

Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastovou leukemií v České republice v letech 2007–2020

Treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic in the period 2007–2020

Šálek C.^{1,2}, Hrabovský Š.³, Folber F.³, Horáček J. M.^{4,5}, Kořístek Z.⁶, Szotkowski T.⁷, Pecherková P.¹, Froňková E.⁸, Doubek M.³, Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

¹ Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

² Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK Praha

³ Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

⁴ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

⁶ Klinika hematonekologie LF OU a FN Ostrava

⁷ Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

⁸ Laboratorní centrum CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Za standard intenzivní léčby dospělých s akutní lymfoblastovou leukemií (ALL) jsou považovány protokoly pediatrického typu s prospektivním sledováním minimální reziduální nemoci (MRN). V ČR jsou používány od roku 2007. **Soubor pacientů a metody:** Mezi lety 2007–2020 bylo v pěti hematologických centrech léčeno 297 dospělých ve věku 18–65 let podle protokolu GMALL 07/2003, resp. ALL CELL 2012 Junior. Tato práce představuje retrospektivní analýzu výsledků jejich léčby. **Výsledky:** V kohortě Ph-negativní ALL dosáhlo 189 (93,1 %) pacientů kompletní remise, refrakterních bylo 5 (2,4 %) pacientů, časná mortalita byla 3,0 %. Relaps byl zaznamenán u 70 (34,5 %) nemocných v mediánu 10,6 měsíce. Celkové přežití (overall survival – OS) ve 3 a 5 letech dosahovalo 63,5 % a 55,9 % a přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) ve 3 a 5 letech pak 54,5 % a 49,7 %. Významně lepší OS 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 multivariátní analýze byla jediným nezávislým faktorem, který ovlivňoval OS, MRN v 11. týdnu léčby (HR 3,06; $p = 0,006$). Pro DFS byla významná vstupní infiltrace CNS (HR 2,08; $p = 0,038$) a MRN v 11. týdnu (HR 2,15; $p = 0,020$). Ve skupině Ph-pozitivní ALL dosáhlo kompletní remise 84 (89,4 %) pacientů, refrakterní byl 1 (1,0 %) pacient, časná mortalita byla 4,3 %. Relabovalo 26 (27,7 %) nemocných v mediánu 8,6 měsíce. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo 57,2 % a 52,4 % pro OS a 50,2 % a 44,9 % pro DFS. Statisticky lepší OS měli transplantovaní pacienti ($p < 0,001$) a nemocní diagnostikovaní po roce 2012 ($p < 0,001$). **Závěr:** Zavedení protokolů pediatrického typu s intenzifikací léčby podle hladin MRN se odrazilo v signifikantním zlepšení výsledků přežití dospělých pacientů s ALL.

Klíčová slova

akutní lymfoblastová leukemie – léčba – minimální reziduální nemoc – pediatrický typ protokolu – transplantace krevetvorných kmenových buněk

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze

U Nemocnice 2094/1

128 00 Praha 2

e-mail: cyril.salek@uhkt.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2023

Přijato/Accepted: 15. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023382

Summary

Background: Pediatric-inspired protocols with prospective monitoring of minimal residual disease (MRD) are considered the standard of intensive treatment for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). They have been used in the Czech Republic since 2007. **Patients and methods:** Two hundred and ninety-seven patients aged 18–65 years were treated at five hematology centers between 2007–2020 according to the GMALL 07/2003 protocol. This is a retrospective analysis of their treatment outcomes. **Results:** In the Ph-negative cohort, 189 (93.1%) patients achieved complete remission, 5 (2.4%) patients were refractory, and early mortality was 3.0%. Seventy (34.5%) patients experienced relapse in a median of 10.6 months. Overall survival (OS) at 3 and 5 years was 63.5% and 55.9%, disease-free survival (DFS) at 3 and 5 years was 54.5% and 49.7%, respectively. Young adults under 35 years of age ($P = 0.015$), patients without initial CNS infiltration ($P = 0.016$), with MRD negativity before consolidation treatment ($P < 0.001$), transplanted in the 1st complete remission ($P < 0.001$), and subjects treated after 2012 ($P = 0.05$) had significantly better overall survival. In a multivariate analysis, MRD at week 11 was the only independent factor affecting OS (HR 3.06; $P = 0.006$). For DFS, baseline CNS infiltration (HR 2.08; $P = 0.038$) and MRD at week 11 (HR 2.15; $P = 0.020$) were significant. In the Ph-positive cohort, 84 (89.4%) patients achieved complete remission, 1 (1.0%) patient was refractory, early mortality was 4.3%. Twenty-six (27.7%) patients relapsed in a median of 8.6 months. Survival at 3 and 5 years was 57.2% and 52.4% for OS and 50.2% and 44.9% for DFS, respectively. Transplanted patients and patients diagnosed after 2012 had statistically better overall survival ($P < 0.001$). **Conclusion:** The introduction of pediatric-inspired protocols with treatment intensification according to MRD levels resulted in a significant improvement in the survival outcomes of adult patients with ALL.

Key words

acute lymphoblastic leukemia – treatment – minimal residual disease – pediatric-inspired protocol – hematopoietic stem cell transplantation

Úvod

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětského věku s vrcholem incidence mezi 2. a 5. rokem života. V dospělosti představuje kolem 20 % akutních leukemií. Incidence u dospělých čítá 1,28/100 000 obyvatel [1]. Nárůst případů ve vyšším věku je pozvolný, zvyšuje se však podíl prognosticky nepříznivých cytogenetických variant, jako je Ph-pozitivní ALL.

Prognosticky se ALL dětského a dospělého věku zásadně liší. Zatímco pediatričtí pacienti docílí remise v 95 % a dlouhodobě jich přežívá více než 90 % pacientů [2,3], v dospělosti kolísá míra dosažení remise při léčbě standardními polychemoterapeutickými protokoly mezi 60–92 % a celkové přežití (OS) v neselektovaných kohortách dosahuje 30–50 % [4–6]. K příčinám horších výsledků se řadí vyšší podíl prognosticky nepříznivých cytogenetických abnormalit, horší tolerance intenzivní chemoterapie i limitace léčby komorbiditami a větší orgánovou toxicitou.

Snahy evropských národních skupin na poli léčby ALL dospělých byly v uplynulých třech dekádách formovány snahou zavést do léčby intenzivní polychemoterapeutické bloky inspirované složením i designem pediatrických protokolů. Příkladem postupné optimalizace tohoto přístupu jsou protokoly německé studijní skupiny GMALL,

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.

Pacientů celkem	203	
Věk		
medián (roky), rozmezí	36,0	18–64
< 35 let	95	46,8 %
35–55 let	91	44,8 %
> 55 let	17	8,4 %
Pohlaví		
muži	123	60,6 %
ženy	80	39,4 %
Počet leukocytů při diagnóze		
BCP-ALL		
medián ($\times 10^9/l$), rozmezí	7,3	0,6–724
> $30 \times 10^9/l$	18 %	
T-ALL		
medián ($\times 10^9/l$), rozmezí	43,3	1,2–542
> $100 \times 10^9/l$	55 %	
Karyotyp		
normální	71	35,0 %
abnormální	92	45,3 %
změny ploidie	53	
komplexní karyotyp	25	
t(v;11q23.3)	12	
del(9)(p21)	9	
neznámý	40	19,7 %

kde každá nová verze protokolu vedla k stupňovitému zlepšení přežití [7]. Německý přístup se stal inspirací pro Českou leukemickou skupinu – pro život (CELL), která zprvu převzala protokol GMALL 07/2003 a později jej dále samostatně rozvíjela a modifikovala (protokol ALL CELL 2012 Junior). Do klinické praxe českých pracovišť se tak dostal protokol inspirovaný pediatrickým přístupem a stratifikující riziko nemoci podle dynamiky minimální reziduální nemoci (MRN) měřené standardizovanou metodou kvantifikující klonálně specifické přestavby v genech pro imunoglobulinové řetězce a T-buněčné receptory (IG/TR) [8].

Pacienti a metodika

Publikace představuje analýzu výsledků léčby intenzivně léčených dospělých pacientů s ALL diagnostikovaných konsekutivně mezi léty 2007 a 2020 v pěti hematologických centrech v ČR: Ústavu hematologie a krevní transfuze v Praze a fakultních nemocnicích v Brně, Hradci Králové, Ostravě a Olomouci. Data byla extrahována z databáze DATOOL ALL České leukemické skupiny – pro život (CELL) ke dni 5. 4. 2021. Všichni pacienti podepsali souhlas s ukládáním svých anonymizovaných dat do výše uvedené databáze, stejně jako souhlas s využitím biologického materiálu pro vědecké účely ve shodě s Helsinskou deklarací Světové lékařské asociace.

Celkem bylo léčeno 297 pacientů. Pacienti s Ph-negativní a Ph-positivní ALL byli analyzováni odděleně. Vstupní charakteristicky pacientů jsou shrnuty v tab. 1 a 2.

