proLékaře.cz | 6.9.2025

Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities

Marion Le Meignen1, Pascal Auquier, Pascal Auquier, et al.
Department of Paediatric Onco-hematology, Hospital L'Archet II, Nice, France; Research Unit EA 3279 and Department of Public Health, Hôspital Nord, Marseille, France; Department of Paediatric Hematology, Children's Hospital of La Timone, Marseille, France; et al.

Blood 11 August, 2011 Vol. 118 No. 6, pp. 1481-1489

Snížení kostní minerální denzity (BMD) při diagnóze a během léčby akutní leukemie je předmětem četných zpráv. Příčina je s největší pravděpodobností multifaktoriální (samotný proces choroby, terapie steroidními hormony, intenzivní chemoterapie, poruchy endokrinních orgánů, které mají vztah ke kostnímu metabolismu, imunosupresivní látky po transplantaci kmenových krvetvorných buněk, nutriční nedostatek, snížená fyzická aktivita). Stále je však kontroverzní, zda snížení BMD přetrvá po skončení léčby nebo se upraví v dospělém věku. Navíc není mnoho zpráv o BMD u přežívajících osob po HSCT provedené v dětském věku.

Cílem této studie bylo zjistit ve skupině 159 dospělých osob přežívajících po AL v dětském věku, zda prodělání choroby a její terapie měly dlouhodobý vliv na kostní denzitu v pozdějším životě a které faktory ve vztahu k AL, k charakteristice nemocných nebo způsobům léčby (zvláště HSCT) korelují u této populace se snížením BMD.

Metody, soubor a výsledky. Prospektivní studie byla zaměřena na zjištění BMD u mladých dospělých ošetřovaných v rámci francouzského multicentrického programu pro leukemie u dětí a dospívajících. Ten byl založen v r. 2003 pro prospektivní dlouhodobé sledování zdravotního stavu, kvality života a socioekonomického stavu u přežívajících po dětské leukemii, kteří byli léčení od r. 1980 až doposud ve 2 geografických oblastech Francie. V r. 2007 a 2008 bylo provedeno vyšetření BMD metodou duální rentgenové absorpce (DXA) systematicky u všech dospělých s novým vyhodnocením zdravotního stavu podle programu pro leukemie u dětí a dospívající. Ze 220 vhodných pacientů bylo u 159 (72,3 %) proveden DXA sken lumbální oblasti páteře /LS, L1 až L4) a krčku levého femoru (FN).Výsledky byly vyjádřeny počtem standardních odchylek od normálních hodnot pro kontroly shodné dle pohlaví, věk a etnický původ (***Z-skóre*).** Nízká BMD pro věk byla definována jako Z-skóre –2 nebo nižší v 1 ze 2 míst. Multivariantní lineární regresní analýza byla použita pro vyhodnocení potenciálních rizikových faktorů. Ve studovaném souboru 159 pacientů bylo 49,7 % mužů. Pro ALL bylo léčeno 130 pacientů (81,8 %) a pro AML 29 pacientů (18,2 %). Průměrný věk při diagnóze byl 8,33 ± 0,38 roků a průměrná doba sledování od diagnózy do provedení DXA skenu byla 14,66 ± 0,44 roků. Většina pacientů dostávala kortikosteroidy (137; 86,2 %). U 54 pacientů (34 %) provedena HSCT, 105 pacientů (66 %) mělo pouze chemoterapii. Obě tyto podskupiny jsou samostatně podrobně popsány a srovnány. K frakturám došlo pouze u 4 pacientů ve skupině s HSCT a u 2 ve skupině s chemoterapií. Pacienti s frakturou měli signifikantně nižší FN BMD. **Výsledky:** Průměrné FN Z-skóre pacientů v celém souboru bylo –0,19 ± 0,08. Dva faktory byly spojeny s nižší BMD femoru: transplantace a ženské pohlaví. Mezi pacienty, kteří měli transplantaci, byl signifikantním rizikovým faktorem pouze hypogonadismus. Mladší věk při transplantaci koreloval s nízkou lumbální BMD.

