

podporován výzkumným grantem firmy The Binding Site a grantem IGA MZ NT 12215/3.

### **2870. LÉČBA 14 PŘÍPADŮ CASTLEMANOVY NEMOCI**

**Adam Z., Pour L., Krejčí M., Sandecká V. (Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN, Brno)**

Castlemanova choroba je termín pro reaktivní lymfocytární a plazmocytární proliferaci, která se vyskytuje buď ve formě lokalizované, unicevrické, obvykle bez systémových příznaků, nebo ve formě generalizované, multicentrické, obvykle se systémovými příznaky. Vysoká koncentrace celkové bílkoviny, případně plazmocytární infiltrace odebrané lymfatické uzliny tyto pacienty často přivede na ambulanci pro mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. V posledních 25 letech jsme diagnostikovali, léčili a sledovali celkem 14 histologicky jednoznačně prokázaných případů Castlemanovy nemoci. Sedm pacientů mělo lokalizovanou formu nemoci. V pěti ze sedmi případů bylo patologické ložisko uloženo intrathorakálně či intraabdominálně a pouze u dvou bylo na povrchu těla. U žádného nemocného s unicevrickou formou nemoci nebyly přítomny klinické příznaky a u všech těchto osob vedla operační léčba k totálnímu odstranění nemoci. Naproti tomu u všech sedmi pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci se vyskytovaly febrilie nebo subfebrilie. Tři z těchto sedmi pacientů si stěžovali na výrazné a obtěžující noční pocení. Klinické projevy vaskulitidy, která byla příčinou cévní mozkové příhody, byly přítomny u 1 ze 7 pacientů. Osteosklerotické změny na skeletu jsme detekovali u jednoho nemocného, u něhož byla i retence tekutin,

pravděpodobně související s touto nemocí. Polyklonální zmnožení imunoglobulinů, dominantně imunoglobulinu typu IgG, bylo přítomno u pěti ze sedmi pacientů s multicentrickou formou. V jednom případě byla navíc přítomna kompletní molekula monoklonálního imunoglobulinu a v jednom případě byly zvýšené volné lehké řetězce kappa. Pro diagnostiku multicentrické formy nemoci bylo třeba u šesti ze sedmi pacientů více než jednoho odběru materiálu pro histologické vyšetření zvětšených lymfatických uzlin. Pro diagnostiku této nemoci se ukázalo přínosné provést operační odstranění a histologické vyšetření těch uzlin, které nejvíce akumulovaly fluorodeoxyglukózu při PET-CT vyšetření. Základem léčby byla v posledních letech monoklonální protilátka antiCD20 rituximab, anebo thalidomid či lenalidomid, případně jejich kombinace. Nejnovějším lékem pro tyto nemocné je protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (Sylvant), s ní však zatím vlastní zkušenosti nemáme. Z našich sedmi pacientů s multicentrickou formou bylo léčeno pět, jeden pacient léčbu odmítl a u jednoho nejsou známky aktivity nemoci natolik vyjádřené, že by vyžadovaly léčbu. Léčba obsahující rituximab docílila kompletní remise u dvou pacientů a léčba obsahující thalidomid a lenalidomid dovedla tři pacienty do kompletní remise nemoci. V jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu rituximabem a remisi navodil thalidomid a lenalidomid a v jednom z těchto případů nemoc nereagovala na iniciační léčbu thalidomidem a kompletní remise bylo dosaženo rituximabem. Zatím došlo k recidivě jen u jednoho pacienta s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci po ukončené léčbě a u něj probíhá léčba obsahující bortezomib po schválení revizním lékařem.

## **AKUTNÍ LEUKEMIE/CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE**

### **2885. TOWARDS ERADICATING STEM CELLS AND ACHIEVING CURE IN CML**

**Burchert A. (Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg - D)**

Abstrakt sdělení není k dispozici.

