

s  $MRS \geq 10^{-3}$  v TP2 byli klasifikováni jako MRD-HR. Práce uvádí použité léčebné protokoly s rozdíly mezi AIEOP a BFM a metody statistické analýzy. **Výsledky:** Celkově bylo stratifikováno 464 pacientů pomocí MRD: 16 % z nich mělo MRD-SR, 63 % MRD-IR a 21 % MRD-HR. V těchto 3 podskupinách měli pacienti signifikantně odlišný výsledek. 7leté přežití EFS bylo 91,1 %, 80,6 % a 49,9 % ( $P < 0,001$ ). Negativita MRD v TP1 byla nejpriznivějším prognostickým faktorem. Vynikající výsledek byl také dosažen u (32 %) pacientů, kteří měli negativní MRD pouze v TP2. To ukazuje, že hladiny v TP1 byly irelevantní, jestliže byly zjištěny negativní v TP2 (48 % všech pacientů).  $MRD \geq 10^{-3}$  v TP2 je nejdůležitější prediktivní faktor pro relaps dětské T-ALL.

**Závěr.** Výsledky studie ukázaly, že rizikové skupiny definované hladinami MRD na konci indukce (den 33) a po fázi indukce-konsolidace (den 78) představují nejsilnější nezávislý prognostický faktor pro relaps u T-ALL, jako je tomu u pB-ALL. Avšak na rozdíl od pB-ALL má

MRD u T-ALL také dopad na incidenci relapsů s extramedulárními složkami. Procento tohoto typu relapsů v této studii se zvýšilo ze 2,7 % u MRD-SR pacientů na 9,6 % u MDR-IR a na 18,6 % u MRD-HR. Přitom všichni pacienti MDR-HR dostávali maximální léčbu pro prevenci CNS relapsu. Tato studie prokázala některé relevantní rozdíly mezi T-ALL a pB-ALL: (1) Clearance leukemických buněk u T-ALL je pomalejší (2). Detekce MRD v pozdějším časovém bodě (den 78) je vhodnější pro určení rizika relapsu u T-ALL (3). Vysoké hladiny MRD v den 78 u T-ALL nemají vztah jen k medulárním relapsům, ale také k relapsům s extramedulární komponentou. Autoři v závěru poznamenávají možný benefit experimentálních alternativních strategií v zájmu zlepšení výsledků u T-ALL pacientů s vysokým rizikem (nové antileukemické látky pro T-ALL, jako je nelarabin nebo forodesin).

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*

### Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study

*Daniele Moratto, Silvia Giliani, Carmem Bonfim, et al.*

Nocivelli Institute for Molecular Medicine, Pediatric Clinic, University of Brescia, and Laboratory of Genetic Disorders of Childhood, Spedali Civili, Brescia, Italy; Bone Marrow Transplantation Unit, Federal University of Parana, Curitiba, Brazil; Department of Haematology/Oncology, Spedali Civili, Brescia, Italy; et al.

*Blood, 11 August 2011, Vol. 118 No. 6, pp. 1675-1684*

Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) je těžké na X chromozom vázané onemocnění, které charakterizuje mikrotrombocytopenie, ekzém a imunodeficienci. Je způsobeno hemizygotními mutacemi WAS genu, který kóduje WAS protein (WASp). Funkční deficit WASp je často spojen s řadou imunologických defektů. Pro vyjádření variability klinického fenotypu spojeného s mutacemi WAS byl zaveden klinický skórovací systém. Pacienti s typickým WAS fenotypem (skóre 3-5) jsou vysoce vnímaví na četné těžké bakteriální, virové a oportunní infekce, u významné části vzniknou autoimunitní a zánětlivé komplikace a je zvýšené riziko hematologických malignit. Naproti tomu při skóre 1 nebo 2 je klinický fenotyp mírnější. I když WAS skórovací systém má omezenou cenu u kojenců a malých dětí (ještě se u nich nevyvinul plný fenotyp choroby), může vyjádřit klinickou anamnézu pacienta v době transplantace hematopoetických buněk (HCT). V průběhu let přinesla HCT výrazné zlepšení velmi špatné prognózy tohoto onemocnění.

**Cílem práce** je analýza dlouhodobých výsledků HCT u WAS a podrobné studium kinetiky a stability chimerismu specifických buněčných linií ve vztahu ke klinickému stavu a věku pacientů při HCT, dárcovského typu, včetně imunologické rekonstituce, komplikací a přežití po HCT.

