

Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome

Takashi Taga, Akiko Moriya Saito, Kazuko Kudo, et al.

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan; Laboratory of Clinical, Epidemiological and Health Services Research, National Hospital Organization, Nagoya Medical Center Clinical Research Center, Aichi, Japan; Department of Hematology/Oncology, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan; et al.

Blood 30 August 2012, Vol. 120, No. 9, pp. 1810-1815

Downův syndrom (DS) je jedním z nejčastějších kon-
genitálních onemocnění, která jsou spojena se zvýšeným
rizikem vzniku myeloidní leukemie. Akutní myeloidní
leukemie u pacientů s DS je kategorizována jako myelo-
idní leukemie asociovaná s DS (ML-DS). Klinické
a biologické znaky u dětí jsou poněkud odlišné od AML
u dětí bez DS. Zahrnují mladší věk při začátku, nižší počet
bílých krvinek (WBC) při diagnóze a častější výskyt akut-
ní megakaryoblastické leukemie. ML-DS je vyznačena
dobrou senzitivitou vůči cytotoxickým látkám (zvláště
ara-C) a příznivými výsledky. V nedávných klinických
studii bylo zaznamenáno dlouhodobé přežití EFS při-
bližně v 80 %. Málo pozornosti však bylo věnováno
refrakterním nebo relapsovým případům (R/R), protože
většina léčebných selhání byla způsobena spíše toxicitou
léčby než samotnou R/R formou choroby.

Předmětem této práce je celonárodní retrospektivní
analýza dětských pacientů s R/R průběhem akutní myelo-
idní leukemie v Japonsku se zaměřením na klinickou cha-
rakteristiku nemocných, léčbu při iniciální diagnóze, selhá-
ní léčby nebo relaps při indukční terapii, dále pak vyhodnotit
výsledky celkové léčby a prognostické faktory.

Soubor, metody a výsledky. Studie byla provedena na
souboru pacientů ze 120 institucí, které patří do Japón-
ské studijní skupiny pro pediatrickou leukemii a lymfom
(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group,
JPLSG). Jde o celonárodní japonskou pracovní skupinu
pro dětské hematologické malignity. V této studii byla
provedena podrobná deskriptivní statistická analýza dat
od 29 pacientů s R/R ML-DS, diagnostikovaných
v Japonsku v letech 2000-2010. Podrobná charakteris-
tika nemocných, FAB klasifikace, karyotyp a protokoly ini-
ciální léčby jsou uvedeny v tabulce a blíže rozvedeny
v textu. Poměr chlapci/děvčata byl 18/11, medián věku
při iniciální diagnóze byl 2 roky (rozmezí 7 měsíců až
16 roků), přičemž ze 29 pacientů bylo 23 mladších než 4
roky.

Výsledky. U 3 pacientů (10,3 %) došlo k selhání
indukční léčby a u 26 pacientů (89,7 %) k relapsu, z nich
u 25 v kostní dřeni a u jednoho extramedulárně jako izo-
lovaná kožní ložiska. Medián doby od iniciální diagnózy
do relapsu byl 8,6 měsíců (rozmezí 2,4 až 71,8 měsíců).
Všichni pacienti, kteří relabovali během 6 měsíců (n = 8),
byli na chemoterapii. Během 2 let po iniciální terapii rela-
bovalo celkem 24 pacientů (92 %). Klinická charakteris-

tika všech pacientů, kteří měli refrakterní AML nebo
relapsovou AML, je uvedena v tabulce, včetně karyoty-
pu při relapsu (n = 26). U 9 pacientů bylo provedeno
vyšetření na mutaci **GATA1** buď při iniciální diagnóze,
nebo v relapsu; u 8 z nich byla tato mutace potvrzena. Kli-
nická data všech 29 pacientů se všemi jednotlivými sle-
dovanými údaji, včetně provedených alogenních trans-
plantací, celkového přežití a příčin úmrtí jsou obsažena
v přehledné tabulce. Z analýzy vyplývá, že 13 ze 26 rela-
bujících pacientů dosáhlo kompletní remise pomocí růz-
ných způsobů reindukční chemoterapie; 2 z 8 přežilo bez
další recidivy po provedení alogenní HSCT a u 4 z 5 pře-
trvávaly kompletní remise pouze s chemoterapií. Selhání
terapie bylo většinou spojeno s progresí choroby spíše než
s toxicitami spojenými s léčbou. Třiletý podíl celkového
přežití OS byl 25,9 % ± 8,6 %. Četné prediktivní fakto-
ry byly vyhodnoceny univariátní a multivariátní analý-
zou. Signifikantně příznivým prognostickým faktorem
bylo delší trvání doby od iniciální diagnózy do relapsu
(P < 0,0001). Dva klinické faktory byly spojeny s dobou
od iniciální diagnózy do relapsu. (1) Pacienti starší než 2
roky při iniciální diagnóze měli větší trend pro vznik
relapsu v krátkém období od iniciální diagnózy (≤ 6 měsí-
ců). (2) Pacienti, kteří relabovali časněji, měli menší prav-
děpodobnost dosáhnout kompletní remise, když dostali
chemoterapii druhé linie (P = 0,001). Ostatní sledované
faktory, včetně chromozomálních abnormalit a přítom-
nosti GATA1, nebyly spojeny signifikantně s přežitím.
Alogenní transplantace HSCT neovlivnila prognózu,
i když byla provedena po dosažení další remise.

Diskuse. Další studie jsou potřeba k identifikaci pod-
skupin se špatnou prognózou a k úpravě léčebné strate-
gie.

Závěr. Japonská celonárodní retrospektivní analýza
klinických charakteristik a výsledků léčby myeloidní leu-
kemie u dětí s Downovým syndromem při refrakterním
nebo relapsovém průběhu doložila, že klinický výsledek
je obecně nepříznivý i u pacientů, kteří dostali alogenní
transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Ana-
lyzovala u této podskupiny nemocných některé prognos-
tické faktory. Zdůraznila potřebu další identifikace
nemocných se špatnou prognózou a budoucí úpravu stra-
tifikované léčebné strategie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.