### **2865. ALTERNATIVNÍ DÁRCI U TRANSPLANTACÍ AKUTNÍCH LEUKÉMIÍ**

**Jindra P. (HOO, FN, Plzeň)**

U akutních leukémií (AL), především myeloidních, je alogenní transplantace krvetvorných buněk (aloTKB) je stále léčbou s největším protileukemickým potenciálem, pro řadu typů pak jedinou kurativní léčbou. Na rozdíl od ostatních hematologických malignit, především lymfoidních, je konvenční léčba postavena nadále na klasických, po desetiletí známých cytostatických schématech, protože moderní cílená ne cytotoxická léčba (protilátky, inhibitory kináz apod. .) zatím prakticky neexistuje. Tudíž aloTKB zprostředkovaný graft-versus leukemia (GVL) efekt je stále pilířem nejen záchranné

(tedy mimo 1. remisi), ale i postremisní (konsolidační) léčby AL (Cornelissen a kol 2016). Historicky byla aloTKB omezena toxicitou vlastní procedury, která limitovala její aplikaci pouze na mladší nemocné, nicméně nástup tzv. nemyeloablativních režimů (nebo také režimů s redukcovanou intenzitou přípravy) umožnil její uplatnění i u starších leukemických pacientů, kteří tvoří většinu. Dalším dříve limitujícím faktorem byla častá absence vhodného dárce, nicméně rozvojem registrů nepřibuzných dárců, bank pupečnickové krve a možností využít částečně shodné příbuzné dárce (haploidentické) bylo toto eliminováno a AL se tak v posledním desetiletí staly hlavní indikací k aloTKB. Dle dat EBMT i CIBMTR z roku 2012 představují AML shodně přibližně 35% a ALL 15%, lze tedy říci, že globálně je 50% provedených aloTKB indikováno pro diagnózu akutní leukémie.

Úspěšnost aloTKB v současnosti determinují 2 hlavní faktory - vlastní toxicita procedury (transplantační mortalita) a relaps. Oba tyto faktory jsou přitom výrazně ovlivněny výběrem dárce a optimálním načasováním transplantace. Jinými slovy lze říci, že včasná identifikace a výběr optimálního dárce zásadně ovlivňuje jak transplantační mortalitu, tak riziko relapsu a je tedy pro aloTKB zásadní.

Historicky byl za jediného možného dárce považován HLA-genoidentický sourozenec. Bohužel na základě dědičnosti HLA systému je tento dostupný pouze pro 25-30% pacientů, navíc u typického pacienta s AML jde často o sourozence pokročilejšího věku a tedy s komorbiditami kontraindikujícími odběr krvevorných buněk. Tato omezená dostupnost dárců byla důvodem založení registrů dobrovolných nepřibuzných dárců a v současnosti je v těchto registrech k dispozici více než 28 milionů dobrovolných dárců (viz [www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)), takže 9-10/10 HLA shodného dárce nalezneme pro >80% „kavkazoidních“ pacientů. Problémem zůstávají etnické minority, které nejsou v registrech zastoupeny. To vedlo k etablování bank pupečnickové krve, neboť pupečnicková krev může být díky menší imunogenicitě štěpu transplantována i s výrazně menší HLA shodou. V současnosti je takto k dispozici takřka 700 000 pupečnickových kreví ([www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)). Dalším problémem byla rychlost nalezení shodného nepřibuzného dárce, neboť pro optimální výsledek aloTKB je třeba transplantovat v 1. či jiné remisi a zdlouhavé vyhledávání shodného dárce v registrech může výsledek transplantace kompromitovat. To vedlo od 90. let k intenzivní snaze využít jako dárce i pouze částečně HLA shodné příbuzné - tzv. haploidentické dárce. Počáteční náročné manipulace se štěpem (CD34 selekce, in vivo T-deplece), které vedly k opožděné imunitní rekonstrukci, vysoké transplantační mortalitě s vysokým rizikem relapsu a neumožňovaly

masívnější rozšíření metody, byly v posledních 10 letech nahrazeny jednoduchou a elegantní imunosupresí postransplantačním cyklofosfamidem. To umožnilo rutinní zavedení haploidentických transplantací do běžné klinické praxe.

V současnosti tedy pro pacienty s AL máme celkem 4 základní typy dárců či zdrojů krvevorných buněk: (1) HLA genoidentický sourozenec, (2) nepřibuzný 10/10 či 9/10 shodný, (3) pupečnickovou krev a (4) haploidentický příbuzný (částečně HLA shodný). Historické rozdělení označovalo všechny dárce kromě HLA identického sourozence (tedy dárce skupiny 2-4) jako dárce alternativní. Nicméně od této klasifikace je v současnosti již upouštěno jak doloženo dále v textu. Jednotlivé typy dárců, jejich hlavní výhody a nevýhody lze stručně shrnout následovně:

