

Acute Leukemias XV, Biology and Treatment Strategies

Mnichov, Německo, 22. 2.–25. 2. 2015

Toto vrcholné sympozium týkající se akutních leukemií (AL) se konalo v přednáškových sálech univerzitní nemocnice Das Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, největší nemocnice v SRN s více než 2 000 lůžky a 75 000 hospitalizacemi ročně a se záze- mím výzkumných ústavů. Podle údajů laskavě poskytnu- tých vedoucí organizační kanceláře paní Beate Buske-Kosel, M.A., bylo na sympoziu přítomno 507 účastníků z 35 zemí.

Předseda Německé společnosti pro hematologii a onkologii prof. M. Freund slavnostně zahájil sympo- zium a zdůraznil, že na rozdíl od jiných zemí v SRN a Ra- kousku tyto dva obory tvoří jednu lékařskou specializaci. Vedoucí projektů translačního výzkumu prof. C. Barz ukázal na přínos tohoto výzkumu na příkladu AML s nor- málním karyotypem (CN AML) a abnormalitami genu FLT3, u kterých po chemoterapii dlouhodobě přežívá 10–0 % nemocných, zatímco po alogenní transplantaci kmenových buněk (AITKB) 40–60 % nemocných.

Předseda sympozia prof. Hiddemann shrnul histo- rii německé kooperační skupiny pro AML (AMLCG) za- ložené před 36 lety prof. T. Büchnerem, s jejími hlavními výsledky jako zavedení kombinace TAD9 v roce 1978 pro AML, udržovací léčby u AML v roce 1981, prokázání lepších výsledků léčby s dávkou daunorubicinu 60 mg/m² oproti 30 mg/m² v TAD9 kombinaci u starších nemocných s AML od 1986, studie s dvojitou indukcí atd.

Slavnostní přednášku přednesl C. H. June (Philadel- phia) o imunoterapii pomocí **chimerických antigen- ních receptorových (CAR) T-buněk typu CTL019** (cyto- toxických T-lymfocytů), kterou použili u 30 nemocných (25 dětí do 22 let, 5 dospělých 26–60 let) s refrakterními či relabovanými (včetně 18 nemocných po AITKB a 3 lé- čených blinatumomabem) akutními lymfoblastickými leukemiemi (ALL). Vytvořený chimerický antigenní re- ceptor byl zkonstruován spojením anti-CD19 jednoře- tězové domény variabilního fragmentu (sc Fv) s intra- celulární T-lymfocytární signální doménou buněčného receptoru TCR- ζ (zeta), mezi které je vložena supersti- mulační doména 4–1BB z receptoru pro tumor necrosis factor superfamili member 9 (TNFRSF9, CD137). Tento chimerický gen je označován CD19-BB- ζ . Doména 4–1BB zajišťuje v chimerickém antigenu kontinu- ální hyperaktivaci a stimulaci k proliferaci CD8 T-lym- focytů sekrecí IL2 a k cytotoxické aktivitě, když jeden CD8 T-lymfocyt a jeho dceřiné buňky mohou zabít až 1 000 leukemických buněk. Postup přípravy těchto CTL019 buněk byl takový, že od nemocného byly zís- kány leukaferézou mononukleární buňky obsahující T-lymfocyty, které byly stimulovány paramagnetickými

kuličkami pokrytými protilátkami proti CD3 a CD28. Pomocí genového přenosu s využitím lentivirového vektoru byl tento chimerický gen přenesen při něko- likadenní kultivaci do buněk a byly vytvořeny cyto- toxické T-lymfocyty označené CTL019, které tento chime- rický receptor exprimují. Tento receptor se rozpoznává a váže na CD19 antigen na leukemických buňkách B prekurzorových (BCP) ALL, ale i na normálních lym- focytech a jeho intracelulární část s CD3- ζ spolu s iux- tamembránovou 4–1BB (CD137) ko-stimulační domé- nou aktivují tyto cytotoxické T-lymfocyty, které tak nepotřebují HLA-Dr ke stimulaci a jsou schopny proli- ferovat měsíce bez specifické stimulace. Takto vytvo- řené CTL019 byly infuzí podány (1 den nebo až ve 3 po sobě jdoucích dnech) nemocným s BCP-ALL, kteří byli buď v trvající leukopenii, nebo dostali chemoterapii, aby byly sníženy počty cirkulujících T-lymfocytů. Infuze CTL019 byly snášeny dobře a docházelo po nich k ma- sivní proliferaci a aktivaci CTL019 buněk in vivo s rozvo- jem syndromu z uvolňování cytokinů (**cytokine release syndrome – CRS**) u všech nemocných. CRS je celková zánětlivá odpověď organismu způsobená produkcí a výrazným uvolňováním interleukinu 6, interferonu γ , interleukinu 1 β , interleukinu 2 receptorů do séra a jako u aktivačního syndromu makrofágů (MAS) jsou vysoké hladiny feritinu, C-reaktivního proteinu a vznik koagu- lopatie s nízkým fibrinogenem a vysokými hladinami D-dimerů. Stupeň a závažnost CRS korelovala s vyšším procentem blastů v kostní dřeni před infuzí (pokro- čilost ALL) a s vyššími dosaženými hladinami CTL019⁺ CD8 buněk a CTL019⁺ CD3 buněk. CRS mírného či střed- ního stupně se rozvinul obvykle od 4. dne po infuzi CTL019 u 22 nemocných, kteří byli hospitalizováni pro febrilní neutropenie a svalové bolesti a léčení antibio- tiky, analgetiky a podpůrnou léčbou. U 8 nemocných se CRS kombinoval ještě s MAS, byl těžký a rozvinul se od 1. dne od infuze s hypotenzí, koagulopatií, akutním syndromem respirační insuficience (ARDS) s nutností respirační podpory včetně mechanické ventilace a po- dávání vazopresorických aminů na jednotce intenzivní péče. Ke zvládnutí těžkého CRS kromě metylpredniso- lonu byla u 9 nemocných úspěšně použita protilátka **to- cilizumab** blokující receptor pro IL6, jehož velmi vysoké hladiny byly pozorovány po CTL019 léčbě, takže inter- leukin 6 se zdá být klíčový pro rozvoj CRS. Tocilizu- mab snížil proliferaci T-lymfocytů přerušením zpětno- vazebné cytokinové smyčky. Odpovědi nemocných na tocilizumab byl rychlý pokles horečky a příznaky vymizely během 1–3 dnů, ale 4 nemocní museli dostat jeho

druhou dávku kvůli opětovnému vzplanutí příznaků. Další vedlejší účinky léčby CTL019 byly u 13 nemocných **příznaky poruchy CNS** jako zmatení, afazie, delirium a halucinace trvající obvykle 2–3 dny, které samovolně zcela vymizely. CTL019 ničily leukemické buňky za současného rozvoje známek syndromu nádorového rozpadu (TLS – tumor lysis syndrome), přičemž zvláštností bylo, že se objevil i opožděně po 20–50 dnech od infuze CTL019 buněk. CTL019 buňky proliferovaly in vivo a byly prokazatelné v krvi, kostní dřeni a CNS u nemocných, u nichž se dostavila odezva na léčbu. Léčba CTL019 způsobila ničení a **aplazii normálních B-lymfocytů**, které normálně exprimují CD19 antigen, s následnou těžkou hypogamaglobulinemií vyžadující substituci imunoglobulinů. Kompletní morfologická remise byla dosažena u 27 z 30 nemocných po jednom měsíci včetně 15 z 18 relapsů po předchozí AITKB. Minimální reziduální nemoc byla vyšetřena průtokovou cytometrií u 25 nemocných a negativní byla u 22 z nich. **V 6 měsících přežití bez události bylo 67 % a celkové přežití 78 %, 7 nemocných mělo relaps mezi 6 týdny až 8,5 měsíci a zemřeli.** Relaps u nemocných byl způsoben buď vymizením CTL019 buněk nebo selekcí klonů CD19 negativních. Pět nemocných podstoupilo AITKB. Průměrné sledování nemocných je však krátké, přibližně 6 měsíců, nejdelší 30 měsíců. Tyto publikované výsledky (NEJM 2014; 371: 1507) rozšířil CH. June na 64 nemocných s ALL sdělením z listopadu roku 2014, podle nějž dosáhlo 35 z 39 dětských ALL CR, ale blíže je nerozebíral. Výsledky se jeví jako velmi slibné, vyžadují však delší sledování a rozšíření skupiny nemocných, což právě probíhá. Hodnocení úspěšnosti léčby může navíc komplikovat skutečnost, že 5 dětských nemocných před převodem CTL019 buněk bylo MRD negativních. Autor zmínil **studii Davila et al (2014)** s odlišně připravenými 19-CD28-z CAR-T-lymfocyty u 16 dospělých s BCP-ALL, kteří sice dosáhli 88 % KR, ale dlouhodobější KR byly jen těch, kteří pak podstoupili AITKB. Avšak 19-CD28-z T-lymfocyty byly prokazatelné u nemocných jen s mediánem 30 (0–120) dní oproti CTL019 buňkám, které byly prokazatelné průtokovou cytometrií (FCM) u 68 % nemocných v 6 měsících a nejdéle až 11 měsíců od podání.

Léčbou dospělých s ALL se zabývala N. Gokbuget, která shrnula, že se zavedením inhibitorů BCR-ABL1 tyrozinkinázy (**imatinib, dasatinib, aj**) u BCR-ABL1 (Ph⁺) pozitivních ALL a následnou TKB u těchto nemocných, jakož **rozšíření indikací AITKB** u dalších podtypů ALL i podle výsledků monitorování minimální reziduální nemoci (MRD, viz dále) se podařilo prodloužit 5leté přežití ve věkové kategorii do 55 let z 30–40 % na 45–60 % v německé skupině GMALL. Dále referovala o zavedení imunoterapie protilátkou **blinatumomab s dvojí specifitou**, která se váže na CD19 antigen B-lymfocytární řady. Ten je kromě normálních B-lymfocytů exprimován na leukemických buňkách 95 % BCP ALL. Druhým koncem blinatumomab se váže na CD3 pozitivní cytotoxické T-lymfocyty, které tak zabíjejí normální i leukemické CD19 buňky. Tato protilátka je studována

v mezinárodní studii (Topp et al) u refrakterních či rychle relabujících (do 12 měsíců po chemoterapii nebo TKB) BCP-ALL nemocných, které nebyly Ph⁺ (BCR-ABL1) pozitivní (Lancet Oncology 2015). Protilátka byla podávána po premedikaci dexametazonem v kontinuální infuzi 28 dní v dávce 9 µg/den 1. týden kvůli **prevenci CRS** a 28 µg/den v týdnech 2–4. Pak následovala 2týdenní přestávka. Během 9 měsíců vstoupilo do studie 189 nemocných a po dvou 6týdenních cyklech byla **KR dosažena u 63 (33 %) a KR s neúplnou obnovou krevního obrazu (KRI) u 18 (10 %) nemocných.** Nemocní, kteří měli v kostní dřeni před léčbou méně než 50 % blastů dosáhli KR/KRI v 73 % (43/59) oproti 29 % (38/130) nemocných s 50 % a více blasty. Hlavními vedlejšími účinky léčby byla febrilní neutropenie u 25 %, neutropenie u 16 %, anemie u 14 %, hypokalemie u 24 %, otoky 24 %, závažné (nikoli fatální) neurologické vedlejší účinky u 13 % nemocných, mírné u 50 %. U 10 % nemocných musely být dávky blinatumomabu sníženy a u 18 % podávání zastaveno pro závažné vedlejší účinky. Na infekce zemřeli 3 nemocní, u 3 nemocných byl CRS 3. stupně. Aplasie B-lymfocytů a hypogamaglobulinemie jsou další vedlejší účinky této léčby. **Medián trvání remise byl 6 měsíců.** Celkem 32 (40 %) nemocných z 81 v remisi podstoupilo následnou AITKB a po 8,9 měsíci sledování žilo 37 nemocných. Blinatumomab prokázal svou účinnost v monoterapii u dospělých s velmi obtížně léčitelnými ALL a kromě jeho využití jako přemostující léčby před AITKB je zkoušen v dalších léčebných v kombinacích a v časnějších fázích léčby. Jistou překážku v jeho užívání představuje velmi vysoká cena této léčby.

