

Akútna lymfoblastová leukémia v detskom veku: od genómu k pacientovi

Doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a DFNSP, Bratislava

Akútna lymfoblastová leukémia patrí medzi najčastejšie maligne ochorenia v detskom veku. Prognóza pre detských pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou sa v posledných desaťročiach výrazne zlepšila, čo platí aj pre pacientov liečených na území Slovenskej republiky. Zlepšenie prognózy je výsledkom systematického a veľmi dobre organizovaného medzinárodného vedeckého úsilia a klinických štúdií. Nová éra genomiky významne zasahuje aj do oblasti leukémií a prináša nové poznatky o leukemogéneze, rizikových genetických podskupinách a možných nových terapeutických cieľoch a postupoch. Úspech liečby je v súčasnosti závislý predovšetkým od takmer personifikovanej stratifikácie pacientov do rizikových skupín a od adaptácie liečby podľa rizika. Slovenská pediatričná leukemická skupina je aktívne začlenená do medzinárodných klinických štúdií pre detské akútne leukémie a prognóza pre našich pacientov sa približuje výsledkom publikovaným v krajinách západnej Európy.

Kľúčové slová: detské leukémie, akútna lymfoblastová leukémia

Childhood acute lymphoblastic leukemia: from genome to patient

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant disease in childhood. During recent decades prognosis for children with acute leukemia has greatly improved, including the patients treated in the Slovak Republic. The prognosis for these patients has improved as a result of the systematic and well-organized international research efforts and clinical trials. The advent of new genomic technologies has provided new insights into leukemogenesis, identified many novel subtypes of leukemia, and triggered development of new therapeutic formulations. The success of treatment depends on stratifying patients into risk group and incorporating novel treatment strategies. The Slovak pediatric leukemia group is actively incorporated into these international clinical trials and the outcome for our patients is comparable to the results published in Western Europe.

Key words: childhood leukemia, acute lymphoblastic leukemia

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 8–12

Úvod

Akútna lymfoblastová leukémia (ALL) je najčastejšie maligne ochorenie u detí, predstavuje asi 25 % všetkých maligných ochorení a 80 % všetkých detských leukémií u detí mladších ako 15 rokov (1). Proporcionálne zastúpenie ALL sa mení s vekom. Ročná incidencia akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) dosahuje maximum 80–90 prípadov/milión vo veku 2–3 roky, potom významne klesá až na 20 prípadov/milión u 8- až 11-ročných, a potom ďalej klesá asi na 10 prípadov/milión vo veku 20 rokov (2).

Na Slovensku je celková ročná incidencia leukémií približne 40 nových prípadov u detí, z toho asi 30 prípadov pripadá na ALL, 6–8 na AML a 1–2 na CML (3, 4).

Pokrok a výsledky, ktoré boli dosiahnuté za posledných 60 rokov v liečbe detských leukémií, patria medzi úspešné príbehy modernej medicíny 20. storočia. Výsledky liečby detí s leukémiou sa v posledných dekádach významne zlepšili vďaka precíznej klasifikácii podľa rizikových faktorov, vďaka používaniu intenzívnejších chemoterapeutických režimov, rádioterapie, transplantácii krvotvorných kmeňových buniek aj zlepšením podpornej liečby.

Tabuľka 1. Výsledky pracovných skupín pre detské leukémie pre ALL

Pracovná skupina	Obdobie	Počet pacientov	EFS	OS	Zdroje
AEIOP 95	1995 – 2000	1 743	75,9	85,5	(Conter, 2010)
BFM 95	1995 – 1999	2 169	79,6	87,0	(Möricke, 2010)
COG	2000 – 2005	7 153	–	90,4	(Hunger, 2012)
SJCR	2000 – 2007	498	85,6	93,5	(Pui, 2009)
UKALL 97/99	1999 – 2002	938	80,0	88,0	(Mitchell, 2010)
ALL IC 2002	2002 – 2007	5 060	74	82	(Starý, 2014)
Slovensko	2002 – 2012	280	79	86	(Kolenová, 2015)

Vysvetlivky: AEIOP – Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; BFM – Berlin-Frankfurt-Münster; SJCRH – St Jude Children's Research Hospital; UKALL – United Kingdom Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia

Väčšina detí s ALL sa lieči v rámci veľkých medzinárodných skupín a štúdií. V súčasnosti dieťa s ALL diagnostikované v jednej z vyspelých krajín Severnej Ameriky, západnej Európy, Austrálie, Nového Zélandu alebo Japonska má viac ako 90 % šancu 5-ročného prežitia a 85 % šancu, že sa úplne vylieči (5, 6).

Detskí pacienti v Slovenskej republike sa od polovice 90. rokov minulého storočia liečia podľa nemeckých tzv. BFM protokolov (Berlin-Frankfurt-Münster). Tieto protokoly produkujú veľmi dobré výsledky liečby ALL a už dlhodobo patria k najlepším na svete.

