

# INDUKČNÍ LÉČBA NEMOCNÝCH S AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIÍ PROTOKOLEM ICE

## ICE INDUCTION THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

MAYER J., ŽÁČKOVÁ D., KRAHULOVÁ M., VÁŠOVÁ I., TOMÍŠKA M., KRÁL Z., KRAHULCOVÁ E., KOŘÍSTEK Z., KREJČÍ M., KLABUSAY M., DOUBEK M.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO - BOHUNICE

**Souhrn:** *Východiska:* Názory na indukční léčbu nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) nejsou zcela jednotné. Na našem pracovišti je od roku 1997 používán moderní protokol ICE a jsou předkládány první léčebné výsledky. *Typ studie a soubor:* Popis souboru 20 nemocných s AML léčených indukční chemoterapií ICE: idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-3; cytosinarabinosid 100 mg/m<sup>2</sup>/den v kontinuální infúzi, dny 1-7; etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-5. V práci je také podrobně hodnocena toxicita léčby. *Výsledky:* Kompletní remise byla dosažena u 70 % nemocných, 10 % nemocných remise nedosáhlo a 20 % nemocných během indukční léčby zemřelo. Léčba byla provázena řadou infekčních i neinfekčních komplikací, jak je u tohoto typu terapie běžné. Léčba těchto nemocných je velmi drahá. *Závěry:* AML představuje závažné, rychle probíhající a život bezprostředně ohrožující onemocnění a vyžaduje neodkladné řešení na specializovaném pracovišti.

**Klíčová slova:** akutní myeloidní leukémie, idarubicin, etoposid, cytosinarabinosid.

**Summary:** *Background:* There are several possibilities fore induction therapy of patients with acute myeloid leukemia (AML). Since 1997, we have used a modern ICE protocol in our department. In this article, we describe our results. *Design and subjects:* We treated 20 patients with induction therapy ICE: idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/day, days 1-3; cytosinarabinosid 100 mg/m<sup>2</sup>/day in continuous infusion, days 1-7; etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/day, days 1-5. Particular concern was devoted to toxicity of administered therapy. *Results:* Complete remission was achieved in 70% of treated patients, 10% did not achieved remission, and 20% of patients died during the induction therapy. The induction therapy was accompanied by many infectious as well as non-infectious complications. These are common during the induction treatment. The therapy is very expensive. *Conclusions:* AML is serious, rapidly progressing and life-threatening disease, which needs urgent treatment at a specialized department.

**Key words:** acute myeloid leukemia, idarubicin, etoposid, cytosinarabinosid.

### Úvod a cíl práce

Akutní myeloidní leukémie (AML) představují skupinu velmi závažných onemocnění. Slovo akutní vyznačuje, že jde o onemocnění s prudkým nástupem, velmi často u osob bez jakékoliv známé hematologické choroby v anamnéze. První příznaky onemocnění se objevují zpravidla jen několik týdnů před zjištěním definitivní diagnózy (5). Dále termín akutní vyjadřuje průběh onemocnění. Neléčená, nebo nedostatečně léčená choroba nemocného nemilosrdně zahubí většinou během několika týdnů. To je patrné z více starších prací, hodnotících přežití takových nemocných. Boggs et al. (5) udávají medián přežití mezi 2 – 3 měsíci a podobná data uvádí i Koza et al. (16). Vzhledem k agresivitě tohoto onemocnění představují AML urgentní onkologickou záležitost vyžadující okamžitou intenzivní léčbu na specializovaném pracovišti. Dnešní moderní terapie AML je velmi razantní a náročná, jak pro nemocného, tak pro ošetřující personál, i finančně. Patří mezi nejnáročnější onkologické postupy vůbec. Dnešní snažení je však také korunováno úspěchy a je možné říci, že desítky procent nemocných mohou být vyléčeny. Prognóza starších nemocných (nad 55 – 60 let) však zatím i nadále zůstává vážná a léčebné výsledky zdaleka nejsou tak dobré jako u nemocných mladších.

