

## 36. světový kongres Mezinárodní společnosti pro hematologii

18.–21. dubna 2016, Glasgow, Spojené království

36. světový kongres Mezinárodní společnosti pro hematologii (International Society of Hematology – ISH) organizovaný Britskou společností pro hematologii (British Society for Haematology – BSH) se konal v SECC (Scottish Exhibition and Convention Centre) v Glasgow, jehož nejhezčí část s Clyde Auditorium má příhodné jméno pásovec (Armadillo). Bylo přítomno více než 800 účastníků ze všech kontinentů. Prezidentem kongresu i ISH byl profesor A. Newland z Barts centra v Londýně.

Prof. E. Kansu, předseda rady ISH, v zahájení popsal historii ISH, která byla založena jako první mezinárodní hematologická společnost v roce 1946 a její první kongres se konal v roce 1946 v Dallasu, USA. Druhý kongres ISH se konal v Buffalo, USA, a vedl k založení Americké hematologické společnosti v roce 1948. ISH byla a je organizována na základě národních hematologických organizací. Až do poloviny 90. let minulého století ISH nebo její evropsko-africká sekce byla jedinou mezinárodní hematologickou organizací pořádající kongresy v Evropě, kterážto činnost později byla zastíněna nově vzniklou Evropskou hematologickou asociací (EHA), založenou na individuálním členství.

Odborný program kromě plenárních sympozií probíhal obvykle ve 4 paralelních sekcích. Dr. Kevin Shannon (USA) shrnul údaje o predispozici ke vzniku leukemií založených na vrozených DNA změnách v zárodečných buňkách. Choroby jako Fanconiho anémie, dyskeratosis congenita, neurofibromatóza, Downův syndrom nebo syndrom Noonanové jsou již známy po řadu desetiletí jako predisponující faktory pro vznik leukemií s jejich vyšším výskytem u takto postižených jedinců. S rozvojem molekulární biologie příčiny rodinného výskytu dalších typů leukemií byly objeveny v posledních 20 letech a mezi ně patří mutace v zárodečných buňkách genu *RUNX1*, genu *CEBPA*, genu *GATA2* či delece v chromozomální oblasti 7q22. Tyto typy leukemií jsou nyní zařazeny do nového návrhu klasifikace Světové zdravotnické organizace (2016) pro akutní leukemie (AL).

V sekci „Hematologie v porodnictví“ se nejdříve dr. S. Ali (Hull, UK) zabývala diagnostikou a léčbou akutních myeloidních leukemií (AML) v průběhu těhotenství. Zdůraznila, že diagnóza AML může být zpočátku obtížná, protože anémie a trombocytopenie jsou v těhotenství běžné, ale neutropenie a přítomnost blastů v krvi mohou vést k časně diagnóze AML. Avšak vyšetření feritinu, kyseliny listové, vitamínu B<sub>12</sub> v séru, koagulačních parametrů a kostní dřeně jsou obvykle nutná pro stanovení diagnózy. Zdůraznila, že AML diagnostikovaná během prvních 12 týdnů těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem spontánního po-

tratu plodu. Pakliže k potratu nedojde, pak je v této situaci doporučeno přerušení těhotenství (podle odborných britských doporučení z roku 2015), protože chemoterapie podávaná v tomto období vede k poškození (malformacím) plodu. Oproti tomu podávání chemoterapie v 2. a 3. trimestru je možné a výskyt malformací je nízký, vždy je však v každém konkrétním případě rozhodovat o postupu v multidisciplinárním týmu s účastí hematologů, porodníků, neonatologů a anesteziologů. Britská doporučení (2015) navrhuji rozdílné postupy léčby podle délky trvání těhotenství.