Výsledky u 140 pacientov liečených v Slovenskej republike od roku 2002 do roku 2007 v kontexte multicentrickej medzinárodnej štúdie ALL IC BFM 2002 pre ALL boli v roku 2014 publikované v Journal of Clinical Oncology pod vedením prof. J. Starého. V rámci tejto štúdie bolo liečených 5 060 pacientov z troch kontinentov a 15 krajín, 5-ročné prežitie pacientov celého súboru bez udalosti bolo 74 % a celkové 5-ročné prežitie 82 % (7).

V súčasnosti je pre dieťa s diagnózou ALL na Slovensku podľa analýzy poslednej dekády šanca na 5-ročné prežitie 86 % a šanca na vyliečenie 79 % (4).

Detské akútne leukémie patria z genetického hľadiska medzi najlepšie charakterizované onkologické ochorenia. Napriek významnému pokroku v katalogizovaní molekulárných lézií (obrázok 1) nie je stále objasnené, ako tieto genetické zmeny navzájom kooperujú, aby vznikla leukémia, alebo ako vyvolávajú rezistenciu na chemoterapiu.

Napriek precíznej diagnostike a klasifikácii zameranej na zaradenie každej leukémie do relevantného bunkového líniového radu, genetického podtypu, klinickej rizikovej skupiny a monitorovaniu odpovede na liečbu je ALL stále príčinou úmrtí asi 20 % detí s onkologickým ochorením a zostáva najčastejšou príčinou úmrtia na rakovinu (2).

Rozsiahle štúdie a analýza leukemického genómu z ostatných rokov začínajú prinášať nové svetlo do chápania leukemogenézy, zistili sa nové poznatky v oblasti etiopatogenézy, v definovaní nových podskupín (napríklad Ph like ALL), identifikovali sa nové prognostické faktory a nové ciele vhodné na liečbu (8, 9).

Cieľom predkladaného článku je priblížiť najnovšie poznatky, ktoré sa dotýkajú najdôležitejších prognostických faktorov v liečbe detskej ALL.

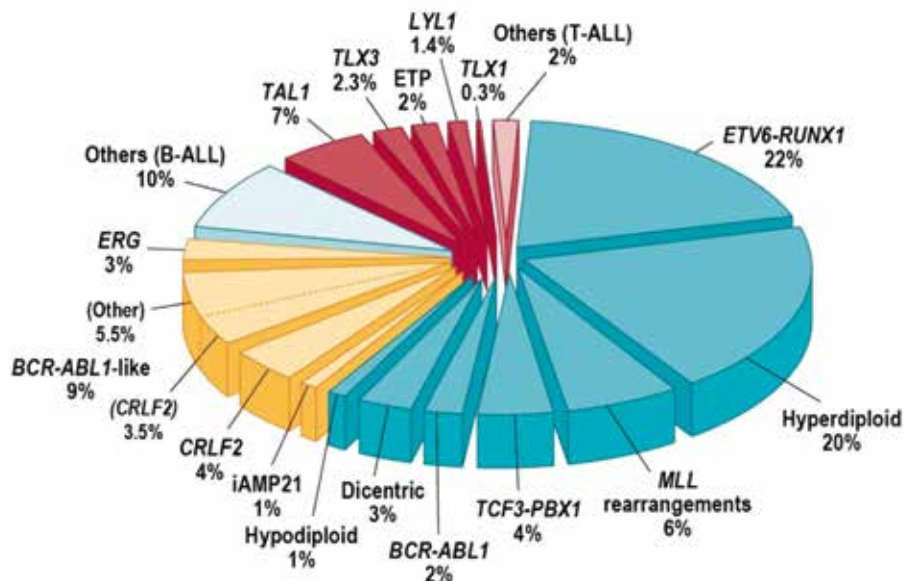
Biológia ALL

Genóm akútnej lymfoblastovej leukémie predstavuje akýsi „prístav“ nahromadených submikroskopických ziskov a delécií DNA, ktoré sa nachádzajú v kľúčových bunkových mechanizmoch ovplyvňujúcich leukemogenézu a aj pravdepodobnosť zlyhania liečby. V priebehu posledných rokov došlo k nesmiernemu úsiliu využiť vysokorozlišovacie genómové metodiky na lepšie pochopenie biológie ALL a na identifikáciu potenciálnych markerov vysokorizikovej ALL a rovnako aj nových terapeutických cieľov (10, 11).

Štandardnými genetickými vyšetreniami možno zistiť primárne genetické abnormality pri viac ako 75 – 80 % prípadov ALL (12). Pomocou týchto štandardných metód však nemožno identifikovať celý repertoár genetických zmien. Vďaka vyvinutiu nových technológií na analýzu genómu s vysokým rozlíšením možno vyšetriť expresie génov, zmeny v počte DNA kópií (CNA), stratu heterozygoty, epigenetické zmeny a dokonca aj sekvenovať celý genóm. Všetkých pacientov s ALL je prakticky možné klasifikovať podľa špecifickej genetickej abnormality. Tieto moderné poznatky umožňujú aj nový pohľad do komplexných interakcií genetických zmien a ich úloh v leukemogenéze a odpovedi na liečbu (6).

