

# Charakteristika a výsledky léčby mladších nemocných s akutní myeloidní leukemií pod 60 let: Analýza reálných dat z české databáze DATOOL-AML

Semerád L.<sup>1</sup>, Šustková Z.<sup>1</sup>, Cetkovský P.<sup>2</sup>, Jindra P.<sup>7</sup>, Kořístek Z.<sup>6</sup>, Novák J.<sup>4</sup>, Szotkowski T.<sup>5</sup>, Ráčil Z.<sup>2</sup>, Vydra J.<sup>2</sup>, Weinbergerová B.<sup>1</sup>, Žák P.<sup>3</sup>, Mayer J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno

<sup>2</sup> Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

<sup>3</sup> IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Interní hematologická klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK

<sup>5</sup> Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

<sup>6</sup> Klinika hematoonkologie FN Ostrava

<sup>7</sup> Hemato-onkologické oddělení FN Plzeň

*Transfuzní Hematol Dnes. 2020;26(3):212-225*

## SOUHRN

Cílem této práce je retrospektivní analýza reálných klinických dat nemocných s akutní myeloidní leukemií (AML) ve věku 18–60 let, kteří byli za uplynulých 13 let diagnostikováni a léčeni v některém ze šesti hemato-onkologických center v České republice, která v tomto období spolupracovala v rámci skupiny *CELL*. Data z těchto center byla porovnána s výsledky přežití nemocných léčených v klinických studiích a oproti datům z renomovaných zahraničních pracovišť. Jako zdroj dat pro analýzu byla použita databáze DATOOL-AML. V období 2007–2018 bylo v centrech skupiny *CELL* diagnostikováno celkem 940 nemocných ve věku 18–60 let s novou AML. U 66 % nemocných bylo možné na základě cytogenetického a molekulárně genetického vyšetření určit některý ze známých geneticky definovaných prognostických markerů. Intenzivní léčebný přístup byl zahájen u 93,6 % nemocných (N = 788), z nichž u 93,4 % (N = 736) nemocných byla jako první terapie podána indukční chemoterapie v režimu „3+7“. Kompletní remise onemocnění po ukončení indukční léčby bylo dosaženo u 72 % nemocných. Riziko časného úmrtí v průběhu indukční chemoterapie byla 4 %. Alogenní transplantace krvetvorby (HSCT) byla v první kompletní remisi provedena u 53,8 % nemocných ve středním-I riziku, 57,3 % nemocných ve středním-II riziku a 49,3 % nemocných ve vysokém riziku. Provedení alogenní HSCT v první kompletní remisi vedlo k významnému prodloužení celkového přežití nemocných s normálním karyotypem a zároveň *FLT3-ITD+/NPM1-*, stejně jako nemocných se středně rizikovými a komplexními změnami karyotypu. Medián přežití všech nemocných v našem souboru byl 26,5 měsíce, 5 let od zjištění diagnózy se dožilo 39,2 % nemocných. Výsledky péče o mladší nemocné s AML v českých hemato-onkologických centrech korespondují s výsledky léčby dosahovanými ve velkých klinických studiích i na renomovaných zahraničních pracovištích, k čemuž podle názoru autorů při vědomí všech limitací tohoto srovnání přispívá centralizace péče o tyto nemocné do center vysoce specializované péče v České republice.

## KLÍČOVÁ SLOVA

AML – mladší nemocní – databáze – registr – běžná klinická praxe – klinické studie – centralizace péče – centrový efekt

**SUMMARY**

**Semerád L., Šustková Z., Cetkovský P., Jindra P., Kořístek Z., Novák J., Szotkowski T., Ráčil Z., Vydra J., Weinbergerová B., Žák P., Mayer J.**

**Characteristics and results of treatment of younger patients less than 60 years old with AML: analysis of real data from the Czech DATOOL-AML database**

The aim of this work was to analyse retrospectively real clinical data from AML patients aged 18-60 years diagnosed and treated over the past 13 years in one of the six haemato-oncology centres in the Czech Republic that form the collaborative *CELL* group. Data from these centres was compared with the survival results of patients treated in clinical trials and data from renowned institutions abroad. The DATOOL-AML database was used as a source of this data. A total of 940 patients aged 18-60 years were diagnosed and treated for de novo AML in the *CELL* group centres between 2007 and 2018. Based on cytogenetic and molecular genetic results, it was possible to determine some type of known genetically defined prognostic marker in 66% of patients. An intensive therapeutic approach was initiated in 93.6% of patients (N=788), of which 93.4% (N=736) received the "3+7" induction regimen as first line therapy. Complete remission after induction therapy was achieved in 72% of patients. The risk of early death during induction chemotherapy was 4%. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed in first remission in 53.8% with intermediate-I risk; 57.3% of patients with intermediate-II risk and 49.3% of patients with high risk. Allogeneic HSCT in first complete remission led to significant prolongation of overall survival in patients with normal karyotype and concurrent *FLT3-ITD+/NPM1-*, as well as in patients with intermediate risk and complex karyotype. The median survival of all patients in our sample was 26.5 months and 39.2% were alive five years from diagnosis. The results of care for younger AML patients in Czech haemato-oncology centres correspond to those of large clinical trials as well as renowned international institutions. It is the authors' view that despite all the limitations of such a comparison this is to a certain extent due to centralisation of such type of care in the Czech Republic in highly specialised centres.

**KEYWORDS**

AML – younger patients – database – register – standard clinical practice – clinical study – centralised care – centre effect

**ÚVOD**

Akutní myeloidní leukemie (AML) patří mezi onkologická onemocnění s velmi závažnou prognózou. Základ kurativní léčby AML tvoří již od sedmdesátých let 20. století podání několika cyklů agresivní cytostatické chemoterapie a u nemocných s vysokým rizikem relapsu provedení alogenní transplantace krvetvorby [1, 2]. Kurativní léčba je spojena s rizikem úmrtí v důsledku toxicity na straně jedné a rizikem relapsu onemocnění z důvodu nedostatečné efektivity na straně druhé. Profylaktické podávání posakonazolu v průběhu indukční chemoterapie a vysoce účinná antibiotická léčba umožnily snížení rizika časného úmrtí v důsledku toxicity kurativní léčby z 16–18 % v devadesátých letech 20. století na 3–4 % v letech 2006–2009 [3]. Avšak i tak se pěti let od stanovení diagnózy dožívá pouze 40–50 % kurativně léčených nemocných [4]. Problémem zůstává závažná prognóza nemocných s relabovaným, případně primárně refrakterním onemocněním a úmrtí v důsledku komplikací spojených s alogenní transplantací krvetvorby (HSCT) [5].

V nedávné době byly v Evropské unii registrovány dva nové přípravky cílené léčby určené pro intenzivní léčbu mladších nemocných s *de novo* AML. Jedná se o midostaurin a gemtuzumab ozogamicin, které je možno kombinovat se standardní cytostatickou léčbou a které

umožňují dosáhnout lepšího přežití některým skupinám nemocných s AML [7, 8, 9]. Efektivita a bezpečnost obou těchto léčivých přípravků byla před uvedením do klinické praxe prokázána v klinických studiích. Výsledky klinických studií však mohou být zkresleny faktory, mezi které patří omezení pro zařazení nemocných do studie a tzv. centrový efekt. Účinnost nových léčivých přípravků v běžné klinické praxi tak nemusí odpovídat účinnosti dosahované v klinických studiích.

Ve vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky je v rámci klinických studií léčeno cca 25 % dospělých nemocných s AML [10]. Nemocní s AML zařazení do klinických studií jsou v průměru mladší, mají lepší ECOG skóre, méně komorbidit a méně zastoupený sekundární typ onemocnění oproti nemocným, se kterými se setkáváme v běžné klinické praxi [11]. Bylo prokázáno, že přežití nemocných s AML, kterým nebyla účast v klinické studii nabídnuta a byli léčeni standardní kurativní léčbou mimo studii, je horší oproti nemocným, kteří v rámci stejného pracoviště léčeni v klinické studii byli. Naproti tomu nemocní, kterým účast v klinické studii nabídnuta byla, ale účast odmítli, vykazují podobné výsledky jako nemocní léčení ve studii [12]. Klinické studie, především fáze I a II, jsou navíc prováděny ve vysoce specializovaných univerzitních centrech,

kteří mají zkušenosti s léčbou desítek leukemických nemocných ročně. Je prokázáno, že centralizace léčby nemocných s AML na vysoce specializovaná pracoviště hematologické péče s velkým ročním obrátem nemocných je spojena s nižším rizikem časného úmrtí v průběhu intenzivní chemoterapie [13, 14], vyšší pravděpodobností dosažení kompletní remise onemocnění [15] a nižší úmrtností v průběhu alogenní HSCT [16–18].