Současná strategie léčby AML je založena na úvodní tzv. indukční léčbě a na léčbě postremisní. Indukční léčba (induction therapy) má za cíl navodit kompletní hematologickou remisi onemocnění, léčba postremisní (postremission therapy) potom zabránit relapsu a likvidovat zbytkovou chorobu. Postremisní terapie může obnášet tzv. konzolidaci remise (consolidation therapy) konvenční chemoterapií nebo vysokodávkovanou chemoterapií s následným podáním autologních či

alogenních krvetvorných buněk (autologní či alogenní transplantace). Tím se léčba nemocného ukončí. Součástí postremisní terapie může ale být i déletrvající cytostatická udržovací terapie, zpravidla nízkými dávkami (maintenance therapy). Během celé léčby je nutné velmi šetrně balancovat mezi dvěma nebezpečími: málo intenzivní terapie sice nemá tolik vedlejších efektů, ale je také méně účinná a ve svém důsledku vede k nižšímu procentu vyléčených; intenzivnější terapie s sebou zase nese riziko závažných vedlejších účinků a úmrtí nemocného na komplikace terapie. V současné době jsou sice tyto výše uvedené zásady léčby AML známy, ale o konkrétním provedení této léčby se neustále vedou spory. Rada nemocných je proto stále zařazována do různých studií a léčebných protokolů, ale i přes intenzivní klinický výzkum zůstává mnoho nejasností. Velmi podrobný přehled o možnostech současné léčby AML jsme v současné době publikovali (29).

O tomto závažném onemocnění, kterým AML jednoznačně je, existuje v českém písemnictví z poslední doby jen nemnoho zpráv (16, 17). Proto jsme se rozhodli podat informaci o prvních 20 nemocných léčených na naší klinice podle nového jednotného protokolu. Indukční terapii provádíme kombinací ICE (idarubicin, cytosinarabinosid, etoposid). Idarubicin se v indukční léčbě ukázal účinnější než daunorubicin (3, 35, 36) a přidání etoposidu může remisi zkvalitnit prodloužením jejího trvání a u některých skupin nemocných i prodloužením přežití (4).

### Metody

Indukční léčba ICE je úvodním krokem komplexní léčebné strategie, určené pro mladší dospělé nemocné s AML (mimo typ M3) do cca 55 let věku. Poté je plánována konzolidační

chemoterapie, zakončená vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kostní dřeně nebo s alogenní transplantací periferních kmenových buněk. Autologní transplantace bude provedena u pacientů, kteří nemají HLA identického sourozence ochotného darovat transplantát. Celý léčebný protokol má následující strukturu uvedenou níže. Toxicita indukční chemoterapie byla sledována podle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Jde o šestistupňové škály, kdy stupeň 0 znamená, že se příslušná toxická reakce nevykytovala, stupeň 4 znamená výskyt život ohrožující komplikace a stupeň 5 výskyt komplikace, která vedla k úmrtí nemocného. Kompletní remise (CR) byla hodnocena podle kritérií National Cancer Institute (8).

#### *Indukční léčba*

Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-3

Cytosinarabinosid 100 mg/m<sup>2</sup>/den v kontinuální infúzi, dny 1-7

Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-5.

Není-li po první chemoterapii dosaženo kompletní remise (CR), indukční léčba se opakuje. Po reparaci krvetvorby následuje konzolidační léčba. Přestože je tématem hodnocení v této práci jen indukční terapie, pro úplnost uvedeme celý protokol.

#### *Konzolidace před zamýšlenou autologní transplantací kostní dřeně*

Je podána celkem dvakrát, druhá po reparaci krvetvorby po předchozí konzolidaci, v následujícím složení:

Mitoxantron 10 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-3

Cytosinarabinosid 1,2 g/m<sup>2</sup> dvakrát denně v infúzi trvající 2 hodiny po 12 hodinách, dny 1-4.