Čo priniesla analýza genómu pri B-prekursorovej ALL: Primárne somatické

Obrázok 1. Frekvencia špecifických genotypov detských akútnych lymfoblastových leukémií (11)



genetické abnormality majú dôležitý vplyv na prognózu a liečbu ALL a hrajú kritickú úlohu v leukemogenéze. Na podklade experimentálnych modelov sa však zistilo, že na vznik leukémie a vznik rezistencie na chemoterapiu je nevyhnutná vzájomná kooperácia mutácií. Hoci sa vďaka vyšetreniu globálnej génovej expresie podarilo identifikovať špecifické podtypy ALL a v budúcnosti sa budú môcť používať na stratifikáciu pacientov, tieto profily nedokážu rozlíšiť, či ide o drivers (spúšťacie) mutácie alebo len o passengers mutácie. Mullinghan et al. (11) identifikovali v priemere 6 CNA na 1 prípad ALL pomocou metódy single nucleotide polymorphisms (SNP). Vo všeobecnosti delécie prevyšovali amplifikácie v pomere 2 : 1. Lézie pri ALL sa našli v génoch, ktoré regulujú lymfoidnú diferenciáciu, nádorovú supresiu, bunkový cyklus, apoptózu, mikro RNA alebo hrajú úlohu vo farmakogenetike. V rámci jednotlivých podtypov sa zistili podstatné rozdiely v CNA. Napríklad v prípade ALL s translokáciou MLL sa našla menej ako jedna CNA na 1 prípad leukémie, čo vedie k predpokladu, že MLL translokácia predstavuje veľmi silný onkogén a na vznik leukémie potrebuje len veľmi málo ďalších kooperujúcich lézií. Naproti tomu napríklad pri leukémii typu ETV6-RUNX1 a BCR-ABL1 bolo demonštrovaných viac ako 6 lézií na 1 prípad (12, 13). Tieto zistenia sa zhodujú s tým, ako sa tieto leukémie klinicky prejavujú. MLL leukémie sa často prezentujú veľmi skoro, už v 1. roku života, a riziko vzniku leukémie u obidvoch jednovaječných dvojčiat je takmer 100 %. V prípade ETV6-RUNX1 leukémií je typická klinická prezentácia po 1. roku života a riziko vzniku leukémie u jednovaječného dvojčata, ktorého dvojča má leukémiu, je len

10 %. Tento fúzny gén sa môže vyskytovať až u 1 % zdravých novorodencov, čo je 100-krát vyššia prevalencia, ako je výskyt tohto podtypu leukémie. Takto vzniká predpoklad, že k vzniku leukémií musia prispieť ešte ďalšie postnatálne mutácie (tabuľka 2) (14, 15).

Čo nové priniesla genómová analýza pri

T ALL: T-bunkovú ALL možno na základe profilov génovej expresie klasifikovať do niekoľkých zreteľne odlišných genetických podskupín, ktoré korešpondujú so špecifickými štádiami vývoja T-lymfocytov. Použitím SNP array a ostatných nových genómových techník bolo možné identifikovať veľa nových zmien v genóme, ako sú napríklad NOTCH1 a FBXW7 mutácie, delécie RB1, PTEN delécie a mutácie, dysregulácia expresie TAL1 a LMO2 a fúzie SET s ABL1 alebo NUP214 (13). Prehľad heterogénnej skupiny T ALL je uvedený v tabuľke 3.

Genetické determinanty ALL relapsu

Nové prístupy na vyšetrenie genómových lézií sa použili aj na výskum relapsov ALL, a to vyšetrovaním a porovnaním diagnostických a relapsových vzoriek. Hoci až v 90 % prípadov sa preukázali rozdiely v CNA (získanie alebo strata genetických zmien) v diagnostických a relapsových vzorkách, väčšina relapsov sa klonálne podobá vzorkám z času diagnózy. Spätne vyšetrenie ukázalo, že klony nájdené v čase relapsu boli často prítomné ako minoritné klony už aj v čase diagnózy. Pozoruhodné je, že mnohé z týchto genetických zmien, ktoré sa objavujú v čase relapsu v predominantnom klone, postihujú gény, ktoré sú zodpovedné za vznik rezistencie (napríklad CDKN2A/B, IKZF1) (14).

Tabuľka 2. Geneticky definované podskupiny B-prekurzorovej ALL a ich klinické uplatnenie a vplyv na prognózu (upravené podľa 29)

