

u 45,9 % pacientů. Projevy autoimunizace, hlavně cytopenie a endokrinopatie byly zaznamenány u 27 pacientů (13,9 %). Infekce vyžadující hospitalizaci se vyskytly u 55 pacientů (28,4 %) z celého souboru. Retrospektivní analýza specifických buněčných linií dárcovských buněk engraftmentu ukázala, že stabilní plný dárcovský chimérismus byl dosažen v 72 % pacientů, kteří přežili alespoň 1 rok po HCT. Smíšený chimérismus byl spojen se zvýšeným rizikem inkompletní rekonstituce lymfocytů a s post-HCT autoimunitou. Chimérismus myeloidních dárcovských buněk < 50 % byl spojen s persistující trombocytopenií.

**Závěr autorů:** Studie potvrdila, že HCT je efektivním způsobem léčby WAS. Má být zvažována nejen u pacientů mladších než 5 roků, ale také u pacientů starších než 5 roků se shodnou příbuzenskou dření nebo shodnou nepříbuzenskou dření, jestliže jsou v dobrém klinickém stavu. Avšak silný a stabilní engraftment dárcovských buněčných linií je potřebný pro plné zvládnutí choroby. Tento cíl může být usnadněn infuzí vyšší dávky dárcovských kmenových buněk.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.

### Combination of pegylated IFN- $\alpha$ 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia

Bengt Simonsson, Tobias Gedde-Dahl, Berit Markevrn, et al. for the Nordic CML Study Group

Department of Medical Sciences, University of Uppsala and Department of Hematology, University Hospital, Uppsala, Sweden; Department of Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; Department of Radiation Sciences, University of Umeå and Division of Hematology, Department of Oncology, University Hospital, Ume, Sweden; et al.

*Blood*, 22 September 2011, Vol. 118, No. 12, pp. 3228-3235

Imatinib (Glivec, Novartis Pharma) 400 mg denně má signifikantn uinnost a bezpečnost v bžn standardn terapii prv volby u chronick myeloidní leukemie. P užit jako monoterapie m až 35 % pacientů vedlejší uinky, neuspokojivou odpovd nebo progresi choroby. Proto je potřeba alternativn terapie u podstatn části pacientů. Sem patří režimy založené na kombinaci s INF- $\alpha$ . Ten však má jen krátkodobou uinnost, v séru za 24 hodin po podání má sotva zjistitelnou hladinu. Pro delší uinnost je proto třeba opakovan podávání. K překonání této nevýhody byly vyvinuty 2 formy pegylovaného INF- $\alpha$  (kovalentn vazba s polyetylen glykolem, Peg): Peg-INF- $\alpha$ 2a a Peg-INF- $\alpha$ 2b. Tyto pegylovan formy mají modifikovan vlastnosti včetně prodloužen absorpce/expozice a prolongovan poločas. Dovolují podávání jedenkrát za týden. Dřívější studie s Peg-INF- $\alpha$ 2a prokázaly větší uinnost a bezpečnost v klinickm vývoji CML. Tato prce představuje výsledky akademick multicentrick randomizovan studie fáze 2. Srovnává uinnost imatinibu v kombinaci s Peg-INF- $\alpha$ 2b s monoterapií imatinibem u nov diagnostikovan chronick fáze (CP) CML u pacientů se *středním nebo nzkm rizikovm skóre dle Sokala*, kteří dosáhli kompletn hematologick remise (CHR) během 3 měsíců monoterapie imatinibem 400 mg denně.

**Primárním cílem studie** bylo srovnat a demonstrovat výhody a nadřazenost kombinace imatinibu 400 mg denně plus Peg-INF- $\alpha$ 2b (Pegintron, Merk & Co Inc) v dávce 50  $\mu$ g tydn nad monoterapií imatinibem 400 mg denně pro dosažení velk molekulrn odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci (tj. 15 měsíců po zaatku léčby imatinibem). Dalším předmětem studie bylo srovnat načasování molekulrn odpovědi, dosažení kompletn cytogenetick odpovědi (CCgR), bezpečnost a snášenlivost léčby. Po 12 měsících studie

rozhodnout o nsledn léčbě podle rozvahy ošetřujícího lekae.