#### *Konzolidace před zamýšlenou alogenní transplantací periferních kmenových buněk*

Mitoxantron 12 mg/m<sup>2</sup>/den, dny 1-2

Cytosinarabinosid 500 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně v infúzi trvající 2 hodiny po 12 hodinách, dny 1-4.

Není-li možné z technických důvodů poté provést alogenní transplantaci, je možné podat další konzolidaci se stejnou dávkou mitoxantronu, ale cytosinarabinosid se podá dny 1-5 v dávce 100 mg/m<sup>2</sup>/den v kontinuální infúzi.

#### *Odběry transplantátů a vysokodávkovaná chemoterapie*

Po konzolidačních terapiích se odebere kostní dřev. V případě autologní transplantace slouží jako vlastní transplantát, v případě alogenní transplantace jako záložní transplantát. Odběr dřeně a její kryokonzervace se provádí podle metodik již dříve publikovaných (21,15). Odběr periferních kmenových buněk pro transplantaci byl již také popsán (25). Vlastní transplantace je provedena po režimu BuCy2 (busulfan celkem 16 mg/kg a cyklofosfamid 120 mg/kg). U obézních pacientů jsou dávky cytostatik upraveny na ideální tělesnou hmotnost.

#### *Podpůrná léčba*

Celá léčba AML se neobejde bez masivní podpůrné terapie. Ta je na našem pracovišti prováděna podle zásad, které byly již dříve publikovány (9, 14, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28). Další zásady byly publikovány v monografii (13). Jde hlavně o zajištění žilního přístupu, řešení nutričních a metabolických problémů, léčbu nevolnosti a zvracení a substituční terapii krevními deriváty. Profylakticky standardně podáváme flukonazol v dávce 2x200 mg denně a cotrimoxazol v dávce 2x480 mg denně. Cotrimoxazol je zamýšlen jako profylaxe Pneumocystis carinii. Do roku 1998 jsme podávali profylakticky také ciprofloxacin v dávce 2x500 denně. Profylaktické podávání je zahájeno per os a v případě nemožnosti této cesty je zajištěno podání iv. Nemocní také pravidelně užívají lokálně do dutiny ústní chlorhexidin. Neutropeničtí nemocní jsou umís-

těni na pokoji se zvýšeným hygienickým režimem, pokud možno sami, personál nosí obličejovou masku a důsledně si umývá ruce v dezinfekčním prostředku. V případě febrilní neutropenie je ihned zahájována empirická léčba širokospektrými antibiotiky s antipseudomonádovým účinkem a podle potřeby je přidáván i vankomycin. Mykotické infekce jsou léčeny amfotericinem B. Etiologie plicních komplikací je vyšetřována pomocí bronchoskopie a bronchoalveolární laváže. Trombocytární koncentráty jsou podávány profylakticky při nekomplikovaném průběhu trombocytopenie při hodnotách trombocytů 10-20.10<sup>9</sup>/l. Trombokonzentráty nejsou paušálně deleukotizovány. V případě nutnosti je podávána parenterální výživa, dominantně ve vaku typu „all in one“. O takové nemocné pečují lékaři – specialisti se zaměřením na léčebnou výživu. Růstové faktory nebyly standardní součástí naší léčby. Vyjimečně mohly být použity u nemocných v hluboké neutropenii a se závažnými infekčními komplikacemi. Jsou však plánovány po autologní transplantaci kostní dřeně (GM-CSF v dávce cca 5 µg/kg/den sc.).

