby vznikajících maligní transformací krvetvorné kmenové buňky. Klinický obraz AML

vyplývá z akumulace nezralých bílých krvinek (blastů) v organismu, zejména v kostní dřeni, s útlakem fyziologické krvetvorby a nedostatkem zralých, funkčních krvinek v cirkulaci. AML tvoří až 80 % akutních leukemií dospělých. Medián věku při diagnóze je přibližně 65–70 let, přičemž incidence onemocnění s věkem stoupá (1, 2).

Prognostické faktory a výsledky léčby

Neléčená AML vede k úmrtí nemocného během několika týdnů či dnů. I když terapeutické možnosti se neustále vyvíjí, k vyléčení dospěje jen přibližně 35–40 % nemocných mladších 60 let, a pouze 5–15 % starších nemocných

(≥60 let) (3). Na základě výsledků cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření aktuálně platná evropská doporučení ELN 2017 (European Leukemia Net) pro terapii AML stratifikují nemocné do 3 prognostických skupin, predikujících pravděpodobnost dosažení kompletní remise (KR) i dlouhodobého přežití (4). Zásadní vliv na prognózu i výběr vhodného léčebného přístupu má věk nemocných v době diagnózy. Mladší nemocní (<60 let) mají pravděpodobnost dosažení KR 70–80 %, starší nemocní (≥ 60 let) přibližně 50 %, následně však až 85 % z nich prodělá do 3 let relaps, celkové přežití tak nadále zůstává neuspokojivé (5). Na obecně horších výsledcích léčby AML u starších nemocných má kromě výskytu komorbidit limitujících intenzivní léčebné přístupy významný podíl i odlišná biologie základního onemocnění s častějším výskytem nepříznivých cytogenetických prognostických markerů (6). Nepříznivou prognózu mají i pacienti s onemocněním primárně rezistentním k indukční léčbě nebo relapsem onemocnění (R/R AML) (7). Léčba nemocných s AML představuje pro hematology nadále velkou výzvu, kdy na jedné straně musí být zvolená terapie dostatečně intenzivní k eradikaci nádorové buněčné populace, na druhé straně však nesmí léčba vést k poškození či dokonce úmrtí nemocného v důsledku přílišné toxicity. Navzdory pokračujícímu výzkumu na poli molekulární biologie a genetiky umožňujícímu lepší pochopení biologie nádorového onemocnění, snahy o inovaci základní léčebné strategie (indukční a konsolidační chemoterapie) zatím nepřinesly zásadní průlom v léčbě AML. Cílem přehledového článku je přiblížit současné terapeutické přístupy i nové léčebné modality v managementu nemocných s AML široké skupině zdravotníků, kteří se na péči o nemocné přímo či nepřímo podílejí. Akutní promyelocytární leukemie (AML M3) není vzhledem k odlišné patogenezi a terapii v článku diskutována.

STANDARDNÍ TERAPIE AML

Výběr léčebné strategie

Akutní myeloidní leukemie je považována za potenciálně vyléčitelné onemocnění. Kurativní terapie AML je však velmi náročný proces zatížený četnými komplikacemi, zejména u starších nemocných. Terapeutická rozvaha proto vždy předchází výběru léčebné strategie, zdali bude

nemocný léčen s kurativním záměrem (intenzivní chemoterapie ± cílené léky ± transplantace krvetvorných buněk) nebo non-intenzivně, paliativně (hypometylační látky, nízkodávkovaný cytosinarabiosid – Ara-C, nejlepší podpůrná péče) či v rámci klinické studie, pokud je dostupná. Pečlivé zhodnocení faktorů na straně pacienta (věk, komorbidita, celkový stav i osobní preference) a charakteristiky základního onemocnění (cytogenetika, molekulární biologie, předcházející protinádorová léčba pro solidní tumor či klonální hematologické onemocnění) umožňuje optimální výběr léčebného přístupu, maximalizujícího šanci na dosažení kompletní remise a dlouhodobého přežití při akceptovatelné toxicitě terapie (4).

