

příznivých rizikových karyotypů. Otázkou zůstává, zda diagnóza t-AML sama o sobě ukazuje na špatnou prognózu nebo zda horší výsledky mají vztah ke geneticky nepříznivému rizikovému profilu. To zatím vyhodnocovalo jen málo autorů, zvláště v souvislosti s jinými klinickými a biologickými prognostickými znaky. Předmětem referované studie bylo vyhodnotit dopad t-AML na velkém souboru dospělých pacientů s AML léčených v rámci prospektivních multicentrických studií.

**Metody, soubor a výsledky.** Do studie byli zařazeni pacienti 6 prospektivních multicentrických studií německo-rakouské AML studijní skupiny (AMLSG) v době mezi 1993 až zářím 2008, kteří dostávali dle věku adaptovanou intenzivní indukční a konsolidační terapii (signifikantně méně intenzivní u pacientů starších než 60 roků). Podrobně byla provedena cytogenetická a molekulárně genetická analýza (mutace v *FLT3*, *MLL* a *CPBPA*). Statistická analýza zahrnovala kompletní remisi (CR) nebo selhání terapie, OS, přežití bez relapsu (RFS), kumulativní incidenci relapsu (CIR) a kumulativní incidenci úmrtí (CID) s podrobným srovnáním klinických, laboratorních, cytogenetických a molekulárně genetických abnormalit a distribuce těchto abnormalit u pacientů s t-AML a AML de novo. Z celkového počtu pacientů zařazených dle ty-

pu, mělo 200 pacientů t-AML (7,0 %) a 2653 pacientů AML de novo (93 %). Pacienti s t-AML byli starší ( $P < 0,00001$ ) a měli nižší celkový počet leukocytů ( $P = 0,003$ ) měli častěji abnormální cytogenetiku s vyšší prezentací translokací 11q23, stejně tak i nepříznivou cytogenetiku, včetně komplexních a monosomálních karyotypů a nižší prezentací středně rizikových karyotypů ( $P < 0,0001$ ). Pacienti s t-AML měli méně často mutace *NPM1* ( $P < 0,0001$ ) a *FLT3*-ITD duplikace ( $P = 0,0005$ ). Mladší věk při diagnóze primární malignity a léčba obvyklými protinádorovými látkami, stejně jako inhibitory topoisomerasy II byly spojeny s kratší délkou latentního období do výskytu t-AML.

**Závěr.** Výsledky této studie rozšířily dosavadní znalost, že t-AML je nepříznivým prognostickým faktorem pro RFS a OS, nezávislým na ostatních klinických a biologických variabilních faktorech. Horší výsledek, zvláště u intenzivně léčených mladých nemocných je možné hlavně přisoudit zvýšenému riziku úmrtí v kompletní remisi pravděpodobně v souvislosti s kumulativní toxicitou léčby zhoubného nádorového onemocnění.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*

### Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience

Mary A. Slatter, Kanchan Rao, Persis Amrolia, et al.

Department of Paediatric Immunology, Newcastle upon Tyne Hospital National Health Service Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; and Great Ormond Street Hospital National Health Service Trust, London, United Kingdom

*Blood*, 21 April 2011. Vol. 117, No. 16, pp. 4367-4375

Transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT) zůstává u mnoha dětí s primárními imunodeficientními chorobami (PIDs) jedinou kurativní možností. Zvláště u dětí ve věku pod 1 rok je vysoká toxicita přípravných režimů založených na busulfanu nebo mel-falanu. **Treosulfan (L-treitol-1,4-bis-methansulfonát)** je alkylační látka s myeloablativními a imunosupresivními vlastnostmi. U dospělých byla doložena účinnost v přípravném režimu s redukováným rizikem toxicit, zvláště ve vztahu k veno-okluzivní chorobě (VOD) při srovnání s busulfanem. Velmi málo zkušeností bylo však dosud publikováno o využití treosulfanu při HSCT u dětí s PIDs. **Cílem studie** bylo ověřit na velkém souboru dětí s PIDs účinnost přípravných režimů založených na treosulfanu, vyhodnotit výsledky HSCT, komplikace spojené s transplantací, GVHD, chimérismus a rekonstrukci imunitního systému.

