

Aktuální zkušenosti s léčbou prognosticky nepříznivých akutních myeloidních leukemií preparátem CPX-351 na Ústavu hematologie a krevní transfuze

Current experience with treatment of prognostically unfavourable acute myeloid leukaemias with CPX-351 at the Institute of Haematology and Blood Transfusion

Válka J.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN: Preparát CPX-351, marketingovým označením Vyxeos liposomal, je nově schváleným léčivem určeným k terapii vysoce rizikových forem akutní myeloidní leukemie (AML) vzniklých na podkladě předchozího myelodysplastického syndromu či v souvislosti s předchozí protinádorovou terapií. Preparát je v České republice hrazen u nemocných s uvedenými typy AML pro pacienty ve věku od 60 let. Následující práce popisuje ve svém úvodu indikaci a dávkovací schéma CPX-351, dále jeho mechanismus účinku a ve stručnosti také zmiňuje terapeutické výsledky a bezpečnostní profil CPX-351, zjištěné v registrační studii produktu. V hlavní části článek popisuje aktuální klinické zkušenosti s CPX-351 získané od roku 2022 na ÚHKT Praha a detailně rozebírá kazuistiky dvou pacientů léčených na ÚHKT v uplynulých měsících. Terapie CPX-351 představuje dle dosavadních zkušeností ÚHKT poměrně efektivní možnost léčby vysoce rizikových AML, u nichž léčba standardní chemoterapií často selhává.

KLÍČOVÁ SLOVA: CPX-351 – akutní myeloidní leukemie – myelodysplastický syndrom – postterapeutická AML

SUMMARY: The therapeutic agent CPX-351, Vyxeos liposomal, is a newly approved drug intended for therapy of high-risk subtypes of acute myeloid leukaemia (AML) such as AML arising from antecedent myelodysplastic syndrome or associated with previous anticancer therapy. In the Czech Republic, CPX-351 is reimbursed for patients aged 60 and over with the above-mentioned AML subtypes. The following paper describes the indication and dosage schedule of CPX-351, its mechanism of action and also briefly mentions the therapeutic results and safety profile of CPX-351 according to the product registration study. The article then focuses on current clinical experience with CPX-351 since 2022 at the UHKT Prague and analyses in detail the case reports of two patients treated at the UHKT in the last months. CPX-351 therapy represents, according to our experience so far, a relatively effective option for treating high-risk AML in which treatment with standard chemotherapy often fails.

KEY WORDS: CPX-351 – acute myeloid leukaemia – myelodysplastic syndrome – therapy-related AML

ÚVOD

Akutní myeloidní leukemie (AML) je agresivní maligní hematologické onemocnění s poměrně heterogenní molekulárně-genetickou výbavou nádorových buněk. Prognóza pacientů s AML ve smyslu dosažení remise onemocnění a celkového přežití závisí na mnoha faktorech. K těm nejdůležitějším patří přítomné cytogenetické změny a gene-

tické mutace či věk pacienta. Důležitým prognostickým faktorem je také původ AML s významně horší prognózou u leukemií vznikajících na podkladě předchozí poruchy hematopoetické tkáně či na podkladě absolvované protinádorové chemo- či radioterapie. Prognóza nemocných s těmito takzvanými sekundárními (případně postterapeutickými) AML historicky byla a stále je významně

neuspokojivá. Z tohoto důvodu existuje snaha hledat nové a efektivnější terapeutické přístupy u těchto typů AML. Jedním z těchto přístupů je použití lipozomální formy daunorubicinu s cytosinarabiosidem (označovaná jako CPX-351) v preparátu Vyxeos liposomal.

Tento preparát je dle mezinárodních doporučení indikován v terapii dospělých pacientů nad 18 let věku s AML

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru pacientů léčených CPX-351 na ÚHKT vč. efektu a komplikací terapie.