HLA genoidentický sourozenec je historicky považován za primárního a preferovaného dárce. Výhodou je garance imunogenetické kompatibility v klasických HLA genech. Na druhou stranu polymorfismus v non-HLA genech (mHA, cytokiny, apod.) zajišťuje žádoucí GVL efekt, který chybí u syngenních sourozenců. Nevýhodou je limitovaná dostupnost - maximálně pro 25-30% pacientů, která je dále kompromitována klesajícím počtem sourozenců v populaci a rostoucím věkem transplantovaných leukemiků, kdy logicky roste i věk sourozenců a tím i přítomnost kontraindikací odběru krvevorných buněk. Potenciálně negativní efekt vyššího věku shodných sourozenců oproti mladším, HLA shodným nepřibuzným dárům nebyl přesvědčivě doložen a v současnosti je proto dostupný HLA identický sourozenec nadále považován za dárce první volby (první preferovaný dárce).

Nepřibuzný 10/10 shodný dárce je v současnosti považován za zcela rovnocennou alternativu oproti příbuzným HLA shodným sourozencům. Řada studií doložila v podstatě identické výsledky aloTKB u obou typů dárců, kdy mírně zvýšenou TRM u nepřibuzného dárce vyrovnává díky výraznější GVL reakci menší riziko relapsu. Výhodou je (alespoň u běžných „kavkazoidních“ genotypů) obvykle přítomnost několika 10/10 shodných dárců. Tak je možno optimalizovat výběr toho nejlepšího dárce i dle tzv. non-HLA faktorů (věk, pohlaví, KIR genotyp, CMV, DPBI kompatibilita...). Tímto je možno do značné míry personalizovat výběr dárce pro specifického pacienta s leukémií dle relativního rizika relaps versus TRM, což u sourozenců obvykle možné není. Nevýhodou je kromě finanční náročnosti především časová náročnost. Celá procedura vyhledávání a organizace vlastního odběru nepřibuzného dárce totiž trvá průměrně 2-3 měsíce, což u rizikových

leukémií může znamenat transplantaci mimo 1. CR a tím i zhoršení prognózy transplantace. Pokud jde o transplantaci s 9/10 HLA shodnými nepříbuznými dárci, tak ty je spojena s vyšším rizikem TRM v důsledku GVHD a tedy s cca o 10% horším celkovým přežitím po aloTKB, nicméně u vysoce rizikových leukémií (rezistentní, monosomální karyotyp u AML, Ph+ALL) při nedostupnosti příbuzného či 10/10 shodného nepříbuzného dárce jsou i tito dárce obecně akceptovatelnou a doporučovanou alternativou.

Transplantace s pupečnickovou krví bylo primárně využíváno u pacientů etnických minorit, kteří neměli dárce v rodině ani nepříbuzné dárce v registrech. Centra se zkušeností v tomto typu transplantací zaznamenala výsledky srovnatelné s transplantacemi s dospělými nepříbuznými dárci. Principem a hlavní výhodou byla kromě okamžité dostupnosti, nižší imunogenicitu štěpu pupečnickové krve, která umožnila transplantovat i přes několik HLA neshod. Nevýhodou byla výrazná finanční náročnost, malý obsah krvevorných buněk limitující využití u dospělých a v neposlední řadě i nemožnost případné další adoptivní imunoterapie (např. DLI). V současnosti díky rozvoji haploidentických transplantací dochází globálně k ústupu od pupečnickových krví, data EBMT i CIBMTR zaznamenávají v posledních 2 letech jejich signifikantní pokles a stejně tak systematicky klesá počet nově zařazených pupečnickových krví. V ČR je tento typ transplantací okrajovou záležitostí omezenou prakticky jen na pediatrické transplantací centrum v Praze-Motole.

