

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) dosáhlo 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/m<sup>2</sup>/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 antibiotikum izolované z *Micromonospora calichensis*). Po internalizaci komplexu antigen-protilátka do leukemické buňky (80–90 % je CD33 pozitivních na rozdíl od hematopoetických prekurzorů)

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> + daunorubicin 3 × 45 mg/m<sup>2</sup>) s přidáním GO v dávce 6 mg/m<sup>2</sup> 4. den indukce referovala u de novo AML ve srovnání s kontrolní skupinou (Ara-C 7 × 100 mg/m<sup>2</sup> + daunorubicin 3 × 60 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup> 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