Zkreslení výsledků klinických studií je možné korigovat analýzou reálných dat z databází a národních registrů nemocných s AML [19]. Ve světě je největším registrem nemocných s maligními chorobami americký registr SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results registry), který vznikl v roce 1973 a který v současné době pokrývá 34,6 % populace Spojených států amerických [20]. Registr SEER obsahuje kromě základních epidemiologických dat také podrobné informace o podané léčbě a přežití nemocných. V Evropě se vyznačují vysokou kvalitou i rozsahem dat švédský a dánský registr akutních leukemií, které fungují od roku 1997 [21], respektive od roku 2000 [22]. Dalším dobrým příkladem jsou registry hematologických malignit v Nizozemsku [23] a anglický Národní onkologický registr, jehož počátky zasahují až do roku 1971 [24]. Všechny tyto registry obsahují podrobné informace o podané léčbě, komplikacích a sledují přežití nemocných. V České republice (ČR) poskytuje elementární data o epidemiologii a přežití nemocných český Národní onkologický registr (NOR) s povinným hlášením všech případů maligních onemocnění diagnostikovaných na území ČR [25]. Na rozdíl od výše uvedených zahraničních registrů však český NOR neumožňuje provádět detailní analýzy dat týkajících se hematologických malignit, a to z toho důvodu, že neobsahuje informace o cytogenetických a molekulárně genetických abnormalitách a informace o přesném typu podané chemoterapie.

Stále sílí potřeba dostupnosti kvalitních dat z běžné klinické praxe v České republice vyústila v roce 2007 k vytvoření databáze DATOOL-AML (Database of Acute Leukemia Tool), obsahující detailní informace o přesném typu AML, rizikové skupině, podané léčbě, komplikacích a o přežití nemocných s AML léčených na českých hemato-onkologických pracovištích univerzitního typu. Všechna tato pracoviště spolupracují v rámci České leukemické skupiny pro život – skupiny CELL (the Czech Leukemia Study Group for Life) [26]. Vzhledem k centralizaci péče o mladší nemocné s AML do těchto center vysoce specializované péče v ČR dosáhla databáze DATOOL-AML celonárodního charakteru.

Cílem naší práce je retrospektivní analýza reálných epidemiologických, genetických a klinických charakteristik nemocných s AML ve věku 18–60 let, kteří byli

intenzivně léčeni v letech 2007–2019 v hematologických centrech spolupracujících v rámci České leukemické skupiny pro život (CELL) a kteří byli zadáni do databáze DATOOL-AML. Data z běžné klinické praxe byla následně porovnána s výsledky přežití nemocných léčených výhradně v rámci klinických studií a dále s reálnými výsledky přežití nemocných v jiných vyspělých zemích. Na základě těchto informací byl poté s vědomím všech limitací hodnocen vliv organizace hemato-onkologické péče v České republice na výsledky léčby mladších nemocných s AML.

## METODY

### Pacienti

Do analýzy byli zařazeni všichni pacienti ve věku 18–60 let s nově zjištěnou AML, kteří byli diagnostikováni v období od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2018 v některém ze šesti hematologických center v České republice spolupracujících v tomto období v rámci skupiny CELL. Data pro analýzu byla získána z databáze DATOOL-AML. Diagnóza AML byla u jednotlivých nemocných stanovena lokálně na základě vyšetření kostní dřeně, případně periferní krve, tak jak vyžaduje definice Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 2008 [27].

### Vstupní vyšetření a stanovení rizika AML

U všech nemocných byl vstupně vyšetřen imunofenotyp a stanoven karyotyp leukemických buněk. Vyšetření molekulárně genetických markerů nebylo mezi jednotlivými centry standardizováno a probíhalo podle zvyklostí daného centra. Ve sledovaném období byl u většiny nemocných v době diagnózy znám mutační stav genu *FLT3-ITD* a *NPM1*, který byl brán v potaz při stanovení rizika onemocnění, a byl použit v analýzách přežití. Kromě těchto dvou genů byl nepravidelně u nemocných vyšetřován mutační stav celé řady dalších genů; některé z těchto genů jsou uvedeny ve výsledcích, nejsou však použity pro analýzu přežití nemocných. Informace o alelickém poměru mutace *FLT3-ITD* nebyla ve většině případů dostupná a taktéž není v analýze zohledněna. Riziko onemocnění bylo stanoveno jednak na základě čistě cytogenetické klasifikace MRC z roku 1998 [6] a dále na základě doporučení Evropské leukemické sítě (European LeukemiaNet, ELN) z roku 2010 [28], která byla použita jako nosná prognostická klasifikace pro analýzy přežití jednotlivých skupin nemocných. Vzhledem ke sledovanému období není v analýze uváděna pozdější klasifikace ELN z roku 2017 [29], která bere v potaz alelický poměr mutace *FLT3-ITD* a mutační stav genů *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53*, který ve většině případů není znám.

Tab. 1 Základní charakteristika souboru

		<b>Celkem N = 940 N (%)</b>	<b>Věk 18–49 let N = 489 N (%)</b>	<b>Věk 50–60 let N = 451 N (%)</b>	<b>P-hodnota</b>
<b>Pohlaví</b>	muži	482 (51,3)	250 (51,1)	232 (51,4)	0,948
	ženy	458 (48,7)	239 (48,9)	219 (48,6)	
<b>ECOG skóre</b>	0	274 (29,1)	163 (33,3)	111 (24,6)	<b>0,0040</b>
	1	496 (52,8)	248 (50,7)	248 (55,0)	0,1918
	2	98 (10,4)	43 (8,8)	55 (12,2)	0,1087
	3	34 (3,6)	14 (2,9)	20 (4,4)	0,2231
	4	5 (0,5)	2 (0,4)	3 (0,7)	0,6752
	N/A	33 (3,5)	19 (3,9)	14 (3,1)	–
<b>Typ</b>	<i>de novo</i> AML	726 (77,2)	408 (83,4)	318 (70,5)	<b>0,0001</b>
	sekundární AML	114 (12,1)	36 (7,4)	78 (17,3)	<b>0,0001</b>
	<i>therapy-related</i> AML	75 (8,0)	33 (6,7)	42 (9,3)	0,1506
	N/A	25 (2,7)	12 (2,5)	13 (2,9)	–
<b>Extramedulární postižení</b>	jakákoliv lokalizace	107 (11,4)	64 (13,1)	43 (9,5)	0,0997
	infiltrace CNS	16 (1,7)	9 (1,8)	7 (1,6)	0,8043
<b>WHO klasifikace 2008</b>	AML s rekurentní genetickou abnormalitou	406 (43,2)	231 (47,2)	175 (38,8)	<b>0,0102</b>
	AML <i>not otherwise specified</i>	252 (26,8)	138 (28,2)	114 (25,3)	0,3381
	AML s myelodysplazií	165 (17,6)	61 (12,5)	104 (23,1)	<b>0,0001</b>
	<i>therapy-related</i> AML	75 (8,0)	33 (6,7)	42 (9,3)	0,1506
	myeloidní sarkom	8 (0,9)	6 (1,2)	2 (0,4)	0,2902
	N/A	34 (3,6)	20 (4,1)	14 (0,3)	–
<b>FAB klasifikace</b>	M0	29 (3,1)	14 (2,9)	15 (3,3)	0,7095
	M1	138 (14,7)	76 (15,5)	62 (13,7)	0,4614
	M2	193 (20,5)	99 (20,2)	94 (20,8)	0,8716
	M3	105 (11,2)	66 (13,5)	39 (8,6)	<b>0,0223</b>
	M4	149 (15,9)	81 (16,6)	68 (15,1)	0,5919
	M5	82 (8,7)	50 (10,2)	32 (7,1)	0,1051
	M6	29 (3,1)	15 (3,1)	14 (3,1)	1,0000
	M7	4 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,7)	0,3552
	Mx	195 (20,7)	81 (16,6)	114 (25,3)	<b>0,0012</b>
	N/A	16 (1,7)	6 (1,2)	10 (2,2)	–
<b>CD33 exprese (&gt; 20 %)</b>	vyšetřeno	688	362	326	–
	z nich pozitivní	635 (92,3)	338 (93,4)	297 (91,1)	0,3164
<b>CD34 exprese (&gt; 20 %)</b>	vyšetřeno	684	362	332	–
	z nich pozitivní	443 (64,8)	245 (67,7)	198 (59,6)	<b>0,0327</b>
<b>Riziko podle Grimwade 1998</b>	<i>good</i>	147 (15,6)	88 (18,0)	59 (13,1)	<b>0,0386</b>
	<i>intermediate</i>	516 (54,9)	273 (55,8)	243 (53,9)	0,5556
	<i>poor</i>	148 (15,7)	70 (14,3)	78 (17,3)	0,2439
	N/A	129 (13,7)	58 (11,9)	71 (15,7)	–
<b>Riziko podle ELN 2010</b>	<i>favourable</i>	208 (22,1)	113 (23,1)	95 (21,1)	0,4794
	<i>intermediate i</i>	196 (20,9)	105 (21,5)	91 (20,2)	0,6308
	<i>intermediate ii</i>	197 (21,0)	102 (20,9)	95 (21,1)	1,0000
	<i>adverse</i>	172 (18,3)	83 (17,0)	89 (19,7)	0,3110
	N/A	167 (17,8)	86 (17,6)	81 (18,0)	–
<b>Léčebný přístup</b>	intenzivní	880 (93,6)	472 (96,5)	408 (90,5)	<b>0,0002</b>
	paliativní/symptomatický	60 (6,4)	17 (3,5)	43 (9,5)	