#### **Výsledky**

Od března 1997 do října 1998 bylo indukční chemoterapií podle protokolu ICE léčeno celkem 20 mladších nemocných s AML. Šlo o 10 žen věkového rozmezí 42-56 let (medián 48 let) a 10 mužů věkového rozmezí 19-53 let (medián 45,5 let). Struktura jednotlivých typů AML dle FAB klasifikace byla následující: M1 – 4 nemocní, M2 – 4 nemocní, M4 – 7 nemocných, M5 – 2 nemocní, M6 – 1 nemocný a M7 – 1 nemocný. Jeden nemocný měl bifenotypickou akutní leukémii. Pacienti sice většinou netrpěli žádným vážnějším souběžným či předchozím onemocněním, přesto se u nich vyskytovalo více různých dalších chorob (např. hypertenzní nemoc, cholecystolitíza, stav po infekční hepatitidě, hypotyreóza, astma bronchiale, těžká artróza s totální endoprotézou kyčlí oboustranně). Medián vstupního skóre podle Karnofskyho byl 70 %. Kompletní remise bylo dosaženo u 70% nemocných, u všech již po první indukční chemoterapii. Dva nemocní (10 %) měli rezistentní chorobu a nedostali se do remise ani po reindukci, ani po jiném záchranném režimu, a 4 nemocní během indukční léčby zemřeli (20 %). Příčiny úmrtí během indukční terapie byly následující: multiorgánové selhání již 3. den chemoterapie u nemocného s velmi pokročilou chorobou, hyperleukocytózou a ve velmi špatném celkovém stavu již při přijetí; mykotická pneumonie u nemocné s prokázanou infiltrací plic blastickými elementy před zahájením chemoterapie; ARDS (šoková plíce) a alveolární hemoragie u nemocné ve velmi špatném stavu již při přijetí (např. nekroza části tváře s perforací); těžká mukozitida zažívacího traktu spolu se salmonelovou enterokolitidou. K úmrtím došlo 3. až 25. den od zahájení chemoterapie ICE.

V tabulce č. 1 jsou shrnuty informace o toxicitě indukční chemoterapie ICE podle kritérií ECOG. Hodnoceno bylo jen 19 nemocných. Pacient, který zemřel již 3. den, nebyl do hodnocení zahrnut. Je nutno poznamenat, že všichni nemocní dostávali jako profylaxi nevolnosti a zvracení antiemetika. Většinou se jednalo o antagonisty 5HT<sub>3</sub> receptorů, velmi často ale i v kombinaci s jinými látkami (thietylperazin, metoklopramid, dexametazon, benzodiazepiny). Hemoragická diatéza se vyskytovala většinou ve formě kožního nebo slizničního krvácení. Závažný byl jeden případ kardiotoxicity. Nemocná 3. den chemoterapie upadla opakovaně do krátkodobého bezvědomí na podkladě závažné bradykardie. Stav si vynutil zavedení dočasné kardiostimulace. Nutnost zavést kanylu do centrální žíly vyvstala u celkem 16 nemocných, ať již hned na začátku indukční terapie nebo při rozvoji závažnějších komplikací. Kanylace byla jednou provázena vznikem pneumothoraxu a jednou vznikem hematomediastina. Velmi zajímavé je zjištění, že u 42 % nemocných se v průběhu hospitalizace vyvinul toxoalergický exantém. Jeho původ se klinicky jevil spíše po antibioticích než po cytostaticích použitých v indukční léčbě.

Tabulka 1. Přehled toxicit indukční chemoterapie ICE.

Toxicita režimu ICE	Stupeň toxicity podle kritérií ECOG					
	Počet nemocných (%)					
	0	1	2	3	4	5
Nevolnost a zvracení	9 (47)	4 (21)	5 (26)	1 (5)	0	0
Krvácení	3 (16)	9 (47)	6 (32)	1 (5)	0	0
Kardiotoxicita	18 (95)	0	0	0	1 (5)	0
Stomatitida	5 (26)	6 (32)	3 (16)	5 (26)	0	0
Sřevní toxicita	9 (47)	5 (26)	3 (16)	2 (11)	0	0
Jaterní toxicita	8 (42)	3 (16)	7 (37)	1 (5)	0	0
Nefrotoxicita	16 (84)	1 (5)	2 (11)	0	0	0

