

PŘEDNÁŠKOVÁ SDĚLENÍ

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

001

CLLEAR ČESKÝ REGISTR PACIENTŮ S CHRONICKOU LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIÍ – KOMPLETNÍ ANALÝZA DAT

Doubek M.¹, Koritáková E.², Urbanová R.³, Šimkovič M.⁴, Panovská A.¹, Brychtová Y.¹, Vodárek P.⁴, Lysák D.⁵, Brejcha M.⁶, Zuchnická J.⁷, Obtrlíková P.⁸, Rýznerová P.³, Motýčková M.⁴, Škabrahová H.¹, Pospíšilová Š.¹, Molinský J.⁸, Trněný M.⁸, Papajík T.³, Mayer J.¹, Smolej L.⁴, Špaček M.⁸

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., spinoff MU, Brno

³Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

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

⁵Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

⁶Hematologické oddělení, Onkologické centrum, Nemocnice Nový Jičín

⁷Hematoonkologická klinika LF OU a FN, Ostrava

⁸I. interní klinika – klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Projekt CLLEAR (registr pacientů s chronickou lymfocytární leukemií – CLL) je společným projektem České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii a České leukemické skupiny – pro život. Do tohoto registru jsou zadávána prospektivně data od roku 2011. Část dat je navíc zadána i retrospektivně.

Metody: V registru je zadáno 2686 nemocných. Vyhodnocována byla data 2578 pacientů s validovanými záznamy.

Výsledky: Medián věku nemocných při diagnóze je 64 let (27–96). Ze souboru tvoří 64,3 % nemocných muži. Jen 13,7 % pacientů mělo při diagnóze stadium III nebo IV podle Raie a 12 % nemocných mělo B symptomy. CIRS skóre (n = 784) nižší než 6 mělo v době stanovení diagnózy 61,2 % nemocných. Padesát devět procent nemocných mělo vstupně zvětšené uzliny (n = 1567), ale jen 16,3 % z nich mělo masivní (≥ 5 cm) postižení. Hladina β_2 -mikroglobulinu (n = 988) byla zvýšena u 46,2 % nemocných, koncentrace IgG (n = 905) byla snížena u 18 % pacientů a Coombsův test (n = 736) byl pozitivní u 11 % osob. Autoimunitní hemolýzu (n = 1796) mělo vstupně 2,6 % a imunitní trombocytopenii (n = 1791) jen 1 % pacientů. IGHV gen (n = 1171) mělo nemutovaný 55,2 %

pacientů. Delece 17p (n = 1238) byla vstupně zjištěna u 6,5 % nemocných, delece 11q (n = 1227) byla nalezena u 17,7 % pacientů. Z celého souboru dostalo alespoň jeden cyklus terapie 1504 nemocných (58,3 %). Šedesát tři procent léčených dostalo jen jeden terapeutický režim. Maximum podaných režimů jednomu pacientovi bylo 8 (pouze pět nemocných). Nejčastěji podávanými režimy byly: FCR (n = 580), BR (n = 256), redukované FCR (n = 172), alemtuzumab (n = 123), RCD (n = 98), chlorambucil (n = 95), R-dexametazon (n = 81), ibrutinib (n = 76), FC (n = 65), R-chlorambucil (n = 62), R-idelalisib (n = 54) a R-CHOP (n = 51). Dosud z celého souboru zemřelo 660 pacientů (25,6 %), 188 se ztratilo z follow-up. Medián přežití CLL pacientů v registru je 11,4 roků.

Závěr: Prezentovaná data ukazují na výraznou heterogenitu pacientů s CLL a nutnost individuálního přístupu.

002

CD20 REGULUJE SIGNALIZACI PŘES B-BUNĚČNÝ RECEPTOR V MIKROPROSTŘEDÍ CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Mráz M.^{1,2}, Pavlasová G.^{1,2}, Svobodová V.^{1,2}, Borský M.², Oppelt J.¹, Černá K.^{1,2}, Musilová K.^{1,2}, Šeda V.^{1,2}, Brychtová Y.², Doubek M.², Pospíšilová Š.², Mayer J.²

¹CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod a cíle: Popsali jsme, že CLL buňky interagující s mikroprostředím lymfatických uzlin a z něj migrující do periferní krve mají vyšší hladinu CD20 (Pavlasova, et al. Blood 2016), což je cíl terapeutických protilátek, jako je rituximab. Dále jsme ukázali, že chemokinová signalizace v mikroprostředí přímo indukuje CD20, ale funkční význam této regulace, stejně jako samotná funkce CD20, zůstávají stále neznámé.

Metody: CLL buňky z periferní krve pacientů bez léčby nebo v terapii FCR byly analyzovány z pohledu aktivace dráhy BCR během manipulace hladin CD20.

Výsledky: Zjistili jsme, že vyšší hladiny CD20 u CLL buněk jsou spojeny s jejich vyšší schopností spouštět BCR signalizaci (po anti-IgM). Utlumení exprese CD20 pomocí

siRNA přímo inhibovalo BCR signalizaci u CLL a ovlivňovalo fosforylaci BCR/PI3K asociovaných molekul a tok Ca^{2+} iontů po stimulaci BCR. Tento efekt zůstal zachován i v médiu bez Ca^{2+} a úloha CD20 v BCR tedy nesouvisí jen s dříve předpokládanou funkcí vápenatého kanálu. Domníváme se, že CD20 může sloužit jako vazebné místo pro molekuly asociované s BCR. Dále jsme ukázali, že CLL buňky silně exprimující CD20 představují většinu Ki67+ buněk v periferní krvi, mají vyšší fosforylaci BCR-asociovaných molekul CD79a/Akt/Erk a genový expresní profil odpovídající aktivaci BCR a MAPK signalizace a migrace. Pozorovali jsme, že zvýšená exprese CD20 na těchto buňkách vede také k jejich cca 10krát účinnější eliminaci rituximabem *in vivo* během terapie FCR.

Závěr: V této studii poprvé popisujeme funkci CD20 v BCR signalizaci a její přispění k agresivitě CLL buněk. Subpopulace CLL buněk s prominentní aktivací BCR signalizace má vysoké hladiny CD20 a je primárním cílem rituximabu *in vivo*, což naznačuje, že rituximab funguje jako nepřímý „BCR-inhibitor“ tím, že eliminuje buňky s aktivací BCR dráhy.

Podpořeno MZ ČR (16-29622A), MZ ČR (NV18-03-00054), GA ČR (16-13334Y), MŠMT ČR v rámci projektu CEITEC 2020 (LQ1601), MH CZ-DRO (FNBr 65269705), MUNI/H/0865/2016; MUNI/A/0968/2017.

003

GENETICKÉ ABERACE A DOBA DO PROGRESE ONEMOCNĚNÍ U PACIENTŮ S CLL LÉČENÝCH REŽIMY FCR NEBO BR V 1. LINII

Špunarová M.¹, Pavlová Š.¹, Tom N.², Borský M.¹, Brychtová Y.¹, Doubek M.¹, Panovská A.¹, Skuhrová Francová H.¹, Brzobohatá A.¹, Freiburgerová A.¹, Mráz M.¹, Pospíšilová Š.¹, Mayer J.¹, Trbušek M.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Cíle: Režimy fludarabin-cyklofosfamid-rituximab (FCR) a bendamustin-rituximab (BR) představují významnou terapeutickou možnost pro pacienty s CLL. Cílem studie byla analýza dopadu genetických aberací na dobu do progresu (*progression-free survival* – PFS) u pacientů s CLL léčených režimy FCR/BR v 1. linii na pracovišti IHOK FN Brno.

Metody: U vzorků odebraných před započítáním terapie byla provedena mutační analýza vybraných genů pomocí NGS; cytogenetické aberace byly identifikovány

pomocí FISH (jednotný *cut-off* 10% aberantních molekul/buněk). Terapie zahrnovala 2 až 6 cyklů (medián 4) následujících režimů: FCR (n = 90 pacientů), FCR-Lite (redukované dávky léků, n = 32) a BR (n = 51). Profil kohorty byl nepříznivý: 75 % pacientů vykazovalo nemutovaný status IGHV.

Výsledky: Do analýz PFS jsme zahrnuli pacienty s funkčním genem TP53 (n = 173). U devíti nebyla pozorována léčebná odpověď (progrese/stabilní onemocnění) a tito pacienti nevykazovali společný genetický znak. U 164 pacientů s remisí po léčbě byly pozorovány následující výstupy: a) podobný účinek režimů FCR/FCR-Lite a BR (medián PFS 30 a 28 měsíců (m)); b) negativní dopad nemutovaného stavu IGHV (25 vs. 45 m u pacientů s mut-IGHV, $p \geq 0,001$); následné analýzy jsme stratifikovali dle IGHV; c) negativní dopad mutací ATM u pacientů s mut-IGHV (25 vs. 56 m ATM-wt, $p = 0,019$); d) žádný dopad mutací ATM u pacientů s nemut-IGHV (30 vs. 28 m ATM-wt); e) nejkratší PFS vůbec u pacientů s nemut-IGHV se samotnou delecí 11q (nemutovaná druhá alela ATM) (16 m vs. 28 m ATM-wt a 30 m ATM-mut, $p = 0,019$); f) žádný dopad mutací v genech SF3B1 a NOTCH1; i) významně zkrácené PFS u pacientů s mutacemi v genu BIRC3 (18 vs. 27 m BIRC3-wt, $p = 0,028$).

Závěr: Analýza poukazuje na prediktivní význam statutu IGHV a mutací v genu BIRC3 u pacientů s nemutovaným IGHV. Nejkratší PFS bylo zaznamenáno u pacientů s nemutovaným IGHV a delecí 11q bez mutace druhé alely ATM.

Podpořeno projektem AZV 16-32743A, FNBr 65269705, MUNI/A/0968/2017.

004

INOVATIVNÍ INHIBITOR PROTEINU CHK1 INDUKUJE APOPTÓZU U BUNĚK CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE S MUTACEMI V GENU TP53

Boudný M.¹, Zemanová J.¹, Khirsariya P.^{2,3}, Borský M.¹, Verner J.¹, Černá J.¹, Mráz M.¹, Oltová A.¹, Jašková Z.¹, Špunarová M.¹, Šeda V.¹, Brychtová Y.¹, Mayer J.¹, Paruch K.^{2,3}, Trbušek M.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Ústav chemie, CZ Openscreen, PřF MU, Brno

³Centrum biomolekulárního a buněčného inženýrství, Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny, Brno

Cíle: Navzdory rozšířeným terapeutickým možnostem zůstává chronická lymfocytární leukemie (CLL) nevyléčitelným onemocněním, u kterého pacienti s defekty v genu TP53 vykazují obzvláště nepříznivou prognózu. Cílem studie bylo otestovat potenciál inhibice proteinu Chk1 (Checkpoint kinase 1) u CLL pomocí námi vyvinutého inovativního inhibitoru MU380. Chk1 hraje klíčovou roli v kontrole replikace DNA. MU380 je netriviální analog klinicky testovaného inhibitoru SCH900776 (Merck).

Metody: Genetické aberace primárních buněk CLL byly detekovány metodami FISH a NGS. Proproliferativní stimulace buněk CLL byla provedena 10denní kokultivací s myšimi fibroblasty, protilátkou anti-CD40 a IL-4. Viabilita buněk po aplikaci MU380 byla měřena pomocí testu WST-1, apoptóza analyzována western blotem proteinů PARP a kaspáza-3 a aktivace dráhy p53 sledována pomocí *real time* PCR. Pro experimenty *in vivo* byl využit myši kmen NOD/SCID IL2Rγ-null s lokalizovanými nádory vytvořenými subkutánní aplikací buněk MEC-1 (TP53-mutovaná CLL).

Výsledky: Aplikace inhibitoru MU380 (72 h) vedla k poklesu viability jak u buněk CLL stimulovaných k proliferaci (n = 13 kultur; průměr IC₅₀ = 1 μM), tak i u nestimulovaných CLL buněk (n = 96 kultur; průměr IC₅₀ = 0,37 μM). V obou případech byla reakce podobná u vzorků s defekty v genu TP53 (mutace a/nebo 17p-) a bez defektů. Rovněž tak dobře reagovaly vzorky s inaktivní regulační kinázou proteinu p53 (buňky 11q- s mutacemi ATM). Na molekulární úrovni MU380 zvyšoval replikační stres a/nebo poškození DNA (nárůst γ-H2AX) a vedl k indukci apoptózy (štěpení proteinů PARP a kaspáza-3). Aktivita MU380 byla nezávislá na aktivaci dráhy p53: aplikace vedla k nulové indukci proteinu p53 a jím řízených genů (např. p21). Výrazný efekt inhibice Chk1 byl pozorován rovněž ve dvou nezávislých experimentech *in vivo*. Sedm aplikací inhibitoru (mezi dny +14 a +28

po transplantaci MEC-1 buněk) inhibovalo růst nádorů o 44 %, deset aplikací inhibitoru pak o 61 %.

Závěr: Inhibice proteinu Chk1 představuje potenciální inovativní možnost terapie TP53 mutované CLL.

Podpořeno projekty AZV 15-33999A, FNBr 65269705, MUNI/A/0968/2017.

005

EPIGENETICKÝ SCREENING BUNĚK REZISTENTNÍCH K RITUXIMABU ODHALIL MOŽNOU ROLI INHIBITORŮ AURORA KINÁZ V REGULACI EXPRESE CD20

Kozlová V.¹, Ledererová A.¹, Doubek M.^{1,2}, Mayer J.^{1,2}, Pospíšilová Š.^{1,2}, Šmída M.^{1,2}

¹Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod: Léčba B-lymfoidních malignit je založena především na podání monoklonálních protilátek cílených na povrchové antigeny B-lymfocytů, zejména protilátky rituximab (RTX) cílené na antigen CD20. Zpočátku efektivní léčba po opakovaných cyklech postupně selhává, limitována především sníženou expresí antigenu CD20 u maligních buněk. Přestože se CD20 protilátky používají v terapii již dlouho, mechanismus regulace exprese CD20 není znám. Předpokládá se, že by významnou roli mohly hrát epigenetické modifikace CD20 promotoru.

Cíl: Z pečlivě vybraného panelu epigenetických inhibitorů identifikovat ty, které specificky zvyšují expresi CD20 molekuly a mohou tak zvýšit účinnost CD20 monoklonální terapie.

Metody: Opakovaným podáváním RTX jsme vytvořili rezistentní B-buněčné linie, které mají sníženou expresi CD20 a jsou dlouhodobě odolné vůči vysokým koncentracím RTX. Na tyto rezistentní buňky jsme aplikovaly knihovnu 182 epigenetických inhibitorů cílených na různé enzymy (deacetylázy, methyltransferázy atd.). Vliv epigenetických inhibitorů na expresi CD20 jsme detekovali pomocí průtokové cytometrie.

Výsledky: Po aplikaci epigenetických inhibitorů na RTX rezistentní buňky jsme opakovaně detekovali zvýšenou expresi CD20 u několika různých inhibitorů Aurora kináz. Nejslibnější inhibitory jsme validovali a prokázali, že se zvyšující se koncentrací inhibitorů Aurora kináz se zvyšuje i exprese CD20 antigenu.

Tento nárůst byl výrazně větší u rezistentních buněk v porovnání s kontrolními buňkami a specifický pro B-lymfocyty. Nebyla pozorována indukce exprese CD20 u buněk jiných než B-lymfocyty. Navýšení exprese CD20 přetrvávalo několik dní. Přidání inhibitorů Aurora kináz před aplikací RTX s lidským sérem vedlo u rezistentních buněk ke značnému zesílení účinku RTX a nižší viabilitě buněk, tedy obnově odpovědi na podání RTX.

Závěr: Naše výsledky naznačují možnou roli Aurora kináz v regulaci CD20. Podání inhibitorů Aurora kináz v kombinaci s RTX by tak mohlo v budoucnu pomoci překonat rezistenci k CD20 cílené terapii. V současnosti probíhá detailní výzkum molekulárních mechanismů této regulace.

Podpořeno z programového projektu MZ ČR 15-33561AA-4/2015 a grantem MUNI/A/0968/2017.

006

UVOLNĚNÍ BUNĚK CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE Z LYMFATICKÉHO SYSTÉMU DO PERIFERIE PO APLIKACI RITUXIMABU

Borský M., Novotná J., Brychtová Y., Panovská A., Doubek M., Mayer J., Trbušek M.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Cíle: Pacienti s CLL léčení chemoimunoterapií profitují ze začlenění biologické léčby v podobě rituximabu (RTX). Není však stále zcela zřejmé, které účinky RTX k tomuto benefitu přispívají. Cílem studie bylo částečně objasnit působení RTX u CLL pacientů *in vivo*.

Metody: Analyzovali jsme periferní krev (PK) pacientů léčených režimy FCR nebo BR, při které je první den podáván RTX samostatně. Odběry byly prováděny před podáním RTX, po ukončení aplikace (trvajících většinou 4–6 hodin) a následně ~ 20 hodin poté (den+1). Bylo hodnoceno absolutní množství CLL buněk, povrchová hladina CD20, CD55, CD59 a CD62L, aktivita komplementu a tvorba komplexů MAC.

Výsledky: V souboru 40 analyzovaných pacientů pokleslo množství CLL buněk v odběru po ukončení aplikace v průměru na 50 % původního stavu (rozsah 16–93 %). Avšak toto množství se následně zvýšilo v průměru na 69 % v odběru „den+1“. Reálně došlo ke zvýšení množství CLL buněk v PK u ~ 50 % pacientů. U sedmi pacientů došlo dokonce k překročení vstup-

ního množství CLL buněk v PK na hodnoty 110–170 %. Nebyla vysledována žádná souvislost mezi zmíněným jevem a hladinou CD20 nebo hladinami inhibitorů komplementu CD55 a CD59. Naproti tomu se však podařilo prokázat, že u pacientů s nárůstem CLL buněk v den+1 ve srovnání se stavem po ukončení aplikace RTX výrazně poklesla hladina L-selektinu (molekula CD62L), který je zodpovědný za homing lymfocytů z periferie do lymfatických uzlin (LU). U pacientů bez nárůstu CLL buněk v den+1 k tomuto poklesu nedocházelo. Na základě těchto dat a také měření aktivity komplementu a tvorby MAC komplexů jsme vypracovali model působení RTX bezprostředně po jeho aplikaci.

Závěr: RTX je účinný v eliminaci CLL buněk v PK, ovšem se značnou variabilitou mezi jednotlivými pacienty. Předpokládané uvolňování CLL buněk z lymfatického systému do periferie může mít velký význam pro následné účinky chemoterapeutik, neboť CLL buňky ztrácejí ochranu mikroprostředí LU.

Podpořeno projektem AZV 16-32743A.

TRANSFUZIOLOGIE

007

VÝVOJ TRANSFUZNÍ SLUŽBY V ČESKÉ REPUBLICE 2008–2017

Turek P.

Thomayerova nemocnice, Praha

Cíl: zhodnotit vývoj transfuzní služby v ČR.

Metoda: analýza vychází z výkazů o činnosti sbíraných ÚZIS, MZČR a SUKL.

Výsledky: V roce 2008 produkovalo transfuzní přípravky 52 nemocničních zařízení (ZTS), aktivních bylo 14 odběrových center a pět plazmaferetických center. Provedeno bylo 429 tis. odběrů plné krve (18,6 tis. autologních), 19,5 tis. trombocytaferéz a 271 tis. plazmaferéz. Vyrobeno bylo 420 tis. TU erytrocytů (13 % deleukotizovaných), 34,8 tis. léčebných dávek trombocyty (81 % aferetických) a 220 tis. TU klinické plazmy. K frakcionaci bylo dodáno 247 tis. litrů plazmy. V roce 2017 vyrábělo transfuzní přípravky 52 ZTS, odběrových center bylo 15 a samostatných plazmaferetických center 11. Provedeno bylo 421 tis. odběrů plné krve (9 tis. autologních), 18,5 tis. trombocytaferéz a 723 tis. plazmaferéz. Vyrobeno bylo 402 tis. TU erytrocytů (cca 50 % deleukotizovaných), 41,5 tis. léčebných dávek trombocyty (73 % aferetických) a 185 tis. TU klinické plazmy. K frakcionaci bylo dodáno 645 tis. litrů plazmy. V období 2008–2017 bylo hlášeno 122 závažných potransfuzních reakcí (cca 80 % alergických) a dvě úmrtí po transfuzi (alergie, TRALI). Zaznamenáno bylo šest epizod (šest dárců) potransfuzních infekcí, v pěti případech šlo o přenos HBV (min. sedm příjemců), v jednom o přenos HCV (tři infikovaní).

Závěr: Ve sledovaném období produkovala ZTS množství transfuzních přípravků dostatečné k pokrytí léčebných potřeb. Velikost dárcovského registru nemocničních ZTS se postupně snižovala. Postupně přibývalo plazmaferetických center. Mírně klesla spotřeba erytrocytů a klin. plazmy, rostla spotřeba trombocyty. Významně klesá počet autotransfuzí. Spektrum přípravků se mění jen pozvolna: V červené řadě se zvyšuje podíl deleukotizovaných přípravků, u trombocyty roste podíl přípravků z odběrů plné krve. Rozvoj závažné nežádoucí reakce po transfuzi je vzácný, převažují reakce alergického typu. K přenosu infekce dochází výjimečně, převažuje HBV, kde zdrojem infekce bývá dárce s OBI. S rozvojem plazmaferézy došlo k výraznému nárůstu produkce plazmy pro frakcionaci.

008

POSTAVENIE A ČINNOSŤ PRACOVISKA NTS SR V KOŠICIACH V INTEGROVANEJ TRANSFUZIOLOGICKEJ STAROSTLIVOSTI V SR

Mačalová J., Slivková A., Jacková J.

Národná transfúzna služba Slovenskej republiky, Spracovateľské a odberové centrum NTS SR, Košice

Ciel': Prezentovať postavenie a pôsobnosť pracoviska NTS SR v Košiciach v štruktúre Národnej transfúznej služby Slovenskej republiky. Vyhodnotiť prínos a efektívnosť organizácie procesov transfúznej služby v podmienkach pracoviska, zhodnotiť silné a slabé stránky organizácie práce.

Metódy: Analýza poznatkov z činnosti po centralizácii transfúznej služby a vybraných kvantitatívnych a kvalitatívnych ukazovateľov pracoviska NTS SR v Košiciach v rámci štruktúry NTS SR.

Výsledky: Pracovisko NTS SR v Košiciach je jediné pracovisko na Slovensku s integrovanou činnosťou odberového centra a spracovateľského centra. V roku 2013 sa v rámci NTS SR uskutočnila centralizácia procesu spracovania krvi do troch veľkých spracovateľských centier v Bratislave, Banskej Bystrici a v Košiciach. Odberové centrum Košice odoberá krv od darcov krvi na pracovisku a na mobilných odberoch. Spracovateľské centrum Košice spracováva okrem odobratej krvi od darcov na pracovisku v Košiciach a na mobilnom odbere krv odobratú na pracoviskách a mobilných odberoch OC Prešov a OC Poprad. Po spracovaní krvi sa transfúzne lieky na nasledujúci deň na základe požiadaviek presunú do odberových centier NTS SR. V regióne hemoterapiu zabezpečujú i viaceré hematologicko-transfúzne oddelenia. V prednáške je prezentovaný prehľad činnosti spracovateľského a odberového centra NTS SR v Košiciach a pozitívny prínos integrácie spracovateľského centra a odberového centra na jednom pracovisku.

Záver: 1. Jednotné spracovanie odobratej krvi v spracovateľskom centre v Košiciach zabezpečuje hemoterapiu najvyššej možnej kvality a bezpečnosti v požadovanom objeme, ako aj kontrolu hemoterapie na úrovni pracovísk NTS vo východoslovenskom regióne. Transfúzne lieky majú vo všetkých zariadeniach NTS porovnateľnú kvalitu a bezpečnosť. 2. Spojenie spracovateľského a odberového centra na pracovisku v Košiciach umožňuje efektívnejšiu organizáciu práce,

operativnost a zastupitelnost pracovníků a celkové snížení nákladů na zabezpečení činnosti pracoviště.

009

REGISTR DÁRCŮ PLNÉ KRVY – SROVNÁNÍ DAT 12 ZTS V LETECH 2008 A 2016

Turek P.¹, Lerlová A.¹, Bělochová J.², Pintová E.², Dušková D.³, Bohoněk M.⁴, Řeháček V.⁵, Černohorská J.⁵, Šlechtová P.⁶, Jedlička J.⁶, Čermáková Z.⁷, Masopust J.⁸, Pelková J.⁹, Bartošová L.¹⁰, Zítková J.¹¹, Kessler P.¹², Harudová M.¹²

¹TO Thomayerova nemocnice, Praha

²TO FNKV, Praha

³FTO VFN, Praha

⁴OHKT ÚVN, Praha

⁵TO FN, Hradec Králové

⁶TO FN, Plzeň

⁷KC FN, Ostrava

⁸TO Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

⁹HTO Krajská nemocnice T. Bati, Zlín

¹⁰HTO Oblastní nemocnice Kladno

¹¹TO Klatovská nemocnice, Klatovy

¹²Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

Cíl: V odborných kruzích i sdělovacích prostředcích se diskutuje „nedostatek dárců krve“ a také možná „soutěž“ o dárce mezi klasickými (nemocničními) zařízeními transfuzní služby (ZTS) a komerčně zaměřenými plazmaferetickými centry, aniž by existovala věrohodná data. Cílem práce bylo shromáždit základní údaje o registrech dárců krve z reprezentativního počtu nemocničních ZTS a porovnat data z let 2008 (před zahájením činnosti komerčních plazmaferetických center) a 2016.

