

The significance of minimal residual disease kinetics in adults with newly diagnosed PML-RAR α -positive acute promyelocytic leukemia: results of a prospective trial.

Lee S, Kim YJ, Eom KS et al. *Haematologica* 91, 2006, 671-674.

Úvod: U akutní promyelocytární leukémie (APL) se standardně hodnotí minimální reziduální choroba (MRD) až po ukončení konsolidační léčby. Cílem indukce a konsolidace je negativita PML-RAR α metodou konvenční RT-PCR se senzitivitou 10^{-4} . Pozitivita MRD je přítom velmi silným prediktorem časného hematologického relapsu. Relabují však i pacienti, kteří mají po konsolidaci negativní PML-RAR α . Snaha pomocí modifikací PCR testů lépe vytipovat relapsem ohrožené pacienty úspěšná nebyla a proto se v současnosti diskutuje význam sledování kinetiky MRD u APL pomocí kvantitativní real-time PCR (RQ-PCR).

Metodika: Do nerandomizované prospektivní studie byli zařazeni všichni pacienti s nově diagnostikovanou APL (bez selekce), kteří dosáhli indukci kompletní hematologické remise a byli směřováni ke konsolidaci (cyklus 1: idarubicin 5 mg/m²/den, den 1-4; cyklus 2: mitoxantron 10 mg/m²/den, den 1-5; cyklus 3: idarubicin 12 mg/m²/den, den 1) a dvouleté udržovací terapii (6-merkaptopurin 50 mg/m²/den, metotrexat 15 mg/m²/týden, ATRA 45 mg/m²/den, 15 dní každé 3 měsíce). Vzorky kostní dřeně byly odebírány po ukončení indukce, po každé konsolidaci a 3, 6, 9, 12, 18, 24 a 36 měsíců od zahájení udržovací terapie. Kvantita PML-RAR α transkriptů byla při RQ-PCR vztažena k expresi ABL (senzitivita 10^{-4}).

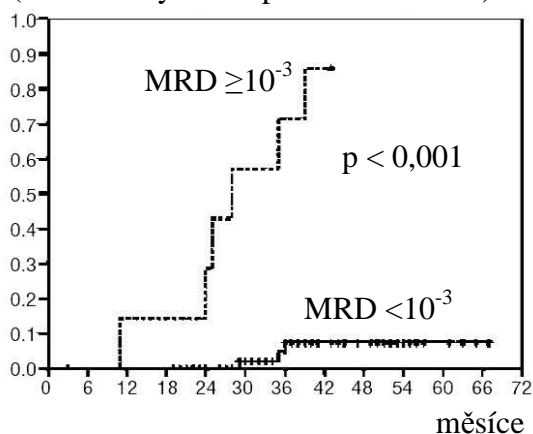
Zásadní výsledky: Ze 76 po sobě jdoucích dospělých s PML/RAR α pozitivní APL bylo do studie zařazeno 69 pacientů, kteří dosáhli hematologické remise (6 pacientů bylo vyřazeno z různých důvodů). Medián sledování byl 44 měsíců. Nejdůležitější výsledky jsou v tabulce.

Čas odběru	úroveň MRD	Pacientů	Pravděpodobnost relapsu v 5 letech	Pravděpodobnost DFS v 5 letech
po indukci	nedetekovaná	34 (49,3 %)	9,2 %	90,8 %
	< 10^{-2}	47 (68,1 %)	5,8 %	94,2 %
	$\geq 10^{-2}$	22 (31,9 %)	44,1 %	53,4 %
po 1. konsolidaci	nedetekovaná	57 (82,6 %)	7,9 %	90,5 %
	< 10^{-3}	62 (89,9 %)	7,3 %	91,2 %
	$\geq 10^{-3}$	7 (10,1 %)	85,7 %	14,3 %

Význam RQ-PCR vyniká zejména při stanovení po prvním cyklu konsolidace (viz obrázek), kdy relabuje do tří let od zahájení léčby téměř 86% pacientů s pozitivitou PML-RAR $\alpha \geq 10^{-3}$.

Z výsledků studie vyplývá, že kvantita MRD ve dření po první konsolidační terapii hodnocená pomocí RQ-PCR může odrážet přítomnost rezistentního leukemického klonu a je tedy určující pro další vývoj onemocnění, zejména tedy pro pravděpodobnost relapsu akutní promyelocytární leukémie.

Pravděpodobnost relapsu (dle kvantity MRD po 1. konsolidaci)



Interpretace a závěry: Ukazuje se, že sledování MRD u APL pomocí RQ-PCR již během konsolidační léčby by mohlo být tím správným přístupem, jak vytipovat skupinu pacientů významně ohroženou časným relapsem APL. Plošné zavedení této metodiky by mohlo dále zlepšit léčebné výsledky, protože i přes poměrně úspěšnou léčbu relapsů, dosahovanou pomocí kombinované terapie s použitím oxidu arseničitého (ATO), stále řada pacientů v relapsu umírá. Lze předpokládat, že pro skupinu relapsem nejvíce ohrožených pacientů by mohla být velmi přínosná alogenní transplantace krvetvorby po ukončení konsolidační léčby. Bohužel, význam předkládané studie je poněkud snížen ne zcela plnohodnotnou konsolidační léčbou, kdy pacienti bez ohledu na vstupní riziko (vstupní koncentrace leukocytů) byli léčeni v konsolidaci jednotně a bez zařazení ATRA do konsolidační léčby. Bylo by tedy nanejvýš žádoucí, aby tyto výsledky byly potvrzeny i ve studii, která by hodnotila přínos hodnocení MRD pomocí RQ-PCR během konsolidací za předpokladu stratifikace intenzity konsolidační léčby dle rizika (v současnosti například v multicentrické studii LPA 2005).

Zpracoval: MUDr. Zdeněk Kořístek, Interní hematologická klinika FN Brno