Průměrná doba trvání leukopenie pod  $1 \cdot 10^9/l$  byla 16,5 dne (4-25 dnů) a trvání trombocytopenie pod  $20 \cdot 10^9/l$  14 dnů (6-26 dnů). Vzestup trombocytů na hodnoty nad  $50 \cdot 10^9/l$  byl pozorován v průměru 23. den od zahájení chemoterapie. Všem hodnoceným 19 nemocným byly v období dřevňového útlumu po ICE chemoterapii podávány krevní deriváty, a to průměrně jednomu nemocnému 9,5 erytrocytárních mas (6-27) a 10 trombokoncentrátů (4-32). Devět nemocných muselo dostávat i mraženou plazmu a dva nemocní anti-trombin III. Zejména z důvodů mukozitidy zažívacího traktu byla nutná u 3 (16 %) nemocných částečná a u 4 (21 %) nemocných úplná parenterální výživa. Čtyři nemocní (21 %) dostávali postupně oba typy výživ. Délka podávání částečné parenterální výživy byla v průměru 4 dny (1-9 dnů) a úplné parenterální výživy 11 dnů (4-21 dnů).

Hodnocení infekčních komplikací léčby a febrilních stavů je složité vzhledem k tomu, že nemocní byli často již s horečkami nebo s infekcemi přijati. Febrilní neutropenie byla přítomna u všech nemocných. Její průměrná délka činila 17,6 dne (2-33 dnů). Jako lépe definované infekční komplikace je možné vyjmenovat tyto: seps (6-krát), soor dutiny ústní (3krát), pneumonie (2-krát) a dále močová infekce, již zmíněná salmonelová enterokolitida, periproktální absces a herpes labialis. Nejčastěji izolovanými mikroorganismy z hemokultur byly koaguláza negativní stafylokoky (10krát), zachyceny byly ale také alfa hemolytické streptokoky (jedenkrát), korynebakteria (2krát), Pseudomonas aeruginosa (2krát), Klebsiella pneumoniae (2krát) a Enterobacter aerogenes (jedenkrát). Další potenciálně patogenní mikroorganismy byly izolovány z moče, stolice, hrdla, sputa a z bronchoalveolární tekutiny. Nemocní dostávali v průběhu dřevňového útlumu po indukční léčbě řadu antibiotik, často v kombinacích. Deset nemocných (53 %) dostávalo také amfotericin B.

Vzhledem k celkově krátkému mediánu sledování celé skupiny nemocných, z nichž mnozí zatím nedokončili celý léčebný plán, se tato práce soustředí jen na indukční fázi. Další analýza celého protokolu bude předmětem jiného sdělení.

#### Diskuze

V léčbě AML jsme se rozhodli postupovat podle jednotného protokolu, založeného na mnoha zjištěních řady studií posledních let. Jako indukční režim jsme zvolili ICE. Klasickým indukčním režimem je již dlouhou dobu kombinace daunorubicinu a cytosinarabinosidu (32). Idarubicin se však v indukční léčbě ukázal účinnější než daunorubicin (3, 35, 36) a přidání etoposidu může remisi zkvalitnit (4). Režim ICE je v poslední době poměrně často používán a existuje řada jeho modifikací (2). My jsme zvolili dávkování, které publikovali Ganser et al. (11). Režim ICE byl měl zaručovat vysokou antileukemickou aktivitu a navodit solidní CR. Je nutné však podotknout, že velká studie, přímo porovávající režim ICE s režimem daunorubicin a cytosinarabinosid, publikována dosud nebyla.