Geneticky definované podskupiny B-prekurzorovej ALL a ich klinické uplatnenie a vplyv na prognózu	
Hyperdiploidia	> 50 chromozómov, 20 – 30 % zastúpenie pri detských ALL, znamená výbornú prognózu s antimetabolitovou chemoterapiou, 5-ročné EFS je 85 – 95 % (Pui, 2009)
Trizómia 4 a 10	20 – 25 % zastúpenie, výborná prognóza s antimetabolitovou chemoterapiou, 5-ročné EFS je 85 – 90 % (Salzer, 2010)
t(12;21)(p13;q22) ETV6-RUNX1	15 – 25 % zastúpenie, expresia myeloidných antigénov CD13 a CD33, výborná prognóza s intenzívnou asparaginázovou chemoterapiou, 5-ročné EFS je 80 – 95 % (Pui, 2009)
t(1;19)(q23;p13) TCF3-PBX1	2 – 6 % zastúpenie, výborná prognóza s podávaním vysokodávkovaného metotrexátu, podľa niektorých štúdií zvýšené riziko CNS relapsov, 5-ročné EFS je 80 – 85 % (Pui, 2009)
Zvýšená expresia CRLF2	Zvýšená expresia CRLF2 môže vzniknúť z fúzie génov P2RY8-CRLF2 alebo prestavby IGH@-CRLF2 a vyskytuje sa v 6 – 7 % B-prekurzorovej ALL a až v 50 – 60 % prípadov ALL pacientov s Downovým syndrómom. Zmeny v CRLF2 sú spojené s mutáciami v JAK 1 alebo JAK2. Tieto dve genetické zmeny vyúsťujú do aktivácie JAK-STAT a aktivujú rast cytokín dependentných B-prekurzorových bunkových línií, a to naznačuje ich účasť v leukemogéneze (Mullighan, 2009); (Harvey, 2010); (Hertzberg, 2010)
Intrachromozomálna amplifikácia chromozómu 21	2 – 3 % zastúpenie, častejšie je prítomná u starších detí a adolescentov, má nepriaznivú prognózu, ktorá je však zlepšená pri podávaní intenzívnej indukcie a včasnej reintenzifikácie, 5-ročné EFS 30 – 40 % (Attarbaschi, 2008)
t(9;22)(q34;q11.2) BCR-ABL1	2 – 4 % zastúpenie, podávanie liečby s imatinibom a intenzívnou chemoterapiou zlepšilo prežívanie (Schultz, 2014)
t(4;11)(q21;q23) MLL-AF4	1 – 2 %, častejšie sa vyskytuje u dojčiat, má nepriaznivú prognózu, najmä u dojčiat mladších ako 6 mesiacov, prítomná zvýšená expresia FLT3 (Brown, 2013); (Pui, 2009)
t(8;14)(q23;q32.3)	2 % zastúpenie, priaznivá prognóza s krátkymi intenzívnymi blokmi chemoterapie s vysokodávkovaným metotrexátom, cytarabínom a cyklofosamidom, 5-ročné EFS 75 – 85 % (Pui, 2006)
Hypodiploidia < 44 chromozómov	1 – 2 % zastúpenie, nepriaznivá prognóza, 5-ročné EFS 35 – 40 % (Nachman, 2007)
t(17;19)(q22;p13.3) (TCF3-HLF)	nepriaznivá prognóza

Kooperujúce mutácie pri B-prekurzorovej ALL

IKZF1 (transkripčný faktor IKAROS) Delécie/mutácie IKZF1	<ul style="list-style-type: none"> 15 – 30 % zastúpenie, nepriaznivá prognóza, rezistencia na liečbu asparaginázou a daunorubicínom, 5-ročné EFS 50 – 55 % (Mullighan, 2009); (Den Boer, 2009); (van der Veer, 2013); (Dörge, 2013) Asi u 80 % pacientov s ALL a pozitívnym Philadelphia chromozómom a konštitutívne aktívnou BCR-ABL1 tyrozínkinázou je prítomná delécia IKZF1 (Mullighan, 2008). Zaujímavé je, že existuje skupina vysokorizikovej BCR-ABL1 negatívnej ALL s prítomnosťou delécie IKZF1 a genetickým profilom podobným leukémiám s BCR-ABL1 fúznym génom. Táto podskupina ALL sa označuje ako BCR-ABL like ALL (Mullighan, 2009)
	<ul style="list-style-type: none"> 2 – 5 % zastúpenie, predominantne sa vyskytuje u pacientov s vysokorizikovou ALL, JAK 2 mutácie sa v 20 % vyskytujú u detí s Downovým syndrómom a ALL, potenciálne ciele pre inhibítory JAK (Mullighan, 2009) v 10 % prípadov vysokorizikovej BCR-ABL negatívnej ALL Mullighan et al. identifikovali mutácie v Jánusových kinázach (JAK1, JAK2, JAK3) Prítomnosť JAK mutácií bola spojená so zmenami v IKZF1 a deléciách CDKN2A/B (Mullighan, 2009)
Mutácie JAK 1,2,3	

Tabuľka 3. Geneticky definované podskupiny T ALL ich klinické uplatnenie a vplyv na prognózu (upravené podľa 29)