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, N/A – neuvedeno, AML – akutní myeloidní leukemie, CNS – centrální nervový systém, WHO – World Health Organization, FAB – francouzsko-americko-britská, ELN – European LeukemiaNet

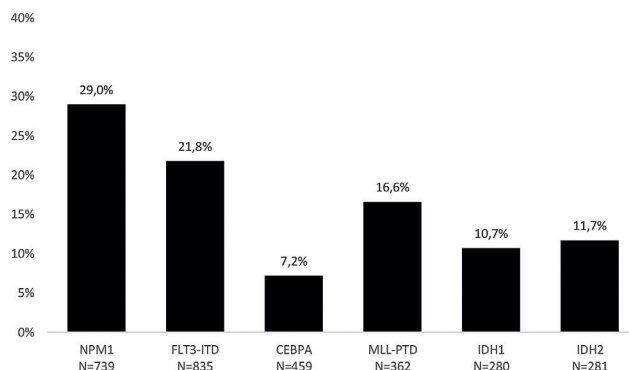
### Léčebné postupy

Léčba nemocných zařazených do analýzy nebyla standardizována společným léčebným protokolem, probíhala podle zvyklostí jednotlivých center, které principiálně vycházejí z platných doporučení ELN [28, 29]. Nové přípravky cílené léčby midostaurin a gemtuzumab ozogamicin nebyly ve sledovaném období registrovány pro léčbu AML a nemocným nebyly rutinně podávány. Indikace k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT) rovněž nebyly standardizovány společným protokolem. Přístup k alogenní HSCT ve většině případů vycházel z platných doporučení EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) [30]. Pro analýzu výsledků léčby byli vynecháni pacienti s akutní promyelocytární leukémií (APL).

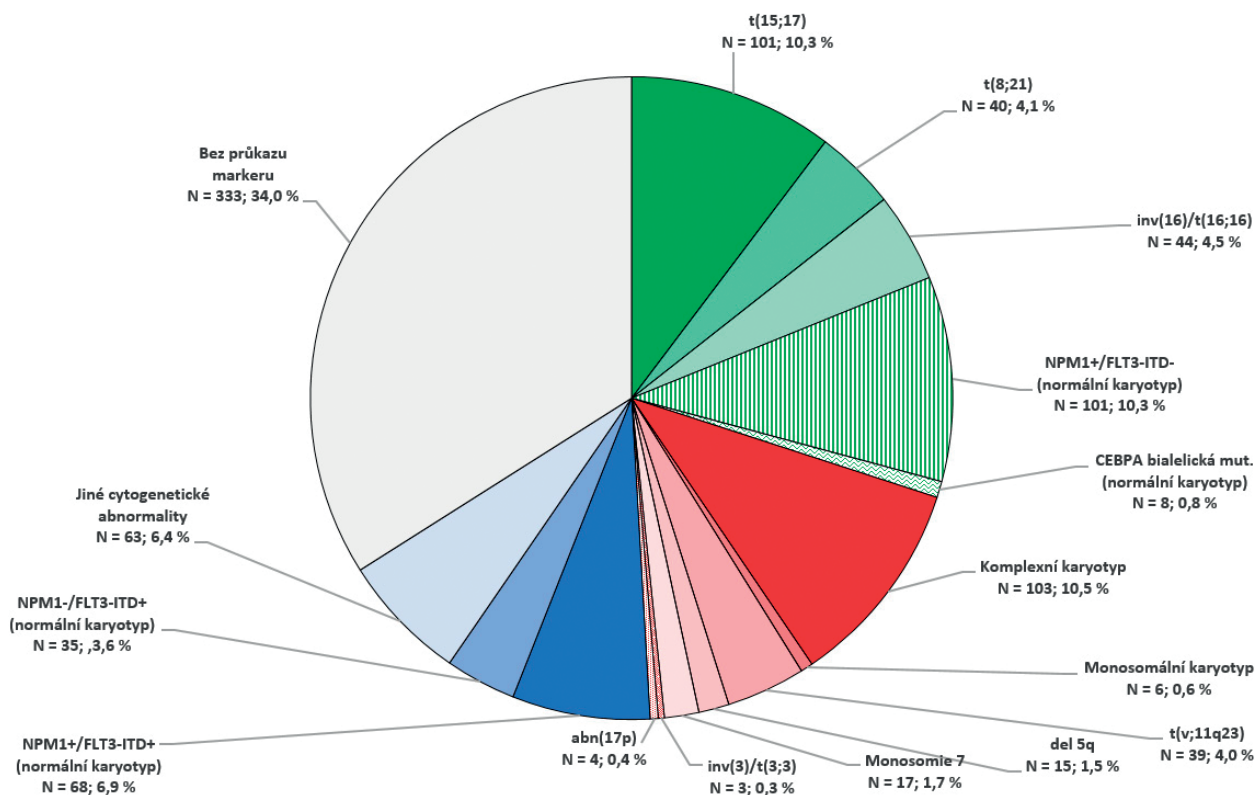
### Statistické zpracování

Jednotlivé rozdíly mezi dvěma věkovými skupinami (18–49 let a 50–60 let) byly statisticky hodnoceny pomocí

Fisherova exaktního testu. Stejný statistický test byl zvolen i v případě hodnocení rozdílů efektu jednotlivých typů cyklu indukční chemoterapie. Pro hodnocení přežití byl u jednotlivých rizikových skupin a podsku-



**Graf 1** Frekvence záchytu nejčastěji vyšetřovaných markerů v době stanovení diagnózy AML  
Pozn.: N značí, u kolika nemocných v souboru byl daný marker vyšetřen.



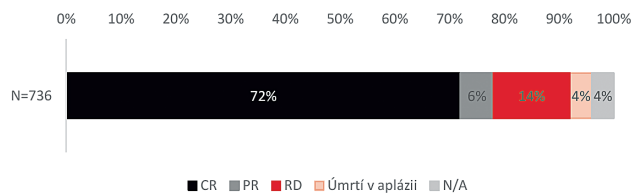
**Graf 2** Zastoupení jednotlivých cytogeneticky a molekulárně geneticky definovaných skupin  
Pozn.: V době diagnózy byl prokázán některý z cytogenetických nebo molekulárně genetických prognostických markerů u 66 % nemocných. Na základě vyšetření těchto markerů bylo 30 % nemocných zařazeno do níže rizikové skupiny (značeno zelenou barvou), 19 % nemocných bylo zařazeno do skupiny s vysokým rizikem onemocnění (značeno červenou barvou) a 17 % nemocných do středně rizikové skupiny (značeno modrou barvou). U 34 % nemocných nebyl prokázán žádný ze sledovaných genetických prognostických markerů.

pin podle klasifikace ELN 2010 stanoven medián EFS (*event free survival*) a medián OS (*overall survival*). Pro větší přesnost výsledků je u jednotlivých hodnot mediánu EFS i OS uvedeno interkvartilové rozpětí (IQR) dané hodnoty. Pokud mediánu přežití v době sledování souboru nebylo dosaženo, ve výsledcích je uvedeno N.R. (*not reached*). Hodnoty tříletého a pětiletého celkového přežití jsou uvedeny v procentech spolu s hodnotami 95% intervalu spolehlivosti (95% CI). Rozdíly v přežití mezi jednotlivými rizikovými skupinami byly statisticky hodnoceny pomocí standardního log-rank testu. Pro hodnocení vlivu alogenní transplantace krvetvorby na přežití nemocných byla použita *landmark* analýza.

