

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- α 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, Ume, Sweden; et al.

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

Imatinib (Glivec, Novartis Pharma) 400 mg denně má signifikantn uinnost a bezpečnost v bžn standardn terapii prv volby u chronick myeloidní leukemie. P užit jako monoterapie m až 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- α . 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- α (kovalentn vazba s polyetylen glykolem, Peg): Peg-INF- α 2a a Peg-INF- α 2b. Tyto pegylované formy mají modifikované vlastnosti včetně prodloužené absorbce/expozice a prolongovaný poločas. Dovolují podávání jedenkrát za týden. Dřívější studie s Peg-INF- α 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- α 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- α 2b (Pegintron, Merk & Co Inc) v dávce 50 μ 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- α 2b 50 μ 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- α 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- α 2b (82 %) ve srovnání s větvi monoterapie imatinibem (54 %, $P = 0,002$). Zvšilo se s dobou trvání léčby Peg-INF- α 2b (pod 12 týdnů 67 %, nad 12 týdnů 91 %). Takto i přidání relativn krtk doby Peg-INF- α 2b k imatinibu vrazn zvšilo podl dosažení MMR.