Prestavba TAL/LMO	15 – 30 % zastúpenie, podľa niektorých štúdií majú dobrú prognózu, v liečbe by sa mohli uplatniť inhibítory histónovej deacetylázy
Prestavba HOX11L2 (TLX3)	20 – 24 % zastúpenie, podľa niektorých štúdií nepriaznivá prognóza
Prestavba HOX11	7 – 8 % zastúpenie, priaznivá prognóza
Prestavba HOXA	4 – 5 % zastúpenie, nepriaznivá prognóza, v liečbe by sa mohli uplatniť inhibítory histón H3K79 metyltransferázy (Meijerink, 2009); (Pui, 2011)
NUP214-ABL1	6 % zastúpenie, citlivosť na inhibítory tyrozínkinázy, 5-ročné prežívanie je 50 % (Graux, 2009)
MLL-ENL	2 – 3 % zastúpenie, priaznivá prognóza, 5-ročné EFS 80 – 90 %, (Pui, 2008)
včasná prekurzorová T ALL	12 % zastúpenie, nepriaznivá prognóza, expresia myeloidných markerov, 5-ročné EFS 30 – 35 % (Coustan-Smith, 2009)

Kooperujúce mutácie

mutácie NOTCH/FBXW7	50 % zastúpenie, priaznivá prognóza, liečebne potenciálne použiteľné inhibítory NOTCH (Breit, 2006); (Koch, 2011)
dráha PTEN-P13K-AKT	asi 50 % zastúpenie, pravdepodobne nepriaznivá prognóza, (Gutierrez, 2009)
delécie CDKN2A/2B	70 % zastúpenie, citlivosť na inhibítory DNA metyltransferázy (Meijerink, 2009)
PTPN2	6 % zastúpenie (Kleppe, 2011)

Podskupiny detskej ALL spojené s vysokým rizikom relapsu**Philadelphia pozitívna ALL (Ph ALL):**

PhALL je historicky spojená s veľmi nepriaznivou prognózou, dokonca aj pri použití transplantácie kostnej drene. Nepriaznivá prognóza sa týkala najmä starších pacientov s hyperleukocytózou alebo pomalou odpoveďou na indukčnú terapiu. Podľa predbežných výsledkov americkej štúdie COG (Children's Oncology Group) z roku 2009 pridanie kontinuálneho podávania imatinibu (340 mg/m²/deň) k intenzívnej chemoterapii zlepšilo 3-ročné prežívanie bez udalosti (event free survival – EFS) až na 80 %, čo je dvojnásobné zlepšenie v porovnaní s historickou kontrolnou skupinou (15).

Pacientom, ktorí boli liečení chemoterapiou a imatinibom, sa darilo tak dobre ako tým, ktorí boli liečení chemoterapiou a transplantáciou. Toto pozorovanie sa ďalej potvrdilo vyhodnotením 5-ročných výsledkov podávania imatinibu a chemoterapie u 91 detí s alogénnou transplantáciou a bez nej – päťročné prežívanie bez ochorenia (disease free survival – DFS) pre pacientov liečených chemoterapiou plus imatinibom (70 % ± 12 %, n = 28), príbuzenská alogéna transplantácia (65 % ± 11 %, n = 21) a nepríbuzenská alogéna transplantácia (59 ± 15 %, n = 13). Pacienti, u ktorých boli prítomné ďalšie cytogenetické abnormality, mali horšie výsledky (p = 0,05) (16). V Európe v rámci skupiny BFM boli publikované výsledky štúdie EsPh ALL, ktoré takisto podporujú americké štúdie, že imatinib v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou je dobre tolerovaný a môže byť benefitom pre deti s Ph ALL (17). Štúdia zo St. Jude ďalej preukázala, že včasné podanie TKI (tyrozínkinázového inhibítora) má aj výrazný vplyv na zredukovanie minimálnej reziduálnej choroby a zlepšuje výsledky pacientov s Ph ALL (18). V súčasnosti mnohí detskí onkológovia rezervujú transplantáciu pre pacientov s Ph ALL a relapsom ako druhú líniu liečby.

Dojčenská ALL je diagnostikovaná v priebehu prvých 12 mesiacov života a zastupuje asi 3 – 5 % detských ALL. Dojčenská ALL sa vyznačuje jedinečnými biologickými, klinickými a prognostickými znakmi, ktoré sa odlišujú od starších detí. Približne 80 % dojčiat má prítomnú cytogenetickú odchýlku – prestavbu génu mixed-lineage-leukemia (MLL) (19). Prognóza pre túto skupinu pacientov zostáva aj napriek intenzívnej chemoterapii s vysokodávkovaným metotrexátom a cytarabínom nepriaznivá. Pre dočatá s ALL a prestavbou MLL je prežívanie bez udalosti (EFS) len medzi 30 – 40 % (19, 20). Na podklade výsledkov a analýzy štúdie Interfant 99 sa demonštrovalo, že iba pacienti s vysokorizikovými znakmi (MLL⁺, vek menej ako

6 mesiacov, hyperleukocytóza a s nepriaznivou odpoveďou na deň 8) profitovali z transplantácie kostnej drene v 1. remisii (19).