Transplantace s haploidentickými dárci jsou intenzívně zkoumány již od 90. let 20. století, kdy se této problematice začala věnovat italská skupina dr. Velardiho a Ruggeriho. Nicméně jejich postup spočívající v extenzivní in vivo a ex vivo T-buněčné depleci byl jednak velmi komplikovaný, jednak spojený s opožděnou imunitní rekonstitucí a z toho plynoucí vysokou incidencí oportunních infekcí a relapsu, takže se nedočkal obecného rozšíření. Průlom znamenalo až zavedení potransplantačního cyklofosfamidu bostonskou skupinou (Luznik, Brunstein a kol.), což díky jednoduchosti, finanční nenáročnosti a především efektivity tohoto postupu vedlo k jeho celosvětovému rozšíření a v současnosti zaznamenáváme až explozivní vzestup provedených výkonů. Další zásadní výhodou je především okamžitá dostupnost dárce prakticky pro každého pacienta s AL, přičemž TRM (respektive GVHD) je srovnatelná s HLA shodnými sourozeneckými či nepříbuzenskými transplantacemi. Nevýhodou oproti transplantacím s nepříbuzným dárce je vyšší riziko relapsů a mírně vyšší riziko oportunních infekcí. Celkově se dle recentních dat (Ciurea a kol, 2015) zdají

být výsledky srovnatelné jak s 10/10 shodnými nepříbuznými dárce.

Je stále zjevnější, že termín „alternativní dárce“ nabývá v roce 2016 zcela jiný význam než v letech minulých. V současnosti již prakticky neexistuje pacient s akutní leukémií, který by neměl vůbec žádného dárce, obvykle dokonce máme k dispozici různé typy dárce (např. nepříbuzenský 10/10 shodný a haploidentický). Přestože zlatým standardem a primární volbou zůstává shodný sourozenec, všechny výše uvedené typy dárce je víceméně možno považovat za standardní dárce a současně jsou všechny i alternativními. A to alternativními ve smyslu možnosti výběru nejlepšího dárce pro daného pacienta se specifickým typem leukémie, tj. dle specifického rizika relapsu či naopak TRM. S určitou mírou nadsázky lze říci, že podobně jako v léčebných protokolech vstupujeme do éry „personalizovaných“ dárce.

Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO (Fakultní nemocnice Plzeň-FNPI, 00669806), granty MZ 15-30661A, 15-25809A, grantem TA-ČR TA04010727 a grantem Nadace pro transplantaci kostní dřeně.

### **2863. MODERNÍ DIAGNOSTIKA A RIZIKOVÁ STRATIFIKACE ALL POMOCÍ GENOMICKÝCH METOD**

**Trka J., Kubričanová Žaliová M., Froňková E. (CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha)**

Během posledních několika let umožnil rychlý rozvoj „high-throughput“ metod kompletní genomickou charakterizaci leukemických buněk i genetického pozadí pacienta. Masivně paralelní sekvenování (známé jako sekvenování nové generace – NGS) umožňuje číst sekvenci celého genomu, exomu, transkriptomu nebo provádět velmi hlubokou sekvenční analýzu vybraných amplikonů. Výsledkem je identifikace bodových mutací, malých insercí a delecí, genových přestaveb, fúzních genů a genomického expresního profilu. Sekvenční metody mohou být dále komplementovány metodou detekce jednonukleotidových polymorfismů (SNP arrays), která identifikuje rozsáhlejší amplifikace či delecce. Identifikace genetických změn může být využita pro přesnější stratifikaci pacientů do rizikových skupin či přímo pro cílení terapie – např. kinasovými či jinými inhibitory, monoklonálními protilátkami nebo dalšími novými léky. Přestože se objevují jednotlivé kasuistiky či malé studie dokumentující takové využití genomických informací v léčbě, v oboru akutních leukémií dosud neexistuje jednotný přístup k algoritmu vyšetřování ani aplikaci získaných informací.

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je nejčastějším maligním onemocněním u dětí. Během posledních desetiletí dosahuje šance na přežití dětských pacientů léčených moderními protokoly až 90%. Posledním velkým kvalitativním skokem v léčbě nově diagnostikované dětské ALL bylo zavedení metod detekce minimální residuální nemoci (MRN) pomocí molekulárních technik – průtokové cytometrie a kvantitativní PCR. Přes tento pokrok a dokonalejší stratifikaci pacientů stále 15% pacientů prodělá relaps nemoci, který významně snižuje jejich šanci na celkové vyléčení. Část těchto pacientů pochází ze skupiny dětí identifikovaných jako vysoce rizikové již v průběhu iniciální fáze léčby, početně větší skupinu relapsů však tvoří děti ze skupiny středního rizika bez přítomnosti známých vysoce rizikových genetických znaků a s průměrnou odpovědí na léčbu měřenou pomocí MRN. Vytipovat tyto děti a nabídnout jim intensivnější nebo alternativní léčbu je tedy naším hlavním současným úkolem.