**Metody, soubor a výsledky.** Jde o retrospektivní studii 70 pacientů s PID nebo těžkou imunitní dysregulací, u nichž byla provedena HSCT v době mezi únorem 2006 až prosincem 2009 ve shora uvedených dvou centrech. Pacienti nebyli randomizováni, výběr přípravného režimu byl stanoven podle klinického rozhodnutí. Diagnózy

pacientů: SCID (20 pacientů), Wiskott-Aldrichův syndrom (7 pac.), Omennův syndrom (7 pac.), hemofagocytová lymfocytóza (4 pac.), CID (4 pac.), LAD (4 pac.) a další jednotlivé imunodeficiencie. Medián věku při transplantaci byl 8,5 měsíců (rozmezí 1,2–175 měs.) 46 ze 70 pacientů (66 %) bylo ve věku 12 měsíců nebo mladším. Treosulfan byl podáván v dávce 42 g/m<sup>2</sup> (n = 43) nebo 36 g/m<sup>2</sup> (n = 27) ve 3 rozdělených dávkách během 3 dnů. Šestnáct ze 30 pacientů (53 %), kteří dostávali cyclofosfamid, mělo vyšší dávku treosulfanu než 24 pacientů ze 40 (68 %), kteří dostávali fludarabin. Nižší dávku měly zpravidla malé děti pod 1 rok věku. Alemtuzumab 0,3 až 1,0 mg/kg v celkové dávce dostávali všichni pacienti s výjimkou těch, kteří dostali shodnou dřeň od sourozence (n = 8). Ostatními zdroji dárcovské dřeně byli: shodný rodinný dárc (13), haploidentický (4), nepřibuzenský (45). Celkové sledování bylo 19 měs. (rozmezí 1–47 měs.) **Výsledky:** Celkové přežití (OS) bylo v 81 %, stejně při věku pacientů méně nebo více než 1 rok věku. Kožní toxicita byla obvyklou komplikací, včetně perianální ulcerace, pigmentových změn a někdy deskvamace. Mucositida byla mírná, čtyři děti měly křeče po skončení treosulfanu: 2 byly na cyklosporinu v době křečí

a všechny byly ve věku pod 4 měsíce věku. 18 dětí (26%) mělo GVHD, ale pouze 7 (10 %) s vyšším stupněm než 2. Došlo ke 3 úmrtím v souvislosti s GVHD. U 4 dětí se vyvinula omezená chronická kožní GVHD.

**Závěr.** Přípravným režimem založeným na treosulfanu bylo dosaženo výborné celkové přežití víc než v 80 % ve studované skupině dětí s PID nebo chorobami těž-

ké imunitní dysregulace, vysoká hladina plného nebo stabilního smíšeného chimérismu, zvláště u dětí transplantovaných ve věku pod 1 rok, kdy toxicita přípravných režimů je stále problémem. Autoři doporučují další studie s farmakokinetickým zaměřením.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*

## High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia

*Wing Leung, Dario Campana, Jie Yang, et al.*

*Department of Oncology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; Department of Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, College of Medicine, Memphis, TN; Department of Pathology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; and Department of Biostatistics, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN*

