proLékaře.cz | 8.9.2025

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

proLékaře.cz | 8.9.2025

s MRS ≥ 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 nejpříznivějším 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 ≥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 imunodeficience. 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 chimérismu 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 transplantačních centrech v letech 1980 až 2009 (41 pacientů, Ulm, NSR; 28 z Brazilie; 26 Brecia, 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, pupečníková 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 pupečníkové 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 přežívalo 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