V poslední dekádě byly popsány zajímavé nové rizikové znaky, např. delece genu IKZF1, vysoká exprese genu CRLF2 či mutace genů JAK1/2 vedoucí k aktivaci dráhy JAK/STAT. Při využití stratifikace založené na MRN je však jejich význam oslabený a samy o sobě nemohou být využity k rizikové stratifikaci. Nicméně širší aplikace genetických, případně genomických metod odhaluje další, lépe definované podskupiny – např. pacienti s delecí v genu ERG mají dobrou prognosu bez ohledu na přítomnost aberací genu IKZF1, a naopak přítomnost některých dalších aberací společně s delecí IKZF1 definuje prognosticky velmi špatné leukemie nazývané „IKZF1plus“.

Expresní profilování zase odhalilo podskupinu pacientů s expresním profilem podobným Ph pozitivní ALL, část z nich s velmi špatnou prognosou. Tvoří cca 15% ze všech pacientů s B prekursorovou ALL a až polovinu z pacientů označovaných v anglické literatuře jako „B-others“, neboli ALL z prekursorů B buněk bez přítomnosti známé translokace nebo jiné klasické genetické aberace. Navazující genomické studie u některých z těchto „Ph-like“ ALL odhalily přítomnost fúzních genů s aberantní kinasovou aktivitou, resp. mutace genů v kinasových drahách. Tyto aberace jsou potenciálně cílitelné JAK inhibitory nebo kinasovými inhibitory. Bohužel, metodika expresního profilování je jako diagnostická metoda obtížně standardisovatelná a identifikace „Ph-like“ pacientů tímto způsobem není možná. Alternativou je tedy zahrnout do genomického screeningu širší skupinu pacientů, ideálně všechny pacienty s „B-other“ ALL, nebo šířeji využít metody založené na PCR nebo FISH pro prescreening dosud známých kinasových translokací.

Postupy NGS se postupně uplatňují i ve sledování MRN. Mezinárodní konsorcium EuroClonality NGS dokončuje standardisaci amplikonových sekvenčních panelů cílených na přestavby imunoreceptorových genů pro použití při screeningu cílů i kvantifikaci MRN v průběhu léčby. První publikované výsledky ukazují, že NGS je minimálně stejně citlivou, rychlejší a méně pracnou alternativou klasického postupu založeného na individuálních qPCR systémech pro jednotlivé pacienty.

V laboratořích CLIP jsme zavedli vyšetřování pomocí SNP arrays u všech nově diagnostikovaných dětských pacientů a pacientů s relapsem ALL. Tímto vyšetřením komplementujeme tradiční screening prognosticky významných fúzních genů a spolehlivě určujeme ploidii a přítomnost rozsáhlejších amplifikací či delecí, včetně např. delecí genu IKZF1 či ERG. Další genomická vyšetření – tedy NGS analysu exomu a transkriptomu – rezervujeme pro pacienty kategorie „B-other“, pacienty velmi vysokého rizika relapsu (s přetrvávajícími vysokými hladinami MRN i v průběhu blokované léčby ve vysoce rizikovém rameni protokolu) a pacienty s relapsem. V současné době pracujeme pomocí genomických přístupů na zmapování výskytu dosud popsaných i nepopsaných aberací v těchto skupinách pacientů a testujeme možnosti validace nových nálezů – ať už na genetické úrovni, nebo pomocí funkčních přístupů, např. průtokové cytometrie zaměřené na fosforylaci proteinů v signálních drahách. Podle nálezu cílitelných aberací pak hodláme směřovat pacienty ke specifické léčbě, v případě nálezu necílitelných aberací či velmi vysoce rizikových znaků k alternativní léčbě založené na bispecifických protilátkách či genetických modifikovaných T buňkách. Pokud se prokáže praktická proveditelnost tohoto postupu a možný benefit pro pacienty, je tento přístup cestou k individualisované a účinnější léčbě pacientů s ALL.

Podpořeno granty NV15-30626A a GBP302/12/G101.