Metody: V roce 2008 proběhla analýza dat z registrů dárců krve vybraných ZTS v rámci zapojení ČR do mezinárodního projektu DOMAIN, ve stávající studii byla pomocí standardizovaného dotazníku získána analogická data ze stejných ZTS s časovým odstupem. Sbírány byly údaje o počtech odběrů, počtech dárců a prvodárců a věkové struktuře registru. Studie se zúčastnilo 12 ZTS různého typu z různých částí ČR, osm z nich bylo schopno poskytnout i podrobné údaje.

Výsledky: Ve sledovaném období (2008–2016) došlo v zapojených ZTS k vzestupu počtu odběrů plné krve z 126,6 tis. (30,7 % odběrů plné krve v ČR) od 60,7 tis. osob na 138,2 tis. odběrů plné krve (33,7 % odběrů provedených v ČR) od 66,1 tis. osob. Průměrný věk aktivních dárců plné krve stoupl z 36,0 na 38,3 roku. Počet

prvodárců (sledováno v jedenácti ZTS) poklesl ze 7646 na 6981, průměrný věk prvodárců přitom stoupl z 27,5 na 28,5 roku. U osmi ZTS, kde bylo možné provést podrobnější věkovou analýzu, bylo zvýšení věkového průměru aktivních dárců způsobeno především poklesem počtu dárců mladších 35 let a zvýšení věkového průměru prvodárců bylo dáno poklesem počtu prvodárců v nejmladších věkových kategoriích.

Závěr: V období 2008–2016 došlo ve sledovaných 12 ZTS ke zřetelnému zvýšení průměrného věku aktivních dárců krve, poklesu počtu přicházejících prvodárců a ke zvýšení jejich průměrného věku. Má-li být i nadále zajištěna přiměřená dostupnost transfuzních přípravků a národní soběstačnost, bude muset transfuzní služba v ČR na vývoj adekvátně reagovat.

010

KRYOKONZERVACE TROMBOCYTŮ V BRNĚ

Lejdarová H., Pacasová R., Poloková N., Michlíčková S.

Transfuzní a tkáňové oddělení FN, Brno

Cíle: TTO FN Brno zahájilo v roce 2017 validaci výroby kryokonzervovaných trombocytů. Cílem je nejen vytvoření rezervy pro případnou mimořádnou událost v rámci krizové krevní politiky, ale také posílení skladu trombocytů pro neplánované urgentní situace.

Metody: Ke kryokonzervaci jsou ve FN Brno používány směsné trombocyty krevní skupiny 0, které jsou ve srovnání s aferetickými levnější, kvalitou srovnatelné a snadno dostupné. Do vaku s odebranými trombocyty je přidána kryoprotektivní látka, 30 % DMSO. Výsledná koncentrace v přípravku je 5–6 %. Obsah vaku je centrifugován při 2522 ot./min a supernatant následně oddělen pomocí manuálního lisu. Suspenze trombocytů o objemu 20–30 ml je zamrazena v hliníkových kazetách při –80 °C. K rekonstituci je používán náhradní roztok SSP+. V období 7/2017 až 5/2018 bylo zamrazeno 16 produktů, z nichž bylo dosud rekonstituováno osm. V souboru nativních a kryokonzervovaných trombocytů byly porovnávány následující parametry: obsah a koncentrace trombocytů, ztráta trombocytů procesem výroby, vlastnosti vytvořeného koagula, titry přirozených hemaglutininů, objem, pH, koncentrace DMSO.

Výsledky: Z tromboelastometrického měření vyplývá, že kryokonzervované trombocyty vykazují ve srovnání s nativními vyšší prokoagulační aktivitu za současně nižší, nicméně dostačující maximální pev-

nosti koagula. Ztráta trombocytů po rekonstituci je v našem souboru nižší než 30 %. Koncentrace a počet trombocytů v produktech splňuje obecně stanovené limity. Na rozdíl od často uváděné absence vířivosti kryokonzervovaných destiček u našich produktů swirling pozorovatelný byl. Titry anti-A a anti-B v rekonstituovaných produktech nepřekračují 1 : 4.

Závěr: Dosavadní výsledky měření veskrze korepondují s literárními údaji a potvrzují, že kryokonzervované trombocyty jsou bezpečným přípravkem, který může být uvolněn ke klinickému použití. Ve srovnání s nativními produkty dochází k tvorbě koagula rychleji, což může být s výhodou využito v urgentní medicíně. Pozitivní vlastností kryokonzervovaných trombocytů po rekonstituci náhradním roztokem je zanedbatelný obsah plazmy, lze je tedy v budoucnu s výhodou použít také jako trombocyty promyté.

011

STANDARDNÍ A VELKOOBJEMOVÉ SEPARACE PBPC ZA POUŽITÍ NOVÉHO PROTOKOLU CMNC SPECTRA OPTIA

Gašová Z.¹, Vacková B.², Bhuiyaová Ludvíková Z.¹, Böhmová M.¹, Slouková M.¹, Marinov I.¹, Pecherková P.¹

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

Cíl: Zavedení a optimalizace nového separačního protokolu CMNC Spectra Optia v. 11 při přípravě štěpů PBPC pro autologní transplantace u pacientů s hematologickými malignitami onemocněními.

Metody: Vyhodnocovali jsme výsledky 159 separací PBPC u: a) jen dobře mobilizovaných pacientů s předseparační koncentrací CD 34+ buněk v krvi vyšší než 20 v μl , b) pouze prvních separací provedených buď za pomoci CMNC Spectra Optia v. 11 nebo na přístrojích Cobe Spectra v. 6, v. 7, c) za použití standardního a velkoobjemového režimu (LVL).

Výsledky: U 52 pacientů separovaných ve standardním režimu (zpracování < 3krát celkových objemů krve, TBV) byl obsah CD 34+ buněk v přípravcích vysoký a nebyly nalezeny významné rozdíly mezi počtem CD 34+ buněk připravených na Spectra Optia 8,6 (1,3–41) $\times 10^6$ a Cobe Spectra 10,9 (1,8–45,6) $\times 10^6/\text{kg}$ příjemce ($\alpha = 0,05$; pval 0,619). Při hodnocení vztahu výtěžku CD 34+ buněk a jejich koncentrace v krvi byly hodnoty korelačního koeficientu u CMNC Spectra Optia R = 0,95 a u Cobe Spectra R = 0,93.

U 107 pacientů separovaných pomocí LVL (zpracování ≥ 3 krát TBV), nebyly nalezeny významné rozdíly mezi obsahem CD 34+ buněk na Spectra Optia 10,9 (2–61,2) $\times 10^6$ a Cobe Spectra 9,3 (2,4–86) $\times 10^6/\text{kg}$ příjemce ($\alpha = 0,05$; pval 0,35). Při hodnocení vztahu výtěžku CD 34+ buněk a jejich koncentrace v krvi byly hodnoty korelačního koeficientu u CMNC Spectra Optia R = 0,93 a u Cobe Spectra R = 0,78. Z výsledků lze uzavřít, že hodnota předseparační koncentrace CD 34+ buněk v krvi je významným ukazatelem účinnosti mobilizace a lze z ní odhadnout pravděpodobný výtěžek buněk ze standardní a LVL separace.

Závěr: CMNC protokol Spectra Optia v. 11 je moderní, účinný a bezpečný systém. U dobře mobilizovaných pacientů lze pomocí CMNC připravit potřebnou dávku CD 34+ buněk z jedné standardní nebo z jedné LVL separace. V průběhu výkonů jsme nezaznamenali žádné závažné nežádoucí reakce.

012

AFTER 70 YEARS, SEROLOGICAL RHD DETERMINATION IS STILL CHALLENGING: DNA TO THE RESCUE

Písačka M.

Reference Laboratory for Immunohaematology, Institute of Haematology and Blood Transfusion, Prague

RhD antigen is, after the ABO system antigens, the most clinically significant blood group antigen. This reflects its high immunogenicity and potential to cause haemolytic transfusion reactions (HTR) and severe haemolytic disease of the newborn (HDN). Thus the correct determination of D antigen is essential for safe transfusion strategy and adequate indications of anti-D immunoglobulin prophylactic administration. RhD determination challenge started in 1939 with a case history of fatal HDN and HTR in the mother after transfusion with blood of her husband leading to a hypothesis, that mother was producing antibody against antigen present on father's and fetal RBCs. This case coincided following year with an animal immunization experiment developing a similarly reacting antibody by injecting Rhesus monkey RBCs into rabbits and guinea pigs, and also with another publication of HTRs after ABO compatible blood transfusions in patients with antibodies of apparently identical specificity. This first challenge in "pre-DNA" era has named a bit erroneously the human antibody defined antigen as Rhesus and 20 years later the animal antibody got a name

LW. At the beginning the serological determination of RhD was done with human anti-D, first by direct agglutination (IgM), later also by Coombs test (IgG). Challenge at that times were weak D antigens, the term DU (now obsolete) was used for those antigens negative in direct agglutination and positive in the Coombs test. Weakening of D antigen could be caused indirectly by the “position effect C in Trans”) or directly (mutations in RHD gene, to date 161 alleles). Extremely weakened D antigens are called Del, these are serologically detected only by adsorption/elution tests (to date 45 alleles). Next challenge was revealed in sixties by observation of qualitative D variants – partial D antigens. Mutual reactivity of anti-D from individuals with different partial D antigens established the basis for the classification. The increase of characterized partial D accelerated dramatically after the development of the mouse hybridoma technique and production of numerous different monoclonal anti-Ds. According to patterns of reactivity of different partial Ds after two international workshops the number of D epitopes reached 30. DNA techniques subsequently allowed refine the discrimination between partial D types (to date 115).

013

DISTRIBUCE HLA ANTIGENŮ II. TŘÍDY U PACIENTŮ V ZÁVISLOSTI NA VÝSKYTU PROTILÁTEK PROTI ALOANTIGENŮM ERYTROCYTŮ

Malušková A.¹, Mrázek F.², Kozelská R.¹, Paulišková M.¹, Rudinská J.¹, Kovářová P.¹, Čermáková Z.¹

¹Krevní centrum FN, Ostrava

²Ústav imunologie LF UP, Olomouc

Úvod: Aplikace erytrocytových transfuzních přípravků je nejčastější příčinou výskytu aloimunitních protilátek proti povrchovým antigenům červených krvinek. Pouze menšina, v průměru méně než 10 % příjemců inkompatibilní transfuze, však formuje aloprotilátky. V souvislosti s imunogenetickými faktory byly nalezeny asociace mezi přítomností monospecifických protilátek a konkrétními HLA-DRB1 variantami. Později se ukázalo, že tvorba vícečetných nepravidelných protilátek u multiresponderů signifikantně souvisí s alelickou skupinou HLA-DRB1*15.

Cíl: 1. Potvrdit asociace HLA II. třídy publikované u multiresponderů v české populaci. 2. Zjistit možnou asociaci mezi variantami HLA II. třídy a chyběním aloimunitizace u non-responderů.

Metoda: Ve skupině 123 multiresponderů s minimálně dvěma protilátkami, přičemž alespoň jedna z nich byla namířena proti některému z Rh antigenů, a skupiny 109 neoimunitizovaných non-responderů transfundovaných minimálně deseti erytrocytovými jednotkami, byly metodou PCR-SSO vyšetřeny znaky HLA-DRB1 a -DQB1.

Výsledky: Zjištěné frekvence HLA znaků v obou skupinách pacientů byly porovnány s frekvencemi kontrolní skupiny (375 členů Českého národního registru dárců dřeně z ostravského regionu). Rozdíl mezi multirespondery a zdravými kontrolami byl statisticky signifikantní pro HLA-DRB1*15 (20,2 % vs. 11,2 %; $p = 0,0003$; OR, 2,0; 95% CI, 1,4–2,9; **Pc = 0,0039**). Hraniční asociace byla nalezena pro HLA-DQB1*06 (28,2% vs. 20,5%; $p = 0,0118$; OR, 1,5; 95% CI, 1,02–1,8; **Pc = 0,059**). Naopak, distribuce HLA-DRB1 a -DQB1 znaků se ve skupině non-responderů signifikantně nelišila od frekvencí v kontrolní skupině a skupině multiresponderů.

Závěr: Ve shodě s prací Schonewille et al. jsme našli signifikantní asociaci HLA-DRB1*15 se statutem multirespondera (OR = 2,0). Nově jsme zaznamenali vyšší frekvenci HLA-DQB1*06 (OR = 1,5) u multiresponderů. Zjistili jsme také, že asociace s DRB1*15 a DQB1*06 je u multiresponderů spojena především s aloprotilátkami identifikovanými jako anti- C+D. Nenašli jsme žádnou asociaci mezi variantami HLA II. třídy a nepřítomností protilátek proti antigenům červených krvinek u polytransfundovaných pacientů.

Grantová podpora RVO – FNOs/2014, IGA_LF_2016_011 a IGA_LF_2018_016.

014

VYBRANÉ IMUNOHEMATOLOGICKÉ KAZUISTIKY 2018

Kořístka M., Čermáková Z.

Krevní centrum LF OU a FN, Ostrava

Cíl: Prezentace tří odborně zajímavých imunohematologických kazuistik.

Metody: (P1) Pacient, 67 let, těžká makrocytová anemie pravděpodobně při MDS či recidivě lymfomu s nově vzniklou potřebou chronické substituce erytrocytů. (P2) Pacientka, 74 let, akutní krvácení do CNS, nejasný nález v předtransfuzním vyšetření. (P3) Pacientka, 92 let, bez klinicky závažné diagnózy, ale pozvolná nejasná anemizace s občasnou potřebou substituce erytrocytů.

Výsledky: (P1) Postupná aloimunizace pacienta a nyní komplex aloprotilátek anti- Chido/Rodgers, anti-Jk(a), anti-Fy(a), anti-Cw, anti-M a silné IgG anti-HLA I. třídy. (P2) Předtransfuzní vyšetření a identifikace protilátek: anti-HFA? a/nebo anti-Chido/Rodgers? Identifikace protilátek negativní (!) – ze vzorku odebraného druhého dne. (P3) Během téměř dvou let 4krát chudý imunohematologický nálezu se suspekci na léky indukovanou hemolýzu. Poslední nálezu 1/2018 však navíc proveden ze středně hemolytického vzorku.

Závěr: (P1) Neobvyklý komplex klinicky významných aloprotilátek je zajímavý imunohematologicky, ale téměř na 100% blokuje přípravu kompatibil-

ních erytrocytů pro neplánovanou akutní transfuzi. Zajištění chronické substituce erytrocyty vyžaduje vyhledání vhodných dárců v www.transreg.cz a dobrou spolupráci s danými zařízeními transfuzní služby. (P2) Analýza klinického kontextu je důležitým nástrojem k objasnění možné příčiny dramatického imunohematologického nálezu. U daného případu zjištěna přítomnost kontrastní látky v prvním vyšetřovaném krevním vzorku. (P3) Nálezu hemolytického vzorku při déletrvající suspekci na léky indukovanou hemolýzu je dostatečným impulzem pro intenzivnější vstup imunohematologa do daného případu a jeho vyřešení. Po vysazení dlouhodobé běžné léčby dochází k odeznění hemolýzy a úpravě anemie.



VENCLYXTO™

venetoklax tablety

První a jediný BCL-2 inhibitor

Nová šance
pro pacienty s CLL
v relapsu
onemocnění

Venclxyto (venetoklax) • Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název léčivého přípravku: Venclxyto 10 mg potahované tablety; Venclxyto 50 mg potahované tablety; Venclxyto 100 mg potahované tablety. **Název účinné látky:** venetoclaxum. **Indikace:** Monoterapie přípravkem Venclxyto je indikována k léčbě chronické lymfocytární leukémie (CLL) s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala. Monoterapie přípravkem Venclxyto je indikována k léčbě CLL s absencí delecce 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemioimuniterapie i léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; současné použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; současné užívání přípravků obsahujících třezalku tečkovanou. **Dávkování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. Zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na doporučenou denní dávku 400 mg. Účelem pětitédenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a snižování rizika syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pro další opatření ke snížení rizika TLS viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/min a < 90 ml/min) není třeba dávku upravovat. Bezpečnost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) nebo u pacientů na dialýze nebyla stanovena a doporučená dávka pro tyto pacienty nebyla stanovena. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater byla pozorována tendence ke zvýšení nežádoucích příhod, a proto je u těchto pacientů třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. Podávání přípravku Venclxyto pacientům s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclxyto u dětí do 18 let nebyla stanovena. Způsob podání: Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapít vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** Syndrom nádorového rozpadu se při terapii venetoklaxem objevil u pacientů s dříve léčenou CLL a s vysokou nádorovou zátěží. Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží (např. s některou lymfatickou uzlinou o průměru ≥ 5 cm nebo s vysokým ALC $\geq 25 \times 10^9$ /l). Riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin ($\text{CrCl} < 80$ ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodleně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) libovolného stupně byly neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anémie, infekce horních cest dýchacích, únava, hyperfostatémie, zvracení a zácpa. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) byly pneumonie, febrilní neutropenie a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. V současné době není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclxyto je třeba přerušit kojení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Venclxyto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclxyto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclxyto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační čísla:** Venclxyto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/001 (14 tablet); Venclxyto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclxyto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (70 tablet), EU/1/16/1138/006 (10 tablet), EU/1/16/1138/007 (112 tablet). **Poslední revize textu:** 05/2018. Přípravek je vázán na lékařský předpis.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

AbbVie, s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5, Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZ-VNCLL-180001

abbvie

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

015

ÚČINNOST A TOLERANCE DLOUHODOBÉ LÉČBY TYROSINKINÁZOVÝMI INHIBITORY U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ V PODMÍNKÁCH KAŽDODENNÍ KLINICKÉ PRAXE – ANALÝZA Z DATABÁZE INFINITY

Klamová H.¹, Žáčková D.², Ráčil Z.^{2,3}, Bělohávková P.⁴, Voglová J.⁴, Srbová D.¹, Stejskal L.⁵, Nečasová T.⁶, Koritáková E.⁶, Křístková Z.⁶, Procházková J.², Minařík R.², Ryšavá J.¹, Valoušková E.⁵, Veščíčková E.⁴, Dušek L.⁶, Hájek R.⁵, Žák P.⁴, Cetkovský P.¹, Mayer J.^{2,3}

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Interní, hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

³Central European Institute of Technology (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

⁴IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové

⁵Klinika hematonekologie FNO a LF OU, Ostrava

⁶Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., spinoff Masarykovy univerzity, Brno

Cíle: Zhodnotit účinnost a bezpečnost léčby TKI u pacientů s CML v první linii v každodenní klinické praxi pomocí analýzy databáze INFINITY.

Metody: Data pacientů s CML léčených ve čtyřech hematologických centrech v ČR se spádovou oblastí přibližně 6,5 milionů obyvatel byla analyzována dle doporučení panelu expertů ELN (Guilhot, Blood 2012). Diagnostika, léčba a sledování pacientů probíhaly dle platných doporučení/standardizace ELN a projektu EUTOS. Toxicita léčby byla hodnocena dle CTCAEv4.03.

Výsledky: Celkem 732 pacientů (medián věku 57 let, rozmezí 18–92, 54,8 % mužů) s CML diagnostikovanou v letech 2005–2017 podstoupilo analýzu: 697 pacientů v CP a 33 v AP/BC (ve dvou případech fáze neznámá). Celkem 107 (14,6 %) pacientů zemřelo: 43 v důsledku progresu CML, sedm na vrub její léčby, 18 z důvodů pravděpodobně nesouvisejících s CML, 32 z jiných důvodů a v sedmi případech důvod nebyl znám. V první linii léčby u pacientů v CP dominoval imatinib (n = 532) následovaný nilotinibem (n = 90); část pacientů byla léčena dasatinibem (n = 12), bosutinibem (n = 5) a ponatinibem (n = 1) v rámci klinických studií. Medián sledování pacientů v CP byl 43,4 měsíců (rozmezí 0,1–148,8). Odhadované kumulativní incidence CCyR a MMR v 5 letech byly 80,5 % a 70,3 %. Odhadované OS, PFS, FFS a ATFS v 8 letech

byly 81,9 %, 86,7 %, 65,1 % a 42,6 %. Celkem 37,4 % pacientů ukončilo léčbu imatinibem, nilotinibem či dasatinibem z důvodu rezistence (48,5 %), intolerance (21,1 %), úmrtí (13,1 %) a jiných příčin (17,3 %). Analýza nehematologických nežádoucích účinků v čase prokázala, že v 5. roce sledování u 29,4 % pacientů přetrvává toxicita 2. až 3. stupně.

Závěr: I přes výbornou účinnost TKI v první linii až 1/3 pacientů přechází na jiný preparát zejména na vrub rezistence či intolerance. U téměř 1/3 pacientů setrvávajících na léčbě původním TKI klinicky významné projevy intolerance přetrvávají a mohou narušovat kvalitu života a compliance.

016

VÝZNAM VĚKU NA LÉČEBNOU ODPOVĚĎ, TOXICITU A DLOUHODOBÉ PŘEŽITÍ U PACIENTŮ LÉČENÝCH V PRVNÍ LINII IMATINIBEM – ANALÝZA DAT Z REGISTRU CAMELIA

Bělohávková P.¹, Faber E.², Cmunt E.³, Steinerová K.⁴, Vráblová L.², Skoumalová I.², Rohoň P.², Voglová J.¹, Karas M.⁴, Nečasová T.⁵, Křístková Z.⁵, Trněný M.³, Jindra P.⁴, Žák P.¹, Indrák K.², Papajík T.²

¹IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové

²Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc

³I. interní klinika – klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

⁴Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

⁵Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

Cíl: Cílem analýzy bylo porovnat výsledky léčby, její toxicitu a přežití u pacientů v závislosti na věku v době diagnózy CML.

Metoda: Retrospektivně z registru CAMELIA bylo hodnoceno 372 pacientů (170 žen, 202 mužů), kteří byli léčeni imatinibem (IMA) 400 mg/denně v první linii s mediánem doby sledování 82,3 měsíců (rozpětí 18–177,3). Nemocní byli rozděleni do dvou skupin: věk < 65 let (292 pacientů) a věk ≥ 65 let (80 pacientů) v době diagnózy.

Výsledky: V době diagnózy starší nemocní mají signifikantně nižší leukocyty (medián $58 \times 10^9/l$ vs. $115 \times 10^9/l$) a menší splenomegalii. Kumulativní incidence dosažení CHR, CCyR a MMR nevykazuje ve skupinách žádný rozdíl. Nebyl ani prokázán rozdíl doby do dosažení těchto odpovědí. Nežádoucí příhoda na IMA se objevila častěji u starších pacientů: 32 (40 %) vs. 70

(24 %) u mladších pacientů ($p = 0,007$). Na léčbě IMA je stále 173 (67,8 %) mladších a 44 (74,6 %) starších pacientů. Ze skupiny mladších pacientů zemřelo 35 (12 %) vs. 18 (22,5 %) ve skupině starších. Úmrtí spojené s CML bylo zaznamenáno u 19/35 a 4/18 pacientů. desetileté OS je ve skupině mladších pacientů 86 % vs. 68,1 % u starších ($p < 0,001$), ale OSCML je 96,3 % vs. 89,8 % ($p = 0,07$). Ve skupině starších pacientů byl statisticky nesignifikanční trend lepšího přežití bez progresu choroby: PFS 84,6 % u mladších a 68,1 % u starších. FFS a EFS nevykazují žádný rozdíl v závislosti na věku: 50,8 % vs. 34,9 % ($p = 0,432$) a 39,7 % vs. 29,3 % ($p = 0,396$).

Závěr: Naše analýza prokázala, že dosažení optimálních odpovědí CHR, CCyR a MMR je zcela srovnatelné v obou skupinách. Horší celkové přežití ve skupině ≥ 65 let je dáno jinými příčinami úmrtí, než je CML, a v současné době věk v době diagnózy CML ztratil zcela svůj negativní prognostický význam.

Práce byla podpořena grantem firmy Novartis.

017

DASATINIB V LÉČBĚ PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ PO SELHÁNÍ ČI NESNÁŠENLIVOSTI IMATINIBU – DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY DOSAHOVANÉ V REÁLNÉ PRAXI

Žáčková D.¹, Klamová H.², Ráčil Z.^{1,4}, Srbová D.², Nečasová T.³, Křístková Z.³, Procházková J.¹, Minařík R.¹, Ryšavá J.², Dušek L.³, Cetkovský P.², Mayer J.^{1,4}

¹Interní, hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³Institut biostatistiky a analýz, s.r.o., spinoff Masarykovy univerzity, Brno

⁴Central European Institute of Technology (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Cíle: Zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost dasatinibu v léčbě pacientů s CML po selhání či intoleranci předchozí léčby imatinibem v podmínkách každodenní klinické praxe.

Metody: K analýze dat pacientů léčených ve dvou velkých centrech v ČR byla využita databáze INFINITY. Parametry účinnosti a projevy intolerance dasatinibu byly hodnoceny dle definic publikovaných dříve (Zackova, Leuk. Lymphoma 2012).

Výsledky: Celkem 105 pacientů podstoupilo v období od 1/2006 do 2/2018 léčbu dasatinibem ve druhé linii (medián věku 58 let, rozmezí: 19–80; 46,6 % mužů);

78 % pacientů v CP a 22 % v AP/BC. Medián délky sledování pacientů v CP byl 38 měsíců (rozmezí 0,5–147) a v AP/BC 10 měsíců (rozmezí 0,5–147). Důvody pro léčbu dasatinibem byly pro pacienty v CP a AP/BC: rezistence v 69,5 % a 91,3 %, intolerance v 14,6 % a 8,7 %, a jiné u 15,9 % (jen v CP). Odhadované kumulativní incidence MCyR, CCyR a MMR ve 4 letech byly následující: 87,0 %, 78,6 % a 65,4 % pro pacienty v CP, a 45,5 %, 36,4 % a 27,3 % pro pacienty v AP/BC. Odhadovaný OS, TFS, PFS, FFS a ATFS v 6 letech byly 82,2 %, 97,6 %, 92,9 %, 40,2 % a 46,2 % v CP a 19,7 %, 70,5 %, 28,0 %, 7,3 % a 11,5 % v AP/BC. Nehematologická a hematologická toxicita všech stupňů se vyskytla u 73,8 % a 80,4 %, s 29,0 % a 46,7 % případů s toxicitou 3. až 4. stupně. Pleurální výpotky se vyskytly u 25,0 % pacientů v CP a 13,0 % v AP/BC. Celkem 52,0 % pacientů v CP a 83 % v AP/BC ukončilo léčbu dasatinibem. Dvacet devět pacientů během sledování zemřelo.