Pacienti s Ph-negativní ALL byli léčeni podle protokolu GMALL 07/2003 a z něj odvozeného protokolu ALL CELL 2012 Junior. Protokol je založen na sekvenčním podání dvou indukčních a sedmi konsolidačních chemoterapeutických bloků a prospektivním sledování MRN metodou qPCR. Nedosažení negativity MRN do 18. týdne léčby je považováno za samostatný rizikový faktor a je důvodem k intenzifikaci léčby provedením alogenní transplantace krevtvočných kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplant – HSCT). Podrobný popis protokolu je k dispozici

Tab. 1 – pokračování. Charakteristika souboru pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.

Molekulární genetica		
bez přestavby	165	81,3 %
přestavby přítomny	28	13,8 %
z nich 17 (61 %) mělo přestavbu <i>KMT2A (MLL)</i>		
nevyšetřeno	10	4,9 %
Imunofenotyp		
BCP-ALL	140	69,0 %
ProB (B-I)	26	12,8 %
CommonB (B-II)	88	43,4 %
PreB (B-III)	21	10,3 %
neurčeno	5	2,5 %
T-ALL	63	31,0 %
ProT (T-I)	7	3,5 %
PreT (T-II)	21	10,3 %
CorticalT (T-III)	22	10,8 %
MatureT (T-IV)	1	0,5 %
neurčeno	10	4,9 %
Riziko dle GMALL		
standardní	90	44,8 %
vysoké	104	51,7 %
neurčeno	9	3,5 %
Infiltrace CNS		
ne	163	80,3 %
ano	38	18,7 %
z nich:		
	CNS2	22
	CNS3	16
neurčeno	2	1,0 %
Rok diagnózy		
2007–2012	84	41,4 %
2013–2020	119	58,6 %

ALL – akutní lymfoblastová leukemie, BCP – prekurzory B buněk, CNS1 – bez záchyty leukemických blastů v mozkomíšním moku, CNS2 – do 5 leukocytů v 1 μ l mozkomíšního moku, blasty přítomny, CNS3 – více než 5 leukocytů v 1 μ l mozkomíšního moku, blasty přítomny (do skupiny CNS3 jsou řazeni i pacienti s ložiskem v CNS nebo periferní parézou hlavového nervu), GMALL – německá studijní skupina pro ALL dospělých, T-ALL – ALL z T buněk. Standardní riziko dle GMALL zahrnuje pacienty se vstupní leukocytózou $< 30 \times 10^9/l$ a commonB nebo preB fenotypem bez t(v;11q23.3) a pacienty s leukocytózou $< 100 \times 10^9/l$ a corticalT fenotypem. Podmínkou je dosažení kompletní remise pro prvním bloku indukční chemoterapie.

Tab. 2. Charakteristika souboru pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií.

Pacientů celkem	94	
Věk		
medián (roky), rozmezí	44,5	19–65
< 35 let	28	29,8 %
35–55 let	40	42,6 %
> 55 let	26	27,6 %
Pohlaví		
muži	51	54,3 %
ženy	43	45,7 %
Počet leukocytů při diagnóze		
medián ($\times 10^9/l$), rozmezí	25,4	1,1–466
> $30 \times 10^9/l$	47 %	
karyotyp		
t(9;22)	44	46,8 %
t(9;22) s ACA	19	20,2 %
neznámý	31	33,0 %
Typ přestavby BCR::ABL1		
minor	52	55,3 %
major	22	23,4 %
minor + major	6	6,4 %
nespecifikováno	14	14,9 %
Imunofenotyp		
ProB (B-I)	1	1,1 %
CommonB (B-II)	74	78,7 %
PreB (B-III)	16	17,0 %
neurčeno	3	3,2 %
Infiltrace CNS		
ne	67	71,2 %
ano	16	17,0 %
z nich:	CNS2	9
	CNS3	7
chybí data	11	11,7 %
Rok diagnózy		
2007–2012	39	41,5 %
2013–2020	55	58,5 %

ACA – přidatné chromozomální abnormality

valo chemoterapii dle výše uvedeného protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior), 12 pacientů (12,8 %) bylo léčeno dle protokolu hyperCVAD, 5 pacientů (5,3 %) ve věku > 55 let dostalo redukovanou chemoterapii dle protokolu ALL CELL 2012/Ph+ Elderly.

MRN byla testována v kostní dřeni metodou polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR) v protokolem stanovených časech, tedy po skončení indukce I (den 26), po skončení indukce II (den 46), před zahájením konsolidace I (týden 11), před zahájením konsolidace II (týden 16), později před zahájením dalších konsolidačních cyklů nebo před provedením HSCT. Primárním cílem pro stanovení MRN byly specifické přestavby IG/TR (u Ph-negativní ALL) nebo transkript *BCR::ABL1* (u Ph-positivní ALL). Výsledky MRN byly kvantifikovány a interpretovány v souladu se standardy konzorcia EuroMRD [8–10]. Minimální senzitivita esejí byla 10^{-4} .

Analýza je retrospektivní. Hodnotili jsme vliv vstupních parametrů na přežití. K testovaným parametrům patří věk, cytogenetický nálezn, liniová příslušnost, počet leukocytů při diagnóze, riziková skupina dle GMALL a infiltrace CNS. U Ph-positivní ALL byl zohledněn i typ přestavby *BCR::ABL1*. Dále jsme provedli landmark analýzu v týdnu 11 pro zhodnocení vlivu negativy MRN a studovali jsme vliv provedení alogenní HSCT v první kompletní remisi (complete remission – CR). Posledně jmenovaný parametr byl hodnocen jako časově závislá proměnná. Do multivariátní analýzy byly zařazeny standardní rizikové faktory charakterizující onemocnění před zahájením léčby. Provedení HSCT v 1. CR do analýzy Ph-negativní kohorty zařazeno nebylo, neboť v protokolu indikujícím transplantační léčbu na základě hodnoty MRN nešlo o nezávislou proměnnou.

OS udává čas od diagnózy do data úmrtí nebo posledního kontaktu. Přežití bez nemoci (disease-free survival – DFS) je definováno jako čas od dosažení remise do relapsu, úmrtí nebo posledního kontaktu. Efekt MRN na přežití u pacientů podstupujících HSCT byl hodnocen od data transplantace. Vstupní data pacientů byla hodnocena metodami deskriptivní statistiky. Vliv kategoričkových

online (clinical.trials.gov, identifikátor NCT00198991).

Nemocní s Ph-positivní ALL byli léčeni chemoterapií v kombinaci s inhibitem

tyrozinové kinázy imatinibem v dávce 400–600 mg/den podávaném od prvního dne indukce I do alogenní HSCT. Sedmdesát sedm (81,9 %) pacientů dostá-

Tab. 3. Analýza přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií.

