proLékaře.cz | 16.9.2025

Editorial

Leukémie u dojčiat

Kaiserová E.

(Editorial k článku: Interfant 99 – léčebná studie zohledňující odlišnou biologii akutní lymfoblastické leukemie kojenců a její výsledky v České republice)

Akútna leukémia dojčiat tvorí 6–14 % akútnych myeloblastových leukémií (AML) a 2,5–5 % akútnych lymfoblastových leukémií (ALL) u detí. ALL u dojčiat (infant ALL – IALL) sa od ALL u starších detí líši biologicky, v klinickej prezentácii, aj v prognostických faktoroch, odpovedi na liečbu a výsledkoch. 5-ročný EFS (event-free-survival) pri ALL u starších detí je 75–80 %, u dojčiat je 3- a 6-ročný EFS 22–54 % (1, 2, 3).

Okolo 80 % ALL a 50–60 % AML u dojčiat do 1 roka má translokáciu génu MLL (mixed-lineage leukemia) na 11q23, ktorý sa normálne podieľa na tvorbe a diferenciácii hematopoetických progenitorov, najmä pozdĺž granulocytovej a monocytovej línie. Jeho funkciu poškodzuje translokácia 11q23, ale aj parciálna duplikácia alebo delécia lokusu. Udáva sa viac ako 55 fúznych partnerov génu, ktoré pôsobia ako transkripčné faktory, koaktivátory transkripcie, rastový faktor alebo dimerizačný proteín. Fúziou poškodená transkripčná činnosť génov má význam v leukemogenéze, ale nie je isté, či iba prestavba génu MLL je dostatočná pre leukemickú transformáciu. V niektorých prípadoch sú v tejto oblasti popri prestavbe MLL prítomné napríklad mutácie p53, p16 alebo RAS. Japonskí autori zistili u dojčiat s IALL a prestavbou génu MLL horšiu prognózu v prítomnosti súčasných komplexných abnormalít chromozómov (4, 5, 6).

Väčšina, ak nie všetky IALL vznikajú in utero. Genetické zmeny môžu spôsobovať inhibítory topoizomerázy II z potravín, liekov, prostredia. Brazílski autori zistili zvýšené riziko IALL pri nižšom socioekonomickom stave rodín, najskôr pre väčšiu expozíciu škodlivým zlúčeninám z prostredia u matiek s nižšou edukáciou, nižším príjmom a všeobecne menšími poznatkami o zdravotných rizikách (5, 7).

IALL má zvyčajne fenotyp nezrelých B prekurzorov s chýbaním expresie CD10 a s koexpresiou myeloidných antigénov. Spolu s prestavbou génu MLL sú vo vzájomnej korelácii, ich prítomnosť má inverzný vzťah k veku a spájajú sa s horšou prognózou. EFS je pri veku do 6 mesiacov 10–40 %, u starších dojčiat 40–71 %; 20–40 % je pri CD10 negativite, 45–73 % pri CD10 pozitivite; 5–33 % je pri prestavbe, 40–91 % je bez prestavby MLL. BFM skupina našla ako najsilnejší nepriaznivý faktor zlú odpoveď na prednizón. U dojčiat je častejšia ako u starších deti. Pri dobrej odpovedi je 6-ročný EFS 53–58 %, pri zlej je 16 %. V štúdii POG 9407 mal najväčší význam vek pri diagnóze do 90 dní, s EFS 17 %. V štúdii CCG 1883 bol 5-ročný EFS u detí mladších ako 90 dní 9,5 %, v neskoršej CCG 1953 sa zlepšil na 41,7 %. Väčšina dojčiat boli rýchli včasní responderi, s lepšou prognózou ako pri pomalej odpovedi (2, 5, 8).

Začiatkom 1980-tych rokov sa väčšina dojčiat liečila podľa protokolov pre ALL s vysokým rizikom, s 5-ročným EFS 20 %. V novších štúdiách so špecifickou intenzifikovanou liečbou IALL sa EFS zvýšil na 30–45 %. Najčastejšia príčina zlyhania je dreňový relaps, zvyčajne včasný, menej relaps v CNS alebo v testes. V štúdii CCG 1953 sa včasný relaps intenzifikovanou konsolidáciou takmer eliminoval, ale výsledky sa významne nezlepšili pre včasnú toxicitu, najmä vysoký podiel toxických úmrtí na infekcie. Pre včasnú toxicitu sa v novšej COG štúdii vymenil v indukcii dexametazón za prednizón a znížila sa antracyklínová intenzita. Pre neuropsychologické abnormality a ďalšie komplikácie sa vynechala rádioterapia na CNS u dojčiat s ALL a aj pri postihnutí CNS pri diagnóze sa podáva len intenzívna systémová a intratekálna liečba (2, 5, 8).