U těhotenství trvajícím:

- déle než 32 týdnů: obvykle nejdříve porod dítěte, zvláště pak po 36. týdnu
- 28.–32. týden: hlavní roli hraje neonatologické stanoviště podle stavu plodu
- 24.–32. týden: zvažovat riziko nezralosti plodu proti rizikům spojených s chemoterapií

Doporučují chemoterapii obvykle v režimu 3 + 7 nebo 3 + 10 s daunorubicinem a cytosin-arabinosidem a nepoužívat lipofilnější idarubicin, který působí více kardiomyopatií a možné poškození CNS. Nepoužívat též teratogenní hydroxykarbamid (hydroxyureu). Je nutné pečlivě volit antibiotika s nízkou (geno)toxicitou při léčbě infekcí, nejlépe penicilinového či cefalosporinového typu a vyhnout se chinolonům, tetracyklinům, sulfonamidům a amoksiklavu! U plísňových infekcí doporučují amfotericin B a jeho lipidové deriváty, nepodávat azolová antimykotika. Nemocná má dostávat krevní produkty od dárců negativních na prodělanou cytomegalovirovou infekci bez ohledu na serologický CMV stav u nemocné. Dr. Ali doporučovala normální porod v období asi 3 týdny po chemoterapii, když již došlo k obnově normální krevtvorby s normálním krevním obrazem, a neprovádět porod v období cytopenie pro riziko infekcí, sepse a úmrtí. Podle britských doporučení může být provedení císařského řezu spojeno s mnohými komplikacemi. Podávání kortikosteroidů a síranu hořečnatého se zdá být užitečné před porodem u nezralých plodů. Každé narozené dítě má projít vyšetřeními: neonatologickým, kardiologickým s EKG a neurologickým.

Prof. J. Apperley (Londýn, UK) shrnula poznatky a britská doporučení pro nemocné s nově diagnostikovanou chronickou myeloidní leukemií (CML) během těhotenství. Cílem léčby je udržet leukocyty < 100 × 10<sup>9</sup>/l a destičky < 500 × 10<sup>9</sup>/l. Lze k tomu použít i leukaferézu, nejčastěji se však používá léčba interferonem α, která však může mít nepříjemné vedlejší účinky. Je třeba se vyvarovat užití teratogenního hydroxykarbamidu, ale imatinib

je možné podávat těhotným v průběhu 2. a 3. trimestru bez významně zvýšeného rizika. Muži léčení imatinibem pro CML zplodili obvykle zdravé děti. Jiným postupem s vyloučením rizik spojených s léčbou imatinibem je možnost přerušení léčby imatinibem u žen s CML, které jsou mladé a chtějí mít děti. Je to možné u těch, které dosáhly velké molekulární odezvy (MMR) trvající nejméně 24 měsíců. Je však třeba monitorovat zbytkovou reziduální nemoc ve 2měsíčních intervalech pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce (RQ-PCR) na příslušnou *BCR/ABL1* přestavbu. Pro prepubertální chlapce s CML zamražení tkáně z varlat může představovat nadějný postup pro pozdější získání svého biologického potomka. Pro ženy ve věku 16–49 let odběr oocytů z ovariální tkáně a jejich užití později pro implantaci nebo in-vitro oplodnění představují další možnost, ale jen 6 z 96 žen se podařilo získat biologického potomka tímto postupem.

Oproti CML výsledky těhotenství u 58 nemocných s ostatními myeloproliferativními nádory (47krát esenciální trombocytémie – ET, 5krát pravá polycytemie – PRV, 5krát idiopatická myelofibróza – IMF, 1krát neklasifikovatelný – MPN), léčených u 51/58 nízkou dávkovaným aspirinem a 8/58 interferonem, byly výrazně lepší (Alimam S). Celkem u 85 % žen byl porod v termínu (> 37. týden), takže byl vyšší výskyt předčasných porodů a byl častěji užit císařský řez (45%). Preeklampsii mělo 9 % těhotných, 20 % novorozenců mělo nízkou porodní váhu (< 2 500 g) a 13 % bylo přijato na neonatologickou jednotku. Žádný novorozenec nezemřel.

Prof. B. Hunt doporučovala pro preeklampsii podávat těhotným pouze Aspirin. Pro nemocné s idiopatickou autoimunní trombocytopenií (ITP) pro bezpečný průběh těhotenství je třeba udržovat destičky  $> 50 \times 10^9/l$  pomocí i.v. podávání imunoglobulinů, případně v kombinaci s prednisolonem v dávce do 10 mg/den, protože vyšší dávky prednisolonu prostupují placentou. Léčbu hluboké žilní trombózy či plicní embolie se doporučuje provádět v těhotenství pomocí nízkomolekulárního heparinu v terapeutických dávkách podle aktuální váhy nemocné a nikoli podle ideální váhy.

