

The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study

Jan-Henning Klusmann, Dirk Reinhardt, Martin Zimmermann, et. al.

Department of Pediatric Hematology/Oncology, Medical School Hannover, Hannover, Germany; Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital, Essen, Germany; Northern Institute for Cancer Research; Newcastle University; Sir James Spence Institute, Fourth Floor; Royal Victoria Infirmary; Newcastle upon Tyne, UK; et.al.

Haematologica 2012; 97(1): 21-29.

Práce vychází ze současného stavu, kdy stanovení indikace pro alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (SCT) při léčbě akutní myeloidní leukemie u dětí během první kompletní remise je stále předmětem diskuse (Niewerth D, Creutzig U, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010; 116(13): 2205–14). Jasná definice podskupin pacientů, kteří mohou mít prospěch z alogenní SCT proti těm, u nichž samotnou chemoterapií lze dosáhnout stejného nebo lepšího přežití, není stanovena.

Předmětem této prospektivní randomizované kontrolované studie fáze III podle protokolu AML-BFM 98 bylo analyzovat dopad alogenní SCT u dětí s AML vysokého rizika podané v první kompletní remisi, kde byl k dispozici shodný sourozenský dárc (MSD). Do srovnávané skupiny byly zařazeny děti, kterým byla podávána pouze chemoterapie jako intenzifikační a udržovací léčba.

Soubor, metody a výsledky. Studie AML-BFM 98 běžela v 75 centrech v Německu, Rakousku, Švýcarsku a v České Republice od 1. července 1998 a byla uzavřena 30. června 2008. Celkem zahrnovala 555 dětí a dospívajících (ve věku 0–18 roků) s nově diagnostikovanou AML. Diagnóza podtypů podle FAB klasifikace byla stanovena imunologickými metodami. Cytogenetická a molekulárně genetická analýza byla provedena a centrálně revidována v referenční laboratoři (Giessen, Německo). Hlavní analýza dat byla provedena metodou ITT (“*intention-to-treat*”), analýza dat od všech pacientů podle původního léčebného záměru. Výsledky byly porovnány s analýzou dat metodou “*as-treated*” (analýza dat jen pacientů, kteří zakončili studii a dodrželi požadavky protokolu). **Výsledky.** Mezi červencem 1998 a dubnem 2004 bylo zařazeno do studie podle AML-BFM 98 a AML-BFM 98 Interim celkem 317 dětí a dospívajících s AML vysokého rizika. Do uvedené studie bylo při dodržení po-

žadavků zařazeno 247 pacientů, 61 pacientů (25 %) mělo shodného sourozenského dárce (MSD) a byli určeni pro alogenní SCT, zatímco 186 pacientů (75 %) nemělo MSD (ITT skupiny: MSD versus no-MSD).

ITT analýza neprokázala signifikantní rozdíl pětiletého přežití bez nemoci ($49 \pm 6\%$ versus $45 \pm 4\%$) a celkového přežití ($68 \pm 6\%$ versus $57 \pm 4\%$) mezi skupinami s MSD a no-MSD). Naproti tomu pozdní nežádoucí účinky se vyskytly častěji po alogenní SCT ($72,5\%$ versus $31,8\%$, $P < 0,01$). Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou “*as-treated*”, korigovanou dobou do transplantace, pětileté celkové přežití $72 \pm 8\%$ vs. 60% . Analýza podskupin prokázala zlepšené parametry přežití u pacientů s aberacemi 11q23 určených pro alogenní SCT (pětileté celkové přežití $94 \pm 6\%$ vs. $52 \pm 7\%$) na rozdíl od pacientů bez aberací (pětileté celkové přežití $58 \pm 8\%$ vs. $55,5\%$).

Závěr. Prospektivní multicentrická studie ukázala prospěch alogenní SCT v první kompletní remisi u dětí s AML s vysokým rizikem v podskupině s aberací 11q23 ve srovnání s pouhou chemoterapií. Specifické 11q23 cytogenetické podskupiny, které by měly prospěch z časné alogenní transplantace, je třeba definovat v budoucích studiích. U ostatních pacientů nebyla zjištěna výhoda alogenní transplantace v první kompletní remisi. Z pohledu na větší toxicitu a častější těžké pozdní nežádoucí příhody by alogenní SCT u pacientů s vysoko rizikovou AML měla být vyhrazena na druhou kompletní remisi.

Poznámka referujícího: K obecně užívaným způsobům analýzy dat v randomizovaných klinických studiích uvádím recentní hodnocení: William Irish: Making Sense of Biostatistics: As-Treated and Intention-to-Treat Analysis. *Journal of Clinical Research Best Practices*; Vol. 7, No. 3, March 2011.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.