Bez intenzivní postremisní terapie dojde záhy k relapsům onemocnění (7). Bylo zjištěno, že intenzivnější postremisní terapie znamená také větší antileukemický efekt. Náš protokol pro mladší nemocné staví na tom, že autologní i alogenní transplantace poskytují větší antileukemický efekt, než samotná konzolidace chemoterapií (6, 24, 29, 34, 37). Nejasná zůstává otázka intenzity konzolidace před autologní či alogenní transplantací. V případě autologní transplantace je vhodné podat intenzivnější konzolidaci, neboť tím dojde k další redukci přežívajících leukemických buněk a může se tak snížit riziko, že odebraný transplantát bude kontaminován maligními buňkami (31). Velmi intenzivní konzolidace však může znamenat riziko, že nebude možné odebrat kvalitní transplantát. Cytosinarabinosid je lék s masivním antileukemickým účinkem a bylo zjištěno, že vyšší podaná dávka poskytuje lepší léčebné výsledky (30). Prokázaný antileukemický účinek má i mitoxantron (1, 36). Proto jsme se rozhodli v konzolidaci použít kombinaci cytosinarabinosidu a mitoxantronu a to v dávkování, které publikovali Sierra et al. (33). Složitá je také otázka vhodné chemoterapie před alogenní transplantací. Jestliže je tato konzolidace málo intenzivní nebo jsou nemocní ponecháni delší dobu do transplantace bez léčby, může to vyústit ve vysokou frekvenci relapsů (37, 12). Naopak, intenzivní konzolidace před alogenní transplantací může znamenat horší toleranci této transplantace (33). Proto jsme se rozhodli před alogenní transplantací použít konzolidace menší intenzity, ale opět s použitím cytosinarabinosidu a mitoxantronu, a to v dávkách, které publikovali Liang et al. (18). Pouze podávání mitoxantronu bylo o jeden den zkráceno.

Vyhodnocení celého průběhu léčby všech nemocných zatím není možné pro krátký interval sledování. Větší důraz byl proto kladen na vyhodnocení efektivity a toxicity indukční chemoterapie. Výsledky této indukční chemoterapie ICE se nezdají špatné. CR byla dosažena u 70 % nemocných. To je srovnatelné s výsledky, které publikovali Berman et al. (3) a Vogler et al. (35). Ti po použití indukční léčby založené na podání idarubicinu a cytosinarabinosidu dosáhli CR u 80 % a 86 % nemocných. Také procento rezistentních onemocnění není vysoké (10%) a je srovnatelné s jinými daty u nemocných léčebných idarubicinem. Berman et al. (3) udávají 13 % rezistentních onemocnění a Vogler et al. (35) 11 %.

Indukční léčba, a nakonec nejen ta, je vždy provázena určitým procentem komplikací. Tyto komplikace jsou někdy i život ohrožující a dokonce někteří nemocní na ně mohou i zemřít. Nejčastější smrtelné komplikace jsou infekční a krvácivé, jak bylo ukázáno například v rozsáhlé studii, analyzující příčiny úmrtí u 378 nemocných s AML (10). V této studii bylo zaznamenáno 49 % úmrtí jen na infekce, 11 % jen na krvácení, 20 % na infekce provázené krvácením, 11 % na orgánové selhávání a zbytek tvořily vícečetné nebo ne zcela jednoznačně známé příčiny. Infekce byly nejčastěji způsobeny bakteriemi a houbami. Těmto datům odpovídají i naše výsledky.

Indukční chemoterapie bývá provázena i řadou dalších komplikací. Ty vznikají jako bezprostřední následek podávání cytostatik, nebo v době útlumu krvetvorby navozeném chemoterapií. Podle dat uvedených ve výsledcích je vidět, že dřevný útlum je velmi závažný a dlouhotrvající. Závažná může být toxicita střevní a slizniční (mukozitida), vedoucí mnohdy k nutnosti parenterální výživy. Nezanedbatelná je i jaterní toxicita. Berman et al. (3) popisují výskyt nevolnosti a zvracení lehčího stupně u 77 % nemocných, těžšího u 17 %, mukozitidy lehčího stupně u 47 %, těžšího stupně u 10 %, průjmů lehčího stupně u 17 %, zvýšení bilirubinu u 38 % a elevaci AST (asparátaminotransferáza) u 57 % nemocných. K signifikantnímu poklesu ejekční frakce došlo u 17 % pacientů. Byla použita WHO (Světová zdravotnická organizace) kritéria pro hodnocení toxicity a stupně 1 a 2 a také 3 a 4 byly spojeny dohromady. Velmi podobná data uvádí i Vogler et al. (35). Průjem lehčího stupně byl ale zaznamenán u 57 % nemocných a těžšího stupně u 16 %. Těmto údajům principiálně odpovídají i naše data. Je nutno však vzít v úvahu, že režim ICE, obsahující také etoposid, by mohl být celkově více toxický, než jen režim obsahující jen cytosinarabinosid a idarubicin. Zvláště postižení sliznic by mohlo být více vyjádřeno. Bishop et al.