**Soubor, metody a výsledky.** Práce přináší výsledky retrospektivní multicentrické studie 194 pacientů, u kterých byla provedena HCT ve 12 evropských, severoamerických a jihoamerických transplantacních centrech v letech 1980

až 2009 (41 pacientů, Ulm, NSR; 28 z Brazílie; 26 Brescia, Itálie; 24 Paříž, Francie; 18 Londýn, 16 Seattle, USA; 13 Newcastle, UK; 13 San Francisco, USA; 6 Mnichov, NSR; 3 Boston, USA; 3 Montreal, Kanada; 3 New York, USA). Zdrojem hematopoetických buněk pro HCT byla kostní dřeň, pupečnicková krev nebo periferní krev. Dárcovské buňky pocházely od HLA-shodných sourozenců, jiných členů rodiny, shodných nepříbuzenských dárců z kostní dřeně nebo z periferní krve nebo částečně shodné nepříbuzenské pupečnickové krve. Přípravný režim byl buď myeloablativní, nebo systémem s redukovanou intenzitou. Provedena analýza mutací WAS lokusu, včetně přímého sekvenování, data byla získána u 135 pacientů (69,6 %) z celého souboru. Medián věku při transplantaci byl 34,6 měsíců (rozmezí 2 až 240 měsíců). Většina pacientů ( $n = 119$ ; 63,3 %) dostala HCT ve věku pod 2 roky. **Výsledky:** Ze 194 transplantovaných pacientů přežilo 159 (82 %) v době studie s mediánem sledování 76,8 měsíců (rozmezí 12–346 měsíců). 5leté a 8leté přežití bylo signifikantně lepší u pacientů transplantovaných od r. 2000. Zvýšené přežití bylo pozorováno pro všechny dárcovské typy v poslední dekádě. Dobrý klinický stav v době transplantace přinášel lepší přežití. 35 pacientů (18 %) ze 194 transplantovaných zemřelo v potransplantačním období, 27 z těchto 35 (77,1 %) během prvního roku, polovina z nich v prvních 3 měsících po transplantaci. Příčinami úmrtí bylo selhání štěpu, infekce, krvácení, VOD (v tabulce vyznačeny s jednotlivými dárcovskými typy). Komplikace byly obvykle během prvního roku po HCT

u 45,9 % pacientů. Projevy autoimunizace, hlavně cytopenie a endokrinopatie byly zaznamenány u 27 pacientů (13,9 %). Infekce vyžadující hospitalizaci se vyskytly u 55 pacientů (28,4 %) z celého souboru. Retrospektivní analýza specifických buněčných linií dárcovských buněk engraftmentu ukázala, že stabilní plný dárcovský chimérismus byl dosažen v 72 % pacientů, kteří přežili alespoň 1 rok po HCT. Smíšený chimérismus byl spojen se zvýšeným rizikem inkompletní rekonstituce lymfocytů a s post-HCT autoimunitou. Chimérismus myeloidních dárcovských buněk < 50 % byl spojen s persistující trombocytopenií.

**Závěr autorů:** Studie potvrdila, že HCT je efektivním způsobem léčby WAS. Má být zvažována nejen u pacientů mladších než 5 roků, ale také u pacientů starších než 5 roků se shodnou příbuzenskou dření nebo shodnou nepříbuzenskou dření, jestliže jsou v dobrém klinickém stavu. Avšak silný a stabilní engraftment dárcovských buněčných linií je potřebný pro plné zvládnutí choroby. Tento cíl může být usnadněn infuzí vyšší dávky dárcovských kmenových buněk.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

### Combination of pegylated IFN- $\alpha$ 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia

Bengt Simonsson, Tobias Gedde-Dahl, Berit Markevrn, et al. for the Nordic CML Study Group

Department of Medical Sciences, University of Uppsala and Department of Hematology, University Hospital, Uppsala, Sweden; Department of Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Department of Radiation Sciences, University of Umeå and Division of Hematology, Department of Oncology, University Hospital, Umeå, Sweden; et al.