### VÝSLEDKY

V období 1. 1. 2007 až 31. 12. 2018 bylo v centrech CELL diagnostikováno a do databáze DATOOL-AML zařazeno celkem 940 nemocných ve věku 18–60 let s novou AML. Medián sledování byl 27,8 měsíce. Muži tvořili mírnou většinu nemocných (51,3 %), medián věku sledované skupiny byl 49 let. Základní charakteristiky souboru jsou popsány v tabulce 1, ve které byli nemocní za účelem sledování trendů rozdělení podle mediánu věku do dvou přibližně stejně velkých věkových kategorií, a to kategorie 18–49 let a kategorie 50–60 let. Ve věkové kategorii 50–60 let bylo více nemocných se sekundárním typem AML, vzniklých v terénu myelodysplastického syndromu nebo Ph-negativního myeloproliferativního onemocnění (17,3 % vs. 7,4 %,  $P = 0,0001$ ). Nemocní ve věku 50–60 let jsou na základě těchto skutečností častěji klasifikováni do kategorie AML spojené s myelodysplazií (23,1 % vs. 12,5 %,  $P = 0,0102$ ), a to zejména na úkor úbytku nemocných v kategorii AML s rekurentní genetickou abnormalitou, která je naopak častější u nemocných mladších (38,8 % vs. 47,2 %,  $P = 0,0001$ ). Jak EFS (12,4 vs. 16,7 měsíce,  $P = 0,0066$ ), tak OS (17,8 vs. 53,8 měsíce,  $P = 0,0000$ ) nemocných ve věku 50–60 let bylo významně kratší oproti nemocným ve věku 18–49 let.

Molekulární markery vyšetřované a sledované u nemocných s AML v době diagnózy jsou uvedeny

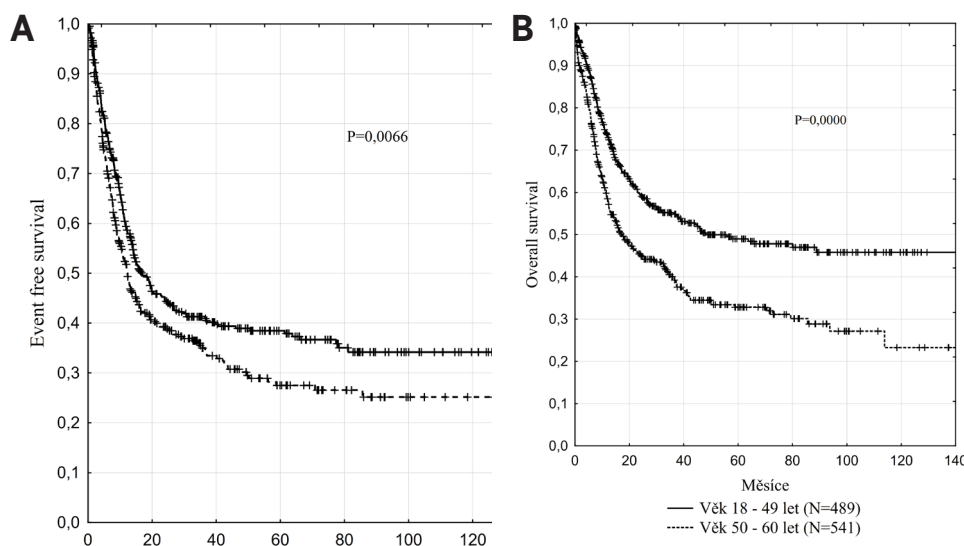


**Graf 3** Celková efektivita indukční terapie u mladších nemocných s AML (mimo APL)  
Pozn.: Celková efektivita indukční terapie je hodnocena po dokončení indukční fáze první léčebné linie (po podání jednoho nebo maximálně dvou cyklů chemoterapie).  
CR – kompletní remise, PR – parciální remise, RD – rezistentní onemocnění, N/A – neuvedeno

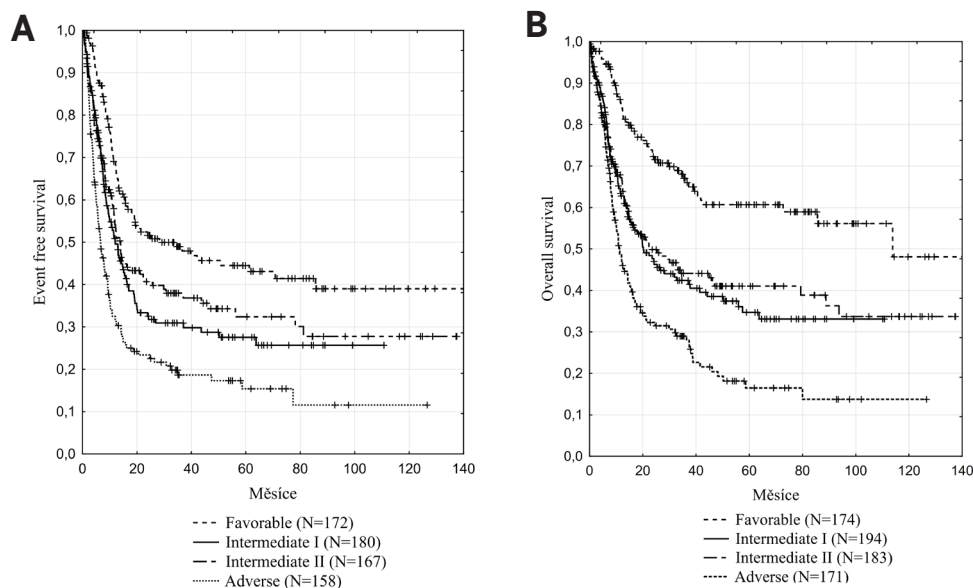
**Tab. 2** Efektivita a riziko úmrtí v průběhu jednotlivých cyklů indukční chemoterapie u nemocných s AML (mimo APL)

	1. indukce 3 + 7 (N = 736)	2. indukce 3 + 7 (N = 80)	2. indukce FLA-IDA (N = 37)	2. indukce FLAG (N = 13)
CR	437 (59,4 %)	50 (62,5 %)	27 (73,0 %)	6 (46,2 %)
PR	33 (4,5 %)	1 (1,3 %)	1 (2,7 %)	2 (15,4 %)
Rezistentní onemocnění	187 (25,4 %)	24 (30,0 %)	6 (16,2 %)	4 (30,8 %)
Úmrtí v aplázii	21 (2,9 %)	3 (3,8 %)	2 (5,4 %)	0 (0,0 %)
N/A	58 (7,9 %)	2 (2,5 %)	1 (2,7 %)	1 (7,7 %)

Pozn.: Druhý cyklus indukční terapie byl podán v případě nedostatečné efektivity prvního cyklu indukční terapie.  
CR – kompletní remise, PR – parciální remise, N/A – neuvedeno



**Graf 4** Kaplanovy-Meierovy křivky přežití mladších nemocných s AML (mimo APL) podle věku  
Pozn.: A. EFS sledovaných věkových skupin. B. OS sledovaných věkových skupin.  
EFS – přežití bez události, OS – celkové přežití



**Graf 5** Kaplanovy-Meierovy křivky přežití mladších nemocných s AML (mimo APL) podle ELN 2010  
 Pozn.: A. EFS jednotlivých rizikových skupin podle ELN 2010. B. OS jednotlivých rizikových skupin podle ELN 2010. Nebyl zjištěn rozdíl v EFS (12,0 vs. 12,5 měsíce, P = 0,240) ani OS (20,4 vs. 22,8 měsíce, P = 0,367) u nemocných v rizikové skupině Intermediate-I a Intermediate-II. Mezi ostatními rizikovými skupinami významný rozdíl v přežití nemocných prokázán byl.  
 EFS – přežití bez události, OS – celkové přežití, ELN – European LeukemiaNet

v grafu 1. Nejčastěji byla prokazována mutace v genu *NPM1* (29,0 %) a mutace *FLT3-ITD* (21,8 %). Mutace genu *CEBPA* byla v době diagnózy prokázána méně často, a to pouze u 7,2 % nemocných, přičemž bialelická mutace, která je spojena s dobrou prognózou onemocnění, byla zjištěna pouze u 2,4 % nemocných. Procentuální zastoupení nemocných v jednotlivých rizikových skupinách podle ELN klasifikace z roku 2010 je v obou sledovaných věkových kategoriích podobné. V našem souboru bylo zařazeno 26,9 % nemocných do nízkého rizika, 25,4 % nemocných do středního-I rizika a 25,5 % do středního-II rizika, ve