Vysokoriziková T ALL: Historicky, až do konca 80. rokov minulého storočia, mali pacienti s T ALL horšiu prognózu v porovnaní s pacientmi s B-prekursorovou ALL. Od 90. rokov sa vďaka zavadeniu intenzívnejších terapeutických režimov vrátane asparaginázy a dexametazónu zlepšila prognóza aj pre pacientov s T ALL a v súčasnosti je porovnateľná s prognózou pacientov s B-prekursorovou ALL (20, 21). Najdôležitejším prognostickým faktorom pre relaps pri T ALL je podľa štúdie BFM odpoveď na liečbu monitorovanú pomocou molekulárnych metód (prestavby IgTCR PCR-MRD) (21). Pacienti s pozitívnou hladinou MRD v čase TP2 (time point) majú vysoké riziko relapsu a môžu včas, už počas indukcie – konsolidácie, profitať z front line experimentálnych liečebných stratégií novými liekmi (22, 23).

Tzv. včasná T-prekursorová ALL je charakterizovaná zvláštnym imunofenotypom (CD1a negatív, CD8 negatív, CD5 slabo pozitív, a expresia myeloidných znakov (24). V klinickej praxi má aj pri použití transplantácie veľmi nepriaznivú prognózu.

Nepriaznivá odpoveď na indukciu

Princípy a stratégie súčasnej liečby sú okrem zistenia genetickej zmeny založené aj na zhodnotení rizikových faktorov a prispôbení liečby podľa rizika. Medzi ALL s nepriaznivou prognózou patria pacienti s ALL, u ktorých nastalo zlyhanie navodenia remisie počas indukcie alebo pretrváva pozitívna hladina MRD viac ako 1 % na konci indukcie. Pre túto skupinu pacientov býva často indikovaná transplantácia v 1. kompletnej remisii (25). Pre týchto pacientov možno zvažovať skúšanie nových terapeutických prístupov v rámci klinických investigatívnych štúdií (nové formuly pôvodných liekov, nukleozidové analógy, monoklonálne protilátky, molekulovocielená liečba, bunková liečba, imunomodulácia). Prognostické parametre v čase diagnózy a v čase liečby a overené v klinických štúdiách sú zosumarizované podľa Stanulla a Schrappeho v tabuľke 4.

Relapsy ALL, ktoré vznikajú asi u 15 % pacientov, sú hlavným problémom, ktorý komplikuje ich liečbu. Zdrojom relapsov sú zvyškové leukemické bunky, ktoré prežívajú po chemoterapii alebo predtransplantačnej príprave. Vďaka rozsiahlym štúdiám za ostatných 15 rokov sa zistilo, že sledovanie hladín minimálnej reziduálnej choroby pomocou molekulárne genetických metód má nezávislý význam pre prognózu pacienta a je možné do určitej miery znížiť výskyt

Tabuľka 4. Prognostické parametre v čase diagnózy a v priebehu liečby (upravené podľa Stanulla M, Schrappe M, 2009)

Faktor	Priaznivé prognostické faktory a incidencia v %	Nepriaznivé prognostické faktory a incidencia v %
Vek v čase diagnózy	1 – 10 rokov (77 %)	< 1 rok >= 10 rokov (20 %)
Pohlavie	Dievčatá (45 %)	Chlapci (55 %)
Počet leukocytov v čase diagnózy	< 50 000/ul (80 %)	> 50 000/ul (20 %)
Imunofenotyp	CD 10 +B-prekursorová ALL (83 %)	CD 10 -B-prekursorová ALL (13 %)
Postihnutie CNS	CNS negat. ikvor (80 %)	CNS pozit. likvor (3 %)
Genetické znaky	Hyperdiploidia (20 %) TEL/AML pozit. (20 %)	Hypodiploidia (1 %) BCR/ABL pozit. (2 %) MLL/AF4 pozit. (2 %)
Odpoveď na prednizón (úvodná liečba 7 dní prednizón a 1 x i. th. metotrexát)	< 1 000/ul blastov v periférnej krvi (90 %)	>= 1 000/ul blastov v periférnej krvi (10 %)
Včasná odpoveď v kostnej dreni na 15. deň liečby	< 5 % blastov (60 %)	>= 25 % blastov (15 %)
Morfologická remisia po indukčnej liečbe v kostnej dreni po 4 – 5 týždňoch indukčnej chemoterapie	< 5 % blastov (98 %)	>= 25 % blastov (2 %)
Minimálna reziduálna choroba v kostnej dreni (prietoková cytometria alebo RQ PCR)	< 10-4 blastov po 5 týždňoch indukčnej chemoterapie (40 %)	>= 10-3 blastov po 12 týždňoch (indukčnej a konsolidačnej) chemoterapie (10 %)

Poznámka: Prognostické faktory sú závislé od liečby, preto je potrebné brať do úvahy, že uvedené faktory sú súčasným odporúčaním nemeckej skupiny BFM
Hyperdiploidia: viac ako 50 chromozómov; hypodiploidia: menej ako 45 chromozómov

Tabuľka 5. Zhrnutie rôznych imunoterapeutických prístupov (28)

Cieľ	Liek	Trieda	Výsledky	Klinické štúdie
CD 20	rituximab	monoklonálna „naked“ protilátka	(Hoelzer, 2013); (Thomas, 2010)	Fáza 3 GRAAL 2005, novo diagnostikovaná CD20+ Ph-ALL
CD 22	epratuzumab	monoklonálna „naked“ protilátka	(Advani, 2014)	IntReALL fáza 3, relapsová ALL
CD 52	alemtuzumab	monoklonálna „naked“ protilátka	(Tibes, 2006) (Stock, 2009)	CALGB 10102
CD 19	blinatumomab	bi-špecifická protilátka	(Topp, 2012) (Klinger, 2012) (Topp, 2011)	Fáza II štúdie v rámci COG a BFM pre relaps ALL u detí
CD 22	CAT-8015	imunotoxín	(Mussai, 2010)	NCT00659425 CD22+ relaps-refraktérna ALL a NHL
CD 19 a 22	combotox	imunotoxín	(Schindler, 2011); (Barta, 2012)	
CD 22	inotuzumab	imunokonjugát	(Kantarjian, 2013)	Fáza 3
CD 19	CAR	CAR	Grupp (2014)	Fáza 2

relapsov. Vďaka týmto metódam je možné precíznejšie stratifikovať pacientov do rizikových skupín, optimalizovať liečbu ALL a správne načasovať transplantáciu kostnej drene (25).

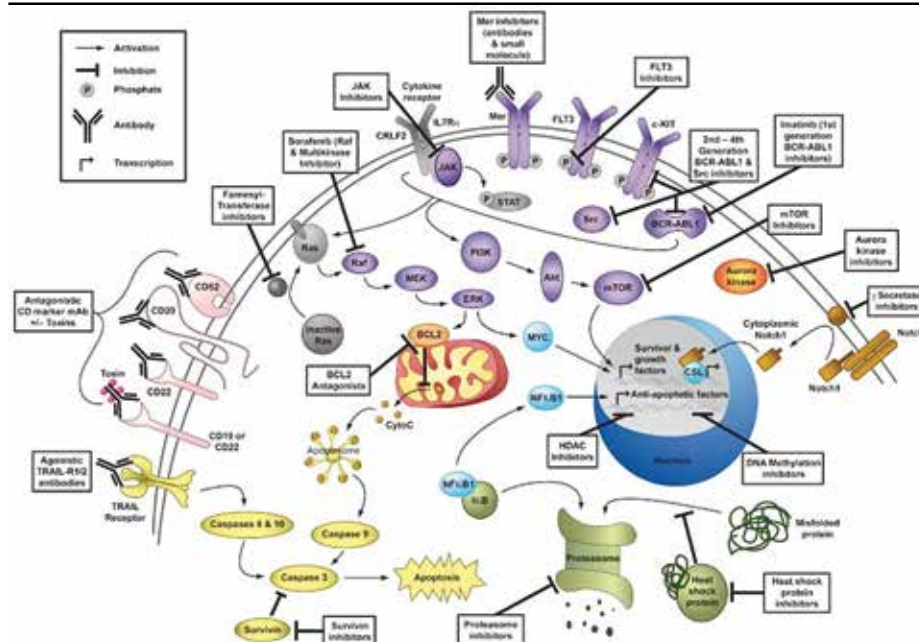
Medzi ALL s vysokým rizikom CNS relapsu patria: CNS leukémia v čase diagnózy, ALL s t(1;19)(q23;p13) *TCF3-PBX1* a T ALL.

Nové perspektívy v liečbe

Napriek veľkým úspechom v liečbe ALL niektoré podtypy majú stále veľmi nepriaznivú prognózu. Ďalšie zintenzívnenie doterajšej cytostatickej liečby by znamenalo vyššiu a závažnejšiu akútnu aj dlhodobú toxicitu a zrejme by ani neprineslo zlepšenie celkových výsledkov. Pre skupinu s nízkym rizikom je, naopak, vhodné preskúmať bezpečné zníženie intenzity liečby.

Štúdie neskorých následkov prinesú nový pohľad na toxicitu liečby. Genomika a proteomika prináša nové poznatky o epidemiológii a patogenéze jednotlivých prípadov ALL, a to umožňuje cieľný nový a personalizovaný prístup v liečbe (27).

Na zlepšenie výsledkov ALL s vysokým rizikom je potrebné vytvoriť mechanizmy na včasnú identifikáciu týchto pacientov, a to už v čase iniciálnej diagnózy, a následne vyvinúť cieľnú liečbu. Modelom tohto prístupu je práve detská Ph+ ALL. V ére pred imatinibom boli výsledky extrémne nepriaznivé. Cieľná liečba imatinibom v rokoch 2000 – 2006 znamenala revolučný pokrok v liečbe ALL. Tieto výsledky podporujú hypotézu, že správne aplikovaná cieľná liečba môže priniesť ďalšie dramatické zlepšenie výsledkov liečby ALL s t. č. nepriaznivou prognó-

Obrázok 2. Bunkové dráhy, ktoré sú v štádiu testovania potenciálnych nových cieľných liekov (27)

Legenda: kinázy – fialová; povrchové znaky – cluster of differentiation (CD) – ružová; proteíny apoptotickej dráhy – žltá; molekuly zodpovedné za degradáciu proteínov – zelená; transkripčné faktory – modrá; experimentálne lieky – v čiernych tabuľkách

zou (26). Jedným z príkladov molekulového terča sú inhibitory rodiny Jánusových kináz, ktoré sú v súčasnosti testované (napríklad ruxolitinib) v pediatrických štúdiách pri malignitách s CRLF2 a JAK zmenami. Ďalším príkladom klinického testovania je lestaurtinib pre relaps dojčenskej ALL s MLL prestavbou (štúdia AALL0631) a bortezomib (AALL07P1) pre relaps ALL (26, 27).

