proLékaře.cz | 5.9.2025

Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group

Michael R. Loken, Todd A. Alonzo, Laura Pardo, et al.
Hematologics Inc, Seattle, WA; University of Southern California, Los Angeles, CA; Children's Oncology Group, Arcadia, CA; et al.

Blood 23 August 2012,Vol. 120, No. 8, pp. 1581-1588

Akutní myeloidní leukemie (AML) je heterogenní skupina leukemií s genomickou komplexitou, která přispívá k variabilní odpovědi na léčbu. I když část pacientů může být zařazena do specifické rizikové třídy podle molekulární charakteristiky, u většiny pacientů molekulární markery spojené s rizikem chybí. Časná odpověď na indukční chemoterapii je silným predikčním faktorem pro výsledek léčby. Morfologické stanovení odpovědi má však nízkou senzitivitu a malou specificitu pro přesné určení stavu choroby. **Multidimensionální průtoková cytometrie** (**MDF**) užívá aberantní expresi povrchových antigenů na maligních buňkách k identifikaci reziduálních buněk, které nejsou odhalitelné standardními morfologickými metodami. Řada předchozích studií hodnotila stav **minimální reziduální choroby** (**MRD**) po remisi s cílem identifikovat pacienty s různým výsledkem indukční chemoterapie a přispět k postindukční léčebné stratifikaci.

Cílem této studie bylo (**1**) použít standardizovaný panel protilátek pro MDF vyhodnocení diagnostických a postremisových vzorků kostní dřeně u velkého souboru pediatrických pacientů; a (**2**) zjistit, že detekce reziduální nemoci pomocí MDF vysoce koreluje s výsledkem choroby zvláště u pacientů bez jiných známých rizikových faktorů.

Soubor, metody a výsledky. Do studie byli zařazeni pacienti ve věku pod 21 roků s nově diagnostikovanou de novo AML, sledovaní v rámci americké dětské onkologické skupiny COG (Children's Oncology Group) podle protokolu AAML03P. Podrobně je popsána použitá analýza metodou průtokové cytometrie, vyhodnocení reziduální nemoci, screening genomických DNK mutací. **Výsledky.** Studie zahrnovala celkem 340 dětí a mladých dospělých s de novo AML. Z nich bylo 311 zařazeno do doprovodné biologické studie k vyhodnocení úlohy postindukční reziduální nemoci. Z těchto 311 pacientů byla u 219 provedena korelace reziduální nemoci s morfologickým stavem remise na konci 1 indukce: Reziduální choroba byla zjištěna u u 67 (31 %), bez reziduální choroby bylo l52 (69 % pacientů. Tabulka uvádí korelaci podílu kompletní remise, částečné remise, refrakterního průběhu a perzistujícího CNS postižení, nehodnotitelný byl 1 pacient. Podrobně je také rozvedena charakteristika pacientů v kompletní remisi s reziduální nemocí a bez ní na konci 1. indukce. Identifikovala takto reziduální nemoc u některých pacientů v morfologické kompletní remisi a také odlišila pacienty s morfologickou chorobou (zvláště v parciální remisi), kteří neměli imunofenotypický průkaz nemoci. Prevalence reziduální choroby na konci 1. indukce byla u pacientů s příznivou, intermediární a vysoce rizikovou cytogenetikou 11 %, 29 % a 50 % (P = 0,007). Prevalence reziduální nemoci na konci 1. indukce byla 25 % u pacientů s mutací FLT3-ITD**,** 44 % u pacientů s mutacemi CEBPA a 0 % u pacientů s mutacemi NPM1.

Ze 188 pacientů v morfologicky kompletní remisi na konci 1. indukce mělo 46 (24 %) reziduální chorobu zjistitelnou pomocí MDF. Riziko 3letého relapsu bylo u pacientů s reziduální nemocí 60 %, u pacientů bez reziduální nemoci 29 % (P < 0,001). Korespondující přežití bez relapsu (RFS) bylo 30 %, resp. 65 % (P < 0,001). Přítomnost reziduální nemoci na konci 2. indukce a na konci terapie byla podobně prediktivní pro špatný výsledek. Reziduální nemoc byla detekována u 28 % pacientů se standardním rizikem v kompletní remisi a byla významně spojena se špatným přežitím bez relapsu (P = 0,008). V multivariantní analýze rizikových faktorů včetně cytogenetických a molekulárních byla reziduální nemoc nezávislým predikčním faktorem relapsu (P < 0,001). Autoři v diskusi poznamenávají, že schopnost definovat absolutní riziko relapsu pomocí MDF zůstává limitována, poněvadž téměř čtvrtina pacientů bez měřitelné reziduální nemoci má eventuální relaps a další skupina pacientů s dokumentovanou reziduální nemocí má dlouhodobé přežití bez relapsu. Tato heterogenita výsledků spočívá pravděpodobně v kombinaci příčiny technologické (senzitivita vyšetření) a biologické (klonální heterogenita).

Závěr. Analýza detekce reziduální nemoci na velkém souboru dětí s de novo akutní myeloidní leukemií pomocí multidimensionální průtokové cytometrie prokázala vysokou schopnost identifikovat pacienty s rizikem relapsu a nepříznivého celkového výsledku léčby. Může být proto zařazena do klinických studií pro stanovení terapie dle rizikové stratifikace.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.