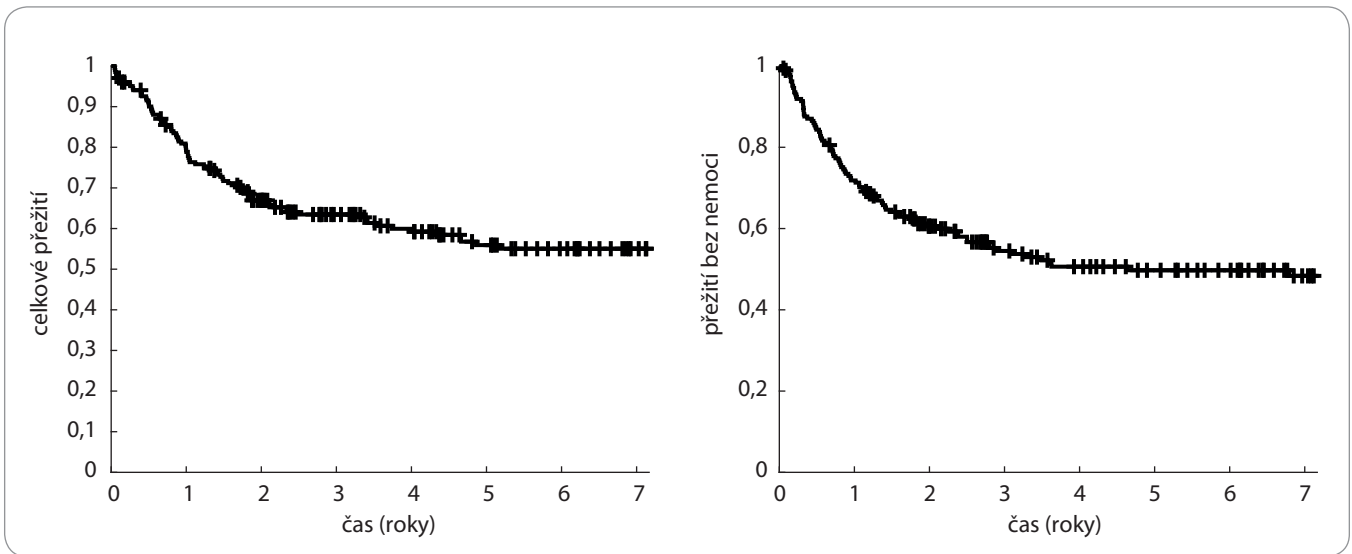
		n	Celkové přežití medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)	Přežití bez nemoci medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)
Celkem		203	NR	63,5/55,9	55,6	54,5/49,7
Věk	< 35 let	95	NR	70,6/61,0	43,5 (-)	54,0/49,5
	35–55 let	91	NR	59,2/54,1	NR	56,1/54,3
	> 55 let	17	22,4 (11,3–33,6)	44,3/33,3	16,4 (0,0–54,4)	50,0/25,0
	p		0,015		NS	
Karyotyp	normální	88	NR	72,2/65,2	NR	58,0/56,2
	hyperdiploidní	25	NR	60,0/60,0	NR	57,1/52,0
	ostatní	50	42,1 (11,4–69,8)	57,7/44,2	34,4 (-)	47,9/40,5
	p		0,05		NS	
Imunofenotyp	BCP-ALL	141	NR	66,0/60,0	43,5 (-)	54,9/48,4
	T-ALL	62	NR	56,8/56,8	81,5 (-)	53,8/53,8
	p		NS		NS	
Hyperleukocytóza při diagnóze	ne	153	NR	66,9/58,2	92,3 (-)	56,8/50,6
	ano	50	55,9 (-)	52,0/48,0	33,3 (-)	47,2/47,2
	p		NS		NS	
Riziko dle GMALL	standardní	90	NR	69,5/61,7	NR	59,2/54,2
	vysoké	104	62,1 (-)	58,6/51,1	39,3 (0,0–84,0)	50,1/45,3
	p		NS		NS	
Infiltrace CNS	ne	163	NR	67,4/60,7	NR	58,2/54,2
	ano	38	29,7 (0,0–59,5)	48,2/37,0	19,1 (10,3–27,9)	39,6/31,7
	p		0,016		0,043	
Léčba rituximabem	ne	154	NR	62,6/52,7	41,3 (0,0–87,6)	53,0/47,9
	ano	29	NR	54,5/54,5	NR	51,6/51,6
	p		NS		NS	
MRN v týdnu 11	negativní	61	NR	84,7/72,6	NR	67,1/60,3
	pozitivní	40	52,2 (21,0–83,3)	56,8/41,6	22,0 (5,5–38,5)	42,0/38,5
	p		< 0,001		0,005	
HSCT v 1. CR	ne	121	48,1 (22,9–73,4)	53,1/44,0	41,3 (0,1–82,4)	39,4/33,9
	ano	82	NR	78,4/73,3	NR	74,5/70,7
	p		< 0,001		< 0,001	
Rok diagnózy	2007–2012	84	52,2 (-)	57,1/47,6	30,0 (11,1–49,0)	46,3/42,5
	2013–2020	119	NR	68,2/64,2	NR	62,3/56,1
	p		0,05		NS	

CR – kompletní remise, GMALL – německá studijní skupina pro ALL, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc; NR – nedosaženo; NS – nesignifikantní

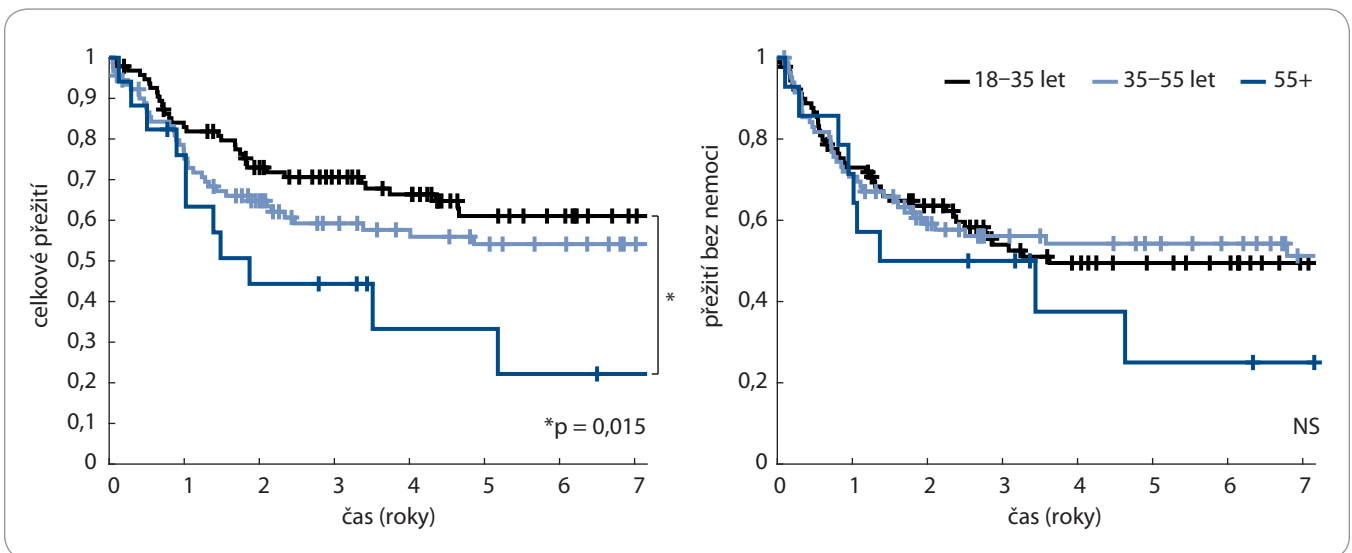
parametrů na funkci přežití byl odhadován metodou dle Kaplana-Meiera. Pro srovnání křivek přežití mezi skupi-

nami byl použit oboustranný log-rank test. Funkce rizik kontinuálních proměnných byly hodnoceny metodou Coxova

proporcionálního regresního modelování. Rizikové faktory pro OS a DFS byly určeny za pomoci multivariantačního Co-



Graf 1. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií, celá kohorta.



Graf 2. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle věku při diagnóze.

NS – nesignifikantní

xova modelu proporcionálních rizik. Všechny analýzy byly provedeny na hladině významnosti 5 % ($p < 0,05$). K výpočtům byl použit statistický software IBM SPSS v23 a MATLAB R2021a (The MathWorks Inc.).

Výsledky

Ph-negativní akutní lymfoblastová leukémie

Medián sledování v kohortě pacientů s Ph-negativní ALL činil 33,5 měsíce (rozmezí 0,6–120 měsíců). Sto osmdesát devět (93,1 %) pacientů dosáhlo kompletní remise, 5 (2,4 %) bylo primárně

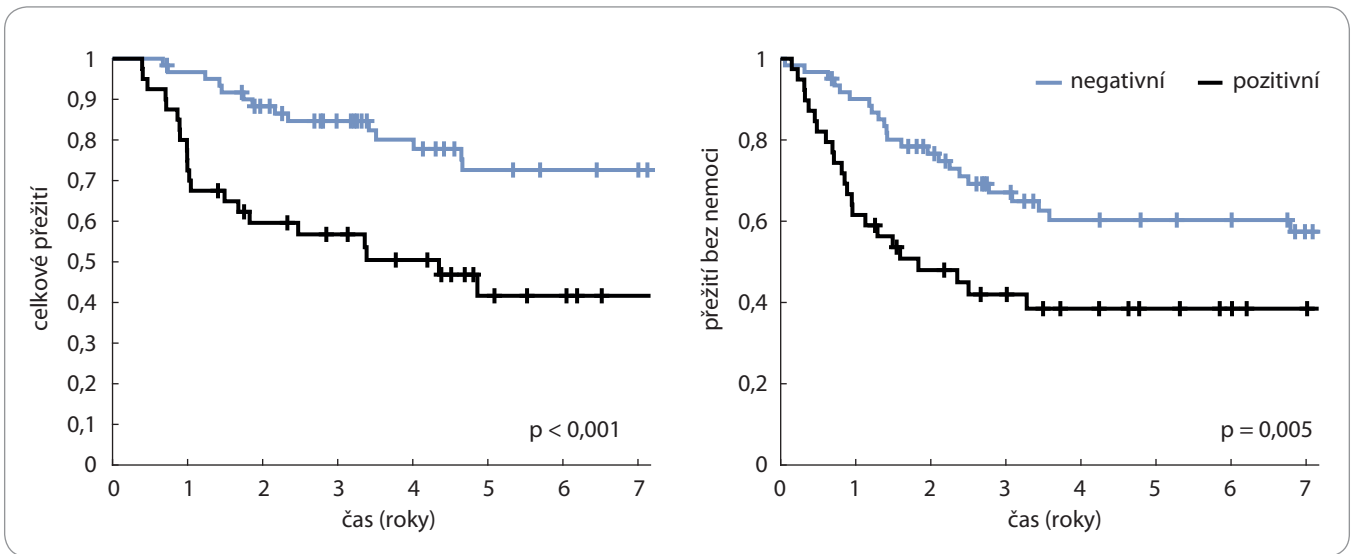
refrakterních. V průběhu indukční fáze léčby zemřelo 6 (3,0 %) pacientů, údaj o výsledku indukční léčby chyběl u 3 (1,5 %) pacientů. Relaps byl zaznamenán u 70 (34,5 %) pacientů; medián doby do relapsu dosahoval 10,6 měsíce (rozmezí 1,5–87,6 měsíce). V době uzávěrky dat před analýzou bylo 120 (59,1 %) pacientů naživu. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo 63,5 % a 55,9 % pro OS a 49,7 % pro DFS.