Kurativní léčba

Základním principem kurativní léčby AML nadále zůstává indukce remise onemocnění (tj. eliminace dominantní populace nádorově změněných krvetvorných buněk), následovaná několika cykly udržovací (konsolidační) terapie a/nebo transplantací krvetvorných buněk (TKB). Standardem pro indukční léčbu je protokol „7+3“ složený ze 7denní aplikace Ara-C v dávce 100–200 mg/m² tělesného povrchu kontinuální infuzí na 24 hodin a 3 dávek antracyklinu (nejčastěji daunorubicin 60–90 mg/m², případně idarubicin 12 mg/m² tělesného povrchu) (4). Indukční terapie je následována konsolidační léčbou, jejímž cílem je eradikace zbytkové nemoci, což je předpoklad navození dlouhodobé remise a vyléčení onemocnění. Existují 2 základní konsolidační strategie – chemoterapie ± cílené léky a TKB. Obě mohou být použity samostatně nebo v kombinaci, v závislosti na charakteristice základního onemocnění (prognostická skupina dle ELN 2017, dosažení odpovědi po předchozí terapii), stavu nemocného (komorbidita, věk) a dostupnosti vhodného dárce kmenových buněk. Základem post-indukční léčby u nemocných s příznivou genetickou prognózou jsou 3–4 cykly chemoterapie složené z vysokodávkovaného Ara-C (1,5–3,0 g/m² tělesného povrchu podávaného 1., 3. a 5. den cyklu) (8–10). Ve vybraných případech mohou být součástí indukční a konsolidační léčby i cílené léky, vždy však v kombinaci s „klasickými“ cytostatiky. Podmínkou jejich použití je přítomnost vhodného cíle na leukemických buňkách. Pro nemocné se středním a vysokým cytogenetickým rizikem předsta-

vuje alogenní transplantace nejefektivnější typ post-remisní léčby. Principem efektu alogenní TKB je reakce štěpu proti leukemii (graft versus leukemia, GvL) s imunitně navozenou kontrolou remise onemocnění. Efektivita alogenní TKB je však zatížena vysokou transplantační mortalitou (tzv. transplant related mortality), a proto je indikace vždy pečlivě zvažována. Udržovací terapie po dokončení „intenzivní“ léčby není v současnosti standardní součástí terapie AML (4, 11). Výjimkou je použití midostaurinu jako udržovací monoterapie u nemocných s mutací genu FLT3 (12, 13).

Primárně refrakterní a relabovaná AML

Základem terapie pro nemocné s refrakterním (nedosažení remise po standardní indukční léčbě) a relabovaným onemocněním je tzv. záchranná (salvage) terapie následovaná alogenní TKB (7). Úkolem salvage chemoterapie je dosažení remise či alespoň redukce poolu blastů, následná alogenní TKB pak kombinuje „cytoredukční“ efekt přípravného režimu a imunitní mechanismy GvL. Záchranná léčba zvykle obsahuje vysokodávkovaná cytostatika, která nebyla (alespoň zčásti) použita v prvním cyklu indukční léčby. Vzhledem k tomu, že zatím není dostupná efektivní standardizovaná léčba pro nemocné s relapsem/refrakterním onemocněním, by vždy v případě dostupnosti měla být nabídnuta účast v klinické studii, umožňující přístup k inovativním lékům a postupům. Při selhání výše uvedených postupů je indikována paliativní léčba.

Non-intenzivní a paliativní léčba

Léčebné možnosti u pacientů, kteří nemohou podstoupit intenzivní léčbu (věk, komorbidita, performance status) nebo při selhání konvenčních kurativních postupů a nemožnosti zařazení do klinické studie jsou omezené na nízkodávkovaný cytarabin (LDAC, low-dose Ara-C), hypometylační látky a nejlepší podpůrnou péči – best supportive care (BSC) – skládající se z cytoredukce hydroxyureou (HU), léčby infekčních komplikací a podávání transfuzí. Použití LDAC vedlo k dosažení řádově několik měsíců trvající KR u 10–20 % nemocných v publikovaných souborech. U pacientů s nepříznivou cytogenetikou nebylo podání LDAC účinné (14, 15). Azacitidin, hypometylační látka, je vzhle-

INZERCE

INZERCE

dem k jinému mechanismu účinku než „klasická“ cytostatika diskutován v následujícím odstavci. Nejlepší podpůrná péče je indikována u nemocných, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu nebo při selhání ostatních léčebných modalit včetně klinických studií. Cílem BSC je prodloužení života při zachování jeho přijatelné kvality. Obrázek č. 1 shrnuje terapii nemocných s AML.

NOVÉ TRENDY A PERSPEKTIVY V TERAPII AML

Polychemoterapie a eskalace dávek cytostatik

Chemoterapie podle protokolu „7+3“ kombinující Ara-C a antracyklin je standardem indukční terapie AML, od zavedení do praxe v 70. letech 20. století, více než 40 let. Snaha o dosažení vyššího počtu KR vedla historicky přes eskalaci dávek stávajících cytostatik, případně přidáváním dalších chemoterapeutik do kombinace. Například dávka daunorubicinu 90 mg/m² tělesného povrchu v indukci byla ve studii publikované Fernandez HF. et al spojena se signifikantně vyšším počtem dosažených KR a delším celkovým přežitím ve srovnání s 45 mg/m² (70,6 % vs. 57,3 %, $p < 0,001$ resp. 23,7 vs. 15,7 měsíce, $p = 0,003$) (16). Zvyšování toxicity terapie však zejména u starších a komorbidních nemocných,

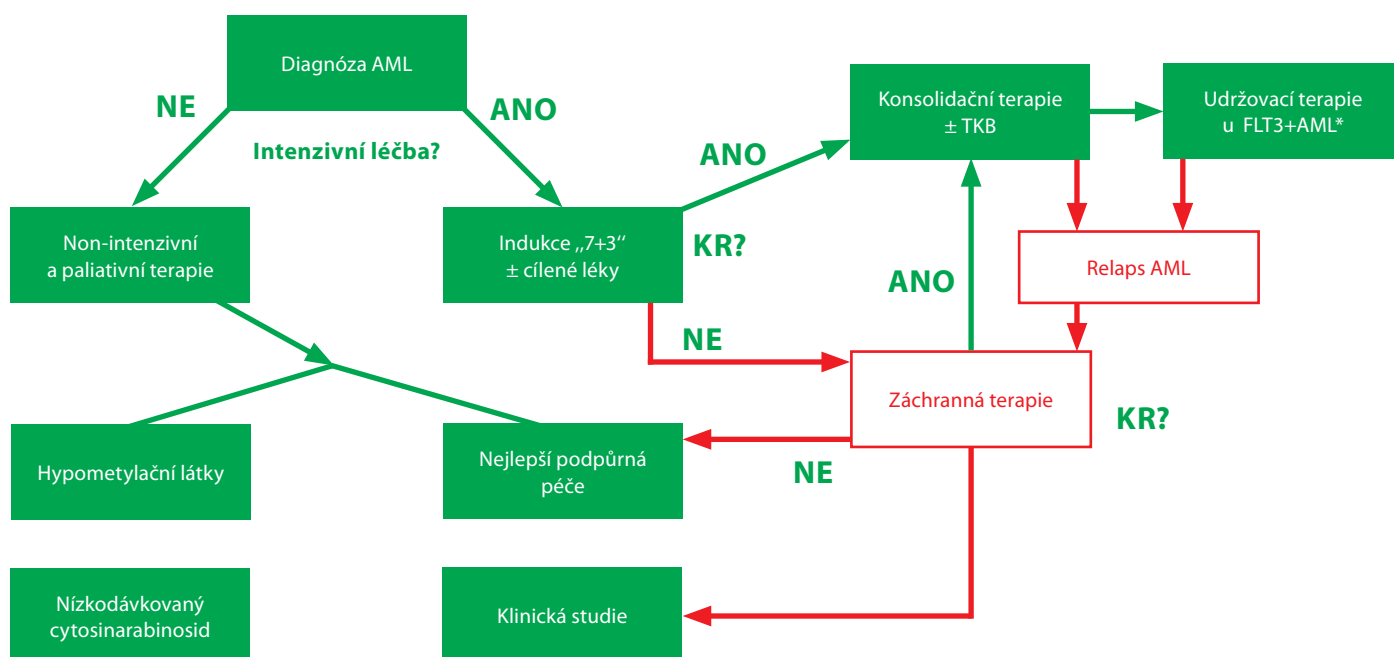
v důsledku mortality asociované s terapií, již nevedlo k dalšímu prodloužení celkového přežití (4, 17). Proto se pozornost odborníků, souběžně s pokračujícím výzkumem a pochopením biologie onemocnění, soustředila na hledání jiných léčebných strategií.