(4), kteří srovnávali režim daunorubicin a cytosinarabinosid s režimem obsahujícím navíc etoposid, našli u nemocných, léčených etoposidem, signifikantně více průjmů.

#### Závěr

Domníváme se, že při léčbě mladších nemocných s AML podle našeho protokolu je dosahováno standardních výsledků. Režim ICE poskytuje vysokou antileukemickou účinnost a je provázen standardním procentem komplikací. Léčba AML je velmi specializovanou léčebnou procedurou, která by měla být prováděna pouze ve vyčleněných centrech. Tato léčba je také extrémně drahá. Je zodpovědností každého pracoviště vůči nemocným, aby výsledky léčby byly kontinuálně vyhodnocovány. Úspěšnost či neúspěšnost léčby AML je dílem prakticky celého kolektivu lékařů a sester, kteří o nemocné pečují. Naprosto dominantní část léčby totiž probíhá za hospitalizace, často, při rozvoji komplikací, na jednotce intenzivní péče.

**Poděkování:** autoři děkují pracovníkům z Oddělení klinické hematologie FN Brno Bohunice za zpracování a vyhodnocení nátěrů sternálních punkcí.

#### Literatura

- Arlin Z., Case D.C., Moore J. et al.: Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Leukemia* 4, 1990, 177-183.
- Bassan R., Barbui T.: Remission induction therapy for adults with acute myelogenous leukemia: towards the ICE age? *Haematologica* 80, 1995, 82-90.
- Berman E., Heller G., Santors J. et al.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77, 1991, 1666-1674.
- Bishop J.F., Lowenthal R.M., Joshua D. et al.: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 75, 1990, 27-32.
- Boggs D.R., Wintrobe M.M., Carter G.E.: The acute leukemias. Analysis of 322 cases and review of the literature. *Medicine* 42, 1962, 163-225.
- Burnett A.K., Goldstone A.H., Stevens R.M.F. et al.: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 351, 1998, 700-708.
- Cassileth P.A., Harrington D.P., Hines J.D. et al.: Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 6, 1988, 583-587.
- Cheson B.D., Cassileth P.A., Head D.R., et al.: Report of the national cancer institute - sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 8, 1990, 813-819.
- Doubek M., Mayer J.: Chlorhexidin v profylaxii a léčbě ústních komplikací protinádorové chemoterapie. *Klinická onkologie* 10, 1997, 188-191.
- Estey E.H., Keating M.J., McCredie K.M. et al.: Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. *Blood* 60, 1982, 309-315.
- Ganser A., Heil G., Seipelt G. et al.: Aggressive induction chemotherapy with idarubicin, ara-C, VP-16, followed by G-CSF and maintenance immunotherapy with interleukin-2 for high-risk ANLL. *Blood* 82, 1993, Suppl. 1, 128a.
- Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B. et al.: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 90, 1997, 2978-2986.
- Klener P., Vorlíček J. (editoři): *Podpůrná léčba v onkologii*. Praha, Galén 1998, 231 s.
- Krahulová M., Mayer J., Dvořáková D.: Non-nested PCR cytomegalovirus detection as a basis for preemptive therapy of CMV infection. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, Suppl. 1, S140.
- Kořístek Z., Mayer J., Navrátil M.: Bone marrow processing by Cobe Spectra cell separator. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, Suppl. 1, S196.
- Koza V., Švojkrová M., Šlechtová J., Pittrová H.: Vývoj léčby akutních myeloidních leukémií na I. interní klinice v Plzni. *Vnitřní lék.* 37, 1991, 160-165.
- Lemež P., Vítek A., Jelínek J. et al.: Výsledky indukční léčby nově zjištěných akutních myeloidních leukémií ve studii ÚHK-911. *Vnitřní lék.* 41, 1995, 34-39.