### **2981. INFEKČNÍ KOMPLIKACE INDUKČNÍ LÉČBY AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE BEZ POUŽITÍ ANTIBIOTICKÉ PROFYLAXE: 10 LET ZKUŠENOSTÍ JEDNOHO CENTRA**

Čerňan M., Szotkowski T., Kolář M., Hubáček J., Faber E., Indrák K., Papajík T., Fürst T., Fürstová J. (Hemato-onkologická klinika, LF UP a FN, Olomouc; Ústav mikrobiologie, LF UP a FN, Olomouc; Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta UP, Olomouc)

Indukční léčba představuje jednu z nejrizikovějších fází terapie akutní myeloidní leukemie (AML). Výskyt

infekčních komplikací je v důsledku těžce redukované normální krvetvorby velmi častý. Infekce představují významný rizikový faktor mortality primárního onemocnění. Cílem práce bylo komplexně popsat a vyhodnotit výskyt infekčních komplikací v průběhu prvního cyklu indukční chemoterapie. Soubor reprezentuje 168 nemocných s akutní myeloidní leukémií (non-M3 AML) léčených na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN v Olomouci v letech 2006-2015. V souboru nebyla u žádného z nemocných použita antibiotická profylaxe. Indukční léčbu podle protokolu 7+3 s mitoxantronem podstoupilo 88 (52,4%) a indukci 7+3 s daunorubicinem 80 (47,6%) nemocných. Celkem bylo dokumentováno 249 febrilních epizod (FE). Febrilní epizoda byla definována jako období začínající prvním dnem s febriliemi a končící dnem, kdy teploty byly nejméně 3 po sobě následující dny pod 37,5°C bez medikace antipyretik či kortikosteroidů. Ze 168 pacientů mělo 157 (93,5%) v průběhu indukční chemoterapie febrilní epizodu. Jedna FE byla zaznamenána u 78 (46,4%), dvě u 67 (39,9%) a tři u 11 (6,5%) nemocných. Jeden pacient měl 4 FE. Klinicky a/nebo mikrobiologicky dokumentovaná infekce byla přítomna u 140 (56,2%) FE. Seps byla příčinou u 44 (17,7%) FE a seps provázející jinou lokalizovanou infekci byla přítomna u 25 (10,0%) febrilních epizod. G+ agens bylo zachyceno u 44/69 (63,8%) a G- agens u 31/69 (45,0%) sepsí. 12 (17,4%) sepsí bylo provázeno septickým šokem. Klinicky definované infekce byly přítomny u 71 (28,5%) FE. Zánětlivý plicní infiltrát byl nejčastější klinicky definovanou infekcí, přítomnou u 52 (20,9%) FE. Jako horečka nejasného původu (FUO) bylo uzavřeno 109 (43,8%) FE. Prokázané invazivní mykotické infekce byly popsány u 2 (0,8%), pravděpodobné u 11 (4,4%) a možné u 49 (19,7%) FE. 13 (7,7%) nemocných mělo v průběhu indukce virovou (suspektně herpetickou) kožní či slizniční infekci a 5 (3,0%) klostridiovou enterokolitidu. Bez známek infekce proběhla indukční chemoterapie u 11 (6,3%) pacientů. Infekční komplikace byly příčinou úmrtí u 9 (5,4%) nemocných ve sledovaném souboru. Dosažení hematologické remise onemocnění mělo významný pozitivní vliv na délku neutropenie (23,2 vs. 27,0 dní,  $p=0,0002$ ), počet FE v průběhu indukce (1,4 vs. 1,6 FE,  $p=0,01$ ) a celkovou délku trvání febrilních epizod (6 vs. 9 dní,  $p=0,025$ ). Složení indukční chemoterapie (mitoxantron vs. daunorubicin) ani dávka daunorubicinu (45 vs. 60/90 mg/m<sup>2</sup>) neměly významný vliv na počet FE v průběhu indukce (1,4 vs. 1,6 FE,  $p=0,52$ , resp. 1,4 vs. 1,6 FE,  $p=0,2$ ). Dosažení remise, složení indukční chemoterapie ani dávka daunorubicinu obecně neměly významný vliv na rozdíly v zastoupení jednotlivých příčin FE v příslušných podsouborech nemocných. Výskyt infekčních komplikací u paci-

entů léčených na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc bez antibiotické profylaxe se významně nelišil v porovnání se skupinami pacientů uváděnými v literatuře, kteří dostávali antibiotickou profylaxi. Podání indukční chemoterapie bez antibiotické profylaxe obecně vede k nižšímu selekčnímu tlaku a pomalejšímu vývoji antibiotické rezistence se zachováním účinnosti iniciální antibiotické terapie febrilní neutropenie. Kontrola vývoje rezistence, monitorování nežádoucích účinků a sledování klinické účinnosti by mělo být podmínkou používání antibiotické léčby v průběhu indukční chemoterapie AML. Práce byla zpracována s grantovou podporou IGA\_LF\_2016\_001.