**Soubor, metody a výsledky.** Pro registraci byli vhodn pacienti, kteří měli stredn nebo nzk rizikov skóre CML, byli v asn CP (< 6 měsíců trvání), nebyli předtím len jinou chemoterapií než hydroxyureou, měli > 17 roků, vkonnostn stav dle klasifikace ECOG 0-2 a neměli poruchu jaterních nebo renálních funkcí. Pacienti byli randomizovan, jestliže splnili kritéria registrace a dosáhli alespoň kompletn hematologick remise (CHR) po 3 měsících léčby imatinibem. Od zr 2004 do března 2008 bylo registrováno 130 pacientů z 27 center v severských zemích (Dánsko, Finsko, Norsko a Švédsko) a Izraeli. Kritéria pro randomizaci po 3 měsících splnilo 112 pacientů. Z nich 56 dostalo kombinaci Peg-INF- $\alpha$ 2b 50  $\mu$ g tydn a imatinib 400 mg denně, 56 pacientů dostávalo monoterapii imatinib 400 mg denně. **Výsledky:** Primárním konenm bodem bylo dosažení velk molekulrn odpovědi (MMR) ve 12 měsících po randomizaci. V obou větvích ukončili 4 pacienti (7 %) léčbu imatinibem (1 pro blastickou transformaci v imatinibov skupině). K tomu ve větvi léčby kombinací přerušilo podávání Peg-INF- $\alpha$ 2b 34 pacientů (61 %), většinou pro toxicitu. Vedlejší nežadoucí uinky byly hodnoceny podle kritérií (Common Toxicity Criteria Version 3.).

Jsou podrobn rozvedeny (hematologick, nehematologick, neuropsychiatrick) v obou větvích spolu s modifikacemi dávkování léčby. Dosažení MMR ve 12 měsících po randomizaci bylo signifikantn vší ve větvi imatinib plus Peg-INF- $\alpha$ 2b (82 %) ve srovnání s větvi monoterapie imatinibem (54 %,  $P = 0,002$ ). Zvýšilo se s dobou trvání léčby Peg-INF- $\alpha$ 2b (pod 12 týdnů 67 %, nad 12 týdnů 91 %). Takto i přidání relativn krtk doby Peg-INF- $\alpha$ 2b k imatinibu vrazn zvýšilo podl dosažení MMR.

**Závěr autorů:** Výsledky randomizované studie fáze 2 ukazují potenciální benefit Peg-INF- $\alpha$ 2b v kombinaci se standardní dávkou imatinibu u pacientů s CML s nízkým nebo středním rizikovým skóre dle Sokala. Nižší dávky Peg-INF- $\alpha$ 2b mohou zvýšit snášen-

livost při zachování účinnosti a mohly by být zvažovány v budoucích protokolech s kurativním záměrem.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*

### Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score

*Joerg Hasford, Michele Baccarani, Verena Hoffmann, et al.*

Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany; Department of Hematology and Oncology L. and A. Seràgnoli, S. Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy; Les Centres d'Investigation Clinique Inserm, Centre Hospitalier, Universitaire de Poitiers, Poitiers, France; et al.

*Blood, 21 July, 2011, Vol. 118 No. 3, pp. 686-692*

Výsledky léčby chronické myeloidní leukemie (CML) se výrazně změnilы zavedením inhibitorů tyrosinkinázy (TKIs) do terapie. Prognóza pacientů s CML byla však stále posuzována podle prognostických kritérií zavedených v období chemoterapie a interferonu  $\alpha$ . K systematickému přístupu ke stanovení prognózy u pacientů s léčbou TKIs však nedošlo. Pokračovalo tak stanovení prognózy buď pomocí skóre pro konvenční chemoterapii (Sokal a spol., *Blood* 1984; 63(4): 789-799) nebo IFN $\alpha$  (Euro score, Hasford a spol. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850-858). Základní prognostické hodnocení CML bylo třeba revidovat se specifickým zaměřením na pacienty léčené pomocí TKI. Za tímto účelem zřídila Evropská leukemická síť (European LeukemiaNet, ELN) Evropský registr pro CML. Je využíván v rámci projektu EUTOS (European Treatment and Outcome Study for CML), podporovaném společností Novartis Oncology Europe.