Přehled o folikulárním lymfomu (FL) a následná diskuse ukázaly, že přibližně u 50 % zdravých osob starších 60 let (v závislosti na etnickém původu, nižší procenta např. v Indii) lze prokázat molekulárně biologickými metodami (např. nested PCR) translokaci *t(14;18)* typickou pro tuto chorobu (D. Hodson). Podle prof. G. Sallies (Lyon) se nezdá být nutné podávat 2 roky rituximab jako udržovací léčbu, ale podle švýcarské studie  $4 \times 4$  stačí kratší doba. Autologní transplantace kmenových buněk (autoTKB) zlepšila přežití u nemocných s FL, u nichž došlo k transformaci FL do lymfomu vysokého stupně malignity, ale ne u těch nemocných s FL, u nichž k této transformaci FL nedošlo.

Britská multicentrická retrospektivní studie u 92 nemocných s velkobuněčným difúzním lymfomem (DLBCL), rezistentním nebo po mnohočetných relapsech, hodnotila skutečný přínos nedávno schváleného léku pro tyto

indikace pixantronu v běžné klinické praxi. Touto léčbou bylo dosaženo 10 % kompletních remisí (CR) a 14 % částečných remisí, když medián přežití do progresu byl 2 měsíce a celkového přežití 3,4 měsíce. Celkový přínos se tak nezdá příliš velký, pro některé nemocné (24 % ve studii?) může pixantron přinést zlepšení stavu.

U nemocných s mnohočetným myelomem (MM) vhodných pro autoTKB v britské studii Myeloma XI 4kombinace KCRD (karfilzomib, cyklofosfamid, lenalidomid, dexametazon) zvýšila signifikantně procento odezvy (kompletních remisí a velmi dobrých parciálních remisí = CR +VGPR) na 82 % proti 62 % dosažených trojkombinací CRD bez karfilzomibu a proti 55 % po CTD (cyklofosfamid, talidomid, dexametazon). Čtyřkombinace KCRD velmi pravděpodobně zlepšila procento odpovědi i proti po sekvenčnímu přidání trojkombinace CVD (cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon) ke každé z dřívějších trojkombinací (prediktivní odhad nezralých dat – Pawlyn C). U nemocných s MM po první autoTKB v relapsu, kteří byli léčení reindukcí bortezomib, doxorubicin, dexametazon ve studii MM X, byla pozorována delší doba trvání odezvy i celkového přežití pro 2. autoTKB ve srovnání s udržovací léčbou cyklofosfamidem 400 mg/m<sup>2</sup> p.o. týdně po 12 týdnů (Cook G). Přidání monoklonální protilátky elotuzumabu (proti SLAMF7, signální lymfocytární aktivační molekule F7, exprimované na myelomových a NK buňkách) k lenalidomidu a dexametazonu zlepšilo 3leté přežití bez progresu na 26 % proti 18 % a odhadované celkové přežití na 43,7 měsíce oproti 39,6 měsíce bez významného zvýšení toxicity až na 10 % reakcí (většinou mírných) na infuzi elotuzumabu.

Laboratorní nález typický pro hemochromatózu s vysokou hladinou feritinu a vysokými hladinami železa v séru, jakož i zvýšenou saturací transferinu a většínou i klinickými známkami přetížení železem byl studován pomocí panelu 16 genů (mutace, variace v počtu kopií genu) účastnících se metabolismu železa v Národním molekulárním diagnostickém centru v Oxfordu (P. A. Bignell). Při testování nemocných s takovými hodnotami je prvním krokem testování genu HFE na klasické mutace C282Y a H63D. Celkem 464 vzorků, které nebyly homozygotní pro klasické HFE mutace či heterozygotní pro jejich kombinaci, bylo testováno v tomto panelu. Pravděpodobně patogenetické mutace byly nalezeny ve 14 ze 16 testovaných genů u 152 nemocných, z nichž 28 % nebylo kavkazoidního, ale většinou asijského původu. Dále bylo zjištěno 5 variací v počtu kopií genů. Etnický původ nemocného hraje důležitou roli, protože různé etnické skupiny vykazovaly obvykle rozdílné typy mutací.