Na význam **monitorování minimální reziduální nemoci (MRD)** pomocí mnohobarevné průtokové cytometrie (FCM) či přestaveb Ig/TCR genů u 580 dospělých s Ph⁺ negativní ALL jako významného prognostického faktoru poukázala M. Bruggemann v německé studii léčby GMALL 07/03. Nemocní s MRD > 10⁻⁴ po indukci 2 a/nebo první konsolidaci, kteří podstoupili AITK v 1. KR měli **5 let trvající remisí v 66 % oproti 12 % těch (p < 0,001), kteří AITKB nepodstoupili.**

N. Boissel shrnul **prognózu různých podtypů T-lymfoblastických ALL (T-ALL)** u dospělých, která je nejlepší u kortikálních T-ALL (CD1a⁺) a nejhůrší u časných (early T-ALL) či zralých T-ALL (CD3⁺) a závisí na odpovědi na léčbu hodnocenou pomocí MRD. Z cytogenetického pohledu špatnou prognózu mají T-ALL s komplexním karyotypem (5 či více abnormalit) nebo s t(10;11)(p12;q14), tj. s přestavbou genů *CALM/AF10*, nyní označovanou *PICALM/MLLT10*. Translokace t(10;14)(q24;q21) u T-ALL je spojena s příznivou prognózou podobně jako T-ALL s mutacemi genů *NOTCH1* nebo *FBXW7*.

C. Bloomfield (Columbus) podala **přehled o práci na revizi WHO klasifikace AL** z roku 2008 připravované k publikaci v roce 2016 se zřetelem na AML. Podle současného návrhu provizorní kategorie z klasifikace 2008 AML s mutovaným genem *NPM1* a AML s mutacemi obou genů *CEBPA* by se měly stát definitivními jednotkami stejně jako AML s BCR/ABL1 přestavbou.

AML s mutací v genu *RUNX1* by se měla stát novou provizorní jednotkou. Pro diagnózu erytroleukemie AML M6 se kritérium 20 % blastů v non-erytroidních buňkách zpřísnilo na nutnou přítomnost nejméně 20 % blastů ze všech jaderných buněk kostní dřeně. Familiárně se vyskytující AML jako AML s mutacemi somatických genů, vznikající z Fanconi anémie, v rámci Li-Fraumeni nebo Noon syndromu atd, s trombocytopeniemi, atd. by se měly stát novými jednotkami.

Některé práce se zabývaly **mutacemi u AML** a potvrdily nedávný poznatek, že v leukemické populaci jednoho nemocného s AML je přítomno průměrně 13 mutací, z toho 5 mutací v genech, které jsou opakovane mutovány u AML. Postupný vznik mutací na úrovni kmenových buněk a jejich hierarchii studovali Maciejewski et al, Majeti, a ukázali, které mutace mohou spolupracovat nebo se vzájemně vylučovat s jinými mutacemi. Problémem někdy může být, které mutace jsou tzv. řídící (driving) mutace, které určují charakter AML. Tento relativně vyšší počet mutací v jedné klonální populaci AML, která je však geneticky heterogenní by mohl vysvětlovat, proč léky zaměřené na jednu mutaci a používané v monoterapii u AML zatím v klinické praxi neuspěly.

B. Levis a R Stone se zabývali **inhibitory tyrozinkinázy (TKI) Flt3**, která je mutována interní tandemovou duplikací *FLT3-ITD* či v místě *D835* u mnohých typů AML, zvláště u CN AML, což vede k její aktivaci a podílí se na rozvoji leukemie. Prvotní nízkomolekulární inhibitory FLT3 inhibující mnohé i jiné tyroxinkinázy (TK) jako lestaurtinib (CEP-701) a midostaurin (PKC-412) zklamaly v klinických studiích, protože sérové hladiny nutné k účinné blokádě *FLT3-ITD* byly spojené s nepříjemnými vedlejšími účinky. Poněkud více selektivní inhibitor *FLT3-ITD* **sorafenib** ve studiích 1. fáze u nemocných po AITKB se jeví jako nadějný, ale má nepříjemné vedlejší účinky cévní, gastrointestinální aj. **Quizartinib (AC220)** vyvinutý speciálně pro *FLT3-ITD*, který inhibuje i c-Kit TK, u rezistentních či relabujících nemocných s AML s *FLT3-ITD* zhruba v polovině případů způsobil vymizení leukemických blastů v krvi a jejich diferenciaci v kostní dřeň, ale nedošlo k obnově krvetvorby, když přetrvávala závislost nemocných na transfuzích erytrocytů a destiček. Quizartinib může tak **posloužit k „přemostění“ (bridging) a dovést nemocné k AITKB**, která musí být provedena rychle, protože dochází k rychlému vzniku či rozvoji rezistentních klonů. Dalšími studovanými TKI jsou **crenolanib**, původně vyvinutý jako PDGFR TKI a další TKI **ASP2215**, které jsou testovány v klinických studiích.