Výsledky párových analýz hodnotících vliv vstupních a časových parametrů na přežití jsou shrnuty v tab. 3 a graficky znázorněny křivkami přežití (graf 1–3). V mul-

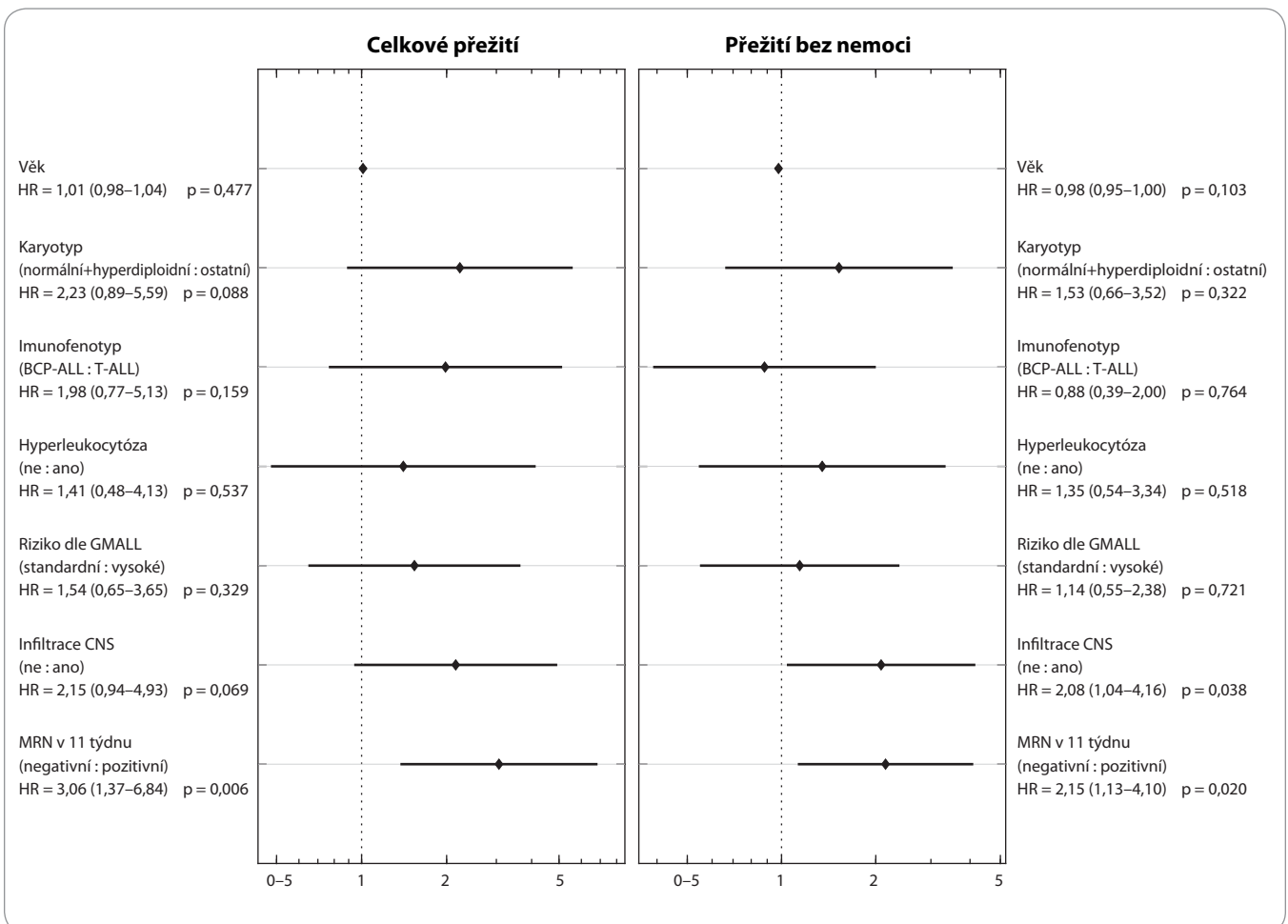
tivariánní analýze byla jako jediný faktor, který samostatně ovlivňoval OS, identifikována MRN v týdnu 11 s HR 3,06 (95% CI 1,37–6,84; $p = 0,006$) (graf 4). Pro přežití bez progresu byla významná vstupní infiltrace CNS s HR 2,08 (95% CI 1,04–4,16; $p = 0,038$) a MRN v týdnu 11 s HR 2,15 (95% CI 1,13–4,10; $p = 0,020$).

Ph-positivní akutní lymfoblastová leukémie

Medián sledování skupiny pacientů s Ph-positivní ALL činil 24,5 měsíce (rozmezí 0,3–120 měsíců). Osmdesát čtyři (89,4 %) pacientů dosáhlo CR, 1 (1,0 %)



Graf 3. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11.



Graf 4. Multivariantní analýza faktorů ovlivňujících přežití u Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie.

byl primárně refrakterní. V průběhu indukční fáze léčby zemřeli 4 (4,3 %) pacienti, údaj o výsledku indukční léčby

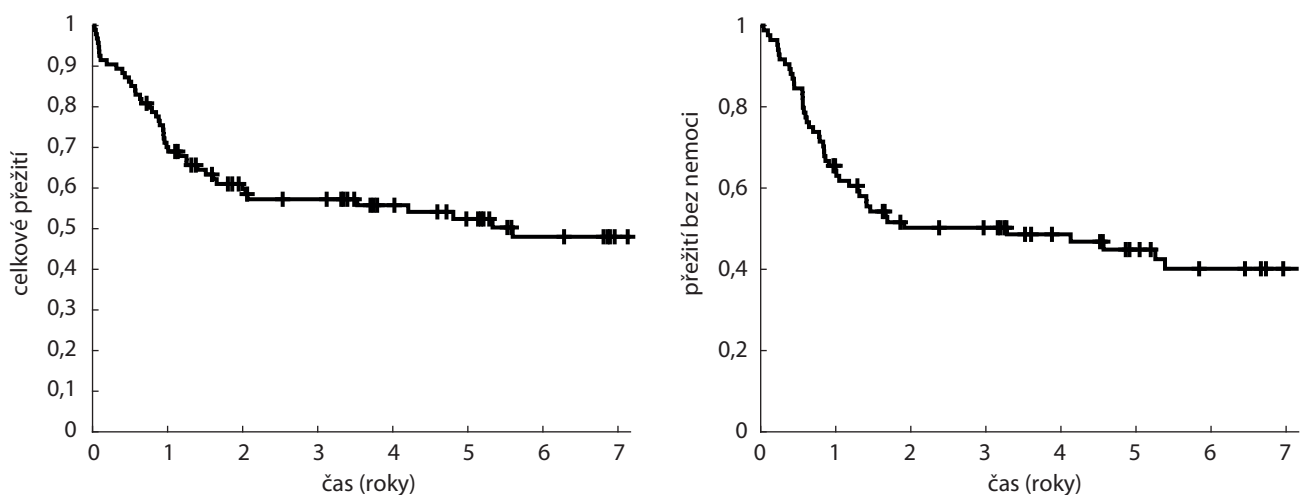
chyběl u 5 (2,3 %) pacientů. Relabovalo 26 (27,7 %) pacientů; medián doby do relapsu činil 8,6 měsíce (rozmezí

3,6–40,5 měsíce). V době uzávěrky dat před analýzou bylo 49 (52,1 %) pacientů naživu. Přežití ve 3 a 5 letech dosahovalo

