proLékaře.cz | 10.9.2025

Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *(Perspectives)*

Ching-Hon Pui, Charles G. Mullighan, William E. Evans, et al.
Departments of Oncology and Pathology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, et al.

Blood, 9 August 2012, Vol. 120, No. 6, pp. 1165-1174

Práce podrobně a velmi výstižně charakterizuje hlavní oblasti současné problematiky akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u dětí. Optimální použití současných antileukemických prostředků při přesnější stratifikaci nemocných a při zlepšení podpůrné terapie vedly k výraznému zvýšení podílu nemocných s 5letým celkovým přežitím. Charakteristiku nemocných a výsledky léčby v 8 vybraných velkých klinických studiích dokládá úvodní tabulka. Další pokrok bude vyžadovat hlubší pochopení patobiologie ALL, mechanismů lékové rezistence a inovované léčebné postupy při adekvátní personalizované terapii.

Analýzu celého geonomu poskytují metody s vysokým rozlišením zaměřené na expresi genů, alterace počtu DNA kopií a epigenetické změny. Přinesly nové pohledy do leukemogeneze. Identifikovaly nové subtypy leukemií a potenciální cíle pro terapii. V této oblasti přispěla nová generace sekvenování ("Next-Generation Sequencing") celého geonomu a transkriptomu. Z těchto poznatků vychází zde referovaná práce ze světově významného centra pediatrické onkologie. Předkládá zcela aktuální pohled na to, kam se věda a praxe v oblasti ALL až dosud dostaly a kam by v budoucnosti mohly pokročit. Zahrnuje 6 tématických okruhů

Identifikace leukemických podtypů. Tradičně se ALL klasifikuje na prekurzorové T- nebo B- podtypy, které mají dále subtypy podle karyotypových abnormalit (aneuploidie a translokace). Nedávné studie identifikovaly nový nezralý subtyp z T-buněk (T-ALL z časných prekurzorů), charakterizovaný imunologickými markery a zvláštním profilem genových mutací. I když byla rozpoznána prognostická a terapeutická důležitost četných genetických abnormalit, není jednotný konsensus o specifických genotypech užívaných pro stratifikaci léčby. Tedy, různé příznivé a nepříznivé genotypy jsou používány v různých studovaných skupinách k řízení terapie. Nové genomické studie celého genomu a transkriptomu identifikovaly např. v rámci BCR-ABL1 pozitivního typu ALL novou genomickou alteraci (genotyp s fokálními delecemi nebo mutacemi sekvence genu IKZF1). Některé genomické alterace mohou být spojeny s vysokým rizikem relapsu, nezávisle na věku, počtu leukocytů při diagnóze, cytogenetice a minimální reziduální nemoci (MRD) po indukci remise. Takovéto subtypy mohou být zařazeny do systému rizikové stratifikace současných klinických studií teprve po důkladné expertíze. Autoři shora uvedeného pracoviště by chtěli testovat pacienty s refrakterní nebo relapsovou leukemií na tyto podtypy, protože to by mohlo přinést prospěch pro cílenou terapii.

Potenciální terapeutické cíle: cesty k personalizované medicíně. Nedávné pohledy získané z analýz celého genomu identifikovaly nové genetické alterace, z nichž některé mají klinickou důležitost a jiné by také mohly posloužit jako terapeutické cíle u pediatrické ALL. Tabulka shrnuje šest nových genomických alterací, jejich frekvenci, význam a klinickou důležitost. Primární genetické abnormality mohou být identifikovány u 75 % až 80 % případů dětských ALL standardními a molekulárně genetickými analýzami, ale všechny případy přidáním analýzy celého genomu. Grafické výsečové znázornění představuje frekvenci specifických genotypů, včetně nedávno identifikovaných genotypů (Pui et al. J Clin Oncol 2011; 29(5); 551–565). Ačkoliv žádná z nově odhalených genetických abnormalit není zatím součástí úvodního rutinního vyšetření v běžných klinických studiích, bylo by rozumné po nich pátrat u refrakterních nebo relapsových případů.

Další důležitou oblastí zájmu u individuálních pacientů je precizní stanovení rizika relapsu, které zajistí, že intenzivní terapie bude limitována primárně pro případy s vysokým rizikem a pacienti s nízkým rizikem budou ušetřeni zbytečné toxicity. To přepokládá **preciznější rizikovou strategii, optimalizovanou indukci remise a selekci efektivní terapie ve fázi konsolidace /intenzifikace /reindukce.**

Běžící **farmakogenomické studie** jsou velkým příslibem poskytnout přídatné informace ke genetickému polymorfismu. Mohou být využity pro další individualizaci dávkování antileukemických látek. Uvedeno je možné přizpůsobení dávek metotrexátu a merkaptopurinu ve vztahu k limitům tolerance v zájmu dosažení lepšího výsledku (farmakogenomicky řízená udržovací terapie pro tyto i další antileukemické látky).

Poslední část práce se zabývá zásadní terapeutickou součástí léčby ALL u dětí, tj. profylaxí a terapií CNS leukemie se zvláštní otázkou kompletního **vynechání profylaktické iradiace krania.** Autoři uvádějí některé samostatné studie s různými režimy léčby a frekvencí izolovaných CNS relapsů. Zcela aktuální je nedávno publikované práce: Sue Richards et al. Systemic review and meta-analysis of randomized trials of CNS therapy for chilhood ALL First published online: June 12, 2012 (Pediatr Blood Cancer, doi:10.1002/pbc.24228). Analyzuje data individuálních pacientů ze 47 klinických studií a srovnává způsoby intrathekální chemoterapie a radioterapie. Budoucí studie je třeba zaměřit na určení optimálních dávek chemoterapie, aby se předešlo předávkování nebo poddávkování.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.