**Tab. 3** Efektivita intenzivní léčby první linie u jednotlivých rizikových podskupin podle ELN 2010

	N	Podíl CR N (%)	Podíl relapsů v 1. roce N (%)	EFS medián měsíce (IQR)	OS medián měsíce (IQR)	OS dvoutletý % (95% CI)	OS pětiletý % (95% CI)
<b><i>RUNX1/RUNX1T1</i> poz.</b>	40	32 (80,0)	7 (21,9)	N.R.	N.R.	61,4 (44,4–78,4)	61,4 (44,4–78,4)
<b><i>CBFB/MYH11</i> poz.</b>	44	39 (88,6)	7 (17,9)	23,8 (11,2–ND)	N.R.	83,9 (71,9–95,9)	58,2 (39,8–76,6)
<b><i>NPM1</i> poz./<i>FLT3-ITD</i> neg. (normální karyotyp)</b>	101	92 (91,1)	20 (21,7)	19,3 (12,4–ND)	67,4 (12,5–ND)	67,1 (56,9–77,3)	54,2 (42,6–65,8)
<b><i>NPM1</i> poz./<i>FLT3-ITD</i> poz. (normální karyotyp)</b>	68	55 (80,9)	20 (36,4)	8,8 (4,4–ND)	14,0 (6,5–ND)	40,8 (27,4–54,2)	40,8 (27,4–54,2)
<b><i>NPM1</i> neg./<i>FLT3-ITD</i> poz. (normální karyotyp)</b>	35	27 (77,1)	9 (33,3)	8,4 (4,5–17,4)	20,4 (7,3–ND)	50,0 (41,0–59,0)	32,1 (12,9–51,3)
<b><i>NPM1</i> neg./<i>FLT3-ITD</i> neg. (normální karyotyp)</b>	156	122 (78,2)	19 (15,6)	17,0 (7,8–ND)	30,7 (10,6–ND)	56,9 (48,3–65,5)	39,2 (29,6–48,8)
<b>Abnormální karyotyp (střední riziko)</b>	116	75 (64,7)	20 (26,6)	11,7 (4,8–ND)	16,8 (6,7–ND)	44,4 (34,6–54,2)	35,6 (25,6–45,6)
<b>Komplexní karyotyp</b>	102	45 (44,1)	17 (37,7)	6,4 (2,9–15,5)	10,0 (5,0–36,5)	28,8 (19,2–38,4)	15,9 (6,3–25,5)
<b>Nekomplexní karyotyp (vysoké riziko)</b>	74	49 (66,2)	10 (20,4)	8,0 (3,8–27,4)	16,7 (7,7–44,5)	41,6 (29,2–54,0)	19,1 (6,3–31,9)

CR – kompletní remise, EFS – přežití bez události, OS – celkové přežití, IQR – mezikvartilové rozpětí, CI – interval důvěryhodnosti, N.R. – nedosaženo, ND – neprovedeno

vysokém riziku bylo 22,3 % nemocných. Na základě výsledků cytogenetického vyšetření a vyšetření mutací *NPM1*, *FLT3-ITD* a *CEBPA* bylo možno stanovit některý z geneticky definovaných prognostických markerů u 66 % nemocných, zbylých 34 % nemocných nemělo v době diagnózy zjištěn nebo vyšetřen žádný genetický prognostický marker. Podrobné zastoupení jednotlivých rizikových skupin vycházející z ELN 2010 klasifikace je uvedeno v grafu 2.

Intenzivní léčebný přístup byl zahájen u 93,6 % (N = 788) nemocných s AML (mimo M3). Z těchto nemocných byla 93,4 % (N = 736) nemocným podána indukční chemoterapie v režimu „3+7“, u 1,8 % (N = 14) nemocných byla rovnou provedena alogenní transplantace krvetvorných buněk bez podání předchozí indukční chemoterapie. U zbylých 4,8 % (N = 38) nemocných nejsou v databázi uvedeny informace o léčbě. Leukaferéza před zahájením intenzivní léčby byla provedena u 10,7 % (N = 94) nemocných, cytoredukce hydroxyureou byla podána 29,4 % (N = 232) nemocným. V rámci indukce byl nemocným aplikován jeden nebo dva cykly chemoterapie podle zvyklostí daného pracoviště. Po prvním

cyklu indukční chemoterapie dosáhlo 59,4 % (N = 437) nemocných kompletní remise AML, 4,5 % (N = 33) partiální remise, 25,4 % (N = 187) nemocných mělo rezistentní onemocnění a 2,9 % (N = 21) zemřelo v aplazii. Druhý cyklus indukční chemoterapie byl podán 21,6 % (N = 159) nemocným, kteří byli léčeni indukční terapií. Nejčastěji byl v rámci druhé indukce volen opět režim „3 + 7“ (50,3 %, N = 80), dále režim FLA-IDA (23,3 %, N = 37) a režim FLAG (8,2 %, N = 13). V našem souboru nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v efektivitě jednotlivých režimů podaných v rámci indukční terapie. Podrobné informace o efektivitě indukční terapie jsou uvedeny v tabulce 2 a grafu 3. Pravděpodobnost dosažení kompletní remise onemocnění po ukončení celé indukční fáze léčby, to znamená po podání jednoho nebo dvou cyklů indukční chemoterapie, byla 72 %. Primárně refrakterní onemocnění bylo klasifikováno u 14 % nemocných a 4 % nemocných zemřela v průběhu indukce v aplazii. Pravděpodobnost dosažení kompletní remise onemocnění u jednotlivých rizikových ELN skupin byla 88,1 % u nízkého rizika, 78,8 % u středního-I a 64,7 % u středního-II rizika. Nejhorší výsledky indukční terapie byly dosa-

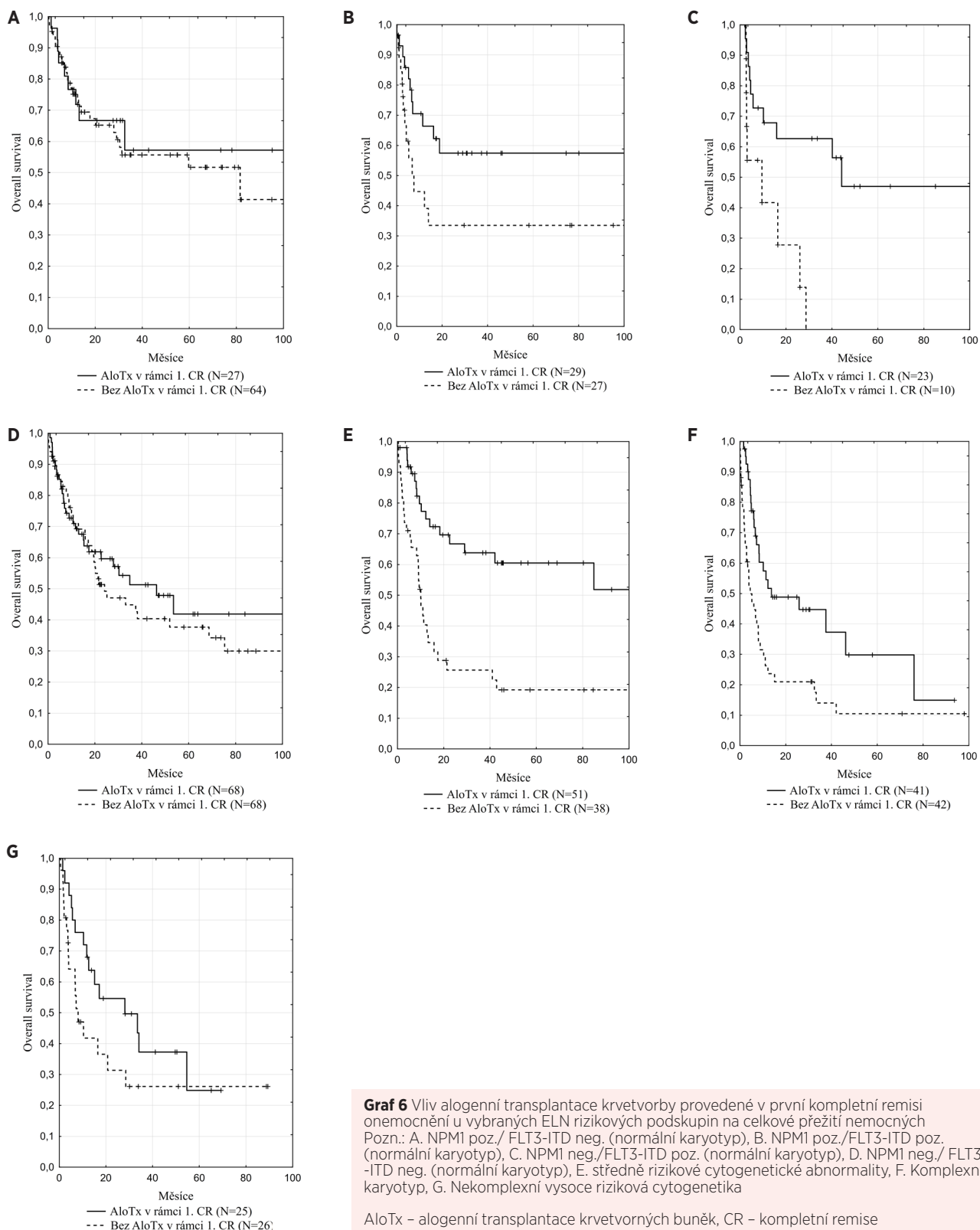
hovány u vysokého rizika, kde byla pravděpodobnost dosažení CR pouze 53,4 %.

