

Akutní leukemie u dětí

Jan Starý

Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF a FN Motol, Praha

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) tvoří jednu čtvrtinu dětských nádorů a je tak nejčastějším maligním nádorovým onemocněním v dětském věku. Jedná se o heterogenní onemocnění, jehož biologie je odlišná od ALL dospělých. Medián věku při diagnóze dětské ALL je 5 let, nejčastějšími chromozomálními abnormitami jsou fúzní gen TEL-AML a hyperdiploidie nad 50 chromozomů. Pravděpodobnost přežití bez selhání (EFS) je při aplikaci kombinované chemoterapie lišící se dle rizika nepříznivého průběhu více než 75 % a pravděpodobnost vyléčení je 85 %. Relaps postihuje 15–20 % dětí s ALL a v jeho léčbě hraje významnou roli transplantace kostní dřeně. Akutní myeloidní leukemie (AML) tvoří 15 % leukemií v dětství. Nejčastějším genetickým podtypem AML je monocytární leukemie s přestavbou MLL genu na dlouhém raménku 11. chromozomu (20–25 % dětí s AML), která má intermediární prognózu. Prognosticky příznivé podtypy akutní promyelocytární leukemie s t (15; 17), myeloidní leukemie s t (8; 21) a myelomonocytární leukemie s inv (16) se nachází u 30–40 % dětí s AML s šancí na vyléčení 70 %. Celkové výsledky léčby AML se u dětí stále zlepšují s šancí na dosažení remise více než 90 % a pravděpodobností přežití více než 60 %.

Klíčová slova: akutní lymfoblastická leukemie, akutní myeloidní leukemie, biologie, léčba, děti.

Acute leukemias in children

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) represents 25 % of childhood tumors being the most frequent childhood cancer. ALL is a heterogeneous disease, biologically different from the same disease in adults. Median age at diagnosis is 5 years, the most frequent chromosomal abnormalities are fusion gene TEL-AML1 and hyperdiploidy over 50 chromosomes. Event-free-survival is over 75 % and overall survival 85 % in children treated with combined chemotherapy intensified according to the risk group. The incidence of relapse is 15–20 % and bone marrow transplantation is the important treatment modality in such situation. Acute myeloid leukemia (AML) represents 15 % of childhood leukemias. The most frequent genetic subtype is monocytic leukemia with MLL rearrangement at the long arm of chromosome 11 (11q23) (20–25 % of all AML) with intermediate prognosis. Subtypes with good prognosis – acute promyelocytic leukemia with t (15; 17), myeloid leukemia with t (8; 21) and myelomonocytic leukemia with inv (16) represent 30–40 % of AML with overall survival 70 %. Total treatment results are steadily improving with a chance to achieve remission over 90 % and overall survival over 60 %.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, biology, treatment, children.

Onkologie 2010; 4(2): 120–124

Leukemie jsou nejčastější nádorové onemocnění u dětí, tvořící 30 % všech zhoubných nádorů. Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) tvoří 80 % všech dětských leukemií, akutní myeloidní leukemie (AML) 12–15 %, myelodysplastický syndrom 5 %, chronická myeloidní leukemie 2–3 % a juvenilní myelomonocytární leukemie 1 % všech leukemií. Chronická lymfatická leukemie se u dětí nevyskytuje.

Akutní lymfoblastická leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je heterogenní onemocnění, vznikající nekontrolovanou proliferací prekursorů lymfocyty. Incidence ALL je 3–4 nové případy/100 000 dětí a rok a je vyšší v hospodářsky vyspělých zemích než v zemích rozvojových. V České republice došlo v devadesátých letech dvacátého století k nárůstu incidence leukemie u nejmenších dětí (1). Vrchol výskytu leukemie je mezi 2–5 lety života, 5 % případů se vyskytuje u kojenců a 30 % u dětí starších 10 let.