Potenciální terapeutické cíle a nové léky

AML představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s podobným „fenotypovým“ projevem, ale značně rozdílným genetickým pozadím. Analýza genomu u 200 nemocných s de novo AML odhalila průměrně 13 mutací u jednoho nemocného, přičemž téměř každý nemocný měl aspoň jednu non-rekurentní mutaci v genech hrajících roli v patogenezi onemocnění (18). Slibným terapeutickým cílem pro nové léky se jeví mutace v protoonkogenech – FLT3, NPM1, c-KIT, IDH1, IDH2 či CEBPA (7, 19). Dalším potenciálním terapeutickým cílem je indukce apoptózy inhibicí antiapoptického proteinu BCL-2, kterého nadexprese byla popsána i u AML a je asociována s rezistencí k cytostatikům (20). Venetoclax, perorální BCL-2 inhibitor, vedl v monoterapii k dosažení 19 % KR/KRi (kompletní remise s neúplnou regenerací krvetvorby) u nemocných s R/R AML nebo nezpůsobilých k intenzivní léčbě (21). Ještě slibnější výsledky

pak byly dosaženy při kombinaci venetoclaxu s hypometylačními látkami nebo LDAC, zvláště u nemocných s mutacemi IDH1/2 a NPM1, kde počet dosažených KR/KRi dosahoval 71–91 % (22–25). Modifikovaná indukční a konsolidační chemoterapie kombinovaná s venetoclaxem (včetně udržovací léčby) vedla k dosažení KR/KRi u 97 % nemocných s de novo AML, avšak jen ke 43 % celkové léčebné odpovědi u sekundární AML (26). Další klinické studie nadále probíhají, včetně možných kombinací venetoclaxu s jinými cílenými léky. Alterace genu TP53 je prognostický marker asociovaný s komplexním karyotypem, který je spojený s velmi nepříznivou prognózou onemocnění (27). APR-246 (eprenetapopt) představuje zástupce nové skupiny léků indukujících apoptózu u nádorových buněk s mutací TP53. Ve skupině neléčených nemocných s TP53 mutovanou AML a 20–30 % blastů v kostní dřeni vedla kombinace APR-246 a azacitidinu k dosažení 50 % KR. U nemocných s izolovanou mutací TP53 bylo dosaženo dokonce 61 % KR (28). Imunitní mechanismy jsou využívány v terapii AML zejména v rámci GvL efektu při alogenní TKB, mohou však být uplatněny i u tzv. checkpoint inhibitorů blokací drah CTLA-4 a PD1/PD-L1 nebo v případě imunoterapie pomocí CAR (chimeric antigen receptor) T-lymfocytů, které prokázaly efektivitu v terapii

Obr. 1. Strategie terapie nemocných s AML.



KR – kompletní remise, TKB – transplantace krvetvorných buněk, * midostaurin aktuálně nemá úhradu v indikaci udržovací terapie; červeně je označena terapie primárně rezistentního a relabovaného onemocnění

nemocných s maligními lymfomy a akutní lymfoblastickou leukemií. Jako potenciální cíle pro CAR-T na povrchu leukemických blastů jsou intenzivně zkoumány znaky CD33 a CD123 (C). Mezi další možnosti imunoterapie u AML se řadí magrolimab, anti-CD47 protilátka, bránící nádorovým buňkám uniknout fagocytóze makrofágů (30). Není v možnostech, a ani cílem, tohoto textu obsáhnout konečný výčet všech testovaných molekul u AML. Tabulka č. 1 tak přináší alespoň přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML. Vzhledem k výrazné genetické variabilitě AML je však nepravděpodobné, že by cílená terapie zasahující jen jednu patologickou dráhu mohla být dlouhodobě efektivní, v důsledku přirozené nebo získané rezistence – aktivace paralelní signální dráhy nebo mutace cílového genu. Obecně se tedy nabízí 2 přístupy: přidání nových léků ke standardní chemoterapii, nebo kombinace cílených léků se synergickým účinkem k prevenci vývoje rezistence (29). Vybrané léky, rozšiřující možnosti „klasické“ chemoterapie, registrované pro terapii nemocných s AML v České republice, které mají úhradu z veřejného zdravotního pojištění, jsou detailněji popsány níže.

