

3. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní myeloidní leukemie (AML) (mimo APL)

Zuzana Mrkvová, Tomáš Hornák, Pavel Jindra, Jan Válka, Jan Novák, Tomáš Szotkowski, Ivana Ježíšková, Pavel Žák, Barbora Weinbergerová, Jiří Mayer

3.1. Úvod

V diagnostice a terapii akutní myeloidní leukémie (AML) došlo v posledních letech k dalšímu výraznému pokroku. Naprosto zásadní je kvalitní laboratorní diagnostika (molekulární genetika, cytogenetika a průtoková cytometrie) a do popředí se dále více dostává sledování měřitelné zbytkové choroby. Také spektrum léčebných možností se již začíná rozšiřovat. Následující text se dominantně opírá o doporučení Evropské leukemické sítě (*European LeukemiaNet*, ELN).

3.2. Diagnostika, sledování, hodnocení odpovědi na léčbu

3.2.1. Diagnostika a klasifikace AML

Rozvoj molekulárně genetického poznání AML a zvýšení dostupnosti vyšetřovacích metod v běžné klinické praxi v posledních letech značně ovlivnily diagnostiku i klasifikaci AML.

Dle ELN 2022 (*European LeukemiaNet*) nadále zůstává podmínkou stanovení diagnózy AML přítomnost alespoň 20 % blastů v kostní dřeni (KD) či periferní krvi (PK). Výjimku tvoří nově rozšířená podjednotka AML s rekurentními genetickými aberacemi, u které je třeba ke stanovení diagnózy přítomnost alespoň 10 % blastů v KD či PK. WHO (*World Health Organisation*) klasifikace 2022 dokonce v případě prokázané rekurentní genetické aberace kritérium procentuálního zastoupení blastů zcela eliminovala. Podmínkou je ovšem korelace mezi morfologií a rekurentní genetickou aberací, která je hlavním faktorem rozvoje a hnacím mechanismem AML. Tato změna reflektuje narůstající význam komplexní molekulárně biologické charakteristiky AML.

AML s rekurentními genetickými aberacemi

Tato podjednotka naznačila v posledních letech největšího vývoje (tabulka 3.1.). Byla rozšířena jednak o vzácně se vyskytující translokace definující AML¹, jednak o nové translokace již

¹ t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1; t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTFA; t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1; t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP; t(10;11)(p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10; t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A; translokace NUP98 a s jiným partnerem; t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG; t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2

známých genů podílejících se na rozvoji AML (*RARA*², *MECOM*³, *KMT2A*⁴). AML s mutací genu *CEBPA* zahrnuje nově pouze mutace v regionu bZIP, a to bez posunu čtecího rámce.

Ke stanovení diagnózy AML s rekurentní genetickou aberací dle ELN 2022 dostačuje pouze 10 % blastů či jejich ekvivalentů⁵ v KD nebo PK. Výjimkou je translokace *BCR::ABL1*, u které nadále platí kritérium 20 % blastů.⁶

AML and related neoplasms	
AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)* • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/<i>PML::RARA</i>† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i> • AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i> • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> • AML with inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EV1)§</i> • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated <i>NPM1</i> • AML with in-frame bZIP mutated <i>CEBPA¶</i> • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i>*	Myeloid sarcoma Acute leukemia of ambiguous lineage • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> • MPAL with t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB) • AML with mutated <i>TP53</i>‡ • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i>, and/or <i>ZRSR2</i> • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified	Myeloid proliferations related to Down syndrome • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Diagnostic qualifiers†† Therapy-related‡‡ • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions Progressed from MDS • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Progressed from MDS/MPN (specify type) • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis Germline predisposition (specify type)	

Classification adopted from reference 2. BM, bone marrow; MPAL, mixed phenotype acute leukemia.

*Bone marrow or peripheral blood blast count of ≥ 10% required, except for AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* which requires bone marrow or peripheral blood blast count of ≥ 20% due to its overlap with progression of chronic myeloid leukemia, *BCR::ABL1*-positive.

†Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: eg, APL with t(11;17)(q23.2;q21.2)/*IRF2BP2::RARA*; APL with t(5;17)(q35.1;q21.2)/*NPM1::RARA*; APL with t(11;17)(q23.2;q21.2)/*ZBTB16::RARA*; APL with cryptic inv(17) or del(17)(q21.2q21.2)/*STAT5B::RARA*; *STAT3::RARA*; other genes rarely rearranged with *RARA*: *TBL1XR1* (3q26.3); *FIP1L1* (4q12); *BCOR* (Xp11.4).

‡Other recurring translocations involving *KMT2A* should be reported accordingly: eg, AML with t(4;11)(q21.3;q23.3)/*AFF1::KMT2A*; AML with t(6;11)(q27;q23.3)/*AFDN::KMT2A*; AML with t(10;11)(p12.3;q23.3)/*MLLT10::KMT2A*; AML with t(10;11)(q21.3;q23.3)/*TET1::KMT2A*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.1)/*KMT2A::ELL*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.3)/*KMT2A::MLLT1*.

§Other recurring translocations involving *MECOM* should be reported accordingly: eg, AML with t(2;3)(p11~23;q26.2)/*MECOM::?*; AML with t(3;8)(q26.2;q24.2)/*MYC, MECOM*; AML with t(3;12)(q26.2;p13.2)/*ETV6::MECOM*; AML with t(3;21)(q26.2;q22.1)/*MECOM::RUNX1*.

||Other rare recurring translocations: AML with t(1;3)(p36.3;q21.3)/*PRDM16::RPN1*; AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1)/*RBM15::MRTFA*; AML with t(3;5)(q25.3;q35.1)/*NPM1::MLF1*; AML with t(5;11)(q35.2;p15.4)/*NUP98::NSD1*; AML with t(7;12)(q36.3;p13.2)/*ETV6::MNX1*; AML with t(8;16)(p11.2;p13.3)/*KAT6A::CREBBP*; AML with t(10;11)(p12.3;q14.2)/*PICALM::MLLT10*; AML with t(11;12)(p15.4;p13.3)/*NUP98::KMD5A*; AML with *NUP98* and other partners; AML with t(16;21)(p11.2;q22.2)/*FUS::ERG*; AML with t(16;21)(q24.3;q22.1)/*RUNX1::CBFA2T3*; AML with inv(16)(p13.3;q24.3)/*CBFA2T3::GLIS2*.

¶AML with in-frame mutation in the bZIP domain of the *CEBPA* gene, either monoallelic or biallelic.

#The presence of a pathogenic somatic *TP53* mutation (at a variant allele fraction of at least 10%, with or without loss of the wild-type *TP53* allele) defines the entity AML with mutated *TP53*.

**Cytogenetic abnormalities sufficient for the diagnosis of AML with MDS-related cytogenetic abnormalities and the absence of other AML-defining disease categories. Complex karyotype: ≥3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities. Unbalanced clonal abnormalities: del(5q)/t(5q)/add(5q); -7/del(7q); +8; del(12p)/t(12p)/add(12p); i(17q); -17/add(17p) or del(17p); del(20q); and/or idic(X)(q13).

††Examples: AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormality, therapy-related; AML with myelodysplasia-related gene mutation, prior myelodysplastic syndrome; AML with myelodysplasia-related gene mutation, germline *RUNX1* mutation.

‡‡Prior therapy for nonmyeloid neoplasms.

Tabulka 3.1. Klasifikace AML, souvisejících neoplázií a AML smíšené linie dle ELN 2022.