Etiopatogeneze

ALL vzniká opakovaným poškozením genetické výbavy lymfoidního prekursoru, vedoucí

k zástavě diferenciaci a apoptózy při pokračující proliferaci. Onemocnění vzniká v kostní dřeni a díky velmi dobrému zásobení dřeně cévami se šíří do všech orgánů a tkání. Osmdesát pět procent ALL vychází z prekursorů B lymfocytů (BCP-ALL), 15 % z T lymfocytů (T-ALL). Změny počtu a/nebo struktury chromozomů jsou nalézány prakticky u všech pacientů s ALL. Kojenecké leukemie i řada leukemií ve věkové skupině mezi 2–5 lety mají svůj původ již v intrauterinním životě, kdy dochází k prvnímu poškození (mutaci) genetické výbavy buňky. Tyto změny lze zpětně prokázat metodami molekulární genetiky (PCR) v krvi novorozenců na Guthrieho kartičkách odebíraných pro novorozenecký screenink (2, 3). Další poškození buňky následuje v postnatálním životě velmi pravděpodobně jako abnormální odpověď organismu na virové a bakteriální infekce (4).

Klinický obraz

Klasická leukemická trias se projevuje zvětšením lymfatických uzlin, hepatosplenomegalií a hemoragickou diatézou. Ani jeden z těchto příznaků nemusí být přítomen. Prvním projevem nemoci často bývají recidivující a na léčbu

hůře reagující infekce doprovázené horečkami. Třetina dětí má stěhovavé bolesti kostí, typicky dolních končetin, ramenního kloubu, páteře. ALL vzniká rychle s krátce (dny) trvajícím potížením (horečka, krvácení) a může dokonce bezprostředně ohrozit život multiorgánovým selháním, ale rozvíjí se i pomalu v průběhu týdnů a měsíců s nespecifickými potížením (únava, nechutenství, bolesti kostí, bledost). Tumor mediastina, častý u pacientů s T-ALL (většinou starší děti, častěji chlapci) se může manifestovat jako syndrom horní duté žíly (rozšíření cév na krku, otoky kolem očí, dušnost námahová i klidová, kašel). Urátová nefropatie (neprůchodnost ledvinových kanálků ucpaných uráty z rozpadajících se leukemických blastů) může být prvním projevem leukemie, častěji vzniká až po zahájení léčby.

Diagnostika, biologie dětské ALL

Krevní obraz je většinou patologický. Je zde normocytární anémie, leukocytóza či méně často leukopenie, neutropenie, trombocytopenie. V diferenciálu bílých krvinek je leukemický hiatus. Pomalu se rozvíjející formy leukemie (doutnající leukemie), typické pro malé děti, mají často

Aloxi[®]

palonosetron HCl injekce



RYCHLÝ > SILNÝ > VYTRVALÝ

Skutečný pokrok v kontrole emeze!

- › Setron II. generace s prodlouženým účinkem
- › Prevence nauzey a zvracení u středně a vysoce emetogenní chemoterapie nádorů
- › Vysoká účinnost u akutní i pozdní emeze v jedné dávce

Stačí jedna injekce!

ALOXI 250 mikrogramů, injekční roztok.

Jedna lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu). **Indikační skupina:** Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5-HT₃). **Indikace:** Prevence akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevence nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Nežádoucí účinky:** Bolesti hlavy, závratě, zácpa, průjem. **Zvláštní upozornění:** Pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce je nutné po podání léčiva sledovat. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy nesmí používat palonosetron, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné. Kojení je třeba během léčby přerušit. **Dávkování:** 250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Podávat injekčně po dobu 30 sekund. **Balení:** 1 lahvička obsahující 5 ml injekčního roztoku. **Datum registrace:** 22.3.2005. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/306/001. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku.

po dlouhou dobu normální krevní obraz bez nálezů leukemických blastů. Při opakovaném vyšetření je patrný rozvoj anémie a neutropenie. V kostní dřeni je většinou uniformní (80–90% buněk diferenciálu) populace lymfoblastů. Pro diagnózu ALL je nutná přítomnost více než 25% blastů.

Detekcí povrchových molekul na leukemických buňkách pomocí průtokové cytometrie je určen fenotyp ALL (BCP = leukemie z prekursorů B lymfocytů vs. T-ALL = leukemie z prekursorů T lymfocytů). Zastoupení T-ALL stoupá s věkem, u dětí mladších 10 let tvoří méně než 10% ALL, u dospívajících 20%. Kojenci mladší 1 roku mají v 70% případů pro-B typ ALL CD10 negativní dle EGIL klasifikace, který se sdružuje s přestavbou MLL genu (5).