### **2883. JEDNOTNÝ LÉČEBNÝ PROTOKOL A VČASNÁ INDIKACE K TRANSPLANTACI KRVETVORNÝCH BUNĚK VÝZNAMNĚ ZLEPŠILY VÝSLEDKY LÉČBY DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH S RELAPSEM AKUTNÍ LYMFOLASTICKÉ LEUKÉMIE V ČESKÉ REPUBLICE**

Šrámková L., Sedláček P., Froňková E., Janotová I., Štěrba J., Bernatíková H., Mihál V., Novák Z., Blažek B., Kuhn T., Hak J., Procházková D., Votava T., Timr P., Suková M., Smíšek P., Keslová P., Houdková A., Mejstříková E., Hrušák O., Zuna J., Trka J., Starý J. (Klinika dětské hematologie a onkologie, 2.LF UK a FN Motol, Praha; FN, Brno; FN, Olomouc; FN, Ostrava; FN, Hradec Králové; Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem; FN, Plzeň; Nemocnice, České Budějovice)

Relaps akutní lymfoblastické leukémie (ALL) znamenal po dlouhou dobu konec nadějí na vyléčení pro většinu dětí i dospívajících. V devadesátých letech proběhlo v České republice sjednocení léčby relapsu dle intenzivních německých BFM protokolů, byl zahájen program transplantace krvetvorných buněk (HCT) od příbuzných i nepříbuzných dárců, optimalizovalo se časování transplantace v léčebném schématu. 10letý EFS/OS 97 dětí s relapsem ALL v období 1992-2002 byl 18,6/22,7%. V 12-letém období 7/2002 – 6/2014 postihl první relaps 94 pacientů (11 starších 18 let), jejichž iniciální léčba proběhla dle pediatrických protokolů. 88 z nich bylo léčeno ve studii ALL-REZ BFM 2002 a jsou předmětem analýzy. Léčba ve studii byla stratifikována dle intervalu mezi iniciální diagnózou a relapsem, místem relapsu a dle imunofenotypu. Do nízkého rizika (skupina S1) byly řazeny pozdní izolované mimodřeňové relapsy, do středního rizika (S2) časné izolované relapsy, pozdní izolované a všechny kombinované relapsy BCP-ALL, vysoké riziko (S3+S4) tvořily všechny dřeňové relapsy T-ALL a časné izolované dřeňové relapsy

BCP-ALL. Děti v S1 skupině byly léčeny pouze chemoterapií, pacienti středního rizika byli indikováni k HCT dle výše minimální residuální nemoci po skončení indukce a pacienti vysokého rizika byli k HCT indikováni všichni. Izolovaný dřeňový relaps prodělalo 61 dětí, kombinovaný dřeňový relaps 11 pacientů, izolovaný extramedulární relaps 16 (testikulární 7, CNS 9). Remisi dosáhlo 92% (81) pacientů souboru, k HCT v druhé remisi bylo indikováno 54 dětí a 51 ji podstoupilo (2 prodělaly druhý relaps před HCT a zemřely a 1 rodiče odmítli transplantaci). Osm dětí (15%) zemřelo na potransplantační komplikace a 9 prodělalo relaps. 5letý EFS/OS transplantovaných je 66,7±6,6%/69,7±6,6%. Dvacet osm dětí bylo indikováno pouze k chemoterapii, žádné nezemřelo v remisi, 11 prodělalo druhý relaps. Jejich EFS/OS je 59,4±9,5%/81,5±7,5%. Deset dětí podstoupilo HCT v třetí remisi, 2 zemřely na potransplantační komplikace, 4 prodělaly relaps. Celkem žije 59 dětí (67%) souboru (v CR2: 48, CR3: 6, CR4: 1, floridní relaps: 1). Tři děti žijí