Medián celkového přežití celé skupiny nemocných byl 26,5 měsíce, 5 let od stanovení diagnózy se dožilo 39,2 % nemocných. Přežití nemocných se lišilo v rámci jednotlivých skupin ELN klasifikace. Pět let od diagnózy se dožilo 60,7 % nemocných v nízkém riziku, 34,7 % ve středním-I riziku, 41,0 % nemocných ve středním-II riziku a pouze 16,5 % nemocných ve vysokém riziku podle ELN 2010 (graf 5). U nemocných ve středním-I a středním-II riziku nebyl zjištěn rozdíl v mediánu EFS (12,0 vs. 12,5 měsíce, P = 0,240) ani v mediánu OS (20,4 vs. 22,8 měsíce, P = 0,367). Podrobné informace o přežití jednotlivých podskupin definovaných

**Tab. 4** Vliv alogenní transplantace krvetvorby provedené v první kompletní remisi onemocnění u vybraných ELN rizikových podskupin na celkové přežití nemocných

	N	Alogenní HSCT v 1. CR N (%)	OS medián		P
			Bez alogenní HSCT v 1. CR měsíce (IQR)	S alogenní HSCT v 1. CR měsíce (IQR)	
<i>NPM1</i> poz./ <i>FLT3-ITD</i> neg. (normální karyotyp)	91	27 (30,0)	63,3 (10,7-ND)	N.R.	0,706
<i>NPM1</i> poz./ <i>FLT3-ITD</i> poz. (normální karyotyp)	56	29 (51,8)	6,9 (2,7-ND)	N.R.	0,059
<i>NPM1</i> neg./ <i>FLT3-ITD</i> poz. (normální karyotyp)	33	23 (70,0)	5,6 (2,7-18,4)	42,9 (5,1-ND)	0,005
<i>NPM1</i> neg./ <i>FLT3-ITD</i> neg. (normální karyotyp)	136	68 (50,0)	23,2 (9,7-ND)	39,2 (7,3-ND)	0,486
Středně riziková abnormální cytogenetika (intermediate-II group)	89	51 (57,3)	9,9 (2,9-25,3)	N.R.	0,000
Komplexní karyotyp	83	41 (49,4)	4,5 (1,8-11,6)	13,2 (5,8-55,9)	0,003
Vysoce riziková cytogenetika – nekomplexní karyotyp	51	25 (49,0)	7,5 (3,6-ND)	27,4 (7,7-54,4)	0,150

OS – celkové přežití, HSCT – transplantace krvetvorných buněk, CR – kompletní remise, IQR – mezikvartilové rozpětí, N.R. – nedosaženo, ND – neprovedeno



**Graf 6** Vliv alogenní transplantace krvetvorby provedené v první kompletní remisi onemocnění u vybraných ELN rizikových podskupin na celkové přežití nemocných. Pozn.: A. NPM1 poz./ FLT3-ITD neg. (normální karyotyp), B. NPM1 poz./FLT3-ITD poz. (normální karyotyp), C. NPM1 neg./FLT3-ITD poz. (normální karyotyp), D. NPM1 neg./ FLT3-ITD neg. (normální karyotyp), E. středně rizikové cytogenetické abnormality, F. Komplexní karyotyp, G. Nekomplexní vysoce riziková cytogenetika

AloTx - alogenní transplantace krvetvorných buněk, CR - kompletní remise

cytogenetickým nálezem a mutačním stavem genů *NPM1* a *FLT3-ITD* jsou uvedeny v tabulce 3. Za povšimnutí stojí vysoké riziko relapsu onemocnění (35,4 %) v prvním roce po dosažení kompletní remise u všech nemocných ve středním-I riziku, kteří jsou *FLT3-ITD* pozitivní. Velmi nízkých hodnot celkového přežití je dosahováno u nemocných ve vysokém riziku, přičemž v této skupině nemocných mají nejhorší prognózu nemocní s komplexním karyotypem, kterých se 5 let od diagnózy dožívá pouze 15,9 %. Naopak nejlepší přežití bylo v našem souboru pozorováno u nemocných s fúzním genem *RUNX1/RUNX1T1*, kterých se 5 let od zjištění diagnózy dožilo 61,4 %. Vliv alogenní transplantace krvetvorných buněk (HSCT) provedené v první remisi onemocnění na přežití nemocných je uveden v tabulce 4 a grafu 6. U nemocných s normálním karyotypem, pozitivitou mutace *NPM1* a negativitou mutace *FLT3-ITD* nevedlo provedení alogenní HSCT v rámci první léčebné linie k významnému prodloužení mediánu celkového přežití (N.R. vs. 63,3 měsíce;  $p = 0,706$ ). Statisticky

významného rozdílu nebylo dosaženo ani u nemocných s normálním karyotypem a negativitou mutací *NPM1* a *FLT3-ITD* (39,2 vs. 23,2 měsíce;  $P = 0,486$ ). Trend ve zlepšení přežití nemocných po provedení alogenní transplantace v první remisi je patrný u nemocných s normálním karyotypem a zároveň pozitivitou mutací *NPM1* a *FLT3-ITD* (N.R. vs. 6,9 měsíce;  $p = 0,059$ ) a dále u nemocných s nekomplexními vysoce rizikovými cytogenetickými abnormalitami (27,4 vs. 7,5 měsíce;  $p = 0,150$ ). Nutno však upozornit, že v případě první zmíněné skupiny není v analýze brán ohled na alelický poměr mutace *FLT3-ITD*. Jasně pozitivní vliv alogenní transplantace na přežití nemocných je patrný u nemocných s normálním karyotypem a mutací *FLT3-ITD* bez mutace *NPM1* (42,9 vs. 5,6 měsíce;  $p = 0,005$ ) a také u všech nemocných se středně rizikovými (N.R. vs. 9,9 měsíce;  $p = 0,000$ ) a komplexními (13,2 vs. 7,5 měsíce;  $p = 0,003$ ) cytogenetickými abnormalitami.

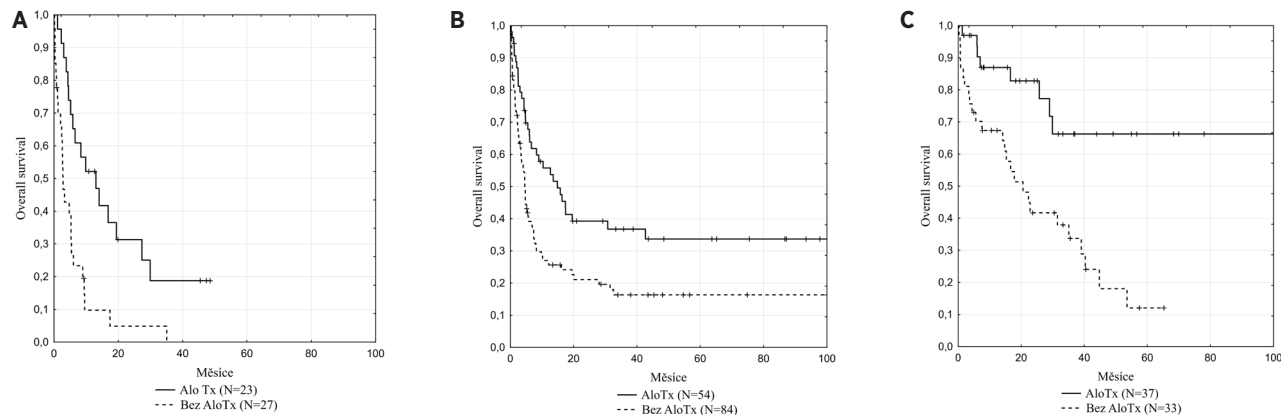
Nemocní s primárně refrakterním onemocněním a relapsem choroby mají obecně velmi špatnou pro-

**Tab. 5** Celkové přežití nemocných s AML (mimo APL) s primárně refrakterním onemocněním a relapsem onemocnění v závislosti na provedení alogenní HSCT v rámci terapie relapsu

	N	Alogenní HSCT v rámci terapie R/R AML N (%)	OS medián		P
			bez alogenní HSCT v rámci terapie R/R AML měsíce (IQR)	s alogenní HSCT v rámci terapie R/R AML měsíce (IQR)	
<b>Primárně refrakterní onemocnění</b>	50	23 (46,0)	2,8 (1,0–5,8)	11,2 (4,5–27,4)	0,000
<b>Časný relaps (<math>\leq 1</math> rok po dosažení 1. CR)</b>	138	54 (39,1)	4,6 (1,6–13,8)	14,6 (4,3–ND)	0,002
<b>Pozdní relaps (<math>&gt; 1</math> rok po dosažení 1. CR)</b>	70	37 (52,9)	18,9 (3,8–40,1)	N.R.	0,001

Pozn.: Celkové přežití hodnoceno od data primární refrakce či relapsu.