Číslo	Věk	Diagnóza	Původ AML	Cytogenetika	NGS	Indukce
VL01	60	AML MR	T (larynx)	44,X,-Y,del(4)(q2?2q2?5),idic(5)(q11.2),-7,del(12)(p1?1.2)	TP53 47%	Vyxeos
VL02	43	AML MR	S (MDS)	46,XY	mutace nezachyceny	Vyxeos
VL03	36	AML MR	S (MDS)	45,XX,der(3)t(3;18)(p13;q?),der(5)del(5)(q13.3q33.3)ins(5;18)(q13.3;q?q?),der(6)t(6;22)	TP53 83 %	2x Vyxeos
VL04	59	AML MR	S (MDS)	45,XY,-7	EZH2 36 %, IDH2 25 %	Vyxeos
VL05	63	AML s RUNX1:: RUNX1T1	T (sigmoideum)	46,XY,t(8;21)(q21;q22)	CBL 11 %, KIT 32 % a 7 %	Vyxeos
VL06	39	AML MR	S (MDS), T (B-ALL)	43,XY,del(1)(p?13),-2,der(2)t(2;?)(q?35;?),der(4)t(1;4)(p?;q?26),der(5)t(5;6)(q?11.2;?),der(?6)t(6;21)(p?;q?21)t(6;21)(q?;q?),der(7)t(2;7)(?;?),+der(8)t(8;11)(q?21;q?)-del(9)(q?),der(9)t(4;9)(q?26;q?34),-11,der(11)dup(11)(p15.3p11.2)ins(11;11)(p;q?23),-16,der(17)t(2;17)(q?11.2;p11.2),-18,i(22)(q10)	ASXL1 12 %, DNMT3A 36 %, TP53 1 %	Vyxeos
VL07	59	AML MR	S (MDS)	46,XX,dup(1)(q42.1q21)	DNMT3A 7%	Vyxeos
VL08	64	AML MR	S (MDS), T (seminom)	92,XXY,ider(17)(?)	BCOR 27 %, CUX1 9 %, RUNX1 19 %, SF3B1 42 %, SRSF2 43 %	Vyxeos
VL09	62	AML MR	T (CLL)	45,XX,-7	DNMT3A 19 %, RUNX1 7 %	Vyxeos
VL10	64	AML MR	T (mamma)	46,XX,del(5)(q22q34),der(7)del(7)(p11.2)del(7)(q11.23),del(10)(q21.1),der(12)t(10;12)(q21.1;q?24)	GNB1 31 %, NRAS 23 %	Vyxeos
VL11	47	AML MR	S (MDS)	46,XY	SF3B1 47 %	Vyxeos
VL12	65	AML MR	S (MDS)	46,XY	DDX41 46 % a 11 %, SRSF2 5 %	Vyxeos
VL13	63	AML MR	T (mamma)	45,XX,-7	IDH1, 2x DNMT3A, NOTCH2	Vyxeos

s dysplastickými změnami (AML MR) nebo AML vznikající na podkladě předchozí protinádorové terapie [1,2]. Jelikož studie, které vedly k registraci produktu, byly prováděny u nemocných nad 60 let věku, je v ČR úhrada tohoto preparátu ze zdravotního pojištění omezena na pacienty ve věku vyšším než 60 let [3]. U mladších nemocných je třeba žádat schválení úhrady revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny.

Preparát CPX-351 lze podat v jednom až dvou cyklech indukční chemoterapie v dávce 44 mg daunorubicinu a 100 mg cytarabinu na 1 metr čtvereční tělesného povrchu, podávají se celkem tři dávky v den 1, 3 a 5 chemoterapeutického cyklu. Následný cyklus chemoterapie může být podán, pokud nedochází k progresi choroby, či pokud nebylo předchozí podání spojeno s nepřijatelnou toxicitou. V případě dosa-

žení kompletní remise je možno podat až dva cykly konsolidační chemoterapie v redukováném dávkování 29 mg daunorubicinu a 65 mg cytarabinu na 1 m² tělesného povrchu, kdy se podávají celkem dvě dávky v den 1 a den 3 cyklu konsolidace [4].

Mechanismus účinku CPX-351 vychází z kombinace působení daunorubicinu a cytarabinu podobně jako v dlouhodobě užívaném cyklu chemoterapie označovaném jako 3 + 7. Díky své liposomální enkapsulované formě daunorubicinu a cytarabinu v molárním poměru 1 : 5 má však CPX-351 unikátní farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti, které oba přístupy odlišují. Po intravenózní infuzi je CPX-351 rychle odstraněn z periferní krve a hromadí se v kostní dřeni, kde je přednostně dodáván do leukemických buněk, což vede ke snížení cytotoxicity vůči normálním hema-

topoetickým kmenovým buňkám. Intracelulární akumulace léčiva a jeho vstup do jádra buňky jsou umožněny aktivním transportem intaktních liposomů do cytoplazmatických vakuol prostřednictvím receptorů, specificky jejichž četnost je na povrchu leukemických buněk specificky zvýšena. Tímto způsobem jsou zvýšené koncentrace daunorubicinu a cytarabinu udržovány v synergickém poměru až k cílové buňce [5]. CPX-351 svým mechanismem účinku umožňuje delší expozici leukemických buněk vůči cytostatiku a tím vyšší přísun cytostatik intracelulárně oproti standardnímu režimu 3 + 7. Může tak obejít únikové mechanismy efluxní pumpy v leukemických buňkách a tím překonat *multidrug* rezistenci, často přítomnou u sekundárních AML.

Vyšší účinnost preparátu CPX-351 ve srovnání se standardní chemoterapií 3 + 7 byla testována multicentrickou,

Tab. 1 – pokračování. Základní charakteristiky souboru pacientů léčených CPX-351 na ÚHKT vč. efektu a komplikací terapie.