² další translokace zahrnující *RARA*: t(1;17)(q42.3;q21.2)/*IRF2BP2::RARA*; t(5;17)(q35.1;q21.2)/*NPM1::RARA*; t(11;17)(q23.2;q21.2)/*ZBTB16::RARA*; kryptická inv(17) nebo del(17)(q21.2q21.2)/*STAT5B::RARA*; *STAT3::RARA*; další geny vzácně přeskupené s *RARA*: *TBL1XR1* (3q26.3); *FIP1L1* (4q12); *BCOR* (Xp11.4)

³ další translokace zahrnující *MECOM*: h t(2;3)(p11~23;q26.2)/*MECOM::?*; t(3;8)(q26.2;q24.2)/*MYC, MECOM*; t(3;12)(q26.2;p13.2)/*ETV6::MECOM*; t(3;21)(q26.2;q22.1)/*MECOM::RUNX1*

⁴ další translokace zahrnující *KMT2A*: t(4;11)(q21.3;q23.3)/*AFF1::KMT2A*; t(6;11)(q27;q23.3)/*AFDN::KMT2A*; t(10;11)(p12.3;q23.3)/*MLLT10::KMT2A*; t(10;11)(q21.3;q23.3)/*TET1::KMT2A*; t(11;19)(q23.3;p13.1)/*KMT2A::ELL*; t(11;19)(q23.3;p13.3)/*KMT2A::MLLT1*

⁵ mezi blasty započítáváme také myeloblasty, monoblasty, megakaryoblasty; v případě monocytární a myelomonocytární AML mezi blasty započítáváme i monoblasty a promonocyty, nikoliv abnormální monocyty

⁶ z důvodu překryvu s pokročilou fází CML

Další podjednotky AML, jednotka MDS/AML

Jedná se o následující podjednotky: AML s mutací *TP53*, AML s mutacemi asociovanými s myelodysplázií (krátce AML myelodysplastickými mutacemi), AML s cytogenetickými abnormalitami asociovanými s myelodysplázií (krátce AML s myelodysplastickými cytogenetickými abnormalitami), AML jinak nespecifikovaná (tabulka 3.1.). Ke stanovení diagnózy je třeba splnit kritérium 20 % blastů či jejich ekvivalentů v KD nebo PK.

V případě nálezů 10–19 % blastů v KD nebo PK ELN 2022 zavádí jednotku MDS/AML. MDS/AML se biologicky i prognosticky řadí na rozmezí mezi MDS (myelodysplastický syndrom) a AML. Po komplexním zvážení faktorů na straně pacienta (věk, komorbidity) a faktorů na straně choroby (riziková skupina, předchozí terapie) lze pacientům s MDS/AML indikovat terapii MDS nebo AML.

Podjednotky jsou z hlediska klasifikace hierarchicky uspořádány s důrazem na molekulárně genetickou charakteristiku, všechny ovšem řadí pacienta do prognosticky nepříznivé skupiny. Nejvyšší prioritu při klasifikaci přiřazujeme AML s mutací *TP53*⁷. Dále AML s myelodysplastickými mutacemi (*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* a/nebo *ZRSR2*), po níž následuje AML s myelodysplastickými cytogenetickými abnormalitami⁸ a AML jinak nespecifikovaná. Dle WHO 2022 lze AML bez definující genetické či cytogenetické aberace dále klasifikovat na základě morfologie (tabulka 3.2).

Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukaemia without maturation
Acute myeloid leukaemia with maturation
Acute basophilic leukaemia
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute megakaryoblastic leukaemia

Tabulka 3.2. WHO klasifikace AML 2022 dle diferenciací.

Diagnostický přívlastek

AML související s předchozí terapií, AML s dysplastickými změnami (předchozí MDS, MDS/MPN nebo pouze morfologické dysplastické změny) ani AML s germinálními

⁷ VAF (variant allele frequency, frekvence variantní alely) min. 10 %

⁸ komplexní karyotyp (≥ 3 chromozomální abnormality a současně nepřítomnost změn odpovídajících AML s rekurentní genetickou aberací; nezahrnuje hyperdiploidní karyotyp s třemi a více trisomiemi či polysomiemi bez strukturálních abnormalit), nebalancované abnormality: del(5q)/t(5q)/add(5q); 27/del(7q); 18; del(12p)/t(12p)/(add)(12p); i(17q); 217/add(17p) nebo del(17p); del(20q); a/nebo idic(X)(q13)

predispozicemi již netvoří samostatné jednotky. Informace o předchozí léčbě (cytostatika, radioterapie, imunoterapie nemyeloidních malignit), o germinální predispozici a/nebo o předchozí MDS nebo MDS/MPN se uvádí coby diagnostický přívlastek za samotnou jednotkou AML (tabulka 3.3). Tímto je opět zdůrazněn význam molekulárně genetických aberací.

Diagnostické přívlastky
Související s předchozí terapií (chemoterapie, radioterapie, imunoterapie)
Progredující z MDS
Progredující z MDS/MPN (specifický typ MDS/MPN)
S germinální predispozicí (specifický typ predispozice)

Tabulka 3.3. Diagnostické přívlastky dle ELN 2022.

Germinální mutace predisponující ke vzniku AML jsou rozděleny do pěti skupin (tabulka 3.4). Z praktického hlediska jsou důležité patogenní a pravděpodobně patogenní varianty, které lze pokládat ve vztahu k AML za kauzální. Rodiny nesoucí tyto mutace jsou indikovány k pravidelné dispenzarizaci.

Bez preexistující trombocytopenie nebo orgánové dysfunkce
s germinální mutací <i>CEBPA</i>
s germinální mutací <i>DDX41</i>
Li-Fraumeniho syndrom
S preexistující trombocytopenií
s germinální mutací <i>RUNX1</i>
s germinální mutací <i>ANKRD26</i>
s germinální mutací <i>ETV6</i>
S preexistující orgánovou dysfunkcí
s germinální mutací <i>GATA2</i>
těžká kongenitální neutropenie
Shwachmanův-Diamondův syndrom
Fanconio anémie
Poruchy telomer/syndromy krátkých telomer
CBL syndrom
Noonanův syndrom
Neurofibromatóza I. typu
s germinální mutací <i>SAMD9</i>
s germinální mutací <i>SAMD9L</i>
Bloomův syndrom
Provázené několika typy neoplázie, včetně myelodních
s germinální mutací <i>CHEK2</i>
s germinální mutací <i>MPL</i>
s germinální mutací <i>RECQL4</i>
Hereditární syndromy nádoru prsu a ovarií
Lynchův syndrom
Nijmegen breakage syndrom
Wiskottův Aldrichův syndrom
Nové poruchy/syndromy
s germinální mutací <i>CSF3R</i>
s germinální mutací <i>ERCC6L2</i>
s germinální mutací <i>JAK2</i>
s germinální mutací <i>MBD4</i>
s germinální mutací <i>MECOM/EVI1</i>
s germinální mutací <i>NPM1</i>
s germinální mutací <i>RBBP6</i>
s germinální mutací <i>SRP72</i>
s germinální mutací <i>TET2</i>

Tabulka 3.4. Souhrn zárodečných predispozic k myeloidní neoplázii dle ELN 2022.

Germinální mutace mohou též ovlivnit výběr dárce k transplantaci krvetvorby.⁹ Klinicky významné faktory, na jejichž základě lze indikovat došetření germinálních predispozic, jsou následující:

- alespoň dvě malignity v osobní anamnéze (jedna hematoonkologická, bez ohledu na pořadí vzniku)
- hematoonkologická choroba v osobní anamnéze a současně příbuzný (vzdálený max. dvě generace):
 - s hematoonkologickou chorobou, nebo
 - se solidním tumorem diagnostikovaným před 50. rokem věku, nebo

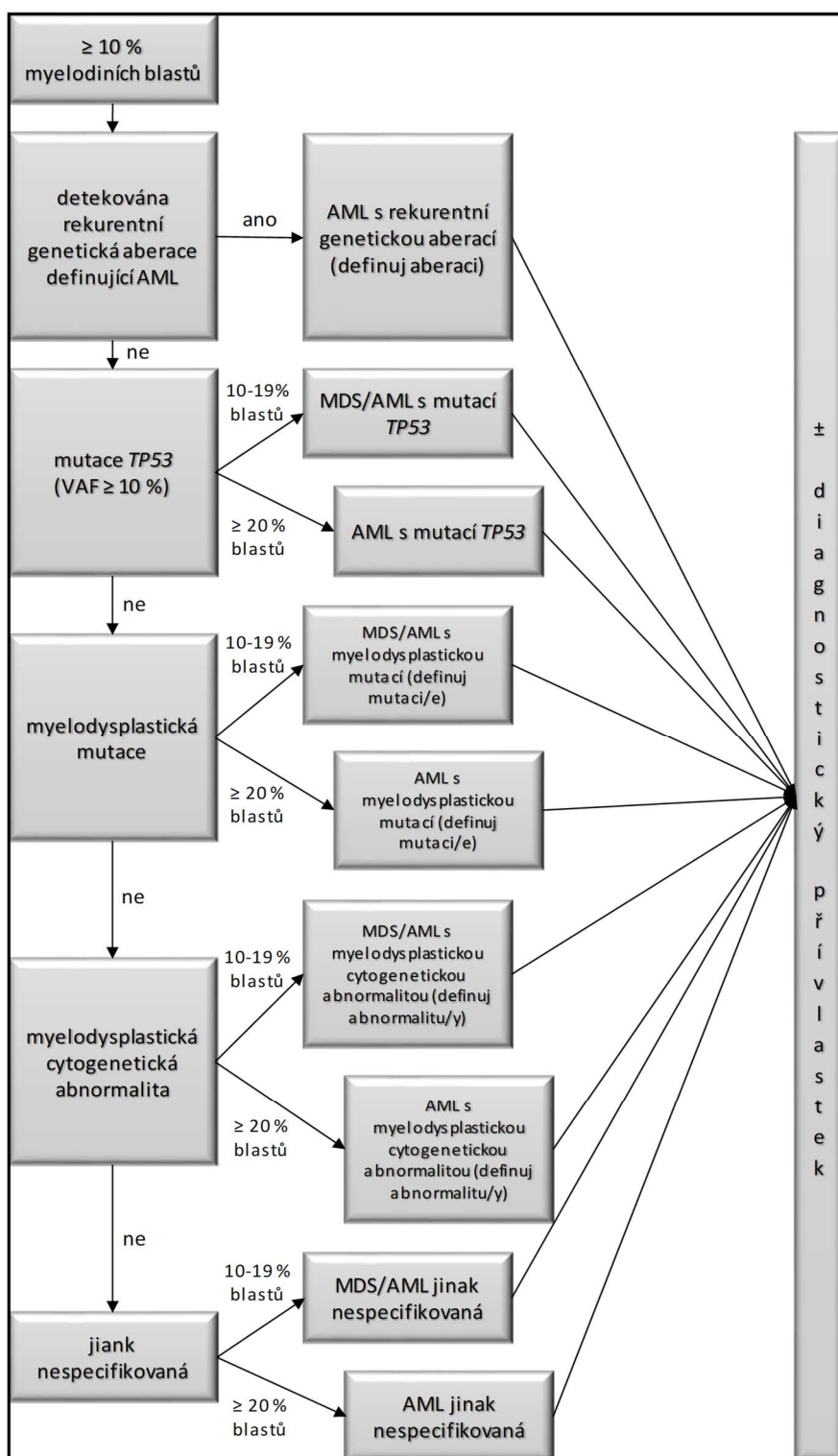
⁹ nosiči zárodečné mutace *CEBPA* nebo *RUNX1* nejsou vhodnými dárči k transplantaci krvetvorby

- s jinou hematopoetickou abnormalitou
- podezření na detekci patogenní varianty genu, která bývá zárodečnou¹⁰ (především pokud je detekovatelná i během remise)
- věk při stanovení hematologické diagnózy nižší než průměrný věk pacientů s danou diagnózou

O germinální mutaci se jedná tehdy, pokud je detekovatelná ze vzorku tkáně, v níž nedochází často k somatickým mutacím¹¹, a současně její VAF odpovídá VAF germinální (nejčastěji 30–60 %). Germinální mutaci lze také ozřejmit její detekcí u alespoň dvou příbuzných. Kompletní schéma postupu při klasifikaci AML je uvedeno níže (obrázek 3.1).

¹⁰ např. některé mutace *CHEK2*, *DDX41*

¹¹ např. fibroblasty kůže, nehet



Obrázek 3.1. Schéma klasifikace AML dle ELN 2022.

Např.: AML s mutací *TP53*, po předchozí chemoterapii; MDS/AML s myelodysplastickou cytogenetickou abnormalitou, progredující z MDS; AML jinak nespecifikovaná (zde lze uvést typ dle morfologické klasifikace WHO 2022)

3.2.2. Přehled vstupních vyšetření

Minimální rozsah doporučených vstupních vyšetření ke stanovení diagnózy, určení rizikové skupiny a volbě terapie je uveden v tabulce 3.5.

K vyhodnocení mikroskopického diferenciálního KO je potřeba alespoň 200 jaderných buněk v preparátu, myelogramu alespoň 500 jaderných buněk, karyotypu 20 metafází (a příp. doplnění FISH¹²). Stanovení imunofenotypu multiparametrickou průtokovou cytometrií je vstupně potřeba především k nalezení vhodného LAIP¹³ a k terapeutické rozvaze. S prohlubujícím se poznáním molekulárně genetické patofyziologie AML se současně rozšiřuje rozsah doporučeného molekulárně genetického vyšetření. Zahrnuje genetické aberace potřebné ke stanovení diagnózy, určení rizika, volbě terapie a markeru ke sledování MRD (*measurable residual disease*, měřitelná zbytková nemoc). Lze očekávat, že panely genetických vyšetření se budou dále rozšiřovat.

Nutností je řádné odebrání anamnézy, a to s důrazem na předchozí malignity a jejich terapii, abusus, expozici toxinům, epizody krvácivých projevů, důkladnou rodinnou anamnézu k příp. odhalení zárodečné predispozice. Fyzikální vyšetření je mj. zaměřeno na znaky provázející vrozené predisponující syndromy, symptomy z postižení CNS, dále zvětšení varlat, gingivální hyperplazii, lymfadenopatii, kožní změny, známky infektu. Následně při podezření na infiltraci CNS je indikováno doplnění vstupního vyšetření o lumbální punkci a zobrazovací vyšetření CNS, při podezření na pneumonii je doplněno CT plic. Biobankingem se rozumí uchování vzorku KD, PK a další tkáně (kůže, nehet) k pozdějším analýzám.

¹² (fluorescence in situ hybridization, fluorescenční in situ hybridizace), především v případě vzorku bez hodnotitelných metafází k vyšetření karyotypu

¹³ LAIP – leukaemia-associated immunophenotype, s leukémií asociovaný imunofenotyp

Vstupní vyšetření ke stanovení diagnózy, určení rizika, volbu léčby
mikroskopický diferenciální krevní obraz
vyšetření aspirátu kostní dřeně (myelogram)
trepanobiopsie kostní dřeně (v případě suché punkce)
vyšetření průtokovou cytometrií
cytogenetické vyšetření (karyotyp, FISH)
molekulárně biologické vyšetření
Další vstupní vyšetření
demografické údaje
osobní anamnéza, komorbidita
rodinná anamnéza
anamnéza krvácení
kompletní fyzikální vyšetření
stanovení performance status (ECOG/WHO)
hodnocení geriatrických syndromů (volitelně)
biochemické a koagulační vyšetření
vyšetření hepatitid (A, B, C), HIV1, CMV, EBV, HSV, VZV
těhotenský test (u pacientek v reprodukčním věku)
zhodnocení příp. provedení alogenní transplantace krvetvorby, HLA typizace
RTG hrudníku, 12 svodové EKG, echokardiografie
CT hrudníku (při podezření na pneumonii)
lumbální punkce (při podezření na infiltraci CNS)
kryokonzervace oocytů a spermatu (na přání pacienta)
biobanking

Tabulka 3.5. Přehled vstupních vyšetření dle ELN 2022.

Stanovení rizika

Na základě vstupních vyšetření zařazujeme pacienta do rizikové skupiny dle ELN 2022 (tabulka 3.6).

Oproti ELN 2017 došlo k několika změnám:

- *FLT3-ITD* spadá do středního rizika bez ohledu na alelický poměr (m/wt)
- AML s myelodysplastickými mutacemi spadá do skupiny vysokého rizika
- AML s myelodysplastickými cytogenetickými abnormalitami spadá do skupiny vysokého rizika, a to i v případě současné mutace *NPM1*
- pouze mutace bez posunu čtecího rámce v regionu bZIP genu *CEPBA* spadá do skupiny nízkého rizika, a to bialelická i monoalelická
- přibýly cytogenetické abnormality spadající do skupiny vysokého rizika
- hyperdiploidní karyotyp s třemi a více trisomiemi či polysomiemi bez strukturálních abnormalit není hodnocen jako komplexní karyotyp

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD - bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	- Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A†,¶ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged –5 or del(5q); –7; –17/abn(17p) - Complex karyotype,** monosomal karyotype†† - Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ - Mutated TP53^a

*Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated.

†Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease.

‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization.

§AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk.

||Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.

¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.

#Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).

**Complex karyotype: ≥ 3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).

‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^aTP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

Tabulka 3.6. Rozdělení rizikových skupin AML dle ELN 2022.