OS – celkové přežití, HSCT – transplantace krvetvorných buněk, CR – kompletní remise, R/R AML – rezistentní/relabovaná akutní myeloidní leukémie, IQR – mezikvartilové rozpětí



**Graf 7** Celkové přežití nemocných s AML (mimo APL) s primárně refrakterním onemocněním a relapsem onemocnění v závislosti na provedení alogenní HSCT v rámci terapie relapsu  
Pozn.: A. primárně refrakterní onemocnění, B. časný relaps ( $\leq 1$  rok po dosažení 1. CR), C. pozdní relaps ( $> 1$  rok po dosažení 1. CR). AloTx – alogenní transplantace krvetvorných buněk

gnózu. V našem souboru bylo možné provést alogenní transplantaci v rámci terapie R/R AML u 46,0 % nemocných s primárně refrakterním onemocněním, u 39,1 % nemocných s časným relapsem choroby a u 52,9 % nemocných s pozdním relapsem choroby. Ve všech případech má provedení alogenní transplantace krvetvorby pozitivní vliv na přežití těchto nemocných. Nejvyšší šanci na dlouhodobé přežití mají pacienti s pozdním relapsem AML, u kterých byla provedena transplantace krvetvorby v rámci terapie relapsu. Podrobné informace týkající se přežití nemocných s primárně refrakterní AML a relapsem onemocnění v závislosti na provedení alogenní HSCT v rámci terapie relapsu jsou uvedeny v tabulce 5 a grafu 7.

## DISKUSE

Péče o nemocné s AML v období intenzivní terapie je velmi náročná a vyžaduje dostupnost vysoce sofistikovaného laboratorního zázemí a především vysoce profesionální přístup klinického pracoviště. Rolí laboratoří je stanovení diagnózy AML a zároveň prognostických markerů, které jsou důležité pro určení individuální prognózy nemocného. Nejčastěji vyšetřované molekulární markery v našem souboru byly mutace v genu pro *NPM1*, mutace *FLT3-ITD*, méně často potom mutace v genu *CEBPA*. Frekvence mutace genu *NPM1* v našem souboru odpovídá frekvenci zachycené sekvenováním nové generace (NGS) ve velkých souborech nemocných s nově diagnostikovanou AML. Jinak je tomu v případě frekvence mutace *FLT3*, která je v našem souboru nižší oproti tomu, co je uváděno v jiných pracích [31, 32, 33]. To je částečně dáno nezapočítáním mutace v tyrozinkinázové doméně genu *FLT3 (FLT3-TKD)*, jejíž frekvence u nově diagnostikované AML je uváděna kolem 8 %. Rovněž zastoupení nízké rizikové skupiny je v našem souboru nižší oproti jiné práci hodnotící přežití nemocných podle klasifikace ELN 2010 [34]. Toto může být z části vysvětleno tím, že ne u všech nemocných zadaných do databáze DATOOL-AML jsou dostupné výsledky cytogenetického vyšetření a mutačního stavu genu *CEBPA*.

Léčba nemocných ve sledovaném období odpovídala mezinárodním doporučením [28, 29]. Naprostá většina nemocných byla léčena intenzivně s kurativním záměrem, jako první indukce byla nejčastěji volena chemoterapie v režimu „3 + 7“. Riziko časného úmrtí v průběhu indukční chemoterapie bylo ve všech rizikových skupinách do 5 %, což je velmi nízké číslo a odpovídá riziku časného úmrtí nemocných, které je dosahováno na renomovaných pracovištích ve Spojených státech amerických [13] nebo v Nizozemsku [23]. Riziko časného úmrtí v londýnské univerzitní Nemocnici svatého Bartoloměje bylo u nemocných léčených v rámci klinic-

ké studie AML15 až 8 % [12]. O něco vyšší riziko časného úmrtí v této klinické studii mohlo být dáno použitím agresivnějších chemoterapeutických režimů.

Pravděpodobnost dosažení celkové remise po ukončení indukční terapie v našem souboru rovněž koresponduje s výsledky klinických studií. V již zmíněné klinické studii AML15 bylo kompletní remise onemocnění dosaženo u 72 % nemocných bez ohledu na riziko [12], stejně jako v našem souboru. V klinické studii prováděné v letech 2004–2009 na pracovištích americké skupiny SWOG (Southwest Oncology Group) byla pravděpodobnost dosažení kompletní remise onemocnění u mladších nemocných s AML 70 % [15]. V klinické studii jiné americké skupiny ECOG-ACRIN (Eastern Cooperative Oncology Group – American College of Radiology Imaging Network) bylo dosaženo v letech 2002–2008 kompletní remise u 65 % mladších nemocných s AML [15]. V klinických studiích obou zmíněných amerických skupin bylo navíc vícerozměrnou analýzou prokázáno, že pravděpodobnost dosažení kompletní remise byla vyšší u nemocných, kteří byli léčeni na větších pracovištích, která zařadila do zmíněných klinických studií 10 a více nemocných, oproti pracovištím, která zařadila méně nemocných.

U nemocných ve středním-I riziku a ve středním-II riziku byl v našem souboru nemocných zjištěn statisticky významný rozdíl v pravděpodobnosti dosažení kompletní remise onemocnění (78,8 % vs. 64,7 %,  $P = 0,0048$ ). Tento rozdíl v některých pracích prokázán nebyl [34]. U středně rizikových nemocných s mutací *FLT3-ITD* byla pravděpodobnost dosažení celkové remise v našem souboru 77,1–80,9 % v závislosti na přítomnosti mutace *NPM1*, což je dokonce více než u *FLT3* pozitivních nemocných ve studii RATIFY [8].

Medián celkového přežití všech nemocných s AML (mimo APL) v našem souboru odpovídá mediánu přežití nemocných, kteří byli léčeni, nebo jim alespoň byla nabídnuta účast v klinické studii AML15 [12]. V klinické studii skupiny SWOG dosahoval medián celkového přežití 47 měsíců, přičemž vyšší medián celkového přežití je pravděpodobně dán frekventním podáváním gemtuzumabu v této klinické studii [15]. Celkové přežití nemocných léčených v klinické studii skupiny ECOG-ACRIN, ve které byl gemtuzumab podáván méně často, a to pouze jednorázově před provedením autologní HSCT, odpovídá našim výsledkům [15].

Pět let od zjištění diagnózy se v našem souboru dožívá 54,2–61,4 % nemocných v nízkém riziku v závislosti na konkrétní genetické změně, což odpovídá přežití nemocných v nízkém riziku léčených standardní chemoterapií v metaanalýze hodnotící efekt gemtuzumabu [34]. Medián celkového přežití (20,4 vs. 22,8

měsíce;  $P = 0,367$ ) ani pětileté přežití (34,7 % vs. 41,0 %;  $P = 0,291$ ) nemocných ve středně rizikových skupinách (střední-I a střední-II) se v našem souboru statisticky významně neliší. Rozdělení středně rizikové skupiny na dvě podkategorie tedy z našeho pohledu nemá klinický význam. Nutno však podotknout, že v některých pracích bylo přežití nemocných ve středním-II riziku statisticky významně lepší [35].

Ve středním riziku mají nejnižší pravděpodobnost pětiletého dožití nemocní s normálním karyotypem a FLT3-ITD+/NPM1-. Medián celkového přežití těchto nemocných je pouze 20,4 měsíce, což je méně oproti FLT3 pozitivním nemocným léčeným v randomizované klinické studii RATIFY [8], kteří byli léčeni standardní chemoterapií bez midostaurinu. U středně rizikových nemocných jak s pozitivitou mutace FLT3-ITD (bez ohledu na přítomnost mutace NPM1), tak se středně rizikovými cytogenetickými abnormalitami hraje důležitou roli časné provedení alogenní transplantace krvetvorby v první kompletní remisi. Nutno však upozornit, že v naší analýze nebyl brán v potaz alelický poměr mutace FLT3-ITD, který podle aktuální ELN klasifikace začleňuje nemocné NPM1 pozitivní s nízkým alelickým poměrem mutace FLT3-ITD do nízké rizikové skupiny [29].