Azacitidin

Předpokládá se, že antineoplastické účinky tzv. hypometylačních látek se uskutečňují pomocí mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni či hypometylaci DNA s ovlivněním genů regulujících buněčný cyklus. Azacitidin (AZA) u pacientů (≥ 65 let) s nově diagnostikovanou AML s více než 30 % blastů v kostní dřeni (KD) vedl ve studii AZA-AML-001 k prodloužení celkového přežití ve srovnání s konvenčními léčebnými postupy (10,4 vs. 6,5 měsíce, $p = 0,1009$). Kompletní remise (včetně KRi) dosáhl ve skupině s AZA 27,8 % a v kontrolní skupině 25,1 % ($p = 0,5384$) nemocných (31). AZA u nemocných s 20–30 % blastů v KD, kteří nebyli indikováni k intenzivní léčbě, vedl k signifikantně delšímu celkovému přežití (24,5 vs. 16,0 měsíců, $p = 0,005$) a celkově kratší době strávené v nemocnici (26,0 vs. 50,9 dní/rok, $p < 0,001$) (32). Další zkoumanou možností využití azacitidinu je udržovací terapie u nemocných v kompletní remisi onemocnění, kteří nejsou kandidáti alogenní TKB. Ve studii QUAZAR AML-001 vedlo podávání orální formy AZA 300 mg denně po dobu 14 dní ve

28denním cyklu k signifikantnímu prodloužení celkového přežití (24,7 vs. 14,8 měsíce, $p < 0,001$) a času do relapsu – relapse free-survival (10,2 vs. 4,8 měsíce $p < 0,001$) ve srovnání s placebem (33). Kombinace AZA ve standardním dávkování (75 mg/m²/den, celkem 7 dní ve 28denním cyklu) s venetoclaxem prokázala velmi slibné výsledky, když u nemocných (≥75 let) s dříve neléčenou AML vedla k signifikantně vyššímu počtu kompletních remisí (36,7 % vs. 17,9 %, $p < 0,001$) a delšímu celkovému přežití (14,7 vs. 9,6 měsíce, $p < 0,001$) ve srovnání s kontrolním ramenem, kde nemocní dostávali AZA + placebo (22). Venetoclax je v kombinaci s hypometylační látkou v České republice (ČR) registrován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukemií, kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii. Aktuálně však v této indikaci nemá úhradu ze systému veřejného zdravotního pojištění (34). V ČR je nyní AZA (subkutánní forma) hrazen v první linii léčby dospělých pacientů s AML, s 20–30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, se stavem výkonnosti dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2, kteří nejsou způsobilí k transplantaci hematopoetických kmenových buněk a jejichž klinický stav umožňuje léčbu (35). Dalším zástupcem ze skupiny hypometylačních látek je decitabin, který také nemá úhradu.

Gemtuzumab ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin (GO) je humanizovaná monoklonální anti-CD33 protilátka konjugovaná s kalicheamicinem (protinádorové antitibiotikum izolované z *Micromonospora calichensis*). Po internalizaci komplexu antigen-proti látka do leukemické buňky (80–90 % je CD33 pozitivních na rozdíl od hematopoetických prekursorů)

se intracelulárně uvolní proteolyticky a DNA-destruktivně působící kalicheamicin a indukuje apoptózu. FDA (Food and Drug Administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) schválil v roce 2000 GO pro léčbu prvního relapsu AML u nemocných ≥60 let, kteří nejsou schopni podstoupit jiný typ re-indukční terapie. Celkem 2 podání GO v dávce 9 mg/m² tělesného povrchu v 2hodinové infuzi v odstupu 14 dní vedla k dosažení KR u 16 % a KRi u 13 % nemocných s prvním relapsem AML (36). Studie srovnávající efektivitu indukční léčby „7+3“ (Ara-C 7 × 100 mg/m² + daunorubicin 3 × 45 mg/m²) s přidáním GO v dávce 6 mg/m² 4. den indukce referovala u de novo AML ve srovnání s kontrolní skupinou (Ara-C 7 × 100 mg/m² + daunorubicin 3 × 60 mg/m²) shodný podíl dosažených KR (69 % vs. 70 %, $p = 0,59$). Ve skupině s GO byla popsána signifikantně vyšší mortalita indukční terapie (5 vs. 1 %, $p = 0,0062$). Celkově tedy přidání GO neprokázalo pozitivní efekt na dosažení KR ani celkové přežití (37). Ve studii byly však v obou ramenech použity rozdílné dávky daunorubicinu (45 vs. 60 mg/m²), jehož efekt na dosažení léčebné odpovědi byl prokázán i v jiných studiích, a proto potenciální efektivita přidání GO mohla být zkreslená (16, 38). Očekávaný přínos proti alternativním léčebným postupům se však neprokázal, navíc v kombinované terapii vedl GO k významnému vzestupu celkové toxicity léčby, a proto byl v roce 2010 stažen z trhu. Ve studii ALFA-0701 byl GO podáván celkem v 5 dávkách (3 mg/m² ve dnech 1., 4. a 7. v průběhu indukce a 1. den ve 2 cyklech konsolidace). Ve srovnání s kontrolní skupinou byla po indukční léčbě častěji dosažená kompletní remise s/bez úplné regenerace trombocytů (81 % vs. 75 %, $p = 0,25$) a signifikantně vyšší přežití ve 2 letech (53,2 % vs. 41,9 %, $p = 0,006$) (39).