Závěr: Prokázali jsme účinnost a bezpečnost dasatinibu ve druhé linii u pacientů léčených v reálné klinické praxi. Osud pacientů v pokročilých fázích onemocnění je stále neuspokojivý.

018

INTERMITENTNÍ LÉČBA IMATINIBEM U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ V MOLEKULÁRNÍ REMISI

Klamová H.^{1,2}, Šťastná Marková M.^{1,2}, Srbová D.¹, Khaddourová K.¹, Machová Poláková K.^{1,2}, Cetkovský P.^{1,2}

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK, Praha

Úvod: Dlouhodobé přežívání pacientů s chronickou myeloidní leukemií, dosahování molekulárních odpovědí, současně však přítomnost projevů nežádoucích účinků léčby byly důvodem k úvaze o alternativním přístupu – intermitentnímu režimu léčby.

Cíl: Zhodnotit, jak intermitentní režim léčby imatinibem u pacientů s CML ovlivní kvalitu dosažené optimální odpovědi – trvání molekulární remise a projev nežádoucích účinků léčby.

Metody: Hodnocen soubor pacientů s CML v chronické fázi léčených imatinibem déle než 3 roky, s dosaženou molekulární odpovědí MR4 (hladina transkriptu BCR-ABL1 $\leq 0,01\%$ dle IS) trvajících alespoň 2 roky. Intermitentní režim léčby – imatinib 400 mg/den 1. měsíc užívat, 2. měsíc neužívat. Pravidelné monitorování hladiny transkriptu BCR-ABL1 metodou realtime

RT PCR. Při ztrátě velké molekulární odpovědi (MMR), když $BCR-ABL1 > 0,1\%$, opětné zavedení kontinuálního léčebného režimu. Projevy nežádoucích účinků léčby hodnoceny dle CTCAEv4.03.

Výsledky: Z celkového počtu 35 pacientů léčených TKI v intermitentním režimu hodnoceno 28 nemocných (medián věku 54 let, rozmezí 29–77, 45,8 % mužů) na terapii imatinibem s dosaženou MR4. Medián trvání léčby 78 měsíců (rozmezí 36–165). Po dosažené molekulární odpovědi MR4, která trvala 24–144 měsíců (medián 58 měsíců) zahájena léčba v režimu intermitentním. Padesát procent pacientů (14/28) zůstává ve velké molekulární odpovědi v mediánu trvání 37 měsíců (interval 12–66). Ztráta MMR nastala u 14/28 (50 %) v mediánu 5 měsíců (rozmezí 2–28), 62 % z nich do 6 měsíců. Po opětném zahájení kontinuálního režimu znovu dosaženo velké molekulární odpovědi u 12/14 (86 %) pacientů v mediánu 5 měsíců (rozmezí 1–18). U 78 % (22/28) nemocných v režimu intermitentní léčby pozorováno významné snížení intenzity, ev. úplné vymizení projevů nežádoucích účinků léčby.

Závěr: Intermitentní režim léčby imatinibem je u pacientů s CML v dlouhodobé hluboké molekulární odpovědi možný a je bezpečnou alternativou k léčbě kontinuální. Významná je též minimalizace projevů nežádoucích účinků léčby. Také ekonomický dopad ve smyslu snížení finančních nákladů na terapii není zanedbatelnou skutečností.

019

KLINICKÁ RELEVANCE DETEKCE “LOW-LEVEL“ MUTACÍ V ÉRE NANOTECHNOLOGIÍ

Machová Poláková K.^{1,2}, Polívková V.¹, Pecherková P.¹, Koblihová J.¹, Žižková H.¹, Benešová A.¹, Klamová H.^{1,2}, Šálek C.^{1,2}

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²Ústav klinické a experimentální hematologie 1. LF UK, Praha

Úvod: Prognóza, stratifikace a léčebná odpověď pacientů s hematologickými malignitami bývá spjata se somatickými mutacemi. Příkladem jsou mutace v kinázové doméně (KD) $BCR-ABL1$ u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML) a Ph+ akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ALL) rezistentní vůči léčbě inhibitory tyrosinových kináz. Mutace mohou pacienti získat v průběhu léčby s rizikem progresu onemocnění. Včasný záchyt mutací je důležitý pro efektivní léčebný

zásah. Sekvenování nové generace (NGS) a digitální PCR (dPCR) odhalují tzv. low-level mutace, tj. pod hladinou detekce klasickým sekvenováním.

Cíl: Relevance detekce low-level mutací v souvislosti s technickými aspekty nanotechnologií NGS a dPCR.

Metody: NGS -Nextera (Illumina); alelově-specifická droplet dPCR (BioRad).

Výsledky: Pro spolehlivé hodnocení low-level mutací přítomných v analyzovaném vzorku pomocí NGS je klíčové stanovení limitu blanku (LoB), detekce (LoD), resp. kvantifikace (LoQ) pro filtrování chyb. Pro tyto účely je nezbytná analýza negativních kontrol v každé analýze. Nejčastějšími chybovými záměnami nukleotidů jsou A>G, resp. T>C v porovnání s ostatními záměnami. LoB/LoQ stanovujeme pro jednotlivé typy nukleotidových záměn napříč pozicemi analyzované sekvence. V primárních vzorcích pacientů jsou jako mutace hodnoceny nukleotidové záměny v množstvích překračujících LoQ. Minimální množství $BCR-ABL1$ potřebné pro provedení NGS je 0,1% IS odpovídající u CML velké molekulární odpovědi (MMR). LoB/LoQ se nemění v závislosti na celkovém množství $BCR-ABL1$. Digitální PCR specificky detekuje 1 kopii mutovaného $BCR-ABL1$. Kvantifikace $BCR-ABL1$ mutace je velice přesná při současné kvantifikaci celkového $BCR-ABL1$ pomocí dPCR.

Závěr: Digitální PCR představuje velice rychlou a spolehlivou mutační analýzu, která své uplatnění najde u pacientů s rizikem rychlé progresu onemocnění (Ph+ALL). NGS umožňuje odhalit komplexní spektrum low-level mutací, a to i u pacientů s CML vykazujících nestabilní MMR, resp. nedosahujících hluboké molekulární odpovědi. Ukazuje se, že tito pacienti mohou být v riziku rozvoje rezistence. Zatím chybí doporučení, zda léčebně zasáhnout u pacientů při prvním záchytu low-level mutací. V praxi je důležité potvrdit nárůst zjištěné mutace v následujícím odběru.

Podpořeno GA ČR 18-18407S, MZ ČR 00023736.

020

MYC DEPENDENT EPIGENETIC REPRESSION MECHANISM OF THE MIR150 TRANSCRIPTION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA CONTRIBUTES TO IMPAIRED MYELOID DIFFERENTIATION

Burda P.^{1,2}, Čurík N.^{1,2}, Šrůtová K.^{1,3}, Savvulidi F.², Silvestri G.⁴, Klamová H.^{1,3}, Pecherková P.¹, Sovová Ž.¹, Koblihová J.¹, Stopka T.⁵, Perroti D.⁴, Machová Poláková K.^{1,3}

¹Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague

²Institute of Pathological Physiology, 1st Medical faculty Charles University, Prague

³Institute of Clinical and Experimental Hematology of the 1st Medical faculty Charles University and Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague

⁴Department of Medicine, Greenebaum Cancer Center, University of Maryland Baltimore, Baltimore, United States

⁵BIOCEV, Vestec, Czech Republic

Background: Alterations in epigenetic processes are important events contributing to malignant transformation. Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by stably reduced microRNA-150 (miR-150) levels that are normalized in optimally responding patients to imatinib. MiR-150 is a crucial regulator of hematopoiesis. Functional integration to better understand pathogenesis and progression of CML is important to find critical connecting nodes of impaired pathways for therapeutical targeting, because sole tyrosine kinase inhibitor treatment cannot overcome resistance of persistent quiescent CML leukemic stem cells. Our recent studies brought an evidence of MYC role in MIR150 gene regulation in CML.

Aim: To delineate mechanisms of miR-150 transcription regulation via the oncogenic transcription factor MYC in CML.

Methods: Primary bone marrow (BM) cells (n = 28), cell lines K562 and KCL-22 and imatinibresistant K562R, KCL22R. Expression analysis: RT-PCR. Protein levels: WB. ChIP: chromatin -cell lines and primary cells. SiRNA inhibition: AMAXA. DNA methylation and hydroxymethylation: MEDIP, DotBlot.

Results: MiR-150 levels negatively correlated with MYC mRNA in CML HSPCs and MYC direct binding to potential enhancer upstream MIR150 transcription start both in CML cell lines and in CD34+ primary CML BM cells. Moreover, we observed that imatinib resistance in K562R and KCL-22R was characterized by further miR-150 downregulation. Role of MYC in CML was further strengthen by MYC downregulation, MYC depletion from enhancer and restored miR-150 levels after blocking activity of BCR-ABL1. MYC binding and its depletion was accompanied by chromatin remodeling (DNA methylation and histone modification changes) especially in the vicinity of MYC binding sites.

Summary: The miR-150 transcription regulation involves transcription factors-dependent epigenetic changes within the promoter and distal enhancers. We outlined a new insight into BCR-ABL1/MYC/MIR150 interconnection in CML. Our work revealed a MYC role in miR-150 repression underlying the CML leukemogenesis, when insufficient miR-150 levels lead to impaired myeloid differentiation, a hallmark of CML.

Supported MZCR00023736.

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM A PH NEGATIVNÍ MYELOPROLIFERACE

021

TŘICET PĚT LET PÉČE O NEMOCNÉ S MYELOYDYSPLASTICKÝM SYNDROMEM V ÚHKT

Čermák J., jménem pracovní skupiny pro MDS v ÚHKT, Praha

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Úvod: V Ústavu hematologie a krevní transfuze je věnována cílená péče nemocným s MDS od roku 1982, kdy byla publikována první mezinárodní klasifikace tohoto onemocnění (FAB klasifikace). Diagnostika a léčba nemocných s MDS je v ÚHKT prováděna ve spolupráci s ostatními hematologickými pracovišti v ČR v rámci Czech MDS Group a pracoviště je Centrem excellence pro dg. a léčbu MDS v rámci MDS Foundation.

Metoda: Analýza 529 nemocných s primárním MDS dle FAB klasifikace léčených v ÚHKT v letech 1982–2015 zahrnovala 249 nemocných s časnou formou choroby s < 5 % blastů (RA, RARS), 235 nemocných s 5–30 % blastů kostní dřeň (RAEB, RAEB-T) a 45 nemocných s CMML. U 174 neléčených nemocných odpovídala prognostická stratifikace rozdělení dle IPSS a IPSS-R (medián přežití v měsících: LW 62,8; INT-1 37,0; INT-2 8,8; H 2,5).

Výsledky: Alogenní transplantace krvetvorných buněk (SCT) se ve shodě s výsledky obdobných studií ukázala jako jediný léčebný přístup vedoucí v současné době k dlouhodobému přežití nemocných, kdy 10 a více let přežívá 40,1 % nemocných. U nemocných s časnou formou choroby byla indikací k SCT těžká pancytopenie s infekčními či krvácivými projevy, komplikující progredující fibróza, přítomnost komplexních změn karyotypů či progresse do formy s nadbytkem blastů. Statisticky významný přínos SCT u nemocných s MDS s < 5 % blastů však byl přítomen v porovnání s nemocnými léčenými podpůrnou léčbou až po 5 letech sledování (54,7 % vs. 43,3 % přežívajících, $p = 0,05$). K prolongovanému přežití u nemocných s časným MDS vedlo i cílené podávání některých látek vybraným skupinám nemocných (přežití 5 let: rHuEPO – 63,6 %, lenalidomid u del(5q) – 75,0 %, ATC u hypoplastické formy – 66,7 %). U pokročilých forem MDS s nadbytkem blastů ve dřeni je provedení alogenní SCT stále metodou volby. Podávání hypometylačních látek zejména starším nemocných vedlo k prodloužení mediánu přežití na 20,5 měsíce oproti 12,0 měsíce při podávání nízkých dávek

ARA-C a 9,0 měsíce při léčení kombinovanou chemoterapií bez následné SCT. Nicméně, 3 roky přežívalo jen 26,9 % nemocných a 5 let 3,9 % oproti 48,8 % transplantovaných nemocných.

Závěr: Základními úkoly pro další rozvoj péče o nemocné s MDS je zavedení nových cíleně působících látek do léčby nemocných, kteří nejsou indikováni k SCT a zpřesnění indikací k SCT na podkladě molekulárně genetických prognostických faktorů.

022

VČASNÁ DETEKCE PROGRESU U MDS PACIENTŮ S NÍZKÝM RIZIKEM POMOCÍ MUTAČNÍ ANALÝZY

Beličková M.¹, Hrubá M.¹, Veselá J.¹, Votavová H.¹, Merkerová Dostálová M.¹, Vostrý M.¹, Jonášová A.², Čermák J.¹

¹Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

²I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Cíle: Myelodysplastický syndrom (MDS) je heterogenní onemocnění s klonální poruchou krvetvorby. U části pacientů dochází k rychlé progresi do akutní myeloidní leukemie, a právě na identifikaci této rizikové skupiny jsme se zaměřili. Cílem této práce je najít a popsat somatické varianty genů asociovaných s myeloidními malignitami a určit kandidátní geny, které souvisejí s progresí onemocnění. To je zásadní zejména u pacientů s časnou formou MDS, protože ti pak mohou být včas indikováni k intenzivní léčbě.

Metody: Párové vzorky od 46 pacientů s nízkým rizikem (z doby diagnózy a progresu) byly sekvenovány metodou NGS na platformě MiSeq (Illumina). Jako kontrolní skupina byla použita kohorta 40 pacientů s nízkým rizikem a bez progresu. Pro tvorbu knihovny byl použit TruSight Myeloid Sequencing panel (Illumina). Data byla vyhodnocena s využitím softwaru NextGENe (SoftGenetics).

Výsledky: U 85 pacientů byla zjištěna jedna nebo více mutací již v době diagnózy v některých z 54 vyšetřovaných genů a v době progresu u 94 % pacientů. Mutace v genech TP53 a RUNX1 se vyskytovaly v době diagnózy u 48 % pacientů s progresí. V době progresu byla nejčastěji nově diagnostikovaná mutace v genech PTPN1,

NRAS a SETBP1. Celkem pak 80 % pacientů v progresi mělo mutaci v genech TP53, RUNX1 PTPN1, NRAS a SETBP1 nebo jejich kombinaci. Při progresi bylo pozorováno zvýšení mutační zátěže u jednotlivých genů. Naopak v genu SF3B1 došlo u několika pacientů ke snížení nebo až k celkové ztrátě mutace při progresi. Mutace v popsáných genech souvisí s progresí onemocnění a dle multivariantní analýzy jsou nejsilnějším nezávislým prognostickým faktorem pro celkové přežití.

Závěr: Dle našich výsledků, vyšetřování mutačního profilu u pacientů s MDS, zvláště pak u pacientů s nízkým rizikem, je přínosné pro stanovení prognózy a rizika progresse onemocnění.

Podpořeno granty AZV ČR NV18-03-00227 a MZ ČR 00023736.

023

KLINICKÝ VÝZNAM ROZSAHU del(5q) U NEMOCNÝCH S MDS

Zemanová Z.¹, Březinová J.², Svobodová K.¹, Lhotská H.¹, Izáková S.¹, Šárová I.^{1,2}, Lizcová L.¹, Ransdorfová Š.², Pavlišťová L.¹, Belíčková M.², Šišková M.³, Neuwirtová R.³, Čermák J.², Stopka T.³, Jonášová A.³, Michalová K.^{1,2}

¹Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, Praha

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³I. interní klinika – klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Intersticiální delecí dlouhých ramen chromozomu 5, del(5q), je nejčastější a prognosticky nejvýznamnější chromozomová aberace u MDS. Nález samostatné del(5q) je spojen s dobrou prognózou, del(5q) zahrnutá v komplexních karyotypech je asociována s vysokým rizikem transformace do AML. Rozsah del(5q) je vysoce variabilní. Není jasné, zda velikost delecí hraje nějakou roli při vzniku různých fenotypů u MDS pacientů. Provedli jsme proto detailní analýzu zlomových míst a deletovaného segmentu u 226 MDS pacientů s cílem porovnat rozsah del(5q) ve skupinách s izolovanou delecí a s komplexními karyotypy (CK) a posoudit vztah velikosti del(5q) a mutací genu TP53.

Metody: Vyšetřili jsme celkem 78 pacientů s izolovanou delecí a 148 nemocných s del(5q) zahrnutou v CK metodami I-FISH (Abbott), mBAND (MetaSystems) a aCGH/SNP (SurePrint G3 Cancer CGH+SNP 4x180K, Agilent). U 84 pacientů jsme analyzovali mutace genu TP53 (exony 4 až 11) metodou NGS s využitím systému

454 GS Junior (Roche) a/nebo pomocí TruSight Myeloid Panelu a sekvenátoru MiSeq (Illumina).

Výsledky: Ve skupině s izolovanou del(5q) měla největší delecí rozsah 5q11.2–5q34 (117,582 Mb), nejmenší zahrnovala pruh 5q31.3. Mutace TP53 byla prokázána u 19,4 % nemocných. Velikost delecí se u pacientů s mutací a bez mutace TP53 významně nelišila. Ve skupině s CK delecí často zahrnovala celá dlouhá ramena včetně telomerické oblasti. V této skupině byla mutace TP53 a/nebo LOH17p detekována u 49 % pacientů. Minimální společná deletovaná oblast (CDR) byla ve skupině s izolovanou del(5q) lokalizovaná v pruhu 5q31.3 (5,522 Mb), u nemocných s CK v oblasti 5q31.1–5q31.3 (18,527 Mb).

Závěr: Pacienti s izolovanou del(5q) mají menší rozsah deletovaného segmentu, rozsáhlejší delecí je asociována s CK, vyšší frekvencí mutací TP53 a špatnou prognózou. Přesná analýza zlomových míst a deletovaných oblastí na 5q přispívá k lepšímu porozumění patogeneze MDS a může přispět k identifikaci genů, které hrají důležitou roli v nádorové transformaci buňky.

Podpořeno projekty RVO – VFN 64165, GA ČR P302/12/G157, Progres-Q28/LFI, RVO – UHKT 00023736, AZV 16-27790A, GA ČR 18-01687S.

024

LENALIDOMID V TERAPII MDS S NIŽŠÍM RIZIKEM – ZKUŠENOSTI JEDNOHO CENTRA (POZITIVNÍ EFEKT KOMBINACE LENALIDOMIDU S ERYTROPOETINEM ± PREDNISON U REFRAKTENÍCH ČI RELABOVANÝCH NEMOCNÝCH)

Jonášová A.¹, Neuwirtová R.¹, Poláčková H.¹, Stopka T.¹, Šišková M.¹, Belíčková M.², Minarik M.¹, Michalová K.³, Zemanová Z.³

¹I. interní klinika-klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky I. LF UK a VFN, Praha

Úvod: Lenalidomid představuje významný pokrok v terapii anémie nízké rizikových MDS nemocných s del(5q) aberací. V naší práci prezentujeme zkušenosti s tímto preparátem na I. interní klinice I. LF UK a VFN a výsledky klinické observace pozitivního efektu kombinace lenalidomidu s erytropoetinem či erytropoetinem a prednisonem u refrakterních či relabovaných nemocných.

Výsledky: Od roku 2008 bylo na I. interní klinice léčeno lenalidomidem 70 nemocných (50 žen, 20 mužů) s mediánem věku 69 let. Všichni nemocní byli chronicky transfundováni MDS s nízkým či středním-1 rizikem. Šedesát nemocných mělo del(5q) aberaci, 10 nemocných byli "non5q-" nemocní. Hodnotitelných stran odpovědi (dosažení transfuzní nezávislosti trvající ≥ 8 týdnů) bylo 63 nemocných (53 s del(5q), 10 non5q-). Odpověď byla ve skupině s del(5q) dosažena u 48 nemocných (90 %), v non5q- skupině odpověděla pouze jedna nemocná s dg. RARS-T. Tři nemocní s del(5q) a jediná odpovídající nemocná z non5q- skupiny dosáhli odpovědi až při kombinaci lenalidomidu s erytropoetinem či s erytropoetinem a prednisonem. Dalších pět nemocných odpovědělo na tuto kombinaci v době relapsu anemie. Celkem bylo touto kombinací léčeno 16 nemocných (devět primárně refrakterních na monoterapii lenalidomidem, sedm relabovaných). Cytogenetické odpovědi bylo dosaženo u 64 % nemocných (32 % kompletní, 32 % parciální odpověď). TP53 mutace byla detekována u sedmi nemocných z 39 testovaných nemocných, čtyři nemocní s TP53 mutací progredovali do vyšších rizikových skupin MDS či AML. U všech sedmi nemocných s MDS-EB-1 došlo k normalizaci počtu blastů po zahájení lenalidomidu. Nicméně u tří z nich později v průběhu terapie došlo k progresi choroby.

Závěr: Lenalidomid je vysoce efektivní terapie zvláště pro MDS s nízkým rizikem s del(5q). Je však skupina nemocných, kteří jsou primárně refrakterní nebo anemie relabuje v průběhu terapie lenalidomidem. Jako první prezentujeme naše pozitivní zkušenosti s použitím kombinace lenalidomidu a erytropoetinu eventuálně v kombinaci s prednisonem u této skupiny nemocných.

025

PH-NEGATIVNÍ MYELOIDNÍ NEOPLAZIE NA ČESKÝCH HEMATOLOGICKÝCH CENTRECH – MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA DATABASE (MIND) ANALÝZA

Weinbergerová B.¹, Holtánová N.¹, Palová M.², Hluší A.², Bělohávková P.³, Žák P.³, Brejcha M.⁴, Mayer J.^{1,5}, Ráčil Z.^{1,5}

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Hematologická ambulance, Nemocnice Nový Jičín

⁵CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno

Cíle: Zhodnocení dat pacientů s Ph-MPN zařazených v letech 2013–2017 do databáze MIND (Myeloproliferative Neoplasia Database) představující společný projekt České leukemické skupiny pro život (CELL) a německé pracovní skupiny Study Alliance Leukemia (SAL).

Metody: Provedli jsme retrospektivní analýzu výskytu, diagnostiky a léčby případů Ph-MPN diagnostikovaných dle WHO kritérií z roku 2008 ve čtyřech českých hematooonkologických centrech zadaných v letech 2013–2018 do databáze MIND.

Výsledky: Celkem bylo analyzováno 439 případů, 198 (45,1 %) mužů, s mediánem věku při diagnóze 60 let. Rozdělení podle diagnózy bylo následující: 148 (33,7 %) primárních myelofibróz (PMF), 133 (30,3 %) pravých polycytemií (PV), 92 (21,0 %) esenciálních trombocytemií (ET), 39 (8,9 %) neklasifikovatelných Ph-MPN, 18 (4,1 %) sekundárních MF po PV/ET a 9 (2,0 %) ostatních Ph-MPN. Nejčastější symptomy provázející Ph-MPN představovaly únava, svědění kůže, váhový úbytek a noční pocení (26,9 %, 16,2 %, 12,3 % a 10,5 % případů). Třetina pacientů měla při vstupu do databáze splenomegálii (132; 30,1 % případů). Z léčebných možností u Ph-MPN byla u většiny případů použita hydroxyurea (172/39,2 %), dále anagrelid (70/16,0 %), interferon- α (19/4,3 %) a ruxolitinib (12/2,7 %). 161 (36,7 %) pacientů bylo při vstupu do databáze bez léčby. Čtyři (0,9 %) pacienti s MF podstoupili alogenní transplantaci krvetvorné tkáně. Padesát jedna (11,6 %) pacientů mělo anemii (hemoglobin < 100 g/l) v době před zařazením do databáze. Trombotická událost v anamnéze se vyskytla u 76 (17,3 %) pacientů a krvácivá (většinou z GIT) událost u 30 (6,8 %) pacientů. Medián sledování nemocných v databázi byl 90 týdnů (min. 3, max. 240).

Závěr: Naše analýza potvrzuje výskyt Ph-MPN u starších pacientů. Nejčastějšími příznaky onemocnění, které snižují kvalitu života pacientů, jsou únava, váhový úbytek, svědění kůže, noční pocení a splenomegalie. Zaznamenali jsme frekventní výskyt trombotických a krvácivých událostí komplikujících onemocnění.

Práce byla podpořena CELL, grantem MUNI/A/0968/2017 a grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

026

VLIV TROMBOFILNÍCH DISPOZIC NA VÝSKYT TROMBOTICKÝCH KOMPLIKACÍ U NEMOCNÝCH S Ph NEGATIVNÍMI MYELOPROLIFERACEMI S TROMBOCYTEMIÍ

Penka M.¹, Schwarz J.², Dulíček P.³, Černá O.⁴, Kisořová J.¹, Walterová L.⁵, Ullrychová J.⁶, Stejskal L.⁷, Ovesná P.⁸

¹Oddělení klinické hematologie FN, Brno

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁵Oddělení klinické hematologie, Krajská nemocnice Liberec

⁶Oddělení klinické hematologie, Krajská zdravotní Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

⁷Klinika hematonekologie LF OU a FN, Ostrava

⁸Institut biostatistiky a analýz s.r.o., Brno

Cíl: Vyhodnotit význam trombofilních dispozic k posouzení rizika trombózy u Ph-myeloproliferativních onemocnění.