**Cílem této studie** bylo využít data tohoto registru k vytvoření nového prognostického rizikového skóre, které by bylo schopné predikovat pravděpodobnost dosažení kompletní cytogenetické odpovědi (CCgR) během 18 měsíců, což je nejspolehlivějším znakem pro přežití.

**Metody, soubor a výsledky.** ELN/EUTOS CM registr obsahuje individuální data dospělých pacientů zařazených do kontrolované prospektivní studie během 2002-2006. Kritériem pro zařazení do registru byly: diagnóza  $Ph^+$ / $BCR-ABL^+$  CML v chronické fázi (CP) a každá forma léčby založená na imatinibu během 6 měsíců po diagnóze bez ohledu na trvání léčby imatinibem. Tato kritéria splnilo 2060 pacientů 5 národních studijních skupin. Z těchto studijních skupin autoři analyzovali 1261 pacientů, kteří progredovali nebo zemřeli během 36 měsíců nebo byli sledováni minimálně 36 měsíců a 1223 pacientů, u nichž byla vyhodnocena cytogenetická odpověď v 18 měsících (akceptabilní interval 15-21 měsíců). Druhá skupina byla rozdělena na 2 podskupiny: úkolem zadaný vzorek 938 pacientů a ověřovací vzorek 285 pacientů. Medián věku v celé skupině 2060 pacientů byl 52 roků (rozmezí 18-88 roků), 60 % byli muži. Podle EURO skóre mělo 38 %

pacient nízké riziko, 51 % střední riziko a 11 % vysoké riziko. Korespondující počty podle Sokalova skóre byly 39 %, 37 % a 24 %. Podrobná analýza vyhodnocuje dosažení CCgR v 18 měsících léčby při hodnocení prognózy pomocí Euro skóre a Sokalova skóre. CCgR v 18 měsících byla v 84 %. Diskriminace oběma způsoby skóre byla signifikantní pouze pro pacienty s vysokým rizikem.

**Nové EUTOS rizikové skóre.** Vychází z korelace mezi potenciálními prognostickými faktory a různými identifikovanými a testovanými modely. Nejlepší vysvětlující model pro senzitivitu, specificitu a pozitivní prediktivní hodnotu (PPV) zahrnoval pouze bazofily a velikost sleziny. Tento model mohl být zkrácen bez ztráty přesnosti pro výpočet nového prognostického skóre, kde slezina se měří v cm pod oblouk žeberní a bazofily jako procenta na začátku. EUTOS skóre = (7 x bazofily) + (4 x velikost sleziny). EUTOS skóre > 87 ukazuje vysoké riziko a  $\leq$  87 nízké riziko. Nové prognostické skóre identifikovalo vysoko rizikovou skupinu (skóre  $\geq$  87) s PPV 33 %. Diskriminační sílu rizikového skóre dokládají části studie zabývající se kumulativní probabilitou dosažení CCgR léčbou různými dávkami imatinibu samotného nebo v kombinaci s LDAC nebo IFN $\alpha$ , kde zjištěny signifikantní rozdíly mezi pacienty s vysokým rizikem a nízkým rizikem. Senzitivita EUTOS skóre a přežití bez progresu byla 16 % a specificita 91 %. Mezi pacienty vysoko rizikové skupiny progredovalo 12 % ve srovnání s nízkou rizikovou skupinou 7 %.

**Závěr.** Autoři dokládají vyšší prediktivní sílu nového prognostického skóre, jednoduchost a snadnou aplikaci v klinické praxi. Nové skóre nepovažují za převratné, jako tomu bylo po zavedení skórovacího systému dle Sokala a systému Euro, přináší však signifikantní pokrok, protože poskytuje lepší pozitivní prediktivní hodnoty. Může identifikovat pacienty se signifikantně vyšším rizikem progresu a narušeného přežití a tím upozornit na časnou terapeutickou intervenci.

*Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.*