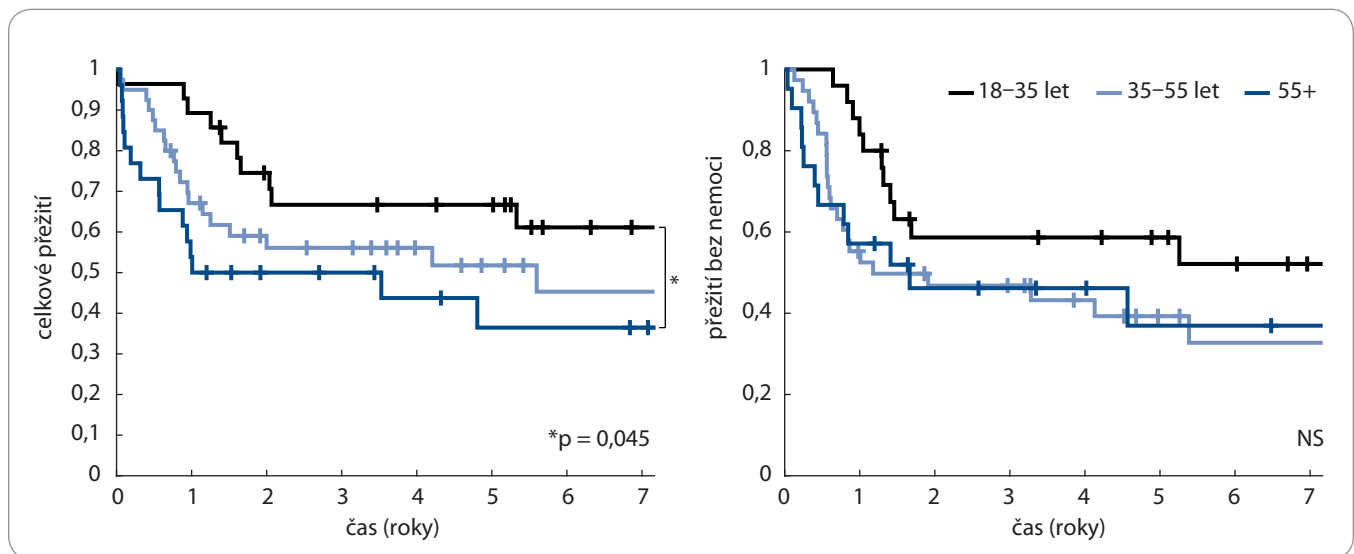
Tab. 4. Analýza přežití pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií.

		n	Celkové přežití medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)	Přežití bez nemoci medián, 95% CI (měsíce)	Přežití ve 3/5 letech (%)
Celkem		94	67,2	57,2/52,4	39,4	50,2/44,9
Věk	< 35 let	28	NR	66,7/66,7	NR	58,7/58,7
	35–55 let	40	67,2 (-)	56,1/51,8	14,1 (0,0–52,6)	46,8/39,3
	> 55 let	26	12,1 (0,0–54,9)	50,0/36,5	20,0 (0,0–68,5)	46,2/36,9
	p		0,045		NS	
Karyotyp	t(9;22)	44	50,5 (-)	54,5/47,0	22,9 (0,0–50,7)	47,9/39,5
	t(9;22) s ACA	19	NR	73,7/73,7	63,1 (0,0–161,3)	58,8/58,8
	p		NS		NS	
Počet leukocytů při dg	$\leq 30 \times 10^9/l$	50	67,2 (-)	61,1/55,6	54,8 (0,0–115,3)	55,1/48,7
	$> 30 \times 10^9/l$	44	50,5 (-)	52,6/48,6	16,9 (0,0–55,5)	45,3/41,2
	p		NS		NS	
Typ přestavby	minor	58	NR	67,7/64,8	63,1 (-)	58,3/52,7
	major	22	42,3 (-)	54,6/47,7	16,9 (4,4–29,5)	44,4/44,4
	p		NS		NS	
Infiltrace CNS	ne	67	NR	67,6/63,0	63,1 (-)	58,1/53,1
	ano	16	24,8 (0,0–87,8)	48,1/48,1	12,6 (1,8–23,3)	38,1/38,1
	p		NS		NS	
MRN v týdnu 11	$\leq 10^{-3}$	18	NR	72,2/59,1	54,8 (-)	55,0/48,1
	$> 10^{-3}$	13	NR	65,9/65,9	22,9 (-)	44,9/44,9
	p		NS		NS	
HSCT v 1. CR	ne	32	10,6 (5,9–15,2)	23,2/18,5	10,0 (4,9–15,0)	13,0/6,5
	ano	62	NR	74,8/69,8	NR	64,7/59,8
	p		< 0,001		< 0,001	
Rok diagnózy	2007–2012	39	15,0 (4,6–25,5)	38,5/33,3	16,9 (8,4–25,4)	43,8/37,5
	2013–2020	55	NR	71,0/68,1	NR	54,3/51,1
	p		< 0,001		NS	

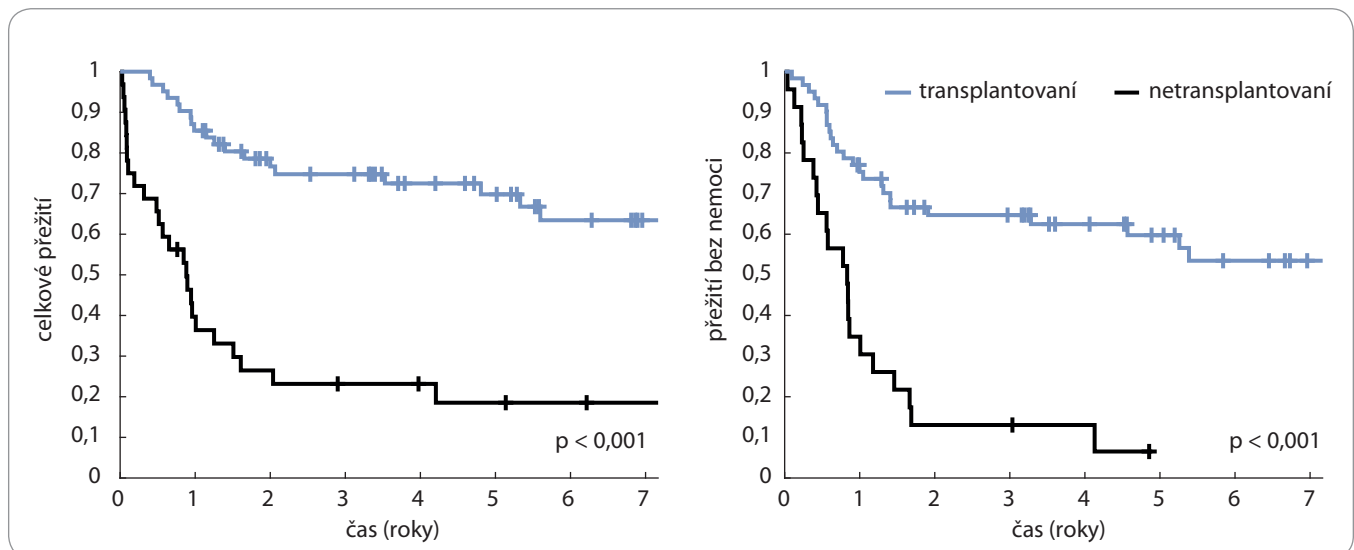
ACA – vysvětlení zkratky, CR – kompletní remise, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc, NR – nedosaženo, NS – nesignifikantní



Graf 5. Přežití pacientů s Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukemií, celá kohorta.



Graf 6. Přežití pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastovou leukémií podle věku při diagnóze.



Graf 7. Přežití pacientů s Ph-pozitivní akutní lymfoblastovou leukémií podle transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.

57,2 % a 52,4 % pro OS a 50,2 % a 44,9 % pro DFS.

Výsledky párových analýz hodnotících přežití dle vstupních a temporálních parametrů jsou přehledně uvedeny v tab. 4 a graficky znázorněny křivkami přežití (graf 5–7). V multivariantsní analýze faktorů ovlivňujících přežití nebyl žádaný z prognostických faktorů vyšetřovaných při diagnóze identifikován jako nezávislý prognostický faktor pro OS nebo DFS (graf 8). Na rozdíl od Ph-negativní ALL, ale v souladu s výsledky univariantsní analýzy, nebyla jako signifikantní shledána ani hladina MRN před zahájením konsolidační fáze léčby.