Metody: Soubor tvoří 2066 nemocných – 1231 (59,6 %) žen a 835 (40,4 %) mužů s mediánem věku 53 let (0–91 let). Z toho je 1218 pacientů s esenciální trombocytemií (53,8 %), 495 s primární myelofibrózou (24 %) a 353 s polycytemií vera (17 %) dle PVSG/WHO 2008. Analyzovány byly: FVIII, inhibitory koagulace, Leidenská mutace a mutace protrombinu, homocystein, lupus antikoagulans a antifosfolipidové protilátky (APA). Ke statistickému hodnocení bylo použito χ^2 -testu a vícerozměrné logistické regrese s imputací chybějících údajů.

Výsledky: Jako statisticky významný rizikový faktor pro tepennou trombózu hodnocenou jednorozměrnou regresní analýzou je věk nad 65 let (OR = 1,67, $p < 0,001$), JAK2 V617F mutace (OR = 1,85, $p < 0,001$), hypertenze (OR = 1,83, $p < 0,001$), hyperlipidemie (OR = 1,62, $p < 0,001$), hyperhomocysteinemie (OR = 1,52, $p = 0,012$) a kouření (OR = 1,32, $p < 0,039$), pro žilní trombózu JAK2 mutace (OR = 1,87), FVL (OR = 2,64), defekt proteinu C (OR = 3,53) i proteinu S (OR = 2,33), zvýšení faktoru VIII (OR = 2) a antifosfolipidových protilátek (OR = 2,93) (vše s $p < 0,001$). Věk vykazoval nižší statistickou významnost (OR = 1,30, $p < 0,045$). Při vícerozměrné analýze se potvrzuje pro tepennou trombózu význam vyššího věku (OR = 1,46 (95% IS: 1,13–1,89), $p = 0,004$), nálezu JAK2 mutace (OR = 1,89 (1,43–2,48), $p < 0,001$), hypertenze (OR = 1,51 (1,16–1,95), $p = 0,002$), hyperlipidemie (OR = 1,5 (1,11–2,04), $p = 0,009$), kdežto pro žilní trombózu JAK2 mutace (OR = 1,97 (1,43–2,73), $p < 0,001$), zvýšená hladina faktoru VIII (OR = 1,92 (1,29–2,84), $p = 0,001$) a dále statisticky nevýznamné FVL (OR = 1,89

(0,97–3,67), $p = 0,059$), defekt proteinu C (OR = 1,85 (0,37–9,15), $p = 0,387$), defekt proteinu S (OR = 1,69 (0,81–3,51), $p = 0,141$) a APA (OR = 2,05 (0,63–6,68), $p = 0,201$). Zásadní role vyššího věku zde prokázána nebyla. Narůstající počet rizikových faktorů má vliv na nárůst trombotických projevů – z 15,3 % u pacientů bez rizikových dispozic až ke 43,2 % u nemocných se čtyřmi a více rizikovými faktory. V době follow-up tento trend mizí.

Závěr: Zjištěné údaje potvrzují význam určování rizikového profilu včetně stanovení trombofilních dispozic.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

027

ROPEGINTERFERON ALFA-2B INDUKUJE VYSOKOU MÍRU KLINICKÉ, HEMATOLOGICKÉ A MOLEKULÁRNÍ ODEZVY U POLYCYTEMIA VERA – VÝSLEDKY DVOULETÉ LÉČBY V PRVNÍ PROSPEKTIVNÍ RANDOMIZOVANÉ KONTROLOVANÉ STUDII

Doubek M.¹, Mayer J.¹, Dulíček P.², Červínek L.¹, Černá O.³, Lauermannová M.⁴, Schwarz J.⁴, Grohmann-Izay B.⁵, Gisslinger H.⁶

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²IV. Interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁵AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Vídeň, Rakousko

⁶Department of Internal Medicine I, Division of Hematology and Blood Coagulation, Medical University, Vídeň, Rakousko

Úvod: V této práci přinášíme výsledky studie CONTI-PV, dlouhodobého pokračování studie PROUD-PV, což byla 12měsíční randomizovaná kontrolovaná studie fáze III – srovnání Ropeginterferonu alfa-2b (nový interferon alfa) s hydroxyureou (HU).

Metody: Do studie PROUD-PV bylo randomizováno 254 pacientů s PV k léčbě Ropeginterferonem nebo HU. Po 12 měsících léčby přešli pacienti do 2. roku léčby v rámci studie CONTI-PV, v níž pokračovalo 89,6 % s Ropeginterferonem a 68,5 % pacientů s HU (tito mohli dostat i jinou nejlepší dostupnou terapii – BAT). Hodnocení účinnosti sestávalo ze zjištění míry úplné hematologické odezvy dle kritérií ELN společně se zlepšením symptomů.

Výsledky: 161 pacientů dokončilo 24měsíční sledování. Průměrná délka léčby pro analýzu bezpečnosti byla 2,7 let. Medián dávky léčby ve druhém roce byl 450 μ g

Ropeginterferonu každé 2 týdny a 1000 mg HU denně. Po 24 měsících dosáhla léčba Ropeginterferonem úplné hematologické odezvy u 70,5 % nemocných, zatímco HU/BAT u 49,3 % ($p = 0,0101$). Dosažení úplné hematologické odezvy se současným zlepšením symptomů po 24 měsících také favorizovalo Ropeginterferon se 49,5 % vs. 36,6 % ve skupině s HU/BAT ($p = 0,1183$). Po 24 měsících léčby dosáhlo částečné molekulární odezvy 69,6 % pacientů s Ropeginterferonem a 28,6 % s HU/BAT ($p = 0,0046$). Počty nežádoucích účinků v souvislosti s léčbou byly srovnatelné (70,1 % Ropeginterferon, 77,2 % HU). Anémie, trombocytopenie a leukopenie se vyskytly častěji u HU, zvýšení GGT bylo pozorováno u některých pacientů s Ropeginterferonem. Účinky se zvláštním zřetelem pro interferon (tyroidální poruchy a deprese) se ve větvi s Ropeginterferonem vyskytly u méně než 5 % pacientů.

Závěr: Prezentovaná data potvrzují: a) vysokou a setrvalou hematologickou odezvu a zlepšení symptomů ve skupině s Ropeginterferonem, b) výbornou snášenlivost a bezpečnostní profil Ropeginterferonu, c) potenciál Ropeginterferonu významně snížit nálož mutované alely JAK2.

Dodatek: V České republice se na studiích PROUD-PV a CONTI-PV podílela čtyři centra (FN Brno, FN Hradec Králové, FNKV Praha, ÚHKT Praha) s celkem 18 pacienty.

028

VÝSLEDKY ALLOGENNÍ TRANSPLANTACE U MYELOFIBRÓZY, MONOCENTRICKÁ RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA

Šťastná Marková M., Vydra J., Válková V., Schwarz J., Nováková L., Čemusová B., Kolář M., Sajdová J., Cetkovský P., Vítek A.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Úvod: I přes zavedení cílené terapie u myelofibrózy (MF) zůstává allogenní transplantace jediným možným kurativním postupem a počet takto léčených pacientů se nadále zvyšuje.

Metody: Analyzovali jsme 70 pacientů (39 mužů, 31 žen) transplantovaných pro primární myelofibrózu či postpolycytemickou myelofibrózu mezi roky 1996 a 2017. Věkový medián byl 55 let, 17 pacientů bylo starších 60 let. Přípravný režim založen na bázi fludarabinu a busulfanu, jehož dávka se řídila, zda se jednalo o plný či redukovaný režim, ATG u nepříbuzných dárců. Bylo hodnoceno přijetí a celkové přežití ve vztahu k charakteru onemocnění, dárce a peritransplantačním komplikacím.

Výsledky: Nepřijelo se pět (7 %) pacientů, dva vzhledem k časnému úmrtí. Předpokládané celkové přežití ve 2 a 6 letech bylo 78%, resp. 68%. Osm pacientů bylo retransplantováno, tři pro nepřijetí, pět pro odhojení štěpu či sekundární malignitu. Nebyl rozdíl v přežití mezi pacienty do a nad 60 let ani v použití intenzity přípravného režimu. Skórování dle Lille a DIPSS zhodnocené těsně před transplantací se statisticky blížilo k významné stratifikaci pacientů ($p = 0,06$). Splenomegalie nad 10 cm pod kostální hranici zhoršovala celkové přežití, zatímco pacienti po splenektomii provedené před transplantací se nelišili od pacientů s malou velikostí sleziny. Venookluzivní choroba stejně tak jako GVHD grade 3 a 4 významně zhoršovaly celkové přežití a incidence akutní GVHD byla častější u pacientů s peritransplantační VOD.

Závěr: Podobně jako v ostatních publikovaných datech se allogenní transplantace u myelofibrózy jeví jako přijatelná možnost léčby s relativně dobrými výsledky přežití, a to i pro pacienty mezi 60–65 lety.

MNOHOČETNÝ MYELOM, PODPŮRNÁ LÉČBA

029

REGISTR MONOKLONÁLNÍCH GAMAPATIÍ ČESKÉ MYELOMOVÉ SKUPINY

Maisnar V.¹, Špička I.², Pour L.³, Minařík J.⁴, Gregora E.⁵, Jungová A.⁶, Hájek R.⁷

¹IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²I. interní klinika – klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

⁴Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁵Interní hematotoonkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁶Hematologicko onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

⁷Klinika hematotoonkologie LF OU a FN, Ostrava

Úvod: Registr monoklonálních gamapatií (RMG) je unikátním projektem České myelomové skupiny (CMG) a jeho cílem je sledování problematiky diagnostiky a léčby monoklonálních gamapatií (MG). RMG v současnosti obsahuje data celkově již téměř 10 000 nemocných, z čehož téměř 6000 tvoří nemocní s mnohočetným myelomem. RMG tak patří mezi pět největších registrů s obdobnou tematikou na světě. Data do registru zadává celkem 23 center, kdy kromě 19 center z České republiky jsou aktivní i čtyři centra ze Slovenské republiky. Aktuální stav RMG lze nalézt na webové stránce CMG www.myeloma.cz (lišta RMG).

Metoda: Dnes již nejsou do RMG zadávána pouze diagnostická a klinická data nemocných s mnohočetným myelomem a MGUS, jak tomu bylo v době vzniku registru v roce 2007, ale nově již i od nemocných s AL amyloidózou a Waldenströmovou makroglobulinémií. Každé referenční centrum má v současné době svého datamanažera, který je zodpovědný za zadávání dat v daném centru. Každé centrum má přímý přístup pouze k vlastním datům, přístup k datům jiného centra při společné analýze musí projít formálním schvalovacím procesem všech zúčastněných. Velkým pozitivem RMG je průběžně probíhající monitoring zadávaných dat organizovaný CMG.

Závěry: Nemalé prostředky, které udržení chodu RMG vyžaduje, se zcela jistě vyplatí. To je zřejmé s ohledem na výstupy, které nám registr v současné době poskytuje (demografická data, monitoring diagnostiky a léčby, sledování spotřeby drahých léků atd.) a které jsou v současnosti využívány nejen k publikačním účelům, ale také jako kvalitní podklad pro jednání se zdravotními pojišťovnami, resp. důležitý základ pro přípravu guidelines diagnostiky a léčby nemocných

s MG. Data z registru jsou dále využívána i při přípravě vzdělávacích materiálů pro potřeby jak pre-, tak i postgraduálního vzdělávání, ale i vzdělávání našich nemocných. Cílem sdělení je prezentace hlavního projektu České myelomové skupiny, který CMG slouží od své aktivace již více než 10 let.

030

THE OUTCOMES OF IXAZOMIB, LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE IN RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Minarik J.¹, Hajek R.², Jungova A.³, Mistrik M.⁴, Pika T.¹, Gregora E.⁵, Radocha J.⁶, Straub J.⁷, Pour L.⁸, Wrobel M.⁹, Brozova L.¹⁰, Bacovsky J.¹, Krhovska P.¹, Hradská K.², Jindra P.³, Pavliceck P.⁵, Machalkova K.⁶, Spicka I.⁷, Stork M.⁸, Jelinek T.², Plonkova H.², Scudla V.¹, Maisnar V.⁶

¹Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry Palacky University, Olomouc

²Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava and Faculty of Medicine, University, Ostrava

³Hematology and Oncology Department, Charles University Hospital, Pilsen

⁴Department of Hematology and Transfusiology, Faculty of Medicine, University Hospital Bratislava, Slovakia

⁵Department of Internal Medicine and Hematology, 3rd Faculty of Medicine, Charles University and Faculty Hospital Kralovské Vinohrady, Prague

⁶4th Department of Internal Medicine – Hematology, Faculty Hospital and Charles University, Hradec Králové

⁷1st Medical Department – Clinical Department of Haematology of the First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital Charles University, Prague

⁸Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, University Hospital and Faculty of Medicine Masaryk University, Brno

⁹Department of Hematology, Hospital Nový Jicin

¹⁰Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

Background: The aim of our study was to evaluate therapeutic outcomes of the regimen ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM).

Methods: 118 patients with RRMM treated with IRD regimen within a Named Patient Program were assessed to determine therapeutic outcomes as well as survival measures and toxicity profile. Median age was 66.5 years (41–84) with M/F ratio 1.2 : 1. Altogether 15.3% had extramedullary disease and 5.9% had renal impairment. Majority of patients received IRD for their first relapse (58.5%), followed by second (23.7%) and third relapse (7.6%), with a significant portion of patients in their fourth (5.9%), or higher relapse (4.2%). Most patients received prior bortezomib (94.1%), thalidomide (40.7%) with minor pretreatment with lenalidomide (16.9%) or carfilzomib (5.9%). 74 patients (62.7%) underwent previous autologous stem cell transplantation.

Results: The complete response (CR) rate was in 11.8%, very good partial response (VGPR) in 15.8%, partial response (PR) in 40.8%, minimal response (MR) in 9.2%, stable disease in 14.5% and progressive disease (PD) in 7.9%. The 12 month overall survival (OS) was 77.4% and 24 month OS was 68.8%. Median progression free survival (PFS) was 23.1 months. Patients in the first relapse had significantly better PFS (median not reached) than in the second (23.1 months), third (8.7 months) or higher relapse (4.6 months). Patients with extramedullary plasmacytoma (n = 18) had significantly worse PFS (median 9,0 months). Most toxicities were grade ≤ 2 . Grade ≥ 3 reached only neutropenia (37.7%), thrombocytopenia (24.5%), infection (18.9%), anemia (13.2%), other toxicities were all $< 5\%$.

Conclusions: IRD regimen belongs to the most effective novel drug combinations in RRMM. The treatment is safe and well tolerated. The introduction of IRD regimen lead to PFS prolongation to nearly 2 years and significant OS improvement.

With support of AZV 17-29343A and MHCZ-DRO (FNOI 00098892).

O31

ZJEDNODUŠENÝ PROGNOSTICKÝ SYSTÉM PRO PACIENTY S MNOHOČETNÝM MYELOMEM NAD 65 LET VĚKU

Radocha J.^{1,11}, Hájek R.^{2,11}, Brožová L.³, Pour L.^{4,11}, Špička I.^{5,11}, Minařík J.^{6,11}, Gregora E.^{7,11}, Jungová A.^{8,11}, Jelínek T.^{2,11}, Heindorfer A.^{9,11}, Sýkora M.^{10,11}, Maisnar V.^{1,11}

¹IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Klinika hematonekologie FNO a LF OU, Ostrava

³Institut biostatistiky a analýz LF MU, Brno

⁴Interní hematologická a onkologická klinika LF MU, Brno

⁵I. interní klinika – klinika hematologie I. LF UK a VFN, Praha

⁶Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁷Interní hematologická klinika LF UK a FNKV, Praha

⁸Hematologicko-onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

⁹Oddělení klinické hematologie, Nemocnice Liberec

¹⁰Oddělení klinické hematologie, Nemocnice České Budějovice

¹¹Česká myelomová skupina

Úvod: Pacienti nad 65 let představují majoritní skupinu nemocných s mnohočetným myelomem (MM). Jejich prognóza se odvíjí nejen od parametrů vlastního onemocnění, ale i od celkového stavu pacientů a jejich komorbidit. Cílem práce bylo vytvořit zjednodušený prognostický model na základě klinických parametrů pacienta.

Metoda: Byla provedena retrospektivní analýza založená na datech Registru monoklonálních gamapatií (RMG). Pro analýzu byli vybráni pacienti nad 65 let věku se symptomatickým MM. Na základě analýzy byly vybrány čtyři parametry se zásadním vlivem na přežití: mužské pohlaví, věk > 75 let, kreatinin $> 152 \mu\text{mol/l}$ a ECOG performance stav 2–4. Bylo přiřazeno skóre (za každý parametr 1 bod): Fit (0 bodů), Intermediate Fit (1 bod), Intermediate Frail (2 body) a Frail (3–4 body).

Výsledky: Celkem bylo analyzováno 1410 pacientů s MM. Medián celkového přežití (OS, měsíce) byl pro jednotlivé skupiny 65,7 (95% IS: 49,8–81,7) pro Fit, 51,0 (44,1–57,8) pro Intermediate Fit, 32,2 (26,2–38,2) pro Intermediate Frail a 18,9 (15,1–22,7) pro Frail. Rozdíly v celkovém přežití jsou statisticky významně odlišné ($p < 0,0001$). Fit skóre bylo stanoveno jako referenční skupina. Poměr rizik (HR) ve srovnání s referenční kategorií byl 1,43 (1,09–1,84) pro Intermediate Fit, 2,58 (2,00–3,33) pro Intermediate Frail a 3,88 (2,94–5,10) pro Frail. Medián doby do progresu (mésíce) byl stanoven na 20,5 (17,4–62,4) pro Fit, 19,3 (17,0–21,7) pro Intermediate Fit, 19,6 (16,2–23,0) pro Intermediate Frail a 13,0 (10,8–15,2) pro Frail.

Závěr: Navržený systém umožňuje okamžitý odhad prognózy nemocných s MM nad 65 let věku na základě jednoduchých klinických parametrů.

032

MOBILIZACE POMOCÍ CYTOSINARABINOSIDU JE U PACIENTŮ S MNOHOČETNÝM MYELOMEM BEZPEČNÁ A VÝRAZNĚ ÚČINNĚJŠÍ NEŽ POUŽITÍ CYKLOFOSFAMIDU

Adamusová L.^{1,3}, Jelínek T.^{1,2,3}, Šimíček M.^{1,3}, Navrátil M.¹, Kašćák M.¹, Plonková H.¹, Mihalyová Fečková J.¹, Ďuraš J.¹, Tvrďák I.¹, Hájek R.^{1,2}, Kořístek Z.^{1,2}

¹Klinika hematonekologie FN, Ostrava

²Lékařská fakulta OU, Ostrava

³Katedra biologie a ekologie PřF OU, Ostrava

Cíle: Cílem předkládané retrospektivní studie bylo ověřit bezpečnost a efektivitu mobilizace autologních krvetvorných buněk pomocí kombinace cytosinara-binosid (AraC) + G-CSF u nově diagnostikovaných pacientů s mnohočetným myelomem (MM) a porovnat ji se standardní mobilizací kombinací cyklofosfamid (CY) + G-CSF.

Metody: Od 7/2014 do 8/2017 podstoupilo mobilizaci 70 pacientů s MM (46 mužů, 26 žen, medián věku 62 let). CY (30 pacientů) byl podáván v dávce 2,5 g/m² v den 1, AraC (40 pacientů) v dávce 400 mg/m²/12 h v den 1 a 2. G-CSF 10 µg/kg/den byl aplikován ode dne 5 do ukončení aferéz (separátor Spectra Optia, TERUMO BCT). Cílová výtěžnost sběrů (10 × 10⁶ CD34+ buněk/kg) vyplývala z předpokladu tandemové transplantace a dalších 1 až 2 transplantací při progresi nemoci v budoucnu.

Výsledky: Medián koncentrace CD34+ buněk v periferní krvi před první aferézou byl 238/µl (AraC) oproti 88/µl (CY) (p < 0,0001). Medián výtěžnosti sběru (CD34+ buňky × 10⁶/kg) byl po AraC 28,6 (9,3–82,1) a po CY 10,4 (0,9–18,9) (p < 0,0001). Výtěžnosti alespoň 10 × 10⁶ CD34+ buněk/kg dosáhlo po AraC 98 % pacientů, ve skupině CY 57 % pacientů (p < 0,0001), kdy průměrný počet aferéz na pacienta byl 1,2 (AraC) a 2,1 (CY). Cíle sběru bylo dosaženo první aferézou u 83 % pacientů po AraC a u 17 % pacientů po CY. Mobilizace pomocí AraC byla velmi dobře tolerovaná, zaznamenali jsme pouze vyšší výskyt trombocytopenie grade 4 při startu aferéz (50 % pacientů oproti 7 % pacientů ve skupině CY), což ve skupině AraC vedlo k vyšší potřebě substituce trombocytů. Krvácivé komplikace se nevyskytly.

Závěr: Mobilizace pomocí AraC je u pacientů s MM velmi účinná, bezpečná a dobře tolerovaná alternativa

ke standardnímu režimu s CY, zejména u pacientů, u nichž se do budoucna předpokládá provedení tří a více vysokodávkovaných chemoterapií. V současnosti ověřujeme, zda redukce dávky AraC na polovinu zachová mobilizační potenciál při snížení výskytu trombocytopenie.

033

DESET LET LÉČBY LENALIDOMIDEM V ČESKÉ REPUBLICE

Maisnar V.¹, Pour L.², Špička I.³, Minařík J.⁴, Gregora E.⁵, Jungová A.⁶, Brožová L.⁷, Hájek R.⁸

¹IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

³I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁴Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁵Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁶Hematologicko onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

⁷Institut biostatistiky a analýz MU, Brno

⁸Klinika hematonekologie, LF OU a FN, Ostrava

Úvod: Lenalidomid je vysoce účinný lék ze skupiny imunomodulačních léčiv. Zatím je v České republice indikován jen k léčbě rezistentního/relabujícího mnohočetného myelomu (MM); očekává se schválení jeho registrace také v rámci primoterapie a udržovací léčby. Nejčastěji je podáván ve 28denním režimu v dávce 25 mg/den (D1–21) v kombinaci s dexamethasonem v dávce 40 mg (D1,8,15 a 22), jeho účinnost lze dále zvýšit kombinacemi s konvenčními cytostatiky, ale hlavně dalšími tzv. novými léky MM. Na základě výsledků registračních studií by léčba lenalidomidem měla probíhat dlouhodobě, tj. až do relapsu či progresi onemocnění.

Metody: Stejně jako u dalších nových léků MM je účinnost léčby lenalidomidem v České republice pravidelnými analýzami dat z Registru monoklonálních gamapatií (RMG). Práce shrnuje vývoj výsledků léčby lenalidomidem od jeho prvního použití v ČR před 10 lety.

Výsledky: Do dubna 2018 bylo lenalidomidem léčeno v ČR celkem 1305 nemocných s MM, 160 z nich absolvovalo léčbu opakovaně. Medián počtu předchozích linií léčby je aktuálně 2, je zřejmý postupný přesun léčby lenalidomidem do časnějších linií léčby. V současné době je lenalidomidový režim nejčastěji využíván v rámci prvního relapsu, resp. progresi onemocnění. Jak z uvedeného důvodu, tak hlavně z důvodu zrušení tzv. „STOP rules“ se výsledky léčby lenalidomidem v České republice stále zlepšují. Při hodnocení maximální lé-

čebné odpovědi je parciální remise a lepších výsledků dosahováno u 53 % nemocných. Výsledky dosahované ve všech věkových skupinách jsou srovnatelné. Výskyt nežádoucích účinků je přitom obdobný, jako tomu bylo v registračních studiích.

Závěr: Z výsledků provedené analýzy přežití vyplývá, že čím dříve je lenalidomid použit, tím lepší výsledky léčby lze očekávat. Výsledky léčby se přitom s věkem významně nemění a její toxicita je dobře zvládnutelná při použití doporučených profylaktických opatření. Výsledky analýzy dat z RMG potvrdily dnes dominantní postavení lenalidomidu v léčbě rezistentního/ relabujícího mnohočetného myelomu.

034

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ NA ČESKÝCH, SLOVENSKÝCH A CHORVATSKÝCH HEMATOONKOLOGICKÝCH CENTRECH V LETECH 2001–2017 – ANALÝZA DAT FIND (FUNGAL INFECTION DATABASE)

Weinbergerová B.¹, Kocmanová I.^{1,2}, Lengerová M.^{1,3}, Drgoňa L.⁴, Kouba M.⁵, Hričinová M.⁵, Gabzdilová J.⁶, Guman T.⁶, Petečuková V.⁷, Novák J.⁷, Forsterová K.⁸, Haber J.⁸, Žiaková B.⁹, Bojtárová E.⁹, Zavřelová A.¹⁰, Karas M.¹¹, Chrenková V.¹², Sedláček P.¹², Tkáčiková B.¹³, Múdry P.¹³, Mallátová N.¹⁴, Timr P.¹⁴, Kolenová A.¹⁵, Tanušková D.¹⁶, Horáková J.¹⁶, Navrátil M.¹⁷, Chudej J.¹⁸, Sokol J.¹⁸, Ostojić A.¹⁹, Vrhovac R.¹⁹, Zatezalo V.²⁰, Gredelj N.²⁰, Rolencová M.¹, Žák P.¹⁰, Cetkovský P.⁵, Ráčil Z.^{1,3}, Mayer J.^{1,3}

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Ústav klinické mikrobiologie FN, Brno

³CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno

⁴Klinika onkohematologie, NOÚ a LFUK, Bratislava

⁵Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁶Klinika hematologie a onkohematologie UNLP, Košice

⁷Oddělení klinické hematologie 3. LF UK a FNKV, Praha

⁸I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁹Klinika hematologie a transfúziologie UNB, Bratislava

¹⁰IV. interní hematologická klinika LF UK a FNHK, Hradec Králové

¹¹Hematologicko-onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

¹²Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹³Klinika dětské onkologie LF MU a FN, Brno

¹⁴Dětské oddělení, Nemocnice České Budějovice

¹⁵Klinika dětské hematologie a onkologie DFNSP, Bratislava

¹⁶Transplantační jednotka kostnej drene KDHaO DFNSP, Bratislava

¹⁷Klinika hematooonkologie FN, Ostrava

¹⁸Klinika hematologie a transfúziologie JLF UN, Martin

¹⁹Department of Hematology, UHC, Zagreb, Chorvatsko

²⁰Department of Hematology, UHM, Zagreb, Chorvatsko

Cíle: “Fungal Infection Database” (FIND) představuje mezinárodní databázi všech případů invazivních mykotických infekcí (IMI) diagnostikovaných na českých, slovenských a chorvatských hematooonkologických centrech od roku 2001. Databázi tvoří tři samostatné části: FIND *Aspergillus*, *Candida* a *rare fungi*.

