proLékaře.cz | 1.1.2026

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.
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 of Robert Debre Hospital and Paris Diderot University, France; et al.

Haematologica. May 11, 2012; 97: doi:10.3324/ haematol.2011.059584

Přes významné úspěchy v léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dětí zůstávají relapsy stále studovanou otázkou ve vztahu k přežití bez selhání (EFS) a k celkovému přežití (OS). Některé prognostické faktory byly identifikovány, další jsou stále předmětem studií, jako přítomnost fusních transkriptů na molekulárně genové úrovni. V tomto kontextu mají zvláštní postavení pediatrické ALL s fuzním genem t(12;21) (p13; q22) [fúze *ETV6/*RUNX1]. Prognostický dopad u pacientů s pozitivním transkriptem je široce diskutován se zaměřením na častost pozdních relapsů při dobrém celkovém přežití. (Forestier E., Heyman M., et al.: Br. J. Haematol. 2008; 140(6), 665–672). Autoři také uvádějí zvýšenou frekvenci extramedulárních relapsů, včetně testikulárních a ovariálních. Byla položena otázka, zda by mělo význam prognostické větvení pacientů s ALL při pozitivním transkriptu *ETV6/RUNX1*.

Předmětem práce jsou dlouhodobé výsledky studie relapsů u pacientů s *ETV6/ UNX1* pozitivní ALL, zařazených na začátku do léčby podle protokolu FRALLE 93 (FRench group for childhood ALL). Dalším záměrem bylo identifikovat některé prognostické faktory, které se vztahují k aktuálnímu terapeutickému přístupu u pozdních relapsů.

Soubor, metody a výsledky. Do studie byly zařazeny děti od 0 do 20 roků s neléčenou ALL; nezařazeny byly děti s ALL L3 nebo Downovým syndromem. Celkem bylo ve studii od 1. června 1991 do 31. prosince 1999 1.395 dětí léčených dle protokolu FRALLE v 18 francouzských pediatrických centrech a v jednom centru v Belgii. Kromě běžných vyšetření bylo od roku 1995 prováděno testování na 4 fúzní transkripty (*ETV6-RUNX1, BCR-ABL, E2A-PBY1, MLL-AF4*). Studie byla zaměřena na *ETV6/RUNX1* pozitivní děti, které relapsovaly. Byla porovnána kumulativní incidence relapsu u pozitivních *versus* negativních pacientů, odděleně izolovaných v CNS, v kostní dřeni (isolované nebo kombinované) a ostatní, dále testikulární. Celkové výsledky u *ETV6/RUNX1* pozitivních a negativních byly porovnány. Pacienti s relapsem byli klasifikováni do rizikových skupin podle studie REZ-BFM 95/96.

Výsledky. Mezi 1105 pacientů s ALL B linie po vyřazení kojenců a pacientů s t(9;22) nebo t(4;11) mělo 724 pacientů fúzní gen *ETV6/RUNX1* (většina ostatních případů byla diagnostikována před systematickým screeningem). Z hlediska věku, pohlaví, odpovědi na prednizon, kompletní remise a přežití nebyl rozdíl mezi těmito 724 pacienty a 381, kteří nebyli testováni na *ETV6/RUNX1*. Medián iniciálního počtu leukocytů byl však u testované skupiny vyšší a víc pacientů bylo zařazeno do skupiny s nízkým rizikem u pacientů netestovaných na *EVT6/RUNX1*. Kompletní remisi (CR1) dosáhlo 186 (97,4 %) ze 191 pacientů s t(12;21), zatímco CR nedosáhlo 6 (1,1%) z 533 pacientů *EVT6/RUNX1*- negativních. Medián doby sledování po CR byl 9,9 roků (8,3-11,4). Přítomnost fuzního transkriptu *ETV6/RUNX1* měla výrazný dopad na celkové přežití po relapsu: 3leté přežití 64,7 % u pozitivních *versus* 46,5 u negativních případů. 5letá kumulativní incidence relapsů se významně nelišila mezi skupinou *EVT6/RUNX1*-pozitivních a negativních ALL (19,4 a 19,6 %), ani podle pohlaví (u ženského 22 % *versus* 22 % u mužského). Testikulární relaps byl mnohem častější u *EVT6/RUNX1*-pozitivních pacientů (11,3 proti 4,9 u negativních pacientů). 5leté přežití relapsů u *ETV6/RUNX1*- pozitivní ALL dosáhlo 80,8 %, jestliže k relapsu došlo po 36 měsících po diagnóze (*versus* 31,2 %). V univariantní analýze bylo ženské pohlaví spojeno s horším přežitím, při čemž místa relapsu, věk při diagnóze, leukocytóza a strategie konsolidační léčby nebyly významné. V multivariantní analýze bylo s celkovým výsledkem spojeno jen trvání první remise.

Závěr. Relapsy u *ETV6/RUNX1*-pozitivní ALL vznikající po 36 měsících po diagnóze mají výbornou prognózu. Trvání první kompletní remise může tak být vodítkem pro určení strategie léčby relapsu u ETV6/RUNX1-pozitivní leukemie. Testikulární relapsy mají zvlášť vysokou frekvenci a dávají v úvahu užití primární léčby, která by překročila testikulární bariéru a prodloužila sledování se zvláštním zájmem na screening gonád.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.