Medzinárodná štúdia Interfant 99, o ktorej sa podrobne referuje v publikácii českých autorov, bola založená na tzv. hybridnej liečbe, účinnej voči ALL aj AML. Pacienti boli stratifikovaní podľa odpovede na prednizón a pri zlej odpovedi boli na konci reindukcie indikovaní na transplantáciu krvotvorných buniek (TKB), ak mali vhodného darcu. Na začiatku udržiavacej liečby dostali randomizovane intenzifikáciu VIMARAM. Neskorá intenzifikácia však nezabránila vzniku relapsov – vznikli v 34 % (74 % z nich zomrelo) a vyskytlo sa viac toxických udalostí. V súčasnosti prebiehajúca štúdia Interfant 06 porovnáva dve intenzifikácie CHT, podané už po indukcii (3, 5).

Relapsy pri IALL sú relatívne časté napriek intenzívnej chemoterapii s / bez TKB a výsledky ich liečby sú zlé. Japonskí autori udávajú 3 prognostické faktory u detí s prestavbou MLL: vek < 3 mesiace, postihnutie CNS a zlyhanie indukcie druhou líniou liečby. Po dosiahnutí 2. remisie bola šanca na prežívanie > 50 % (9).

Českí autori v rokoch 2000–2005 liečili 13 dojčiat v štúdii Interfant 99. Desať z nich malo prestavbu génu MLL a u 9 bola CD10 negatívna proB ALL. Kompletnú remisiu dosiahlo 12 detí, u 7 vznikol relaps a u 5 z nich sa urobila TKB. EFS 5 rokov bol 30,8 % a OS 51,3 %. Oproti 10 % prežívajúcich dojčiat s ALL s prestavbou génu MLL v 90. rokoch je to významné zlepšenie, rovnako ako prežívanie 43 % detí s relapsom a TKB, zatiaľ čo

proLékaře.cz | 16.9.2025

v predošlej skupine neprežil po relapse ani jeden. Výsledky sú podobné ako v medzinárodnej štúdii.

Veľké retrospektívne analýzy neukázali výhodu TKB v prvej remisii a indikovať by sa mala len pri vysokom riziku. Eapen a spol. naopak udávajú, že pre výsledok je dôležitý stav choroby v čase TKB, bez ohľadu na typ darcu. Najlepšie výsledky zistili u dojčiat pri TKB v 1. remisii (OS 54 % po súrodeneckej a 62 % po nepríbuzenskej TKB, pri pokročilej chorobe len 35 % a 33 %). Odporúčajú v 1. remisii aj nepríbuzenskú TKB. Dlhodobé následky TKB u dojčiat sú však významnejšie ako v iných vekových skupinách vzhľadom na rastúce tkanivá: mozog, zuby, endokrinný systém. Väčšina pediatrických transplantológov pre následky nepoužíva TBI u dojčiat do 12 mes. veku, ale viac údajov je potrebných aj pre lepšiu definíciu vplyvu režimov bez TBI pred TKB na konečný vznik chronických medicínskych stavov (1, 3, 10).

Akútna nelymfoblastová leukémia u dojčiat je často myelomono- alebo monoblastová. Prestavba MLL /11q23 a nízky vek nemá nepriaznivý prognostický vplyv; t(9;11) koreluje s priaznivou prognózou. Dojčatá dostávajú podobnú liečbu ako staršie deti s AML a majú podobný EFS (5).

Literatúra

1. Eapen M, Rubinstein P, Zhang Mei-Jie, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 month. J Clin Oncol 2006; 24: 145–151.
2. Zo Ann Dreyer. Acute lymphoid leukemia in infants: advances in recent years. 2007. dostupné na internete: www.texaschildrenhospital.org/CareCenter/Cancer/perspectives/12-06dreyer.html
3. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (interfant-99): an observational study and a multicentre randomized trial. Lancet 2007; 370: 240–250.
4. Ross JA. Higlight: Looking for leukemia clues in of all places... Meconium! Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 607–608.
5. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia, Blood 2000; 96: 24–32.
6. Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. Leukemia Research 2008; 32: 1523–1529.
7. Pombo-de-Oliveira M.S., Koifman S, and Brazil. Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 2336–2341.
8. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO, et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infant: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. Blood 2006; 108: 441–451.
9. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. Pediatr Blood Cancer 2009; DOI 10.1002/pbc.21975. dostupné na internete: www.interscience.wiley
10. Hunger SP, Loh KM, Baker KS, Schulz KR. Controversies of and unique issues in hematopoietic cell transplantation for infant leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 79–83.

Doc. MUDr. Emília Kaiserová, CSc.
Detská onkologická klinika LFUK a DFNsP
Limbová 1
833 40 Bratislava