

**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 myeloidní 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 akutní megakaryoblastické leukemie. ML-DS je vyznačena dobrou senzitivitou vůči cytotoxickým látkám (zvláště ara-C) a příznivými výsledky. V nedávných klinických studiích bylo zaznamenáno dlouhodobé přežití EFS přibližně 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 myeloidní leukemie v Japonsku se zaměřením na klinickou charakteristiku nemocných, léčbu při iniciální diagnóze, selhání 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 Japonské 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 charakteristika nemocných, FAB klasifikace, karyotyp a protokoly iniciální 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 izolovaná 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 relabovalo celkem 24 pacientů (92 %). Klinická charakteris-

tika všech pacientů, kteří měli refrakterní AML nebo relapsovou AML, je uvedena v tabulce, včetně karyotypu 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. Klinická data všech 29 pacientů se všemi jednotlivými sledovanými údaji, včetně provedených alogenních transplantací, celkového přežití a příčin úmrtí jsou obsažena v přehledné tabulce. Z analýzy vyplývá, že 13 ze 26 relabujících pacientů dosáhlo kompletní remise pomocí různých způsobů reindukční chemoterapie; 2 z 8 přežilo bez další recidivy po provedení alogenní HSCT a u 4 z 5 přetrvávaly 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 faktory byly vyhodnoceny univariátní a multivariátní analýzou. 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 měsíců). (2) Pacienti, kteří relabovali časněji, měli menší pravděpodobnost dosáhnout kompletní remise, když dostali chemoterapii druhé linie (P = 0,001). Ostatní sledované faktory, včetně chromozomálních abnormalit a přítomnosti 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 podskupin se špatnou prognózou a k úpravě léčebné strategie.

**Závěr.** Japonská celonárodní retrospektivní analýza klinických charakteristik a výsledků léčby myeloidní leukemie 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. Analyzovala u této podskupiny nemocných některé prognostické faktory. Zdůraznila potřebu další identifikace nemocných se špatnou prognózou a budoucí úpravu stratifikované léčebné strategie.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.