

Mutace a delece *TP53* genu u ALL a AML u dětí

- Bialelické mutace (homozygot, složený heterozygot), monoalelické mutace, monoalelické delece, kombinace mutace na jedné alele a delece druhé alely
- **ICC klasifikace 2022: Myeloid neoplasms with mutated TP53:** Multihit TP53 can be confirmed by the presence of 2 or more distinct TP53 mutations (VAF \geq 10%) or a single TP53 mutation associated with (1) a cytogenetic deletion involving the TP53 locus at 17p13.1; (2) a VAF of $>$ 50%; or (3) copy-neutral loss of heterozygosity (LOH) at the 17p TP53 locus. In the absence of LOH information, the presence of a single TP53 mutation in the context of any complex karyotype is considered equivalent to a multihit TP53. Monoallelic mutated TP53 AML has a poor prognosis, and thus monoallelic somatic mutations are allowed in MDS/AML (10-19% blasts in BM/PB) and AML (\geq 20% blasts in BM/PB) with mutated TP53.
- Vyšší VAF ($>$ 40%) prognosticky závažnější? (data dospělých s AML/MDS: *Daver NG, Cancer Discovery 2022, Bernard E, Nature Medicine 2020*, u dětí nepotvrzeno). Výskyt stoupá s věkem. Častěji se vyskytuje u sekundárních t-AML/MDS.
- Charakterizována chemorezistencí na standardní léčbu, po azacytidinu či decitabinu se dosahuje léčebné odpovědi, ale přežití krátkodobé, venetoclax výsledky hypometylační léčby nezlepšuje. HSCT je benefit pro malé procento pacientů, výsledky zlepšuje redukce VAF před HSCT. Cílená léčba zatím bez efektu.
- u **AML dětí** (~ 2%) nepříznivý prognostický faktor, jehož význam není odlišný od dospělých, spojují se s komplexním karyotypem (a zhoršují jeho prognostický význam) (*Cucchi DGJ, Br J Haematol 2020, Hara Y, Genes Chromosomes Cancer 2023*)
- Při iniciální Dx **ALL** nalézány u cca 3% dětí (37% mělo současnou delecí druhé alely): 30% u hypodiploidních, 12% *KMT2Ar*, 9% *IGH::DUX4*, a ve spojení s NCI-HR zhošují prognózu. Velikost *TP53* klonu s prognózou nekoreluje. (*Ueno H, Blood Adv 2020*).
- Germinální mutace *TP53* (LFS) se nachází u 1% dětí s ALL, 65% z nich má významnou hypodiploidii 31-39 chromozomů, medián věku je 15 r, riziko sekundárních malignit 25%, prognóza se neliší u pacientů s hypodiploidii s a bez germinální mutace (*Qian M, JCO 2018*)
- 12% **relapsů** BCP ALL a 7 - 13% T-ALL má alteraci *TP53*, cca 50% z nich *de novo*, spojeno s velmi nepříznivou prognózou (*IGH::DUX4*) – non-respondéři na léčbu, relapsy, progn. význam potvrzen mnohorozměrnou analýzou (*Hof J, JCO 2011, Hof J, Haematologica 2017, Richter-Pechaňska P, Blood Cancer J 2017, Schinnerl D, Blood Cancer J 2024*)
- Klinická studie ITCC-059 fáze II léčby CD22+ dřevňových very high risk relapsů BCP-ALL s *TP53* mutací a/nebo delecí InO single agent
- CAR-T cells u *TP53+* ALL selhávají (?)