Číslo	Efekt	Hospitalizace (dny)	Komplikace	Konsolidace	Efekt	Hospitalizace (dny)	Komplikace	HSCT 1. CR	Relaps	Úmrtí	Přežití (měsíce)
VL01	CR MRD-	28	G-sepse, mukositida DÚ	Vyxeos	CR MRD-	5 + 15	G- sepse	NE	ANO	ANO	9,7
VL02	CRi	46	bez komplikací	NE	NE	NE	NE	ANO	NE	NE	25,4
VL03	PR	36 / 24	mukositida DÚ, exantém	NE	NE	NE	NE	ANO	ANO	ANO	14,0
VL04	CR MRD+	26	febrilní neutropenie	Vyxeos	CR MRD-	25	infekce močových cest	NE	ANO	NE	13,7
VL05	rezistence	50	G-sepse, pneumonie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	ANO	2,5
VL06	úmrtí	29	G-sepse, pneumonie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	ANO	1,7
VL07	CR MRD-	50	Candidová sepse	2x Vyxeos	CR MRD-	7.10	febrilní neutropenie	NE	NE	NE	12,2
VL08	CR MRD-	39	bez komplikací	Vyxeos	CR MRD-	27	bez komplikací	ANO	NE	NE	7,9
VL09	CR MRD-	47	neutropenická kolitis	Vyxeos	CR MRD-	26	bez komplikací	ANO	NE	NE	5,3
VL10	rezistence	33	mukositida DÚ	NE	NE	NE	NE	NE	NE	ANO	2,9
VL11	PR	44	streptokoková pneumonie	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3,6
VL12	CR MRD+	29	bez komplikací	Vyxeos	CR MRD-	3	bez komplikací	v plánu	NE	NE	2,1
VL13	probíhá	probíhá	bez komplikací	NE	NE	NE	NE	v plánu	NE	NE	0,8

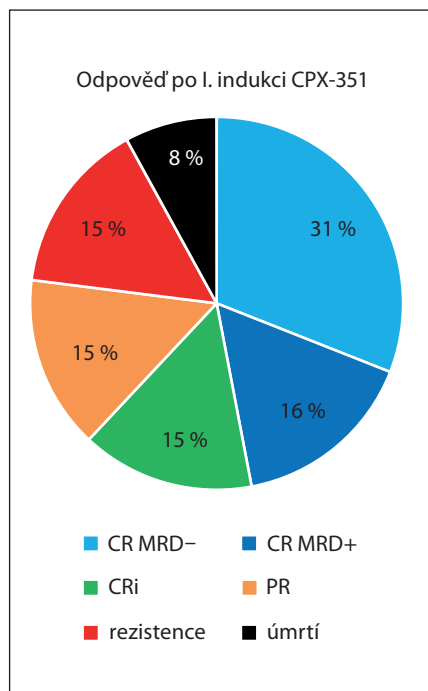
randomizovanou studií fáze 3, do níž bylo zařazeno celkem 309 nemocných ve věku 60–75 let s randomizací 1 : 1. Při mediánu doby sledování 20,1 měsíce bylo prokázáno statisticky významné prodloužení celkového přežití u nemocných léčených CPX-351 – 9,53 měsíce proti 5,95 měsíce. I další sledované parametry favorizovaly terapii CPX-351. Pacienti léčení CPX-351 častěji dosahovali kompletní remise choroby (CR) či kompletní remise s inkompletní reparací (CRi) – 47,7 % proti 33,3 %. Medián trvání remise byl delší – 6,93 měsíce proti 6,11 měsíce a také byl prokázán delší medián přežití bez choroby – 2,53 měsíce proti 1,31 měsíce. Větší procento nemocných léčených CPX-351 (34 vs. 25 %) podstoupilo alogenní transplantaci krvetvorby, přičemž všichni pacienti vstupovali do transplantace v CR nebo CRi. Bezpečnost a spektrum nežádoucích účinků CPX-351 byly srovnatelné se standardní chemoterapií 3 + 7. U obou

režimů byla podobná četnost infekcí. Febrilní neutropenie se jako nejčastější nežádoucí účinek vyskytla u 68 % pacientů léčených CPX351 (v 71 % u nemocných léčených 3 + 7). U nemocných léčených CPX-351 byly častější krvácivé komplikace (74,5 % proti 59,6 %) a – v souladu s mechanismem účinku – byla prodloužena doba do reparace krvetvorby u nemocných, kteří dosáhli CR nebo CRi (35 dnů proti 29 dnům). Časná mortalita (do 60 dnů od diagnózy) byla nižší ve skupině léčení CPX-351 [6].