Závěr. Dospělí pacienti léčení v dětském věku pro AL moderní chemoterapií měli za 15 let normální nebo jen lehké snížení lumbální BMD a normální femorální BMD. Pacienti s transplantací s gonadální deficiencí měli sníženou femorální BMD, což by mohlo zvyšovat riziko fraktury v pozdějším životě. Autoři podávají v diskusi velmi podrobný rozbor poznatků z hlediska souboru, metodického přístupu a patofyziologických souvislostí.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia

Mary Eapen, Jennifer Le Rademacher, Joseph H. Antin, et al.
Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA ; M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; et al.

Blood, 1 September 2011, Vol. 118, No. 9, pp. 2618-2621

Léčebné možnosti u těžké aplastické anémie (SAA) zahrnují imunosupresivní terapii (IST) a transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Není-li k dispozici HLA-shodný dárce mezi vlastními sourozenci, je IST prvořadá léčba. HSCT zůstává pro nemocné, kteří selhávají na imunosupresivní terapii. Následuje vyhledávání vhodného dárce v širším příbuzenstvu a vyhledávání nepříbuzenského dárce. Výsledky HSCT od nepříbuzenského dárce u SAA se značně zlepšily. Dosahují nyní přežití přibližně v 75 %. Nepříbuzenská HSCT je prováděna kmenovými buňkami z přímého odběru kostní dřeně nebo v posledních letech většinou progenitorovými buňkami z periferní krve (PBPC), získanými od dárce leukaferézou. Zatímco transplantace PBPC jsou spojeny

proLékaře.cz | 6.9.2025

s rychlejší hematopoetickou úpravou, GVHD, zvláště jeho chronická forma, je častější než při transplantaci kmenovými buňkami získanými z kostní dřeně. Vyšší incidence chronické GVHD je spojena s nižším celkovým přežitím po transplantaci PBPC od HLA-shodných sourozenců u SAA.

Cílem této práce je srovnat na větším souboru pacientů výsledky dosažené transplantací PBPC nebo kmenovými buňkami z kostní dřeně při transplantacích od nepříbuzných dárců u SAA a zjistit, zda jsou podobné jako při transplantacích od HLA-shodných sourozenců.

Soubor, metody, výsledky. Do studie bylo zařazeno celkem 296 pacientů s těžkou aplastickou anémií, kteří dostali buď kmenové buňky z kostní dřeně (BM; n = 225), nebo progenitorové buňky z periferní krve (PBPC; n = 71) od dospělých *nepříbuzných dárců* shodných na hladině alel pro HLA-A, -B, -C a DRB1. Pacienti byli ve věku od 1 do 71 roků – transplantováni v letech 2000 do 2008 v 89 centrech. Data byla získána z velkého mezinárodního centra pro výzkum transplantací (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), do něhož přispívá víc než 450 trasplantačních center. Primární konečný bod studie bylo celkové přežití. Statistická analýza posuzovala a srovnávala data pacientů, rozdělených do 2 skupin: příjemců BM a příjemců PBPC. **Výsledky:** V charakteristice studované populace byly rozdíly mezi příjemci BM a příjemci PBPC. Příjemci PBPC byli starší, častěji muži a Karnofského skóre pod 90. Byli častěji transplantováni po roce 2005 a měli přípravné režimy bez TBI. Úprava neutrofilů byla rychlejší po transplantaci PBPC ve srovnání s BM (13 vs. 19 dnů). Pravděpodobnost úpravy neutrofilů v den 28 byla podobná (96 % vs. 90 %). Úprava destiček byla také rychlejší po transplantaci PBPC (19 vs. 27 dnů), pravděpodobnost úpravy destiček v den 100 vyšší než s BM (91 % vs. 81 %; P = 0,02). Hematologická úprava byla tedy podobná po transplantaci PBPC a MB. Riziko akutní GVHD 2. až 4. stupně bylo vyšší po transplantací PBPC ve srovnání s BM (HR = 1,68, P = 0,02; 48 % vs. 31 %). Riziko chronické GVHD nebylo signifikantně rozdílné po úpravě dle věku při transplantaci (HR = 1,39, P = 0,14). Riziko mortality, nezávisle na věku, bylo vyšší po PBPC ve srovnání s transplantací BM (HR = 1,62, P = 0,04; 76 % vs. 61 %). **Diskuse:** Autoři poznamenávají, že data nevycházejí sice z randomizované studie a výsledky mohou být ovlivněny neznámými nebo neměřenými faktory, které měly vliv na výběr transplantátu. Přesto nelze výsledky této studie nebrat v úvahu.