Cytogenetické a molekulární vyšetření určí karyotyp leukemického klonu a detekuje prognosticky významné změny, jakými jsou přítomnost Ph1 chromozomu (4% ALL, výskyt stoupá s věkem), přestavba MLL genu na dlouhém raménku 11. chromozomu (vyskytující se u 80% kojenců s ALL a výjimečně u starších dětí), fúzní gen TEL-AML1, produkt kryptické translokace t (12; 21) (25% dětí s BCP-ALL) a významná hyperdiploidie (> 50 chromozomů; 25% dětí s BCP-ALL) či hypodiploidie (< 45 chromozomů; 1% pacientů) v leukemické buňce. V tabulce 1 je srovnána biologie ALL dětí a dospělých. Ze srovnání je patrné, že se většinou jedná o biologicky odlišná onemocnění.

Tabulka 1. ALL – incidence a biologické rozdíly

	děti	dospělí
Vrchol výskytu	5 let	50 let
% z leukemií	80–85 %	15 %
Genotyp:		
Ph+	3 %	30 %
MLL	1–2 %	7 %
TEL/AML1	20 %	2 %
Hyperdiploidie ≥ 50 chr.	25 %	5 %
T-ALL	10–15 %	20–25 %

Rtg hrudníku je nutný k průkazu tumoru mediastina (infiltrace mediastinálních lymfatických uzlin), rtg skeletu často nachází typické změny, jako jsou osteoporóza, osteolytická či osteosklerotická ložiska, periostóza, Vogt-Batyho příčné proužky projasnění v metafýzách dlouhých kostí, kompresivní fraktury obratlů.

Leukemická infiltrace centrálního nervového systému a infiltrace varlat jsou nejčastějšími mimoděňovými projevy leukemie a projevují

se jako bolest hlavy, ranní zvracení a dvojité vidění či jako tuhé nebolestivé zvětšení jednoho nebo obou varlat při diagnóze nebo častěji jako projev izolovaného nebo kombinovaného (spolu s infiltrací kostní dřene) relapsu leukemie několik měsíců i let od iniciační diagnózy.

Terapie a prognóza

ALL u dětí je chemosenzitivní nemoc a kombinovaná chemoterapie dosahuje remise (vy-mizení blastů z kostní dřene a mimoděňových prostor) u 99% dětí, přežití bez relapsu nemoci (EFS = event-free survival = přežití do selhání) téměř 80% a celkového přežití 85%. Cytostatika způsobují různými mechanismy apoptózu leukemických blastů. Nejúčinnějšími léky jsou kortikoidy (prednison a dexametazon), vinkristin, antracyklinová cytostatika (daunorubicin a doxorubicin), asparagináza, cyklofosfamid, cytosin arabinosid, metotrexát a merkaptopurin. Chemoterapie trvá obvykle dva roky. Intenzivní léčba se skládá z měsíc trvající indukce remise, následuje její několikaměsíční konsolidace, pozdní reindukce (obdoba indukce) a udržovací léčba kombinací merkaptopurin a metotrexát. Prevencí leukemické infiltrace mozku je opakovaná intratekální aplikace metotrexátu do mozkomíšního moku a ozáření krania, které se používá u dětí s nejvyšším rizikem vzniku této komplikace (cca 15% pacientů s iniciační infiltrací CNS, T-ALL a vysokou leukocytózou nad $100 \times 10^9/l$, pacienti vysokého rizika).

Nejvýznamnějšími rizikovými faktory dětské ALL jsou genotyp leukemie a časná odpověď na léčbu. Nejlepší prognózu mají děti s TEL-AML1+ ALL či s významnou hyperdiploidii nad 50 chromozomů v leukemické buňce s více než 90% šancí na vyléčení (6). Pravděpodobnost vyléčení kojenců s MLL+ALL je 50% (7). Prognóza Ph1+ALL se kombinovanou léčbou chemoterapií a Glivecem významně zlepšila, nicméně doba sledování takto léčených pacientů není dostatečně dlouhá k definitivním závěrům (8). Některé vzácné genotypy leukemie vyskytující se u méně než 1% dětí, jako je významná hypodiploidie < 44 chromozomů, t (17; 19) či průkaz fúzního genu TEL-ABL, mají velmi špatnou prognózu. Hyperleukocytóza $\geq 100 \times 10^9/l$ zvyšuje riziko relapsu. T-ALL má při zohlednění její odlišné biologie v léčbě (např. záměna prednisonu za dexametazon v indukci) v současnosti stejné výsledky léčby jako leukemie z B prekursorů.

Časná odpověď na léčbu je hodnocena v České republice používaných německých BFM protokolech úbytkem blastů v periferní krvi po týdenní předfázi izolovaným podává-

ním prednisonu a jedné intratekální injekci metotrexátu (pokles blastů v absolutním počtu < $1\,000/\mu l$ = dobrá odpověď a naopak) a poklesem blastů v kostní dřeni 2 týdny od zahájení léčby (9). Citlivější metodou hodnocení časné odpovědi na léčbu je detekce minimální reziduální nemoci (MRN) v kostní dřeni molekulárními metodami za 1 a 3 měsíce od zahájení chemoterapie. Pacienti s dobrou časnou odpovědí na léčbu mají významně lepší prognózu než děti pomalu redukující nádorovou masu.

Děti s ALL se dělí podle genetických změn blastů a časné odpovědi na léčbu do rizikových skupin standardního, středního a vysokého rizika. Děti standardního rizika potřebují méně intenzivní léčbu než děti vyšších rizik. Děti s nejméně příznivou prognózou (šance na vyléčení chemoterapií méně než 50%) jsou indikovány k transplantaci kostní dřene v první remisi (10). Současné léčebné protokoly řídí léčbu pacientů podle výše MRN hodnocené v kostní dřeni v prvních třech měsících léčby. MRN je stanovena polymerázovou řetězovou reakcí detekcí pacient specifických leukemických „otisků prstů“ – přestaveb imunoglobulinových řetězců a T buněčných receptorů nebo detekcí s leukemií asociovaných aberantních molekul na povrchu blastů průtokovou cytometrií (11, 12). Pomalý ústup MRN řadí pacienty do vysokého rizika, naopak rychlé mizení MRN je podnětem ke kontrolovanému snížení intenzity léčby.

Kojenci s MLL přestavbou jsou léčeni „hybridní“ léčbou kombinující léčebné elementy ALL a akutní myeloidní leukemie. Děti s Ph1+ ALL kombinují chemoterapii s „cílenou léčbou“ inhibitorem tyrozinkinázy imatinibem, tak úspěšným v léčbě chronické myeloidní leukemie, a transplantací kostní dřene. Nejlepších výsledků léčby dosahují děti mezi 2–10 lety s BCP leukemií, které mají šanci na vyléčení více než 80% a tím pozitivně ovlivňují celkové výsledky léčby ALL, protože tvoří 70% dětí s ALL. 65% z nich má TEL-AML1+ALL nebo hyperdiploidii nad 50 chromozomů s šancí na vyléčení více než 90%. Tyto formy leukemie jsou u dětí mladších dvou let nebo starších deseti let výjimečné, a proto jsou jejich výsledky léčby významně horší (kojenci mají přežití cca 50%, děti s Ph1+ALL rovněž 50%, dospívající starší 15 let přežití 60–70%) (7, 13, 14). Děti s T-ALL mají v současné době již stejné výsledky léčby jako děti s BCP-ALL. V minulosti měly více děňových i mimoděňových relapsů. Srovnání výsledků léčby dětí a dospělých s ALL je uvedeno v tabulce 2. Odlišná biologie ALL dospělých má za následek horší výsledky léčby. Srovnání výsledků léčby dospívajících mezi

15–19 lety protokoly aplikovanými v pediatrických a dospělých hematologických centrech vyznělo příznivě pro léčebné přístupy pediatrické, a proto se v současnosti mladší dospělí až do 50 let věku léčí schémata vycházejícími z pediatrických protokolů (15).

Tabulka 2. 5letý EFS podle věku a podtypu ALL

	děti	dospělí
cALL	> 80%	30–40%
T-ALL	75–80%	45–55%
Ph+	20–25%	< 10%
MLL+	40–50%	20%
TEL/AML1	90%	N/A

Relaps leukemie postihuje v současné době 15–20% dětí. Nejčastější je izolovaný nebo kombinovaný (spolu s CNS nebo testikulární infiltrací) relaps kostní dřeně, méně častý je izolovaný relaps v centrálním nervovém systému (nejčastěji v podobě leukemické infiltrace mozkomíšních plen – meningosis leucemica) nebo ve varletech. Důvodem těchto mimoděňových projevů leukemie je existence hematoencefalické a hematogonadální bariéry, přes které cytostatika pronikají v nedostatečných koncentracích. Intenzivní chemoterapie včetně vysokých dávek metotrexátu, četné intratekální aplikace metotrexátu (15–20 v průběhu intenzivní léčby) a ozáření mozku u pacientů nejvyššího rizika výskyt těchto komplikací snižují. Pacienti s časným relapsem do 6 měsíců od vysazení léčby mají malou šanci na vyléčení chemoterapií a hlavní roli v jejich léčbě hraje transplantace kostní dřeně. Pacienti s pozdními relapsy více než 6 měsíců od skončení léčby mají šanci na vyléčení i chemoterapií a o volbě léčebného postupu rozhoduje časná odpověď na léčbu.