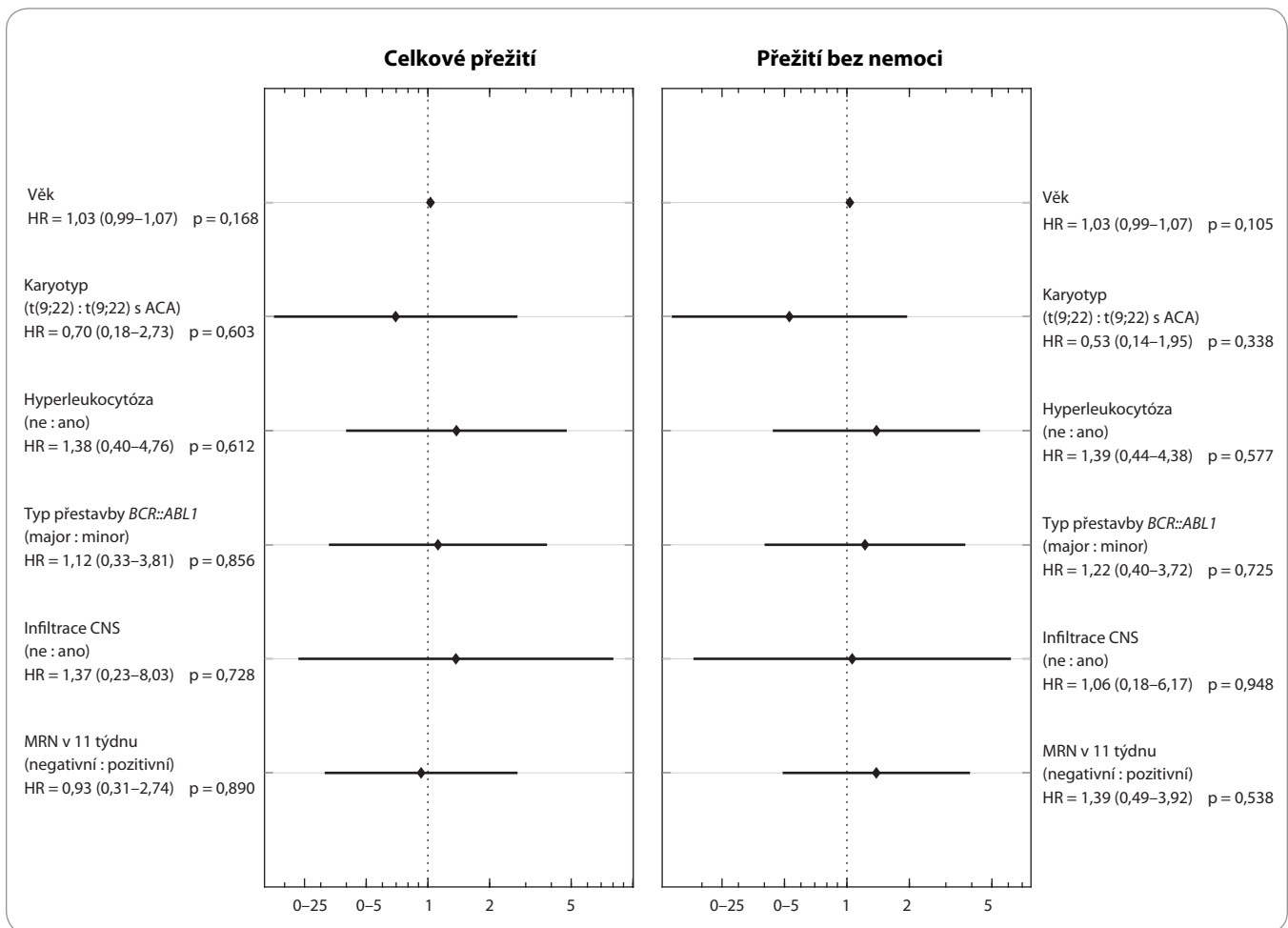
Diskuze

Léčba Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie

Výsledky léčby pacientů s Ph-negativní ALL v českých hematologických centrech z let 2007–2020 jsou srovnatelné s výstupy velkých národních studií, které v tu dobu probíhaly na referenčních západních pracovištích [11–13]. V českých centrech se poprvé podařilo v kohortě intenzivně léčených pacientů překonat 50% hranici pro celkové přežití (graf 1). Při zohlednění data diagnózy se ukázalo, že přežití nemocných diagnostikovaných v letech 2013–2020 je signifikantně lepší než u pacientů z let 2007–2012 (OS ve

3 letech 68,2 % vs. 57,1 %; $p = 0,05$). Pozitivní trend je patrný i v parametru DFS. Je pravděpodobné, že výsledek odráží větší zkušenost pracovišť s intenzivním protokolem, se zvládnutím specifických vedlejších účinků některých léčiv, zejména pegylované asparaginázy, úspěchy v prevenci mykotických infekcí a v léčbě infekčních komplikací, lepší výsledky transplantační léčby a samozřejmě i nové možnosti cílené léčby relapsu.

Analýzu vlivu jednotlivých rizikových faktorů na přežití tvoří série párových srovnání, která velmi často potvrzují trend ve prospěch jedné z porovnávaných skupin. Je naznačeno delší přežití



Graf 8. Multivariantní analýza faktorů ovlivňujících přežití u Ph- pozitivní akutní lymfoblastové leukemie.

u pacientů mladších věkových skupin, zejména adolescentů a mladých dospělých ve věku do 35 let (OS a DFS ve 3 letech 70,6 % a 54,0 % vs. 59,2 % a 56,1 % ve věku 35–55 let vs. 44,3 % a 50,0 % ve věku >55 let; graf 2). Právě mladí dospělí profitují z intenzivních protokolů pediatrického typu, na nichž dosahují dlouhodobého přežití 67–78 % [14,15].

Cytogenetická analýza je standardním diagnostickým vyšetřením u ALL. Především v pediatrických kohortách představuje karyotyp silný prognostický faktor používaný ke stratifikaci pacientů do ramen s různou intenzitou léčby. Naše analýza prokázala signifikantně lepší OS pacientů s normálním karyotypem oproti nemocným s cytogenetickými abnormalitami, vyjma hyperdiploidie. Horší přežití vykazovala skupina pacientů s cytogenetickými abnormalitami, mezi nimiž byli nejvíce zastoupeni nemocní s komplexním karyo-

typem nebo delecí genu *CDKN2A* (*p16*). Nepodařilo se naopak prokázat příznivý vliv hyperdiploidie, která definuje dobrou prognózu v dětských kohortách [16].

V naší kohortě nebyl pozorován rozdíl v přežití mezi pacienty s B prekurzorovým (BCP) a T fenotypem, ačkoliv některé studie ukazují na delší přežití nemocných s T-ALL [17]. Stírání rozdílu mezi oběma skupinami ve prospěch BCP-ALL je přisuzován novým lékům, zejména blinatumomabu, inotuzumabu ozogamicinu a anti-CD19 CAR-T lymfocytům, které přinášejí nové šance pro pacienty s relapsem BCP-ALL, zatímco poslední registrovanou novinkou pro léčbu relapsu T-ALL, jejíž efekt je poněkud rozporuplný, se stal nelarabin v roce 2005.

V křivkách přežití je patrný trend k lepšímu přežití pacientů bez vstupní hyperleukocytózy a se standardním rizikem dle klasifikačního systému GMALL

(tab. 2). Rozdíly v OS činí v obou případech 10 procentních bodů, na limitovaném množství subjektů však nedosahují statistické významnosti. Význam standardních rizikových faktorů, které jsou určující pro zařazení do příslušné rizikové skupiny GMALL, je v analýze zastřeno větším podílem transplantovaných pacientů ve skupině s vysokým rizikem (62 ze 104, tj. 59,6 %), zatímco ve skupině standardního rizika podstoupilo HSCT jen 18 z 90 (20,0 %) nemocných.

Byl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití pacientů v závislosti na vstupní leukemické infiltraci CNS. Pacienti s nálezem leukemických blastů v mozkomíšním moku v čase diagnózy měli signifikantně kratší OS i DFS ($p = 0,016$ a $0,043$). Za pozitivní nález byla považována jakákoliv přítomnost blastů v mozkomíšním moku při cytologickém vyšetření (status CNS2 + CNS3, tab. 2), tedy nikoliv pouze infiltrace

Tab. 5. Analýza přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11 a alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.

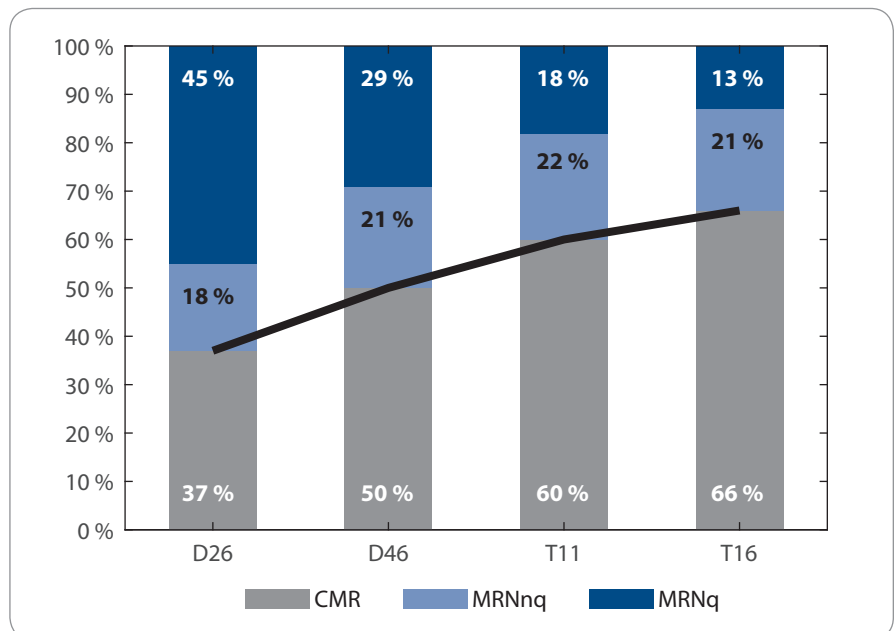
	n (%)	Celkové přežití		Přežití bez nemoci		CIR ve 3/5 letech (%)
		medián, 95% CI (měsíce)	přežití ve 3/5 letech (%)	medián, 95% CI (měsíce)	přežití ve 3/5 letech (%)	
MRN– bez HSCT	41 (37,3)	NR	82,4/68,0	43,0 (0,0–109,9)	59,3/49,0	36,6/41,5
MRN– s HSCT	23 (20,9)	NR	91,1/84,6	NR	85,4/85,4	8,7/8,7
MRN+ bez HSCT	24 (21,8)	20,1 (0,0–64,0)	45,1/33,4	11,4 (9,5–13,3)	18,3/18,3	66,7/66,7
MRN+ s HSCT	22 (20,0)	62,1 (–)	67,6/56,3	55,6 (–)	63,3/49,3	13,6/13,6

