

(≥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 modalit 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 cytosinarabosid – Ara-C, nejlepší podpůrná péče) či v rámci klinické studie, pokud je dostupná. Pečlivé zhodnocení faktorů na straně pacienta (věk, komorbidit, 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 (komorbidit, 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, komorbidit, 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-