Jeden z veľmi nádejných prístupov v liečbe ALL predstavuje imunoterapia (tabuľka 5) (28). Až v 85 % prípadov ALL je zastúpený B-imunofenotyp a až v 90 % B-lymfoblasty exprimujú antigén CD 19 a CD 22, ktoré sú predmetom záujmu liečebnej stratégie (29). V súčasnosti prebiehajú klinické skúšky nových liekov (monoklonálne protilátky a tzv. CARs – chimeric antigen receptors T cells). Niektoré z nich sa v budúcnosti môžu ukázať ako účinné v liečbe ALL s nepriaznivou prognózou alebo pri relapsoch ALL.

Záver

Liečba detských leukémií sa vďaka novým poznatkom na poli genetiky stáva predzvesťou éry jemnej personalizovanej liečby. Pokroky vďaka novým technológiám v oblasti genomiky prispievajú k odhaľovaniu nových významných somatických lézií v leukemických bunkách, ktoré na jednej strane prinášajú nové informácie o prognóze, a zároveň sa odhaľujú nové možné terapeutické ciele. Integrácia nových poznatkov do klinickej praxe prinesie ďalšie zlepšenie prognózy pre deti s ALL a zníženie nežiaducich účinkov súčasnej cytostatickej liečby (26,

29). Nové poznatky v rámci nových podskupín a efekt liečby musí byť však overený v medzinárodných randomizovaných prospektívnych štúdiách. Víziou detskej onkológie v Slovenskej republike je aktívne participovať a liečiť pacientov v kontexte týchto najmodernejších štúdií.

Literatúra

- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, et al. *Childhood leukemias*. Cambridge University Press; 2012: 332–366.
- Maloney K KW, Giller R, Hunger SP. Recent advances in the understanding and treatment of pediatric leukemias. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):329–58.
- Kaiserová E, Bubánská E, Oravkinová I, Stančíková T, Šubová Z, Plank L. Incidencia a kurabilita nádorov v detskom veku v Slovenskej republike. *Onkológia (Bratisl.)*. 2006;1(3):180–186.
- Kolenová A, Kaiserová E, Makohusová M, Šubová Z, Bubánska E, Oravkinová I, Švec P, Fábri O, Hunger SP, Šufliarska S, Horáková S, Mrázová V, Starý J. Improved outcome for children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia in the first decade of the 21st century. A report from the Slovak Republic. *Neoplasma*. 2015;62(5):812–20.
- Hunger SP. Expanding clinical trial networks in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):169–70.
- Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165–74.
- Starý J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174–84.
- Izraeli S. Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias – diagnostic challenges and therapeutic promises. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(4):289–96.
- Hunger SP, Raetz EA, Loh ML, Mullighan CG. Improving outcomes for high-risk ALL: translating new discoveries into clinical care. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(6):984–93.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008;371:1030–1043.

- Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2014;50(4):314–24.
- Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller C, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2007;446(7137):758–64.
- Somsediková A, Marková E, Kolenová A, Puškačová J, Kubeš M, Belyaev I. Constitutive 53BP1/γH2AX foci are increased in cells of ALL patients dependent on BCR-ABL and TEL-AML1 preleukemic gene fusions. *Neoplasma*. 2014;61(5):617–25.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52.
- Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Improved early event free survival with imatinib in Philadelphia positive ALL. *J Clin Oncol*. 2007;25:5175–5181.
- Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467–71.
- Biondi A. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):936–45.
- Jeha S, Coustan-Smith E, Pei D, Sandlund JT, et al. Impact of tyrosine kinase inhibitors on minimal residual disease and outcome in childhood Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2014;115(12):1514–9.
- Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL) – rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. *Blood*. 2010;116(15):2644–50.
- Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985 – 2000). *Leukemia*. 2010;24:320–334.
- Schrappe M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):52–63.
- Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011;118(8):2077–84.
- Larson RA. Three new drugs for acute lymphoblastic leukemia: nelarabine, clofarabine, and forodesine. *Semin Oncol*. 2007;34(6 suppl 5):13–20.
- Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: A subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2009;10:147–156.
- Flohr T, Schrauder A, et al. Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(4):771–82.
- Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):12–8.
- Lee-Sherick A, Linger R, Gore L, Keating A, et al. Targeting paediatric acute lymphoblastic leukaemia: novel therapies currently in development. *Br J Haematol*. 2010;151(4):295–311.
- Advani SA. New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: antibodies and chimeric antigen receptors. *Hematology*. 2013;131–137.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943–55.

Doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.
Klinika detskej hematológie a onkológie
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
sasa.kolenova@gmail.com