Metody: Cílem naší retrospektivní analýzy bylo zhodnocení incidence, diagnostiky a efektu léčby případů invazivních aspergilóz (IA), kandidóz (IK) a vzácných IMI diagnostikovaných na 18 participujících centrech v letech 2001–2017.

Výsledky: Celkem bylo zdokumentováno 654 pravděpodobných a prokázaných IA, 200 IK (83 % kandidemií) a 100 vzácných mykóz (68 % invazivních zygomikóz – IZ). Protrahovaná a hluboká neutropenie byla identifikována jako důležitý rizikový faktor IMI (61–85 % případů). Stanovení galaktomananu v séru nebo bronchoalveolární laváži společně s definovaným nálezem na HRCT plic představovaly klíčovou roli pro časnou diagnostiku 67 % případů IA. Kultivace a cytologie reprezentovaly hlavní diagnostické metody pro IK a vzácné IMI. Nejčastějšími cílenými antimykotiky v 1. linii byly VORI (54 %) u IA, ECHINO a FLU (32 % a 28 %) u IK a ABLC ± POSA (58 %) u IZ. Celková léčebná odpověď (RR) byla dosažena v případě IA, IK a IZ u 52 %, 71 % a 44 %. Pacienti s neutrofily $< 0,1$ a $> 1,0 \times 10^9/l$ na konci cílené léčby IA měli signifikantní rozdíl v RR (21 % vs. 71 %). Celková úmrtnost převážně v souvislosti s IMI byla 43 %, 52 % a 61 % v souboru IA, IK a IZ.

Závěr: Na základě naší analýzy jsme potvrdili typické rizikové faktory pro IMI a klíčovou roli galaktomananu a HRCT pro včasnou diagnostiku a promptní zahájení cílené antimykotické léčby IA. Neutropenie na konci 1. linie antimykotické léčby IA byla potvrzena jako signifikantní prediktivní faktor pro RR. Obecně nejhorší RR bylo dosaženo u pacientů s IZ.

Práce byla podpořena CELL, grantem MUNI/A/0968/2017 a grantem MZ ČR – RVO (FNBr 65269705).

TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK

035

VÝSLEDKY ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORBY OD ALTERNATIVNÍCH DÁRCŮ S POUŽITÍM POTRANSPLANTAČNÍHO VYSOKODÁVKOVANÉHO CYKLOFOSFAMIDU

Vydra J., Šťastná Marková M., Válková V., Nováková L., Čemusová B., Kolář M., Cetkovský P., Vítek A.
Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Cíle: Porovnat výsledky transplantace krvetvorby (HCT) od alternativních dárců s vysokodávkovaným potransplantačním cyklofosfamidem (ptCy) ve srovnání s HCT od HLA shodných příbuzných (MUD) a nepříbuzných dárců (7/8 MMUD) s použitím standardní profylaxe GvHD.

Metody: Retrospektivní analýza dat pacientů, kteří podstoupili první HCT v letech 2015–2017 po myeloablativních přípravných režimech Cy/Bu a Flu/Bu/ptCy nebo RIC Flu/Mel a Flu/Cy/Mel/ptCy. Pacientům s MUD dárce bylo podáno ATG 30 mg/kg.

Výsledky: 127 pacientů bylo transplantováno po přípravných režimech Cy/Bu (n = 48), Flu/Bu/ptCy (n = 33), Flu/Mel (n = 30) a Flu/Cy/Mel/ptCy (n = 16). Ve skupině Flu/Bu/ptCy bylo 30 % haplo-dárců a 70 % 7/8 MMUD; ve skupině Flu/Cy/Mel/ptCy bylo 69 % haplo-dárců a 31 % 7/8 MMUD. Pacienti ve skupinách Cy/Bu a Flu/Mel měli HLA shodné dárce, 16 % z nich byli sourozenci. Indikací k HCT byla nejčastěji AML (62,2 %), MDS (14,2 %) a MDS/MPS (7,87 %). Progenitorové buňky z periferní krve byly použity jako štěp u 91 % pacientů. Všichni pacienti přijeli štěp. Medián času do přijetí byl u MSD 14 dnů, MUD 16 dnů a u Haplo i MMUD s ptCy 19 dnů ($p < 0,0001$). Medián času do přijetí trombocytů nad 20 G/l byl u MSD 20 dnů, MUD a MMUD 16 dnů a po Haplo HCT 27 dnů ($p < 0,0001$). Celkové přežití ve 2 letech bylo 83,4 % po Cy/Bu, 81,8 % po Flu/Bu/ptCy, 73,4 % po Flu/Mel a 65,9 % po Flu/Mel/ptCy ($p = 0,296$). Typ dárce neměl na OS vliv ($p = 0,8$). Incidence nonrelapsové mortality byla < 5 % kromě skupiny Flu/Mel, kde byla 20 %. Incidence relapsu byla 38 % po Bu/Cy, 23 % po Flu/Bu/ptCy, 22 % po Flu/Mel a 33 % po Flu/Cy/Mel/ptCy. Incidence aGvHD byla 70 % po haplo HCT a 30 % po MMUD HCT s potransplantačním Cy; incidence aGVHD grade 3 až 4 byla u těchto skupin 10 % a 5 %.

Závěr: ptCy umožňuje provedení alogenní HCT od HLA neshodných nepříbuzných a haploidentických dárců se srovnatelnými výsledky jako při transplantaci od HLA shodných dárců.

036

VÝSLEDKY ALOGENNÍ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK U CHRONICKÉ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE – ZKUŠENOSTI TRANSPLANTAČNÍCH CENTER V ČESKÉ REPUBLICE

Lysák D.¹, Válková V.², Raida L.³, Hrobková S.⁴, Krejčí M.⁴, Vodárek P.⁵, Zavřelová A.⁵, Radocha J.⁵, Lánská M.⁵, Jindra P.¹, Karas M.¹, Hrabětová M.¹, Vítek A.², Papajík T.³, Smolej L.⁵, Žák P.⁵, Doubek M.⁴

¹Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc

⁴Interní hematologická a onkologická klinika FN, Brno

⁵IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Alogenní transplantace (aloTx) stále představuje důležitou léčebnou modalitu pro elektovanou skupinu nemocných s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), zejména u nepříznivých genetických subtypů nebo při selhání terapie BCR inhibitory či venetoklaxem.

Cíle: Analyzovat retrospektivně výsledky alogenních transplantací provedených u nemocných s CLL v transplantačních centrech v ČR a hledat faktory, které ovlivňují výsledek transplantační léčby.

Metody: Bylo hodnoceno celkem 219 pacientů, kteří podstoupili aloTx v období 2000–2017 (medián sledování 5 let). Medián věku v době aloTx byl 56 let (31–71), doba od dg. do aloTx se pohybovala od 3 měsíců do 14 let. Transplantaci předcházely nejčastěji 3 linie terapie (1–7), 41 % pacientů bylo fludarabin refrakterních. Celkem 63 % nemocných mělo vysoké cytogenetické riziko (del17p, del11q, CK), ve 28 % byla přítomná del17p. Pouze 54 % pacientů mělo v době aloTx dobrou kontrolu CLL (CR/PR). Větší část transplantací byla provedena s nepříbuzným dárce (69 %), nemyeloablativní přípravou (94 %), s PBSC jako zdrojem krvetvorných buněk (90 %).

Výsledky: Celkem 83 % hodnotitelných pacientů dosáhlo CR, 61 % dokonce negativitu minimální reziduální nemoci (MRN). Zrelabovalo 30 % pacientů s mediánem 16 měsíců. Pravděpodobnost OS a PFS odpovídala 44 %, resp. 33 % v 5 letech. Lepší pětileté OS bylo zaznamenáno u mladších pacientů do 50 let (57 % vs. 31 %, $p = 0,0006$) a u nemocných s léčebnou odpovědí v době aloTx (50 % CR/PR vs. 37 % $< \text{PR}$, $p = 0,0298$). Zásadní vliv na výsledek transplantace měla kvalita dosažené odpovědi po aloTx. OS i PFS v 5 letech bylo lepší při dosažení CR (56 % vs. 11 %, resp. 44 % vs.

0 %, $p < 0,0001$), a také při MRN negativitě (60 % vs. 25 %, resp. 53 % vs. 5 %, $p < 0,0001$). Naopak nebyl prokázán vliv cytogenetického rizika, délky, rezistence na fludarabin, typu dárce nebo doby provedení transplantace.

Závěr: Alogenní transplantace je kurativní metodou u části CLL pacientů. Důležitým předpokladem je dobrá kontrola onemocnění před transplantací a dosažení kvalitní (ideálně MRN negativní) remise po transplantaci.

037

EFEKTIVITA ALOGENNÍ TRANSPLANTACE HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK U STARŠÍCH PACIENTŮ S MYELOIDNÍMI MALIGNITAMI HODNOCENA DLE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE FREE/RELAPSE FREE PŘEŽITÍ (GRFS) – MULTIVARIANTNÍ ANALÝZA VÝSLEDKŮ JEDNOHO CENTRA

Jindra P., Karas M., Lysák D., Šrámek J., Jungová A., Steinerová K., Hrabětová M.

Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

Cíle: U starších nemocných s AML/MDS zpravidla kurativní léčebnou modalitu představuje alogenní transplantace krvetvorných buněk (AloHCT). Rozhodnutí o její indikaci je obtížné z důvodu vysoké transplantační morbidit/mortality u této populace. Recentně byl stanoven nový parametr definující úspěšnou AloHCT, a to přežití bez přítomnosti závažné GVHD, relapsu a úmrtí (GRFS). Nicméně hlavní faktory ovlivňující GRFS u starších nemocných nejsou dosud definovány. Proto provedena retrospektivní analýza našich pacientů ≥ 60 let transplantovaných pro AML/MDS.

Metody: 91 pacientů ≥ 60 let s AML ($n = 82$) či MDS ($n = 9$) transplantovaní nemyeloablativně v období 11/2001 až 11/2016. GRFS „událost“ definována jako aGVHD $\geq$ gr. III, extenzivní cGVHD, relaps či úmrtí během sledování (cokoliv se událo nejdříve). Medián věku 64 let (60–74), dárce shodní příbuzní ($n = 25$, 27 %), shodní/neshodní nepříbuzní ($n = 41$, 45 %/ $n = 22$, 24 %) a haploidentičtí ($n = 3$ %). Třicet dva nemocných (35 %) mělo v době HCT pokročilou nemoc ($> CR1/PR1$). Riziko nemoci (DRI – disease risk index) v době HSCT: nízké/střední u 47 nemocných (52 %), vysoké u 44 (48 %).

Výsledky: S mediánem sledování 52 měsíců (7–144) zemřelo 54 nemocných (59 %): 20 (22 %) pro relaps a 34 (37 %) pro NRM. Pravděpodobnost OS, RFS a GRFS v 1. roce byla 61%, 60% a 49%, zatímco v 5 letech 36%,

32% a 24%. Univariátní analýza identifikovala vysoký DRI jako nejsilnější nepříznivý faktor pro OS/RFS ($HR = 2,121$, $p = 0,0049$ / $HR = 1,924$, $p = 0,0123$). Dárce ≥ 62 let byl asociován s nepříznivým OS ($HR = 2,110$, $p = 0,0345$), stejně jako CMV shoda ($HR = 1,791$, $p = 0,0392$). NRM zvyšoval věk příjemce ≥ 69 let a $< 2,5$ CD34+ cells/kg ($HR = 4,493$, $p = 0,0068$ / $HR = 2,960$, $p = 0,0078$). V multivariátní analýze pro GRFS byl nejsignifikantnější vliv vysokého DRI ($HR = 2,652$, 95% CI 1,562–4,563, $p = 0,0003$), následován věkem dárce ≥ 62 let ($HR = 2,304$, 95% CI 1,106–4,797, $p = 0,0268$).

Závěr: Čtvrtina starších nemocných s AML/MDS dosáhne po AloHSCT dlouhodobého GRFS. Zásadní je riziko základního onemocnění (DRI) a věk dárce. Transplantace v časnějších stádiích onemocnění a preference mladšího dárce by mohla přinést další benefit této skupině nemocných.

038

TRANSPLANTACE KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY U DĚTÍ S TĚŽKOU KOMBINOVANOU IMUNODEFICIENCÍ

Formánková R.¹, Sedláček P.¹, Keslová P.¹, Říha P.¹, Hrušák O.¹, Mejstříková E.¹, Froňková E.¹, Šedivá A.², Litzman J.³, Freiburger T.⁴, Starý J.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF a UK FN Motol, Praha

²Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Oddělení klinické imunologie a alergologie LF MU a FN u sv. Anny, Brno

⁴Genetická laboratoř Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

Těžká kombinovaná imunodeficeience (SCID) je vzácné, geneticky heterogenní onemocnění charakterizované těžkou T-lymfopenií a chyběním antigen specifické T- a B-buněčné imunitní odpovědi. Manifestuje se zpravidla v prvních měsících života a bez kauzální léčby je letální do 1 roku věku. První alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (SCT) u dítěte s SCID byla jako vůbec první úspěšná SCT provedena v roce 1968. V současné době je standardní léčbou tohoto onemocnění, tříleté přežití po SCT je u sourozenec-kých transplantací 90%, v případě HLA identického nepříbuzného dárce 80%. Velmi dobrých výsledků je dosahováno zejména u dětí transplantovaných ve věku < 3 měsíce a bez aktivní infekce.

V České republice byl první pacient s SCID transplantován v roce 1995. V letech 1995–2017 bylo ve FN Motol v Praze provedeno 28 SCT u 25 pacientů s SCID.

Transplantováno bylo 19 chlapců a šest dívek, medián věku v době 1. SCT byl 6,9 měsíců (1,5–59). Spektrum jednotlivých typů SCID je: X-SCID (11/14), IL7R α deficiencie (1), Artemis deficiencie (2), ADA deficiencie (1), RAG-SCID (3), Omennův syndrom (3), Cartilage hair hypoplasia (1), SCID s neprokázanou mutací (3). Dárce štěpu byl u většiny pacientů shodný nepříbuzný dárce (19), u tří pacientů HLA identický sourozenec a třem pacientům byl podán T-depletovaný štěp od haploidentického rodinného dárce. Zdrojem kmenových buněk byly nejčastěji periferní kmenové buňky (14), dále kostní dřeň (7) a pupečnicková krev (4). Na posttransplantační komplikace (toxicita, infekce či GVHD) zemřelo 5/25 pacientů. Celkové přežití souboru je 80%, 20 pacientů žije v dobrém klinickém stavu s úplnou normalizací nebo významným zlepšením funkce imunitního systému s mediánem doby sledování 99 měsíců (7–267) po transplantaci.

SCT je přes svá rizika velkou nadějí na vyléčení tohoto jinak letálního onemocnění a její úspěšnost je významně závislá na včasném stanovení diagnózy a neodkladném provedení transplantace.

Podpora MZ ČR – RVO, FN Motol 00064203.

039

VÝVOJ TRANSPLANTACÍ PRO LYMFOMY V ČESKÉ REPUBLICE

Konířová E.¹, Vítek A.², Krejčí M.³, Faber E.⁴, Steinerová K.⁵, Belada D.⁶, Novák J.⁷, Ďuraš J.⁸, Sedláček P.⁹, Válková V.², Janíková A.³, Raida L.⁴, Jindra P.⁵, Žák P.⁶, Kozák T.⁷, Trnková M.^{1,10}, Karas M.⁵, Trněný M.¹

¹I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Transplantační oddělení ÚHK, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

⁴Hematologicko-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁵Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

⁶IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁷Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁸Klinika hematologie LF OU a FN, Ostrava

⁹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹⁰Národní registr transplantací krvinek ČR, Praha

Cíl: Zpracovat přehled transplantací pro lymfomy u dospělých pacientů v ČR.

Metoda: Retrospektivní analýza transplantací dospělých pacientů s lymfomem v letech 1993–2016. Data byla získána z EBMT databáze.

Výsledky: Od 1993 do 2016 bylo v ČR provedeno 2816 autoSCT pro lymfom u 2651 pacientů (1511 mužů, 57 %). Medián věku byl 49 let (18–75). Pacientů s NHL bylo 2078 (78 %), HL 569 (21 %). Skupinu NHL tvořily DLBCL (36 %), FL (18 %), MCL (16 %) a T-NHL (9 %). Počet autoSCT pro lymfomy od roku 1993 do roku 2000 stoupal, od roku 2000 je pak stacionární (1202130/rok). Rozdíly jsou u jednotlivých podtypů NHL – klesající počty DLBCL a FL a naopak stoupající T-NHL a zejména MCL (transplantace v rámci 1. linie). V letech 1996–2016 bylo v ČR provedeno celkem 329 alloSCT pro lymfom u 319 pacientů (200 mužů, 63 %) s mediánem věku 46 let (19–66). Pacientů s NHL bylo 257 (81 %), HL 61 (18 %). Ve skupině NHL byl nejčastější FL (27 %), MCL (22 %), T-NHL (22 %) a DLBCL (16 %). V posledních 10 letech se počet alloSCT pro lymfom pohybuje kolem 20 za rok, u HL lze pozorovat spíše lehký pokles, u NHL jsou počty stacionární kolem 10–15/rok. Medián věku při transplantaci byl v letech 2010–2016 vs. 1993–2000 významně vyšší u autoSCT (54,5 vs. 40,9, $p < 0,0001$), u alloSCT nebyl rozdíl 46,5 vs. 41,6 statisticky významný ($p = 0,07$). Pětileté přežití bylo u autoSCT, resp. alloSCT u DLBCL 67,1, resp. 19,8 %, FL 78,5, resp. 58,3 %, HL 65,5, resp. 33,3 %, MCL 70,4, resp. 44,9 %, PTL 45,3, resp. 57,6 %. Přežití podle stavu při transplantaci, věku a dalších parametrů bude předmětem sdělení.

Závěr: Postavení transplantace v terapii lymfomů se mění, stále se však jedná o modalitu, která má své nezastupitelné místo.

Podpořeno projektem Výzkumný záměr Progres-Q28-9.

040

DLOUHODOBÉ VÝSLEDKY ALOGENNÍCH TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÝCH BUNĚK U 533 PACIENTŮ S RŮZNÝMI HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI – ZKUŠENOST JEDNOHO CENTRA

Krejčí M., Doubek M., Tomáška M., Ráčil Z., Janíková A., Robešová B., Procházková J., Žmijáková A., Kšeňáková K., Král Z., Mayer J.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Cíle: Alogenní transplantace krvinek (alo-HCT) je považována za léčebnou metodu volby především u hematologických malignit. Zde prezentujeme naše dlouhodobé výsledky léčby alo-HCT ve skupině 533 pacientů.

Metody: Bylo analyzováno 533 nemocných, kteří podstoupili alo-HCT v období 11/1996 až 6/2017. Diagnózy byly následující: AML (187 pacientů, 35 %), ALL (73 pacientů, 14 %), lymfomy (66 pacientů, 12 %), MDS+MPN (52 pacientů, 10 %), CML (74 pacientů, 14 %), CLL (47 pacientů, 9 %), ostatní (34 pacientů, 6 %). Medián věku byl 43 let. Typy dárců a štěpů: HLA identický sourozenec, $n = 256$ (48 %); nepříbuzný dárce, $n = 275$ (52 %); periferní krvetvorné buňky, $n = 492$ (92 %); kostní dřev, $n = 41$ (8 %). Mediány sledování po alo-HCT byly 26,6 a pro žijící pacienty 83,2 měsíců. Myeloablativní režim byl podán u 253 pacientů (47 %), režim s redukovanou intenzitou u 280 pacientů (53 %). Stav onemocnění před alo-HCT: remise u 351 pacientů (67 %), aktivní onemocnění u 182 pacientů (33 %).

Výsledky: Celková léčebná odpověď po alo-HCT byla 85%, z toho 78 % CR a 7 % PR. Incidence akutní a chronické GvHD: 42 % a 40 %. Mortalita bez souvislosti s relapsem a incidence relapsů v 1, 2 a 4 letech po alo-HCT byly 18%, 19% a 20% a 22%, 27% a 31%. Mediány PFS a OS byly 31,5 a 85,6 měsíců. Pohlaví, věk, typy dárců, štěpu a přípravného režimu neovlivnily signifikantně PFS a OS. Pacienti s AML měli kratší PFS než ostatní (medián PFS 18,9 vs. 43,2 měsíců, $p = 0.031$), pacienti s aktivním onemocněním před alo-HCT měli kratší PFS než pacienti v remisi (medián PFS 9,6 vs. 73,7 měsíců, $p < 0,001$). Signifikanční parametry pro kratší OS dle multivariační analýzy: AML vs. ostatní (medián OS 29,7 vs. 197,2 měsíce, $p < 0,001$, HR = 1,63) aktivní nemoc v době alo-HCT vs. remise (medián OS 25,0 vs. 186,5 měsíce, $p < 0,001$, HR = 1,93).

Závěr: Alogenní HCT zůstává standardní léčebnou možností pro různé hematologické malignity (zejména AML+ALL+MDS+MPN). Typ diagnózy a stav onemocnění v době transplantace jsou důležité prognostické faktory pro PFS a OS, nejlepších výsledků dosahují nemocní v remisi.

041

SEKUNDÁRNÍ MALIGNITY U PACIENTŮ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY V DĚTSKÉM VĚKU

Keslová P., Sedláček P., Formánková R., Říha P., Starý J.

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

Úvod: Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) v dětském věku je léčebnou modalitou pro řadu maligních i nemaligních onemocnění.

Se zlepšujícími se výsledky transplantací a zvyšujícím se počtem dlouhodobě přežívajících pacientů vstupuje do popředí otázka pozdních komplikací. Sekundární malignity patří mezi nejzávažnější a život ohrožující následné komplikace. Sekundární malignity se dělí na časné se manifestující posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění (PTLD), s léčbou související hematologické malignity, později se pak objevují solidní sekundární nádory. Zvýšená incidence je důsledkem chemo- a radioterapie použité při primární léčbě či v přípravném režimu k transplantaci, dlouhodobé imunosupresivní léčby i imunitní dysregulace po HSCT.

Metoda: Analyzovali jsme soubor pacientů transplantovaných v období 11/1989 až 12/2017 na TJ KDHO FN v Motole. Celkem 575 pacientů podstoupilo více než 600 alogenních transplantací od sourozeneckého dárce (MSD=192), shodného rodinného dárce (MFD = 8), nepříbuzného dárce (MUD = 395) a haploidentického dárce ($n = 26$). Sekundární malignitu vyvinulo celkem 34 pacientů (5,9 %). U 15 pacientů byla diagnostikována PTLD v mediánu 0,2 (0–1,8) roku po transplantaci, EBV asociovaná u 14 z nich (93 %). Devět pacientů v této skupině zemřelo, šest na PTLD (40 %). Jeden pacient po dvou transplantacích vyvinul sekundární MDS, zemřel na komplikace další transplantace. Pro sekundární solidní tumor bylo léčeno celkem 18 pacientů (karcinom štítné žlázy = osm, spinocelulární karcinom dutiny ústní = tři, melanom = jeden, peritoneální mesoteliom = jeden, maligní schwannom = dva, karcinom prsu = jeden, bazaliom = jeden, karcinom střeva = jeden). Malignita byla diagnostikována v mediánu 11,4 (5,4–17,8) roku po transplantaci ve věku 20,9 (11,8–35,1) roku. 16/18 (89 %) pacientů mělo celotělové záření (10–14,4 Gy) v přípravném režimu, jeden pacient s karcinomem střeva má Fanconioho anemii. Všichni pacienti byli léčeni operačně a chemo/radioterapií, 2/18 (11 %) zemřeli na progresi onemocnění. Incidence a počet komplikací po alogenní HSCT v dětském věku v čase narůstají. Časná diagnostika sekundární malignity je jeden z klíčových úkolů dlouhodobé posttransplantační péče.

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN Motol 00064203.

042

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORNÝCH BUNĚK PO REDUKOVANÉ PŘÍPRAVĚ (RIT) U PACIENTŮ S AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ MIMO KOMPLETNÍ REMISI – 15 LET ZKUŠENOSTÍ

Karas M., Steinerová K., Jindra P., Hrabětová M., Lysák D., Šrámek J.

Hematologicko-onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

Cíle: RIT u AML mimo CR je spojena s vyšším rizikem relapsu, nižším přežitím bez progresu (PFS) a celkovým přežitím (OS). Nicméně starší pacienti a pacienti se závažnými komorbiditami vzhledem k vyšším rizikům léčebné mortality (TRM) neprofitují z myeloablativní předtransplantační přípravy nebo i samotné intenzivní léčby AML. S cílem zhodnotit význam RIT a určit prognostickou roli předtransplantačních faktorů jsme retrospektivně analyzovali výsledky RIT u pacientů s AML mimo CR na našem pracovišti.

