proLékaře.cz | 9.11.2026

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

proLékaře.cz | 9.11.2026

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 perzistující 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-α2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia

Bengt Simonsson, Tobias Gedde-Dahl, Berit Markevärn, 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 UmeĆ 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 denně má signifikantní účinnost a bezpečnost v běžné standardní terapii prvé volby u chronické myeloidní leukemie. Při užití jako monoterapie má až 35 % pacientů vedlejší účinky, neuspokojivou odpověď nebo progresi choroby. Proto je potřeba alternativní terapie u podstatné části pacientů. Sem patří režimy založené na kombinaci s INF-α. Ten však má jen krátkodobou účinnost, v séru za 24 hodin po podání má sotva zjistitelnou hladinu. Pro delší účinnost je proto třeba opakované podávání. K překonání této nevýhody byly vyvinuty 2 formy pegylovaného INF-α (kovalentní vazba s polyetylenglykolem,Peg): Peg-INF-α2a a Peg-INF-α2b. Tyto pegylované formy mají modifikované vlastnosti včetně prodloužené absorbce/expozice a prolongovaný poločas. Dovolují podávání jedenkrát za týden. Dřívější studie s Peg-INF-α2a prokázaly větší účinnost a bezpečnost v klinickém vývoji CML. Tato práce představuje výsledky akademické multicentrické randomizované studie fáze 2. Srovnává účinnost imatinibu v kombinaci s *Peg-INF- α2b* s monoterapií imatinibem u nově diagnostikované chronické fáze (CP) CML u pacientů se *středním nebo nízkým rizikovým skóre dle Sokala*, kteří dosáhli kompletní hematologické 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-α2b (Pegintron, Merk & Co Inc) v dávce 50 μg týdně nad monoterapií imatinibem 400 mg denně pro dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci (tj. 15 měsíců po začátku léčby imatinibem). Dalším předmětem studie bylo srovnat načasování molekulární odpovědi, dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (CCgR), bezpečnost a snášenlivost léčby. Po 12 měsících studie rozhodnout o následné léčbě podle rozvahy ošetřujícího lékaře.

Soubor, metody a výsledky. Pro registraci byli vhodní pacienti, kteří měli střední nebo nízké rizikové skóre CML, byli v časné CP (< 6 měsíců trvání), nebyli předtím léčeni jinou chemoterapií než hydroxyureou, měli > 17 roků, výkonnostní stav dle klasifikace ECOG 0-2 a neměli poruchu jaterních nebo renálních funkcí. Pacienti byli randomizováni, jestliže splnili kritéria registrace a dosáhli alespoň kompletní hematologickou remisi (CHR) po 3 měsících léčby imatinibem. Od září 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-IF-α2b 50 μg týdně a imatinib 400 mg denně, 56 pacientů dostávalo monoterapii imatinib 400 mg denně. **Výsledky:** Primárním konečným bodem bylo dosažení velké molekulární odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci. V obou větvích ukončili 4 pacienti (7 %) léčbu imatinibem (1 pro blastickou transformaci v imatinibové skupině). K tomu ve větvi léčby kombinací přerušilo podávání Peg-INF-α2b 34 pacientů (61 %), většinou pro toxicitu. Vedlejší nežádoucí účinky byly hodnoceny podle kritérií (Common Toxicity Criteria Version 3.).

Jsou podrobně rozvedeny (hematologické, nehematologické, neuropsychiatrické) v obou větvích spolu s modifikacemi dávkování léčby. Dosažení MMR ve 12 měsících po randomizaci bylo signifikantně vyšší ve větvi imatinib plus Peg-INF-α2b (82 %) ve srovnání s větví monoterapie imatinibem (54 %, P = 0,002). Zvýšilo se s dobou trvání léčby Peg-INF-α2b (pod 12 týdnů 67 %, nad 12 týdnů 91 %). Takto i přidání relativně krátké doby Peg-IF-α2b k imatinibu výrazně zvýšilo podíl dosažení MMR.