po léčbě sekundární malignity. S mediánem sledování 8,3 r (1,5 - 13,5r) je 8 letý EFS/OS celé skupiny 88 dětí 57,0±5,4%/66,1±5,2%. Analýza výsledků podle stupně rizika relapsu: relaps nízkého rizika (testikulární: 3, CNS: 1) prodělaly čtyři děti (5% souboru) a všechny žijí. Z 56 dětí středního rizika (63% souboru) dosáhly všechny druhou remisi, 33 z nich (59%) bylo indikováno k HCT v 2. remisi a 32 ji podstoupilo, EFS/OS této skupiny je 66,2±6,5%/81,0±5,4%. Z 28 dětí vysokého rizika (32% souboru) dosáhlo druhou remisi 75% (21) pacientů, 19 podstoupilo HCT v 2. remisi a EFS/OS této skupiny je 32,1±8,8%/31,0±8,9%. Závěr: Výsledky léčby relapsu ALL v České republice jsou lepší než publikované výsledky většiny předních leukemických pracovních skupin. Jsou důsledkem volby optimálního léčebného protokolu, velmi dobré spolupráce leukemických center, časného hledání dárce k transplantaci ihned po diagnóze relapsu, optimálního časování HCT. Pro děti s relapsem vysokého rizika je nutné hledat nové léčebné postupy.

## PSYCHOLOGIE

### 2874. UMĚNÍ KOMUNIKOVAT - ÚŽASNÝ LÉČEBNÝ NÁSTROJ

Kalvodová L., Škrobánková A. (Psychoonkologická sekce ČOS ČLS JEP, Brno; Hematoonkologická klinika, FN, Olomouc)

Budoucí pacient onkologické kliniky přichází domů po komplexním vyšetření a všichni jemu blízcí se ptají: „Tak co, jak to dopadlo, CO TI ŘÍKAL PAN DOKTOR?“ A zmatený budoucí pacient nedokáže odpovědět, nevzpomíná si na lékařova slova, bylo jich tolik, mnohá zněla cize, v paměti si podržel jedinou ucelenou informaci, ŽE MÁ RAKOVINU.

Rozmluva pacienta s jeho lékařem je v každém okamžiku léčby téměř stejně důležitá jako postupy a léky samotné. A přece umění vést dialog s pacientem může často být pro lékaře nepříjemná, zrádná a čas beroucí disciplína. Pokud nemá v sobě dar řeči, škola jej na ni nepřipravila, zvládá rozhovor jak nejlépe umí/neumí.

Psychologům se to dobře mluví, jazyk a řeč je jejich léčebný nástroj, umí s ním zacházet, poznají, jak v každé chvíli užít nejen slova, ale také mimoslovní techniky. Poznají, kdy s pacientem mlčet, kdy informaci opakovat, kde zvýšit hlas, kdy nabídnout odpočinek s douškem vody. Oni se to také museli naučit, i když dokážou odhadnout, jakou mají před sebou osobnost pacienta a v jakém psychickém rozpoložení se nachází.

Chceme posluchačům kombinací obecného poznatku a konkrétního příběhu ukázat, jak psycholog řeší slovem každou možnou situaci, ve které se pacient octne v léčbě i po ní.

Užijeme šablonu, kterou jistě všichni zdravotníci znají, která je všeplatná pro chování a prožívání všech lidí, kteří se dostanou do těžké, krizové, život ohrožující situace.

E. Kubler - Ross postulovala zákonitě lidské psychické reakce na závažnou zprávu, událost.

#### ŠOK

Jak se chovat k člověku, který si právě vyslechl šokující informaci. Co vidíme? Obrannou pozici těla schoulením do fetální polohy a ztuhnutí v ní, nechápavá mimika, odvrácení zraku, zrychlené dýchání, pocení, zoufalá snaha porozumět informaci, kterou dostává.

**PŘÍBĚH p. Věry, která téměř ze dne na den začala „bojovat“ o život - „... všechno začalo začátkem března, kdy jsem vyrazila se svými dětmi na kolečkových bruslích na výlet. Při cestě domů jsem se střetla s pejskem ... byla z toho zlomená ruka. Rána se nehojila, postupně se můj zdravotní stav zhoršoval ...“**

#### POPŘENÍ - ODMÍTÁNÍ

Po odeznění šoku nastupuje otázka PROČ JÁ? CO JSEM UDĚLAL/A ŠPATNĚ? a vzápětí popření TO NEJSOU MĚ VÝSLEDKY, SPLETLI JSTE SE, ODCHÁZÍM OVĚŘIT SI INFORMACI K TĚM, KTERÝM VĚŘÍM. Je to většinou