Metody: Od roku 2002 68 pacientů s mediánem věku 60 let (22–74 let) s AML mimo CR (43 % 1. nebo 2. neléčený relaps AML, 29 % chemorezistentní AML, 28 % neléčená AML) podstoupilo RIT. HCT-CI ≥ 3 byl přítomen u 38 % pacientů. Dárce krvetvorných buněk byl

v 28 % HLA shodný příbuzný, v 10 % HLA haploidentický příbuzný, v 40 % HLA shodný nepříbuzný a v 22 % nepříbuzný s HLA neshodou.

Výsledky: U 96% pacientů došlo k přihojení štěpu a dosažení CR AML měsíc po RIT. K rozvoji akutní GVHD došlo u 69 % pacientů a k rozvoji chronické GVHD u 39 % pacientů. S mediánem sledování 86 měsíců (3–179 měsíců) žije 21 (31 %) pacientů (20 pacientů v CR). Dvacet čtyři (35 %) pacientů zrelabovalo a 23 z nich zemřelo. TRM byla 35 %. Pravděpodobnost tříletého PFS a OS byla 31%, resp. 34%. Pouze vstupní přítomnost cirkulujících blastů v periferní krvi ($p = 0,0001$), více než 20 % blastů v kostní dřeni ($p = 0,0285$) a HCT-CI ≥ 3 ($p = 0,039$) statisticky signifikantně negativně ovlivnily výsledek RIT.

Závěr: Výsledky našeho souboru pacientů ukazují, že RIT dokáže dosáhnout dlouhodobé CR AML u zhruba třetiny pacientů s AML mimo CR nevhodných k podání myeloablativní přípravy nebo intenzivní chemoterapie. Z vstupních faktorů pouze přítomnost blastů v periferní krvi, vyšší počet blastů v kostní dřeni a vyšší HCT-CI negativně ovlivnily výsledky RIT. Stav AML, vstupní cytogenetika, typ dárce ani příprava výsledek RIT statisticky signifikantně neovlivnily.

NEONKOLOGICKÁ HEMATOLOGIE

043

CENTRUM PRO VROZENÉ A ZÍSKANÉ VZÁCNÉ PORUCHY ČERVENÉ KREVNI ŘADY V ÚHKT

Čermák J., Válka J., Vostrý M., Marinov I., Škranc S., Beličková M.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Ústav hematologie a krevní transfuze (ÚHKT) byl v roce 2015 jmenován Centrem pro vzácné choroby krvetvorby. V současné době se centrum zaměřuje zejména na vrozené a získané choroby červené krevní řady. Na počátku roku 2018 bylo v centru sledováno 98 nemocných s vrozenými poruchami kmenové krvetvorné buňky, poruchami struktury membrány erytrocytů či jeho enzymatického vybavení a s poruchami tvorby hemoglobinu, dále je v centru léčeno 35 nemocných s paroxysmální noční hemoglobinurií. Z nemocných s vrozeným selháním kostní dřeně je osm pacientů s Diamond-Blackfanovým syndromem a čtyři nemocní s Fanconiho anemií, z erytrocytárních enzymopatií je nejvíce zastoupena anemie při deficitu pyruvát kinázy (jedenáct nemocných). Dále je sledováno šest nemocných s kongenitální sideroblastickou anemií a 29 nemocných s klinicky závažným průběhem beta či alfa talasemie. S homozygotní formou srpkovité anemie je sledováno jedenáct nemocných. Kromě nemocných přecházejících do péče ÚHKT z dispenzarizace na pracovištích pro dětskou hematologii se zvyšuje počet nemocných s vrozenými poruchami erytropoézy, kteří jsou diagnostikováni až v dospělém věku. U těchto nemocných je třeba zejména odlišit heterozygotní formy talasemií od jiných příčin hypochromie a mikrocytózy a pozdní manifestaci vrozených syndromu selhání krvetvorby od časně vzniklého myelodysplastického syndromu *de novo*. Narůstající počet nemocných je dán jednak zavedením molekulárně genetických metod do diagnostiky, jednak prodlužující se délkou přežití nemocných a rapidně se zvyšující migrací z oblastí s vysokou incidencí těchto onemocnění. Diagnostika a dispenzarizace nemocných s vrozenými chorobami erytropoézy je nutná vzhledem ke zvýšené incidenci nádorových onemocnění v dospělém věku u těchto nemocných a možnosti vzniku orgánového poškození nadbytkem železa. Zásadní význam má i prevence vzniku závažných homozygotních forem onemocnění při sňatku dvou heterozygotů.

044

SOUSTŘEDĚNÁ PÉČE ZLEPŠUJE PROGNOZU ŽEN S TĚŽKÝM HELLP SYNDROMEM A S POSTPARTÁLNÍM TROMBOTICKÝM MIKROANGIOPATICKÝM SYNDROMEM

Gumulec J.^{1,6}, Šimetka O.^{2,6}, Kaspřák D.¹, Doležálková E.², Gregorová L.², Kořístek Z.^{1,6}, Navrátil M.^{1,6}, Richterová P.¹, Tvrdá M.¹, Notari K.¹, Kovářová P.³, Vrublová P.¹, Káňová M.⁴, Martínek J.⁵, Hájek R.^{1,6}¹Klinika hematonekologie FN, Ostrava²Gynekologicko-porodnická klinika FN, Ostrava³Krevní centrum FN, Ostrava⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN, Ostrava⁵Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě⁶Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Úvod: Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count (HELLP) syndrom je vzácně se vyskytující trombotická mikroangiopatie (TMA) asociovaná s graviditou. Může být spojena se závažnou morbiditou a mortalitou, je-li pozdě nebo neadekvátně léčena. Pokud do 48–72 hodin po porodu nedochází k úpravě stavu, trvá nebo progreduje trombocytopenie, neimunní hemolýza nebo známky poškození různých orgánů, pak jde pravděpodobně o život ohrožující tzv. postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom (PTMS), který spontánně neodeznívá, ale vyžaduje komplexní léčbu.

Metody: V roce 2004 byl do klinické praxe Gynekologicko-porodnické kliniky FN Ostrava zaveden diagnosticko-terapeutický algoritmus, který byl úspěšně validován v klinické praxi a od roku 2007 byl dále rozvíjen ve spolupráci s klinickými hematology. V roce 2014 byly publikovány výsledky vyšetření souboru 81 žen s HELLP syndromem a pět žen s PTMS. Poté bylo na základě publikovaných výsledků důsledně respektováno doporučení včasného zahájení léčby výměnnými plazmaferézami (TPE) u žen s těžkým a po porodu neustupujícím HELLP syndromem, resp. s PTMS a současně byla zahájena archivace vzorků plazmy, séra a DNA.

Výsledky: Od roku 2007 byl diagnostikován PTMS u devět žen ve věku od 25 do 36 let. U jedné pacientky se PTMS manifestoval poprvé ve 3., u dvou ve 2. a u ostatních v prvním těhotenství. Léčba pomocí TPE byla zahájena u sedmi žen. K léčebné odpovědi docházelo zpravidla po 3. TPE, po průměrně pěti plazmaferézách již docházelo k úpravě klinického a laboratorního obrazu bez jiné podpůrné péče. Jedna pacientka byla

refrakterní na komplexní léčbu včetně TPE (24 procedur) a zemřela 35. den po porodu.

Závěr: Díky multioborové spolupráci, rychlé diagnostice a komplexní péči byla zkrácena doba do zahájení adekvátní terapie rodiček s PTMS, což vedlo k rychlejší úpravě orgánového poškození bez trvalých následků. Archivace vzorků z odběrů krve nabírané v době akutní ataky TMA umožní další cílené vyšetření a přesnější diferenciální diagnostiku různých typů TMA zařazovaných zatím do jednotky nazvané popisně PTMS.

Podpora projektu MZ ČR – RVO FNOs/2017.

045

SPECIFICKÉ ZMĚNY V ZASTOUPENÍ LYMFOCYTÁRNÍCH SUBPOPULACÍ V PERIFERNÍ KRVÍ ODLIŠUJÍ JEDNOTLIVÉ PODSKUPINY DĚTSKÝCH PACIENTŮ SE SELHÁNÍM KOSTNÍ DŘENĚ

Nováková M.¹, Kubričanová Žaliová M.¹, Froňková E.¹, Niemeyer Ch.², Wlodarski M.², Janda A.², Suková M.³, Kanderová V.¹, Kalina T.¹, Zemanová Z.⁴, Camp V.⁵, Zapletal O.⁶, Pospíšilová D.⁷, Vodičková E.⁸, Trka J.¹, Starý J.³, Hrušák O.¹, Mejstříková E.¹

¹CLIP – Childhood Leukaemia Investigation Prague, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany

³Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Centrum nádorové cytogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁶Oddělení dětské hematologie, Dětská nemocnice FN, Brno

⁷Dětská klinika LF UP a FN, Olomouc

⁸Oddělení klinické hematologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Myelodysplastický syndrom (MDS) je vzácné onemocnění u dětí. Nejčastějším podtypem je refrakterní cytopenie dětského věku (refractory cytopenia of childhood – RCC), jejíž klinické a laboratorní nálezy se překrývají s aplastickou anémií (AA). Patogeneze není u většiny pacientů známá. Deficit GATA-2 byl nalezen u významné části pacientů s MDS. Specifickou podskupinou jsou pacienti s předcházející hepatitidou (hepatitis associated bone marrow failure – HABMF). Publikovali jsme typické nálezy v zastoupení buněčných populací v kostní dřeni u pacientů s deficitem GATA-2 (Novakova 2016).

Cíle: Mají jednotlivé skupiny pacientů s MDS a AA specifickou distribuci lymfocytárních populací v periferní krvi?

Metody: Naše kohorta zahrnuje 135 pacientů: pacienti s deficitem GATA-2 (21), HABMF (16), RCC (37), AA (37), pokročilé formy MDS (24). Analyzovali jsme lymfocytární populace dle publikovaných prací (Piątos 2010; Carsetti 2004; Schatorjé 2012): B-lymfocyty: naivní (včetně transitional), paměťové (vč. switched memory), marginal zone like, aktivované, dvojité negativní IgDnegCD27neg, plazmablasty; Tlymfocyty: naivní (vč. recent thymic emigrants), paměťové (memory effector, central memory), terminal effector, TCRγδ pozitivní, aktivované.

Výsledky: Pacienti s deficitem GATA-2 mají snížený absolutní i relativní počet B-lymfocytů. V rámci B-buněk jsou sniženy naivní a transitional B-buňky, zvýšené paměťové a marginal zone like, dvojité negativní a aktivované B-buňky. T-buňky jsou relativně zvýšené, neaktivované, se sníženým poměrem CD4/8. Nejnižší poměr CD4/8 mají pacienti s HABMF. Ti mají snížené zastoupení T-lymfocytů, v rámci CD4pos T-buněk snižené zastoupení naivních a zvýšené zastoupení paměťových forem central memory. Mají dále zvýšené zastoupení terminal effector CD8pos T-lymfocytů. B-buňky jsou převážně naivní se sníženým zastoupením paměťových a marginal zone like B-buněk.

Závěr: Specifická distribuce T- a B-lymfocytárních subpopulací je zřetelná u pacientů s deficitem GATA-2 a HABMF. Podrobná analýza lymfocytů může pomoci identifikovat kandidáty pro screening mutace GATA2 a odhalit další podskupiny pacientů s podobným patogenetickým mechanismem.

Podpořeno UNCE 204012, NV18-07-00430, AZV 15-28525A, 15-28541A.

046

OBJASNĚNÍ PŘÍČINY ATYPICKÉ ANEMIE POMOCÍ UNIKÁTNÍHO BIOLOGICKÉHO MODELU DOSUD NEPOPSANÉ MUTACE V GENU RFC (REDUCED FOLATE CARRIER)

Škvárová Kramarzová K.^{1,2}, Svatoň M.^{1,2}, Kanderová V.^{1,2}, Smíšek P.^{2,3}, Bakardjieva-Mihaylova V.^{1,2}, Slámová M.^{1,2}, Stibůrková B.^{4,5}, Mančíková A.⁶, Ješina P.⁴, Kalina T.^{1,2,3}, Vodičková E.^{2,3}, Starý J.^{2,3}, Trka J.^{1,2,3}, Froňková E.^{1,2,3}, Kožich V.⁴

¹CLIP – Childhood Leukemia Investigation, Prague

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

³Fakultní nemocnice Motol, Praha

⁴Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Revmatologický ústav, Praha

⁶Katedra buněčné biologie PřF UK, Praha

*sdílené autorství

Cíle: Metody masivně-paralelního sekvenování umožňují v řadě případů identifikovat kauzální varianty monogenně podmíněných onemocnění, a rozšiřují tak naše diagnostické i terapeutické možnosti. Kauzalitu nově identifikovaných aberací je však nutné vždy experimentálně ověřit. Cílem této práce bylo ověření kauzálního charakteru dosud nepopsané bi-alelické delece c.634_636delTTC v genu pro folátový transportér (RFC). Tato mutace byla nalezena u 17letého pacienta s recidivující těžkou anémií vyžadující opakované transfuze, megaloblastickou erytropoézou a velmi dobrou léčebnou odpovědí na podání kyseliny listové.

Metody: Fenotyp RFCΔF212 jsme testovali pomocí biologického modelu dvou buněčných linií. Linií HEK293 jsme transfekovali plazmidem nesoucím RFCΔF212 nebo RFCwt a transgenní buňky následně analyzovali tzv. Methotrexate uptake assay (MTX, strukturální analog kyseliny listové). Pomocí genové editace jsme poté vytvořili druhou modelovou linii, která umožnila detailněji stanovit vliv c.634_636delTTC na funkci RFC. Plazmid obsahující nukleázu CRISPR/Cas9 specifickou pro pacientovu mutaci a tzv. donorová DNA nesoucí mutovaný lokus byly elektroporací vloženy do buněčné linie K562. Následně byly pomocí tzv. „single-cell“ sortování získány monoklonální populace buněk s pacientovou mutací v endogenním RFC genu, a to jak v homozygotním stavu (RFCΔF212/ΔF212), tak i v heterozygotním stavu (RFCwt/ΔF212), a také buňky s úplným knock-outem genu RFC (RFC-/-). Funkce RFC byla testována pomocí proliferačního testu wt/editovaných K562 buněčných populací po kultivaci s MTX.

Výsledek: Methotrexate uptake assay ukázala signifikantně sníženou aktivitu folátového transportéru v buňkách HEK293 transfekovaných RFCΔF212 plazmidem ve srovnání s buňkami obsahujícími RFCwt ($p = 0,048$). Analýza editovaných monoklonálních linií K562 potvrdila sníženou citlivost RFCΔF212/ΔF212 k MTX oproti RFCwt ($IC_{50} = 0,43 \mu M$ vs. $0,04 \mu M$). Ve srovnání s RFC-/- ($IC_{50} = 2,85 \mu M$) však byla citlivost RFCΔF212/ΔF212 k MTX výrazně vyšší, naopak u heterozygotního modelu byla srovnatelná s RFCwt kontrolou.

Závěr: Pomocí unikátního biologického modelu jsme prokázali, že pacientova mutace c.634_636delTTC snižuje aktivitu folátového transportéru a je odpovědná za klinický projev onemocnění pacienta.

Podpořeno GA ČR 17-04941Y, MŠMT ČR NPÚ ILO1604, IP FN Motol 00064203, RVO – VFN 64165, Progres-Q26.

047

STANOVENÍ KAUZÁLNÍCH VARIANT U DĚDIČNÝCH TROMBOCYTOPENIÍ

Pešová M.¹, Staňo Kozubík K.^{1,2}, Trizuljak J.^{1,2}, Radová L.¹, Réblová K.¹, Mayer J.^{1,2}, Pospíšilová Š.^{1,2}, Doubek M.^{1,2}

¹Centrum molekulární medicíny, CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod: V současné době se ukazuje, že dědičné trombocytopenie jsou v populaci častější, než se původně předpokládalo. Řada pacientů s trombocytopenií je odhalena až na základě preventivní prohlídky vzhledem k absenci závažných krvácivých stavů. Se zvyšující se dostupností masivního paralelního sekvenování (MPS) lze u rodin s opakovaným výskytem trombocytopenie určit mutaci způsobující onemocnění.

Cíle: Detekce kauzálních variant pro vznik trombocytopenie a eventuální stanovení následného rizika vyplývajícího z kauzální varianty, např.: vyšší pravděpodobnost vzniku malignit, hluchota, renální selhání apod.

Metody: Na základě recentních poznatků byl vytvořen *in silico* panel 40 možných kauzálních genů pro dědičné trombocytopenie. Pomocí MPS – exomového sekvenování s následnou bioinformatickou a bio-statistickou analýzou získaných dat jsou u probandů s trombocytopenií vybrány možné kauzální varianty. Přítomnost těchto variant je následně ověřena pomocí Sangerova sekvenování u probanda a rodinných přísluš-

níků. Na základě segregace konkrétních variant u členů rodiny s trombocytopenií se vybere kauzální varianta. Interpretace nových, dosud nepopsaných, variant bývá doplněna vhodnou funkční analýzou.

Výsledky: Pomocí exomového sekvenování a následně bioinformatické a biostatistické analýzy byly na našem pracovišti nalezeny varianty v genech ETV6, CYCS, FLNA, GPIBA a RUNX1. Po navržení a optimalizaci primerů pro Sangerovo sekvenování byla detekována segregující varianta u rodinných příslušníků s uvedenými trombocytopeniemi.

048

EVANSŮV SYNDROM V DĚTSKÉM VĚKU – NOVÉ PŘÍSTUPY K DIAGNOSTICE A LÉČBĚ

Suková M.¹, Smíšek P.¹, Froňková E.², Svatoň M.², Starý J.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Childhood Leukemia Prague 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Evansův syndrom (ES), definovaný jako imunní cytopenie ve více liniích je dnes ve světle nových poznatků na poli primárních imunodeficitů stále častěji považován za sekundární projev geneticky podmíněné imunodysregulace.

Metoda: U pacientů s ES a projevy imunodeficitu, lymfoproliferace nebo jiných autoimunit je součástí standardní diagnostiky imunologický screening zaměřený na běžný kombinovaný imunodeficit (CVID), autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS) i vzácnější imunodeficiency, u nichž je možná cílená léčba (mTOR inhibitory (Bride, Blood 2016)). Pro identifikaci nových syndromů imunodysregulace (CTLA4, LRBA-deficit, PIK3CD, STAT3-GOF) zůstává zásadní diagnostika genetická, v praxi nejefektivněji využitelné metody celogenomového sekvenování (WES). Ve skupině dětí s Evansovým syndromem sledovaných na KDHO provádíme od roku 2015 cílené imunologické a genetické vyšetření, na jehož základě specifikujeme léčbu.

Výsledky: V letech 2008–2017 bylo na KDHO léčeno 18 pacientů s chronickou AIHA nebo ES a symptomy imunodysregulace. V heterogenním souboru (M/F:11/7, dvě sourozenecké dvojice, manifestace ES ve věku 0,3–14 let) mělo celkem devět dětí významné projevy lymfoproliferace. Devět postupně splnilo imunologická kritéria CVID plus sedm dalších mělo dysgamaglobulinemii. Žádný z pacientů nebyl imunologicky ani geneticky zařaditelný jako ALPS. Genetická diagnostika metodou WES byla, většinou retrospektivně, dokon-

čena u 17 pacientů. Vysvětlující nebo pravděpodobná kauzální mutace byla prokázána u jedenácti (65 %): 3krát patogenní varianta CTLA4, 2krát PIK3CD, 3krát TACI, 3krát zatím nepopsaná mutace v kandidátních genech. V léčbě imunitní cytopenie bylo po selhání standardních postupů (kortikoidy, IVIG a/nebo CsA) 15 pacientů indikováno k imunosupresi 3. volby: rituximab (4), sirolimus (9), mykofenolát mofetil (2). 12/15 na zvolenou léčbu odpovědělo, sirolimus měl vždy alespoň parciální efekt na projevy lymfoproliferace. 14 pacientů s hypogamaglobulinemií profitovalo ze souběžné substituce imunoglobuliny. Pacient s CTLA4 deficitem byl krátce léčen abataceptem, pro komplikující neutropenii podstoupil posléze úspěšnou alogenní HSCT.

Závěr: Pro diagnostiku Evansova syndromu jako etiologicky heterogenního onemocnění je v současné době klíčové využití WES jako široce koncipované genetické metody, postihující celý panel genů účastnících se v imunoregulaci. Průkaz specifické mutace nebo definované imunitní poruchy je podkladem pro individualizovanou léčbu.

Podpora MZ ČR – RVO FN Motol 00064203.

049

LÉČBA CHRONICKÉ IMUNITNÍ TROMBOCYTOPENIE U DĚTÍ MYKOFENOLÁT MOFETILEM

Smíšek P., Suková M., Slámová L., Starý J.

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

Úvod: Imunitní trombocytopenie (ITP) je nejčastější krvácivé onemocnění dětského věku. Ve většině případů má akutní průběh se spontánní úpravou počtu trombocytů nebo s rychlou odpovědí na terapii první volby. Asi 15 % případů probíhá chronicky, jen 5 % potřebuje dlouhodobou terapii.

Metoda: Pro léčbu dětské chronické ITP nejsou žádná jednoznačná doporučení. Používají se kortikosteroidy, IVIG, imunosupresiva, rituximab. Jednou z možností je imunosupresivní léčba mykofenolát mofetilem (MMF). MMF je reverzibilní inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy, enzymu, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA.

V období 1. 5. 2015 až 30. 4. 2018 bylo na Klinice dětské hematologie a onkologie FN Motol léčeno MMF pro chronickou ITP nebo Evansův syndrom deset dětí (šest dívek a čtyři chlapci) ve věku 3–17 let. MMF byl podáván

jako lék třetí a další volby, po selhání předchozí terapie jinými modalitami.

Výsledky: MMF jsme podávali v dávce 600 mg/m² 2krát denně. Minimální doba podávání byla 3–4 měsíce, pokud po této době nebyl zřejmý efekt, léčbu jsme ukončili. Sedmdesát procent pacientů na terapii příznivě odpovědělo – tři dosáhli kompletní remise, tři remise parciální, jeden pacient minimální odpovědi. Ve třech případech (30 %) léčba selhala. Terapie MMF byla u všech dětí dobře tolerována, nepozorovali jsme nežádoucí účinky, jako je cytopenie nebo gastrointestinální toxicita. Všechny sedm pacientů s příznivou odpovědí v léčbě dlouhodobě pokračuje.

Závěr: Pro pacienty s chronickou ITP, kteří neodpovídají na standardní léčbu, představuje MMF další terapeutickou možnost, která má dle recentních literárních údajů i našich zkušeností vysoké procento úspěšnosti, je dobře tolerována a má jen minimální toxicitu.

Podpořeno MZ ČR – RVO, FN v Motole 00064203.

050

TROMBÓZY MOZKOVÝCH SPLAVŮ

Matýšková M., Šlechtová M., Buliková A., Kisoová J., Michalcová J., Romanová G., Smejkal P., Penka M.

Oddělení klinické hematologie FN, Brno

Úvod: Trombózy mozkových splavů a žil (CVT) patří mezi velmi závažná vzácná onemocnění. Vyskytují se více ve středním věku a častěji u žen (Ž), zejména kuřáček a uživatelů HAK. Příčinu vzniku trombóz mozkových žil můžeme rozdělit na neinfekční a infekční

příčiny (oblast ORL, nitrolební a generalizované). Mezi neinfekční patří lokální příčiny a faktory obecně zvyšující riziko žilních trombóz včetně defektů přirozených inhibitorů (AT, PC, PS), FV Leiden (FVL), PTG20210A, antifosfolipidové protilátky (APA). Klinicky bývá nejčastějším projevem bolest hlavy.

Soubor: Pacienti s diagnózou CVT vyšetřených na OKH FN Brno – šest mužů, 32 žen. U 31,6 % byla pozitivní RA trombóza.

Metoda: Sledovali jsme užívání HAK a kouření. Laboratorně se vedle základu, vyšetřovala hladina AT, PC a PS, homocysteinu, APA, FVL a PT G20210A, u několika byl vyšetřen i JAK2V617F a PNH.

Výsledky: Věkový průměr manifestace trombózy se dle pohlaví nelišil (35,11 let). U dvou pacientů nebyl nalezen žádný rizikový faktor; 15krát byl nalezen samostatný defekt, u 14 žen kombinace dvou, u sedmi žen tří a více rizikových faktorů. U mužů byl nález Jak2 polymorfismu, 1krát drogy, a rozvinula se schizofrenie; 1krát kuřák, heterozygot FVL, další rizikové faktory u nich nebyly nalezeny. U žen byla trombóza 20krát v hormonálně závislé situaci – 15krát HAK, 7krát po porodu, 4krát byl přítomen FVL, 5krát PT20210A, 1krát defekt AT+HAK a sinusitida, 1krát podezření na defekt AT+HAK+PT20210A. Žena s defektem PS, resp. PC brala i HAK. Celkem bylo v souboru osm kuřáků; u tří žen byl zánět paranazálních dutin (1krát jako samostatný nález), jedna byla po jejich operaci, dvě měly autoimunitní onemocnění.

Závěr: V souladu s literaturou je i v našem souboru převaha žen mladšího a středního věku. Nejčastější rizikový faktor u žen je hormonálně závislá situace (HAK a porod). Z laboratorních rizikových faktorů byl nejčastěji přítomen PT G20210A. Hlavně však, dle očekávání, byly přítomné kombinace rizikových faktorů.

LYMFOMY

051

VÝSLEDKY LÉČBY DOSPÍVAJÍCÍCH S NEHODGKINSKÝMI LYMFOMY NA KLINICE DĚTSKÉ HEMATOLOGIE A ONKOLOGIE V PRAZE

Kabíčková E.¹, Sumerauer D.¹, Zápotocký M.¹, Kruseová J.¹, Kynčl M.², Kalinová M.³, Kodet R.³, Starý J.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK, Praha

²Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK, Praha

³Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK, Praha

Úvod: Nehodgkinské lymfomy (NHL) tvoří 8–9 % všech nádorů u dospívajících. Zatímco u dospělých převažují lymfomy indolentní, pro dospívající jsou typické vysoce maligní NHL, téměř u třetiny pacientů se manifestují pod obrazem život ohrožující příhody.

Cíle: Cílem studie bylo zhodnotit výsledky léčby dospívajících s NHL německými protokoly BFM za posledních 20 let.

Metody: V období 1997–2016 jsme na naši kliniku přijali celkem 224 pacientů s nově diagnostikovaným NHL, z toho 120 (54 %) bylo v době stanovení diagnózy starších 10 let. V souboru bylo 80 chlapců a 40 děvčat, medián věku v době dg. Byl 14,7 roku (10,2–20,4). Zralý B-NHL mělo 79 (66 %) pacientů (BL 38, DLBCL 22, B-NHL NFC 5, PMBCL 12, FL 2), ALCL 21 pacientů, lymfoblastický lymfom (LBL) 17 pacientů, PTCL tři pacienti. Nemocné se zralým B-NHL, ALCL a PTCL jsme v závislosti na rozsahu onemocnění léčili 2 až 7 cykly 5denní kombinované chemoterapie (protokol BFM 95+2004, ALCL 99). Léčba pacientů s LBL zahrnovala intenzivní a udržovací chemoterapii (protokol BFM 90+95, EURO-LB 02).

Výsledky: Po ukončené léčbě žije bez známek onemocnění 102 (85 %) pacientů. Šest pacientů (5 %) zemřelo na infekční komplikace v průběhu intenzivní chemoterapie, jeden pacient zemřel v remisi posttransplantačního BL na rejekci transplantovaného srdce. U pěti pacientů onemocnění nereagovalo na indukční chemoterapii, i přes záchrannou léčbu zemřeli na progresi NHL. U deseti pacientů (8 %) onemocnění relabovalo 0,2–11 let po léčbě, záchrannou léčbou jsme vyléčili pět nemocných (4krát ALCL, 1krát BL). U dvou pacientů jsme po ukončené léčbě diagnostikovali sekundární nádor (1krát HL, 1krát AML), oba zemřeli na infekční komplikace po alogenní TKD. S mediánem sledování 10 let (1,3–20,7) jsme dosáhli celkového přežití 85,5 %, EFS je 81 %.

Závěr: Léčebné protokoly BFM nabízí dospívajícím s NHL vysokou šanci na vyléčení. Intenzivní chemoterapie je i při maximální podpůrné léčbě provázena život ohrožujícími infekčními komplikacemi.

052

NOVÝ PROGNOSTICKÝ INDEX PRIMA (PRIMA-PI) IDENTIFIKUJE NEMOCNÉ S FOLIKULÁRNÍM LYMFOMEM (FL) S VYŠŠÍM RIZIKEM ÚMRTÍ I V PŘÍPADĚ POZDŇÍCH RELAPSŮ

Trněný M.¹, Janíková A.², Belada D.³, Móciková H.⁴, Procházka V.⁵, Kopečková K.⁶, Ďuraš J.⁷, Pirnos J.⁸, Baršová L.⁹, Kessler P.¹⁰, Pukyová J.¹¹, Šálková J.¹, Benešová K.¹, Mayer J.², Dlouhá J.¹², Blahovcová P.¹², Campr V.¹³ za spoluautory Kooperativní lymfomové skupiny (CLSG)

¹I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²I. interní hemato-onkologická klinika LF MU a FN, Brno

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Klinika hematologie 3. LF UK a FNKV, Praha

⁵Hemato-onkologická klinika a LF UP, Olomouc

⁶Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁷Klinika hematoonkologie LF OU a FN, Ostrava

⁸Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁹Onkologické oddělení, Nemocnice Liberec

¹⁰Hematologické oddělení, Nemocnice Pelhřimov

¹¹Onkologické oddělení, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

¹²Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny KLS

¹³Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Většina nemocných s folikulárním lymfomem (FL) dosahuje dlouhého přežití. Prognostické systémy mohou identifikovat nemocné s vysokým či nízkým rizikem relapsu. PRIMA-PI odvozený ze skupiny pacientů léčených ve studii PRIMA a založený na hladině β_2 -mikroglobulinu a infiltraci kostní dřeně (Bachy, et al. ASH 2017) je odvozen pouze od léčených nemocných a je velmi jednoduchý.

Cíl: Validovat PRIMA-PI v reálné klinické praxi a analyzovat jeho význam ve skupinách s různou dobou dogrese.

Metoda: Analýza je částí prospektivního projektu NiHiL CLSC (GovTrial NCT03299066). Analýza zahrnovala konsektivní pacienty s FL stupně 1-3a, s dostupnými klinickými daty při diagnóze a sledování, léčené imunochemoterapií. Doba do progresu (PFS) a celkové přežití (OS) byly počítány od zahájení terapie. Pearsonův χ^2 -test byl použit pro srovnání skupin, log-rank test pro celkové přežití.

Výsledek: Vstupní kritéria splnilo 1179 pacientů s dg. 1999-2015. Většina (893) měla gr. 1-2, Věkový medián byl 59 let), kostní dřev byla postižena v 50,4 % případů, LDH zvýšené nad noru u 42,1 % a β_2 -mikroglobulin > 3 mg/l u 31,8 % pac. Dle PRIMA-PI mělo riziko nízké, střední a vysoké 39,0 %, 29,2 % a 31,8 %. PFS v 7 letech podle rizika bylo 72,6%, 57,7% a 42,4%. Ve skupině s časným relapsem (POD24) měli pacienti s vysokým rizikem dle PRIMA-PI trend k horšímu OS proti nízkému a střednímu s mediánem 6,2 proti 9,1 (HR 1,5, $p = 0,11$). Ve skupině bez POD24 bylo 7leté OS signifikantně kratší u vysokého rizika 83,4 % vs. 93,0 % (HR 2,6; $p < 0,0001$).

Závěry: PRIMA-PI je robustní jednoduše použitelný klinický prognostický model. I u nemocných, kteří nemají časný relaps, identifikuje skupinu, která má 2,5krát větší riziko úmrtí.

Podpořeno AZV 16-31092A a Progres-Q028 UK.

053

ROLE AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE U NEMOCNÝCH S FOLIKULÁRNÍM LYMFOMEM PO ČASNÉM SELHÁNÍ LÉČBY - ANALÝZA DAT Z REGISTRU KLS

Procházková V.¹, Belada D.², Janíková A.³, Campr V.⁴, Pytlík R.⁵, Sýkorová A.², Klener P.⁵, Benešová K.⁵, Ďuraš J.⁶, Móciková H.⁷, Papajík T.¹, Trněný M.⁵ za kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny (KLS)

¹Hemato-onkologická klinika LF UP, Olomouc

²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

³I. interní hemato-onkologická klinika LF MU a FN, Brno

⁴Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁵I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

⁶Klinika hematoonkologie LF OU a FN, Ostrava

⁷Oddělení klinické hematologie 3. LF UK a FNKV, Praha

Úvod: Časná progres folikulárního lymfomu (FL) do 2 let od léčby chemoimunoterapií je asociována s vysokým rizikem úmrtí. Význam provedení autologní

transplantace krvetvorných buněk (ASCT) u nemocných s časným selháním léčby (Early Treatment Failure – ETF) je recentně studován na datech z registru IBMTR (Casulo C, et al. BBMT 2017).

Cíle: Validovat výsledky přínosu ASCT u nemocných s ETF na datech registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS).

Metody: V registru KLS bylo identifikováno 1705 nemocných, FL grade 1-3A, diagnostikovaných do 12/2015, léčených indukční chemoterapií s obsahem rituximabu. ETF byl definován v souladu s Casulo et al. jako nedosažení alespoň parciální remise po indukci a/nebo relaps/progrese během 2 let od léčby.

Výsledek: Dle metodiky publikace (ETF, věk pod 70 let) jsme identifikovali $n = 202$ ETF (11,8 %). U $n = 141$ nemocných bylo známo, zda prodělali ASCT v 1. relapsu/progresi. Kohorty ASCT- ($n = 107$, 76 %) a ASCT+ ($n = 34$, 24 %) se nelišily co do distribuce pohlaví ($p = 0,40$), klinických stadií ($p = 0,22$), histologického grade ($p = 0,24$), FLIPI ($p = 0,68$), typu indukční chemoterapie ($p = 0,83$). Byl trend vyššího podílu nemocných v kompletní/parciální remisi v kohortě ASCT+ (85,3 % vs. 72,0 %, $p = 0,37$), což se projevilo v častější aplikaci udržovací imunoterapie u ASCT+ (25 % vs. 65 %, $p < 0,001$). Kohorta ASCT+ byla signifikantně mladší (medián věku 56 vs. 59 let, $p = 0,03$). Významný rozdíl byl ve spektru salvage režimů: v populaci ASCT+ byl významně častěji použit platinový režim (37 % vs. 88 %, $p < 0,001$). Při mediánu sledování 6,7 roku dosáhlo 5leté celkové přežití od dg (5y-OS) 69,9 % (95% CI 0,62-0,78). Pětileté OS od 1. relapsu (OS-2) bylo v rameni ASCT- 58,1 % a ASCT+ 77,1 % ($p = 0,04$; HR = 0,68).

Závěr: Provedení ASCT u nemocných s časným selháním léčby významně prodlužuje přežití. Výsledky nicméně mohou být ovlivněny selekčním bias: úspěšností indukční léčby, indikací udržovací imunoterapie a odpovědí na salvage terapii.

Podpořeno grantem AZV ČR 16-31092A.

054

VÝZNAM VYSOKODÁVKOVANÉ TERAPIE S TRANSPLANTACÍ KRVETVORNÝCH BUNĚK (ASCT) V PRVNÍM RELAPSU FOLIKULÁRNÍHO LYMFOMU (FL)

Trněný M.¹, Janíková A.², Belada D.³, Móciková H.⁴, Procházka V.⁵, Pirnos J.⁶, Baršová L.⁷, Ďuraš J.⁸, Kopečková K.⁹, Kessler P.¹⁰, Pukyová J.¹¹, Steinerová K.¹², Benešová K.¹, Pytlík R.¹, Blahovcová P.¹, Campř V.⁹ za Kooperativní lymfomovou skupinu (CLSG)

¹I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN, Praha

²I. interní hemato-onkologická klinika LF MU a FN, Brno

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Klinika hematologie 3. LF UK a FNKV, Praha

⁵Hemato-onkologická klinika a LF UP, Olomouc

⁶Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁷Onkologické oddělení, Nemocnice Liberec

⁸Klinika hematoonkologie LF OU a FN, Ostrava

⁹Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹⁰Hematologické oddělení, Nemocnice Pelhřimov

¹¹Onkologické oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

¹²Hemato-onkologické oddělení LF UK a FN, Plzeň

¹³Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Přežití nemocných s FL se v posledních 15 letech výrazně zlepšilo, zejména zavedením rituximabu do terapie 1. linie. Nicméně stále dochází u většiny nemocných k relapsu.

Cíl: Zhodnotit význam ASCT v léčbě relapsu FL.

Metoda: Analýza je součástí projektu NiHiL CLSG (GovTrial No NCT03199066). Bylo analyzováno 75 nemocných s FL grade 1–3a léčených primoléčbou rituximabem a chemoterapií, s ASCT pro relaps/progresi v letech 2002–2017. Po vyřazení nemocných s histologickou transformací (n = 12) byla provedena párová analýza s nemocnými shodujícími se v době do 1. relapsu, udržovací terapii (RM) v 1. relapsu a věku. Pro statistickou analýzu byly použity Mann-Whitney U, Pearsonův χ^2 a log-rank test.

Výsledky: Věkový medián skupiny ASCT (n = 75) byl 56 let (27–70), medián doby do relapsu 1,6 roku (0,1–9,4). S mediánem sledování 5 let byl medián PFS (mPFS) 2,4 roku, medián OS (mOS) nebyl dosažen, PFS a OS v 6 letech bylo 33,7 % a 77,0 %. OS s transformací bylo signifikantně horší s mOS 2,5 roku, v 6 letech nebyl naživu nikdo proti 6letému OS 91,3 % bez transformace a 83 % bez verifikace (p < 0,0001, HR = 14,9). Křivky OS bez verifikace a s verifikací bez transformace se překrývaly, analýza obou skupin (n = 63) byla společná. Párová kontrola se nelišila: věk 53 vs. 54 let, v obou

relaps do 24 měsíců 58,7 %, RM 47,6 % vs. 49,2 %. OS bylo lepší u ASCT (HR = 0,30; p = 0,0072), v 5 letech 88,7 % vs. 61,5 %. Významný rozdíl zůstal při analýze podskupin (v obou n = 37) s relapsem do 24 měsíců (HR = 0,32, p = 0,026) s OS v 5 letech 84,3 % proti 56,5 %. V podskupinách s pozdním relapsem (n = 26) rozdíl OS v 5 letech nebyl přes numerickou rozdílnost 94,4 % (ASCT) vs. 66,2 % (kontrola) a HR 0,18 statisticky významný (p = 0,074).

Závěr: Provedená analýza demonstrovala přínos ASCT u nemocných v 1. relapsu/progresi FL bez známek histologické transformace.

055

TONICKÁ SIGNALIZACE B-BUNĚČNÉHO RECEPTORU U DIFUZNÍHO VELKOBUNĚČNÉHO B LYMFOMU

Havráněk O.^{1,5}, Xu J.¹, Köhrer S.², Wang Z.¹, Becker L.¹, Comer J. M.¹, Henderson J.¹, Ma W.¹, Man Chun Ma J.¹, Westin J. R.¹, Ghosh D.¹, Shinnars N.¹, Sun L.¹, Yi A. F.¹, Karri A. R.¹, Burger J. A.², Zal T.³, Davis R. E.^{1,4}

¹Department of Lymphoma and Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

²Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

³Department of Immunology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

⁴Department of Translational Molecular Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

⁵BIOCEV a I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Cíle: Inhibice signalizace z B-buněčného receptoru ibrutinibem (BTK inhibitor) je účinná u většiny lymfomů z B-lymfocytů včetně ABC („activated B-cell“) podtypu difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), avšak neúčinná u GCB („germinal center B-cell“) DLBCL podtypu. Cílem studie bylo zjistit, zda je B-buněčný receptor u GCB-DLBCL také aktivní a jakým způsobem signalizuje.

Metody: CRISPR/Cas9 systém byl využit k delecí genů a k cílené modifikaci genů pomocí vložení či změny genetické informace. Aktivita AKT kinázy byla měřena průtokovou cytometrií s využitím biosenzoru na FRET principu. K popisu povrchové distribuce B-buněčného receptoru bylo použito zobrazení CD79A-GFP fúzního proteinu vysokorozlišující mikroskopií.

Výsledky: Eliminace B-buněčného receptoru u GCB-DLBCL buněčných linií měla variabilní efekt od kompletní zástavy proliferace spojené s apoptózou k pouze mírnému zpomalení růstu. Výměna hypervariabilní

oblasti B-buněčného receptoru neměla žádný vliv na růst GCB-DLBCL linií, což odpovídá na antigenu nezávislé tonické signalizaci. Kritickou roli při přenosu tohoto signálu má tyrosin 188 v koreceptorové molekule CD79A, jehož cílená mutace na nefosforylovatelný fenylalanin byla stejně toxická jako kompletní eliminace B-buněčného receptoru. Výměna hypervariabilní oblasti B-buněčného receptoru byla naopak toxická u ABCDLBCL linií (antigenem stimulovaná chronicky aktivní signalizace) bez prokázané toxicity CD79A Y188F mutace. Povrchová distribuce komplexu B-buněčného receptoru odrážela typy jeho signalizace: v klastrech u ABC-DLBCL a difuzně u GCB-DLBCL. Potvrdili jsme, že tonický signál B-buněčného receptoru u GCB-DLBCL přenáší SYK a CD19 k výhradní aktivaci PI3K/AKT dráhy. Variabilita závislosti na B-buněčném receptoru u GCB-DLBCL linií korelovala s mírou kontribuce tonické signalizace do celkové AKT aktivity (na které byly všechny buněčné linie zcela závislé) a tato míra byla dána povrchovou denzitou B-buněčného receptoru.

Závěr: B-buněčný receptor signalizuje u GCB-DLBCL ve formě na antigenu nezávislé tonické signalizace aktivující v různé míře PI3K/AKT signální dráhu, což naznačuje, že inhibice tonické signalizace z B-buněčného receptoru bude účinná jen u části GCB-DLBCL nádorů s její vysokou aktivitou.

LITERATURA

Havranek, et al. Blood 2017; 130(8): 995–1006.

056

EXPRESSION OF CD31/PECAM-1 INFLUENCES ENGRAFTMENT, GROWTH AND SPREAD OF MANTLE CELL LYMPHOMA CELLS AND POSITIVELY CORRELATES WITH THE EXTENT OF EXTRAMEDULLARY INVOLVEMENT

Vockova P.^{1,2#}, Molinsky J.^{1,2#}, Klanova M.^{1,2}, Tuskova D.^{1,2}, Daumova L.¹, Karban J.², Spacek M.², Trnety M.², Klenner P.^{1,2}

[#]equal authors

¹Institute of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine Charles University, Prague

²1st Department of Medicine, First Faculty of Medicine Charles University and General Hospital, Prague

Purpose: To study a role of CD31/PECAM-1 in biological behavior of mantle cell lymphoma (MCL).

Methods: Clones with up- or down-regulation of CD31/PECAM-1 were derived from MCL cell lines using BpUNO1-hPECAM1 transfection system and Human GIPZ lentiviral shRNA particles, respectively. *In vitro* proliferation was assessed using WST-8-based Cell Proliferation Assay. Clones with manipulated CD31 expression and corresponding MCL cell lines were intravenously (i.v.) or subcutaneously (s.c.) injected into immunodeficient (NOD scid gamma) mice. Survival, tissue infiltration (immunohistochemistry), and subcutaneous tumor growth was analyzed. The level of CD31 expression (MFI = mean fluorescence intensity) was analyzed in primary samples (peripheral blood, bone marrow, pleural effusion) obtained from newly diagnosed MCL patients using flow cytometry.

Results: *In vitro* proliferation rates of all the derived clones were not significantly different compared to the original cell lines. *In vivo*, however, we observed marked differences in the engraftment and growth. Subcutaneous xenotransplantation of clones with up-regulated CD31 resulted in accelerated tumor growth compared to controls (JEKO1: 3.4 ± 0.2 g versus 2.2 ± 0.2 g, $p = 0.0027$; MINO: 5.6 ± 0.7 g versus 2.9 ± 0.7 g, $p = 0.0158$). Intravenous xenotransplantation of clones with upregulated CD31 resulted in shorter median survival compared to controls (JEKO1: 29.5 and 41.5 days, $p = 0.0006$; MINO: 32 and 44.5 days, $p = 0.003$). Moreover, mice xenografted with CD31-overexpressing cells exhibited significantly increased frequency of infiltration of extranodal/extramedullary (E/E) tissues compared to mice xenografted with controls (MINO: 62.5% versus 12.5%, respectively; JEKO-1 83.3% versus 0%, respectively). The expression of CD31 on MCL cells obtained from the bone marrow was significantly higher in patients with E/E involvement compared to patients without E/E involvement (median MFI 945 versus 618, $p = 0.0125$).

Conclusions: Using murine models of MCL, we showed that the expression of CD31 influences engraftment, growth and spread of MCL cells *in vivo*, which corresponds to higher CD31 expression in patients with E/E involvement.

Financial support AZV 17-28980A, GA-UK 250421, UNCE/MED/016, PROGRES Q26/LF1, PROGRES Q28/LF1, SVV 260 265/2016.

057

UDRŽOVACÍ LÉČBA RITUXIMABEM U NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÝCH PACIENTŮ S LYMFOMEM Z BUNĚK PLÁŠŤOVÉ ZÓNY – POPULAČNÍ ANALÝZA PACIENTŮ KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÉ SKUPINY ČESKÉ REPUBLIKY

Obr A.¹, Procházka V.¹, Papajík T.¹, Kleiner P. Jr.², Janíková A.³, Šálek D.³, Belada D.⁴, Pytlík R.⁵, Sýkorová A.⁴, Móciková H.⁶, Šimkovič M.⁴, Campr V.⁷, Dlouhá J.⁸, Fürst T.⁹, Trněný M.²

¹Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

²I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika FN, Brno

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

⁵Oddělení buněčné terapie, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁶Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁷Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁸Datacentrum I. interní kliniky LF UK a VFN, Praha

⁹Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky PŘF UP, Olomouc

Cíle: Analýza vlivu udržovací terapie rituximabem na přežití pacientů s MCL (1). Identifikace prediktorů selhání udržovací terapie rituximabem (2).

Metody: Studie pacientů z registru NiHiL české Kooperativní lymfomové skupiny s novou diagnózou MCL, kteří po indukční imunochemoterapii dosáhli kompletní (CR) anebo částečnou remisi (PR) a následně dostávali udržovací terapii rituximabem (MR). Délka přežití byla počítána od času diagnózy a od data vyhodnocení léčebné odpovědi.

Výsledky: Celkově 495 pacientů splnilo kritéria zařazení do hodnocení. V mediánu sledování 4,4 roku 256 (51,7 %) pacientů zprogredovalo anebo zrelabovalo a 169 (34,1 %) zemřelo. Pětileté celkové přežití (5-y OS) dosáhlo 65,3 % (95% CI 0,51–0,80) a pětileté přežití bez progresu lymfomu (5-yPFS) 44,1 % (95% CI 0,28–0,61) pacientů. MR po první linii léčby významně prodloužila přežití pacientů ve srovnání s pacienty bez MR (5-y OS 73,1 % vs. 57,5 % a 5-y PFS 53,0 % vs. 35,2 %, u obou $p < 0,001$). Padesát šest pacientů s MR zrelabovalo, zprogredovalo anebo zemřelo do 24 měsíců od první MR. Vyšší β_2 -mikroglobulin ($p = 0,003$), B-symptomy ($p = 0,0024$), ECOG > 0 ($p = 0,0033$), věk ($p = 0,014$) a MIPI ($p < 0,001$) souvisely se selháním MR. Pacienti, kteří nedosáhli CR po indukci, měli dvojnásobně vyšší riziko selhání MR (HR = 2,23; $p < 0,001$). Provedení autologní

transplantace krvetvorných buněk snížilo riziko selhání MR o 69 % (HR = 0,31; $p < 0,001$).

Prognostický index MIPI a hodnota β_2 -mikroglobulinu byly identifikovány jako nezávislé prediktory selhání MR (OR = 1,9; $p = 0,02$ a OR = 2,9; $p = 0,03$). Pacienti, kteří zrelabovali anebo zprogredovali na MR, měli významně kratší OS od doby diagnózy: dvouleté OS dosáhlo 70,3 % nemocných se selháním MR ve srovnání s 91,7 % nemocných s MR (HR = 15,0; $p < 0,001$).

Závěry: Udržovací imunoterapie významně prodlužuje přežití nemocných s MCL, naopak její selhání je extrémně nepříznivá událost spojená s vysokou pravděpodobností úmrtí. Nemocní s vysokým rizikem selhání MR jsou kandidáti inovativních léčebných postupů.

Podpořeno granty IGA_LF_2018_004 a AZV 16-31092A.

058

LÉČEBNÉ VÝSLEDKY PACIENTŮ S RELABOVANÝM ČI REFRAKTERNÍM (R/R) DIFUZNÍM VELKOBUNĚČNÝM B-LYMFOMEM (DLBCL) NEINDIKOVANÝM K AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACI

Pytlík R.^{1,2}, Polgárová K.¹, Janíková A.³, Belada D.⁴, Procházka V.⁵, Móciková H.⁶, Šálek D.³, Šimkovič M.⁴, Papajík T.⁵, Otáhal P.², Blahovcová P.¹, Benešová K.¹, Trněný M.¹

¹I. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno-Bohunice

⁴IV. interní klinika – hematologie LF UK a FN, Hradec Králové

⁵Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

⁶Interní hematologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Cíle: Popsat léčebné výsledky pacientů s R/R DLBCL nevhodnými k provedení ASCT.

Metody: Zahrnuti byli nemocní léčení v centrech KLS režimem R-CHOP či R-MiniCHOP v letech 2006–2016. R/R pacienti byli primárně progredující (≤ 3 měsíce od ukončení primoterapie), s časným (3–12 měsíců) či pozdním relapsem (> 12 měsíců). Záchrané režimy (salvage) byly rozděleny na intenzivní (≥ 3 cytostatika vč. vysokodávkovaného dexamethasonu) a paliativní, část pacientů dostala pouze podpůrnou léčbu (BSC). Kategorická data byla srovnána pomocí χ^2 -testu, kontinuální Mannovým-Whitneyovým U testem. Křivky

přežití byly konstruovány dle Kaplan-Meiera a srovnány log-rank testem.

Výsledky: Z celkového počtu 423 identifikovaných pacientů s R/R DLBCL nebylo transplantačně léčeno 343 (81 %). Věkový medián byl 70 let (32–91), 48 % byli muži, 65 % mělo sekundární IPI (sIPI) 3 až 5, 33 % bylo primárně progredujících, 29 % mělo časný, 38 % pozdní relaps, 49 % nemocných dostalo intenzivní, 47,5 % paliativní salvage a 3,5 % BSC. Šedesát čtyři procent nemocných dostalo rituximab. Mediány celkového přežití (OS) byl 8,6 měsíce, PFS 7,1 měsíce. Prognosticky signifikantní byl typ progresse (OS primárně refrakterní vs. časný vs. pozdní relaps 5,3 vs. 8,6 vs. 16,9 měsíce, $p = 0,0005$ PFS 4,6 vs. 6,2 vs. 12,1 měsíce, $p = 0,0015$, nikoli však

věková skupina (≤ 60 , 61–70 a > 70 let). Po vyloučení nemocných, kteří obdrželi pouze BSC, nebyly rozdíly v OS a PFS mezi intenzivní a paliativní salvage. Rituximab zlepšoval PFS a OS u časných a pozdních relapsů, nikoli u primárně refrakterních pacientů.