Tab. 1. Přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML (volně upraveno podle Sanz et al, 2016, a Daver et al, 2020) (29, 45)

Skupina léčiv	Léčiva
Cytostatika	cladribin, clofarabin, sapacitabin, lomustin, laromustin, vosaroxin, CPX-351
Hypometylační látky	azacitidin, decitabin
IDH1/IDH2 inhibitory	ivosidenib, enasidenib
Inhibitory FLT3	midostaurin, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib, gilteritinib
Inhibitory farnesyl transferázy	tipifarnib
Kinázy buněčného cyklu	volasertib, barasertib
Checkpoint inhibitory	ipilimumab, nivolumab, durvalumab
Inhibitory BCL-2	venetoclax
Inhibitory TP53	eprenetapopt
Monoklonální protilátky	gemtuzumab ozogamicin, magrolimab
CAR-T	přípravky aktuálně v klinických studiích

$p = 0,0368$). Hematologická toxicita, dominantně trombocytopenie, byla signifikantně častější ve skupině s GO (16 % vs. 3 %, $p < 0,0001$), avšak bez vlivu na mortalitu. Použití frakcionovaných „nižších“ dávek GO umožnilo ve výsledku podání vyšších kumulativních dávek s akceptovatelnou toxicitou a zlepšením výsledků terapie u nemocných s neléčenou AML. Analýzou podskupin ve studii ALFA-0701 se zjistilo, že přidání přípravku GO do standardní kombinované chemoterapie nezlepšilo EFS (event-free survival, přežití bez příhody) v podskupině pacientů s nepříznivým rizikem dle cytogenetiky (39). Na základě výsledků studie byl GO opětovně schválen FDA pro 1. linii terapie CD33+ AML v roce 2017 a Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA, European Medicines Agency) pak v dubnu 2018 (40). V ČR je GO hrazen plátcí péče u nemocných starších 15 let s CD33-pozitivní dříve neléčenou de novo AML v kombinaci s cytarabinem a daunorubicinem, kteří mají příznivé nebo střední cytogenetické riziko a stav výkonnosti 0–1 dle ECOG. Přípravek je hrazen během 1. indukční fáze terapie a u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, následně pak maximálně ve dvou fázích konsolidační terapie (41).

Midostaurin a gilteritinib

FLT3 (FMS-like tyrosin kináza-3) je receptorová tyrozinkináza s vysokou mírou exprese v hematopoetických a progenitorových buňkách. Mutace (nejčastěji ITD – internal tandem duplication) se vyskytuje přibližně u 40 % AML (hlavně u nemocných s normálním ka-

ryotypem). Přítomnost FLT3-ITD mutace je asociovaná s nepříznivou prognózou a vysokým rizikem relapsu, potřeba vývoje efektivního FLT3 inhibitoru se tak stává urgentní (42). Zástupcem inhibitorů 1. generace s širokým spektrem antitumorózní aktivity je midostaurin. In vitro vykazuje inhibiční aktivitu nejen u ITD a D835Y mutací, ale také u nemutované varianty (WT – wild type) FLT3. Kombinace midostaurinu (50 mg 2× denně) se standardní indukční a konsolidační léčbou následovaná 12měsíční udržovací terapií vedla u nemocných <60 let s de novo diagnostikovanou FLT3 pozitivní AML ve studii RATIFY k vyššímu počtu KR (59 % vs. 54 %, $p = 0,18$) a signifikantně delšímu celkovému přežití (74,7 vs. 25,6 měsíců, $p = 0,007$) ve srovnání se standardní léčbou (12). Vzhledem k tomu, že midostaurin byl použit v průběhu indukce i konsolidace, je obtížné zhodnotit efekt udržovací terapie na celkové přežití nemocných (11). Midostaurin je indikovaný a hrazen u pacientů s nově diagnostikovanou AML ve stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG s mutací genu FLT3-ITD/FLT3-TKD v kombinaci se standardní indukční chemoterapií (jeden až dva cykly chemoterapie s daunorubicinem a cytarabinem) a konsolidační chemoterapií (až čtyři cykly vysokodávkovaného cytarabinu) s kurativním záměrem. Udržovací terapie midostaurinem aktuálně nemá úhradu (13). Základním problémem terapie FLT3 inhibitory je vznik sekundární rezistence (nové bodové mutace, globální změny v genové expresi) se ztrátou léčebné odpovědi. Gilteritinib, selek-

