

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> (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,

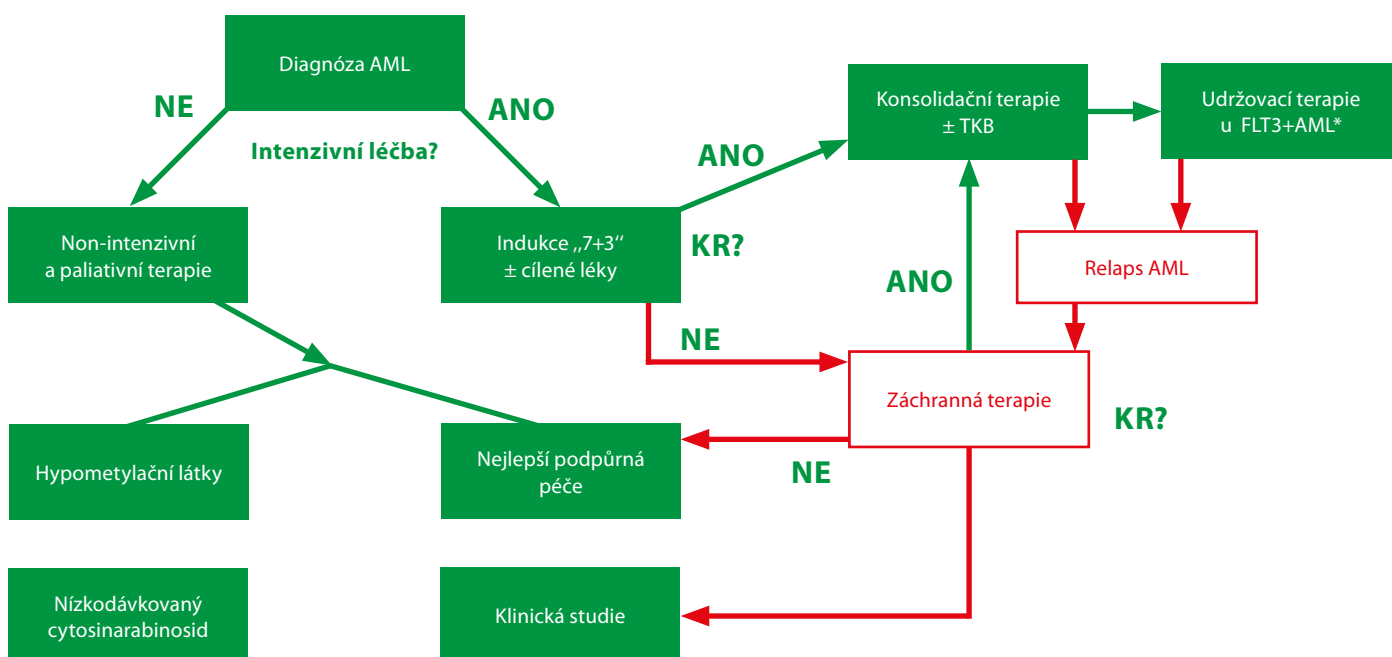
v důsledku mortality asociované s terapií, již nevedlo k dalšímu prodloužení celkového přežití (4, 17). Proto se pozornost odborníků, souběžně s pokračujícím výzkumem a pochopením biologie onemocnění, soustředila na hledání jiných léčebných strategií.

### 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

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