

Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia

Schlenk RF, Döhner K, Krauter J et al., NEJM 358, 2008, 1909-1918

Úvod:

Akutní myeloidní leukemie (AML) s normálním karyotypem je geneticky heterogenní onemocnění s relativně častými mutacemi různých genů ovlivňujících proliferaci, přežití a diferenciaci buněk. Autoři této studie zkoumali vliv těchto mutací na léčebné výsledky pacientů.

Metodika:

Do studie bylo zařazeno celkem 872 pacientů mladších 60 let (medián věku 48 let), kteří byli v letech 1993 až 2004 léčeni dle protokolů Německo-rakouské skupiny pro AML (German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group). Všem pacientům byly podány 2 cykly indukční chemoterapie (idarubicin, cytarabin a etoposid) a 1 cyklus konsolidace (vysokodávkovaný cytarabin). Pacienti s vhodným dárce byli pak alogenně transplantováni po myeloablativním přípravném režimu (TBI a cyklofosamid nebo busulfan a cyklofosamid). Pacienti bez dárce pokračovali v konsolidaci vysokodávkovaným cytarabinem, nebo byli transplantováni autologně. Primárním cílem studie bylo přežití bez relapsu (RFS), sekundárními pak dosažení kompletní remise (CR) a celkové přežití (OS).

Výsledky:

Alespoň jedna mutace byla nalezena u 693 (79 %) pacientů, jejich výskyt ukazuje tabulka:

NPM1	FLT3-ITD	FLT3-TKD	CEBPA	MLL-PTD	NRAS
301/570 (53 %)	164/531 (31 %)	68/617 (11 %)	67/509 (13 %)	47/640 (7 %)	82/641 (13 %)

Kompletní remise po indukční léčbě byla dosažena u 668 (77 %) pacientů, statisticky významně častěji u mutací CEBPA a NPM1 bez FLT3-ITD.

Medián OS v celém souboru byl 30,4 měsíce, 4leté OS pak 43 %.

Medián RFS u pacientů v CR byl 22,2 měsíce a 4leté RFS 42 %.

Provedení alogenní transplantace statisticky významně prodloužilo RFS ($p = 0,009$), avšak nikoliv OS ($p = 0,54$), pravděpodobně v důsledku 21% mortality v souvislosti s léčbou v této skupině. Příznivý vliv alogenní transplantace nebyl pozorován u pacientů s mutací NPM1 bez FLT3-ITD.

Relativní rizika v jednotlivých skupinách jsou uvedena v následující tabulce:

	relaps / úmrtí v CR	úmrtí
CEBPA	0,48	0,50
NPM1 bez FLT3-ITD	0,44	0,51
MLL-PTD	1,56	
příbuzný dárce	0,60	
každých 10 let věku		1,33

Závěr:

U pacientů s AML s normálním karyotypem jsou mutace CEBPA a NPM1 bez FLT3-ITD prognosticky příznivé, nepříznivé jsou pak FLT3-ITD nebo nepřítomnost mutací. Pacienti s příznivými mutacemi by neměli být zařazováni do stávající skupiny středního rizika, ale do nově navrhované skupiny příznivého rizika. Alogenní transplantace v první linii nepřináší u těchto pacientů zlepšení výsledků léčby.