Homeotické (Hox) geny, které regulují vývoj anatomických struktur v řadě organismů včetně hmyzu, savců a rostlin, a jsou také regulátory vývoje řady buněčných linií včetně krvetvorných buněk, vykazují často vysokou expresi u různých typů AML. Enzymový komplex Dot1L s klíčovou komponentou Af10 provádí dimetylaci H3K79 (H3K79me2), která je nutná pro udržení exprese Hox genů a proliferaci AML s přestavbou genů MLL: *MLL-AF9*, *MLL-AF6*, *NUP98-NSD1*. Blokádá či

porucha v enzymovém Dot1L komplexu výrazně zhoršuje transformační schopnost těchto fúzních genů, a tak jsou blokátory tohoto komplexu zkoušeny in vitro a in vivo v klinických studiích (Armstrong).

R. Delwel se zabýval typem AML s inv(3)/(t(3;3) s aberrantní expresí *EV11* genu, který je lokalizován v oblasti 3q26, ke kterému je translokován distální enhancer *GATA2* genu lokalizovaný v 3q21, který působí ektopickou aktivací *EV11* a postižená *GATA2* alela není expimována. Funkční haplo-insuficience vznikající mutacemi buď v *GATA2* promotorových sekvencích nebo v *GATA2* doménách vážících se na DNA byly popsány jako příčiny vedoucí k náchylnosti k myeloidní leukemii. Tedy nejen ektopická aktivace *EV11*, ale i monoalelická exprese *GATA2* je další onkogenní událost u tohoto typu AML, který má zvláštní prognózu se špatnou odpovědí na chemoterapii, ač mnozí nemocní přežívají déle než rok. Tento typ AML je často spojen s normálními či vysokými počty destiček, myelodysplazií v kostní dřeni s mikromegakaryocyty. Dále Delwel et al ukázali, že buňky této AML jsou velmi citlivé na BET-inhibitory, které tlumí expresi *EV11*, působí blok buněčného cyklu a vedou k indukci diferenciace a apoptóze leukemických buněk – možné využití v léčbě? Kromě toho autoři ukázali, že 98 % nemocných s touto AML má mutace v genech aktivujících RAS/receptor tyroxin kináza (RTK) signalizační cestu. Navíc 15 % těchto nemocných má mutace v druhé alele *GATA2* a 12 % mutace v genu *RUNX1*, což dále ukazuje, jak složité bude provádět genově cílenou léčbu u tohoto zvláštního typu AML.

A. K. Burnett shrnul **výsledky ukončených britských MRC studií u nemocných s AML mladších 60 let. Gen-tuzumab Ozogamicin (GO, Mylotarg)** zlepšil v dávce 3 mg/m² v indukční léčbě přežití u nemocných s AML a příznivou či intermediární prognózou dle cytogenetických nálezů, ale nikoli u vysoce rizikových typů. Opačně tomu bylo s dávkou 6 mg/m², která nezlepšila celkově přežití u AML, ale ve 3 letech zlepšila přežití u typů vysoce rizikových nemocných s AML z 18 na 32 %. Tyto subanalýzy jsou spíše v rozporu s údaji publikovanými např. holandskými a jinými autory, kteří zlepšení nepozorovali, takže bude třeba vyčkat na delší sledování a publikaci dat k celkovému zhodnocení. **Chemoterapie FLAG-Ida** dosáhla stejného procenta KR jako DA či DAE, ale 90 % KR bylo dosaženo po jednom cyklu. Nemocní v KR dostali 2. cyklus FLAG-Ida, který vede k silnější myelosupresi v dalších cyklech a vyššímu počtu úmrtí v remisi, ale riziko relapsu bylo signifikantně sníženo, ale nezlepšilo se celkové přežití. Doporučovaná **dávka daunorubicinu 90 mg/m² × 3** byla srovnávána s 60 mg/m² × 3 v DA kombinaci v 1. indukci u > 1 200 nemocných se závěrem, že bylo více úmrtí v 60 dnech po DNR 90 mg/m², ale přežití ve 2 letech bylo stejné celkově i v jednotlivých prognostických podskupinách. **Konsolidační MRC léčba MACE** (amsakrin, Ara-C, etopozid)/**MidAC** (mitoxantron, intermediální dávky Ara-C) byla srovnávána s HDAC (vysoké dávky Ara-C), ale nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití celkově, ač pro

nemocné s vysokým rizikem léčba MACE/MidAC vedla k lepšímu přežití. Vysoká dávka Ara-C 3,0 g/m² ve dvou tradičních konsolidacích HDAC byla stejně účinná jako 1,5 g/m² Ara-C, která měla výhodu nižší myelosuprese. Srovnání 5 cyklů chemoterapie v MRC studii proti 4 cyklům neposkytlo rozdílné výsledky přežití. Chtěl bych připomenout, že MRC studie z 90. let 20. století ukázala zlepšení přežití po autologní transplantaci kmenových buněk u nemocných s AML prováděné po 4 cyklech chemoterapie oproti těm nemocným, u nichž nebyla provedena. **Testování nových léků** s jinými mechanismy účinku přidávaných k chemoterapii nepřineslo zlepšení výsledků léčby AML: everolimus (m-TOR inhibitor), Flt3 inhibitor lestauritinib u nemocných s *Flt3* mutacemi v randomizované studii, ač nemocní navíc na antimykotické profylaxi azoly měli vykázat zlepšení přežití.

A. K. Burnett dále shrnul závěry **britských MRC studií u nemocných s AML nad 60 let: Indukce:** Mylotarg v indukční chemoterapii přinesl malé, ale signifikantní zlepšení přežití bez ohledu na prognostickou podskupinu. Srovnání indukční léčby DA s kombinací D + clofarabin nezlepšilo počet remisí (806 nemocných) stejně jako přidání all-trans retinové kyseliny (ATRA) k indukci DA nebo ADE (616 nemocných) nepřineslo žádný užitek. **Dva nebo tři cykly chemoterapie:** U nemocných, kteří byli v KR nebo alespoň v parciální remisi po 1. indukci a v KR po 2. indukci byli randomizováni k podání 3. cyklu či nikoli. Přidání 3. cyklu nezlepšilo výsledky léčby. **FCM hodnocení MRD byl nejvýznamnější prognostický faktor v remisi.** Nemocní v remisi léčeni celkem 2 nebo 3 cykly chemoterapie byli randomizováni k podávání 5denních cyklů azacytidinu v 6týdenních intervalech, do maximálního počtu 9 cyklů. Tolerance léčby byla dobrá, zčásti i proto, že obvykle se azacytidin podává 7 dní a ve 4týdenních intervalech, takže intenzita léčby bývá vyšší. Azacytidin vedl k jistému zlepšení přežití bez známek nemoci (DFS), ale celkové přežití nebylo zlepšeno. **Nemocní nevhodní pro intenzivní chemoterapii** jsou léčeni nízkými dávkami Ara-C 20 mg s.c. 2krát denně po 10 dní a k tomu je přidáván další lék (asi 12 jich je testováno) v rámci „Pick a winner“ studií, kde úspěšný lék se podává dalším nemocným. Tyto studie zatím nepřinesly zlepšení výsledků, ale některé ještě probíhají.