*Blood, 14 July 2011, Vol. 118 No. 2, pp. 223-230*

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (HCT) je významnou léčbou u dětí s AML s vysokým rizikem a u ALL s velmi vysokým rizikem. Současná chemoterapie se stala účinnější a vede u některých skupin pacientů k redukci HCT. Je proto dnes klíčovou otázkou, zda HCT je prospěchem pro pacienty, jejichž leukemie je rezistentní vůči současné intenzivní chemoterapii. K úvaze o užití HCT vstupuje několik otázek: excesivní toxicita vzhledem k preexistující orgánové dysfunkci, infekce při předchozí intenzivní chemoterapii, redukovaná schopnost HCT eradikovat zbytkovou leukemii s buňkami, které přežívají vysoce intenzivní režimy chemoterapie, dále úloha HCT od alternativního dárce a konečně i otázka zdravotnické politiky vzhledem k nákladům na HCT a některým chronickým následkům spojeným s HCT. Autoři práce z předního centra v USA dosáhli v nedávno ukončené studii u pediatrických pacientů s ALL a AML vynikající celkové výsledky léčby při léčbě *současnými protokoly*. V tomto kontextu se snažili vyhodnotit výsledky a příčiny úmrtí u takto léčených 83 pacientů s velmi vysokorizikovou ALL a vysokorizikovou AML u dětí, které se podrobily alogenní HCT po intenzivní polychemoterapii. Srovnávali výsledky u těchto pacientů s výsledky u 107 pacientů, kteří byli léčeni podle *dřívějších protokolů*. (Identifikovány čísla a roky.)

**Specifickým cílem** této studie bylo určit: (1) zda pacienti, kteří byli léčeni současnými protokoly měli vyšší riziko relapsu nebo toxického úmrtí po HCT a (2) zda použití HLA-neidentické HCT nevedlo ke špatným výsledkům.

**Metody, soubor a výsledky.** Mezi 190 pacienty s vysokorizikovou AML a velmi vysokorizikovou ALL, kteří se podrobili HCT, bylo 117 v první kompletní remisi, 43 pacientů ve druhé nebo třetí remisi a 30 s leukemií nikoliv v remisi. Ze všech 190 HCT pacientů byl dárce u 53 HLA-identický sourozenec, u 102 shodný nepřibu-

zenský dárce a u 35 haploidentický rodinný dárce. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi 3 dárcovskými zdroji z pohledu na pohlaví, věk, primární chorobu, léčebný protokol nebo stav choroby v době HCT. Ve skupině 160 pacientů transplantovaných v remisi byl LFS lepší u pacientů léčených dle recentních protokolů než protokolů dřívějších. V recentní skupině bylo 5leté celkové přežití OS 65 % u 37 pacientů s ALL a 74 % u 46 pacientů s AML, což je příznivé ve srovnání s pacienty dřívější skupiny (28 %, n = 57; a 34 %, n = 50). Zlepšení v recentních souborech bylo pozorováno bez ohledu na dárcovský typ HCT (sourozenec 70 % vs 24 %; nepřibuzenský 61 % vs 37 %; a haploidentický 88 % vs 19 %). U recentních skupin léčených pro AML a ALL bylo signifikantně nižší riziko úmrtí z infekce (HR = 0,12; P = 0,005), s režimem související toxicitou (HR = 0,25; P = 0,002) nebo relapsem leukemie (HR = 0,4; P = 0,013). Rozdíl v GVHD nebyl statisticky významný (HR = 0,38; P = 0,16). Pravděpodobnost přežití souvisela se stavem leukemie (první remise proti pokročilejší chorobě; HR = 0,63; (P = 0,03) nebo MRD (pozitivní vs negativní; HR = 2,10; P = 0,01) v době transplantace.

**Závěr:** Autoři ve své srovnávací studii zjistili, že pacienti s velmi vysokorizikovou AML a ALL měli příznivé výsledky při léčbě novými protokoly. Měli mnohem menší riziko úmrtí ve vztahu k režimu transplantace než pacienti léčení dle dřívějších protokolů. Vzhledem ke sníženému riziku úmrtí vázanému na infekci a relaps, měli pacienti léčení novými protokoly víc než dvakrát větší celkové přežití, než pacienti léčení podle dřívějších protokolů. Mají být proto považováni za kandidáty pro HCT v časně fázi průběhu choroby nebo léčby relapsu, bez ohledu na dostupnost shodného dárce nebo intenzitu předchozí chemoterapie.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*