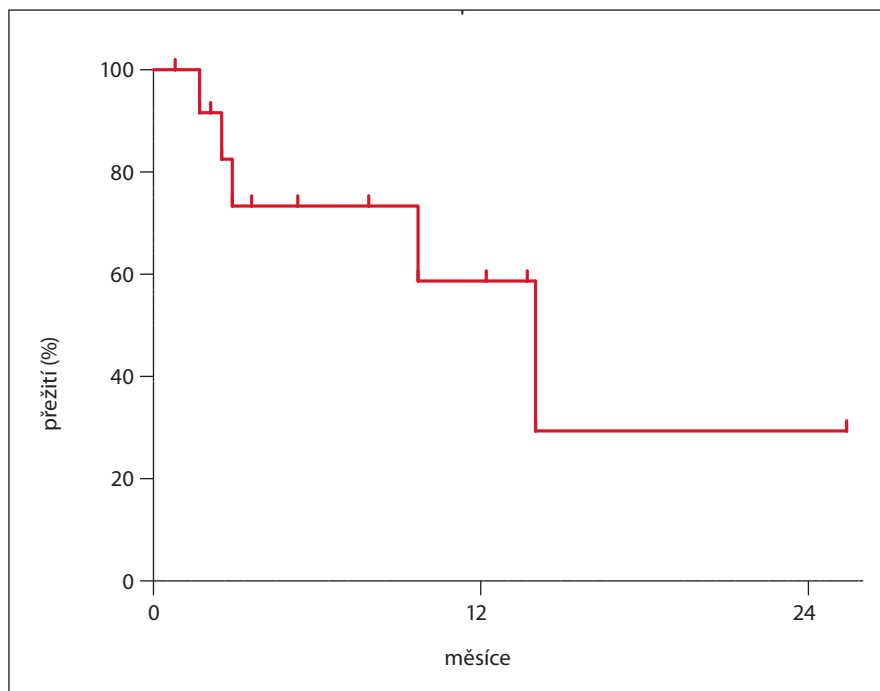
KLINICKÉ ZKUŠENOSTI NA ÚHKT

Na ÚHKT jsme od června roku 2022 pomocí CPX-351 dosud léčili 13 pacientů. Základní charakteristiky léčených pacientů a efekt terapie shrnuje tab. 1. Medián věku léčených pacientů činil 60 let s rozmezím 36–65 let. Sedm pacientů (54%) bylo starších 60 let. Podali jsme celkem 14 indukčních cyklů, z toho jednou

cyklus pro II. indukci, a celkem 7 cyklů konsolidačních, z toho u jedné pacientky dvě konsolidace. U všech nemocných se jednalo o prognosticky velmi nepříznivé AML vzniklé v šesti případech na podkladě předchozího myelodysplastického syndromu (MDS) a v sedmi případech po předchozí protinádorové terapii. Celých 62 % nemocných mělo prognosticky nepříznivý karyotyp se změnami typickými pro MDS nebo změnami komplexními. U 6/12 (50 %) pacientů bylo po I. indukci CPX-351 dosaženo 1. kompletní remise (1. CR), u dalšího pacienta bylo dosaženo kompletní remise s neúplnou reparací krvetvorby (CRi) a u dalších dvou pacientů bylo dosaženo parciální remise (PR) ve smyslu doporučení European LeukemiaNet (ELN) z roku 2022. Jeden z těchto pacientů byl léčen druhou indukci, u druhého nebylo možné druhou takto intenzivní indukci podat z důvodu neuspokojivého klinického stavu po těžké infekční komplikaci. Pouze dva



Graf 1. Graf znázorňuje procentuální podíl jednotlivých typů odpovědí po I. indukci CPX-351 u pacientů dosud léčených na ÚHKT.



Graf 2. Kaplan-Meierova křivka celkového přežití nemocných dosud léčených pomocí CPX-351 na ÚHKT. Medián celkového přežití vzhledem ke krátké době sledování dosud nelze hodnotit.

pacienti byli na indukci CPX-351 zcela refrakterní a dále pokračovali v terapii azacitidin + venetoclax s časným úmrtím. Jeden pacient v průběhu indukční terapie bohužel zemřel po dosažení clearance blastů v kostní dřeni na infekční komplikaci. U poslední pacientky indukční terapie zatím probíhá (v den 21 bylo dosaženo aplázie bez zmnožení blastů v kostní dřeni [KD]). Procentuální souhrn odpovědí po jedné indukci (obr. 1). Po indukčních a konsolidačních cyklech dosáhlo 1. CR celkem osm (67 %) pacientů. Pět nemocných (42 %) dosáhlo negativy měřitelné reziduální nemoci (MRD) hodnocené průtokovou cytometrií. Čtyři pacienti postoupili alogenní transplantaci krvetvorby (aloSCT), u dalších dvou je transplantace indikována. Relaps po dosažení I. indukce jsme zaznamenali u třech pacientů, z toho jedenkrát po aloSCT. Dosud v celém souboru žije 8 ze 13 pacientů. Křivka přežití viz (obr. 2). Nejčastějšími komplikacemi indukční léčby CPX-351 jsou infekční komplikace, pramenící zejména z poškození sliznice horního či dolního gastrointesti-

nálního traktu (orální mukositida a enterokolitida), infekční komplikace jsme zaznamenali u šesti (46 %) pacientů. Další poměrně častou, ale uspokojivě zvládnutelnou komplikací je rozvoj makulopapulozního exantému typického pro toxicitu cytosinarabinosidu. Objevuje se většinou v lokalizovaných formách, ale může být i generalizovaný. Konsolidační terapie CPX-351 proběhly vždy bez závažnějších komplikací.