Monitorováním **MRD u AML pomocí FCM** či molekulárních znaků se zabýval Grimwade a shrnul, že hodnota MRD poskytuje významný prognostický faktor. MRD dále slouží jako vodítko pro další léčbu u AML, což ukázali poprvé u AML M3 (APL) italští autoři na fúzním genu *PML/RARA* s cílem dosažení **molekulární remise** a vyléčení nemocných v polovině 90. let 20. století. Pro monitorování lze využít kromě fúzních genů také mutace, když nedávná studie TCGA konsorcia (NEJM 2013; 368: 2059) ukázala, že u AML se průměrně najde 13 mutací v genomu jednoho případu AML. Nejčastěji sledované mutace jsou v genech *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, *DNMT3A*, které jsou využívány k monitorování MRD. Jeho skupina studovala kinetiku MRD pomocí *NPM1* mutací s citlivostí 1 : 10⁵ u 346 nemocných s AML

a mutací *NPM1* na 2 569 vzorcích po léčbě (902 kostní dřeň, 1 667 krev), v nichž byli schopni sledovat 27 různých typů *NPM1* mutací. Ukázali, že po 2 cykly chemoterapie nemocní, kteří byli ještě PCR *NPM1* pozitivní v krvi měli kumulativní výskyt relapsů 77 % ve 3 letech proti 28 % relapsů u těch, kteří byli *NPM1* negativní ($p < 0,001$), což se promítlo i do statisticky významně rozdílného přežití. V multivariátní analýze prokázali, že pozitivita MRD *NPM1* byla nejdůležitější prognostický faktor pro výsledky léčby, mnohem silnější než celkový mutační profil 51 genů v panelu obsahujícím *FLT3-ITD* a *DNMT3A* mutační stav. Potvrdili i předešlé nálezy, že testování kostní dřeně poskytuje zhruba o jeden řád citlivější údaje pro MRD *NPM1* než testování krve a že *NPM1* mutace v relapsu jsou stejné jako při diagnóze téměř ve všech případech. Dále potvrdili, že *DNMT3A* mutace mohou přetrvávat i v klinické a molekulární remisi *NPM1* u AML a být tak známkou tzv. „klonální remise“ a existence preleukemického klonu u AML.

M. Subklewe ukázala, že **monitorování MRD pomocí průtokové cytometrie (FCM)** na 178 kostních dření nemocných s AML, kteří dosáhli KR, podle detekční hranice 0,15 % den 16–18 indukční léčby mělo prediktivní hodnotu pro celkové 5leté přežití i přežití bez relapsu.

J. Braess zhodnotil výsledky AMLCG-2008 studie, kde v rameni léčby s dvoji indukci HAM s 3,0 g/m² Ara-C (vysoké dávky Ara-C a mitoxantron) pozorovali významně vyšší počet úmrtí v indukční léčbě v důsledku její toxicity ve věkové kategorii 50–60 let a tak se rozhodli, že i u mladších nemocných budou podávat v následující AMLCG studii Ara-C v dávce 1,0 g/m² v HAM kombinaci jako podávají u nemocných starších 60 let.

R. Schlenk se zabýval ekonomickými aspekty léčby 39leté nemocné s akutní promyelocytární leukémií (APL) pomocí ATRA a arsenic trioxide (ATO), když léčba 4 cykly přišla na 85 000 Euro, zatímco léčba podle protokolu AIDA by přišla na 35 000 Euro.

Autoři z České republiky prezentovali 2 plakátová sdělení: Ježíšková et al o mutacích *DNMT3A* genu u nemocných s AML; Lemež et al o významu dysplastických změn v myeloidních řadách pro diagnózu a volbu léčby u nemocných s ALL či AL nejasného původu s téměř-tetraploidním karyotypem.

Dále byly předneseny přednášky o přesnější charakterizaci leukemických kmenových buněk, epigenetických změnách v leukemických buňkách i o mikroprostředí kostní dřeně a jeho možném významu pro rozvoj leukémií, experimentálních AML z lidských buněk v myším modelu, léčbě AML s mutací *IDH-2* pomocí inhibitoru AG-221 a dalších.

Zájemci si abstrakta či zkrácené verze přednášek stejně jako všechna abstrakta plakátových sdělení mohou přečíst v *Annals of Hematology* 2015; 94 (suppl 1).

MUDr. Petr Lemež, CSc.

✉ plemez@post.cz

Doručeno do redakce 25. 7. 2015