

## **Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV**

*Blood, December 22, 2011, vol. 118, no. 26, 6760-6768*

Alice Fabarius, Armin Leitner, Andreas Hochhaus et al.

### Úvod:

Přibližně 10% - 12% pacientů v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP CML) má další chromozomální nálezy, které zahrnují variantní translokace, chybějící chromozóm Y (-Y) a „skutečné“ další chromozomální aberace (ACAs), které se vyskytují u méně než 5% pacientů v době diagnózy. Podíl pacientů s ACAs stoupá v průběhu onemocnění až k přibližně 80% u blastického zvratu (BC). Již dříve bylo rozpoznáno, že přítomnost ACAs u pokročilé CML není náhodná. Nejčastější aberace zjištěny v pokročilé CML jsou trizomie 8, druhý Ph chromozom, a dílčí trizomie dlouhého ramene s částečnou monozomií krátkého ramene chromozomu 17 [izochromozom (17) (q10)], které byly označeny jako „major route of karyotypic evolution (hlavní, velké)“ ACAs. Ty, které byly vzácně pozorovány u AP nebo BC, byly označeny jako „minor route (vedlejší, malé)“ ACAs. Tato studie zkoumala efekt klonálních chromozomových nálezů kromě standardní translokace při stanovení diagnózy na průběh CML. Použitím dat od 1151 pacientů s CP CML randomizovaných v německé CML-Studii IV autoři udávají negativní prognostický dopad major-route ACAs v době diagnózy ve srovnání se standardní t(9, 22), t(v, 22), -Y nebo minor-route ACAs.

### Metodika:

Klinické a cytogenetické data 1151 pacientů s Ph<sup>+</sup> a BCR-ABL<sup>+</sup> CP CML randomizovány v CML-Studii IV (imatinib 400mg vs. imatinib 800mg vs. imatinib v kombinaci s IFN vs. imatinibu v kombinaci s nízkou dávkou cytarabinu vs. imatinib po selhání IFN) byly zkoumány prospektivně.

### Výsledky:

Z 1151 pacientů 1003 (87%) mělo standardní translokaci t(9, 22) (Q34, Q11), 69 (6,0%) variantní translokaci t(v, 22), a 79 (6,9%) mělo ACA, 38 pacientů (3,3%) bylo s -Y. 25 ze 41 pacientů (2,2% z celkového počtu) s ACAs kromě -Y mělo minor-route a 16 pacientů (1,4%) mělo major-route aberace, u kterých byla nejčastější trizomie 8 (9 pacientů). V skupině s major-route ACAs byl počet pacientů s MMR a CCR nižší a doba do remise delší. Celkové přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) byly významně kratší u pacientů s major-route ACAs ve srovnání s ostatními pacienty. Pětileté PFS se standardní t(9; 22), t(v, 22), -Y, minor-route ACAs a major-route ACAs bylo 90%, 81%, 88%, 96% a 50% a OS bylo 92%, 87%, 91%, 96%, a 53% resp. Variantní t(v, 22) a -Y a neměly vliv na PFS a OS. Celkem 24 z 25 pacientů s minor-route ACAs bylo ještě naživu a 8 z 16 pacientů s major-route ACAs již zemřelo (6 z nich mělo trizomii 8).

### Závěr:

Data ukazují, že prognostický dopad ACAs v době stanovení diagnózy podle doby do CCR a MMR a dle PFS a OS závisí na typu ACA. Pravděpodobně nejvýznamnější nález je velmi významný negativní dopad major-route ACAs. U dalších přídatných cytogenetických změn nebyl negativní efekt na prognózu pozorován. Společně je podíl pacientů s ACAs při diagnóze 12,9%, což odpovídá dříve publikovaným pracím. Podíl pacientů s major-route ACAs je sice malý (1,4%), ale údaje o jejich vlivu na prognózu jsou jasné. Je důležité vstupní určení typu ACAs, pacienti s major-route ACAs tvoří malou skupinu s významně horší prognózou vyžadující pečlivé sledování a včasné a intenzivní intervence, jako je i časná SCT.

Zpracoval Vladimír Zmoraj, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno