

## Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukémií s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci v České republice v letech 2007–2020

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK  
Ústav hematologie a krevní transfuze

Akutní lymfoblastová leukémie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětského věku. V dospělosti představuje pětinu akutních leukémií a díky kumulaci řady genetických i klinických rizikových faktorů je její prognóza výrazně horší. Zásadní změnu v léčbě ALL dospělých přinesly protokoly inspirované pediatrickými schémata a přizpůsobení intenzity terapie hladinám minimální reziduální nemoci (MRN). MRN je zbytková leukemická nálož, kterou nelze detekovat mikroskopicky, ale lze ji zachytit moderními genetickými a imunofenotypizačními metodami s citlivostí až 0,001 %.

Ústředním sdělením předložené habilitační práce je původní analýza výsledků léčby 297 dospělých pacientů s ALL léčených v letech 2007–2020 v pěti hematologických centrech v České republice podle protokolu GMALL 07/2003 (CELL Junior 2012) s prospektivním sledováním MRN.

V kohortě *BCR-ABL1*-negativní ALL dosáhlo 189 (93,1 %) pacientů kompletní remise, refrakterních bylo 5 (2,4 %), v průběhu indukce zemřelo 6 (3,0 %) a nehodnotitelní byli 3 (1,5 %) pacienti. Relaps byl zaznamenán u 70 (34,5 %) nemocných v mediánu 10,6 měsíců. Celkové přežití v 5 letech dosahovalo 55,9 %. Významně lepší celkové přežití měli mladí dospělí do 35 let ( $p = 0,015$ ), pacienti bez vstupní infiltrace CNS ( $p = 0,016$ ), s negativitou MRN před zahájením konsolidační léčby ( $p < 0,001$ ), transplantovaní v 1. kompletní remisi ( $p < 0,001$ ) a nemocní léčení po roce 2012 ( $p = 0,05$ ). V multivariální analýze byla jediným nezávislým faktorem ovlivňujícím celkové přežití MRN v 11. týdnu léčby (HR 3,06;  $p = 0,006$ ).

Ve skupině *BCR-ABL1*-pozitivní ALL dosáhlo kompletní remise 84 (89,4 %) osob, refrakterní byl 1 (1,0 %), časně zemřeli 4 (4,3 %) a údaje chyběly u 5 (5,3 %) pacientů. Zrelabovalo 26 (27,7 %) nemocných v mediánu 8,6 měsíců. Celkové přežití v 5 letech čítalo 52,4 %. Statisticky lepší celkové přežití měli transplantovaní pacienti ( $p < 0,001$ ) a nemocní diagnostikovaní po roce 2012 ( $p < 0,001$ ).

Analýzou MRN v průběhu indukční a v časné fázi konsolidační léčby jsme prokázali, že i nízké nálože MRN (0,01 % a nižší) je nutné považovat za klinicky relevantní s negativním prognostickým dopadem srovnatelným s vyššími hodnotami, standardně užívanými v klinické praxi. Našimi výsledky podporujeme snahy, aby i nízké nálože MRN detekované v časných fázích léčby byly důvodem k léčebné intervenci a intenzifikaci terapie.

Uvedené poznatky mají bezprostřední klinickou odezvu v mnou navržených akademických klinických projektech s moderními prostředky cílené terapie v první linii léčby. Jejich primárním cílem je dosažení časné negativy MRN coby klíčového prognostického faktoru pro přežití. Hodnota MRN před zahájením konsolidační fáze léčby je v nich považována za faktor určující intenzitu postremisní terapie. Konkrétně definuje kohortu nemocných, u nichž je indikována intenzifikace pomocí alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Paralelním měřením MRN metodou průtokové cytometrie a kvantitativní PCR jsme ukázali na vyšší senzitivitu molekulárně genetických metod pro predikci relapsu.

Podíleli jsme se na přípravě a validaci jednoduchého prediktoru pro časnou identifikaci *BCR-ABL1*-like ALL založeném na testování genové exprese pomocí RT-qPCR. Tento model umožňuje s více než 88% senzitivitou a 100% specifitou rychle identifikovat pacienty s *BCR-ABL1*-like fenotypem, což je předpokladem pro vedení klinických studií zaměřených na intenzifikaci léčby tohoto rizikového subtypu.

**Vybrané publikace k tématu habilitační přednášky:**

1. **Šálek C**, Folber F, Froňková E et al. Low levels of minimal residual disease after induction chemotherapy for *BCR-ABL1*-negative acute lymphoblastic leukaemia in adults are clinically relevant. *Br J Haematol*, 2022;196(3):706-710 (**IF 2021 = 8.615, Q1**).
2. Chiaretti S, Messina M, Grammatico S, Piciocchi A, Fedullo AL, Di Giacomo F, Peragine N, Gianfelici V, Lauretti A, Bareja R, Martelli MP, Vignetti M, Apicella V, Vitale A, Li LS, **Šálek C**, Elemento O, Inghirami G, Weinstock DM, Guarini A, Foà R. Rapid identification of BCR/ABL1-like acute lymphoblastic leukemia patients using a predictive statistical model based on quantitative real time-polymerase chain reaction: clinical, prognostic and therapeutic implications. *Br J Haematol*. 2018; 181(5):642-652 (**IF 2018 = 5.206, Q1**).
3. **Šálek C**, Folber F, Froňková E et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Europ J Hematol*, 2016;96(3):276-284 (**IF 2016 = 2.653, Q2**).