

## Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol

Virginie Gandemer, Sylvie Chevret, Arnaud Petit et al., on behalf of the FRALLE group

Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Hospital of Rennes, France; Department of Statistics of St Louis Hospital and Paris Diderot University France; Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Hospital of Trousseau, Paris, France; et al.

*Haematologica* 1 November 2014; 99 (11), doi:10.3324/haematol.2011.059584

Předmětem této práce je hodnocení prognózy pacientů s relapsy ETV6/RUNX1-pozitivní akutní lymfoblastické leukemie (ALL), zvláště z pohledu na frekvenci pozdních relapsů. Tuto podskupinu ALL charakterizuje dobrá prognóza, která je lepší než u B-ALL bez tohoto fúzního transkriptu. Cílem studie bylo:

1. vyhodnocení dlouhodobých výsledků u pacientů s relapsy ETV6/RUNX1- pozitivní ALL zařazených do léčby podle protokolu FRALLE 93;
2. identifikovat některé prognostické faktory, které se vztahují k otázce běžného terapeutického přístupu k léčbě pozdních relapsů. Klinická studie FRALLE 93 (French group for childhood ALL) byla zahájena pro děti ve věku 0–20 roků s neléčenou ALL s vyloučením dětí s L3 ALL nebo Downovým syndromem. V době od 1. června 1993 do 31. prosince 1999 bylo do ní zařazeno 1 395 dětí v 18 francouzských pediatrických centrech a v jednom centru v Belgii. Diagnóza ALL byla založena na morfologické, imunofenotypové a cytogenetické analýze vzorků kostní dřeně. Od r. 1995 byl prováděn systematicky screening na 4 fúzní transkripty (ETV6-RUNX1, BCRABL, E2A-PBX1, MLL-AF4). Mezi 713 dětmi, testovanými na ETV6/

RUNX1 zařazenými do klinické studie podle protokolu FRALLE 93, mělo relaps 43 ETV6-RUNX1 pozitivních pacientů. Většina byla stratifikována do nízké nebo intermediální rizikové skupiny. Medián sledování po relapsu byl 54,2 měsíců. Všichni pacienti až na tři dostali záchranou terapii druhé řady a u 16 byla provedena alogenní transplantace. Nejprve byly porovnány charakteristiky testovaných a netestovaných pacientů. Potom byla porovnána kumulativní incidence relapsu u ETV6/RUNX1-pozitivních versus negativních pacientů a bylo provedeno rozdělení podle druhu relapsu. Nakonec bylo provedeno srovnání celkového výsledku. Analýza ukázala silný efekt fúzního transkriptu ETV6/RUNX1 na celkové přežití po relapsu (třileté přežití 64,7 % pro pozitivní versus 46,5 % pro negativní případy). Pětileté přežití pacientů s pozitivní ETV6/RUNX1-ALL dosáhlo 80,8 %, když k relapsu došlo po 36 měsících (versus 31,2 %, když k relapsu došlo dříve). V multivariantské analýze zůstalo jen trvání první remise spjaté s celkovým výsledkem. Práce přináší úvahy k terapeutickému přístupu v souvislosti se zjištěnými poznatky.

**Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.**

## Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients

Wilma Barcellini, Bruno Fattizzo, Anna Zaninoni et al.

Unità Operativa Oncoematologia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy; Dipartimento di Terapie Cellulari ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy; Struttura Complessa a Direzione Universitaria Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara, Italy; et.al.

*Blood* 6 November 2014; 124 (19); dx.doi.org/10.1182/blood-2014-06-583021

Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA) je relativně neobvyklé onemocnění způsobené autoprotilátky zaměřenými specificky proti červeným krvinkám. Obvykle se klasifikuje na tepelnou AIHA (WAIHA), chorobu s chladovými aglutininy (CAD) nebo smíšené formy

bez ohledu na sérologický typ a závažnost anémie při začátku. Autoři této práce vycházejí z popisu klinických charakteristik pacientů s primární AIHA, vztahu mezi klinickou závažností při začátku onemocnění, sérologickým typem, a přehledem diagnostických a léčebných

přístupů. Uvádějí, že léčba AIHA není stále založena na průkazu, je stále prováděna podle expertních názorů a individuálních zkušeností jen při malém počtu prospektivních klinických terapeutických studií. Z pohledu na velkou heterogenitu jak klinické manifestace, tak odpovědi na léčbu přistoupili autoři ke studii velkého počtu případů s primární AIHA s cílem:

1. korelovat sérologické charakteristiky a závažnost anémie na začátku s klinickým výsledkem, a
2. hodnotit zvláště odpověď na léčbu a vznik akutních komplikací.

