

**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.