KAZUISTIKA PRVNÍ

První kazuistika popisuje případ muže, v době diagnózy AML 65letého, který se do péče ÚHKT dostal v roce 2022 pro záchyt lehké normocytární anémie. Stav byl na ÚHKT uzavřen jako myelodysplastický syndrom s nízkým počtem blastů (MDS-LB) dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) 2022. Jelikož byl pacient léčen již v roce 2007 pro seminom varlete resekci s adjuvantní radioterapií, usuzovalo se na postterapeutický původ myeloidní malignity. Cytogenetické vyšetření prokázalo normální karyotyp; molekulárně-genetické vy-

šetření panelu myeloidních mutací metodou sekvenace nové generace (NGS) odhalilo mutace v genech *CUX1* (s variantní alelickou frekvencí (VAF) 19 %), *SF3B1* 40 % a *SRSF2* 39 %. Celkové prognostické skóre IPPS-R dosáhlo hodnoty 2,5, tedy nízké rizikové prognostické kategorie. Z tohoto důvodu a z důvodu nezávislosti na transfuzích nebylo přistoupeno ke specifické terapii a nemocný byl pouze ambulantně dispenzarizován.

V listopadu 2023 došlo u pacienta k prohloubení anémie a byla zvažována terapie erythropoetinem. Avšak poměrně rychle došlo k další progresi, kdy 19. 1. 2024 byla vyšetřením aspirátu kostní dřene již zjištěna progresie do akutní myeloidní leukemie s 33 % fenotypově velmi nezralých a nediferencovaných blastů. Morfologicky se jednalo o akutní myeloidní leukemii s minimální diferenciací, AML M0 dle FAB klasifikace. Cytogeneticky byly prokázány dva klony, majoritní klon (14 mitóz) s normální cytogenetikou a minoritní klon (6 mitóz) s tetraploidií a derivací 17. chromozomu. NGS posléze prokázalo klonální vývoj

s nově vzniklými mutacemi v genech *BCOR* (VAF 27 %) a *RUNX1* (19 %), současně zůstaly přítomny mutace v genech *CUX1* (9 %), *SF3B1* (42 %) a *SRSF2* (43 %). Podle klasifikace WHO 2022 byla diagnóza uzavřena jako akutní myeloidní leukemie s dysplastickými rysy, dle původu pak jako sekundární leukemie po předchozím MDS a *therapy related* po předchozí radioterapii. Dle prognostické stratifikace podle ELN 2022 byla choroba hodnocena jako prognosticky nepříznivá (*adverse risk*). Přes vyšší věk, 65 let, byl pacient ve velmi dobrém výkonnostním stavu s minimálními interními komorbiditami, diabetem II. typu kompenzovaném na monoterapii linagliptinem a hyperlipidemií na terapii statinem. Z tohoto důvodu byla zvolena intenzivní chemoterapie CPX-351. Současně vzhledem k věku nemocného nebylo nutné žádat úhradu zdravotní pojišťovnou, neboť nemocný splňoval indikační i úhradová kritéria.

První indukční cyklus CPX-351 byl zahájen již týden po diagnóze 26. 1. 2024. Chemoterapie byla podána ve standardním dávkování pro indukční cyklus – 44 mg daunorubicinu a 100 mg cytarabinu na 1 m² tělesného povrchu, se stropovou dávkou 88 mg daunorubicinu a 200 mg cytarabinu (2 ampule léku) na jednu dávku. Byly podány celkem tři dávky ve dnech 1, 3 a 5 podle dávkovacího schématu pro indukční cyklus CPX-351. Podání chemoterapie bylo následováno rozvojem mírné cytarabinové toxicity se subfebriliemi, elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a rozvojem celotělového exantému typického pro cytarabinový syndrom. Období pancytopenie po chemoterapii nebylo komplikováno žádnou infekční ani krvácivou komplikací, potřeba transfuzí erytrocytů a trombocytů byla srovnatelná se standardní indukcí 3 + 7. Kontrolní aspirace kostní dřeně v den 21 (v den 14 aspiraci kostní dřeně po CPX-351 vzhledem k mechanismu jeho účinku neprovádíme) prokázala přítomnost 12 % blastických elementů morfologicky a 8 % LAIP (*leukemia associated immunophenotype*) dle