CIR – kumulativní incidence relapsu, CMR – kompletní molekulární odpověď, HSCT – alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, MRN – minimální reziduální nemoc, MRN+ – přítomnost minimální reziduální nemoci (v kvantifikovatelném i nekvantifikovatelném rozmezí)

blasty při lymfocytární pleocytóze v mozkomíšním moku (status CNS3). Interpretace tohoto výsledku je obtížná a vyžadá si samostatnou studii srovnávající různé metodické přístupy k vyšetření mozkomíšního moku na různých pracovištích. Ačkoliv vstupní leukemická infiltrace CNS je obecně považována za negativní prognostický faktor, s výjimkou polské (PALG) jej žádná z evropských leukemických skupin nepovažuje za parametr rozhodující o intenzifikaci léčby pomocí alogenní HSCT [18].

Řada prací poukazuje na horší prognózu pacientů s BCP-ALL a pozitivitou znaku CD20 [19]. Naši pacienti s více než 20% expresí znaku CD20+ na leukemických blastech byli v souladu s protokolem léčení infuzí rituximabu před každým z cyklů chemoterapie. Analýza přežití neprokázala rozdíl v přežití mezi skupinami nemocných, kteří dostali a nedostali anti-CD20 protilátku.

Dynamiku vývoje MRN v průběhu indukční a časné konsolidační fáze léčby znázorňuje graf 9. Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití podle MRN měřené před prvním a druhým blokem konsolidační léčby v týdnech 11 a 16. Ve shodě s našimi dříve publikovanými výsledky považujeme MRN měřenou v týdnu 11 za zásadní parametr pro hodnocení odpovědi na polychemoterapeutickou léčbu dle protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior) [20]. V recentně publikované analýze jsme ukázali, že klinickou relevanci mají jakékoliv pozitivní MRN v 11. týdnu léčby a že hod-



Graf 9. Molekulární odpověď pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukemií v průběhu indukční a časné konsolidační fáze léčby dle protokolu GMALL 07/2003 (ALL CELL 2012 Junior).

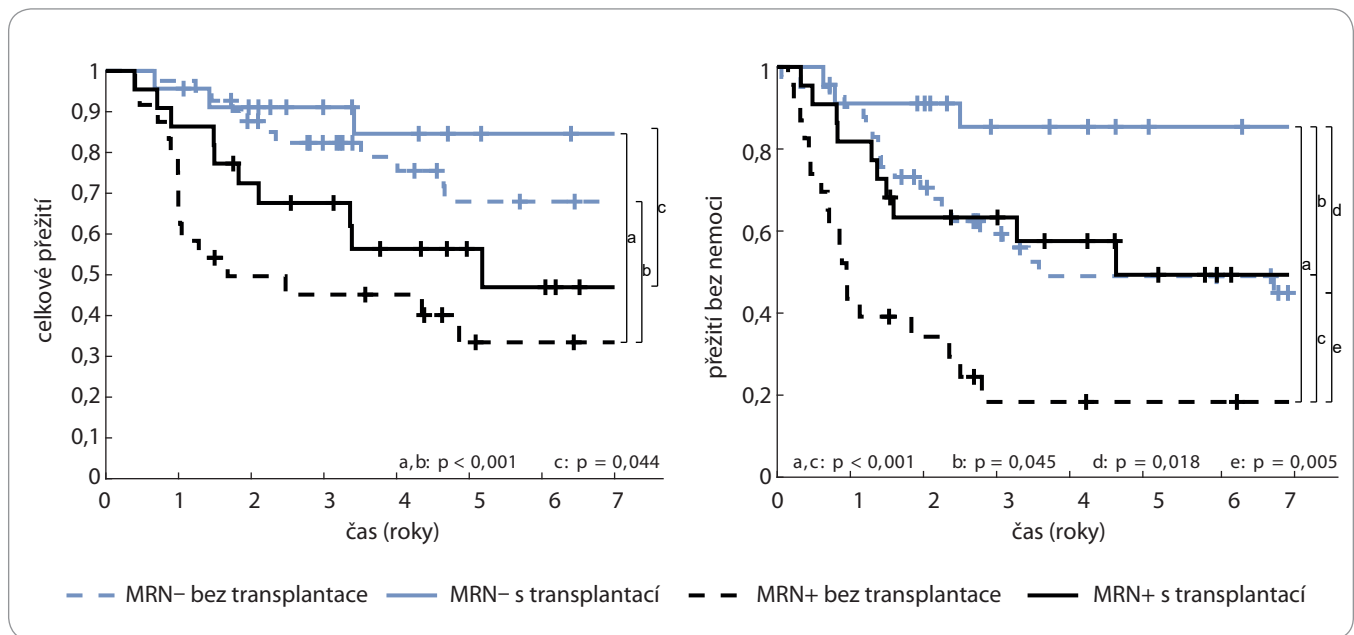
CMR – kompletní molekulární odpověď; MRNnq – minimální reziduální nemoc pozitivní s nekvantifikovatelnou náloží; MRNq – minimální reziduální nemoc pozitivní s kvantifikovatelnou náloží

noty pacientů s pozitivní nekvantifikovatelnou MRN mají negativní prognostický význam srovnatelný s pacienty s kvantifikovatelnou náloží [21].

Potvrdili jsme silný prognostický význam časného dosažení MRN negativity měřené v 11. týdnu po skončení indukční léčby. OS a DFS ve 3 letech u pacientů s kompletní molekulární odpovědí dosahovalo 84,7 % a 67,1 %, což kontrastovalo s 56,8 % a 42,0 % u pacientů s de-

tekovatelnou MRN ($p < 0,001$ a $0,005$; graf 3). Klinický význam hladiny MRN v 11. týdnu byl nezávislý na standardních prognostických faktorech (věk, karyotyp, imunofenotyp, počet leukocytů při diagnóze, riziková skupina dle GMALL) (graf 4).

Silný prognostický význam pro přežití mělo provedení alogenní HSCT v 1. CR, a to jak v univariantsní, tak multivariantsní analýze (graf 4). Neprokázali jsme rozdíl



Graf 10. Přežití pacientů s Ph-negativní akutní lymfoblastovou leukémií podle minimální reziduální nemoci v týdnu 11 a transplantace krvetvorných kmenových buněk v 1. kompletní remisi.

MRN – minimální reziduální nemoc

v OS mezi pacienty v molekulární remisi (MR), kteří byli nebo nebyli transplantováni. Signifikantní rozdíl však byl vyjádřen v analýze EFS (85,4 % vs. 59,3 %, $p = 0,018$) (tab. 5, graf 10). Křivky naznačují, že část pacientů bez HSCT relabuje kolem 20. měsíce léčby, tedy ještě před skončením udržovací terapie. Moderní imunoterapie dává většině z nich šanci na dosažení druhé remise a následné provedení alogenní HSCT. Jak bylo možné předpokládat, je kumulativní incidence relapsu (cumulative incidence of relapse – CIR) transplantovaných pacientů nižší než netransplantovaných, avšak 36,6% CIR u pacientů v kompletní MR bez HSCT je nečekaně vyšší než ukazují výstupy velkých evropských skupin [13,22,23]. Domníváme se, že tato skutečnost je částečně ovlivněna zařazením pacientů ve věku 55–65 let, kteří často nemohou z důvodu toxických komplikací absolvovat protokolem předepsanou konsolidační léčbu v úplnosti.