Daní za vysoce účinnou léčbu je vysoký výskyt zejména akutních toxických komplikací. Děti jsou při zahájení léčby ohroženy syndromem lýzy tumoru (renální selhání), krvácením do mozku při trombocytopenii a koagulopatii, zejména v situaci T-ALL s hyperleukocytózou, bakteriálními sepsemi i systémovými mykózami v průběhu intenzivní chemoterapie při opakování se vyskytujících apláziích kostní dřeně. Intenzivní a časná léčba „febrilní neutropenie“ (pokles neutrofilů pod $0,5 \times 10^9/l$) parenterálně podávanými širokospektrými antibiotiky je nutností. Onemocnění varicellou v průběhu chemoterapie může být život ohrožující komplikací, a proto je nutné dítěti po kontaktu s nemocným aplikovat hyperimunní imunoglobulin, event. podat preventivně acyklovir. Riziko časně smrti před dosažením remise na komplikace leuke-

mie nebo její léčby je 1–2%, riziko smrti v remisi na toxické komplikace léčby (infekce, pankreatitida, trombóza mozkových splavů, ARDS) je 2%. Pozdní následky léčby nejsou po nekomplikované léčbě (léčba pouze iniciální ataky chemoterapií) časté. Dospívající mají 10% riziko vzniku aseptické nekrózy kostí (kyčle, kolena). Plodnost je zachována, pracovní zařazení není většinou omezené. Výskyt sekundárních malignit tvoří 2–3%. Je častější po ozáření mozku (nádory mozku), které, je-li provedeno u malých dětí, rovněž snižuje kognitivní funkce.

Akutní myeloidní leukemie

Akutní myeloidní leukemie (AML) je heterogenní onemocnění, vznikající nekontrolovanou proliferací hematopoetických prekursorů. Incidence AML je 1 případ/100 000 dětí a rok. Medián věku při diagnóze je 10 let.

Etiopatogeneze

Prenatální původ onemocnění je na rozdíl od ALL výjimečný (3). Mutace 1. typu, v receptorech tyrozin kináz (KIT, FLT3) a onkogenech (RAS) dávají buňce proliferační výhodu. Mutace 2. typu jako je t (8; 21), t (15; 17) nebo inv (16) vedou k poruše diferenciace. Frekvence jednotlivých mutací je odlišná u dětí a dospělých. K vzniku AML u dětí predisponují vrozená selhání kostní dřeně, jako je Kostmannova agranulocytóza, Fanconiho anémie a další. Pacienti s Downovým syndromem mají významně zvýšený výskyt AML. Vznik AML z předchozího myelodysplastického syndromu je méně častý než u dospělých.

Klinický obraz

Klinické projevy jsou většinou necharakteristické. Anémie, horečky, únava, hemoragická diatéza jsou indikací k provedení krevního obrazu. Hepatosplenomegalie je s výjimkou monocytární leukemie méně častá než u ALL. Prvním projevem monocytární leukemie může být hyperplazie dásní nebo leukemická infiltrace kůže. Dalším extramedulárním projevem leukemie je chlorom neboli myelosarkom, nejčastěji postihující oblast orbity a spojující se často s M2 leukemií a translokací t (8; 21). Může se vyskytnout samostatně, bez postižení kostní dřeně. Hyperleukocytóza $> 100 \times 10^9/l$ se častěji vyskytuje u monocytární leukemie, může být příčinou projevů leukostázy (stáza krve a hromadění blastů v malých cévách s následnou hypoxií tkání) v plicích (dušnost) a mozku (porucha vědomí), spojuje se s koagulopatií typu DIK a hrozí časnou smrtí na krvácení nebo multiorgánové selhání. Leukaferéza na separátoru krevních elementů

nebo výměnná transfuze a včasné zahájení chemoterapie mohou situaci vyřešit.