3.2.3. Hodnocení odpovědi na léčbu

Souhrnný výčet a kritéria odpovědi na léčbu a selhání léčby je přehledně uveden v tabulce 3.7. Sedm dní před hodnocením odpovědi by neměly být aplikovány transfúze trombocytů a růstové faktory. MRD pozitivita hodnocená průtokovou cytometrií je definována jako $\geq 0,1$ % buněk vyšetřovaného imunofenotypu exprimujících CD45. Ct (*cycle threshold*, prahová hodnota

cyklu) 40 představuje hranici mezi MRD pozitivitou a negativitou hodnocenou metodou kvantitativní polymerázové řetězové reakce (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*). V případě negativity musí být $Ct \geq 40$ alespoň ve dvou ze třech replikátů. Do kategorie CR s MRD negativitou se řadí i situace, kdy je MRD detekováno na nízké úrovni – pod 2 % (CR_{MRD-LL}). CR_{MRD-LL} je aktuálně používáno pouze u AML s mutací *NPM1* a AML s aberací *CBF*.

odpověď	definice	poznámka
kompletní remise (CR)	< 5 % blastů v kostní dřeni	všechna kritéria splněna
	absence cirkulujících blastů	
	absence extramedulární choroby	
	absolutní počet neutrofilů $\geq 1,0 \times 10^9/l$	
	trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$	
kompletní remise s parciální restitucí krevního obrazu (CRh)	splněna kritéria CR s výjimkou:	
	absolutní počet neutrofilů $\geq 0,5 \times 10^9/l$	
	trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$	
kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi)	splněna kritéria CR s výjimkou:	v případě používání CRh: odpověď hodnocena jako CRi pouze tehdy, kdy nejsou splněna kritéria CRh
	absolutní počet neutrofilů $< 1 \times 10^9/l$	
	trombocyty $< 100 \times 10^9/l$	
morfologický stav bez leukémie (MLFS)	< 5 % blastů v kostní dřeni	všechna kritéria splněna; kostní dřev není aplastická, přítomny spikuly, v aspirátu min. 200 buněk nebo celularita alespoň 10 %
	absence cirkulujících blastů	
	absence extramedulární choroby	
	netřeba restituce krevního obrazu	
parciální remise (PR)	splněna hematologická kritéria CR	všechna kritéria splněna
	pokles blastů v kostní dřeni na 5 – 25 %	
	pokles blastů min. o 50% oproti hodnotě před léčbou	
bez odpovědi	nespňuje kritéria CR, CRh, CRi, MLFS, PR před finálním hodnocením odpovědi	finální hodnocení: po dvou cyklech intenzivní chemoterapie nebo po dané době trvání neintenzivní terapie (např. po 180 dnech)
nehodnotitelná odpověď	smrt nebo ukončení léčby před finálním zhodnocením odpovědi, nebo	
	nehodnotitelné vzorky kostní dřene	
CR, CRh, CRi bez MRD (CR_{MRD-} , CRh_{MRD-} , CRi_{MRD-})	MRD pod dolní hranici detekce pomocí qPCR nebo PC, nebo	konfirmasi s odstupem min. 4 týdnů, datum odpovědi je prvním datem, kdy bylo MRD pod hranici detekce; uvedena testovací metoda, zdroj vzorku tkáně, senzitivita eseje
	detekce MRD na nízké hladině (CR_{MRD-LL}) - pouze pro <i>NPM1</i> , <i>CBF</i> AML	
selhání léčby	definice	poznámka
refrakterní nemoc	nedosaženo CR, CRh, CRi při finálním hodnocení odpovědi	finální hodnocení: po dvou cyklech intenzivní chemoterapie nebo po dané době trvání neintenzivní terapie (např. po 180 dnech)
relaps (po CR, CRh nebo CRi)	≥ 5 % blastů v kostní dřeni, nebo	
	znovuobjevení blastů v periferní krvi (2 vzorky s odstupem min. 1 týdne), nebo	
	rozvoj extramedulární choroby	
relaps MRD (po CR_{MRD-} , CRh_{MRD-} , CRi_{MRD-})	MRD pozitivita z MRD negativity nezávisle na metodě, nebo	neprodleně confirmace z druhého vzorku; uvedena testovací metoda, zdroj vzorku tkáně, senzitivita eseje
	vzestup kopií o $\geq 1 \log_{10}$ mezi dvěma pozitivními vzorky u CR_{MRD-LL} , CRh_{MRD-LL} , CRi_{MRD-LL} (qPCR)	

Tabulka 3.7. Kritéria terapeutické odpovědi a selhání léčby AML dle ELN 2022.

(CR – *complete remission*, kompletní remise, CRh – *CR with partial hematologic recovery*, kompletní remise s parciální restitucí krevního obrazu, CRi – *CR with incomplete hematologic recovery*, kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu, MLFS – *morphologic leukemia-free state*, morfologický stav bez leukémie, PR – *partial remission*, parciální remise, FC – *flow cytometry*, průtoková cytometrie)

Sledování MRD

Nově byl upraven význam zkratky MRD. Dříve minimální reziduální nemoc (minimal residual disease) byla nahrazena měřitelnou reziduální nemocí (measurable residual disease). Hodnota MRD se vztahuje k detekci onemocnění nad definovanou hranicí (např. mez detekce dané vyšetřovací metody). Je tedy třeba zdůraznit, že negativní MRD neznamena kompletní eradikaci choroby, ale stav, kdy došlo k redukci reziduální choroby pod zvolenou mez. Relaps onemocnění tedy může nastat i u MRD negativního pacienta. Naopak detekce MRD na nízké hladině nemusí vždy značit hrozící relaps či progresi onemocnění¹⁴.

Aktuálně nejpoužívanějšími metodami ke sledování MRD jsou multiparametrická průtoková cytometrie a kvantitativní PCR.

Multiparametrická průtoková cytometrie

Průtokovou cytometrií sledujeme LAIP nebo DfN¹⁵. Tuto metodu lze využít až u 90 % AML. Citlivost se pohybuje v rozmezí 10^{-3} – 10^{-4} , výsledek bývá zpravidla dostupný do 48 hodin.

Ke stanovení LAIP a DfN je doporučeno vyšetření minimálně následujících markerů: CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7, HLA-DR, CD38. V případě monocytární složky je vhodné vyšetření dalších markerů (např. CD64, CD11b, CD4).

Pomocí DfN lze sledovat aberantní klonální populaci bez ohledu na změny v aberantním imunofenotypu v průběhu léčby. LAIP značí naopak stabilní aberantní imunofenotyp sledovatelný po dobu léčby.

Obě uvedené metody sledování MRD jsou zatíženy určitými nevýhodami. Sledování LAIP vyžaduje stabilitu vyšetřovaného aberantního imunofenotypu. V případě sledování DfN se doporučuje vyšetření i kontrolních vzorků (včetně regenerujících KD) k odlišení např. regenerujících neleukemických progenitorů. V případě podezření na přítomnost aberantního imunofenotypu odpovídajícího regenerující krvetvorbě je vhodné provést kontrolní vyšetření za 2–4 týdny.

Minimem ke stanovení negativního MRD je vyšetření alespoň 500 000 CD45-pozitivních buněk a alespoň 100 viabilních blastických elementů. Dále je nezbytné u každého vyšetření

¹⁴ CR_{MRD-LL} u AML s mutací *NPM1* a u AML s aberací *CBF* (tabulka 3.7)

¹⁵ DfN – *different from normal*, imunofenotyp leukemických buněk odlišný od normálních hematopoetických buněk

stanovit LLOD (lower limit of detection, mez detekce) a LLOQ (lower limit of quantification, mez kvantifikace). Z praktického pohledu je vhodné především stanovení tzv. „fyziologického LOD“, tedy meze fyziologického zastoupení daného imunofenotypu v KD/PK.

Molekulárně biologické vyšetření MRD

Sledování molekulární MRD pomocí kvantitativní PCR přináší výhodu ve větší senzitivitě (10^{-4} – 10^{-5}), qPCR je ovšem aktuálně aplikovatelná pouze na 40–50 % AML¹⁶. Výsledek bývá dostupný za 3–5 dní.

Molekulární MRD lze stanovit z KD (ideálně prvních 5 ml aspirátu) i PK (alespoň 10 ml), senzitivita MRD z PK bývá 5–10x nižší. Obecně je preferováno vyšetření specifických leukemických markerů (např. *NPM1*, *PML-RARA*).¹⁷

Dalšími metodami vyšetření MRD, které se v současnosti zavádí do běžné klinické praxe a které ještě nejsou zcela standardizované, jsou NGS (next generation sequencing, sekvenování nové generace) a dPCR (digitální PCR).

Jako hranice MRD positivity NGS je zatím provizorně uváděna hodnota 0,1 % VAF. Senzitivita se pohybuje v rozmezí 10^{-2} – 10^{-4} . Ke sledování MRD pomocí NGS se obecně doporučuje využít všechny relevantní detekované mutace.¹⁸ Dále je nutno rozpoznat a vyřadit mutace germinální (VAF cca 50 %), mutace související s premaligní klonální hematopoézou (např. *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*). Pokud je využíváno cíleného léčiva, pak je vhodné ke stanovení MRD vyšetření mutace, na kterou terapie cílí, a navíc mutace, která není cílenou terapií ovlivněna.

Potenciálem NGS je především možnost detekce teoreticky jakékoliv somatické mutace a eventuálně v možnosti sledování molekulární MRD s vysokou citlivostí u všech typů AML s prokázanou genetickou aberací. Aktuálně ELN 2022 doporučuje využívat NGS jako doplňující metodu ke sledování MRD ke standardnímu sledování pomocí průtokové cytometrie.

Sledování MRD v klinické praxi

Hodnocení MRD je významným prognostickým faktorem rizika relapsu a celkového přežití¹⁹, faktorem ovlivňujícím terapeutickou strategii (v kontextu výsledků dalších vyšetřovacích metod a stavu pacienta).

ELN 2022 doporučuje stanovení MRD v době, kdy má výsledek potenciálně vliv na volbu léčebné strategie. Např. u AML s mutací *NPM1* nebo s fúzními geny je vhodné stanovení MRD po dvou cyklech chemoterapie (dvě indukce nebo 1 indukce a 1 konsolidace), po konsolidační

¹⁶ lze sledovat: *NPM1*, *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*, *KMT2A::MLLT3*, *DEK::NUP214*, *BCR::ABL1*, *WT1*

¹⁷ v případě, kdy jediným sledovatelným markerem je *WT1*, se doporučuje stanovení z PK (větší pozitivita pozadí při stanovení z KD)

¹⁸ vztahuje se i na pacienty s mutací *NPM1* (riziko *NPM1*-negativního relapsu)

¹⁹ pacienti v morfologické remisi s přetrvávající MRD pozitivitou přežívají kratší dobu

terapii, poté následující 2 roky každé 3 měsíce z KD a/nebo každých 4–6 týdnů z PK²⁰. Frekvence vyšetření MRD po dvou letech je stanovena u každého pacienta individuálně.

V klinické praxi vzhledem k unikátnosti pacienta a charakteristiky jeho AML, vzhledem k častým komplikacím během terapie, někdy vyžadujícím její odklad či přerušení, přetrvává volba termínu a frekvence stanovení MRD i s ohledem na doporučení ELN značně individuální.

3.3. Terapie AML

Pro volbu správné léčebné strategie je nutno znát jak vstupní charakteristiku onemocnění (zvážení cytogenetického a molekulárního rizika), tak vzít v potaz celkový stav pacienta (věk, výkonnostní profil, komorbidita, atd.). Léčebná strategie pak následuje cíl, jímž může být úplná eradikace nemoci intenzivní terapií, snaha o oddálení progresu nemoci s prodloužením celkového přežití pomocí paliativní terapie či ovlivnění kvality života bez kontroly nemoci symptomatickým přístupem. Věk pacienta nemůže být jedinou determinantou volby léčebného postupu, i přesto platí, že u starších pacientů (nad 60–65 let) je potřeba důsledně zvážit riziko intenzivní terapie proti jejímu potenciálnímu benefitu. K objektivizaci a správné identifikaci podskupiny pacientů nevhodných k intenzivní léčbě jsou používány systémy prediktivního skóre. Využití těchto možností predikce není globálně standardizováno. Krátké zpoždění začátku terapie z důvodu stabilizace stavu pacienta a identifikace vhodné léčebné strategie je doporučeno s cílem zlepšení celkového výsledku.

3.3.1. Intenzivní terapie

Skládá se ze sekvence indukční léčby k navození kompletní remise s následnou konsolidační terapií. Může také následovat udržovací terapie (maintenance).

3.3.2. Indukční terapie

Standardní indukční terapie již několik dekad stojí na tzv. „3 + 7“ režimu, který je tvořen 3denním antracyklinem a 7denním cytarabinem. Na tuto kostru jsou dnes navázány možnosti cílené terapie dle výsledků cytogenetického a molekulárního vyšetření. Z tohoto důvodu je také žádoucí, aby v centrech hematologické péče, kde probíhá léčba pacientů s AML, byly výsledky těchto vyšetření dostupné v krátkém časovém rozmezí (3 až 5 dnů). Alternativou k režimu 3 + 7 je režim s fludarabinem, cytarabinem, G-CSF a idarubicinem (FLAG-IDA) či režim

²⁰ v případě AML s mutací *NPM1* následující 2 roky z PK nebo KD, v případě AML s *CBFB::MYH11* následující 2 roky z PK a KD

s mitoxantronem a cytarabinem (tabulka 3.8). Standardně se podává 1 cyklus indukční léčby. Pokud je dosaženo pouze parciální odpovědi, může navazovat 2. cyklus.

3.3.3. Cílená terapie

3.3.3.1. Midostaurin

U pacientů s mutací *FLT3* se přidává léčba kinázovým inhibitorem midostaurinem. Midostaurin užívaný v této indikaci s indukční a konsolidační terapií zlepšil celkové přežití pacientů. Pokračování udržovací terapie midostaurinem po ukončení konsolidační léčby má nejasný význam. Užívá se 50 mg 2x denně po 12 hodinách ve dnech 8–21 indukční či konsolidační terapie. V udržovací terapii je dávkování 50 mg 2x denně každý den cyklu, přičemž doba trvání jednoho cyklu je 28 dní. Profil nežádoucích účinků zahrnuje zejména nevolnosti, zvracení a kardiální toxicitu (prodloužení QT intervalu). Při terapii midostaurinem je potřeba zohlednit lékové interakce, zejména se silnými inhibitory CYP3A4.

Indikace dle SPC: Přípravek Rydapt je indikován v kombinaci se standardní indukční chemoterapií daunorubicinem a cytarabinem a konsolidační chemoterapií vysokodávkovým cytarabinem a u pacientů s kompletní odpovědí následně jako udržovací monoterapie dospělých pacientů s nově diagnostikovanou AML s mutací genu *FLT3*.

Indikační omezení úhrady: Midostaurin je hrazen u dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG (bez významných komorbidit) s nově diagnostikovanou AML s mutací genu *FLT3* (interní tandemová duplikace [ITD] nebo mutace tyrozinkinázové domény [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. U pacientů starších 60 let je navíc nutno zdůvodnit, že pacient je vhodný k intenzivní terapii s kurativním záměrem (zdůvodnění musí být uvedeno v dokumentaci pacienta). Udržovací monoterapie midostaurinem není hrazena.

Indikace dle U.S. Food and Drug Administration (FDA): Neliší se od SPC.

3.3.3.2. Quizartinib

Nový potentnější *FLT3* inhibitor. V rámci randomizované studie fáze III byl podáván v indukční a konsolidační terapii, následně jako udržovací terapie až do 36 cyklů. V porovnání s ramenem s placebem bylo dosaženo lepšího celkového přežití.

Quizartinib nemá schválenou indikaci ani úhradu, není schválený ani FDA.

3.3.3.3. Sorafenib

Multikinázový inhibitor, který byl testován v rámci randomizované studie u *de novo* AML v indukční a konsolidační terapii s výsledkem prodloužení EFS a RFS, ale bez prokázaného

vlivu na celkové přežití. V dalších studiích byl prokázán efekt na celkové přežití při udržovací terapii *FLT3-ITD* pozitivních pacientů po alogenní transplantaci v rámci prevence relapsu.

Sorafenib nemá stanovenou indikaci ani úhradu, není schválený ani FDA.

3.3.3.4. Gemtuzumab ozogamicin

Gemtuzumab ozogamicin je humanizovaná anti-CD33 protilátka s navázaným kalicheamicinem, který má cytotoxický účinek. Je indikován v kombinaci s daunorubicinem a cytarabinem u CD33 pozitivní *de novo* AML s nízkým/ středním cytogenetickým rizikem v dávce 3 mg/m² (max. 5 mg) ve dnech 1, 4, 7. Alternativou je podání jedné dávky den 1. Podávání může být také v rámci konsolidační terapie den 1. K nežádoucím účinkům patří rozvoj sinusoidálního obstrukčního syndromu, prodloužení doby pancytopenie či vyšší riziko krvácení.