průtokové cytometrie, tedy pokles nádorové nálože na zhruba třetinové hodnoty proti diagnóze. V den 28 bylo dle morfologie přítomno 7 % blastů, s LAIP 3 % a v den 35, při jasné reparaci leukocytů a neutrofilních granulocytů v periferní krvi, prokázala morfologie reparační nález v kostní dřeni s 10 % blastů bez záchytu LAIP-pozitivních blastů dle průtokové cytometrie. Reparační krevetvorby byla jistě protražovaná proti standardní indukci 3+7, nemocného jsme dimitovali do ambulantní péče v den 40 cyklu. V den 50 bylo dosaženo reparační v neutrofilech (> 1,0×10⁹/l) i trombocytech (> 100×10⁹/l), současně v aspirátu kostní dřeni nebyly zmnožené blastické buňky a zůstal negativní LAIP. Pacient tedy dosáhl 1. CR a byl vzhledem k dobrému stavu výkonnosti a rizikovitosti své choroby indikován k provedení aloSCT.

V mezidobí byla nemocnému od 19. 3. 2024 podána ještě jedna konsolidační terapie CPX-351, a to ve standardním dávkování pro konsolidační cyklus, tedy 29 mg daunorubicinu a 65 mg cytarabinu na 1 m² tělesného povrchu pacienta, celkem dvě dávky v den 1 a den 3 cyklu. Konsolidaci zvládl pacient zcela bez komplikací, cytarabinová toxicita se neprojevila. Hospitalizace trvala 27 dnů a byla spíše observačního charakteru přes období aplázie.

Při zahájení přípravného režimu před aloSCT trvala 1. CR s negativním LAIP (chyběl senzitivnější marker pro sledování MRD). Pacientovi byl podán přípravný protokol redukováné intenzity (RIC) s fludarabinem a melfalanem a dne 24. 5. 2024 (tedy 4 měsíce od diagnózy progresu do AML) byly převedeny periferní kmenové buňky od nepříbuzného, 9/10 shodného, dárce s neshodou na HLA-B. Jako profylaxe reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) byla zvolena kombinace potransplantačního cyklofosfamidu, cyklosporinu a mykofenolátu. Aplázie byla komplikována mukositidou dutiny ústní 2. stupně a infekcí měkkých tkání v oblasti zavedeného centrálního žilního katetru. *Engraftment* pro

granulocyty byl dosažen v den +21. Přihojení trombocytů bylo dosaženo v den +27. Již předtím, v den +24 bylo možno nemocného dimitovat do ambulantní péče. V době psaní tohoto článku v den +111 zůstává pacient v kompletní remisi leukemie s normálními hodnotami leukocytů, mírnou anémií a trombocytopenií na vrub horší funkce štěpu a bez projevů GVHD.

KAZUISTIKA DRUHÁ

Druhým kazuistickým případem je 62letá žena, které byla již v roce 2016 diagnostikována chronická lymfocytární leukemie (CLL) s cytogenetickým profilem trizomie 12 a translokace t(14;18). Iniciálně se jednalo o klinické stádium I (Binet A). Pacientka byla ambulantně dispenzarizována na spádovém hematologickém pracovišti až do konce roku 2019, kdy došlo k progresi choroby do stádia III (Binet C) a nemocná byla předána do péče ÚHKT. Na našem pracovišti byla diagnóza upřesněna jako CLL, stádium III dle Rai, C dle Binet, leukocyty 176×10⁹/l, hemoglobin 97 g/l, trombocyty v normě, trizomie 12 + t(14;18), ostatní sledované genetické změny negativní, IgVH mutovaný, *TP53* nemutovaný. Po 6 cyklech chemoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) bylo dosaženo kompletní morfologické remise dle CT a kompletní molekulární remise v kostní dřeni.

Dne 9. 4. 2024 byla u nemocné při pravidelné ambulantní kontrole nově zjištěna výrazná pancytopenie s klinickou suspekci na rozvoj myelodysplastického syndromu. Provedená aspirace kostní dřeně však již prokázala akutní myeloidní leukemii s přítomností 22 % blastických elementů. Doplněné molekulárně-genetické vyšetření neprokázalo přítomnost *FLT3*-ITD ani mutace v genu pro nukleosomin 1 (*NPM1*), v karyotypu byla zjištěna monozomie chromozomu 7. S odstupem získané výsledky NGS doplnily molekulárně-genetický obraz choroby o přítomnost mutací v genech *DNMT3A* (VAF 19 %) a *RUNX1* (7 %). Diagnóza byla uzavřena jako akutní myeloidní leuke-

mie s dysplastickými rysy, postterapeutická pro předchozí protinádorové chemoterapii, nepříznivého prognostického rizika dle ELN 2022. Pacientka mimo anamnestickou primární arteriální hypertenzi bez aktuální terapie neměla žádné dokumentované interní komorbidity a byla indikována k intenzivní terapii CPX-351. Vzhledem ke splnění úhradových kritérií opět nebylo nutné žádat schválení zdravotní pojišťovnou.