- Liang R., Chan T.K., Chu Y.C. et al.: Intensive consolidation chemotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia using a regime containing moderate dose cytosine arabinoside and mitoxantrone. *Anti-Cancer Drugs* 6, 1995, 224-228.
- Mayer J., Vorlíček J.: Lze zabránit vzniku mykotických infekcí u onkologických pacientů? *Vnitřní Léč.* 40, 1994, 783-787.
- Mayer J., Skříčková J., Vorlíček J.: Postižení plic u imunokompromitovaných nemocných. Diferenciální diagnostika a využití bronchoalveolární laváže. Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, Brno, 1995, 511 s.
- Mayer J., Král Z., Kořístek Z. et al.: Zpracování periferních kmenových buněk pro transplantaci. Pracovní dny laboratorní hematologie, Hradec Králové, 27. - 28. 11. 1997, abstrakt č. 33.
- Mayer J., Krahulová M., Vorlíček J.: Profylaxe časných komplikací spojených s alogenní transplantací krvetvorných progenitorových buněk periferní krve nebo kostní dřevě. *Klinická onkologie* 10, 1997, 115-115.
- Mayer J., Krahulová M.: Virové infekce u onkologicky nemocných. *Klinická onkologie* 10, 1997, 161-166.
- Mayer J., Vorlíček J.: Vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk v komplexní léčbě zhoubných nádorů. Brno, Masarykova univerzita, 1997, 70 s.
- Mayer J., Krahulová M., Kořístek Z. et al.: Mobilization of peripheral blood progenitor cells for allogenic transplantation with G-CSF 16 ug/kg/day. *Bone Marrow Transplant.* 21, 1998, Suppl. 1, S196.
- Mayer J., Krejčí M.: Febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Klinická onkologie* 10, 1997, 99-105.
- Mayer J.: Infekce způsobené gram pozitivními bakteriemi u onkologicky nemocných a význam vankomycinu v jejich léčbě. *Klinická Onkologie* 11, 1998, 137-143.
- Mayer J., Doubek M.: Nefrotoxicita konvenčního amfotericinu B u onkologicky nemocných a možnosti její profylaxe. *Klinická Onkologie* 11, 1998, 101-106.
- Mayer J.: Jaká je optimální terapie mladších nemocných s akutní myeloidní leukémií? *Klinická onkologie* 12, 1999, v tisku.
- Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A. et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 331, 1994, 896-903.
- Mehta J., Powles R., Singhal S. et al.: Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: identification of modifiable prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 16, 1995, 499-506.
- Rai K.R., Holland J.F., Glidewell C.J. et al.: Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by cancer and leukemia group B. *Blood* 58, 1981, 1203-1212.
- Sierra J., Brunet S., Granena A. et al.: Feasibility and results of bone marrow transplantation after remission induction and intensification chemotherapy in de novo acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 14, 1996, 1353-1363.
- Suciu S.: Meta analysis of randomized trials comparing autologous BMT (ABMT) vs chemotherapy or ABMT vs no further treatment as post-remission treatment in adult AML patients. *Blood* 90, 1997, No 10, Suppl. 1, abstract 492.
- Vogler W.R., Velez-Garcia E., Weiner R.S.: A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a southeastern cancer study group study. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 1103-1111.
- Wheatley K.: Meta-analysis of randomized trials of idarubicin or mitoxantrone versus daunorubicin as induction therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 86, 1995, No 10, Suppl. 1, abstract No 1724.
- Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R. et al.: Autologous or allogenic bone marrow transplantation with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 332, 1995, 217-223.