Závěr: (1) Kratší celkové přežití po transplantaci PBPC potvrzuje kostní dřen jako preferenční zdroj kmenových buněk. **(2)** Přežití po shodné nepříbuzenské dárcovské transplantaci se podstatně zlepšilo ze 32 % (před 1998) a 61 % (před 2005) na současných 75 %, což se přibližuje tomu, co je dosahováno transplantací HLA shodného štěpu od sourozence a po samotné imunosupresivní terapii.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study

Martin Schrappe, Maria Grazia Valsecchi, Claus R. Bartram, et al.
Department of Pediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany; Medical Statistics Unit, Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; Institute of Human Genetics, Ruprecht-Karls University, Heidelberg, Germany; et al.

Blood, 25 August 2011, Vol. 118, No. 8, pp. 2077-2084

Prognostický význam minimální reziduální choroby (MRD) byl v minulých dvou desetiletích u dětské ALL podrobně studován hlavně u pB-ALL, u T-ALL je údajů poměrně málo a opírají se o malé počty pacientů. Tato práce představuje studii největšího souboru dětských pacientů s T-ALL, u kterých byl vyhodnocen vztah MRD k dalšímu vývoji choroby prospektivně ve 2 časových bodech. Je součástí kooperativní studie AIEOP- BFM 2000, provedené v Rakousku, Německu, Itálii a Švýcarsku.

Cílem práce bylo popsat dynamiku molekulární odpovědi, jejího prognostického významu při srovnání s tradičními prognostickými faktory a vztahem k mutačnímu stadiu T-ALL subpopulace.

Metody, soubor a výsledky. Od 1. července 2000 (1. září 2000 u AIEOP) do 31. července 2006 (30. června 2005 u BFM) bylo pro studii AIEOP-BFM ALL 2000 vhodných 4741 pacientů ve věku 1 až 18 roků s Ph^- ALL (ve 127 centrech v Rakousku, Německu, Itálii a Švýcarsku). **T-ALL** byla diagnostikována u 627 pacientů (13,2 %), 464 z nich bylo plně vhodných pro stratifikaci pomocí MRD podle požadavků studie. T-ALL byla definována v subtypech: jako časná, kortikální (nebo intermediární) a zralá ALL. Buněčný původ T-ALL byl definován imunofenotypem blastů $CD3^+$ (buď povrchový, nebo cytoplazmatický) a $CD19^-$. Podrobný popis uvádí cílenou molekulární identifikaci a analýzu MRD a dále rizikové skupiny odvozené z MRD a konečnou stratifikaci. Pacienti byli zařazeni do MRD standardního rizika (MDR-SR), jestliže MRD byla negativní v obou časových bodech, den 33 (TP1) a den 78 (TP2) při stanovení alespoň dvěma molekulárními markery s citlivostí $\leq 10^{-4}$. Jestliže se hladiny MRD lišily mezi oběma markery, byla vybrána nejvyšší hladina pro konečné posouzení. Intermediární riziko (MRD-IR) hodnoceno, jestliže MRD byla pozitivní v jednom nebo v obou časových bodech, ale na hladině $<10^{-3}$ v TP2 s alespoň 2 markery. Pacienti