Léčba Ph-pozitivní akutní lymfoblastové leukémie

Úspěšnost léčby pacientů s Ph-pozitivní ALL zaznamenala v posledních 20 letech dramatické zlepšení, v jehož základech stojí zavedení cílené léčby inhibi-

torem tyrozinové kinázy podávaném paralelně s chemoterapií. Výsledky studií velkých evropských národních skupin zaznamenaly až 20% nárůst v celkovém přežití, jak ukazuje srovnání studií italské skupiny GIMEMA, kde OS ve 2 letech stoupl z 25 % v éře před imatinibem na 55 % po zavedení imatinibu [24]. Naše výsledky ukazují OS ve 3 a 5 letech 57,2 % a 52,4 % (graf 5). Podtyp ALL, pro který byla historicky vyčleňována samostatná riziková skupina „very high risk“, se postupně z hlediska parametru celkového přežití stal standardně rizikovou ALL, což ukazuje srovnání s kohortou pacientů s Ph-negativní ALL, kde OS ve 3 a 5 letech činilo 63,5 % a 55,9 % (tab. 4).

Podmínkou tohoto zlepšení je schopnost absolvovat intenzivní léčbu zahrnující konsolidaci formou alogenní HSCT. V našem souboru dosahovaly OS a DFS v 5 letech ve skupině pacientů transplantovaných v 1. CR 69,8 % a 59,8 % a významně se lišily od přežití pacientů bez HSCT (18,5 % a 6,5 %, $p < 0,001$; graf 7). Tyto výsledky jsou zcela srovnatelné s velkými kohortami, např. s francouzskou, kde přežití transplantovaných v 5 letech bylo 62 % a peritransplantační morbidita a mortalita dosahovala 25,6 % [25].

V kohortě pacientů s Ph-pozitivní ALL byl ještě markantněji vyjádřen rozdíl ve výsledcích léčby nemocných léčených před a po roce 2012. Výsledky odrážejí nejen vývoj na poli podpůrné léčby, standardizaci transplantačních protokolů a větší možnosti v léčbě infekčních i imunologicky podmíněných po-transplantačních komplikací, ale také změnu ve složení indukční terapie. V dodatku protokolu GMALL 07/2003 z roku 2012 byla v rameni pro Ph-pozitivní ALL redukována myelotoxická léčba, zejména vypuštěním antracyklinů. Při současné terapii imatinibem byla zkrácena doba neutropenie, snížena incidence infekčních komplikací, výrazně redukována časná morbidita i mortalita, a větší počet pacientů tak mohl podstoupit alogenní HSCT. Tomu nasvědčuje i statisticky významný rozdíl v podílu transplantovaných pacientů v letech 2007–2012 (20 z 39, tj. 51,3 %) a v letech 2013–2020 (42 z 55, tj. 76,4 %; $p = 0,011$).

Analýza skupiny pacientů s Ph-pozitivní ALL je významně limitována malým množstvím subjektů. Nebylo tak možné statisticky prokázat prognostický vliv řady parametrů, kterým byl ve větších kohortách prognostický význam příznán. Při srovnání skupin dle věku bylo

prokázáno lepší přežití skupiny adolescentů a mladých dospělých do 35 let pouze pro OS (graf 6). Nemohli jsme prokázat negativní vliv přídatných chromozomálních změn na přežití, ačkoliv literárně jsou genové delece, především delece genů *CDKN2A/B*, prokázány jako faktor negativně ovlivňující přežití [26]. Přítomnost CNA u Ph-pozitivní ALL měla negativní dopad na přežití i u pacientů léčených kombinovanou imunoterapií ve studii D-ALBA s blinatumabem a dasatinibem v 1. linii léčby, kde nejhorších výsledků dosahovala právě skupina nemocných s genotypem *IKZF1*^{plus} [27].

Podobně jsme nebyli schopni ukázat rozdíl v přežití mezi pacienty s přestavbou *BCR::ABL1* minor oproti přestavbě major, i když jiné studie ukázaly na horší molekulární odpověď nemocných s přestavbou major, patrně z důvodu, že major přestavba postihuje časnější hematopoetický prekurzor a je exprimována nejen v nádorově transformované lymfoidní linii [28].

Již v analýze publikované roku 2016 jsme ukázali na pomalejší průběh MRN u Ph-pozitivní ALL. Čas do dosažení MR byl 2,3× delší než u Ph-negativní ALL [20]. Ani na větším souboru se nepodařilo efekt časně MRN odpovědi prokázat. Tento výsledek koresponduje s pozorováním francouzské skupiny GRAALL ve studii GRAAPH-2005, kde osoby v kompletní remisi s MRN $\geq 10^{-3}$ před transplantací neměly horší přežití než pacienti s hlubší MR [25,29]. Zásadní prognostický význam je přisuzován sledování transkriptu *BCR::ABL1* po provedené HSCT.

Závěr

Výsledky léčby dospělých pacientů s ALL v ČR v letech 2007–2020 doznaly díky zavedení protokolů pediatrického typu a intenzifikaci léčby podle časně MR výrazného zlepšení oproti předchozím dekadám [30]. Jsou srovnatelné s daty publikovanými národními studijními skupinami v ostatních evropských zemích. Zejména v kohortě BCP-ALL se díky dostupnosti moderní cílené léčby, jejímu zavádění do 1. linie léčby a možností buněčné terapie relapsu úspěšnost léčby dále zlepšuje. V následující

dekádě lze očekávat zavedení bezchemoterapeutických přístupů k léčbě některých typů ALL, další individualizaci terapie na základě testování citlivosti leukemických buněk k cíleným preparátům a ústup role HSCT v primární léčbě.

Dedikace

Práce byla realizována za podpory Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR) pod grantovým číslem NU22-03-00210 a s příspěvím DZRO 1011 – Klinické obory II (FVZ UO).

Literatura

- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v69–v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
- Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115(16): 3206–3214. doi: 10.1182/blood-2009-10-248146.
- Starý J, Zimmermann M, Campbell M et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014; 32(3): 174–184. doi: 10.1200/JCO.2013.48.6522.
- Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 532–543. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1382.
- Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121(15): 2517–2528. doi: 10.1002/cncr.29383.
- Malarid F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395(10230): 1146–1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
- Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2010; 120(9): 1868–1876. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
- van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007; 21(4): 604–611. doi: 10.1038/sj.leu.2404586.
- Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the second international symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24(3): 521–535. doi: 10.1038/leu.2009.268.
- Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VH et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1. *Leukemia* 2019; 33(8): 1910–1922. doi: 10.1038/s41375-019-0413-0.
- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827–1833. doi: 10.1182/blood-2007-10-116582.

12. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(24): 3880–3889. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9456.

13. Huguet F, Chevret S, Leguay T et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(24): 2514–2523. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8192.

14. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? *Blood* 2018; 132(4): 351–361. doi: 10.1182/blood-2018-02-778530.

15. Stock W, Luger SM, Advani AS et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood* 2019; 133(14): 1548–1559. doi: 10.1182/blood-2018-10-881961.

16. Dastuge N, Suci S, Plat G et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* 2013; 121(13): 2415–2423. doi: 10.1182/blood-2012-06-437681.

17. Neumann M, Bastian L, Hanzelmann S et al. Molecular subgroups of T cell acute lymphoblastic leukemia in adults treated according to GMALL protocols. *Blood* 2020; 136 (Suppl 1): 37–38. doi: 10.1182/blood-2020-141921.

18. Giebel S, Marks DI, Boissel N et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European working group for adult acute lymphoblastic leukemia (EWALL) and the Acute leukemia working party of the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54(6): 798–809. doi: 10.1038/s41409-018-0373-4.

19. Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1044–1053. doi: 10.1056/NEJMoa1605085.

20. Šálek C, Folber F, Froňková E et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Europ J Haematol* 2016; 96(3): 276–284. doi: 10.1111/ejh.12587.

21. 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. doi: 10.1111/bjh.17966.

22. Patel B, Rai L, Buck G et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol* 2010; 148(1): 80–89. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07941.x.

23. Ribera JM, Morgades M, Montesinos P et al. A pediatric regimen for adolescents and young adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: results of the ALLRE08 PETHEMA trial. *Cancer Med* 2020; 9(7): 2317–2329. doi: 10.1002/cam4.2814.

24. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010; 28(22): 3644–3652. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1287.

25. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(24): 3711–3719. doi: 10.1182/blood-2015-02-627935.

26. Pfeifer H, Raum K, Markovic S et al. Genomic CDKN2A/2B deletions in adult Ph(+) ALL are adverse despite

allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2018; 131(13): 1464–1475. doi: 10.1182/blood-2017-07-796862.

27. Foà R, Bassan R, Vitale A et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 2020; 383(17): 1613–1623. doi: 10.1056/NEJMoa2016272.

28. Hovorková L, Žaliová M, Venn NC et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood* 2017; 129(20): 2771–2781. doi: 10.1182/blood-2016-11-749978.

29. Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with ph-

negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 125(16): 2486–2496. doi: 10.1182/blood-2014-09-599894.

30. Šálek C, Šponerová D, Soukupová Maaloufová J. Akutní lymfoblastická leukémie – historie a současnost. *Vnitř Lék* 2012; 58 (Suppl 2): 2520–2526.