tivní orální FLT3 inhibitor 2. generace, prokázal v dávce 120 mg denně efektivitu u nemocných s FLT3+ R/R AML ve srovnání s konvenční terapií zahrnující LDAC, AZA a „intenzivní“ záchranné režimy. Medián délky celkového přežití byl ve skupině s gilteritinibem signifikantně delší (9,3 vs. 5,6 měsíce, $p < 0,001$). Účinnost byla dále podpořena mírou dosažení kompletní remise v porovnání s kontrolní skupinou (21,1 % vs. 10,5 %) (43). Gilteritinib je indikován a hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů (ECOG 0–1) s relabující akutní myeloidní leukémií s mutací FLT3-ITD nebo FLT3-TKD, v prvním relapsu onemocnění (44). Tabulka č. 2 přináší přehled léčebných schémat a dávkování u vybraných léků popsaných v textu.

SHRNUTÍ

Navzdory pokrokům v pochopení biologie a genetického pozadí AML prognóza většiny nemocných zatím zůstává nepříznivá a dlouhodobé výsledky léčby neuspokojivé. Vzhledem ke stárnutí populace pacientů s AML neustále přibývá a výzvou se stává terapie nemocných ve vyšším věku s významnými komorbiditami, kteří nejsou schopni podstoupit intenzivní chemoterapii s alogenní transplantací krvetvorných buněk. Základní principy léčby AML zaznamenaly výraznější změny až v posledních letech, a to zejména v důsledku dostupnosti nových léků, které rozšířily dosavadní terapeutické přístupy. I když jsou neustále testovány další potenciální molekuly, jen malá část z nich se dostane z in vitro studií ke klinickému použití. Terapeutickou vý-

Tab. 2. Přehled léčebných schémat a dávkování u vybraných léků v terapii AML (upraveno podle SÚKL) (13, 34, 35, 41, 44)

Lék (forma podání)	Dávkování
Azacitidin (subkutánní injekce)	28denní léčebný cyklus: 75 mg/m ² /den celkem 7 dní, následovaných 21 dny bez podání ¹
Gemtuzumab ozogamicin (infuzní roztok)	Indukce ² : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1., 4. a 7. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. až 3. den + Ara-C 200 mg/m ² /den v 1. až 7. den 1. konsolidace ³ : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. den + Ara-C 1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den 2. konsolidace ³ : GO 3 mg/m ² /dávku (maximálně 5 mg/dávka) 1. den + DNR 60 mg/m ² /den 1. až 2. den + Ara-C 1 g/m ² /každých 12 hodin 1. až 4. den
Gilteritinib (tableta)	Počáteční dávka: 120 mg (3× 40 mg tbl.) jednou denně s navýšením na 200 mg (5× 40 mg tbl.) nedojde-li k odpovědi na léčbu po 4 týdnech ⁴
Midostaurin (tableta)	Indukce a konsolidace : 50 mg 2× denně 8.–21. den cyklu Udržovací terapie : 50 mg 2× denně v 28denním cyklu ⁵
Venetoclax (tableta)	Venetoclax : 1. den 100 mg, 2. den 200 mg, 3. a další dny: 400 mg + HMA : azacitidin 75 mg/m ² /den intravenózně nebo subkutánně v 1. až 7. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu nebo decitabin 20 mg/m ² /den intravenózně v 1. až 5. dni každého 28denního cyklu počínaje 1. dnem 1. cyklu.