Závěr: Osmdesát jedna procent pacientů s R/R DLBCL z registru KLS nebylo léčeno transplantací. Jejich prognóza nebyla závislá na věkové skupině a byla lepší u pacientů s časným a pozdním relapsem oproti primární progresi. Pacienti s prvními dvěma typy selhání léčby měli lepší prognózu po podání rituximabu, nikoli však při intenzifikaci záchranné léčby.

Podpořeno granty AZV ČR 16-31092A a AZV ČR 15-34498A.

AKUTNÍ LEUKEMIE

059

ČASNÁ ODPOVĚĚ NA LÉČBU A JEJÍ PROGNOSTICKÝ VÝZNAM V SOUČASNÝCH LÉČEBNÝCH PROTOKOLECH U DĚTÍ S AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKEMIÍ V ČESKÉ REPUBLICE

Starý J., Janotová I., Hrušák O., Štěrba J., Pospíšilová D., Blažek B., Hak J., Procházková D., Votava T., Timr P., Sedláček P., Šrámková L., Mejstříková E., Vášková M., Zuna J., Žaliová Kubričanová M., Rezková Řezníčková L., Froňková E., Trka J.

Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha
Pracovní skupina pro dětskou hematologii České republiky

Cíle: Individualizovaná léčba dle výše minimální reziduální nemoci (MRN) měřené v prvních 3 měsících léčby zlepšuje prognózu dětí s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) identifikací pacientů, jejichž onemocnění je vyléčitelné méně intenzivní terapií, a těch, kteří naopak vyžadují intenzivnější léčbu jako prevenci relapsu. Cílem analýzy bylo vyhodnotit 10letou zkušenost s tímto léčebným přístupem.

Metody: V období 1. 11. 2007 až 31. 12. 2016 bylo v České republice diagnostikováno 606 dětí a dospívajících ve věku 1–18 let léčených protokoly, ve kterých byla léčba stratifikována dle časné léčebné odpovědi hodnocené v krvi po 8 dnech prednisonové předfáze, průtokovou cytometrií v kostní dřeni 15. den léčby a PCR detekcí přestaveb imunoreceptorových genů (Ig/TCR) po skončení indukce (d33, TP1) a časné postindukční léčby (týden 12, TP2).

Výsledky: Sedmnáct dětí (3 %) zemřelo časnou smrtí před týdnem 12 terapie. Přestavby pro detekci MRN byly nalezeny u 563 dětí (96 %). Medián sledování byl 5,5 roku. Z 500 dětí s BCP-ALL prodělalo k 31. 3. 2018 relaps 36 (7,2 %), z 63 dětí s T-ALL šest (9,5 %). Leukemie z B prekurzorů (BCP) a T-ALL se lišily časnou odpovědí na léčbu. MRN po skončení indukce byla negativní u 53 % dětí s BCP-ALL vs. 13 % T-ALL. 101 (18 %) dětí mělo suboptimální odpověď na indukční léčbu s MRN TP1 $\geq 10^{-3}$ (14 % BCP, 49 % T-ALL) s EFS 75,1 % a OS 85,1 %, signifikantně horším než u dětí s MRN nižší (EFS 91,4 % / OS 98,5 %). Sedmnáct dětí (3 %) mělo chemorezistentní nemoc s MRN TP2 $\geq 10^{-3}$ a EFS 66,4 % / OS 79,4 %, 15 z nich podstoupilo transplantaci krvetvorných buněk (HSCT) v první remisi.

Závěr: Léčbou stratifikovanou dle výše MRN se podařilo v souboru více než 500 dětí diagnostikovaných v průběhu 10 let snížit výskyt relapsu pod 10 %. Indukční léčba rychleji eradikovala MRN u BCP-ALL než u T-ALL, výsledky léčby se ale u obou imunofenotypů nelišily. HSCT významně zlepšila šanci na vyléčení dětí s chemorezistentní leukemií. Pacienti s MRN $\geq 10^{-3}$ po skončení indukce obdrží v nové léčebné studii intenzivnější léčbu.

060

DESET LET LÉČBY AKUTNÍ LYMFOLASTICKÉ LEUKEMIE DOSPĚLÝCH PODLE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI V ČESKÉ REPUBLICE

Folber F.¹, Šálek C.², Horáček J. M.³, Szotkowski T.⁴, Mayer J.¹, Doubek M.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³IV. interní hematologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

⁴Hemato-onkologická klinika LF UP a FN, Olomouc

Cíle: Dospělí pacienti s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL) jsou v centrech CELL léčeni podle společného intenzivního protokolu. Pacienti s rizikovými faktory jsou směřováni k alogenní transplantaci (aloSCT). Minimální reziduální nemoc (MRD) je monitorována pomocí PCR. Cílem této analýzy bylo zjistit míru vlivu MRD na přežití.

Metody: Do této retrospektivní analýzy byli zařazeni všichni pacienti diagnostikovaní v letech 2006–2017 a léčení protokolem „ALL CELL junior“. Hodnotili jsme deskriptivní statistiky, míru remise, transplantace a přežití. Ve skupině Ph- B-ALL i s detailnějším pohledem na MRD.

Výsledky: V letech 2006–2017 jsme intenzivně léčili 218 pacientů s ALL. Ve skupině Ph- byl medián věku při diagnóze 35 let, B-ALL tvořila 76 %. Kompletní hematologické remise (CR) bylo dosaženo v 95 %, kompletní molekulární remise (CMR) v 82 %, aloSCT podstoupilo 41 % nemocných. Pětileté celkové přežití (OS) dosáhlo 54 %. Ve skupině Ph+ byl medián věku 45 let, CR dosáhlo 95 %, CMR 76 %, aloSCT podstoupilo 75 % nemocných, pětileté OS dosáhlo 65 %. V obou skupinách jsme nezjistili žádný vliv klasických rizikových faktorů. Statisticky významný zůstal pouze vliv MRD a aloSCT, přičemž

největší benefit aloSCT byl u pacientů s pozitivní MRD. V homogenní podskupině Ph- B-ALL (114 pacientů) dosáhlo CMR až 86 % nemocných, tato hodnota ovšem narůstala postupně s probíhající léčbou. Pacienti, kteří dosáhli CMR časné (po 1. nebo 2. fázi indukce), přežívali výrazně déle a nijak neprofitovali z provedení aloSCT, na rozdíl od těch s pozdější CMR. Tento kinetický model vývoje MRD rozliší nemocné s nízkým a vysokým rizikem relapsu (a tedy i odlišnou potřebou aloSCT) lépe a komplexněji než pouhá hodnota MRD v některém z časových bodů.

Závěr: Tato analýza intenzivně léčených pacientů s ALL ukázala vysoké procento dosažených CR a CMR. Nejzásadnějším prognostickým faktorem je MRD, jejíž kinetika má také nezanedbatelný vliv.

Podpořila Česká leukemická společnost – pro život (CELL).

061

CHARAKTERISTIKA A VÝSLEDKY LÉČBY NEMOCNÝCH S AML > 60 LET – DATA Z ČESKÉ DATABÁZE DATOOL

Semerád L.¹, Šustková Z.¹, Procházková J.¹, Cetkovský P.², Kořístek Z.⁶, Novák J.⁴, Szotkowski T.⁵, Vydra J.², Žák P.³, Mayer J.¹, Ráčil Z.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika FN, Brno

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové

⁴Interní hematologická klinika FNKV, Praha

⁵Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc

⁶Klinika hematoonkologie FN, Ostrava

Cíle: Deskripce klinických a genetických charakteristik a terapeutických výsledků u pacientů s AML starších 60 let v České republice.

Metody: Analýza pacientů starších 60 let, kteří byli zařazeni do databáze DATOOL v šesti hematologických centrech v ČR od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2017.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo do databáze DATOOL zařazeno celkem 2171 pacientů s AML starších 18 let, z toho 1332 (61,4 %) pacientů ve věku nad 60 let. U 263 (19,7 %) těchto pacientů bylo onemocnění sekundární, v 221 (16,6 %) případech předcházela AML diagnóza MDS. Therapy related AML byla zjištěna u 107 (8 %) pacientů. Cytogenetické vyšetření bylo vstupně provedeno u 889/1332 (66,7 %) pacientů. Normální karyotyp mělo 378/889 (42,5 %) nemocných. U 250/889 (28,1 %) byly přítomné prognosticky nepříznivé změny, nejčastěji zastoupený komplexní karyotyp u 155/250

(62 %) pacientů, z dalších del5 v 36/250 (14,4 %), resp. del7 v 14/250 (5 %) a monozomie 7 v 29/250 (11,6 %) případech. Pouze 17 (1,9 %) pacientů mělo příznivý cytogenetický nálezn. Údaje o léčbě jsou k dispozici u 1212/1332 (90,9 %) pacientů. Kurativně léčeno bylo 427 (35,2 %), z toho 260 (60,9 %) pacientů ve věku 61–65 let. Z kurativně léčených podstoupilo 65/427 (15,2 %) alogenní transplantaci krvetvorné tkáně. Medián přežití kurativně léčených nemocných byl 8,6 měsíců, kdy nejčastější příčinou úmrtí byla progres choroby u 145 (55,8 %) případů, u 70 (26,9 %) komplikace léčby. Paliativní léčbu podstoupilo 488/1221 (40,3 %) pacientů. Ve skupině nad 65 let pak bylo toto procento významně vyšší (84,4 %). Medián přežití paliativně léčených byl 3,27 měsíců. Symptomaticky léčených bylo 297/1212 (24,5 %) pacientů a ve skupině starších 70 let pak 76,8 %. Medián přežití činil 0,9 měsíců.

Závěr: Analýza reálných dat z klinické praxe v ČR prokázala, že významné procento starších AML pacientů spadá do cytogeneticky nepříznivé prognostické skupiny. Kurativně léčení jsou ve většině případů pacienti mladší 65 let. I přes komplikace umožňuje kurativní léčba jako jediný přístup dlouhodobější přežití. Pacienti léčení paliativně či symptomaticky mají velmi nepříznivou prognózu.

Práce podpořena grantem MUNI/A/0968/2017.

062

CHARAKTERISTIKA A VÝSLEDKY LÉČBY MLADŠÍCH NEMOCNÝCH S AML POD 60 LET – DATA Z ČESKÉ DATABÁZE DATOOL

Šustková Z.¹, Semerád L.¹, Procházková J.¹, Cetkovský P.², Kořístek Z.⁶, Novák J.⁴, Szotkowski T.⁵, Vydra J.², Žák P.³, Mayer J.¹, Ráčil Z.¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika FN, Brno

²Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

³IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové

⁴Interní hematologická klinika FNKV, Praha

⁵Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc

⁶Klinika hematoonkologie FN, Ostrava

Cíle: Popis klinických a genetických charakteristik a analýza výsledků léčby nemocných s AML pod 60 let v České republice.

Metody: Analýza reálných dat 839 nemocných s AML mladších 60 let diagnostikovaných v šesti českých hematologických centrech, kteří byli zařazeni do databáze CELL DATOOL v období 1. 1. 2007 až 31. 12. 2017.

Výsledky: Ve sledovaném období bylo do databáze zařazeno celkem 2171 nemocných starších 18 let z toho 839 (38,6 %) bylo mladších 60 let. Zastoupení žen a mužů ve sledované věkové kategorii je rovnoměrné (421 vs. 418), 771 (92,3 %) nemocných mělo v době diagnózy ECOG ≤ 2 . Hyperleukocytóza v době diagnózy byla prokázána u 95 (11,3 %), extramedulární postižení v době diagnózy u 99 (11,8 %) pacientů. Sekundární typ AML mělo 90 (10,7 %), therapy-related AML 71 (8,5 %) nemocných. Normální karyotyp v době diagnózy byl prokázán u 350 (41,7 %), komplexní karyotyp u 99 (11,8 %) nemocných. Jiný než komplexní karyotyp byl prokázán u 259 (30,9 %) nemocných, u 131 (15,6 %) není vstupní karyotyp znám. Mutace genu *NPM1* byla zjištěna u 28,5 % nemocných, mutace *FLT3-ITD* u 21,2 % nemocných. Distribuce rizika podle ELN (European Leukemia Net) 2010 byla: 21,2 % nízké, 21,2 % střední I, 21,1 % střední II, 18,0 % vysoké riziko, u 18,5 % nemocných nebylo ELN 2010 riziko možné stanovit. Intenzivní léčebný přístup byl zahájen u 781 (93,1 %) nemocných, z nichž 734 (94,0 %) byla podána indukční chemoterapie. Celková remise po indukční fázi léčby byla dosažena u 543 (74,0 %) pacientů. Alogenní transplantace v první remisi byla provedena u 250 (29,8 %), v době relapsu u 75 (8,9 %) pacientů. Dvouletého přežití dosahuje 79,4 % nemocných nízkého rizika, 41,3 % středního I, 47,7 % středního II a 30,4 % vysokého rizika dle ELN 2010. Medián celkového přežití mladších nemocných je 24,9 měsíců.

Závěr: Databáze DATOOL představuje největší soubor nemocných s AML v České republice. Poskytuje tak reálnou klinickou a genetickou charakteristiku nemocných s AML. I přes intenzivní léčbu přežívání mladších nemocných s AML zejména ve středním a vysokém riziku není uspokojivé.

Podpořeno grantem MUNI/A/0968/2017.

063

PERZISTENCE MUTACÍ V GENECH ASOCIOVANÝCH S KLONÁLNÍ HEMATOPOÉZOU V REMISI ONEMOCNĚNÍ ZHORŠUJE CELKOVÉ PŘEŽITÍ PACIENTŮ S AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ (AML)

Folta A.¹, Ježíšková I.¹, Ďuríníková A.^{1,2}, Čulen M.^{1,2,3}, Kosařová Z.², Tom N.³, Hlubinková T.², Cetkovský P.⁴, Jindra P.⁵, Szotkowski T.⁶, Žák P.⁷, Mayer J.^{1,2,3}, Ráčil Z.^{1,2,3}

¹Interní hematologická a onkologická klinika FN, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

⁴Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁵Hematologicko-onkologické oddělení FN, Plzeň

⁶Hemato-onkologická klinika FN, Olomouc

⁷IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové

Cíle: Identifikovat AML-asociované geny, jejichž mutace nejčastěji perzistují v remisi onemocnění, a definovat vliv perzistujících mutací na celkové přežití pacientů s AML.

Metody: Analyzovány byly párové vzorky periferních krví z doby diagnózy a remise onemocnění po indukční chemoterapii u celkem 114 *de novo* AML pacientů s kurativním přístupem léčby. Pomocí NGS panelu ClearSeq AML (Agilent Technologies) bylo vyšetřeno 19 AML-asociovaných genů. NGS knihovny byly sekvenovány na přístrojích MiSeq a NextSeq (Illumina). Jako pozitivní byly hodnoceny aberace s frekvencí variantní alely $\geq 2,0$ %. Celkové přežití (OS) a přežití bez události (EFS) bylo hodnoceno pomocí log-rank testu.

Výsledky: V testovaném souboru 114 AML pacientů bylo v době diagnózy identifikováno celkem 272 mutací v 17 různých genech. Perzistence mutací v době remise byla detekována u 38/114 (33,3 %) testovaných pacientů. Nejčastěji v remisi perzistovaly mutace v genech DNMT3A (u 24/38 pacientů s mutací při diagnóze, 63,2 %), TET2 (u 4/12 pacientů, 33,3 %) a IDH2 (u 5/19 pacientů, 26,3 %), tedy v genech, které jsou asociovány s klonální hematopoézou. V době remise nebyly detekovány mutace v genech *NPM1*, *NRAS*, *CEBPA*, *IDH1* nebo *FLT3-ITD*. Srovnání pacientů, u nichž mutace v remisi perzistují ($n = 38$), s pacienty, u kterých mutace v remisi neperzistují ($n = 76$), ukázalo, že pacienti s perzistujícími mutacemi mají signifikantně kratší OS a EFS (medián OS 16 měsíců vs. nedosaženo, $p = 0,001$; medián EFS 9 měsíců vs. nedosaženo, $p = 0,0007$).

Závěr: U více než třetiny AML pacientů lze v době remise onemocnění identifikovat perzistenci muta-

cí v genech asociovaných s klonální hematopoézou. Perzistence těchto mutací v remisi onemocnění vede k signifikantně kratšímu celkovému přežití a může tak být považována za potenciální marker horší prognózy.

Podpořeno z programového projektu MZ ČR 15-25809A, projektu MŠMT (MUNI/A/0968/2017) a projektu MZ ČR RVO (FNBr 65269705).

064

EXPRESSE GENU WT1 V PERIFERNÍ KRVÍ PŘI DIAGNÓZE A V ČASNÉ FÁZI KONSOLIDAČNÍ LÉČBY KORELUJE S PŘEŽITÍM PACIENTŮ S AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ STŘEDNÍHO A VYSOKÉHO RIZIKA

Šálek C., Vydra J., Válková V., Polák J., Remešová H., Březinová J., Pecherková P., Cetkovský P.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Cíle: Zhodnotit prognostický význam exprese genu WT1 při diagnóze a jejího poklesu v časných fázích intenzivní léčby pacientů s AML středního a vysokého cytogenetického rizika.

Metody: Analyzováno bylo 106 konsekutivních pacientů s AML středního a vysokého rizika, kteří měli expresi WT1 při diagnóze > 500 kopií/10⁴ ABL a kteří dosáhli remise po 1 až 2 cyklech indukční léčby. Expres WT1 byla měřena v periferní krvi standardizovanou metodikou dle ELN. Zvýšená exprese byla definována jako > 50 kopií/10⁴ ABL. Medián doby sledování byl 30 měsíců.

Výsledky: Při diagnóze mělo středně zvýšenou expresi (IE; 500-4999 kopií WT1) 42 (40 %) pacientů, vysokou expresi (HE; ≥ 5000 kopií WT1) 64 (60 %) pacientů. Pacienti s vysokou expresí měli signifikantně vyšší počet leukocytů v periferní krvi (medián 18 vs. 4 × 10⁹/l, p < 0,001) a byli častěji nositeli mutací NPM1 (42 % vs. 14 %, p = 0,002) a FLT3-ITD (28 % vs. 7 %, p < 0,001). OS ve 3 letech ve skupině IE a HE bylo 68 % vs. 50 % (p = 0,04), EFS 46 % vs. 31 % (p = 0,04). Pacienti se zvýšenou a normální expresí WT1 po dvou cyklech chemoterapie měli OS ve 3 letech 65 % vs. 44 % (p = 0,02); EFS 43 % vs. 25 % (p = 0,03). Prognostický význam exprese WT1 po dvou cyklech léčby zůstal zachován i ve skupině pacientů léčených pouze chemoterapií bez HSCT v první linii léčby (OS 70 % vs. 36 %, p = 0,02; EFS 35 % vs. 0 %, p = 0,03). Signifikantními prognostickými faktory pro EFS v multivariantsní analýze bylo dosažení molekulární remise (< 50 kopií WT1) kdykoliv v průběhu léčby (HR

= 0,47, p = 0,04) a zvýšená exprese WT1 po 2 cyklech chemoterapie (HR = 2,0, p = 0,03).

Závěr: Přetrvávající zvýšená exprese WT1 po 2 cyklech chemoterapie je negativním prognostickým znakem u remisních pacientů s AML středního a vysokého rizika. Tyto osoby mohou profitovat z intenzivnějších transplantačních přístupů.

065

Ph-LIKE GENOVÉ ABERACE U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S Ph-NEGATIVNÍ ALL V ČESKÉ REPUBLICE

Vrzalová Z.^{1,2}, Jelínková H.², Hrabovský Š.², Folber F.², Šálek C.³, Horáček J. M.⁴, Kubričanová Žaliová M.⁵, Štika J.¹, Sláviková M.^{1,2}, Kantorová B.^{1,2}, Mayer J.^{1,2}, Pospíšilová Š.^{1,2}, Doubek M.^{1,2}

¹Středoevropský technologický institut (CEITEC) MU, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

³Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴IV. interní hematologická klinika FN, Hradec Králové; KVVLVH, FVZ UO, Hradec Králové

⁵Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Východiska: Ph-like akutní lymfoblastická leukemie (Ph-like ALL) je vysoce riziková podskupina B-prekurzorových ALL, která je diagnostikována u cca 20 % dospělých ALL pacientů. Ph-like ALL se vyznačuje nepříznivou prognózou pacientů a krátkou dobou přežití. Genové aberace detekované u těchto pacientů mají vliv zejména na poruchy signálních drah JAK/STAT, Ras, Ikaros a ABL. Cílem této studie bylo charakterizovat časté rizikové aberace asociované s Ph-like ALL u vybrané skupiny dospělých pacientů v České republice.

Metody: Molekulárně genetické vyšetření bylo provedeno u 73 dospělých pacientů s B-prekurzorovou ALL ze vzorků periferní krve nebo kostní dřeně na úrovni DNA a RNA. Mutační analýza byla zaměřena na „hot spot“ oblast JAK2 genu, průkaz fúzního genu P2RY8/CRLF2 a detekci delece IKZF1 genu, popř. dalších CNV. Současně byla u všech pacientů sledovaná hodnota minimální reziduální nemoci před prvním konsolidačním cyklem (11. týden). Genomová analýza byla provedena pomocí PCR, real-time PCR, Sangerova sekvenování, NGS a MLPA.

Výsledky: Vyšetřovaná kohorta pacientů byla zastoupena mladými dospělými (46,6 %; věk 15-39 let), dospělými (35,6 %; věk 40-59 let) a staršími osobami (17,8 %; věk 60-75 let). Genové aberace byly identifikovány u 35,6 % pacientů. Pětiletá doba OS pro pacienty

s genovými aberacemi a bez aberací představovala 12 % a 21 %. Fúzní gen *P2RY8/CRLF2* byl identifikován u 16,4 % pacientů a patogenní varianta p. (Arg683Ser) v *JAK2* genu u 1,6 % pacientů. Přibližně u třetiny pacientů byly také zjištěny CNV v různých genech, přičemž delece *IKZF1* genu se vyskytovaly nejčastěji (17,8 %). Dosažení MRD negativity u pacientů s Ph-like aberacemi bylo prognosticky příznivé pro dobu OS, ale ne signifikantně významné.

Závěr: Získané výsledky vedly k nastavení pilotního protokolu pro rutinní molekulárně genetickou diagnostiku u Ph-like dospělých pacientů.

Práce byla podpořena grantovými projekty TA ČR (TE02000058), CEITEC 2020 (LQ1601) a MZ ČR – RVO (FNBr, 6526970).

066

TRANSDIFERENCIACE B LYMFOLASTICKÝCH BLASTŮ DO MONOCYTÁRNÍ LINIE JE NEJČASTĚJI PŘÍTOMNA U PACIENTŮ S PŘESTAVBOU GENU *DUX4*

Mejstříková E.¹, Fišer K.¹, Nováková M.¹, Vákrmanová B.¹, Slámová L.¹, Musilová A.¹, Rejlová K.¹, Bruggemann M.², Ritgen M.², Winkowska L.¹, Vášková M.¹, Kalina T.¹, Trka J.¹, Starý J.¹, Hrušák O.¹, Kubričanová Žaliová M.¹

¹Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, CLIP, Praha

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

Úvod: Popsali jsme subtyp dětské B prekurzorové leukemie s unikátním biologickým chováním, a to přesmykem do monocytární linie během časně fáze léčby (swALL) (Slámová, et al. Leukemia 2014). V roce 2016 byla v rámci skupiny tzv. B others popsána u části pacientů translokace genu *DUX4* vedoucí k jeho zvýšené

expresi. Cílená anti-CD19 terapie (blinatumomab, CAR-T-lymfocyty) vede u části pacientů s BCP ALL k přesmyku do monocytární linie.

Cíle: 1. Jaké je genetické pozadí pacientů s transdiferenciací do monocytární linie? 2. Lze pomocí celogenomového sekvenování na RNA úrovni (RNAseq) identifikovat znaky odlišně exprimované při diagnóze swALL? 3. Lze pomocí RNAseq identifikovat nové znaky pro rozlišení transdiferencovaných monocytů od normálních monocytů?

Metody: Diagnostické vzorky BCP ALL (n = 173), AML (n = 5) a vzorky blastů ve fázi transdiferenciace (n = 10) byly hodnoceny pomocí RNAseq. Pomocí publikovaného souboru genů (Zhang, et al. Nat Genet 2016) jsme provedli zařazení vzorků do tzv. *DUX4* skupiny. Hodnotili jsme fenomén přesmyku pomocí kombinace znaků CD45-CD14-CD33-CD34-CD10-CD20-CD19 v diagnóze, v den 8 a 15 léčby. V případě identifikace shluku viabilních buněk exprimujících současně antigeny CD19 a CD14 jsme kategorizovali pacienta jako swALL. Dále jsme porovnávali expresi genů ve skupinách *DUX4* swALL a non-*DUX4* non-swALL, transdiferencované monocytoidy a zdravé monocyty.

Výsledky: Celkem u 65 BCP ALL jsme identifikovali swALL fenomén, z toho 40 pacientů bylo zařazeno do *DUX4* skupiny. U skupiny *DUX4* oproti non-*DUX4* non-swALL skupině jsme prokázali odlišně exprimované geny vhodné pro validaci na proteinové úrovni: *CD140a*, *CD371*, *CD231*, *CD73*, *CD99*, *CD57* a *CD20*. U monocytoidních blastů nacházíme odlišně exprimované následující geny: *CD140a*, *CD99*, *CD135*, *CD98*.

Závěr: BCP ALL s přestavbou genu *DUX4* má unikátní fenotyp s expresí antigenu CD2 a CD371 (CLL1), vysokou expresí CD34 a nízkou pozitivitou antigenu CD10 a CD20. U tohoto podtypu nacházíme často tendenci k přesmyku do monocytární linie.

Podpořeno NV18-03-00343, AZV 15-28525A.