S. Austin (Londýn) se zabýval nemocnými s fibrilací síní (AF) a uvedl, že podle odhadů asi 50 % nemocných s AF nedostává v Anglii antikoagulační léčbu, čímž mnozí mají zvýšené riziko embolií do cév CNS či jiných lokalit. Anglická data o nemocných s AF a krvácením do CNS ukazují, že nemocní léčení warfarinem měli incidenci této komplikace v 0,17–0,43 %. V randomizované studii byl výskyt krvácení do CNS v kohortě nemocných

léčených warfarinem pro AF 0,43 %, zatímco u nemocných užívajících nové perorální antikoagulans dabigatran 0,34 %. Dabigatran je trombinový inhibitor s poločasem 12–14 hod, a proto podávaný 2krát denně 150 mg, který je metabolizován v játrech. Nemocní léčení dabigatranem měli však vyšší výskyt krvácení do zažívacího traktu. Výhodou dabigatranu oproti ostatním novým perorálním antikoagulačním lékům je, že má jako první z nich komerčně dostupné antidotum – idarucizumab. Ten je fragmentem monoklonální protilátky a váže se s 350krát vyšší afinitou k dabigatranu než k trombinu během 15 minut a nemá protrombotickou aktivitu. Idarucizumab v dávce 2krát 2,5 g i.v. okamžitě po skončení infuze korigoval zředěný trombinový čas (dTT) ze 40 s po dabigatranu na normální dTT 30 s, který přetrvával 24 hod. Studie REVERSE AD u 18 nemocných užívajících dabigatran, kteří se zranili, ukázala, že 8 nemocných po podání idarucizumabu podstoupilo chirurgickou léčbu a při ní 7 mělo normální parametry srážlivosti krve a jen jeden je měl mírně abnormální. Celkem 10 nemocných z 18 krvácelo, když 6 z nich do CNS a 3 podstoupili chirurgickou léčbu. Všechny 18 zraněných nemocných přežilo 90 dnů po podání idarucizumabu, takže ten funguje jako rychlé a specifické antidotum vedoucí k rychlé normalizaci krevního srážení.

NH Russell (Nottingham) prezentoval výsledky studie AML-17 srovnávající daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> oproti 60 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci cytosin-arabinosidem v indukční léčbě 3 + 10 DA u 1 206 nemocných s AML: 60denní mortalita byla vyšší (10 % proti 5 %,  $p = 0,002$ ) u nemocných léčených vyšší dávkou, ale 3leté celkové přežití se významně nelišilo (50 % proti 47 %,  $p = 0,7$ ). Avšak nemocní s AML a získanou interní tandemovou duplikací v genu

*Flt3 (Flt3-ITD)*, jejichž křivky v přežití se nelišily v prvních 12 měsících, vykazali 3leté celkové přežití 54 % u nemocných léčených s vyšší dávkou oproti 34 % nemocných léčených dávkou nižší ( $p = 0,03$ ). Přežití bylo zlepšeno signifikantně nižším kumulativním výskytem relapsů. Podobné výsledky byly získány v americké ECOG studii. Problémem těchto studií je relativně vysoká kardiotoxická dávka daunorubicinu a dále zavedení inhibitorů tyrozin-kinázy kódované genem *Flt3-ITD* do léčby tohoto typu AML. Jeden z inhibitorů, midostaurin, zlepšil v jedné studii přežití u těchto nemocných, ale jím léčení nemocní byli častěji alogenně transplantováni než kontrolní skupina (R. Stone, ASH 2015), když AlloTKB je pro ně neúčinnější léčba.

My jsme prezentovali posterové sdělení (Lemež et al, abstrakt č. 316), ve kterém jsme ukázali, že AML s myelodysplastickými (AML MRC) změnami lze přesněji diagnostikovat dle leukemického postižení 2 řad než pomocí dysplazie ve více myeloidních řadách (multi-lineage dysplasia), což lépe rozliší dvě základní biologické kategorie AML s odlišnou odpovědí na indukci 3 + 7 a s odlišnou prognózou.

Abstrakta přednesených a posterových sdělení byla publikována v *British Journal of Haematology* 2016; 173(Suppl. 1). Příští mezinárodní kongres ISH se bude konat v září roku 2018 ve Vancouveru v Kanadě. Jeho prezidentkou bude profesorka Gail Rock.

**MUDr. Petr Lemež, CSc.**

✉ [plemez@post.cz](mailto:plemez@post.cz)

Patočkova 97, 169 00 Praha 6

Doručeno do redakce 12. 8. 2016