Indikace dle SPC: Přípravek MYLOTARG je indikován ke kombinované terapii s daunorubicinem a cytarabinem k léčbě pacientů od 15 let s dříve neléčenou CD33-pozitivní akutní myeloidní leukémií vzniklou *de novo*, s výjimkou akutní promyelocytární leukémie.

Indikační omezení úhrady: Gemtuzumab ozogamicin je hrazen v kombinaci s cytarabinem a daunorubicinem u pacientů starších 15 let s dříve neléčenou *de novo* CD33-pozitivní primární akutní myeloidní leukémií, kteří mají příznivé (favourable) nebo střední (intermediate) cytogenetické riziko a stav výkonnosti 0–1 dle ECOG (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud pacient netrpí významnými komorbiditami s významným vlivem na očekávanou délku života a jeho srdeční funkce je v normě), s výjimkou akutní promyelotické leukémie. Gemtuzumab ozogamicin je hrazen během 1. indukční fáze terapie a u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise, následně též maximálně ve dvou fázích konsolidační terapie.

Indikace dle FDA: V porovnání s SPC je přípravek možno použít v kombinaci i v monoterapii. Je indikován jak v léčbě *de novo* AML, tak i v případě relabující/refrakterní CD33-pozitivní AML.

3.3.3.5. CPX-351

Léčivý přípravek CPX-351 ve formě lipozomálně vázané fixní kombinace cytarabinu a daunorubicinu v molárním poměru 5:1 je indikován k použití u pacientů s AML s myelodysplastickými cytogenetickými abnormalitami, AML spojenou s předchozí léčbou, nebo AML s historií MDS nebo CMML, u kterých zlepšil odpověď na léčbu a celkové přežití proti standardnímu režimu 3 + 7. Podává se daunorubicin 44 mg/m² a cytarabin 100 mg/m² ve dnech 1, 3, 5 v 1. indukci a ve dnech 1, 3 v 2. indukci. V konsolidační terapii se podává daunorubicin 29 mg/m² a cytarabin 65 mg/m² ve dnech 1, 3.

Indikace dle SPC: Přípravek Vyxeos liposomal je indikován k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií související s léčbou nebo AML se změnami souvisejícími s myelodysplázií.

Indikační omezení úhrady: Lék nemá stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Indikace dle FDA: Neliší se od SPC.

3.3.4. Konsolidační terapie

Po dosažení kompletní remise (CR/CRh/CRi) následuje konsolidační terapie (Tabulka 8). U pacientů s nízkým rizikem a negativitou MRD se použijí 3–4 cykly cytarabinu v režimu IDAC (intermediate dose 1–1,5 g/m²) nebo HiDAC (high dose 3 g/m²). Dle ELN 2022 je obecně doporučen režim IDAC, zohledněno však je i používání HiDAC v mnoha centrech. Chemoterapie je podána ve dnech 1, 2, 3 nebo alternativně ve dnech 1, 3, 5 v infuzích po 12 hodinách. Pokud byl v indukční terapii použit midostaurin nebo gemtuzumab ozogamicin (GO), podávají se také v konsolidační terapii, přičemž GO ve speciálním režimu dle SPC. CPX-351 je po indukci podáván také jako konsolidace v nižší dávce. Pro pacienty ve vysokém vstupním riziku nebo libovolném riziku s pozitivitou MRD po indukční léčbě je doporučena konsolidace alogenní transplantací krevetvorných kmenových buněk. Vzhledem k riziku relapsu do provedení transplantace se může do mezidobí vložit potřebný počet cyklů konsolidační chemoterapie. Pacienti ve středním riziku jsou většinou vzhledem k riziku relapsu transplantováni, lze ale individuálně posoudit s ohledem na přidružené mutace, celkový stav po dosavadní léčbě, vývoj MRD, komplikace léčby, dostupnost dárce, riziko peritransplantační mortality, atd.

3.3.5. Udržovací terapie

Udržovací terapie je dnes v rámci léčby AML vágně definovaným termínem bez dostupnosti robustních dat. Představuje podávání minimálně toxické terapie s cílem redukce rizika relapsu. V aktuálních podmínkách se jedná zejména o terapii azacytidinem či pokračování v podávání specifických inhibitorů po ukončení konsolidace.

3.3.5.1. Azacytidin

Podání 12 cyklů subkutánního azacytidinu (50 mg/m²/den po dobu 5 dní v 4-týdenních cyklech) u starších pacientů po 2 cyklech indukční léčby zlepšilo přežití bez relapsu proti skupině pacientů s placebem. Parenterální podání je problémem zejména u pacientů s nižším výkonnostním profilem, protože je nutno za léčbou dojíždět. I u plně mobilních pacientů má

toto značný vliv na kvalitu života. Navíc nemá subkutánní léčba v této indikaci stanovenou úhradu. Novou možností je perorální forma azacytidinu, podávaná v dávce 300 mg denně po dobu 14 dnů v cyklech po 28 dnech. Bližší pojednání o subkutánní formě azacytidinu vč. indikací viz kapitola neintenzivní terapie.

Perorální azacitidin:

Indikace dle SPC: Přípravek Onureg je indikován k udržovací léčbě u dospělých pacientů s AML, kteří po indukční léčbě s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi), a kteří nejsou způsobilí pro HSCT, včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Indikační omezení úhrady: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou AML se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro HSCT, včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit. Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

Interpretace autorů Červené knihy: Indikační kritéria zahrnují také pacienty podle definice výše, kteří navíc nejsou kandidáti pro prvoliniovou transplantaci krvetvorných buněk z důvodu biologické charakteristiky jejich nemoci.

Indikace dle FDA: Neliší se od SPC.

3.3.5.2. Midostaurin

FLT3 inhibitor. Bližší pojednání vč. indikací viz kapitola intenzivní terapie.

3.3.5.3. Quizartinib

FLT3 inhibitor. Bližší pojednání vč. indikací viz kapitola intenzivní terapie.

Fit for intensive chemotherapy	Induction	Consolidation*	Maintenance
AML with <i>FLT3</i> mutation	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; or idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 Re-induction: either 2nd cycle "7 + 3" or regimen containing higher dose of cytarabine, each plus midostaurin, preferable the latter in patients with no response to 1st cycle	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3; plus midostaurin 50 mg q12h PO d8-21 (in all cycles)†	Midostaurin 50 mg q12h PO d1-28, q4 wk, over 12 cycles‡
Non- <i>FLT3</i> mutant§	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3, idarubicin 12 mg/m ² IV d1-3, or mitoxantrone 12 mg/m ² IV d1-3; and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7 Re-induction: either 2nd cycle "7 + 3" or regimen containing higher dose of cytarabine, preferable the latter in patients with no response	3-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3	Oral azacitidine 300 mg PO daily d1-14, q4 wk, until disease progression
Other options 			
Gemtuzumab ozogamicin (GO) for CD33-positive AML, favorable (or intermediate) cytogenetic risk	Daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3 and cytarabine 100-200 mg/m ² /d CIV d1-7; plus GO 3 mg/m ² (maximum dose 5 mg) IV, d1, 4, 7. GO is also widely administered on day 1 of induction only. Re-induction (if not in CR/CRh/CRi) may be with daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-2 and cytarabine 1000 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3 without GO	2-4 cycles of IDAC 1000-1500 mg/m ² IV (500-1000 mg/m ² if ≥60 y old) over 3h q12h d1-3. GO 3 mg/m ² may be added on d1 (in up to 2 cycles). Consider omitting GO if allogeneic HCT is planned to reduce the risk of veno-occlusive disease.	
CPX-351 for AML with myelodysplasia-related changes or therapy-related AML¶	CPX-351 100 U/m ² (daunorubicin 44 mg/cytarabine 100 mg) IV d1, 3, 5 Re-induction (if not in CR/CRh/CRi): CPX-351 100 U/m ² IV d1, 3 only	1-2 cycles of CPX-351 65 U/m ² (daunorubicin 29 mg/cytarabine 65 mg) IV d1, 3	

CIV, continuous IV; IDAC, intermediate-dose cytarabine; PO, per os; QD, once daily; SC, subcutaneously.

*Results from assessment of MRD should be taken into account for selecting the appropriate consolidation therapy.

†In the trial that led to the regulatory approval of midostaurin for *FLT3*-mutated AML, consolidation cycles included high-dose cytarabine at 3000 mg/m², whereas intermediate dose levels of cytarabine (1000-1500 mg/m²) are nowadays more commonly applied in AML therapeutics.