*Blood*, 22 September 2011, Vol. 118, No. 12, pp. 3228-3235

Imatinib (Glivec, Novartis Pharma) 400 mg denn má signifikantn uinnost a bezpenost v bžn standardn terapii prv volby u chronick myeloidn leukemie. P užit jako monoterapie m a 35 % pacientů vedlejší uinky, neuspokojivou odpovd nebo progresi choroby. Proto je potřeba alternativn terapie u podstatn části pacientů. Sem patří režimy založené na kombinaci s INF- $\alpha$ . Ten však má jen krátkodobou uinnost, v séru za 24 hodin po podání má sotva zjistitelnou hladinu. Pro delší uinnost je proto třeba opakovan podávání. K překonání této nevýhody byly vyvinuty 2 formy pegylovaného INF- $\alpha$  (kovalentn vazba s polyetylen glykolem, Peg): Peg-INF- $\alpha$ 2a a Peg-INF- $\alpha$ 2b. Tyto pegylované formy mají modifikované vlastnosti včetně prodloužené absorbce/expozice a prolongovan poločas. Dovolují podávání jedenkrát za týden. Dřívější studie s Peg-INF- $\alpha$ 2a prokázaly větší uinnost a bezpečnost v klinickm vývoji CML. Tato prce představuje výsledky akademick multicentrick randomizovan studie fáze 2. Srovnává uinnost imatinibu v kombinaci s Peg-INF- $\alpha$ 2b s monoterapií imatinibem u nov diagnostikovan chronick fáze (CP) CML u pacientů se *středním nebo nzkm rizikovm skóre dle Sokala*, kteří dosáhli kompletn hematologick remise (CHR) během 3 měsíců monoterapie imatinibem 400 mg denně.

**Primárním cílem studie** bylo srovnat a demonstrovat výhody a nadřazenost kombinace imatinibu 400 mg denně plus Peg-INF- $\alpha$ 2b (Pegintron, Merk & Co Inc) v dávce 50  $\mu$ g tydn nad monoterapií imatinibem 400 mg denně pro dosažení velk molekulrn odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci (tj. 15 měsíců po zaatku léčby imatinibem). Dalším předmětem studie bylo srovnat načasování molekulrn odpovědi, dosažení kompletn cytogenetick odpovědi (CCgR), bezpečnost a snášenlivost léčby. Po 12 měsících studie

rozhodnout o nsledn léčbě podle rozvahy ošetřujícího lekae.

**Soubor, metody a výsledky.** Pro registraci byli vhodn pacienti, kteří měli stredn nebo nzk rizikov skóre CML, byli v asn CP (< 6 měsíců trvání), nebyli předtím len jinou chemoterapií než hydroxyureou, měli > 17 roků, vkonnostn stav dle klasifikace ECOG 0-2 a neměli poruchu jaterních nebo renálních funkcí. Pacienti byli randomizovan, jestliže splnili kritéria registrace a dosáhli alespoň kompletn hematologick remise (CHR) po 3 měsících léčby imatinibem. Od zr 2004 do března 2008 bylo registrováno 130 pacientů z 27 center v severských zemích (Dánsko, Finsko, Norsko a Švédsko) a Izraeli. Kritéria pro randomizaci po 3 měsících splnilo 112 pacientů. Z nich 56 dostalo kombinaci Peg-INF- $\alpha$ 2b 50  $\mu$ g tydn a imatinib 400 mg denně, 56 pacientů dostávalo monoterapii imatinib 400 mg denně. **Výsledky:** Primárním konenm bodem bylo dosažení velk molekulrn odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci. V obou větvích ukončili 4 pacienti (7 %) léčbu imatinibem (1 pro blastickou transformaci v imatinibov skupině). K tomu ve větvi léčby kombinací přerušilo podávání Peg-INF- $\alpha$ 2b 34 pacientů (61 %), většinou pro toxicitu. Vedlejší nežadoucí uinky byly hodnoceny podle kritérií (Common Toxicity Criteria Version 3.).

Jsou podrobn rozvedeny (hematologick, nehematologick, neuropsychiatrick) v obou větvích spolu s modifikacemi dávkování léčby. Dosažení MMR ve 12 měsících po randomizaci bylo signifikantn vší ve větvi imatinib plus Peg-INF- $\alpha$ 2b (82 %) ve srovnání s větvi monoterapie imatinibem (54 %, P = 0,002). Zvšilo se s dobou trvání léčby Peg-INF- $\alpha$ 2b (pod 12 týdnů 67 %, nad 12 týdnů 91 %). Takto i přidání relativn krtk doby Peg-INF- $\alpha$ 2b k imatinibu vrazn zvšilo podl dosažení MMR.