Studovaná populace zahrnuje 308 postupných pacientů s primární AIHA, kteří byli zařazení do sledování od r. 1978 do 2013 v italských hematologických centrech a sledování po dobu (medián 33 měsíců; rozmezí 12–37 měsíců) do prosince 2013. 60 % mělo WAIHA, 27 % CAD, 8 % smíšenou formu a 5 % atypickou formu (většinou přímý antiglobulinový test negativní). Podrobnou analýzu uzavírají autoři s tím:

1. Nové na této studii je úsilí identifikovat rizikové faktory pro infekční a trombotické komplikace a osvětlit

faktory predikce celkového výsledku včetně refrakce na léčbu a úmrtí. Tato zjištění byla provedena u 308 pacientů s primární AIHA jako jedna z největších studií uvedená v literatuře, což souvisí se vzácností tohoto onemocnění.

2. Ukázalo se, že případy s těžkým začátkem (většinou smíšené a atypické formy) jsou často refrakterní vůči různým terapiím.

3. Navrhují přistoupit k rituximabu mezi léky druhé řady pro svou účinnost a bezpečnost. Navíc by standardní dávky rituximabu měly být preferovány u CAD, zatímco nižší dávky mohou být stejně účinné u WAIHA a smíšených forem.

4. Konečně navrhují zdržet se splenektomie po rituximabu vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolismu, infekcí a fatálního výsledku u splenektomizovaných pacientů. Přes všechny možnosti predikce výsledků léčby, zlepšení diagnostických možností a léčebných postupů zůstává AIHA široce heterogenním onemocněním, které vyžaduje pozornost zvláště zkušených kliniků.

**Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.**

## The toxicity of very prolonged courses of PEGasparaginase or Erwinia asparaginase in relation to asparaginase activity, with a special focus on dyslipidemia

Wing H. Tong, Rob Pieters, Hester A. de Groot-Kruseman, et al.

Department of Pediatric Oncology/Hematology, Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Rotterdam, the Netherlands; Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, the Netherlands; Dutch Childhood Oncology Group, The Hague, the Netherlands et al.

*Haematologica* November 2014 99:1716-1721; doi:10.3324/haematol.2014.109413

Tato práce předkládá výsledky prospektivní studie zaměřené na incidenci a klinický průběh hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie během velmi prodlouženého podávání asparaginázy ve vztahu k hladinám asparaginázové aktivity u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií. Současně byla také vyhodnocena incidence pankreatitidy, trombózy, hyperamonemie a centrální neurotoxicity a jejich spojitost s hladinami asparaginázové aktivity. Přes tyto dobře známé vedlejší účinky není incidence ani přirozený průběh dyslipidemie během velmi prodloužené léčby PEG-asparaginázou nebo Erwinia asparaginázou dobře znám. Není také jasné, zda by terapie asparaginázou měla být přerušena nebo zastavena, jestliže se tyto toxické efekty objeví a zda různé toxicity jsou ve vztahu k hladinám asparaginázové aktivity. Autoři provedli proto analýzu těchto

problémů na souboru 89 pacientů léčených od července 2009 do října 2012 podle intenzifikovaného protokolu ALL-10 pro střední riziko ve 2 onkologických centrech Holandska (Rotterdam a Groningen). Léčba zahrnuje 15 dávek PEG-asparaginázy (2500 IU/m<sup>2</sup>) po 30 týdnů. Erwinia asparagináza (20000 IU/m<sup>2</sup>) byla podávána, jestliže se objevila alergie na PEG-asparaginázu nebo tichá inaktivace. V práci je uveden podrobně postup léčebného protokolu, charakteristika a toxicita asparaginázových preparátů. Podrobně je popsán a graficky zobrazen klinický průběh dyslipidemie a asociace s aktivitou asparaginázy, dále klinický průběh hladin amonemie a toxicity (pankreatitida, trombóza, centrální neurotoxicita). Studie ukázala, že u 7 % pacientů se vyvinula pankreatitida, u 4,5 % trombóza a u 9 % pacientů centrální neurotoxicita při užívání jedné