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv, GO – gemtuzumab ozogamicin, DNR – daunorubicin, Ara-C – cytosinarabinosid, HMA – hypometylační látka, tbl. – tableta, ¹doporučené je podání minimálně 6 cyklů terapie, ²GO se nesmí podávat během 2. indukce (pokud je indikována), ³konsolidační terapie jen pro nemocné dosahující kompletní remise po indukci, ⁴pacient nedosáhl kompozitní kompletní remise (CRc), ⁵u pacientů s kompletní odpovědí každý den jako udržovací monoterapie do relapsu po dobu až 12 cyklů

INZERCE

zvou je nejen výběr vhodných léků, ale i management nových nežádoucích účinků. Další, neméně palčivou problematikou, je i chybějící úhrada u některých léků. Navzdory prvotním slibným výsledkům cílené terapie se zdá být nepravděpodobné, že zasažení jediné patologické

signální dráhy by mohlo vést k dlouhodobému vyléčení. Odhalení molekulárních mechanismů leukemogeneze a rezistence může přispět k lepšímu pochopení signálních drah a vývoji účinnější terapie. Další intenzivní výzkum a vývoj nových léků nadále probíhá, aplikace jejich výsledků do kli-

nické praxe je tak příslibem pro zlepšení prognózy a dlouhodobých léčebných výsledků AML.

Práce byla podpořena grantem IGA_LF_2021_001 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Kouchkovsky ID, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 6(7): e441.
- Szotkowski T. Akutní myeloidní leukemie. In: Indrák K et al. Hematologie a transfúzní lékařství. Triton 2014: 260–265.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 1136–1152.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4): 424–447.
- Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 487–494.
- Tawfik B, Pardee TS, Isom S et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol* 2016; 7(1): 24–31.
- Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 126: 319–327.
- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; 116: 354–365.
- Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58: 4173–4179.
- Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study. *Blood* 1996; 88(8): 2841–2851.
- Molica M, Breccia M, Foa R, Jabbour E, Kadia TM. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol* 2019; 94(11): 1254–1265.
- Stone RM, Mandrekas S, Sanford BL et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (pts) age 18–60 with FLT3 mutations (mut): An international prospective randomized (rand) P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). *Blood* 2015; 126: 6.
- SÚKL: Midostaurin–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222463&tab=prices>
- Burnett AK, Milligan D, Prentice AG et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; 109(6): 1114–1124.
- Heiblig M, Elhamri M, Tigaud I et al. Treatment with low-dose cytarabine in elderly patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia: A single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016; 8(1): e2016009.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1249–1259.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3360–3368.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059–2074.
- Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med* 2016; 5: 33.
- Campos L, Rouault JP, Sabido O et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood* 1993; 81(11): 3091–3096.
- Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016; 6(10): 1106–1117.
- DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 617–629.
- Wei AH, Montesinos P, Ivanov V et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood* 2020; 135(24): 2137–2145.
- DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2018; 133(1): 7–17.
- Tiong IS, Savona M, Lee S et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol* 2019; 37(15): 1277–1284.
- Chua CC, Roberts AW, Reynolds J et al. Chemotherapy and venetoclax in elderly acute myeloid leukemia trial (CAVEAT): a phase Ib dose-escalation study of venetoclax combined with modified intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2020; 35: 3506–3517.
- Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood* 2012; 119(9): 2114–2121.
- Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G et al. Phase 2 results of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 676–676.
- Daver N, Wei AH, Pollyea DA, Fathi AT, Vyas P, DiNardo CD. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer Journal* 2020; 10: 107.
- Chao MP, Takimoto CH, Feng DD et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies. *Front Oncol* 2020; 9: 1380.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30 % blasts. *Blood* 2015; 126(3): 291–299.
- Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 562–569.
- Wei AH, Döhner H, Pocock Ch et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; 383: 526–535.
- SÚKL: Venetoclax – Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxto-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0219166&tab=prices>
- SÚKL: Azacitidin–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0500947&tab=prices>
- Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3244–3254.
- Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and post-consolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121(24): 4854–4860.
- Rowe JM, Löwenberg B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug. *Blood* 2013; 121: 4838–4841.
- Castaigne S, Pautas C, Terré Ch et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012; 379(9825): 1508–1516.
- EMA: Mylotarg [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0>
- SÚKL: Mylotarg–Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222910&tab=prices>
- Gazdová J, Dvořáková D, Ježíšková I, Rázga F, Jurček T, Mayer J. Úloha FLT3 mutací v patogenezi akutní myeloidní leukemie. *Transfúze Hematol. dnes* 2009; 4: 229–236.
- Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381: 1728–1740.
- SÚKL: Xospata – Souhrn údajů o přípravku [cit. 24. 8. 2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238673&tab=prices>
- Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95(10): 1583–1593.