Do deseti dnů od diagnózy, 17. 4. 2024, byla zahájena indukce CPX-351 ve standardním, výše popsaném dávkování. Podání chemoterapie nebylo kromě intenzivnější nauzey provázeno žádnou bezprostřední toxicitou. Období aplázie krvetvorby bylo komplikováno febrilní neutropenií při neutropenické enterokolitidě a následně renální insuficiencí při terapii vankomycinem. Vše následně s úpravou *ad integrum*. Aspirace kostní dřeně v den 21 prokázala aplázii s vymizením nádorové populace. Při protrahované pancytopenii byla aspirace opakována až v den 35 s průkazem trvající aplázie, bez zmnožení blastů. Pacientka byla dimitována 48. den cyklu. V den 52 cyklu bylo dosaženo 1. CR se zreparovanou krvetvorbou a negativitou MRD dle průtokové cytometrie.

Vzhledem k velmi dobrému klinickému stavu a rizikovosti základní choroby byla pacientka indikována k aloSCT. V mezidobí se zajištěním jednou konsolidací CPX-351, kterou zvládla zcela nekomplikovaně s dimisí po 27 dnech hospitalizace.

Recentně byla nemocná přijata k transplantačnímu pobytu, absolvovala nemyeloablativní přípravný režim s fludarabinem, melfalanem a potransplatančním cyklofosfamidem a dne 5. 9. 2024 jí byly převedeny periferní progenitorové buňky od shodného nepříbuzného dárce.

DISKUZE

Sekundární AML (vznikající na podkladě předchozí hematologické malignity či na podkladě předchozí protinádorové terapie) představuje i v dnešní době vý-

znamný terapeutický problém a její terapie dosahuje významně horších výsledků ve srovnání s léčbou de novo vzniklé AML. Léčba sAML, zejména u pacientů starších 60 let, by měla být co nejvíce individualizována a přizpůsobena konkrétnímu pacientovi s ohledem na věk, výkonnostní stav, komorbidity a jeho preference. Nejeftektivnějšími a potenciálně kurativními terapeutickými možnostmi jsou v dnešní době léčba CPX-351, terapie protokolem 3 + 7 anebo využití kombinace venetoclaxu s hypometylačními látkami, v našich podmínkách nejčastěji s azacitidinem. Současně je nutné zmínit, že kurativní potenciál u všech výše zmíněných léčebných možností je spojen s provedením aloSCT v kompletní remisi onemocnění. Terapie sAML bez následné transplantace má vždy významně horší výsledky. Ošetřující lékař tedy stojí před volbou, kterou z výše uvedených terapeutických modalit zvolit tak, aby jím vybraná terapie byla dostatečně efektivní ve smyslu dosažení kompletní remise či odpovědi choroby dostatečné pro provedení aloSCT a současně dostatečně bezpečná, neboť toxicita léčby může znemožnit provedení aloSCT či pokračování v další terapii. Jednoznačnou odpověď na to, který z výše zmíněných režimů zvolit, současná literatura nenabízí, neboť chybějí prospektivní komparativní studie nebo výsledky z reálné praxe, porovnávací efekt dvou či všech tří léčebných přístupů [7].

Vyšší účinnost terapie CPX-351 ve srovnání s režimem 3 + 7 u pacientů starších 60 let prokázala registrační studie podrobněji zmíněná v úvodu tohoto sdělení [6], dlouhodobé sledování pacientů zařazených do této studie prokázalo vyšší šanci 5letého přežití nemocných léčených CPX351 (18 %) ve srovnání s nemocnými léčenými protokolem 3 + 7 (8 %) [6]. I při srovnatelné míře dosažení kompletní remise umožňuje nižší toxicita CPX-351 častější provedení aloSCT, a tím přístup pacientů k terapii, která je u sAML potenciálně kurativní [8,9]. Zkušenosti ze zahraničních center ukazují efektivitu této tera-

pie i u pacientů mladších 60 let [10,11]. Efektivita CPX-351 u pacientů s cytogeneticky definovanou AML-MR je srovnatelná také s vysoce efektivními režimy typu FLAG-IDA a u nemocných s mutacemi spojenými s myelodysplazií vykazuje lepší celkové přežití [12].

Retrospektivní srovnání CPX-351 a venetoclaxu s azacitidinem v terapii nově diagnostikované AML u starších pacientů neprokázalo rozdíly v celkovém přežití mezi oběma skupinami. Medián OS u CPX351 činil 13 měsíců, zatímco u ven/aza 11 měsíců. Při srovnatelné incidenci časně mortality bylo u CPX-351 pozorováno více infekcí a delší čas hospitalizace [13]. Jednalo se však o neselektovanou skupinu pacientů bez cytogenetické či molekulárně genetické diferenciaci. Multicentrická retrospektivní studie srovnávající terapii CPX-351 proti kombinaci ven/aza u nově diagnostikované AML prokázala delší OS v celé sledované kohortě pacientů léčených CPX-351. V rámci subanalýz prokázala delší OS při terapii CPX-351 také ve věkové skupině 60–75 let a u nemocných s mutací *TP53*. Nebyl prokázán rozdíl v dosažení CR mezi oběma terapiemi. Delší celkové přežití bylo dáno zřejmě tím, že v kohortě pacientů léčených CPX-351 bylo výrazně více pacientů schopno podstoupit alogenní transplantaci [14].