Diagnostika

Změny v krevním obrazu (anémie, trombocytopenie, leukocytóza či leukopenie, atypické blasty v diferenciálu) jsou indikací k provedení aspirace kostní dřeně, kde se nachází více než 30% blastů. Jejich původ pomáhá zařadit cytochemické barvení – myeloblasty jsou pozitivní v barvení na myeloperoxidázu, monoblasty jsou pozitivní v reakci s nespecifickou esterázou, která je blokována přidáním natrium fluoridu. AML vzniká z myeloidních, monocytárních, erytroidních i megakaryocytárních prekursorů. WHO klasifikace pak dělí AML podle cytogenetických nálezů. Prognosticky příznivé (šance na vyléčení 70%) translokace t (8; 21)/fúzní gen AML1-ETO, t (15; 17)/fúzní gen PML-RAR α a inv (16)/fúzní gen CBF-MYH11 se nalézají u 30–40% dětí (16). Přestavěný MLL gen (20–25% AML) má řadu partnerů, z nichž nejčastější je translokace t (9; 11), spojuje se s monocytární leukemií a intermediární prognózou (šance na vyléčení 50%) (17). AML s normálním karyotypem tvoří 15–20% případů. Jejich prognózu ovlivňuje výskyt mutací 1. typu – např. mutace Flt3 a WT1 prognózu zhoršují, mutace nukleofosminu (NPM1) zlepšují. Prognosticky nepříznivé (šance na vyléčení 30%) genetické subtypy s monosomií 7 nebo 5q- tvoří pouze 3% dětských AML.

Terapie a prognóza

Chemoterapie hraje i u dětí s AML rozhodující roli. Transplantace kostní dřeně je v první remisi indikována v malém počtu případů selhání iniciální léčby (nedosažení remise po dvou blocích chemoterapie) či při průkazu nepříznivých chromozomálních změn (monosomie 7). Klíčovými cytostatiky jsou cytosin arabinosid (často podávaný ve vysokých dávkách) a antracykliny, podávané v podobě krátkých intenzivních bloků s následnou dlouhotrvající aplazií kostní dřeně. Léčba je kratší než u ALL, trvá méně než rok, udržovací léčba nehraje tak významnou roli, jako je tomu u ALL, prevence leukemické infiltrace mozku je zajišťována opakovaným intratekálním podáním cytosin arabinosidu. Remise je dosažena v 90% případů, EFS je 50% a celkové přežití 60–65% (18). Nedosažení remise (non-responder), smrt na komplikace nemoci nebo léčby jsou častější než u ALL. Relaps postihuje 25–35% pacientů. V léčbě relapsu hraje rozhodující roli transplantace kostní dřeně, šance na vyléčení je 30–40% dle délky první remise (lepší výsledky léčby jsou u pozdních relapsů déle než

jeden rok od diagnózy). Velmi intenzivní léčba komplikovaná dlouhotrvajícími neutropeniemi je zdrojem častých a opakujících se infekčních, bakteriálních a mykotických komplikací.

Akutní promyelocytární leukemie (APL) má u dětí stejné zastoupení mezi AML, jako je tomu u dospělých. Děti mají vyšší výskyt leukocytózy nad $10 \times 10^9/l$ i variantní M3v formy APL (30 %), než je tomu u dospělých. Předškolní děti mají vyšší výskyt relapsů než děti starší. Tyto skutečnosti jsou příčinou, že výsledky léčby APL u dětí nejsou lepší než u dospělých (19). I u dětí zařazení all-trans-retinové kyseliny do léčebných schémát znamenalo významné zlepšení výsledků. Kompletní remise je dosahována u více než 90 % pacientů, event-free-survival je 75 % a celkové přežití 80–90 %. Relaps postihuje 10–15 % dětí. ATRA u dětí častěji vyvolává bolest hlavy a pseudotumor cerebri, což se odráží v nižší doporučené denní dávce léku 25 mg/m² ve srovnání s dospělými pacienty.

Leukemie u Downova syndromu

Děti s Downovým syndromem mají 15–20 × vyšší výskyt leukemie než děti zdravé. V dospělosti se tento rozdíl stírá. Jedno až dvě procenta dětí s Downovým syndromem onemocní akutní leukemií. Výskyt leukemie je vysoký zejména v prvních pěti letech života, pro které je typická diagnóza jinak vzácně se vyskytující akutní megakaryocytární leukemie.