Stejně jako u nemocných s pozitivitou mutace FLT3-ITD a středně rizikovými cytogenetickými abnormalitami hraje provedení alogenní transplantace v první remisi velmi důležitou roli také u všech nemocných s vysoce rizikovými cytogenetickými abnormalitami. Velmi špatná prognóza těchto nemocných však zůstává i po jejím provedení. Pětileté přežití všech nemocných ve vysokém riziku 15–19 měsíců odpovídá přežití nemocných léčených v klinických studiích [35].

Souhrnně lze tedy konstatovat, že léčebné výsledky a přežití mladších nemocných s AML léčených v českých centrech skupiny CELL korespondují s výsledky léčby v klinických studiích a výsledky léčby, které jsou dosahovány na renomovaných zahraničních pracovištích univerzitního typu. Domníváme se, že vliv na výsledky péče o mladší nemocné s touto závažnou diagnózou má s velkou pravděpodobností centralizace péče do několika velkých center v České republice. Zkušený personál a technické možnosti velkých nemocnic umožňují rychlé a kvalifikované provádění vysoce specializovaných diagnostických a léčebných výkonů, jako je například léčebná leukaferéza, imunofenotypizace leukocytů, cytogenetické vyšetření, vyšetření DNA masivně paralelním sekvenováním příští generace (NGS) a další. Celá řada prací prokázala, že léčba komplikací v průběhu chemoterapie či alogenní HSCT, jako je závažná bronchopneumonie, respirační selhání, sepse nebo srdeční selhání po podání antracyklinů, je

spojena s nižší mortalitou, pokud je centralizována právě na specializované jednotky intenzivní péče či ARO kliniky velkých nemocnic [36–38]. Snížení mortality závažných komplikací léčby a vyšší pravděpodobnost dosažení kompletní remise onemocnění má pozitivní vliv na celkové výsledky léčby nemocných s onkologickými chorobami včetně AML [39].

Centralizace v současné době plně dostačuje zajistit kvalitní péči o nemocné s AML mladší 60 let. Nicméně medián věku v době stanovení diagnózy AML je 68 let. Je tedy zřejmé, že tato práce shrnuje výsledky péče o méně než polovinu nemocných s AML v České republice. Pacientů nad 60 let stále přibývá, řada z nich je v dobrém klinickém stavu a vyžadují stejně specializovanou péči včetně provedení alogenní transplantace kostní dřeně jako pacienti mladší [40]. Kapacita hemato-onkologických center však toto v současné době neumožňuje.

## LITERATURA

1. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute non-lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep.* 1973;57(4):485–488.
2. Čerňan M, Szotkowski T. Moderní léčba akutní myeloidní leukémie. *Transfuzie Hematol Dnes.* 2017;23(1):16–28.
3. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly-diagnosed AML given “intense” induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia.* 2014;28(2):289–292.
4. Kantarjian H. Acute myeloid leukemia - major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol.* 2016;91(1):131–145.
5. Schetelig J, Schaich M, Schäfer-Eckart K, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with intermediate and high-risk AML: results from the randomized Study Alliance Leukemia (SAL) AML 2003 trial. *Leukemia.* 2015;29(5):1060–1068.
6. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood.* 1998;92(7):2322–2333.
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed October 29, 2019. <http://www.sukl.cz/>
8. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454–464.
9. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019;104(1):113–119.
10. Dechartres A, Chevret S, Lambert J, Calvo F, Lévy V. Inclusion of patients with acute leukemia in clinical trials: a prospective multi-center survey of 1066 cases. *Ann Oncol.* 2011;22(1):224–233.

11. Unger JM, Hershman DL, Fleury ME, Vaidya R. Association of patient comorbid conditions with cancer clinical trial participation. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):326–333.
12. Stevens JM, Macdougall F, Jenner M, et al. Patterns of recruitment into acute myeloid leukaemia (AML) 15 and outcome for young patients with AML at a single referral centre. *Br J Haematol.* 2009;145(1):40–44.
13. Ho G, Wun T, Muffly L, et al. Decreased early mortality associated with the treatment of acute myeloid leukemia at National Cancer Institute-designated cancer centers in California. *Cancer.* 2018;124(9):1938–1945.
14. Giri S, Pathak R, Aryal MR, et al. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. *Blood.* 2015;125(21):3359–3360.
15. Medeiros BC, Othus M, Tallman MS, et al. The relationship between clinical trial accrual volume and outcomes in acute myeloid leukemia: A SWOG/ECOG-ACRIN study (S0106 and E1900). *Leuk Res.* 2019;78:29–33.
16. Horowitz MM, Przepiorka D, Champlin RE, et al. Should HLA-identical sibling bone marrow transplants for leukemia be restricted to large centers? *Blood.* 1992;79(10):2771–2774.
17. Loberiza FR, Zhang M-J, Lee SJ, et al. Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood.* 2005;105(7):2979–2987.
18. Majhail NS, Mau L-W, Chitphakdithai P, et al. Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(5):906–917.
19. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* 2012;119(17):3890–3899.
20. SEER Registries - About SEER. SEER. Accessed October 29, 2019. <https://seer.cancer.gov/registries/index.html>
21. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 2009;113(18):4179–4187.
22. Østgård LSG, Nørgaard JM, Raaschou-Jensen KK, et al. The Danish National Acute Leukemia Registry. *Clin Epidemiol.* 2016;8:553–560.
23. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2012. *Leukemia.* 2016;30(1):24–31.
24. Shah A, Andersson TM-L, Rachtel B, et al. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971–2006: a population-based study. *Br J Haematol.* 2013;162(4):509–516.
25. Národní onkologický registr (NOR) | ÚZIS ČR. Accessed October 29, 2019. <https://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>
26. Informace o projektu – Portál české leukemické skupiny. Accessed October 29, 2019. <http://www.leukemia-cell.org/index.php?pg=datool-aml--informace-o-projektu>
27. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937–951.
28. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453–474.
29. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424–447.
30. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525–1552.
31. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209–2221.
32. Folta A, Culen M, Jeziskova I, et al. Prognostic significance of mutation profile at diagnosis and mutation persistence during disease remission in adult acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol.* 2019;186(2):300–310.
33. Metzeler KH, Herold T, Rothenberg-Thurley M, et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128(5):686–698.
34. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986–996.
35. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4515–4523.
36. Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, et al. Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2006;355(1):41–50.
37. Ross JS, Normand S-LT, Wang Y, et al. Hospital volume and 30-day mortality for three common medical conditions. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1110–1118.
38. Shahul S, Hacker MR, Novack V, et al. The effect of hospital volume on mortality in patients admitted with severe sepsis. *PLoS One.* 2014;9(9):e108754.
39. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2327–2340.
40. Šustková Z, Semerád L, Procházková J, et al. Charakteristika a výsledky léčby pacientů s akutní myeloidní leukémií ≥ 60 let – data z databáze CELL DATOOL AML. *Transfuze Hematol Dnes.* 2019;25(4):340–348.

### Podíl autorů na přípravě manuskriptu

LS – příprava manuskriptu, sběr dat, analýza dat, péče o pacienty s AML

ZŠ – sběr dat, péče o pacienty s AML

PC – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 PJ – revize manuskriptu, sběr dat, péče o pacienty s AML  
 ZK – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 JN – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 TS – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 ZR – revize manuskriptu, sběr dat, péče o pacienty s AML  
 JV – revize manuskriptu, sběr dat, péče o pacienty s AML  
 BW – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 PŽ – sběr dat, péče o pacienty s AML  
 JM – příprava a revize manuskriptu, sběr dat, analýza dat, péče o pacienty s AML  
 Všichni autoři viděli manuskript a souhlasili s jeho finální verzí.

#### Čestné prohlášení

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu

zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

#### Poděkování

Všem lékařům, laboratorním pracovníkům, zdravotním sestram a datamanážerům, kteří se podílí na péči o nemocné s AML v České republice a kteří aktivně přispívají k vysoké úrovni databáze DATOOL-AML.

Do redakce doručeno dne 15. 5. 2020.

Přijato po recenzi dne 25. 5. 2020.

#### MUDr. Lukáš Semerád

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno  
 Jihlavská 20  
 625 00 Brno  
 e-mail: semerad23@gmail.com