Bez znalosti výsledků prospektivních komparativních studií tedy nelze jednoznačně rozhodnout, který z uvedených léčebných postupů v indukční terapii pacientů se sekundární AML zvolit. Pokud bychom se měli řídit aktuálně platnými doporučenými postupy dle ELN [2], byl by CPX-351 indikován v intenzivní léčbě dospělých pacientů s AML vzniklou na podkladě předchozí hematologické malignity či na podkladě předchozí protinádorové terapie. U starších nemocných, kde bychom rozhodovali mezi CPX-351 a kombinací ven/aza, by použití CPX-351 přicházelo v úvahu spíše u nemocných v dobrém výkonnostním stavu bez závažných komorbidit a současně s komplexními změnami karyotypu či mutací *TP53*.

ZÁVĚR

Terapie CPX-351 představuje dle našich zkušeností poměrně efektivní možnost léčby vysoce rizikových AML vzniklých na podkladě předchozí hematologické malignity či předchozí terapie jiného nádorového onemocnění. Výsledky léčby těchto typů AML standardní chemoterapií jsou dlouhodobě neuspokojivé. Toxicita léčby dle našich zkušeností a dle klinických studií není významně vyšší proti standardní chemoterapii 3 + 7 a zejména konsolidační cykly jsou natolik dobře tolerovány, že lze uvažovat o jejich podávání v ambulantním režimu. Jistou nevýhodou představuje omezení úhrady pro skupinu pacientů nad 60 let.

Literatura

1. Vyxeos liposomal : EPAR - Product Information, Vyxeos liposomal (previously known as Vyxeos) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyxeos-liposomal>
2. 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.
3. SÚKL, Vyxeos liposomal, ceny a úhrady. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238215
4. SÚKL, Vyxeos liposomal, doprovodné texty, souhrn údajů o přípravku. https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0238215
5. Brunetti C, Anelli L, Zagaria A, Specchia G, Albano F. CPX-351 in acute myeloid leukemia: can a new formulation maximize the efficacy of old compounds? *Expert Rev Hematol*. 2017;10(10):853–862.
6. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e481–e491.
7. Marconi G, Rondoni M, Zannetti BA, et al. Novel insights and therapeutic approaches in secondary AML. *Front Oncol*. 2024;14:1400461.
8. Uy GL, Newell LF, Lin TL, et al. Transplant outcomes after CPX-351 vs 7 + 3 in older adults with newly diagnosed high-risk and/or secondary AML. *Blood Adv*. 2022;6(17):4989–4993.
9. Guolo F, Fianchi L, Minetto P, et al. CPX-351 treatment in secondary acute myeloblastic leukemia is effective and improves the feasibility of allogeneic stem cell transplantation: results of the Italian compassionate use program. *Blood Cancer J*. 2020;10(10):96.
10. Rautenberg C, Stölzel F, Röllig C, et al. Real-world experience of CPX-351 as first-line treatment for patients with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2021;11(10):164.
11. Garibaldi B, Franciosa M, Pilo F, et al. P535: Updates from Italian multicenter real-life experience on CPX-351 therapy in young patients (<60 years old). *HemaSphere*. 2022;6:434–435.
12. Othman J, Wilhelm-Benartzi C, Dillon R, et al. A randomized comparison of CPX-351 and FLAG-Ida in adverse karyotype AML and high-risk MDS: the UK NCRI AML19 trial. *Blood Adv*. 2023;7(16):4539–4549.
13. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, et al. Real-world effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(13):3997–4005.
14. Grenet J, Jain AG, Burkart M, et al. Comparing outcomes between liposomal daunorubicin/cytarabine (CPX-351) and HMA+venetoclax as frontline therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(Suppl 1): 32.

PROHLÁŠENÍ O KONFLIKTU ZÁJMŮ

Práce byla podpořena společností Swixx BioPharma.

Další podpora autora v uplynulých 24 měsících: Přednášková a publikační činnost: AbbVie, Astellas, Pfizer, Servier, Swixx

Podpora účasti na odborných akcích: Pfizer, Servier, Swixx

Konzultační činnost: Astellas, Swixx

Doručeno do redakce dne: 15. 9. 2024.

Přijato po recenzi dne: 29. 10. 2024.

MUDr. Jan Válka, Ph.D.

ÚHKT Praha

U Nemocnice 1

12800 Praha 2

e-mail: Jan.Valka@uhkt.cz