Deset procent dětí s Downovým syndromem prodělá po narození tzv. *transientní myeloproliferativní reakci*, kterou nelze odlišit od akutní leukemie. Děti mají hepatosplenomegalii, trombocytopenii, leukocytózu s blasty v periferní krvi a zvýšené procento blastů ve dřeni, blasty jsou původem z megakaryocytů. Do 3 měsíců reakce obvykle spontánně bez léčby odezní. U třiceti procent těchto dětí se s odstupem jednoho až 3 let rozvine akutní megakaryocytární leukemie. Je pro ni typický pomalý rozvoj v čase měsíců. Iniciálně se často projevuje jako trombocytopenie, procento blastů pomalu narůstá a pro diagnózu a léčbu není vyžadováno dosažení hranice 30 % blastů v kostní dřeni. Leukemie

může vzniknout i bez předcházející transientní myeloproliferativní reakce. Původ této formy leukemie je prenatální. Somatická mutace genu pro transkripční faktor GATA1 (nacházející se na X chromozomu) je prokazována na Guthrieho kartičkách u dětí s transientní myeloproliferativní reakcí i při plně rozvinuté myeloidní leukemii. V remisi mizí. Děti s Downovým syndromem a myeloidní leukemií vyžadují zvláštní léčebné protokoly používající chemoterapii nižší intenzity než u dětí bez Downova syndromu, protože je u nich vyšší výskyt toxických komplikací. Modifikovaná léčba má excelentní výsledky s šancí na vyléčení 90 %.

Děti starší 5 let mají typy AML nelišící se od dětí bez Downova syndromu a jejich prognóza je velmi špatná pro nízkou toleranci intenzivní chemoterapie. Děti s Downovým syndromem mají rovněž vyšší výskyt ALL. Jejich leukemie postrádá typické „příznivé“ cytogenetické změny (TEL-AML1, hyperdiploidie) a výsledky její léčby jsou horší než u dětí bez Downova syndromu (EFS 60 %) pro vyšší výskyt toxických smrtí i relapsů (20).

Literatura

1. Hrušák O, Trka J, Zuna J, Poloučková A, Kalina T, Starý J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia* 2002; 16: 720–725.
2. Trka J, Zuna J, Hrušák O, et al. Hybridní gen TEL/AML1 asociovaný s akutní leukemií vzniká v průběhu normálního fetálního vývoje a je detekovatelný v pupečnickové krvi zdravých novorozenců. *Čs. Pediatrie* 2003; 58: 471–477.
3. Burjanivová T, Madžo J, Mužíková K, et al. Prenatal origin of childhood AML occurs less frequently than in childhood ALL. *BMC Cancer*. 2006; 6: 100.
4. Greaves N. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Rev Cancer* 2006; 6: 193–203.
5. European group for the immunological characterisation of leukaemias (EGIL), Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukaemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.
6. Zuna J, Hrušák O, Kalinová M, et al. Significantly lower relapse rate for TEL/AML1-positive ALL. *Leukemia* 1999; 13: 1633–1638.
7. Starý J, Vávra V, Zuna J, et al. Interfant 99-léčebná studie zohledňující odlišnou biologii akutní lymfoblastické leukemie kojenců a její výsledky v České republice. *Transfuzie Hematol dnes* 2009; 15: 83–90.
8. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromo-

some-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5175–5181.

9. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transf* 1990; 33: 439–450.

10. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366: 635–642.

11. Froňková E, Mejstříková E, Avigad S, et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia*. 2008; 22: 989–997.

12. Mejstříková E, Froňková E, Kalina T, et al. Detection of residual B precursor lymphoblastic leukemia by uniform gating flow cytometry. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 62–70.

13. Starý J, Jabali Y, Trka J, et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. *Leukemia* 2010; 24: 425–428.

14. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010; 24: 265–284.

15. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774–780.

16. von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric AML patients treated uniformly according to trial ALL-BFM 98. *JCO* 2010; v tisku.

17. Balgobind B, Raimondi S, Harbott J, et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114: 2489–2496.

18. Starý J, Vávra V, Gajdoš P, et al. Druhá celostátní léčebná studie AML-BFM 98 zvýšila úspěšnost v dosažení remise a zlepšila celkové přežití dětí s akutní myeloidní leukemií v České republice. *Transfuzie Hematol dnes* 2008; 14(4): 167–174.

19. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol* 2010; v tisku.

20. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009; 113: 2619–2628.

prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Klinika dětské hematologie
a onkologie UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
jan.starý@lfmotol.cuni.cz