‡The value of maintenance treatment with midostaurin remains uncertain.

§Alternative active frontline induction regimens that are sometimes used include FLAG-IDA (defined below under common salvage regimens).

||Data regarding the role of oral azacitidine maintenance therapy in younger patients (< 55 y) or patients with core-binding factor AML are lacking; in addition, data are lacking for oral azacitidine after GO-based or CPX-351 induction/consolidation therapy.

¶Data in younger adult patients (< 60 y) and for AML post myeloproliferative neoplasm are lacking. No benefit compared with "7 + 3" induction was shown in patients with antecedent MDS with prior hypomethylating agent exposure.

#Regimens containing higher doses of cytarabine are generally considered as the best option for patients not responding to a first cycle of "7 + 3." Single-agent IDAC should not be used in patients relapsing within 6 mo following consolidation with higher doses of cytarabine.

**Idarubicin may be replaced by mitoxantrone 10 mg/m² IV d2-4 (FLAG-MITO); or by amsacrine 100 mg/m² IV d2-4 (FLAG-AMSA).

††Gilteritinib as a salvage option has only been validated in a randomized trial after prior intensive chemotherapy.

‡‡Based on single-arm data.

§Although enasidenib did not show improved overall survival in a randomized study in comparison with conventional therapy in late-stage *IDH2*-mutant AML, clinically useful single-agent anti-leukemic activity has been demonstrated.

Tabulka 3.8. Schéma terapie u intenzivně léčených pacientů.

3.3.6. Neintenzivní terapie

Primárním cílem neintenzivní terapie je prodloužení doby do progrese a celkového přežití. V posledních letech došlo k značnému rozvoji možností léčby (tabulka 3.9). Hodnocení léčebné odpovědi by mělo být provedeno časně během prvního cyklu léčby, zvláště pokud se jedná o kombinaci s hypometylační látkou. Dle nálezu je možná úprava dávky či zkrácení doby podávání v jednotlivých cyklech pro časté přetrvávající cytopenie při odpovědi na léčbu. Následně se přehodnocení stavu nemoci opakuje po každých 3 cyklech léčby.

3.3.6.1. Azacytidin

U pacientů neschopných intenzivní terapie je možností podávání hypometylační látky azacytidinu v dávce 75 mg/m²/den po dobu 7 dní v 28denních cyklech do progrese onemocnění. Donedávna se podával v monoterapii, po schválení indikace venetoklaxu tvoří spolu s ním kostru neintenzivních režimů.

Subkutánní azacytidin:

Indikace dle SPC v terapii AML: Přípravek Vidaza je indikován k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro HSCT, s: a) AML s 20–30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), b) AML s > 30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO.

Indikační omezení úhrady v terapii AML: Azacytidin je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v první linii léčby dospělých pacientů se stavem výkonnosti dle ECOG 0–2, kteří nejsou způsobilí k HSCT a jejichž klinický stav umožňuje léčbu AML s 20–30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO). Terapie se ukončí kdykoliv z důvodu neakceptovatelné toxicity nebo progrese onemocnění (nárůst počtu blastů v kostní dřeni o více nebo rovno 25 %). Po 6 podaných cyklech se terapie ukončí, pokud není dosaženo alespoň hematologického zlepšení (pokles počtu blastů v kostní dřeni o více nebo rovno 25 %). Pokud po 6 podaných cyklech došlo alespoň k hematologickému zlepšení (pokles počtu blastů v kostní dřeni o více nebo rovno 25 %), pacientům je hrazena terapie do neakceptovatelné toxicity nebo progrese onemocnění (nárůst počtu blastů v kostní dřeni o více nebo rovno 25 %).

Indikace dle FDA: Subkutánní azacytidin nemá v monoterapii schválenou indikaci na terapii AML.

3.3.6.2. Venetoklax

Novým standardem v léčbě se stal bcl2-inhibitor venetoklax v kombinaci s azacytidinem, kde významně zlepšil klinickou odpověď a celkové přežití pacientů oproti monoterapii samotným azacytidinem. Možností je také použít režim venetoklax + azacytidin u vulnerabilních pacientů

21 k přemostění k alogenní transplantaci. Pokud pacientovi nemůže být s venetoklaxem podána hypometylační látka (azacytidin, decitabin), je alternativou nízkodávkovaný (LD – low dose) cytarabin. Doporučená denní dávka venetoklaxu při užití v kombinaci s azacytidinem je 400 mg (v rámci prvního cyklu je pro riziko syndromu nádorového rozpadu dávka eskalována v průběhu 3 dnů). Při terapii venetoklaxem je potřeba zohlednit lékové interakce, zejména se silnými inhibitory CYP3A4.

Indikace dle SPC v terapii AML: Přípravek Venclyxto v kombinaci s hypometylační látkou je indikován k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou způsobilí k intenzivní chemoterapii.

Indikační omezení úhrady: Venetoklax je hrazen v kombinaci s azacytidinem u nově diagnostikovaných dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií, kteří nejsou způsobilí pro intenzivní chemoterapii. Jedná se o pacienty, kteří dosud nebyli léčeni hypometylačními látkami. Přípravek je hrazen do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve. (První dočasná VILP úhrada ze zdravotního pojištění).

Indikace dle FDA: Neliší se od SPC.

3.3.6.3. Ivosidenib

Pacientům s *de novo* nebo relabující/refrakterní AML nevhodným k intenzivní léčbě s prokázanou mutací *IDH1* je možno podat dle doporučení ELN 2022 *IDH1* inhibitor ivosidenib. Ten v randomizované studii zlepšil v kombinaci s azacytidinem EFS (event free survival, přežívání bez události), klinickou odpověď a celkové přežití pacientů v porovnání s monoterapií azacytidinem. Užívá se 500 mg denně perorálně do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity.

Indikace dle SPC: Přípravek Tibsovo v kombinaci s azacytidinem je indikován k léčbě dospělých s nově diagnostikovanou AML s mutací izocitrátdehydrogenázy 1 (*IDH1*) R132, kteří nejsou způsobilí ke standardní indukční chemoterapii. Indikační omezení úhrady: Léčivo nemá stanovenou maximální cenu a úhradu zdravotní pojišťovnou.

Indikace dle FDA v terapii AML: Přípravek Tibsovo je schválen u pacientů s prokázanou mutací *IDH1* u: a) nově diagnostikované AML v monoterapii nebo v kombinaci s azacytidinem u pacientů, kteří kvůli věku (nad 75 let) či komorbiditám nejsou indikováni k intenzivní chemoterapii, b) pacientů s relabující/refrakterní AML.

3.3.6.4. Enasidenib

IDH2 inhibitor enasidenib je možno podat pacientům s prokázanou *IDH2* mutací. Užívá se tableta o síle 100 mg 1x denně do progresu onemocnění či nepřijatelné toxicity.

Indikace dle SPC: Lék nemá schválenou indikaci dle SPC.

Indikace dle FDA: Přípravek Idhifa je schválen u pacientů s relabující/ refrakterní AML s prokázanou mutací *IDH2*.

Regimen	Recommended dosing
Azacitidine or decitabine + venetoclax†,‡	Azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9) or decitabine 20 mg/m ² IV d1-5; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg PO QD d3-28 - Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg on d1, 20 mg on d2, 50 mg on d3, 100 mg (or less†) PO QD from d4 - For venetoclax dose modifications and management of myelosuppression see Table 12
Low-dose cytarabine + venetoclax†,‡	Cytarabine 20 mg/m ² SC daily, d1-10; venetoclax dose ramp up: 100 mg d1, 200 mg d2, 400 mg d3, 600 mg d4-28 PO - Adjust venetoclax dose if concurrent strong CYP3A4 inhibitors: 10 mg d1, 20 mg d2, 50 mg d3, 100 mg (or less†) PO QD d4-28 - For venetoclax dose modifications and management of myelosuppression see Table 12
Azacitidine + ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)	Azacitidine 75 mg/m ² SC/IV d1-7 (alternatively d1-5 + d8-9); ivosidenib 500 mg PO QD d1-28; both q4 wk, until progression
Ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation)	For very frail patients, ivosidenib 500 mg PO QD d1-28 as monotherapy, until progression may be considered
Best supportive care	Including hydroxyurea; for patients who cannot tolerate any anti-leukemic therapy, or who do not wish any therapy

*For instance, criteria that have been used in clinical trials to select patients not suitable for intensive chemotherapy have been as follows: (1) age ≥ 75 y (however, this cannot be an absolute criterion; for instance, patients with more favorable disease and without relevant comorbidities may derive benefit from intensive chemotherapy) or (2) ECOG performance status > 2 and/or age-related comorbidities, such as severe cardiac disorder (eg, congestive heart failure requiring treatment, ejection fraction $\leq 50\%$, or chronic stable angina), severe pulmonary disorder (eg, DLCO $\leq 65\%$ or FEV1 $\leq 65\%$), creatinine clearance < 45 mL/min, hepatic disorder with total bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal, or any other comorbidity that the physician assesses to be incompatible with intensive chemotherapy.

†To reduce the risk of tumor lysis syndrome, the prophylactic use of uric acid lowering drugs, close electrolyte monitoring and cytarabine reduction of the WBC to $< 25 \times 10^9/L$ or even lower, for patients with high bone marrow blast burden, elevated LDH is recommended.

‡In the VIALE-A and VIALE-C trials, an adjusted venetoclax dose of 50 mg was used in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor. This venetoclax dose is supported by a pharmacokinetic study examining venetoclax in the presence of posaconazole.²⁰⁷

Tabulka 3.9. Schéma terapie u neintenzivně léčených pacientů.

3.4. Relabující/refrakterní AML

U relabující/refrakterní (R/R) AML je potřeba opět zvážit celkový stav pacienta, jeho schopnost podstoupit intenzivní léčbu a současný molekulárně genetický profil AML. Jedinou kurativní léčebnou možností R/R AML je alogenní transplantace. K navození léčebné odpovědi je možno použít jeden ze záchranných („salvage“) režimů (tabulka 3.10). Doporučují se režimy s vyššími dávkami cytarabinu, pokud standardní indukce „3 + 7“ nevyvolala léčebnou odpověď. Monoterapie cytarabinem se nedoporučuje u pacientů s relapsem do půl roku po konsolidační chemoterapii s obsahem vyšších dávek cytarabinu. Objevují se také data prokazující vyšší účinnost záchranných režimů při přidání venetoklaxu. Před zahájením léčby je nutno pomýšlet na možnou klonální evoluci s rozvojem klonu s mutačním profilem potenciálně ovlivnitelným cílenou léčbou. Proto je doporučeno opět provést molekulární vyšetření v době relapsu/progrese. Pokud není pacient kandidátem pro intenzivní léčbu s alogenní transplantací, je alternativou neintenzivní terapie (tabulka 3.11). Kromě již zmíněných možností terapie je možné použít *FLT3* inhibitor gilteritinib. U každého pacienta s R/R AML je vhodné zvážit zařazení do klinické studie, pokud je to možné.

3.4.1. Venetoklax

Mimo použití v rámci neintenzivní terapie byl již prokázán i efekt venetoklaxu na zlepšení léčebné odpovědi po přidání do kombinace k záchranným režimům u intenzivně léčených pacientů s refrakterní AML. Účinnost režimů s venetoklaxem byla potvrzena i v terapii relabující AML, včetně relapsů po alogenní transplantaci. V terapii R/R AML nemá venetoklax schválenou indikaci dle SPC ani FDA.

3.4.2. Gilteritinib

Další *FLT3* inhibitor gilteritinib prokázal účinnost v randomizované studii jako monoterapie u pacientů s R/R AML s výsledkem častějšího navození léčebné odpovědi a prodloužení celkového přežití proti ramenu se „salvage“ terapií dle volby ošetřujícího lékaře. Terapie je podávána do progrese, provedení alogenní transplantace či do nepřijatelné toxicity v dávce 120 mg perorálně v jedné denní dávce. Možným nežádoucím účinkem je kardiální toxicita ve formě prodloužení QT intervalu.

Indikace dle SPC: Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní AML s mutací *FLT3*.

Indikační omezení úhrady: Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující AML s mutací *FLT3* (typu *FLT3-ITD* nebo *FLT3-TKD*), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0–1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace *FLT3* musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progrese onemocnění, provedení HSCT či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

Indikace dle FDA: Neliší se od SPC.

Common salvage regimens in patients not responding to initial induction or with relapsed disease who are candidates for intensive therapy	
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation)	Gilteritinib 120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Intermediate-dose cytarabine# (with or without anthracycline)	Cytarabine 1000-1500 mg/m ² IV over 3h q12h d1-3 (500-1000 mg/m ² in patients ≥ 60y); with or without daunorubicin 60 mg/m ² IV d1-3; idarubicin 8-10 mg/m ² IV d3-5; or mitoxantrone 8-10 mg/m ² IV d1-3
FLAG-IDA**	Fludarabine 30 mg/m ² IV d2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m ² IV over 3h, starting 4h after fludarabine infusion, d2-6; idarubicin 10 mg/m ² IV d2-4; G-CSF 5 µg/kg SC d1-5; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count > 0.5 × 10 ⁹ /L Consider dose reduction in patients ≥60 y: fludarabine 20 mg/m ² ; cytarabine 500-1000 mg/m ² ; idarubicin 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m ² IV d1-5; etoposide 100 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 1000 mg/m ² IV d1-5
CLAG-M	Cladribine 5 mg/m ² IV d1-5; cytarabine 2000 mg/m ² IV d1-5 (starting 2h after cladribine infusion); mitoxantrone 10 mg/m ² IV d1-3; G-CSF 300 µg SC d0-5
Allogeneic HCT	Consider transplantation for patients with primary refractory disease, for patients in second CR (or CRh, CRi) or with major cytoreduction but still active disease following salvage therapy. Consider second transplantation under certain conditions. Perform early HLA typing.

Tabulka 3.10. Schéma terapie relabující/refrakterní AML u intenzivně léčených pacientů.

Salvage options if not a candidate for intensive chemotherapy	
Gilteritinib (AML with <i>FLT3</i> mutation) ^{††}	120 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Ivosidenib (AML with <i>IDH1</i> mutation) ^{‡‡}	500 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression
Enasidenib (AML with <i>IDH2</i> mutation) ^a	100 mg PO QD d1-28, q4 wk, until disease progression

^{††}Gilteritinib as a salvage option has only been validated in a randomized trial after prior intensive chemotherapy.

^{‡‡}Based on single-arm data.

^aAlthough enasidenib did not show improved overall survival in a randomized study in comparison with conventional therapy in late-stage *IDH2*-mutant AML, clinically useful single-agent anti-leukemic activity has been demonstrated.

Tabulka 3.11. Schéma terapie relabující/refrakterní AML u neintenzivně léčených pacientů.

3.5. Speciální situace

Pacienti s hyperleukocytózou (leukocyty $> 100 \times 10^9/l$, případně nižší hodnota při současných známkách hyperleukocytárního syndromu) jsou vystaveni vyššímu riziku mortality. Cytoredukce na hladinu $<25 \times 10^9/l$ je žádoucí před zahájením terapie. Využívá se k tomu podání hydroxyurey v dávce až 50–60 mg/kg/den. V případě rozvoje hyperviskózního syndromu je možné provést leukaferézu k rychlému snížení počtu leukocytů v krvi. Dostupná data nepodporují provedení leukaferézy u asymptomatických pacientů. Transfuzní politika má být restriktivní pro riziko zhoršení stavu. Přidání dexamethasonu u nemocných s hyperleukocytózou může mít kladný efekt.

Dalšími častými komplikace jsou disseminovaná intravaskulární koagulopatie, syndrom nádorového rozpadu či diferenciační syndrom (zejména při léčbě *IDH1/2* inhibitory).

3.6. Antiinfekční profylaxe

Profylaxe infekcí má vždy probíhat s ohledem na lokální výskyt mikrobiálních kmenů a jejich rezistence. Profylaxe bakteriálních infekcí není obecně doporučena. Antimykotická profylaxe posakonazolem je vhodná během indukční terapie. Profylaxe herpetických infekcí není podpořena daty. I přes to, že v našem prostředí je profylaxe pneumocystové pneumonie silně zaužívaná, není dle ELN dostupnými daty podpořena. S ohledem na věk pacienta, přidružené komorbidity atd. by měla být vždy důsledně zvažována. Všem pacientům s AML se doporučuje vakcinace proti chřipce a COVID-19 ke snížení rizika závažných infekcí. Použití G-CFS není paušálně doporučeno, jenom v individuálních případech (závažné infekce, zkrácení doby do restituce kostní dřeně).

3.7. Literatura

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377.

2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
3. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-2767