

## Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of “isolated” and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group

Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E et al., *Blood* 110, 2007, 4022-4029.

**Úvod:** Cílem této multicentrické retrospektivní studie bylo zjistit, zda má submikroskopická infiltrace kostní dřeně (KD) u izolovaného mimodřeňového relapsu (EM) akutní lymfoblastické leukémie (ALL) prognostický význam.

**Metodika:** Do studie bylo zahrnuto 64 dětských pacientů s prvním izolovaným mimodřeňovým relapsem ALL, léčených relapsovými protokoly ALL-REZ BFM (Německo, Česká republika) nebo COOPRALL (Francie). U každého pacienta byl vyšetřen vzorek KD z okamžiku diagnózy relapsu a dále vzorek z místa relapsu (likvor, testes, lymfatická uzlina atd.), nebo materiál z iniciální diagnózy či druhého relapsu.

Ke sledování submikroskopické infiltrace KD bylo užito metody kvantifikace přestaveb genů pro imunoglobuliny (Ig) a T-buněčné receptory (TCR), jejíž senzitivita je rovna minimálně  $10^{-4}$ .

**Výsledky:** Submikroskopická infiltrace kostní dřeně byla prokázána u 57 (89%) z 64 pacientů. Pacienti byli rozděleni do 2 skupin: s infiltrací  $\geq 10^{-4}$  a s infiltrací  $< 10^{-4}$ . 80% pacientů s relapsem v centrálním nervovém systému (CNS) má submikroskopickou infiltrační KD  $\geq 10^{-4}$ , zatímco u testikulárních relapsů je to 57% ( $p=0,08$ ). Neprokázala se asociace mezi submikroskopickou infiltrační KD a pohlavím, věkem, časem relapsu, lokalizací, imunofenotypem, nebo typem léčby.

	n	infiltr. $\geq 10^{-4}$	infiltr. $< 10^{-4}$	p < .05
pEFS všech pacientů s primárním EM relapsem	64	0,30 ( $\pm 0,09$ )	0,60 ( $\pm 0,12$ )	.13
pOS všech pacientů s primárním EM relapsem		0,39 ( $\pm 0,13$ )	0,71 ( $\pm 0,10$ )	.27
pCumInc všech pacientů s primárním EM		0,65 ( $\pm 0,01$ )	0,24 ( $\pm 0,01$ )	<b>.012</b>
pEFS pacientů s EM v CNS	39	0,11 ( $\pm 0,09$ )	0,63 ( $\pm 0,17$ )	.053
pEFS pacientů s velmi časným/časným relapsem	44	0,11 ( $\pm 0,89$ )	0,67 ( $\pm 0,14$ )	<b>.016</b>
pEFS pacientů s pozdním relapsem	20	0,70 ( $\pm 0,13$ )	0,42 ( $\pm 0,22$ )	.21

pEFS - probability event free survival, pOS – probability overall survival, pCumInc – cumulative incidence následujícího relapsu; všechny hodnoty jsou počítány pro pravděpodobnost události v 5-ti letech od diagnózy relapsu ; velmi časný (<18 měsíců od diagnózy), časný (18 – 30 měsíců od diagnózy) a pozdní (>30 měsíců od diagnózy) relaps

U pacientů s testikulárním relapsem nebyl mezi jednotlivými skupinami rozdíl v pEFS. Pacienti se submikroskopickou infiltrační KD  $\geq 10^{-4}$  mají 2,7krát větší riziko úmrtí nebo 2. relapsu, než pacienti ve druhé skupině. pOS pacientů rozdělených dle doby mezi diagnózou a EM se nelišil. Neprokázala se asociace mezi zvýšenou submikroskopickou infiltrační KD a rozvojem druhého dřeňového relapsu.

**Závěr:** Výsledky studie ukázaly, že u většiny pacientů s izolovaným extramedulárním relapsem ALL je možné pomocí molekulárně-genetických metod prokázat submikroskopickou infiltrační KD blasty, přičemž stupeň infiltrace je v okamžiku diagnózy EM vysoce variabilní mezi jednotlivými pacienty. Aby bylo možné určit prognostický význam submikroskopické infiltrace, je nutné vyšetřit mnohem větší kohortu pacientů, což je cílem zamýšlené prospektivní studie. Vzhledem k mnohem větší senzitivitě metody

kvantifikace přestaveb genů pro Ig a TCR je vhodné zavést ji do diagnostického schématu u pacientů s infiltrací KD menší než 5%.

Zpracoval: MUDr. Ladislav Król, Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha