

ABSTRAKTA

XIV. pracovní konference dětských hematologů a onkologů ČR a SR

Průhonice, 5. – 7. listopadu 2004

Konference se konala pod záštitou

**Pracovní skupiny dětské hematologie
České republiky (CPH)**

STUDIE ALL-BFM 95 U DĚTÍ V ČESKÉ REPUBLICE 1995-2002.

Starý J.(1), Blažek B.(2), Mihál V.(3), Hrstková H.(4), Štěrba J.(4), Toušovská K.(5), Procházková D.(6), Černá Z.(7), Jabalí Y.(8), Hrušák O.(1), Trka J.(1), Smíšek P.(1), Vrzalová A.(1), Gajdoš P.(1) za Pracovní skupinu dětské hematologie ČR.

1-Praha, 2-Ostrava, 3-Olomouc, 4-Brno, 5-Hradec Králové, 6-Ústí nad Labem, 7-Plzeň, 8-Č. Budějovice.

Studie ALL-BFM 95 snížila ve srovnání s předchozím protokolem ALL-BFM 90 u všech pacientů dávku asparaginázy v indukční fázi léčby, dále definovala nově pacienty standardního rizika (SR) jako skupinu s velmi dobrou prognózou, u které byla redukována intenzita indukce snížením dávky daunorubicinu na polovinu. Naopak léčba chlapců SR byla o rok prodloužena. Děti středního rizika (MR) měly s výjimkou T-ALL vynecháno preventivní ozáření mozku, intenzita udržovací léčby byla u poloviny z nich posílena randomizovanou studií pulsů VCR+Dexametason. Léčba dětí vysokého rizika (HR) byla posílena zařazením protokolu II a zvýšením dávky alkylačních cytostatik. Při mediánu sledování celého souboru 371 pacientů 4,5 roku se výsledky léčby významně nelišily od studie ALL-BFM 90 v celém souboru pacientů i v jednotlivých rizikových skupinách (EFS/DFS BFM 90 vs BFM 95: 71,3%/80,2% vs 70,4%/76,3%. Trend k lepšímu celkovému přežití ve studii ALL-BFM 95 (OS 81,1% vs 76,7%, $p=0,06$) lze vysvětlit nárůstem výskytu pozdních relapsů (44% všech relapsů) ve srovnání s ALL-BFM 90 (pouze 23,8% relapsů), a tím zlepšením výsledků jejich léčby. Ve všech rizikových skupinách došlo k mírnému nárůstu výskytu relapsů v CNS. EFS dětí s T-ALL ($n=56$, EFS 61%) byl signifikantně horší než EFS dětí s BCP- ALL ($n=315$, EFS 72,1%, $p=0,01$). Zatímco výskyt časných smrtí (4%) zůstal ve srovnání s BFM 90 nezměněn i přes snížení intenzity indukce, došlo k snížení výskytu smrti v remisi z 5,7% na 3,1%. Závěr: Snížení intenzity léčby pacientů standardního a středního rizika (s výjimkou T-ALL) nevedlo k zhoršení výsledků léčby. Výsledky celkového přežití se naopak zlepšují. Vyšší zastoupení pozdních relapsů je nápadnou změnou ve srovnání s předchozí studií.

MINIMÁLNÍ RESIDUÁLNÍ NEMOC ODHALUJE ROZDÍL MEZI RIZIKOVOU STRATIFIKACÍ V PROTOKOLECH ALL IC-BFM 2002 A ALL-BFM 2000.

Froňková E.(1,2), Řezníčková L.(1,2), Mužíková K.(1,2), Mejstříková E.(1,3), Hrušák O.(1,3), Schrappe M.(4), Starý J.(1,2), Trka J.(1,2).
1-CLIP Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2-Klinika dětské hematologie a onkologie, 3-Ústav imunologie, UK 2.LF a FNM, 4-Klinika dětské hematologie a onkologie, Lékařská fakulta Hannover, SRN.

Minimální residuální nemoc (MRN), určená kvantitativně pomocí RQ-PCR na přestavby imunoreceptorových genů (Ig/TCR), je nezávislým ukazatelem odpovědi na léčbu a rizika relapsu u dětských pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL). Detekce MRN v týdnech +5 a +12 od zahájení léčby je využívána k rizikové klasifikaci pacientů léčených od 07/2000 podle protokolu ALL-BFM 2000. V roce 2002 byla zahájena léčba podle paralelního protokolu skupiny I-BFM (nazvaného ALL IC-BFM 2002), který využívá morfologické hodnocení odpovědi na terapii v průběhu iniciační fáze léčby. Pacienti jsou stratifikováni podle procenta blastů v periferní krvi (PB) v den+8 a v kostní dřeni (BM) v den+15 a +33, dále podle věku, počáteční leukocytosy a přítomnosti hybridních genů BCR/ABL a MLL/AF4. Jedním z cílů tohoto protokolu je porovnání rizikové klasifikace s kritérii využívanými MRN v protokolu ALL-BFM 2000. V ČR byli od počátku používání protokolu (11/2002) do konce roku 2003 léčeni celkem 73 pacienti, z toho 29 ve skupině standardního rizika (SR), 35 středního (IR) a 9 vysokého (HR). Dosud byla provedena analýza MRN u pacientů SR a HR a pacientů s ALL z T buněk. Celkem 40 pacientů jsme vyšetřili na přítomnost přestavb Ig/TCR a u 39 (97,5%) jsme našli alespoň jeden cíl pro sledování MRN s citlivostí 10^{-4} podle pravidel ESG-MRD-ALL. U 34 pacientů jsme vyšetřili hladinu MRN v důležitých bodech terapie, mandatorně BM v týdnech +5 a +12; u pacientů s T-ALL jsme paralelně testovali PB i BM. Celkem jsme vyšetřili 205 vzorků BM a 64 PB. U 7 pacientů (24%) SR jsme našli v týdnu +5 a/nebo +12 detekovatelnou MRN v rozmezí 9.7×10^{-4} to 1.5×10^{-2} . Tito pacienti by se v protokolu ALL-BFM 2000 nekvalifikovali do skupiny SR. Výsledky u pacientů s T-ALL potvrdily, že hladiny MRN v PB jsou srovnatelné s BM. Dále se ukázalo, že hladiny MRN neodlišují T-ALL klasifikované jako IR a HR. Tyto předběžné výsledky dokládají rozdíl v praktické stratifikaci pacientů v protokolech ALL IC-BFM 2002 a ALL-BFM 2000. Ukazuje se, že rychlá morfologická odpověď na léčbu (BM M1 nebo M2 v den+15) spolu s dalšími známkami nízkého rizika nezbytně nekorrespondují s rychlým poklesem MRN. Kompletní analýza MRN všech rizikových skupin je plánována v rámci mezinárodního konsorcia ALL IC-BFM 2002. Podpora: granty 6929-3 a 7430-3 IGA MZ ČR a 62/2004 GAUK ČR.

MYELOIDNÍ ANTIGEN CD33 KORELUJE S HORŠÍ PROGNÓZOU DĚTSKÉ AKUTNÍ LYMFBLASTICKÉ LEUKÉMIE.

Mejstříková E.(1,2), Kalina T.(1,2), Trka J.(1,3), Starý J.(3), Hrušák O.(1,2)
1-Ústav imunologie 2.LF UKa FN Motol, 2-CLIP Childhood Leukemia
Investigation Prague, 3-Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a
FN Motol.

Prognostický význam myeloidních antigenů byl opakovaně studován s rozporuplnými výsledky. Studie buď obsahovaly malý počet pacientů nebo myeloidní antigeny byly sledovány jako celek. Celkem jsme do studie zařadili 327 pacientů léčených podle ALL BFM 95 (medián sledování 3,6 let). Po celou dobu studie byly myeloidní antigeny vyšetřovány jedním klonem monoklonální protilátky. Multivariantní analýza potvrdila CD33 jako jediný nezávislý prognostický faktor mezi myeloidními antigeny v rámci BCP ALL ($p=0,0018$). Aberantní exprese na hladině větší nebo rovné 10% znamenala signifikantně horší 5 leté přežití bez relapsu u pacientů standardního a středního rizika, ne však u vysokého rizika (87 ± 3 versus $57\pm 6\%$ - $p=0.00002$, $p=0.010$, $p=0.00073$ and $p=0.076$). Nejvýraznější rozdíl byl ve skupině středního rizika. Srovnání hladiny exprese při diagnóze a při relapsu ukazuje výraznou nestabilitu tohoto antigenu. Domníváme se, že částí pacientů by mohla prospět imunoterapie anti CD33 protilátkou již při iniciální léčbě ALL. Práce byla podpořena granty IGA 7430-3 a 6929-3, VZ MŠMT 111300001, GAUK 80/2004 a 65/2004.

PRVNÍ VÝSLEDKY LÉČBY RELAPSU ALL PODLE PROTOKOLU ALL-REZ BFM 2002.

Šrámková L. (1), Štěrba J. (2), Jabali Y. (3), Procházková D. (4), Blažek B. (5), Mihál V. (6), Mužíková K. (1), Trka J. (1), Sedláček P. (1), Starý J. (1)
1-Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol a UK 2.LF, Praha, 2-Klinika dětské onkologie, FN Brno, 3-Dětská klinika nemocnice České Budějovice, 4-Dětská klinika Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem, 5-Klinika dětského lékařství FN Ostrava, 6-Dětská klinika FN Olomouc.

Od července 2002 jsme v České republice začali léčit relapsy ALL podle nového protokolu ALL REZ BFM 2002. Celkem jsme za první 2 roky používání protokolu diagnostikovali 27 pacientů s prvním relapsem ALL. Většina z nich (23) byla iniciálně léčena podle protokolu ALL BFM 95, 2 pacienti podle protokolu Interfant 99 a 1 pacient podle protokolu ALL IC BFM 2002 a 1 pacient podle protokolu ALL BFM 90. Relaps byl diagnostikován v rozpětí 11 až 102 měsíců od diagnózy s mediánem 36 měsíců. Nejčastěji jsme zaznamenali relapsy spadající do S2 skupiny (20 dětí), S1 (3 děti), S4 (3 děti), S3 (1 dítě). Nejčastějším místem vzniku relapsu byla kostní dřeň (16), izolovaný mimodřeňový relaps jsme diagnostikovali u 8 dětí (testes 5, CNS 3), kombinovaný relaps u 3 dětí (KD+testes 2, KD+CNS 1). Druhé remise dosáhlo 26 dětí (96.3%), 1 pacient zemřel před dosažením remise na komplikace léčby, 2 relapsy prodělaly 4 děti z celé skupiny. V remisi onemocnění žije 23 dětí s dobou sledování 4-25 měsíců (medián 17 měsíců), 4 děti zemřely (3 po alogenní TKD a 1 na komplikace indukční léčby). Pacienti v S3 a S4 skupině byli všichni indikováni k alogenní transplantaci, v S2 skupině se indikace k alogenní nepřibuzenské transplantaci u dřeňových relapsů a kombinovaných relapsů odvíjela od hladiny minimální reziduální nemoci (MRN) po 2 blocích chemoterapie. Celkem do této skupiny spadalo 9 dětí, u 1 pacientky nebyl dostatek materiálu z diagnózy relapsu, u ostatních 8 byla vyšetřena hladina MRN pomocí přestavbě imunoreceptorových genů a 4 děti byly indikovány k alogenní transplantaci kostní dřeně při hladině MRN větší nebo rovno 10(-3), u 1 pacienta rodiče transplantaci odmítli, 4 děti dokončily léčbu pouze chemoterapií. Navíc byli transplantováni nepřibuzensky 2 pacienti s relapsem Ph pozitivní ALL a děti z S2 skupiny s HLA-identickým sourozencem, 1 pacient podstoupil autologní transplantaci pro „high risk“ CNS relaps a následně nepřibuzenskou transplantaci pro 2. relaps v kostní dřeni. Celkem bylo alogenně transplantováno 14 dětí, 11 z nich žije v kompletní remisi. Podle těchto prvních výsledků můžeme pozitivně hodnotit především vysoké procento dosažených remisí a nízkou mortalitu v souvislosti s léčbou relapsu. Dobrá spolupráce všech center a výsledky molekulárně genetických vyšetření tak umožnily v tomto roce přijetí České republiky za řádného člena studie. Podpora: grant 62/2004 GAUK ČR a grant FNM 9735/2004.

DETEKOVATELNÁ MINIMÁLNÍ RESIDUÁLNÍ NEMOC V OKAMŽIKU ISOLOVANÉHO EXTRAMEDULÁRNÍHO RELAPSU PŘEDPOVÍDÁ DŘEŇOVÝ RELAPS DĚTSKÉ ALL.

Froňková E. (1,2), Mužiková K. (1,2), Řezníčková L. (1,2), Šrámková L. (1,2), Mejstříková E. (1,3), Hrušák O. (1,3), Štěrba J. (4), Procházková D. (5), Blažek B. (6), Starý J. (1,2), Trka J. (1,2).

1-CLIP Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2-Klinika dětské hematologie a onkologie, 3-Ústav imunologie, UK 2.LF a FNM, 4-Klinika dětské onkologie, FN Brno, 5-Dětská klinika Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem, 6-Klinika dětského lékařství, FN Ostrava.

Dosud jen nesystematicky byla zkoumána role minimální residuální nemoci (MRN) v kostní dřeni (BM) při izolovaném mimodřeňovém relapsu (IEMR) dětské ALL. Při přípravě mezinárodní pilotní studie (Francie – Německo – ČR) jsme analysovali 9 po sobě následujících IEMR u pacientů léčených v některém z center Pracovní skupiny pro dětskou hematologii v ČR. Všechny děti striktně splňovaly kritéria IEMR (nepřítomnost blastů v BM), absolvovaly po relapsu léčbu podle protokolů ALL-REZ BFM 96/02 a median sledování po IEMR byl 10 měsíců. Ke kvantitativní detekci MRN jsme použili RQ-PCR zaměřenou na klonální přestavby imunoreceptorových genů (Ig/TCR) podle metodiky ESG-MRD-ALL a současně jsme u všech pacientů monitorovali MRN pomocí mnohobarevné průtokové cytometrie (FC). Čtyři pacienti měli při diagnóze IEMR podle RQ-PCR hladinu MRN $>10(-4)$, v rozmezí $7.5 \times 10(-4)$ až $1.1 \times 10(-2)$, což potvrdila i FC. Tři z těchto pacientů následně utrpěli relaps v BM 5,5 až 19 měsíců od diagnózy IEMR; poslední podstoupil allogenní transplantaci hemopoetických progenitorů a následně utrpěl relaps v CNS. Zbývajících 5 pacientů mělo hladiny MRN negativní nebo pod $10(-4)$ podle RQ-PCR i FC a zůstalo dosud v druhé kompletní remisi. Naše data tvoří jen menší část výsledků mezinárodní studie, nicméně naznačují roli MRN v BM při IEMR. I v celkové analýze 53 německých, francouzských a českých dětských IEMR je hladina MRN vyšší nebo rovna $10(-4)$ signifikantním rizikovým faktorem pro budoucí dřeňový relaps ($p=0,028$). Tyto výsledky vybízejí k vytvoření nové definice IEMR. Zdá se, že děti s minimální dřeňovou složkou v okamžiku IEMR by profitovaly z intenzivnější léčby. Podpora: granty 62/2004 GAUK ČR, 301/P041 GAČR a 7430-3 IGA MZ ČR.

ČASNÁ A TOXICKÁ ÚMRTÍ DĚTÍ S AML LÉČENÝCH PROTOKOLEM AML – BFM 1998.

Vávra V.(1), Štěrba J.(2), Jabali Z.(3), Procházková D.(4), Blažek B.(5), Mihal V.(6), Starý J.(1), Toušovská K.(7), Černá Z.(8) 1-Klinika dětské hematologie a onkologie FN-Motol 2-Klinika dětské onkologie FN Brno 3-Dětská klinika nemocnice České Budějovice 4-Dětská klinika Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem 5-Klinika dětského lékařství FN Ostrava 6-Dětská klinika FN Olomouc.

Při současně léčbě dětské AML moderní chemoterapií kolísá celkové přežití (OS) mezi 50 až 60%. Nadále přetrvává vysoká frekvence časných úmrtí (ED) a toxických smrtí (TRM). Do 1/2004 jsme léčili protokolem AML – BFM 1998 70 dětí. Celkové remise jsme dosáhli v 85,3%, relaps choroby se vyskytl u 14 dětí. Celkem zemřelo 27 pacientů z toho v relapsu 9, časnou smrtí ED 9 pac.(12,6%), v celkové remisi 8 dětí (13,3%), non- responder byl 1 pacient. ED+TRM činí 17 dětí (24,2%), ED do 15.dne činila 5,6%, ED do 6 týdnů 7%. Tři děti byly zařazeny do SR, 6 do HR skupiny. Krvácení a koagulopatie se vyskytla jako příčina ED u 5 dětí, orgánové selhání u 2, ARDS u 3 pacientů. Pro srovnání (Creutzig) ED+ TRM na protokolu AML - BFM 93 a 98 činí 11,5%. Skupinu dětí, které zemřely po dosažení remise -TRM tvoří v naší skupině 8 pacientů (13,3%),6 dívek, do SR spadá 6 pacientů, jeden pacient byl potížen Downovým syndromem, ve skupině bylo rovnoměrné rozložení subtypů AML, podtyp M0 se nevyskytl. 75% pacientů bylo randomizováno do „ klasické konsolidace“. Většina pacientů (5) umírá v konsolidační fázi léčby. Příčinou smrti je ve 100% sepse, z toho jde v 87% o G minus sepsi, 37% se podílejí Pseudomonas aeruginosa a Klebsiella. Hodnota TRM pro stejný protokol v Německu je 4,2% (Creutzig). Skupina dětských pacientů s M3 subtypem AML je typicky ohrožena časným umrtím.V naší skupině tvoří z celkového počtu AML M3 podtyp 11 pacientů tj. 15,7% s převahou dívek, M3v se vyskytla u čtvrtiny pacientů. Zemřelo 5 dětí (45,4%). Exitus před začátkem léčby se vyskytl u 2 dětí s koagulopatií a trombózou jako příčinou smrti, v celkové remisi zemřel 1 pacient s kardiálním selháním a infekcí, ve 2 případech došlo k orgánovému selhání (MOF), 1x k ATRA syndromu. Skupinu pacientů, kteří končí ED do 14 dnů, tvoří 2 pac.,s ED do 6 týdnů 4 děti. Z publikovaných výsledků německých kolegů: ve skupině dětí s AML – M3 léčených stejným protokolem došlo k 6 umrtím (12%), ED do 14 dnů 4 pacienti (příčina- krvácení, sepse), ED do 6 týdnů rovněž 2 pacienti (příčina exitu-ATRA syndrom ,sepse). Tato srovnání svědčí v neprospekch našeho snažení a vyžadují zamyšlení i organizační opatření.

LÉČBA RELAPSU AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE U DĚTÍ V ČESKÉ REPUBLICE V OBDOBÍ 1993-2003.

Starý J.(1), Sedláček P.(1), Smíšek P.(1), Vávra V.(1), Hak J.(2), Jabali Y.(3), Černá Z.(4), Blažek B.(5), Mihál V.(6), Hrstková H.(7), Štěrba J.(7), Vrzalová A. (1), Gajdoš P. (1) za Pracovní skupinu dětské hematologie ČR. 1-Praha, 2-Hradec Králové, 3-Č. Budějovice, 4-Plzeň, 5-Ostrava, 6-Olomouc, 7-Brno.

Optimální léčebný přístup k relapsu akutní myeloidní leukemie (AML) není u dětí znám. Chybí randomizované klinické studie, publikované soubory trpí rizikem selekce pacientů. Německá BFM a britská MRC AML pracovní skupina publikovaly výsledky léčby dětí s relapsem AML v devadesátých letech. Šance na vyléčení dětí s časným relapsem (< 12-18 m od diagnózy) je pouze 10%. Léčba dětí s pozdním relapsem dosahuje podstatně lepších výsledků (pravděpodobnost 5-letého přežití 40%). Délka první remise je tak nejvýznamnějším rizikovým faktorem. Většina pacientů (70-80%), kteří dosáhnou druhé remise, podstoupí transplantaci krevetvorných buněk (SCT). Riziko úmrtí na potransplantační komplikace se pohybuje mezi 20-40%, riziko relapsu mezi 10-40%. Existence GvL (štěp proti leukemii) efektu je po transplantaci pro AML prokázána. V roce 2001 byla v řadě evropských zemí včetně ČR zahájena prospektivní randomizovaná studie Relapsed AML 2001/1 a 2001/2, koordinovaná mezinárodní pracovní skupinou I-BFM-SG. Pacienti absolvují dva bloky chemoterapie FLAG (fludarabin, AraC, G-CSF), přičemž k prvnímu bloku je formou randomizované studie přidán lipozomální daunorubicin (DaunoXome). U pacientů dosáhnuvších remise následuje transplantace, non-responderům je nabídnuta alternativní cílená léčba Mylotargem. V ČR byl v letech 1993-2003 první relaps AML diagnostikován u 29 dětí, 13 dětí prodělalo časný relaps (méně než 12 m od Dx), 16 dětí pozdní relaps. Pět dětí (časný relaps 3/pozdní 2) neobdrželo kurativní léčbu a zemřelo. Dvacet čtyři dětí bylo léčeno podle AML-REZ BFM protokolů (n=12), ve studii Relapsed AML (n=7) nebo jinou intenzivní léčbou (n=5). Z 10 léčených dětí s časným relapsem dosáhlo remise 5 dětí a čtyři z nich podstoupily transplantaci. Dlouhodobě žije v druhé remisi 1 dítě (10%). Ze 14 léčených dětí s pozdním relapsem dosáhlo remisi 10 (79%) a všechny podstoupily transplantaci kostní dřeně. Čtyři děti (29%) žijí v remisi. Rozdíl v přežití je signifikantní (p=0,01). EFS celé skupiny 24 dětí je 12,5% a OS 19%. Závěr: Děti s pozdním relapsem AML mají naději na vyléčení chemoterapií a SCT. U dětí s časným relapsem AML je na místě hledat experimentální léčebné přístupy. Mezinárodní spolupráce je předpokladem zlepšení výsledků léčby tohoto vzácného onemocnění.

INVAZIVITA PŘI SELHÁVÁNÍ VITÁLNÍCH FUNKCÍ U DĚTSKÝCH LEUKEMICKÝCH PACIENTŮ- JE NĚKDY MĚNĚ VÍCE?

Jourová I.(1),Blažek B.(2),Hladík M.(1),Olosová A.(1),Barnetová D.(1)
1-Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče FNŠP Ostrava 2-
Klinika dětského lékařství FNŠP Ostrava.

Úvod: V moderním přístupu k léčbě leukémie u dětí dominuje výrazně interdisciplinární charakter – v průběhu terapie dochází k závažným patologickým stavům s bezprostředním ohrožením života, které kromě týmu dětských hematologů vyžadují na určitou dobu i hospitalizaci na jednotkách dětské intenzivní a resuscitační péče (OPRIP). Jedná se o stavy, kde je ad 1. nutný intenzivní monitoring dítěte pro rozvoj komplikací po invazivních zákrocích v celkové anestézii (implantace centrálního žilního katetru (CVK), dekompenzace vitálních funkcí po anestézii nebo ad 2. stavy,související s agresivní cytostatickou léčbou (febrilní neutropenie, sepse, pneumonie, respirační selhání, ARDS, oběhová instabilita, MODS, život ohrožující krvácení , poruchy vědomí při toxické encefalopatii při sepsi...). Cíl práce: Zhodnotit prospěšnost včasné invazivity (překlad pacienta na OPRIP se zajištěním dýchacích cest, implantací intraarteriálního katetru (IAP) a CVK , invazivním monitorováním hemodynamiky, zavedením moč. katetru (MK), nasogastrické sondy (NGS)..) versus konzervativní strategie bez invazivních procedur při výskytu komplikací u dětí v průběhu léčby leukémie. Charakter studie: Retrospektivní studie analýzou průběhů hospitalizací pacientů přijatých na OPRIP s dg. akutní či chronické leukémie a komplikace stavu při její léčbě v rozmezí let 2000-2004 Soubor pacientů: 29 pacientů s dg.leukémie (20xALL, 8xAML , 1xCML) s průměrným věkem 8,7 r. (od 5 měs.do 18let), 21 chlapců a 8 děvčat, bylo v rozmezí let 2000 - 2004 přijato celkem 45 x na OPRIP pro: pooperační monitoring po celkové anestézii,komplikace po zavedení CVK (hemothorax , pneumothorax), febrilní neutropenie, sepse, septický šok , respirační selhání , oběhová nestabilita , akutní neurologické komplikace . Výsledky: Z 29 pacientů s leukémií hospitalizovaných na OPRIP přežilo 22 (76%). 7 pacientů (24%) exitovalo (6x na MODS a septický šok, 1x na intrakraniální krvácení) – z nich u 3 pacientů (42%mortalita) se vážalo s indikací zahájení invazivního monitoringu. Na závěr uvádíme kasuistiku 15-letého chlapce a ALL,MODS a septickým šokem,který byl invazivně monitorován.

OVLIVNĚNÍ TRANSKRIPTOMU HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH A PREKURSOROVÝCH BUNĚK FUSNÍM GENEM AML1/ETO.

Krejčí O., Lu X., Wunderlich M. a Mulloy J.C.

Division of Experimental Hematology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, USA.

Fusní gen AML1/ETO vzniká v důsledku translokace t(8;21), která se nachází přibližně v 8% případech dětských pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Dysregulace transkripce dalších genů hematopoetických kmenových a prekursorových buňkách (HSPC) vlivem fusního genu AML1/ETO se pravděpodobně podílí na vzniku preleukemického klonu. Studie genové exprese vzorků AML prokázaly, že vzorky pacientů t(8;21) tvoří skupinu oddělenou od ostatních subtypů AML. Tyto studie však byly prováděny na vzorcích pacientů s plně rozvinutou AML kde se na regulaci genové exprese moho podílet i další genetické změny a naopak maligní kmenové buňky mohou tvořit pouze minoritní populaci. Cílem naší studie je zjistit jak je transkriptom HSPC ovlivněn jediným faktorem - fusním genem AML1/ETO. HSPC nesoucí znak CD34 izolované z pupečnickové krve jsme transdukovali retrovirovým vektorem s fusním genem AML1/ETO a zeleně fluoreskujícím proteinem (GFP) nebo kontrolním vektorem nesoucím pouze GFP. Transdukce vektorem s AML1/ETO umožní dlouhodobou proliferaci v podmínkách in-vitro. Buňky nesoucí fusní gen AML1-ETO jsou schopny proliferace 30-35 týdnů, v kultuře buněk transdukovaných kontrolním vektorem dojde k zástavě proliferace mezi 3 – 4 týdnem po transdukcii. Z buněčné kultury transdukované vektorem s AML1/ETO jsme separovali CD34+ buňky, kultivovali je 7 dní v mediu bez sera a za přítomnosti kokteilu cytokinů. Z CD34+ frakce jsme izolovali RNA, kterou jsme hybridisovali na HG U133 Plus 2.0 (Affymetrix). Jako kontrolu jsme použili RNA získanou z CD34+ buněk izolovaných z pupečnickové krve a expandovaných za shodných podmínek. Analýza variací tří skupin buněk transdukovaných AML1/ETO a kontrolní skupiny a následně post-hoc testy identifikovaly 364 genů, které jsou odlišně exprimovány mezi AML1/ETO kulturami a kontrolní skupinou na hladině významnosti $p < 0,01$. Z této skupiny vykazuje 201 genů vyšší a 163 nižší expresi u AML1/ETO kultur v porovnání s kontrolní skupinou. Porovnáním s daty dětských pacientů s AML nesoucí t(8;21) publikovanými M.E. Ross et al. ze St.Jude's jsme v naší množině 364 genů našli 156 genů, které byly shodně dysregulovány v buňkách transdukovaných AML1/ETO i ve vzorcích pacientů s AML. V našem in-vitro modelu jsme prokázali vliv fusního genu AML1/ETO na transkriptom HSPC. Analýza spolu s daty dětských pacientů s AML nesoucí t(8;21) odhalila soubor genů shodně dysregulovaných v našem in-vitro modelu a ve vzorcích AML.

VLIV KARDIOPROTEKCE DEXRAZOXANEM NA VÝVOJE FUNKCE LEVÉ KOMORY SRDEČNÍ PO CHEMOTERAPII V DĚTSKÉM VĚKU.

Hrstková H.(1), Elbl L.(2), Blažek B.(3)

1-I. dětská interní klinika LF MU v Brně, 2-Oddělení funkčního vyšetřování FN Brno, 3-Klinika dětského lékařství FN Ostrava-Poruba.

Úvod: Pozdní kardiotoxicita antracyklinů je závažnou komplikací chemoterapie v léčbě hematologických malignit v dětském věku. Jednou z možností jak zmírnit tyto následky je podání kardioprotektiva. Cíl práce: V průběhu 8-letého sledování vyhodnotit vliv kardioprotektiva dexrazoxanu (DEX) na změny ukazatelů funkce levé komory srdeční (LK) u nemocných v dlouhodobé remisi po léčbě malignity. Metodika a soubor nemocných: Do sledování bylo zařazeno 75 pacientů (39m/36ž), kteří onemocněli ve věku 7+4 (2-17 let) hematologickou malignitou. 52 nemocným (C+) byl před podáním antracyklinů aplikován DEX. 22 nemocných (C-) bylo léčeno bez kardioprotekce. Funkce LK byla sledována klidovou echokardiografií stanovením ejekční frakce (EF) a frakčního zkrácení (FS). Nemocní byli vyšetřeni před chemoterapií, po jejím ukončení a jednou ročně po dobu osmi let. Progredující pokles EF a FS > 10% nebo pokles EF < 55% a FS < 30% byly považovány za subklinické známky kardiotoxicity. Výsledky: V podskupinách nebyly rozdíly ve věku u době onemocnění, podskupině C+ byla podána vyšší kumulativní dávka antracyklinů (234+58 mg/m² versus 191+90 mg/m², p<0.01). V celé skupině poklesla EF po terapii (69+6% versus 67+5%, p<0.04) s dalším poklesem po 8 letech (64+3%, p<0.0001). Obdobný vývoj byl nalezen i u FS (p<0.001). Po 8 letech sledování byly hodnoty EF i FS významně nižší v podskupině C- oproti C+ (p<0.05). Pokles EF > 10% byl 21%/31% (p<0.01) u C+/C- a pokles FS > 10% byl 15%/27% (p<0.01) u C+/C-. Klinické známky kardiotoxicity nebyly diagnostikovány. Závěr: Podání dexrazoxanu vedlo v rizikovější skupině nemocných v významném snížení frekvence výskytu subklinického poškození myokardu. Vypracováno s podporou grantu IGA MZ ČR č.NR 8006-3

ETAPY 15-LETĚHO PROGRAMU ALOGENNÍCH TRANSPLANTACÍ KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY U DĚTÍ VE FN MOTOL.

Sedláček P., Formánková R., Keslová P., Šrámková L., Vávra V., Smíšek P., Zdráhalová K., Vrzalová A., Komrska V. a Starý J. pro PSDH
Transplantační jednotka, Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v
Motole a UK 2.LF, Praha

28.11.1989 proběhla na II.dětské klinice v Motole první alogenní transplantace kostní dřeně u chlapce s relapsem ALL. Do konce srpna 2004 na naší jednotce podstoupilo 225 dětí (0,2-20,5 roku; med.8,8) 244 alogenních transplantací (15 dětí 2x, 2 děti 3x). 163 (72%) dětí ve věku 0,7-20,5 let (med.10,2) bylo transplantováno 174x pro maligní onemocnění (ALL 76, AML 35, MDS 24, CML 22, NHL 5, HD 1). V této skupině žije 87 (53%), 39 (24%) zemřelo na toxicitu, 37 (23%) zemřelo v důsledku relapsu po transplantaci. 62 dětí ve věku 0,2-19,1 let (med. 4,6) bylo transplantováno 70x (64 dárců) pro nemaligní onemocnění (SAA 25, SCID 7, MPS 5, FHL 4, WAS 4, aj.). V této kategorii žije 50 dětí (81%), úmrtí v důsledku toxicity činí 18%. Do konce roku 1995 bylo alogenně transplantováno 68 dětí, převážně kostní dřeň identického sourozence, do roku 1995 i ze Slovenska. TRM této skupiny je 31%, 16 dětí zemřelo v důsledku relapsu leukémie, žije 31 dětí (OS 46%). V roce 1996 jsme zahájili program transplantací od haploidentických rodinných dárců, od ledna 1997 i od nepříbuzenských dárců. V letech 1996-2000 bylo alogenně transplantováno 69 dětí. Začínali jsme získávat zkušenosti s adoptivní imunoterapií potransplantačních relapsů. TRM této skupiny je 33%, 15 dětí zemřelo v důsledku relapsu leukémie, žije 31 dětí (OS 45%). Výsledky zůstaly stejné i přes narůstající podíl transplantací od alternativních dárců. V období 2001-2004 bylo dosud alogenně transplantováno 84 dětí. V těchto letech již počet transplantací od nepříbuzenských dárců převyšuje výrazně počet transplantací, kde je dárce identický sourozenec. TRM této skupiny je 7%, 7 dětí zemřelo v důsledku relapsu leukémie, žije 71 dětí (OS 85%). Výsledky jsou předčasně, část pacientů má krátkou dobu sledování. V rámci nemaligní skupiny bylo od roku 2000 dosud transplantováno 34 dětí (40x), TRM činí 12%, 88% pacientů žije. V roce 2004 vzniká spojením hematologického týmu s onkology Klinika dětské hematologie a onkologie s programem, který zahrnuje široké spektrum aktivit na poli dětské transplantace kmenových buněk krvetvorby. Tímto rozsahem, zkušenostmi, personálním a moderním prostorovým zajištěním patříme již řadu let k plnoprávným a rovnocenným partnerům velkých dětských evropských transplantačních center. Podpořeno grantem IGA MZ ČR NR/8223.

AUTOLOGNÍ TRANSPLANTACE KRVETVORBY U DĚTSKÝCH SOLIDNÍCH NÁDORŮ – 5 LETÉ ZKUŠENOSTI KDO FN BRNO.

Kepák T., Pavelka Z., Hoffová V., Cetlová A., Štěrba J.

Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU v Brně

Autologní transplantace hemopoetických buněk (ASCT) se stala důležitou léčebnou modalitou u dětí s pokročilými nebo refrakterními solidními nádory. Preferovaným zdrojem hemopoetických buněk jsou periferní kmenové krvetvorné buňky (PBSC), na druhém místě potom autologní kostní dřev. Díky pokrokům v podpůrné péči je dnes největším problémem ASCT potransplantační relaps onemocnění a pozdní následky ASCT. Akutní toxicita léčby však nadále zůstává nezanedbatelná. Přínos ASCT byl u některých typů dětských malignit jednoznačně prokázán randomizovanými klinickými studii (např. neuroblastomy, maligní lymfomy, některé typy nádorů CNS), u některých nádorů je však nutné roli megachemoterapie a ASCT ještě blíže vymezit (Ewingův sarkom, osteosarkom, Wilmsův nádor a další). Autoři prezentují soubor 180 autologních transplantací krvetvorné tkáně u 69 pacientů se solidními nádory dětského věku, léčených na Klinice dětské onkologie Brno v letech 1999 – 2004. Nejpočetnější skupinou byly děti léčené pro nádory centrálního nervového systému (n=34), dále děti s neuroblastomem (n=9), osteosarkomem (n=7), Ewingovým sarkomem/PNET (n=4), nonhodgkinským lymfomem (n=3), rhabdomyosarkomem (n=3), germinálním nádorem (n=2), Hodgkinovým lymfógranulomem (n=2), Wilmsovým nádorem (n=2) a retinoblastomem (n=3). Autoři prezentují dosažené léčebné výsledky a zaznamenanou toxicitu léčby ve vztahu k základnímu onemocnění, stavu choroby a předlčení před transplantací, typu přípravného režimu a kvalitě transplantátu. Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

VLIV HLADINY MINIMÁLNÍ RESIDUÁLNÍ NEMOCI NA OSUD PACIENTA S AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKÉMIÍ PO ALLOGENNÍ TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY.

Mužíková K.(1), Froňková E.(1), Řezníčková L.(1), Sedláček P.(2), Trka J.(1), Starý J.(2)

1-CLIP Childhood Leukaemia Investigation Prague, Laboratoř molekulární genetiky, Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF a FN Motol, 2-Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF a FN Motol

Transplantace kmenových buněk krvetvorby (HSCT) je v léčbě dětské akutní lymfoblastické leukémie (ALL) rezervována pouze pro pacienty s nejrizikovějšími formami ALL (HSCT v 1. celkové remisi v případě příbuzného dárce) a pro většinu pacientů s relapsem onemocnění. Hladinu minimální residuální nemoci (MRN) a tím i úspěšnost protileukemického efektu HSCT je možno monitorovat pomocí detekce klonálně-specifických přestavb imunoglobulinů (Ig) a T-buněčných receptorů (TCR). V případě, že v žádném z testovaných systémů (18 pro ALL z B řady, 12 pro ALL z T řady) není k dispozici vhodný cíl pro sledování MRN, je možno využít i jiných klonospecifických znaků (fúsní geny BCR/ABL; TEL/AML1; MLL/AF4). Třicet tři pacienti s ALL (7 dívek a 26 chlapců) transplantovaní na Klinice dětské hematologie a onkologie (dříve II. dětská klinika) byli sledováni v Laboratoři molekulární genetiky pomocí real-time kvantitativní PCR. Hladina byla vyšetřena těsně před HSCT a dále v intervalech léčebného protokolu (HSCT+30,60,100,180 dní a dále 9,12,18 a 24 měsíců po transplantaci). Přestavby Ig/TCR byly ke sledování použity ve 26 případech, 2x bylo nutno použít ke sledování hladin MRN fúsní gen TEL/AML1, 2x MLL/AF4 a 1x BCR/ABL. Citlivost detekce byla ve většině případů 1.0×10^{-4} (jedna leukemická buňka mezi 104 normálních), pouze u jednoho pacienta jen 1.0×10^{-3} . Hladina MRN před HSCT byla stanovena u 29 dětí. Sedmnáct pacientů nemělo detekovatelnou hladinu, u pěti dětí byla hladina MRN nižší než 10^{-4} , dvěma pacientům byla detekována hladina MRN v rozmezí 1.0×10^{-4} – 9.9×10^{-4} a pět dětí mělo hladinu vyšší než 1.0×10^{-3} . Další průběh hladin MRN byl u jednotlivých pacientů individuální a výsledky vyšetření (poskytované zpravidla do pěti dnů od odběru) byly používány k případné úpravě terapie. Všichni pacienti s negativní MRN před HSCT (n=17) jsou stále v remisi. Z pacientů s detekovatelnou MRN je 5 dětí v remisi a 7 jich zemřelo na relaps nebo jiné komplikace. Předtransplantační residuální nemoc je v tomto souboru statisticky nejvýznamnějším ukazatelem prognosy (p=0,00067), dalšími jsou typ dárce (příbuzenská vs. nepříbuzenská transplantace, p=0,0024) a doba trvání první remise (p=0,0083). Na souboru 33 dětí s rizikovou formou ALL jsme prokázali, že hladina MRN před transplantací je nejdůležitějším prognostickým znakem u pacientů s ALL indikovaných k allogenní HSCT. Podpora: granty GAČR 301/P041, FNM 9735/2004, GAUK 62/2004, VZ 111300003.

KONTAMINACE ŠTĚPŮ AUTOLOGNÍCH HEMATOPOETICKÝCH BUNĚK U NÁDORŮ ZE SKUPINY EWINGOVA SARKOMU.

Sumerauer D., Vícha A., Eckschlager T.

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

Relaps zhoubných nádorů po megaterapii s autologní transplantací hematopoetických progenitorových buněk může být způsoben nádorovými buňkami ve štěpu. Tento léčebný postup je používán i u nádorů ze skupiny Ewingova sarkomu (ES) vysokého rizika (generalizace a/nebo inoperabilní nádor). U těchto nádorů je častá generalizace do kostní dřeně (KD). Proto bylo cílem naší studie zjistit optimální dobu odběru štěpu periferních hematopoetických progenitorových buněk (PBPC). K tomu jsme využili monitorováním minimální nádorové choroby (MRD) metodou RT PCR. Metoda a pacienti: MRD detekována nested RT PCR prokazující t(11;22) a t(21;22). V letech 1999- 2003 bylo na naší kliniku přijato 42 pacientů s ES, 23 indikováno k megaterapii, PBPC odebrány u 19 (neodebrány- 2x dosud v indukci, 1x časná progresse, 1x úmrtí na komplikace terapie). Výsledky: 1/ KD v době stanovení diagnózy pozitivní 3x cytologicky a RT PCR, 10x pouze RT PCR (6x pozitivní pouze jeden ze dvou vzorků současně odebraných ze dvou různých míst). 2/ Nalezli jsme kontaminaci štěpu PBPC u 5 pacientů z 19. Pacienti s kontaminovaným štěpem měli vždy pozitivní KD v době stanovení diagnózy (3x cytologicky a RT PCR, 2x pouze RT PCR). 3/ U tří pacientů s kontaminací štěpu PBPC byly provedeny druhé aferézy po 1- 4 cyklech a vždy byly RT PCR negativní. Závěry: 1/ Vyšetření nádorových buněk ve více vzorcích KD citlivou metodoulepší vyhledání pacientů s rizikem kontaminace štěpu. 2/ U pacientů s postižením KD je vhodné provádět odběr štěpu po delší chemoterapii. 3/ Při kontaminaci štěpu je vhodná druhá aferéza po dalších 2- 4 cyklech chemoterapie.

POSITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE (PET) V DIAGNOSTICE MALIGNÍCH LYMFOMŮ DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

Kabíčková E. (1), Bělohávek O. (2), Sumerauer D. (1), Čumlivská E. (3),
Kynčl M. (3), Kodet R. (4) a Koutecký J. (1)

1-Klinika dětské onkologie UK 2.LF, 2-PET centrum Nemocnice Na
Homolce, 3-Klinika zobrazovacích metod UK 2.LF, 4-Ústav patologie a
molekulární medicíny UK 2.LF, Praha

Cíl: Posoudit možnosti klinického využití FDG-PET v diagnostice maligních lymfomů dětí a dospívajících. **Pacienti a metody:** V průběhu 3 let jsme provedli celkem 118 PET vyšetření u 67 dětí s maligním lymfomem (40 dětí s Hodgkinovou chorobou a 27 s NHL). Medián věku v době stanovení diagnózy byl 14,5 roků (4,1–20,4). Indikací k PET vyšetření byl vstupní staging (50x), potvrzení remise onemocnění po indukční léčbě (53x) a další sledování (15x). Výsledky PET vyšetření jsme porovnali s výsledky konvenčních zobrazovacích metod, histologickými nálezy a následným klinickým průběhem onemocnění. **Výsledky:** Při hodnocení rozsahu onemocnění před zahájením léčby byly nálezy běžných zobrazovacích metod a PET shodné u 35 z 50 vyšetřovaných dětí (70%). Výsledky PET vyšetření zvýšily klinické stadium (KS) onemocnění u 8 dětí (16%). PET nezobrazila u 1 pacienta 15% infiltraci kostní dřevě nádorovými buňkami. Po ukončení léčby mělo 18/53 (34%) dětí na CT patrné reziduum. U 10 dětí PET přítomnost vitálního nádoru v reziduu nepotvrdila, tyto děti jsou stále bez známek aktivity onemocnění. Pouze 8 reziduí (15%) akumulovalo FDG. Skutečně pozitivní byla 4 PET vyšetření, v exstirpovaném reziduu patolog prokázal vitální lymfomové buňky. U těchto dětí jsme chemoterapii 2. volby dosáhli remise a zařadili jsme konsolidaci vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk. U čtyř dětí byl výsledek PET po ukončení léčby falešně pozitivní, v exstirpovaných uzlinách patolog našel pouze reaktivní změny. Při posouzení aktivity poléčebného rezidia byla tedy PET v porovnání s CT vyšetřením přesnější (88% vs. 70%), měla vyšší specifickost (91% vs. 71%) i senzitivitu (75% vs. 62%). Negativní PET vyšetření po ukončené léčbě mělo 42 dětí, 40 z nich zůstává v kompletní remisi 9-37 měsíců (medián sledování 24 měsíců). U dvou dětí s NHL onemocnění za 2 a 9 měsíců po ukončené léčbě zrelabovalo. Na základě nových informací získaných při PET vyšetření jsme pozměnili léčebnou strategii u 8 z 67 (12%) dětí s ML. **Závěr:** I když bylo zatím publikováno poměrně málo prací zabývajících se FDG-PET u maligních lymfomů v dětském věku, naše zkušenosti svědčí o velkém potenciálu této vyšetřovací metody. Zařazení FDG-PET do vyšetřovacího schématu dětí s ML umožnilo zpřesnění primárního stagingu, PET se osvědčila i při posouzení aktivity reziduální nemoci po léčbě. Práce vznikla za finanční podpory IGA MZ ČR (grant č. NC/7568-3) a MŠMT (výzkumné záměry č.111300005).

VYSOKODÁVKOVANÁ CHEMOTERAPIE V LÉČBĚ DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH S HODGKINOVOU CHOROBOU.

Cháňová M. (1), Kabíčková E. (1), Sumerauer D. (1), Kobyłka P. (2), Čumlivská E. (3), Bělohávek O. (4), Starý J. (1) a Koutecký J. (1)
1-Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2.LF, 2- Ústav hematologie a krevní transfúze, 3-Klinika zobrazovacích metod UK 2.LF, 4-PET centrum Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod: Hodgkinova choroba (HD) patří mezi nejlépe léčitelná nádorová onemocnění dětského věku, dlouhodobě přežívá více než 90% dětí. Nepříznivá však stále zůstává prognóza dětí s primárně rezistentním nebo relabujícím onemocněním, při použití konvenční chemoterapie déle než 2 roky přežívá méně než 20% nemocných. Pro tuto skupinu pacientů je standardním postupem konsolidační vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk. Cíle: Zhodnocení výsledků vysokodávkované chemoterapie s podporou autologních hematopoetických kmenových buněk u dětí a dospívajících s nepříznivou prognózou HD, analýza prognostických faktorů. Pacienti a metody: V období 1992- 2002 jsme transplantovali celkem 31 dětí s HD. Indikací k zařazení megaterapie byl nádor špatně odpovídající na indukční léčbu (8x) nebo nádor recidivující (23x). Ve skupině bylo 17 chlapců a 14 dívek s mediánem věku v době transplantace 17,2 let (10,8 – 22,5). Při stanovení diagnózy mělo 9 dětí onemocnění II.klinického stadia (KS), 17 dětí KS III a 5 KS IV. V době transplantace bylo 16 pacientů v kompletní remisi, 13 v parciální remisi a 1 pacienta jsme transplantovali s progresí HD. Přípravný režim nemocných s Hodgkinovou chorobou obsahoval cyklofosamid, etopozid a busulfan nebo karmustin. Zdrojem hematopoetických buněk byla 5x kostní dřeň, 21x periferní krevní kmenové buňky, 5x oba typy štěpu. Výsledky: S mediánem sledování 8 let (1-11,5) přežívá bez známek onemocnění 20 dětí (65%). Po transplantaci onemocnění zrelabovalo u 10 dětí. Průměrná doba vzniku relapsu po megaterapii byla 10 měsíců (2-18). Osm pacientů na relaps nebo kontinuální progresi HD zemřelo. Na závažné infekční komplikace zemřeli 2 pacienti. Rozhodujícím faktorem úspěšnosti megaterapie byla velikost reziduální choroby v době transplantace (EFS 75,5% vs 35,7%). Optimalizace záchranné léčby a uvážlivý výběr kandidátů pro vysokodávkovanou léčbu by mohly zlepšit léčebné výsledky rizikových pacientů s HD. Časnou stratifikaci nemocných podle léčebné odpovědi by mohla usnadnit FDG PET, kterou lze také využít při posouzení viability poléčebného rezidua a tak dříve rozpoznat děti s rizikem časného relapsu HD. Práce vznikla za finanční podpory IGA MZ ČR (grant č. NC/7568-3) a MŠMT (výzkumné záměry č.111300005).

VÝSLEDKY LIEČBY NHL U DETÍ LIEČENÝCH PODĽA PROTOKOLU NHL-BFM 95 V SLOVENSKEJ REPUBLIKE.

Bubanská E., Kaiserová E., Oravkinová I., Petržalková D.

Klinika pre deti a dorast, Detské onkocentrum, FNŠP F.D.Roosevelta Banská Bystrica Detské onkologické oddelenie DFNSP Bratislava Detské onkologické oddelenie FNŠP Košice

Úvod: Autori v práci predkladajú analýzu výsledkov liečby u detí s NHL liečených podľa protokolu NHL- BFM 95 na troch pracoviskách detskej onkológie na Slovensku. Súbor pacientov a metódy: Od novembra 1996 do marca 2004, t.j. 88 mesiacov, liečili spolu 64 detí s NHL- 46 chlapcov, 18 dievčat, M:F=2,6:1, vo veku 9 – 208 mesiacov, medián 137 mesiacov v čase diagnózy. 16 detí /25 %/ s non-B-NHL bolo liečených v I., 37 detí /57,8%/ s B-NHL v II. a 11 detí s LCAL /17,2 %/ v III. terapeutickú skupinu /TG/. Väčšina detí v každej terapeutickú skupine bola v pokročilom III. a IV. štádiu ochorenia. Z analýzy boli vylúčení 4 pacienti, výsledky liečby autori hodnotia u 60 detí. Kompletnú remisiu /KR/ dosiahlo 49 detí , t.j. 81,7 % , - v I. TG 92,3 % , v II. TG 78,4 % , v III. TG 80 % detí. V kontinuálnej kompletnej remisii preživa 45 detí, t.j. 75 % - v I. TG 84,6 % , v II. TG 70,2 % , v III. TG 80 % . Relaps vznikol u 5 detí, t.j. 8,3 % v čase 4-22 mesiacov od diagnózy – medián 5 mesiacov, z nich 2. KR dosiahli 2 deti. Zomrelo 12 detí, t.j. 20 % . 7 detí, t.j. 11,7 % zomrelo na začiatku liečby /po predfáze I, po I.AA bloku 4, po I.BB bloku 2 deti z II. TG /, 2 deti, t.j. 3,3 % v KR a 3 deti, t.j. 5 % v relapse. V sledovanom období 4 – 88 mesiacov /medián 39,5 mes./ je v 5. roku od diagnózy EFS 0,75 a OS 0,79 spoločne pre všetky terapeutické skupiny. Autori ďalej podrobne analyzujú výsledky liečby pre jednotlivé terapeutické skupiny a štádiá ochorenia. Záver: Výsledky liečby u detí s NHL sa pri použití protokolu NHL- BFM 95 v porovnaní s historickou skupinou predtým protokolov BFM zlepšili o 20 % . Autori upozorňujú na vyšší výskyt exitov na začiatku liečby v súvislosti s intenzitou terapie a rozsahom ochorenia. Možnosti zlepšenia vidia hlavne v znížení počtu úmrtí v tejto fáze liečby.

VÝSLEDKY LÉČBY U DĚTÍ S MALIGNÍM LYMFOGRANULOMEM NA KDO FN BRNO V LETECH 1999-2003.

Dembická D., Štěrba J.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Autoři uvádějí výsledky léčby u dětí s maligním lymfogramulomem na Klinice dětské onkologie FN Brno - PDM za 5-leté období od roku 1999 - 2003. Celkem bylo léčeno 47 pacientů ve věku 0-18 let dle protokolu POG, AHOD pro LR, IMR a HR. kl.st.IIA 19x - 40% kl.st.IIB 10x - 21% kl.st.IVA 5x - 10% kl.st.IA 3x - 6% kl.st.IVB 3x - 6% kl.st.IIIA 5x - 10% kl.st. IB 1x - 2% kl.st.IIIB 1x - 2% Analýza přežití: 95% pacientů přežívá 5 let Jsou uvedeny jednotlivé rizikové faktory ve vztahu k odpovědi na léčbu a k relapsu choroby a možnosti léčby relabující choroby aplikací salvage CHT + PBSCT.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

ZKUŠENOSTI S LÉČEBNÝM PROTOKOLEM DBVE/DBVEPC U HODGKINOVY CHOROBY.

Ganevová M.(1), Hladíková M.(2), Kodet R. (3), Eckschlager T. (1)
1-Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF a FN Motol, 2-Ústav informatiky, UK 2.LF, 3-Ústav patologie a molekulární medicíny, UK 2.LF a FN Motol, Praha

Cílem sdělení je první vyhodnocení léčby Hodgkinovy choroby (HD) nízkého rizika- protokol DBVE a vysokého rizika- protokol DBVEPC. Shrneme výsledky všech pacientů s HD léčených od května 1998 do března 2004.

Soubor pacientů: 80 dětí a mladistvých do 18 let s histologicky verifikovanou HD; 52 mužů a 28 žen; klinická stadia: 1A-7, 1B- 2, 2A- 22, 2B- 6, 3A- 17, 3B- 13, 4A- 4, 4B- 9; histologické typy: predominance lymfocytů 8, nodulární skleróza 49, smíšená buněčnost 21, lymfocytární deplece 0, neurčen 2.

Terapie: DBVE 27 z toho 4 cykly 15, DBVEPC 53 z toho 5 cyklů 53, radioterapie všichni pacienti, kteří ukončili chemoterapii.

Léčebné výsledky: relaps 7 (5 vysoké riziko léčení DBVEPC a 2 nízké riziko léčení DBVE). Po léčbě druhé řady 4 CR, 1 úmrtí na progresi, 1 úmrtí na 2. relaps a 1 se dosud léčí. Úmrtí 4- 2 na nezávládnutelné relapsy, 1 na komplikace terapie (ataxie teleangiektazie, kl. stadium 1B, léčena DBVEPC, úmrtí na septické komplikace po 1. cyklu), 1 sekundární leukemie po ukončení terapie v CR.

Závěry: použitý protokol použitý protokol vykazuje dobrou úspěšnost (OS 95 %, EFS 88,75 %) a námi používaná léčbou relapsů (DHAP a mini-BEAM následované megaterapií s autologní transplantací) byla rovněž úspěšná. Všichni pacienti s časným relapsem po 1. přešetření pokračovali ještě dvěma cykly chemoterapie. Na rozdíl od údajů COG jsme při 1. přešetření prokázali méně často VGPR nebo CR.

AKTUÁLNA INCIDENCIA A LIEČBA DEŤÍ S NÁDOROVÝMI CHOROBAMI V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

Kaiserová E. (1), Bubánska E. (2), Oravkinová I. (3), Stančoková T. (2), Šubová Z. (1)

1 - Detské onkologické oddelenie DFNSP, Bratislava, 2 - Klinika detí a dorastu FNSP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica, 3 - Oddelenie detskej onkológie FNSP, Košice

Incidenca malignít u detí od 0 do 14 rokov bola podľa Národného onkologického registra Slovenskej republiky v ostatných 10 rokoch 115-136/1 milión a v skupine 15-19-ročných 156-169/1 milión za rok. Od roku 1992 sa všetky deti a mladiství do 18.roku života liečia v 3 detských onkocentrách (DOC). Len asi 5% 17-18-ročných môže byť liečený na onkologických oddeleniach pre dospelých. Od roku 2000 sa robí v DOC spoločná štatistika incidencie a výsledkov liečby malignít v tejto vekovej skupine. 30.6.2003 sme vyhodnotili výsledky u chorých s novo diagnostikovanou chorobou v r. 2000-2002. Počas 3 rokov sme prijali 493 pacientov. Najčastejšou diagnózou boli leukémie - 25,2%, nádory CNS - 21,7%, maligne lymfómy - 15,8% a sarkómy kostí - 8,9%. Kompletná remisia sa dosiahla u 88,8%, relaps vznikol v 20,8% a zomrelo 17,2% chorých. Príčinou smrti bol relaps/progresia choroby v 63,5%, infekcie v 25%, komplikácie v indukciu v 3,5% a toxicita liečby v 8%. 3-ročný pOS bol 0,79, pEFS 0,69. Najlepší 3-ročný pEFS bol pri LCH - 0.93, Wilmsovom nádore - 0.86, nádoroch zo zárodkových buniek - 0.83, Hodgkinovej chorobe - 0.79 a ALL - 0.76. Nižší pEFS sa dosiahol pri neuroblastóme - 0.7, NHL a nádoroch CNS - 0.67, sarkómoch mäkkých tkanív - 0.59 a sarkómoch kostí - 0.5. EFS menej ako 50% bol pri AML, nádoroch pečene a retinoblastóme (ale OS pri RBL bol 100%). Okrem AML, NHL a nádorov CNS boli všetky výsledky lepšie ako v súbore pacientov, liečených v r. 1992-2001 v najväčšom slovenskom DOC v Bratislave. Ďalšie zlepšenie sa môže dosiahnuť intenzívnejšou liečbou infekčných komplikácií pri systémových malignitách a včasnejšou diagnostikou a lepšou operabilitou pri solidných nádoroch. V prednáške uvedieme aktuálne výsledky k 30.6.2004.

REFERENČNÉ DIAGNOSTICKÉ CENTRUM PRE VČASNÚ DIAGNOSTIKU DETSKÝCH LEUKÉMIÍ, LYMFÓMOV A SOLÍDNYCH TUMOROV NA SLOVENKU.

Ilenčíková D.(1), Mikuško M.(1), Striežencová Z.(2), Babušiková O.(3),
Plank L.(4), Kaiserová E.(5), Oravkinová I.(6), Bubanská E.(7)

1.Oddelenie onkologickej genetiky, NOÚ Bratislava, 2.Hematologické
oddelenie DFNSP, Bratislava, 3.Oddelenie imunológie ÚEO SAV,
Bratislava, 4.Ústav patologickej anatómie JLFUK a MFN, Martin
5.Oddelenie detskej onkológie DFNSP, Bratislava, 6.Oddelenie detskej
onkológie FNSP v Košiciach, 7.Oddelenie detskej onkológie Rosveltova
NsP, Banská Bystrica

Cieľom vytvorenia referenčného diagnostického centra je koordinovať diagnostiku horeuvedených nádorových ochorení a tým dosiahnuť včasnú liečbu a prevenciu nádorových ochorení na základe zdokonalenej diagnostiky; zamerať diagnostiku na liečbu podľa najnovších liečebných protokolov a tým aj zapojenie sa Slovenska do európskych tereputických štúdií; pomáhať k vytvoreniu individuálnej terapie pre konkrétneho pacienta v snahe minimalizovať terapeutickú záťaž. Pre včasnú diagnostiku je potrebné zlepšiť tok informácií a vzájomnú informovanosť medzi diagnostickými oddeleniami navzájom a súčasne medzi diagnostickými a klinickými onkologickými pracoviskami, ktoré laboratórne vyšetrenia požadujú. Vzhľadom na tieto potreby sme vybudovali elektronický informačný systém, pomocou ktorého je možné zabezpečenie softwarového prenosu, uchovávanie dát i fotodokumentácie mikroskopických obrazov u jednotlivých pacientov. Tým je možné prispieť k zabezpečeniu uspokojivej kvality hodnotenia vyšetovaných vzoriek a k zvýšeniu vzdelanostnej úrovne jednotlivých pracovísk. Informačný systém súčasne umožňuje rýchle a exaktné stanovenie diagnózy, čoho podmienkou je nevyhnutné zlepšenie spolupráce s hematologickým, patologickým a genetickým oddelením, ako aj so všetkými spolupracujúcimi klinickými onkocentrami. V našom príspevku by sme chceli predstaviť prácu koordinačného centra a systém práce elektronického registra - softwarového programu pre uchovávanie a transport výsledkov diagnostických vyšetrení.

PŘÍBĚH ABERANTNÍ MOLEKULY CD66c

Kalina T (1,3), Vášková M.(1,3), Mejstříková E.(1,3), Madžo J.(2,3), Trka J.(2,3), Starý J.(2), Hrušák O.(1,3)

1 - Ústav Imunologie, 2 - Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF, Praha, 3 - CLIP Childhood Leukemia Investigation Prague

Aberantní exprese myeloidních antigenů na buňkách akutní lymfoblastické leukémie (ALL) je velmi dobře dokumentovaným fenoménem jehož význam je stále nejasný. Molekula CD66c – Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) je antigenem zralých granulocytů, jehož exprese mimo myeloidní řadu je v hematopoietickém systému popsána jen u některých ALL. V kohortě 365 pacientů je to nejčastější známý aberantní antigen. Exprese CD66c je spojena s typickými genotypovými změnami (přítomnost BCR/ABL a hyperdiploidie, naopak chybění u TEL/AML1). Díky své výlučnosti je vhodným znakem pro cytometrické sledování minimální reziduální nemoci (MRN). Analýzou exprese CD66c při diagnóze a při relapsu ALL jsme zjistili, že u tohoto znaku nedochází ke změně fenotypu v průběhu onemocnění (žádný ze 39 relapsů nezměnil pozitivitu v negativitu ani naopak), což dále ukazuje výhodnost použití CD66c pro sledování MRN. Dále jsme studovali povrchovou a intracelulární expresi a množství mRNA pomocí RQ-PCR a zjistili jsme, že aberantní exprese je regulována na úrovni transkripce genu. Je zajímavé, že analýza predikce prognózy v závislosti na povrchové expresi CD66c neukázala rozdíl mezi CD66c- a CD66c-ve případy. Abychom zjistili funkci CD66c, sledovali jsme efekt stimulace pomocí monoklonální protilátky na modelové linii leukemických buněk NALM-24 a prokázali jsme upregulaci adhezivních molekul CD11b a CD11c. Práce byla podpořena grantem GA UK 65/2004 C

OBJEV NOVÝCH IMUNODIAGNOSTICKÝCH POSTUPŮ POMOCÍ LEUKEMOGENOMIKY.

Vášková M.(1,2), Mejstříková E.(1,2), Kalina T.(1,2), Trka J.(1,3), Starý J.(3), Hrušák O.(1,2)

1-CLIP(Childhood Leukemia Investigation Prague), 2-Ústav imunologie, Klinika dětské hematologie a onkologie, UK2.LF a FN Motol

Expresní profilování odhalilo nové geny typické pro genotypové podskupiny dětské akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a snad pro riziko vzniku relapsu onemocnění. Protože tyto výsledky je nutné potvrdit též jinými metodami, použili jsme data ze 2 studií (Yeoh et al., Ross et al.) k nalezení nových diagnosticky a prognosticky významných molekul pro vyšetřování průtokovou cytometrií. Na základě výsledků původní statistické analýzy a vlastní rekalkulace dat jsme vybrali geny korelující s jednotlivými genotypy dětské ALL a prognózou, u kterých bylo pravděpodobné, že jejich expresi bude možné vyšetřovat pomocí cytometrie (screening podrobněji: Konference Lednice 2003). Otestované molekuly jsme začali vyšetřovat v diagnostických kostních dřeních pomocí čtyřbarevné průtokové cytometrie. Do tohoto stadia se dosud dostalo 6 molekul (CD44, CD27, CD247, CD49f, CD103, IL-10RB). U ALL B-řady jsme potvrdili pozitivní korelaci molekuly CD27 ($p < 0.0001$) a negativní korelaci ($p < 0.0001$) CD44 s TEL/AML1 pozitivitou ($n=56$), což je přinejmenším srovnatelné s microchipy. Expresí CD44 navíc koreluje se zařazením pacientů s T-ALL podle rizika ($p=0.0321$, $n=13$). Pomocí 7barevné průtokové cytometrie se nám podařilo získat zcela nové informace o expresi molekuly CD27 a CD44 v průběhu diferenciací B buněk. V nemaligní kostní dřeni jsme našli buňky s expresí zmíněných molekul odpovídající jednotlivým genotypům leukemických buněk. Expresí molekuly CD49f pozitivně koreluje s BCR/ABL genotypem ($p=0.0432$, $n=35$). S tímto genotypem měla negativně korelovat molekula CD103. Její expresi jsme však na proteinové úrovni nezjistili u žádného pacienta s ALL B-řady. Korelaci CD247 s rizikem relapsu u hyperdiploidního genotypu nelze zatím hodnotit vzhledem ke krátké době sledování, různou intenzitou exprese jsme však prokázali u všech genotypových podskupin. IL-10RB je nejnověji zařazenou molekulou, jejíž expresi by měla podle microchipů negativně korelovat s přítomností BCR/ABL. Průtoková cytometrie umožňuje stanovení exprese proteinu na maligních buňkách v kontextu dalších molekul. Je proto vhodnou metodou k vyšetřování imunodiagnosticky významných znaků, nalezených podle microchipů. Práce byla podpořena granty GA UK 80/2004, IGA MZ CR 7430-3 a 6929-3.

INHIBÍTOŘY HISTÓN DEACETYLÁZ MODIFIKUJÚ LEUKEMIA-SPECIFICKÝ FENOTYP TEL/AML1 POZITIVNÝCH LEUKEMICKÝCH BUNIEK.

J. Madžo (1,2), J. Starková (1,2), T. Kalina (1,3), M. Vášková (1,3), C. Gunnar (4) J. Trka (1,2)

1 - CLIP - Childhood Leukaemia Investigation Prague, 2 - Klinika dětské hematologie a onkologie, 3 - Ustav imunologie, Karlova Univerzita, 2.lékařská fakulta, Praha, 4 - Klinika dětské hematologie a onkologie, Lékařská fakulta Hannover

Translokácia t(12;21) predstavuje najčastejšiu genetickú aberáciu ALL detského veku s frekvenciou výskytu asi 25%. Jej produktom je fúzny gén TEL/AML1. Oba zúčastnené gény majú dôležitú úlohu v hematopoéze. TEL časť obsahuje domény interagujúce s korepresormi mSin3, N-CoR a histón deacetylázou 3. Časť AML1 nesie DNA väzobnú doménu, ktorá sa viaže na regulačné elementy cieľových génov. Predpokladá sa, že TEL/AML1 transkripčný faktor negatívne reguluje expresiu génov, ktoré sú normálne aktívované AML1. Ovplyvnenie génov zodpovedných za diferenciáciu v hematopoéze zposobuje TEL/AML1 remodeláciou chromatinu prostredníctvom histón deacetyláz (HDAC). Na prekonanie predpokladaného diferenciačného bloku spôsobeného aktivitou HDAC sme použili ich inhibítory (HDACi): trichostatín A (TSA) a kyselinu valproovú (VPA), antiepileptikum s predpokladanou HDACi aktivitou. Testovali sme rôzne koncentrácie TSA (120, 240 a 600nM) a VPA (0.5, 1.0 a 2.0mM; koncentrácie v rozmedzí plazmatických hladín u pacientov s epilepsiou). Sledovali sme bunkový cyklus a stav diferenciácie pomocou prietokovej cytometrie 24 a 48 hodín po podaní. Porovnali sme TEL/AML1[+] (REH) a TEL/AML1[-] (Nalm-6) leukemické línie s neleukemickou lymfoidnou líniou (NC-NC). Po podaní HDACi bunky leukemických línií zastavili proliferáciu a vstúpili do apoptózy. Miera apoptózy u línie REH bola 11% pri podaní 1mM VPA a 30% pri 240nM TSA v porovnaní s 3,7% kontroly. Obdobne u Nalm-6 miera apoptózy bola 16% pri VPA a 39% pri TSA voči 0.6% kontroly. Naproti tomu bunky NC-NC línie mali zanedbateľný posun v bunkovom cykle. Nalm-6 a REH bunková línia redukovali proliferačnú aktivitu o 36%, resp. 19%. Okrem toho po podaní TSA i VPA prežívajúce TEL/AML1[+] bunky vykazovali posun v expresii povrchových antigénov CD10 a CD20 ako i proteínov RAG1 a TdT. Pokles po 48 hodinách bol u CD10 na 88% resp. 64%, u TdT na 46% a 29% a u RAG1 na 57% a 38% expresie neošetrených kontrol po podaní 1,0mM VPA resp. 240nM TSA (každé p<0,01). Zatiaľ čo expresia antigénu CD20 sa po 24 hodinách zvýšila na 150% resp. 227% v porovnaní s neošetrenou kontrolou po podaní 1,0mM VPA (p<0,05) resp. 240nM TSA (p<0,01). Expresné profilovanie ukázalo zmenu u ~2000 génov. Naše výsledky podporujú hypotézu, že HDACi sú schopné ovplyvniť maturačný stav a viabilitu leukemických buniek. Výhoda VPA v potenciálnom použití spočíva v skúsenostiach s jeho používaním u epileptických pacientov. Podporované grantmi: 7433 (IGA MZ), 301/D0189 (GAČR), 75/2004C (GAUK).

VÝZNAM DALŠÍCH CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ V BUŇKÁCH KOSTNÍ DŘENĚ U DĚTÍ S TEL/AML1 POZITIVNÍ ALL.

Zemanová Z.(1), Michalová K. (1,2), Šindelářová L. (1), Ransdorfová Š. (2), Březinová J. (2), Babická L. (1), Mužíková K.(3), Formánková R. (4), Sedláček P. (4), Starý J. (4)

1 - Centrum nádorové cytogenetiky ÚKB LD, VFN a 1.LF UK; 2 - Ústav hematologie a krevní transfuze; 3 - CLIP – Childhood Leukemia Investigation Prague; 4 - Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2.LF a FN Motol; Praha

Kryptická translokace t(12;21)(p13;q22), při které vzniká hybridní gen TEL/AML1, se vyskytuje u přibližně 25% dětí s ALL. Jedná se o nejčastější specifickou chromosomovou aberaci u těchto nemocných. Nález přestavby je podle většiny autorů obecně považován za příznivý prognostický ukazatel. Přesto i u dětí s prokázanou TEL/AML1 fúzí někdy dochází k pozdním relapsům onemocnění. Kromě jiných faktorů by tato skutečnost mohla být zapříčiněna značnou nestabilitou genomu leukemických buněk, která se u některých TEL/AML1 pozitivních pacientů může projevit vznikem dalších strukturních či početních chromosomových aberací. Ty by pak mohly mít nepříznivý vliv na průběh a prognózu onemocnění, podobně jak to již bylo prokázáno například u dospělých pacientů s akutními myeloidními leukemiemi či jinými typy hematologických malignit. Vyšetřili jsme 52 dětí s ALL, u kterých byla metodou RT-PCR prokázána přítomnost fúzního genu TEL/AML1. Většina pacientů žije v první nebo druhé kompletní remisi. Relaps se objevil celkem u 13 dětí (25%). Dva pacienti zemřeli (jeden na relaps, jeden na komplikace spojené s léčbou). K analýze karyotypu buněk kostní dřeně jsme použili konvenční a molekulárně-cytogenetické metody (I-FISH, WCP-FISH a mFISH). U 27 dětí (52%) jsme kromě specifické translokace t(12;21)(p13;q22) prokázali přítomnost dalších chromosomových aberací. V souladu s literaturou se nejčastěji jednalo o trisomii či tetrasomii chromosomu 21 (amplifikace genu AML1), delecii netranslokované TEL alely, variantní translokace chromosomů 12 a 21 s dalšími partnerskými chromosomy či komplexní chromosomové aberace. Porovnáváme cytogenetické a molekulárně-cytogenetické nálezy s klinickými ukazateli a prognostický význam jednotlivých chromosomových aberací. Práce byla podpořena grantem GAČR 301/04/0407.

FREKVENCE GENOTYPŮ MANAN VÁZAJÍCÍHO LEKTINU U DĚTSKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Chumchalová J.(1), Štěrba J.(2) a Múdrý P.(2)

1 - Centrum molekulární biologie a genové terapie, IHOK, FN Brno, 2 -
Klinika dětské onkologie, FN Brno

Manan vázající lektin (MBL) hraje významnou roli ve vrozené imunitě. Nízké hladiny mohou ovlivnit vznik a vývoj maligního onemocnění. Stanovili jsme genotyp MBL u 180 zdravých dětí a u 200 dětských onkologických pacientů. Pozorovali jsme statisticky významně vyšší frekvence defektních genotypů spojených s nízkou hladinou MBL v krvi u onkologických pacientů oproti kontrolní skupině. Prokázali jsme rozdíly ve frekvenci MBL genotypů mezi pacienty s různými typy nádorů. U pacientů s ALL, neuroblastomem a hodkinovým lymfomem byl vysoký podíl defektních genotypů na rozdíl od pacientů s nádory CNS a wilmsovým tumorem, u který se frekvence MBL genotypů statisticky nelišila od kontrolní skupiny. Naše výsledky ukazují, že nízké hladiny MBL mohou být rizikovým faktorem pro vývoj nádorového onemocnění a to v různé míře v rámci jednotlivých diagnóz. Práce byla podporována VZ MZ 00065269705

JAK VZNIKÁ NOVÝ PROGNOSTICKÝ ZNAK U DĚTSKÉ ALL: -7/del(7p) ALL.

Mihál V. (1), Jarošová M. (2), Pospíšilová D. (1), Novák Z. (1), Holzerová M. (2), Hajdúch M. (1)

1 - Dětská klinika LF UP a FN Olomouc, 2 - Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Monozomie 7 nebo delece 7q jsou asociovány s mnohými poruchami myeloidní diferenciace. Ztráta 7. chromozomu může vést k deficitu důležitého genu v regulaci růstu a diferenciaci myeloidních buněk. 30% pacientů s AML a MDS má Ras mutaci a až u 3/5 AML pacientů s monozomií 7 je popisována aberantní exprese ras. Spojení -7/del(7q-) s ALL nebylo doposud známé. Byly publikovány kazuistiky dětí s ALL s touto cytogenetickou variantou. Nedávno Heerema se spolupracovníky publikovali 4% výskyt parciální nebo totální ztráty 7. chromozomu u dětí s ALL: 21% s monozomií 7, 21% s del(7q), 55% s del(7p) a 3% s parciální ztrátou obou ramének. Pacienti s touto cytogenetickou abnormalitou byli starší 10 let, podle NCI měli vysoké riziko a jejich lymfoblasty často hypodiploidní karyotyp. EFS a celkové přežití pacientů s monozomií 7 ($p < 0.0001$ a $p < 0.0007$, resp.) nebo s del(7p) ($p < 0.0001$ a $p = 0.0001$, resp.) bylo signifikantně horší než u pacientů bez těchto cytogenetických změn. Neplatilo to pro děti s del(7q). EFS dětí s -7/del(7p) ALL zhoršovaly přidatné prognostické znaky (Ph chromozom, ploidita nebo abnormální 9p). Tyto výsledky naznačují, že kritické místo ztráty 7. chromozomu u dětské ALL může ležet na jeho krátkém rameni. Autoři demonstrují vlastní případ 1,5leté pacientky s c-ALL, která s iniciálním počtem leukocytů $15,4 \times 10^9/l$ měla v době diagnózy v periferní krvi 37% blastů. Cytogenetické vyšetření prokázalo hyperdiploidní karyotyp (DNA index 1,2) s monozomií 7. chromozomu a tetrazomií 21. chrom. (56,XX,+X,+4,+6,der(7)del(7)(p11pter,q32qpter), -7,+8,+11,+13,+14,+17,+18,+21,+21). Léčba protokolem ALL BFM 95 pro standardní riziko vedla k rychlé redukci blastů a k navození kompletní remise. 8. den indukční léčby pacientka splnila kritéria good responderství. 15. den měla ale v kostní dřeni 24,4% blastů. Už necelý měsíc po ukončení udržovací léčby jsme diagnostikovali pozdní dřevňový relaps. Lymfoblasty vykazaly identický imunofenotyp (cALL) a téměř identický karyotyp 57,XX,+X,+4,+5,+6,der(7),-7,+8,+11,+13,+14,+17,+18,+21,+21. Léčba protokolem ALL REZ BFM 2002 navodila kompletní remisi a pacientka následně podstoupila transplantaci kmenových buňek od HLA identického bratra. Žije 25 měsíců ve druhé kompletní remisi. Výrazně horší prognóza dětských pacientů s ALL s monozomií 7 nebo del(7p) bude patrně v budoucnu vyžadovat agresivnější chemoterapii a/nebo bude již po dosažení remise indikována k transplantaci kostní dřene.

NESTABILNÍ HEMOGLOBINOVÉ VARIANTY U DĚTÍ V ČESKÉ REPUBLICE.

Pospíšilová D. (1), Indrák K. (2), Chrobák L. (3), Čermák J. (4), Sakalová A. (5), Mihál V. (1), Divoký V. (6)

1 - Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc 2 - Hematologická a onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc 3 - Oddělení klinické hematologie LF a FN, Hradec Králové 4 - Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha 5 - Klinika hematologie a krevní transfúze FN, Bratislava 6 - Katedra lékařské biologie LF UP Olomouc

Nestabilní hemoglobinové varianty jsou vzácnou příčinou hemolytických anémií u dětí. Jejich detekce je často zdrojem diferenciálně-diagnostických rozpaků. Klinické i laboratorní projevy jsou různorodé a jedinou stabilní laboratorní známkou je výskyt Heinzových tělísek. Pacienti a metody. Autoři shrnují anamnestické, klinické a laboratorní nálezy u 9 dětských pacientů ve věku 4-16 let s nestabilní hemoglobinopatií diagnostikovaných v České a Slovenské republice v posledních 15 letech. Důkazem diferenciálně-diagnostických rozpaků je poměrně dlouhý interval od prvních příznaků anémie do doby stanovení správné diagnózy. V letech 1986-2001 byly v populaci českých a slovenských dětí diagnostikovány následující nestabilní hemoglobinové varianty: Hemoglobin E nebo $\alpha 2\beta 2$ 26(B8) (GAG-AAG) Glu-Lys Hemoglobin Saint Louis nebo $\alpha 2\beta 2$ 28(B10) Leu-Gln Hemoglobin Koln nebo $\alpha 2\beta 2$ 98(FG5) Val-Met Hemoglobin Nottingham nebo $\alpha 2\beta 2$ 98(FG5) Val-gly Hemoglobin Haná $\alpha 2\beta 2$ 98(FG5) Val-gly – 2 sourozenci Hemoglobin Hradec Králové $\alpha 2\beta 2$ 115(G17) Ala-Asp Hb Santa Anna nebo $\alpha 2\beta 2$ 88(F4) Leu-Pro Hb Sydney nebo $\alpha 2\beta 2$ 67(E11) Val-Ala V tabulce jsou uvedeny základní anamnestické, klinické a laboratorní údaje 9 pacientů. Typ hemoglo-binopatie Pohlaví / věk dg.(r) Postižení členů rodiny Hbg/l Eryx1012/l MCVfl Ret% B μ mol/l Prvnípříznaky (m) Poznámky HbE $\bar{Z}/15$ ano 55• 1,9 94 0,130 45 6 SPE: 5 let Saint Louis M/16 ne 88• 2,1 94 0,250 55 24 SPE: 16 let Köln M/6 ano 112 4,5 80 0,111 45 48 Nottingham $\bar{Z}/6$ ne 75• 2,2 101 0,300 76 9 SPE 8: let Haná 1 $\bar{Z}/9$ ano 109 4,1 91 0,030 129 18 Haná 2 $\bar{Z}/4$ ano 115 3,8 93 0,020 44 15 Hr. Králové $\bar{Z}/6$ ano 98 3,8 79 0,153 40 36 Santa Anna $\bar{Z}/9$ ano 96 3,4 92 0,100 62 28 Sydney M/12 ano 126 3,7 90 0,270 38 84 r: roky, m: měsíce, SPE: splenektomie, •hodnoty před splenektomií, Z přehledu pacientů vyplývá, že klinické příznaky nestabilních hemoglobinopatií mohou být velmi variabilní od těžké hemolýzy až po nenápadné projevy lehké hemolýzy. Jejich diagnostika může být často velmi obtížná, obzvláště při velké nestabilitě hemoglobinových řetězců. Některé z nich lze diagnostikovat pouze pomocí molekulárně genetických analýz na specializovaných pracovištích. Správná diagnóza těchto vzácných anémií může přispět ke stanovení správných léčebných postupů. Práce byla podporována grantem IGA NR/7799-3.

PROFYLAKTICKÁ LÉČBA HEMOFILIE A/B U DĚTÍ POMOCÍ PLASMATICKÝCH KONCENTRÁTŮ IMMUNATE/IMMUNINE – BEZPEČNÁ CESTA K LEPŠÍ KVALITĚ ŽIVOTA.

Blatný, J.(1), Kohlerová S. (1), Komrská V. (2), Blažek B. (3), Pospíšilová D. (4)

1-Oddělení klinické hematologie FN Brno, 2-Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha, 3-Dětská klinika, Hemato-onkologická jednotka, FN Ostrava, 4-Dětská klinika, FN Olomouc

V období 2/2003-2/004 proběhlo v České republice ve 4 centrech zaměřených na léčbu hemofilie v dětském věku sledování profylaktické léčby koncentráty FVIII/FIX. K léčbě byly u sledovaných pacientů použity preparáty firmy Baxter Immunate® a Immunine ®. Sledovaný soubor tvořilo 28 dětí ve věku od 3 do 18 let. Všechny trpěly těžkou formou hemofilie A (24 pacientů) nebo B (4 pacienti). Sledování bylo prospektivní a proběhlo během 12 měsíců formou pěti návštěv v jednotlivých centrech. Bylo zaměřeno zejména na četnost a tíži krvácivých epizod a na stav pohybového aparátu (opakovaná goniometrická měření) dětských pacientů , respektive na změnu těchto parametrů v průběhu sledovaného období. Kromě těchto parametrů byla prováděna i laboratorní vyšetření zaměřená na odhalení přítomnosti inhibitoru (iFVIII/iFIX) a na virovou bezpečnost zavedené léčby (serologická vyšetření HAV,HBV,HIV,HCV,). Při návštěvách rovněž pacienti vyplnili dotazník se zaměřením na kvalitu života. Výsledky:Všechna provedená vyšetření byla hodnocena na statisticky významné hladině. a přesto, že se jedná o malý soubor , z údajů jednoznačně vyplývá zlepšení či alespoň zachování kloubní hybnosti jak v celém souboru souhrnně,tak i u jednotlivců. Při profylaktickém podání FVIII či FIX (medián dávky 25,4 IU/kg) 2 – 3 x týdně došlo, až na výjimku (1 pacient z 28), ke snížení krvácivých epizod i jejich tíže, nebo alespoň nedošlo k progresi těchto potíží. Během sledování nedošlo k vytvoření cílového kloubu u žádného pacienta a nebyl zjištěn inhibitor F VIII/F IX.Nedošlo ani k serokonversi v žádném ze sledovaných virologických parametrů...Závěr: Profylaktickou léčbu koncentráty FVIII/IX (preparáty Immunate®/Immunine®) považujeme za bezpečnou a, vzhledem ke snížení četnosti a tíže krvácivých epizod a tím i zlepšení kloubní hybnosti, za úspěšnou a prospěšnou. Tento postup ve shodě s literárními údaji vede ke zlepšení kvality života dětských pacientů a mimo jiné i předchází nákladné léčbě ortopedických komplikací u dospělých hemofiliků. Je s výhodou, když tato léčba může pokračovat i ve věku dospělém.

JE MOŽNÉ BRÁNIT SE KOLONIZACI MULTIREZISTENTNÍMI KMENY BAKTERIÍ?

Keslová P. (1), Vávra V. (1), Šrámková L. (1), Sedláček P. (1), Formánková R. (1), Smišek P. (1), Zdráhalová K. (1), Starý J. (1), Hobstová J. (2), Schreinerová M. (3), Nyč O. (4)

1 - Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol Praha 2 - Infekční oddělení, FN Motol Praha 3 - Oddělení ústavní epidemiologie, FN Motol Praha 4 - Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol Praha

Myelosupresivní či imunosupresivní léčba je doprovázena rizikem vzniku závažných infekčních komplikací. Horečka v období neutropenie znamená nutnost rychlého nasazení širokospektrých antibiotik. V letech 2000 až 2003 zemřelo na našem pracovišti 6 dětí na perakutně probíhající G- sepsi (Pseudomonas 3x, E.coli 1x, Klebsiella 2x). Vzestupný trend výskytu kmenů bakterií resistentních na antibiotika u našich pacientů vedl k intenzivnější monitoraci mikrobiologické situace na oddělení. V období leden 2002 – prosinec 2003 se u nás léčilo 145 pacientů (s dg: těžké aplastické anémie, akutních leukemií, těžkých imunodeficitů či transplantovaných pomocí kmenových buněk krvetvorby). Z pravidelných vyšetření (výtěr krk, dutina ústní, nos, moč, stolice, event. hemokultura) byl zaznamenáván výskyt resistentních kmenů G+ (VRE, MRSA) či G- (Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter). V roce 2002 bylo 55% dětí v průběhu léčby kolonizovaných jedním či více z resistentních agens (Klebsiella 51,7%, Pseudomonada 13,3%, Acinetobacter 5%, VRE 10%, MRSA 0), v následujícím roce jsme měli výskyt u 38,8% dětí (Klebsiella 28,2%, Pseudomonada 11,8%, Acinetobacter 3,5%, VRE 18,8%, MRSA 0). Sepsí s pozitivní hemokulturou prodělalo 31,6% resp. 22,4% dětí (většinou ne resistentní kmeny, poměr G+/G- byl 16/10 resp. 10/10). Za nutná opatření vedoucí k snížení výskytu polyresistentních agens považujeme dodržování přísných hygienických návyků (zejména mytí a dezinfekce rukou) nejen personálu, ale i rodičů, návštěv atd, samozřejmostí je spolupráce s antibiotickým centrem a infekčním konziliářem na úpravách empirické antibiotické léčby, snaha o snížení užívání širokospektrých antibiotik, monitoring kolonizace či nosičství provádíme každý týden. Od podzimu 2003 jsme zavedli na oddělení i režim izolace kolonizovaných pacientů (multibarierová opatření). To vše ve snaze zabránit život ohrožujícím či dokonce fatálním infekčním komplikacím. Budeme však úspěšní?

PROBLEMATIKA VČASNÉHO STANOVENÍ DIAGNOSY TĚŽKÉ KOMBINOVANÉ IMUNODEFICIENCE.

Formánková R.(1), Hrušák O.(2), Šedivá A.(2), Mejstříková E.(2), Šrámková L.(1), Keslová P.(1), Sedláček P.(1), Janda A.(2), Dlask K.(3) a Starý J.(1)
1 - Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol Praha, 2- Ústav imunologie, UK 2.LF a FNM

Těžké kombinované imunodeficiencie (severe combined immunodeficiency, SCID) jsou vrozené poruchy buněčné i protilátkové imunity. Projevují se zpravidla do 1 roku věku zvýšenou náchylností k infekcím, které jsou charakteristické svým atypickým nebo recidivujícím průběhem. Jedná se o onemocnění relativně vzácná a právě proto unikají tito pacienti správné diagnose. Problematiku nutnosti správného a včasného stanovení diagnózy prezentujeme na kazuistikách 3 pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí, 2 chlapců s X-vázaným B+T-NK- SCID a 1 dívky s Omenovým syndromem. U všech 3 pacientů byla diagnosa potvrzena molekulárně genetickým vyšetřením, analýza DNA prokázala u obou chlapců mutaci genu γ -chain a u dívky s Omenovým syndromem. mutaci genu RAG1. U obou chlapců s X-vázaným SCID byla dokumentována pozitivní rodinná anamnéza (úmrtí chlapců v kojeneckém věku ve více generacích). První klinické a laboratorní příznaky se objevují u všech 3 pacientů od 2-3 měsíců věku – chronická rýma (1), exantém.(3) až granulomatozní zánět kůže (1), kolikvace uzlin v axile (1), intersticiální pneumonie s nutností umělé plicní ventilace (UPV) (2), průjmy (1), neprospívání (2), hypogamaglobulinémie (3). Diagnosa SCID byla stanovena na základě imunologického vyšetření ve věku 6, 6 a 8 měsíců. Při překladech na naše pracoviště dominovaly u 1 pacientky projevy generalizované CMV infekce (intersticiální pneumonitis, encefalitis a retinitis), u 1 pacienta obraz Pneumocystové pneumonie a alveolární proteinosy, u 2/3 dětí příznaky diseminované kožní BCG infekce. Dvě děti musely být během prvních 24 hodin hospitalizace na našem pracovišti přeloženy na ARK, kde byli dlouhodobě uměle ventilováni. Jeden chlapec podstoupil v průběhu tříměsíční UPV transplantaci kostní dřeně od nepřibuzného dárce a žije nyní 6 měsíců po transplantaci. Pacientka s generalizovanou CMV infekcí zemřela po 2 měsíční UPV pod obrazem multiorgánového selhání (MOF). Jednomu pacientovi byla před stanovením diagnózy na jiném pracovišti podána pro anemii při septickém stavu neozářená transfuze erymasy, po 10 dnech se u chlapce manifestovala potransfuzní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) IV. stupně a pacient zemřel na ARK 1 měsíc od stanovení diagnózy na MOF. Transplantace kmenových buněk krvetvorby je účinnou léčebnou metodou u pacientů se SCID a úspěšnost této léčby je do značné míry závislá právě na včasné diagnóze a indikaci k transplantaci. Podpořeno EURO-PID+NAS QLRT-2001-02742 a grantem MZ CR#00000064203

SROVNÁNÍ TOXICITY KONVENČNÍHO AMPHOTERICINU B A JEHO LIPIDOVÝCH FOREM U DĚTSKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ S FEBRILNÍ NEUTROPENIÍ.

Múdry P.(1), Štěrba J.(1), Jarkovský J.(2), Dušek L.(2)

1-KDO FN a MU Brno 2-Centrum biostatistiky a analýz PfF a LF MU Brno

Renální toxicita konvenčního amphotericin B deoxycholátu (cAmB) je limitujícím faktorem jeho použití. Naopak lipidové formy AmB mají nefrotoxicitu minimální, ale problémem je jejich vysoká cena nedovolující rutinní aplikaci. Provedli jsme retrospektivní studii srovnávající akutní nežádoucí reakce a parametry nefrotoxicity Amphotericinu B (skupina 1) ve srovnání s Amphocilem ev. Abelcetem (skupina2) u dětských pacientů se solidními tumory léčenými s febrilní neutropenií (FN). Během terapie byli pacienti hyperhydratováni a adekvátně odpadům byly hrazeny ztráty iontů. Celkově bylo analyzováno 97 epizod FN u 56 pacientů. Bylo podáno: 601 dávka cAmb, 224 dávky Amphocilu a 42 dávky Abelcetu. Medián podávání antimykotika byl 9 dnů. Nežádoucí reakce jsme zaznamenali u 2.2% infuzí cAqmb, 8.9% infuzí Amphocilu a 2.4% infuzí Abelcetu, všechny reakce byly lehké a po standardní terapii ustoupily. U některých pacientů se i přes premedikaci při dalších aplikacích opakovaly. Nefrotoxicitu jsme hodnotili ve 72 epizodách FN s cAmB a 20 epizodách s lipidovou formou AmB, v 5 případech byla léčba kombinovaná. Na konci epizod léčených cAmB bylo patrně zhoršení sérových hladin urey, kreatininu a kreatininové clearance ve srovnání s počátečními hodnotami. Zjištěné mediány sérových hodnot urey a kreatininu nepřesáhly horní hranici laboratorních norem, u clearance byl medián v mezích 1. stupně toxicity dle WHO. Lipidové formy nevedly ke zhoršení renálních parametrů mezi začátkem a koncem epizody FN. Iničiální hodnoty odpadů bílkovin byly u lipidových forem (indikovaných v případech preexistující nebo hraniční renální toxicity) vgyšší, ale během terapie se nehoršily. Odpady Na a K do moči byly ve skupině cAmB signifikantně vyšší než u lipidových forem. Chronickou toxicitu jednoznačně spojenou s aplikací cAmB jsme nezaznamenali. Z uvedených dat vyplývá, že rozvoj renální toxicity amphotericin B deoxycholátu lze zmírnit masivní hydratací a adekvátní náhradou elektrolytů, toxicita cAmB v kohortě našich pacientů nebyla limitující pro další terapii a nežádoucí reakce spojené s infuzí jsou častější u koloidní disperze amphotericinu B. K přesnějším závěrům by přispěly prospektivní randomizované studie. Práce byla podpořena VZ MZ 00065269705.

rFVIIa FOR TREATMENT OF LIFE-THREATENING BLEEDING WITH RESPECT TO ONCOLOGY IN 2001-2003 IN CZECH REPUBLIC: REPORT FROM UNISEVEN REGISTRY.

Blatný J.(1), Štěrba J.(2), Lokaj P.(2), Fiamoli V.(1), Dušek L.(3), Šmíd R.(3)

1-Department of Clinical Haematology, Children's University Hospital Brno, 2-Department of Paediatric Oncology, Children's University Hospital Brno, 3-Centre for Biostatistics and Analyses, Masaryk University Brno

Massive haemorrhage is a major cause of death in trauma patients. However, there are also other medical specialisations which are faced with this problem oncology. Pathogenesis of life threatening bleeding is influenced by dilution coagulopathy, acidosis, metabolic changes, thrombocytopenia, functional disorders of platelets, hypothermia and others. All these problems lead to the thrombin formation disorders. Ineffective or inappropriate formation of thrombin leads to defective or even no clot formation. Re-establishing the proper thrombin formation, is thus able to solve most problems caused by massive haemorrhage in patients. This is the theoretical basis for the use of rFVIIa as universal haemostatic agent in life-threatening bleeding. As the activity of rFVIIa is limited on the surfaces containing TF and phosphatidylserine – compartment physiologically active in normal clot formation – treatment with rFVIIa is probably one of the most safe and most physiological way of treatment for such a bleeding. To support the evidence for the treatment of life-threatening bleeding with rFVIIa we have designed the software which registers individual cases when rFVIIa has been administered to control massive haemorrhage. We present the technological background of the registry as well as first output from the registry based on data from 118 patients treated with rFVIIa mainly for life-threatening bleeding as a complication of trauma, surgery, cardiac surgery and malignancy in Czech Republic in years 2001-2003. In 28, 57% the reason for rFVIIa administration was bleeding in trauma, 10, 7% cardiac surgery, 1, 79% gynaecology/obstetrics, 0, 89% intracranial haemorrhage and in 58% other reasons for uncontrolled bleeding including oncology treatment and PBCST, which we specially focus on. In 17 cases (15, 04%) rFVIIa was administered as a prophylaxis and in 96 cases (84, 9%) for treatment of life-threatening bleeding. Median dose of rFVIIa when administered for treatment of uncontrolled bleeding was 100 ug/kg and 1-2 doses was sufficient to treat the bleeding in more than 80% of cases. Such a treatment led to decrease of Packed cells transfusions from 7, 5 TU (median 24 h prior to rFVIIa administration) to 2 TU (median 24 h post rFVIIa administration). In our hands 62, 5% of patients with life threatening bleeding treated with rFVIIa survived. No death was related to rFVIIa treatment and we did not notice any serious adverse event related to rFVIIa treatment.

ZÍSKANÁ APLASTICKÁ ANEMIE U DĚTÍ - ÚSKALÍ LÉČBY A RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA RELAPSŮ.

Suková M., Starý J., Gajdoš P., Sedláček P., Smíšek P., Šrámková L., Vávra V.

Klinika dětské hematologie a onkologie, Praha

Získaná aplastická anemie je vzácné onemocnění (incidence 2/1000000/rok v evropské populaci), definované jako pancytopenie s hypocelulární kostní dřeví při absenci abnormální infiltrace. Dětský věk je typický pro manifestaci této nemoci. Kromě ojedinělých případů (po hepatitidě, poléková) je etiologie nejasná, patogenetickým podkladem je cytotoxická reakce T lymfocytů namířená proti pluripotenti kmenové buňce. Těžká aplastická anemie je primárně indikována k transplantaci kmenových buněk od HLA-identického sourozence (MSD SCT), alternativou je imunosupresivní léčba (IST): Antilymfocytární globulin (ALG)+Metylprednisolon (MP)+Cyklosporin A (CsA). Dlouhodobý efekt obou typů léčby je srovnatelný (v evropských souborech OS kolem 80%). U pacientů léčených IST je riziko vzniku relapsu až 30%, zásadní komplikací u transplantovaných je pozdní rejekce štěpu. Od roku 1991, kdy je péče o tyto pacienty centralizována v pražském centru, jsme léčili 62 dětí ve věku 1.9-17.9 let. 18 dětí bylo primárně transplantováno od HLA identického sourozence, 44 podstoupilo imunosupresivní léčbu. Léčba byla zahájena s mediánem 9 dnů u IST a 25 dnů u SCT od data diagnózy. Na primární léčbu opovědělo 77% pacientů v IST skupině, 94% po MSD-SCT. 5 dětí podstoupilo transplantaci od alternativního dárce (MUD-SCT), 2 z důvodu primární non-response, 3 pro non-response na léčbu relapsu. Dlouhodobé výsledky léčby jsou srovnatelné s evropskými soubory, OS při sledování s mediánem 5.9 roku je 81% (OS-SCT 94.4%, OS-IST 88.6%). Příčinou exitu u 6 pacientů byly infekční a krvácivé komplikace při rezistentní aplasii. Statisticky významný je rozdíl v EFS u IST (53.6%) a SCT (88.5%), na čemž se podílí zejména vysoké procento relapsů (36%) po imunosupresivní terapii. Na rozdíl od britské a italské skupiny se nám nepodařilo najít závislost rizika relapsu na délce podávání CsA (ve 36% vznikl relaps ještě na léčbě, závažnosti nemoci ani délce intervalu k zahájení léčby). Výsledky léčby relapsů jsou nicméně povzbudivé, nezvyšují celkovou mortalitu. Dlouhodobé sledování pacientů po IST je nutné s ohledem na riziko vzniku pozdních klonálních onemocnění (MDS 5-10%, PNH 10-15%), v naší skupině 1x PNH po IST a 1x T-NHL po MUD-SCT. Standardizovaná léčba a centralizace pacientů přispěla k významnému zlepšení osudu dětí se získanou aplastickou anemií v posledních 13ti letech. Problémem zůstává vysoké procento relapsů ve srovnání s evropskými soubory – je však cestou k jejich redukcí pomalejší vysazování CsA?

NEUROBLASTOMY NÍZKÉHO RIZIKA NEPŘÍZIVÉHO PRŮBĚHU.

Štěrba J., Mazánek P.,

KDO FN Brno

Neuroblastom je nejčastější extrakraniální solidní nádor dětského věku a u kojenců se jedná nejčastější maligní onemocnění vůbec. Onemocnění vykazuje významnou heterogenitu klinického průběhu od spontánní regrese nádoru na straně jedné, až po agresivní růst bez ohledu na podanou terapii na druhé straně spektra. Odlišné chování se zdá být podmíněno genetickými abnormitami, především amplifikací N-MYC onkogenu, plodí nádoru a některými alelickými imbalance. Spontánní regrese se zdá být velmi těsně spjata s expresí TRK-A, receptoru pro nervový růstový faktor. Pacienti jsou dle věku, klinického stádia a histopatologického nálezu, event. obsahu DNA v nádorové buňce stratifikováni do jednotlivých rizikových skupin, což určuje způsob terapie. Stratifikaci pacientů nízkého rizika podle současně platné klasifikace severoamerické Childrens oncology group ukazuje tabulka. Klinické stádium Věk Myc n status Ploidie Histologie dle Shimady Riziková skupina
1 0- 21 Jakýkoli Jakákoli jakákoli Nízké riziko < 365 dní - 21 let Jakýkoli Jakákoli jakákoli Nízké riziko > 365 dní - 21 let Neamplifikován Jakákoli jakákoli Nízké riziko > 365 dní - 21 let Amplifikován Jakákoli příznivá Nízké riziko 4S < 365 dní neamplifikován > 1 příznivá Nízké riziko Léčba těchto dětí je vedena primárně chirurgicky. Chemoterapie je vyhrazena pouze pro symptomatické pacienty, event. pro děti, u nichž není možno dosáhnout více než 50% resekce. Je-li použita chemoterapie, děje se tak s cílem nikoli dosažení kompletní remise a její konsolidace jak je obvyklé u většiny zhoubných onemocnění, ale pouze s cílem nastartovat apoptotické pochody. Chemoterapie bývá většinou ukončována se stále patrným residuálním nádorem. Uvnitř této skupiny nízkého rizika bývá vyčleňována skupina malých kojenců s neuroblastomem prognosticky velmi příznivým, jejichž nádor bývá po pečlivé diagnostice a zhodnocení pouze observován a dítě je ponecháno bez chirurgického (i diagnostického) zákroku či chemoterapie a je pouze sledováno. Na KDO FN Brno jsme se starali v letech 1998 – 2003 o 44 dětí s neuroblastomy. Děti nízkých klinických stádií bylo 18, 9 dětí I KS, 4 děti 2 KS, 5 dětí 4S. Po zohlednění biologických vlastností jsme jako low risk hodnotili 11 dětí, z toho 3 děti jako very low risk, v kategorii „observace pouze“. EFS ve skupině nízkého rizika je 100%, se zcela minimální morbiditou akutní, což koresponduje s interim výsledky studie COG P9641.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

LÉČBA NEUROBLASTOMŮ NEJVYŠŠÍHO RIZIKA NA KDHO V PRAZE MOTOLE. VÝSLEDKY A SOUČASNÉ POSTUPY LÉČBY.

Mališ J.(1), Cháňová M.(1), Vicha A.(1), Kabičková E.(1), Čumlivská E.(2), Pýcha K.(3), Sedláček P.(1), Malinová B.(4), Křížová H.(5), Kodet R.(6)
1 - Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol a UK 2.LF Praha 2 -
Klinika zobrazovacích metod, FN Motol a UK 2.LF Praha 3 - Klinika dětské
chirurgie, FN Motol a UK 2.LF Praha 4 - Radioterapeutické a onkologické
oddělení, FN Motol Praha 5 - Klinika nukleární medicíny, FN Motol a UK
2.LF Praha 6 - Ústav patologické anatomie a molekulární biologie, FN Motol
a UK 2.LF Praha

Cílem práce je zhodnocení léčebných výsledků dětí neuroblastomem vysokého rizika (HR NBL) a seznámení se současným protokolem. Soubor pacientů: V letech 1995-2002 jsme léčili 30 dětí s HR NBL, věk v době dg. med. 2,7 rr. (0,3 – 7,1). První příznaky: bolesti kostí, kloubů rezistence v břiše, rezistence metastáz,patolog. fraktura,\"AML\" Lokalizace prim. nádoru: adrenální - 18,extraadrenální - 10,mediastinum - 2 Lokalizace metastáz: kosti-29, dřeň-23,uzliny-14,játra-3,průřst. do páteř. kanálu-1,varle-1.Molekulárně biolog. a cytogenet. vyšetření:N-myc nad 10 kopií-13x, del 1p-9x. Terapie: Konzolidační terapie, operace, radioterapie, megaterapie + AHST (plán-29x, uskutečněna-24x,neprovedena:1x toxicita, 4x PD. Conditioning: CBPLT+VP-16+Alkeran-11x, CBPLT+VP-16+Alkeran + CTO-7x, Busulfan+melfalan+cyc-6x,engrafment prům.D+14 (12-28).Průběh onemocnění?Relaps od dg (n-322x (73,4%)za 16,2 mm.(5,5 - 51,8),Relaps od AHST (n-24)-17x(70,8%)za 9,9 mm.(0,1-42,9).Exitus za měs. od dg.20x (66,6%)za 19,3 mm.(5,5 – 57) Výsledky: EFS-8 pac.(26,60%),OS 10 pac. (33,30%),med.59,6 mm.; pr.45(8,7 - 84,4) Současný léčebný postup: ESIOP-HB NBL-1 protokol. Konzolidační léčba (rapid COJEC), operace, megaterapie, radioterapie, biologická léčba retinoidy, výhledově léčba protilátkami anti GD-2. Závěr: Neuroblastom vyžaduje a přesnou diagnostiku a detekci všech prognostických faktorů a multimodální léčbu, která zahrnuje všechny dosud ověřené terapeutické postupy.

131I-MIBG TERAPIE U NEUROBLASTOMU – PŘEHLED.

Křížová H.

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie, UK 2. LF a FN v Motole, Praha

131I-MIBG (metaiodobenzylguanidin), syntetický analog guanetidinu a norepinefrinu, je využíván v léčbě pacientů s neuroblastomem (NB) od roku 1984. Vysoká akumulace MIBG v NB buňkách umožňuje jejich selektivní poškození zářením emitovaným 131I, přičemž toxicita léčby je ve srovnání s chemoterapií významně menší. Terapeutický protokol zahrnuje a) blokování štítné žlázy, b) podání radiofarmaka formou 2-4 hodinové infuze, c) monitorování stavu pacienta. Podmínkou léčby je pozitivní akumulace na diagnostické scintigrafii. Kontraindikací je myelosuprese, renální selhání a celkově těžký stav nemocného neumožňující jeho izolaci. 131I-MIBG byl nejprve užíván k paliativní léčbě pacientů s progresí nebo relapsem prognosticky nepříznivého NB, později u pacientů III. stádia s inoperabilním residuem po ukončení komplexní terapie. V dalších letech se indikací stala rezistence na konvenční terapii a 131I-MIBG byl zařazen jako léčba první volby u pacientů s inoperabilním NB středního nebo vysokého rizika. Pro ne zcela uspokojivé výsledky podání samotného 131I-MIBG je v posledních letech využívána jeho kombinace s dalšími léčebnými modalitami – např. chemoterapií, hyperbarickou oxygenoterapií, následnou vysokodávkovanou chemoterapií a transplantací kostní dřeně, lokálním ozářením primárního tumoru, imunoterapií apod. Další intenzifikace léčby je s narůstajícími zkušenostmi dosahováno navyšováním terapeutických aktivit od původních 3,7 GBq k 5,5-11,1 GBq (ojediněle i více). Dle stavu pacienta je snaha o opakování terapií v co nejkratších intervalech, avšak minimálně 4-týdenních. Řada pracovišť přechází od podávání standardních aktivit k aplikaci individuálně vypočítaných aktivit, jejichž cílem je dosažení maximální akceptovatelné dávky v kostní dřeni. Výpočty jsou založené na dozimetrických měřeních v průběhu diagnostické scintigrafie s 123I nebo 131I-MIBG nebo dozimetrických měřeních z první 131I-MIBG terapie. 131I-MIBG terapie je pacienty obecně dobře tolerována. Z časných vedlejších účinků se objevuje nauzea a zvracení, výjimečně hypertenzní reakce či tachykardie. Pacienti s infiltrací kostní dřeně či pokročilým kostním metastatickým procesem jsou ohroženi rozvojem pancytopenie. Nejčastější pozdní komplikací je primární hypotyreóza, možný je i výskyt sekundárních malignit. Zejména pacienti s rozsáhlou infiltrací kostní dřeně profitují z 131I-MIBG léčby díky fyzikálním vlastnostem 131I pouze zřídka, léčebné pokusy byly provedeny s podáním MIBG značeného 125I.

DETEKCE MINIMÁLNÍ ZBYTKOVÉ NEMOCI U NEUROBLASTOMU – POROVNÁNÍ TŘÍ METOD.

Vícha A.(1),Sumerauer D.(1),Činátl J.(2),Hraběta J.(2), Eckschlager T.(1)
1-Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha, 2-J.W.Goethe
Universitet, Frankfurt

Neuroblastom je tumor z progenitorových sympatoadrenálních buněk neurální lišty. Jedná se o jeden z nejčastějších solidních maligních nádorů dětí s incidencí 9-10 onemocnění na milion dětí ve věku do 15 let. Nedávné studie podpořily předpoklad, že průkaz neuroblastomových buněk v kostní dřeni nebo periferní krvi v průběhu léčby predikuje výsledek léčby a koreluje s relapsem onemocnění. Navzdory léčbě s vysokodávkovanou myeloablativní chemoterapií s převodem progenitorových kmenových buněk (PBPC) většina pacientů s neuroblastomem vysokého rizika relabuje a na relaps umírá. Reinfúze PBPC kontaminovaných nádorovými buňkami v době autologní transplantace může být jednou z příčin relapsu. Cílem studie bylo potvrdit použitelnost jednotlivých metod k detekci minimální reziduální nemoci u neuroblastomu. Kritérii hodnocení vhodnosti metod byla senzitivita, doba nutná k vyhodnocení vyšetření a cena vyšetření. Porovnávali jsme reversní polymerázovou reakci (RT-PCR), fluorescentní in situ hybridizaci (FISH) a flow cytometrii. Těmito nezávislými metodami jsme prokazovali různé nádorové znaky. Pomocí RT-PCR byla prokazována mRNA genu pro tyrosine hydroxilázu (TH) (první krok syntézy katecholaminů), FISH metodou jsme prokazovali amplifikaci N-myc onkogenu, kde tato amplifikace je prokázána u přibližně 30% neuroblastomů a její přítomnost je spojena s nepříznivou prognózou a diseminovaným onemocněním. Protože se N-myc amplifikace vyskytuje pouze u asi 30% neuroblastomů není ji možno použít u zbývajících 70%. Další metodou je flow cytometrie, která využívá vyšetření tří antigenů CD45-, CD81+, CD56+. Na povrchu neuroblastomových buněk nalézáme antigeny CD56 a CD81, ale nikoliv CD45. Na dilučním modelu 4 neuroblastomových linií (UKF-NB 1 až 4) jsme prokázali citlivost RT-PCR 104-5, FISH 103-4, flow cytometrie 103-4, tyto nálezy jsou ve shodě s literárními údaji. Ve vzorcích KD od pacientů jsme potvrdili že všechny tyto metody jsou citlivějšími než klasické morfologické vyšetření. Vyšetřením rozdílných nádorových znaků a užitím nezávislých vyšetřovacích metod, lze dosáhnout přesnějšího průkazu nádorových buněk i přes heterogenitu nádorů a detekovat mikroskopické onemocnění jak jsme prokázali na solučním modelu minimální reziduální nemoci u neuroblastomu i v klinických vzorcích. Podpořeno grantem: MŠMT 111 300005

SLEDOVÁNÍ EXPRESE NEUROTROFINOVÝCH RECEPTORŮ TrkA a TrkB U DĚTÍ S NEUROBLASTOMEM.

Mazánek P.(1), Štěřba J.(1), Kadlecová J.(2)

1-KDO FN a LFMU Brno, 2-OLG FN Brno

Neuroblastom je nejčastějším extrakraniálním nádorem dětského věku. Faktory, které řídí maligní transformaci u neuroblastomu, nejsou doposud zcela objasněny, ale velmi pravděpodobně tyto děje souvisí s neurotrofiny a jejich receptory. Neurotrofiny jsou růstové faktory působící v centrálním i periferním nervovém systému. Jejich rodina obsahuje 5 členů: NGF, BDNF, NT3, NT 4/5 a NT6. Neurotrofiny interagují se dvěma typy povrchových receptorů. Prvním z nich je p75, nespecifický receptor s nízkou afinitou, se kterým jsou schopny vazby všechny neurotrofiny, druhou skupinu pak tvoří Trk receptory. TrkA specificky interaguje pouze s NGF, TrkB receptor je schopen interakce s BDNF a NT 4/5 a TrkC váže NT3. Zatímco interakce NGF s TrkA receptorem stimuluje morfoloickou a biochemickou diferenciaci buněk neuroblastomu, vazba BDNF s TrkB je zodpovědná za zvýšené přežívání neuroblastomových buněk a částečně i za chemorezistenci k cytostatikům běžně užívaných v léčbě neuroblastomu, jako je doxorubicin, vepesid či cisplatin. Kvantitativní stanovení exprese neurotrofinových receptorů TrkA a TrkB v tkáni neuroblastomu je součástí standardního diagnostického algoritmu na Klinice dětské onkologie FN Brno a LF MU. Znalost úrovně exprese neurotrofinových receptorů spolu se znalostí dalších prognostických markerů nám umožňuje nejen poznání základních biologických charakteristik daného onemocnění, ale dává nám možnost individualizace léčebného plánu dle biologické povahy daného onemocnění (tzv. risk adapted therapy). Sledování exprese neurotrofinových receptorů v průběhu léčby nám umožňuje sledovat změny biologické povahy nádorové tkáně, ať už jsou navozeny léčbou, nebo probíhají-li spontánně.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

TESTOVÁNÍ KOSTNÍ DŘENĚ Z HLEDISKA DISEMINACE MALIGNÍCH BUNĚK U PACIENTŮ S DIAGNÓZOU EWINGOVA SARKOMU/PNET.

Pacholíkova J.(1), Dvořáková D.(1), Múdry P.(2), Mendelová D.(2), Štěrba J.(2), Mentzlová D.(3), Mayer J.(1)

1 - Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická klinika, 2 - Klinika dětské onkologie, 3 - Oddělení lékařské genetiky, FN Brno

V 90 - 95% všech případů Ewingova sarkomu/PNET (ES/PNET) je možné identifikovat fúzní gen EWS/FLI1, který je produktem translokace chromozomů t(11;22)(q24;q12). Molekulární diagnostika ES/PNET je založena na rychlé detekci fúzního genu EWS/FLI1. Na našem pracovišti máme zavedenu metodu dvoukolové nested RT-PCR pro vyšetření RNA izolované z nádorové tkáně, kostní dřeni, periferní krve a likvoru suspektních pacientů. V letošním roce jsme optimalizovali dvoukolovou seminested RT-PCR metodu pro testování materiálu z parafinových bločků. Od roku 2000 jsme diagnózu ES/PNET na molekulární úrovni potvrdili u 19 pacientů z celkově vyšetřovaných 80 pacientů. U 14 pacientů s detekovaným EWS/FLI1 fúzním genem bylo onemocnění lokalizováno na nádorovou tkáň a u 5 pacientů v době stanovení diagnózy byla zaznamenána pozitivita rovněž v testované kostní dřeni. V průběhu terapie je u pacientů s ES/PNET sledována možná diseminace maligních buněk (mikrometastáze) během kontrolních vyšetření kostní dřeni a periferní krve. Mikrometastáze byly detekovány u 5 pacientů, 1 z těchto pacientů měl detekovanou pozitivitu kostní dřeni již při zachytu onemocnění. K monitorování dynamiky positivity v kostní dřeni a periferní krvi je možné použít metodu real-time RT-PCR. U 6 pacientů nedošlo k úplné regresi primárního tumoru nebo bylo nalezeno nové nádorové ložisko. U jedné pacientky po úspěšné protinádorové léčbě ES/PNET se projevil sekundární maligní onemocnění v podobě akutní myeloidní leukémie (AML). U leukemických buněk byla metodou FISH nalezena translokace t(16;21). V naší laboratoři se podařilo identifikovat fúzní gen odpovídající této translokaci. Jedná se o fúzní gen AML1/MTG16. Pro kvantitativní detekci transkriptů tohoto fúzního genu jsme zavedli metodu real-time RT-PCR se specifickou TaqMan probou. U pacientku je nadále hodnoceno zbytkové onemocnění ES i AML. Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

TESTIKULÁRNE NÁDORY U DETÍ.

Puškáčová J.(1), Husáková K.(1), Wasserman O.(2)

1-Detské onkologické oddelenie DFNsP, Bratislava, 2-Urologické oddelenie DFNsP, Bratislava

Za posledných 10 rokov sme na našom oddelení liečili 9 chlapcov s testikulárnym germinálnym nádorom a 2 s paratestikulárnym embryonálnym rhabdomyosarkómom. 4 pacienti mali pri stanovení diagnózy menej ako dva roky, medián veku bol 17 rokov. Podľa rozsahu ochorenia boli pacienti zaradení len do I. alebo IV.štádia, pričom všetky metastatické postihnutia boli u pubertálnych chlapcov s niekoľkomesačným intervalom od prvých príznakov k stanoveniu diagnózy. V našom súbore prežívajú všetci pacienti, okrem jedného (zmiešaný germinálny nádor s metastázami do mozgu).

VYZVANÁ PŘEDNÁŠKA

SYNDROM LI-FRAUMENI

Sedláček Z.

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol, Praha

U zhruba 3% onkologických pacientů můžeme pozorovat nápadnou genetickou determinaci, která se projevuje vyšší incidencí nádorových onemocnění v rodině, výskytem nádorů v nižším věku, nebo opakovaným či multifokálním postižením. U nejznámějších dominantně dědičných nádorových syndromů je predispozice k nádorovému onemocnění podmíněna zárodečnou mutací v některém z tumor supresorových genů, která se dědí v příslušném rodokmenu. Zvýšená predispozice je pak způsobena tím, že nosič mutace má jednu alelu genu mutovanou ve všech svých somatických buňkách. Další náhodně vzniklá somatická mutace druhé alely pak může vyřadit gen z funkce úplně. Některé nádorové syndromy se projevují predispozicí k určitému typu nádoru (dědičná rakovina prsu, tlustého střeva, sítnice atd.). Syndrom Li-Fraumeni (LFS) je vzácná autozomálně dominantně dědičná nádorová predispozice k širšímu spektru nádorů. Projevuje se častým výskytem zejména sarkomů měkkých tkání, osteosarkomů a nádorů prsu a mozku, ale i mnoha dalších typů maligních tumorů. Onemocnění jsou obvykle diagnostikována v podstatně nižším věku, než je věk charakteristický pro nástup sporadických nádorů daného typu. U LFS se také často vyskytují onkologická onemocnění u dětí, zejména postižení adrenokortikálními karcinomy, sarkomy a mozkovými nádory (často nádory choroidálního plexu). I mnozí dětsí pacienti trpí několika nezávislými primárními nádory. Syndrom je u asi 70% rodin podmíněn zárodečnými mutacemi v tumor supresorovém genu TP53. Riziko výskytu nádorů u nosičů těchto mutací je vysoké: 25% do 20 let věku, 50% do 35 let a 90% do 60 let. U malého počtu rodin byly nalezeny také zárodečné mutace v genu CHEK2. Jaký genový defekt je příčinou predispozice v ostatních rodinách není dodnes jasné. Dosud byly ve světě popsány asi tři stovky rodin postižených LFS, a jedná se tedy o syndrom velmi vzácný. Jednotka je definována pomocí přísných klinických kritérií, ale která nesplňují ani mnohé velmi těžce postižené rodiny. Proto někdy hovoříme o diagnóze "Li-Fraumeni-like". V případě nálezu typických nádorů, pozitivní rodinné nádorové anamnézy a neobvykle nízkého věku při diagnóze onemocnění by měli onkologové a lékaři ostatních specializací o možnosti LFS uvažovat. Rodinám s podezřením na LFS by pak mělo být nabídnuto genetické poradenství a případně u nich provedeno i molekulárně genetické vyšetření, i když poradenství, diagnostika a následná péče v postižených rodinách mohou být spojeny s řadou problémů.

POSTERY

EJEKČNÍ FRAKCE A CITLIVOST BAROREFLEXU U DĚTÍ, DOSPÍVAJÍCÍCH A MLADÝCH DOSPĚLÝCH PO PROTINÁDOROVÉ LÉČBĚ

Hrstková H.(1), Elbl L.(2), Nováková Z.(3), Bajer M.(1), Fišer B.(3), Závodná E.(3), Honzíkova N.(3)

1-I.dětská interní klinika FN Brno a LF MU v Brně, 2-Oddělení funkčního vyšetřování Fakultní nemocnice Brno, 3-Fyziologický ústav LF MU v Brně

Cílem studie bylo zjistit, zda existuje spojení mezi kardiotoxicitou protinádorové léčby a regulací krevního tlaku. Metody: Vyšetřili jsme 40 pacientů (věk 9-25 let) po cytostatické terapii. Ejekční frakce (EF) byla určována echokardiograficky. Citlivost baroreflexu jsme určovali pomocí spektrální analýzy kolísání tepových intervalů a systolického krevního tlaku (pětiminutový neinvazivní kontinuální záznam krevního tlaku přístrojem Finapres při metronomem kontrolovaném dýchání 20 dechů/min). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin podle velikosti EF: skupina A (EF mezi 75-65%) a skupina B (EF mezi 64-54%). Hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku (STK, DTK) a citlivosti baroreflexu (BRS vyjádřená v ms/mmHg, BRSf v Hz/mmHg) jsme pomocí lineární regrese normalizovali na věk 15 let a statisticky zpracovali (Wilcoxon test). Výsledky: Získali jsme následující normalizované hodnoty: STK 9,4±7,7; B:55,2±0,05; DTK (A:60,2±14,4 mmHg; p=13,8; B:95,1±(A:104,3 3,7 ms/mmHg; ns) a BRSf±4,5; B:7,3±mmHg, p=0,07); BRS (A:7,1 0,005 Hz/mmHg; ns).±0,006; B:0,0119±(A:0,0126 Závěr: Snížení systolického krevního tlaku souvisí se snížením ejekční frakce vyvolané kardiotoxickým účinkem protinádorové léčby a je nezávislé na citlivosti baroreflexu. Podpořeno granty: IGA č.: NR 8006-3 a MSM č.:141100004

POKROČILÁ HEMOFILICKÁ ARTHROPATIE LOKETNÍHO KLOUBU JAKO PRVNÍ ZÁCHYT HEMOFILIE A

Komrška V.(1), Zdráhalová K.(1), Čepeláková V.(1), Mráček J.(2), Chládek P.(2), Neuwirth J.(3), Demuthová Z.(4), Vepřeková L.(5)

1 - Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, 2 - Ortopedická klinika FN Motol, 3 - Klinika zobrazovacích metod FN Motol, 4 - Klinika tělovýchovného lékařství a rehabilitace FN Motol, 5 - Klinika dětského a dorostového lékařství UK, 1.LF

Šestiletý chlapec s negativní RA léčen a vyšetřován od r.2001 ortopedy a revmatology pro opakované otoky kloubů, zvláště pr. loketního kloubu nejasné etiologie. Teprve v červnu 03 při hospitalizaci na KDDL provedeno v rámci celkového vyšetření i hemokoagulační vyšetření a diagnostikována středně těžká hemofilie A. K dalšímu sledování předán do Ambulance pro hemofiliky a krvácivé stavy II. dětské kliniky (později Kliniky dětské hematologie a onkologie). V té době již plně rozvinutá hemofilická arthropatie v pr. loketním kloubu, kterou se nepodařilo zvládnout konzervativní cestou (preventivní substituce, rehabilitace), takže bylo nutno, v únoru 04, přikročit k totální synovektomii pr. loketního kloubu. Přes následnou intenzivní rehabilitaci přetrvává omezení rozsahu pohybu v postiženém kloubu s nejasnou prognózou. Pozdě stanovená (jinak vcelku jednoduchá) diagnóza vrozené koagulační poruchy tak vedla k závažnému a pravděpodobně i trvalému zdravotnímu postižení dítěte a zbytečnému vynaložení nemalých finančních nákladů. Prezentovaná kasuistika popisuje podrobně tento zajímavý a neobvyklý případ.

PRVÉ VÝSLEDKY LIEČBY VYSOKODÁVKOVOU CHEMOTERAPIOU S PODPORNOU REINFÚZIOU PBSC U DETÍ S EMBRYONÁLNymi NÁDORMI CNS NAD 3 ROKY V NAŠOM ONKOCENTRE

Stančoková T., Bician P., Mesár P., Takáč B., Dluholucký S.

Klinika pre deti a dorast, Detské onkocentrum, FN sP F.D. Roosevelta Banská
Bystrica

Nádory CNS v detskom veku sú po hematologických malignitách najčastejšími solídnymi nádormi, tvoria približne 20 % všetkých malignít. Prezentujeme prvé skúsenosti a výsledky liečby vysokodávkovanou chemoterapiou s podpornou reinfúziou PBSC u detí s embryonálnymi nádormi CNS nad 3 roky. Od 12/1999 do 6/2004 (t. j. 55 mesiacov) sme liečili 9 detí vo veku od 3,5 roka do 15 rokov a 4 mesiace (priemer 8 rokov a 7 mesiacov), z toho 6 chlapcov a 3 dievčatá M : F = 2 : 1. Po stanovení diagnózy nasledoval operačný zákrok: 5 pacientov malo subtotálnu extirpáciu nádoru, 3 parciálnu resekciu a 1 pacient len stereotaktickú biopsiu. Histologické typy nádorov: pinealoblastóm 1, meduloblastóm 6, nezrelý embryonálny nádor (PNET) 2. Štádium ochorenia: podľa WHO klasifikácie u všetkých pacientov IV. stupeň. Pacienti splnili kritériá zaradenia do skupiny vysokého rizika podľa WHO liečebného protokolu CCGA 991 a SJMB 3/97. Po operácii bol u každého pacienta urobený odber PBSC. Po odbere nasledovala rádioterapia a chemoterapia, celkovo sme podávali 4 kúry vysokodávkovanej chemoterapie s reinfúziou PBSC. Výsledky liečby: Sledovali sme toxicitu liečby (hepatotoxicitu, nefrototoxicitu, ototoxicitu) a nástup hemopoézy v kostnej dreni po reinfúzii PBSC. Po ukončení liečby žije 5 detí (55,5 %), zomreli 4 deti (44,5 %). Pri hodnotení live table analýzy sú výsledky nasledovné: 1. rok celkové prežitie: 0,89, 2. rok: 0,56, 3. rok: 0,56, 4. rok: 0,56. Záver: Naš súbor je zatiaľ malý, ale predbežné výsledky ukazujú, že liečba vysokodávkovanou chemoterapiou s podpornou reinfúziou PBSC môže byť úspešná u detí s vysokorizikovým embryonálnym nádorom mozgu. Podľa našich výsledkov toxicita liečby bola tolerovateľná.

ROLE GENU WT1 V PROGNOSE A SLEDOVÁNÍ RESIDUÁLNÍ NEMOCI U DĚTÍ S AML - STUDIE INTERNATIONAL COOPERATIVE STUDY GROUP ON WT1 EXPRESSION IN CHILDHOOD AML

Kalinová M. (1,2,3), Mužíková K. (1,2), Mejstříková E. (1,4), Hrušák O. (1,4), Starý J. (2), Trka J. (1,2) a International Cooperative Study Group on WT1 Expression in Childhood AML

1 – CLIP (Childhood Leukaemia Investigation Prague), 2 – Klinika dětské hematologie a onkologie, 3 – Ústav patologie a molekulární medicíny, 4 – Ústav imunologie, UK 2.LF a FNM Praha

Biologický význam hyperexprese genu WT1 u dětských akutních leukemií zůstává stále nejasný. Prognostický význam a možnosti využití pro sledování minimální residuální nemoci (MRN) u dětí s AML byly dosud testovány na malých skupinách pacientů léčených podle různých protokolů. „International Cooperative Study Group on WT1 Expression in Childhood AML“, která vznikla v rámci skupiny I-BFM, spojuje laboratoře Universitní nemocnice v Tübingenu, SRN (P. Bader); Universitní nemocnice v Jeně, SRN (B. Gruhn); nemocnice San Gerardo v Monze, Itálie (G. Cazzaniga) a naši laboratoř. Úkolem skupiny je (i) vyvinout optimální metodiku kvantifikace transkriptu WT1 pomocí RQ-PCR, (ii) ověřit prognostický význam v rámci protokolu AML-BFM 2004 (a jeho italské varianty) a (iii) ověřit možnosti sledování MRN v těchto protokolech. Dosud jsme ve vzájemné spolupráci vyvinuli systém pro detekci WT1 mRNA a kontrolního genu ABL (hydrolysační formát sondy pro RQ-PCR) a provedli 1.kolo mezinárodní kontroly kvality. Výsledky ukázali vysokou reprodukovatelnost metodiky v podmínkách jednotlivých laboratoří: sklon křivky $y=3,25 - 3,53$; $R^2=0,9965 - 0,9991$. V současné době probíhá testování stability mRNA v již odebraných vzorcích, testování negativních kontrol a sběr vzorků pacientů v rozhodujících bodech terapie (den +15; +21-28; +42-56; +88). Předběžné výsledky sledování souboru českých pacientů ($n=47$) ukazují pozitivní prognostický význam nízké exprese WT1 při diagnóze nemoci (EFS $p=0,022$; LFS $p<,01$). Potenciál pro detekci MRN potvrzují jednotlivé kasuistiky a dobrá korelace s MRN sledovanou pomocí mnohobarevné průtokové cytometrie. Podporováno grantem IGA 7439.

KLONÁLNÍ MARKERY AKUTNÍCH MYELOIDNÍCH LEUKEMIÍ A JEJICH PŮVOD

Burjanivová T.(1), Mužíková K. (1), Trka J.(1), Peková S.(2), Zuna J.(1)
1 - CLIP, Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF, 2 - ÚHK
Praha

Některé typy dětských akutních myeloidních leukemií (AML) mohou být zřejmě iniciovány již během intrauterinního vývoje. V našem projektu se snažíme zjistit případnou prenatální přítomnost fúsních genů PML/RARa, CBFb/MYH11, AML1/ETO, interní tandemové duplikace genu FLT3 (FLT3/ITD) a přestaveb MLL genu. Tyto aberace jsou vhodnými kandidáty k hledání leukemických buněk v novorozeneckém materiálu, neboť jsou na DNA úrovni klonálně specifické a vyskytují se dohromady u téměř 40% dětských AML. Podařilo se nám v archívech dohledat novorozenecký materiál (zaschlé kapky krve používané pro novorozenecký screening metabolických vad, tzv. Guthrieho kartičky) od 13 pacientů s diagnosou AML, kteří měli při diagnóze onemocnění některou z výše uvedených mutací (4x PML/RARa, 1x CBFb/MYH11, 5x AML1/ETO, 2x MLL přestavba a 2x FLT3/ITD). U jednoho pacienta v našem souboru se vyskytuje FLT3/ITD současně s fúsním genem PML/RARa. Zavedli jsme metodiky na detekci PML/RARa, CBFb/MYH11, AML1/ETO a FLT3/ITD na RNA i DNA úrovni. U FLT3/ITD se jednalo o klasickou amplifikaci, sekvenaci a identifikaci duplikace. U fúsních genů PML/RARa, CBFb/MYH11 a AML1/ETO jsou zlomové oblasti umístěny v dlouhých intronech, proto jsme zavedli metodu "long-distance PCR". Pomocí těchto metod jsme teoreticky schopni identifikovat a zpětně detekovat leukemické pacient-specifické markery u téměř poloviny dětských AML. Citlivost našich metod se pohybuje u jednotlivých vzorků mezi 10⁻³ a 10⁻⁵. U 3 dětí s PML/RARa, u 1 pacienta s CBFb/MYH11, u 2 pacientů s FLT3/ITD a jednoho pacienta s AML1/ETO jsme vyšetřili Guthrieho kartičky, (pre-)leukemické buňky nesoucí některou z hledaných aberací jsme však v ani jednom případě nenalezli. V případě tandemové duplikace genu FLT3 se pravděpodobně jedná o druhý zásah v procesu leukemogenese a mutace spíše není při narození přítomna. Důvodem negativních výsledků u fúsních genů může být taktéž až postnatální původ aberací, ale v případě prenatálního původu i malá velikost preleukemického klonu (na vyšetřované části Guthrieho kartičky je obsažena DNA z cca 30 tisíc buněk a při malé velikosti klonu nemusí být preleukemický materiál ve vzorku vůbec obsažen), v některých případech může hrát roli dlouhá doba, která uplynula od narození do stanovení diagnózy (až 15 let). Až analýza dalších vzorků, která v naší laboratoři probíhá, ukáže, je-li možno nalézt (pre-)leukemické buňky alespoň u některých dětí, které onemocněly AML v dětském věku. Podporováno grantem IGA 7436.

LÉČBA LYMFOMŮ NA HEMATOONKOLOGICKÉM ODDĚLENÍ V OLOMOUCI

Novák Z.(1), Pospíšilová D.(1), Mihál V.(1), Jarošová M.(2), Pikalová Z.(2), Kučerová (3)

1 - Dětská klinika Olomouc, 2 - Hematoonkologická klinika Olomouc, 3 - Patologický ústav Olomouc

Na hematoonkologickém oddělení Dětské kliniky FN v Olomouci se léčí děti s diagnózou Non-Hodgkinský lymfom (NHL) a Hodgkinův lymfom (HL) od roku 1998. Za tu dobu bylo diagnostikováno celkem 19 pacientů, 11 s HL a 8 s NHL. Věk pacientů při diagnóze byl u HL 2-18let, u NHL pak 4 - 16 let. Histologické typy HL byly 8x nodulární skleróza, 2x smíšená buněčnost, 1x lymfocytární deplece. Imunofenotypické zařazení NHL : 3x T-prekursorový, 3x zralýB, 1x B-prekursorový. Pacienti s HL byly léčeni dle protokolů POG 9426 a 9426, pacienti s NHL byli léčeni dle protokolu NHL BFM 95. 10 pacientů s HL žije v 1.CR, jeden zemřel. 7 pacientů s NHL žije v 1.CR, 1 zemřel.

NAŠE PRVNÍ ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM PCA (PATIENT - CONTROLLED ANALGESIA) U PACIENTŮ PO TRANSPLANTACI KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY S MUKOSITIDOU.

Keslová P.(1), Sedláček P. (1), Formánková R. (1), Starý J. (1)

1 - Transplantační jednotka, Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol Praha

Sdělení prezentuje první zkušenosti s použitím PCA (patient controlled analgesia) u pacientů s mukositidou po CTO a/nebo vysokodávkované chemoterapii užívané v přípravném režimu pro transplantaci kmenových buněk krvetvorby. Od 1/2004 do 8/2004 jsme tuto metodu analgesie použili u 6 pacientů – věk 12,3-18,5 (medián 15,4r.). 5 pacientů podstoupilo alogenní transplantaci – 4x od nepříbuzného dárce, 1x od sourozence, 1 pacient autologně transplantován. Přípravný režim před transplantací zahrnoval: CTO 12Gy + Etoposid (2x), CTO12Gy + Cyklofosfamid + VP16 (1x), Busulfan + Cyklofosfamid + Melfalan (2x), Busulfan + Cyklofosfamid + VP16 (1x). U pěti pacientů byl použit pethidin (Dolsin), u jedné pacientky Morfin. U všech jsme používali režim infuse s kontinuálním podáváním 2/3 celkové dávky, s možností užití bolusu v intervalu 3 a více hodin. Pacient byl poučen o možnosti dopichu dle potřeby kdykoliv a neznal délku intervalu podané dávky ani její výši. Záznam o podaných a požadovaných bolusech byl spolu s hodnocením komfortu pacienta sestrou denně vyhodnocován a sloužil k úpravě kontinuální dávky následující den. Při použití Dolsinu byla délka podávání 15-26 dní (medián 20,25 dní), podaná dávka se při maximální výši pohybovala 1,75-2,7mg/kg/den (medián 2,27 mg/kg/den), maximální dávka analgetika byla vyžadována D+6 až D+10 po transplantaci. Mukositida byla hodnocena dle WHO klasifikace II-IV.st, 2 pacienti vyžadovali NG sondu, u 3 pacientů nebyla pro přijatelný p.o. příjem nutná. Klinické hodnocení analgesie se shodně pohybovalo v mezích 2.st (dobrá snášenlivost). U pacientky s použitím Morfinu byla dávka při maximální analgesii 0,89 mg/kg/den a to D+10, celková doba podávání 19 dní, mukositida hodnocena st. III. dle WHO klasifikace s nutností NG sondy. Klinické hodnocení analgesie bylo 1-2st (velmi dobrá tolerance). Důležitou součástí terapie mukositidy byla lokální péče o dutinu ústní. Mukositida a bolest s ní spojená obvykle vyžaduje intenzivní analgesii často s použitím opiátů. Dle klinické zkušenosti užíváme na našem pracovišti v případech těžké mukositidy pethidin v dávce 3-4 mg/kg a den. Použití PCA u našich pacientů umožnilo podat dávky nižší s dobrým klinickým efektem, navíc byl nezanedbatelný i pocit spoluúčasti na regulaci bolesti. V současné době máme pumpu umožňující PCA zapůjčenou, do budoucna bychom chtěli její užití rozšířit a porovnat použití různých druhů opiátů. Podpořeno VZ FNM č.64203

CYTOGENETICKÁ A MOLEKULÁRNĚ CYTOGENETICKÁ VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ U DĚTSKÝCH LEUKEMICKÝCH PACIENTŮ

Oltová A.(1), Kuglík P.(1), Pešáková M.(1), Mentzlová D.(1), Linková V.(1), Žezulková D.(1), Mendelová D.(2), Gregorová V.(2), Štěrbá J.(2)
1-Odd.lékařské genetiky FN Brno 2-Klinika dětské onkologie FN Brno

Cytogenetické nálezy u hematologických malignit jsou důležitým prognostickým faktorem. Prezentace zahrnuje výsledky cytogenetických a molekulárně cytogenetických vyšetření kostní dřeně u dětských pacientů s akutní lymfatickou (ALL) a akutní myeloidní leukémií (AML), kteří byli vyšetřeni na Odd. lékařské genetiky v letech 2003-04. Jsou prezentovány výsledky získané klasickou cytogenetickou metodou G-pruhování, paralelně ověřeny a doplněny metodami interfázni in situ fluorescenční hybridizace (I-FISH) a komparativní genomové hybridizace (CGH). Předkládáme vyšetření celkem 14 pacientů, u kterých byly tyto metody použity v plném rozsahu. Budou diskutovány výhody a omezení jednotlivých metod a jejich možné využití pro upřesnění diagnózy. Dále budou prezentovány první výsledky nově zavedené metody komparativní genomové hybridizace s vysokým rozlišením (HR CGH), která dovolí záchyt maligních klonů s nižším procentuálním zastoupením než CGH. Podporováno VZ MZ 00065269705

**MALÍGNE MEZENCHYMÁLNE TUMORY V MATERIÁLI DOO
DFNSP BRATISLAVA**

**Baníková K., Šubová Z., Sejnová D., Kaiserová E.
DOO DFNSP , Bratislava**

V prednáške prezentujeme výsledky nášho oddelenia za obdobie 12 rokov . Podávame prehľad histolog. typov tumorov, miesta primárnej lokalizácie podľa najčastejšieho výskytu, typ liečby a jej úspešnosť podľa jednotlivých štádií.

ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KMENOVÝCH BUNĚK KRVETVORBY S PŘÍPRAVNÝM REŽIMEM O REDUKOVANÉ INTENZITĚ - SOUČASNÝ STAV V PEDIATRII

Toušovská K.(1), Štěrbá J.(1)

1- Klinika dětské onkologie, FN Brno

Alogenní transplantace kmenových buněk (SCT) představuje v současné době jedinou kurativní léčbu pro řadu dětí s maligním i nemaligním hematologickým onemocněním. Vzhledem k toxicitě režimu zůstává přínos SCT u solidních tumorů sporný. S pochopením imunologických reakcí spojených s SCT je stále jasnější, že za úspěchem SCT do značné míry stojí, vedle vlastní myeloablace, reakce štěpu vůči leukemii - malignitě (GVL) zprostředkovaná dárcovskými T lymfocyty a NK buňkami. Tato idea vedla k rozvoji SCT s redukováným přípravným režimem (RIT SCT), jejichž základní cíl není „mechanické“ vyprázdění kostní dřeně supraletálními dávkami chemoterapie, ale spíše navození stavu imunotolerance hostitele. Aloreaktivní dárcovské lymfocyty si po převodu sami vytvoří prostor pro engraftment se současně nastupující reakcí GVL. Výhodou RIT SCT je významně nižší toxicita spojená s přípravným režimem umožňující SCT i pacientům se závažnými komorbiditami. Není referována vyšší frekvence GVHD oproti klasické SCT a engraftmentu je dosahováno v naprosté většině případů. Pravidlem je smíšený chimerismus D+28 po SCT, plného chimerismu je dosahováno v dalších 3 měsících spontánně či imunomodulací. Úspěch RIT SCT u malignit závisí na stadiu choroby, jejím biologickém chování a „vnímavosti“ vůči GVL efektu. K plnému rozvoji GVL efektu jsou zapotřebí v průměru 3 měsíce, RIT SCT tak nejsou vhodné pro pacienty s rychle progredující malignitou, obzvláště je-li onemocnění v době transplantace v progresi. Zkušenosti s RIT SCT v pediatrii jsou, na rozdíl od dospělých, zatím malé. Jsou publikováni první pacienti s JMML, CML, MDS, Hodgkin lymfomem a NHL. Nadějně se jeví použití RIT SCT u dětí indikovaných k SCT pro nemaligní onemocnění (imunodeficit, metabolické choroby, sy selhání kostní dřeně). Objevují se první zprávy o úspěšné RIT SCT u refrakterních autoimunitních onemocnění. Novou šanci může dát RIT SCT významně předlženým pacientům s relabujícím solidním tumorem. Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

ENDOKRINOPATIE PO LÉČBĚ EXTRAKRANIÁLNÍCH SOLIDNÍCH TUMORŮ V DĚTSKÉMU VĚKU

Olga Magnová
KDO Brno

Současný stav onkologie vede ke stále většímu přežívání dětských onkologických pacientů a tedy i k očekávané zvýšené frekvenci výskytu pozdních následků. Endokrinní systém patří k nejzranitelnějším oblastem vzhledem k používaným radiochemoterapeutickým režimům a k očekávanému tělesnému a sexuálnímu vývoji dítěte. Práce shrnuje méně frekventní endokrinní komplikace jako následek léčby extrakraniálních solidních nádorů ve vztahu k typu nádoru, způsobu léčby a věku dítěte.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

SOUČASNÉ NÁZORY NA LÉČBU POKROČILÝCH EXTRAKRANIÁLNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ

Bajčiová V.(1), Štěrba J.(1), Múdry P.(1), Mazánek P.(1)

1-Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Germinální nádory jsou heterogenní skupina relativně vzácných nádorových onemocnění s bimodální věkovou distribucí, širokou škálou histologických typů, biologických vlastností a charakteristik. Vyrůstají v lokalizaci gonadální i extragonadální ve střední čáře, kopírující migraci primordiálních germinálních buněk v průběhu embryogeneze. Patří mezi chemosenzitivní, ve vysokém procentu kurabilní typy nádorů. Zásadní význam pro cílenou léčbu, míra jejíž agresivity zohledňuje způsob chování nádoru (tzv risk adapted léčba), má stratifikace pacientů do rizikových skupin. Velice důležité je rozpoznat faktory řadící pacienty do skupiny rezistentních či jinak vysoce rizikových nádorů, u kterých selhává standardní léčba a jsou vhodnými adepty na léčbu v rámci klinických studií. V dospělé onkologii existuje jednotný mezinárodně akceptovaný klasifikační systém dle IGCCC, bohužel ale tento systém nelze aplikovat pro dětskou věkovou kategorii - otázka klasifikace rizikových skupin je v dětské onkologii stále diskutována - různé národní skupiny používají různá kritéria. Rovněž není jednota ve volbě chemoterapie první linie, neexistují žádné randomizované srovnávací studie mezi jednotlivými léčebnými režimy u dětí (PEB - JEB - PVB).Vzhledem k nízké incidenci a efektivitě léčby první linie jsou údaje o rekurentních či refrakterních germinálních nádorech u dětí a adolescentů velmi limitované. Neexistují standardní léčebné postupy, neexistují srovnávací studie a doporučení se zakládají na malém počtu pacientů, individuálním přístupu či aplikaci postupů používaných v dospělé onkologii. Autoři ve své práci podávají přehled všech nastíněných problémů a nové perspektivy v diagnostice a léčbě vysoce rizikových a rekurentních germinálních nádorů u dětí a adolescentů.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

FAMILIÁRNÍ HEMOFAGOCYTUJÍCÍ LYMFHISTIOCYTÓZA – 4 KAZUISTIKY MANIFESTACE V KOJENECKÉM VĚKU

Zdráhalová K (1), Vávra V. (1), Smíšek P. (1), Sedláček P. (1), Keslová P. (1), Formánková R. (1), Šrámková L. (1), Špišek R. (2), Hrušák O. (2), Mejstříková E. (2), Starý J. (1)

1 – Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha 2 - Klinika imunologie 2.LF a FN Motol, Praha

Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza je autozomálně recesivní onemocnění charakterizované nekontrolovanou proliferací T lymfocytů a makrofágů. Následkem této proliferace dochází k hypersekreci cytokinů, které jsou zodpovědné za typické klinické a laboratorní příznaky. Jako medián manifestace se udává věk 3 měsíců, manifestace po 3.roce věku je raritní. V terapii se používá imunosupresivní léčba (etoposid, kortikoidy, cyklosporin A) za účelem navození remise, která je ale pouze dočasná, a následná transplantace kmenových buněk, která je kurativní. Předkládáme kazuistiky čtyř pacientů ve věku 1 až 4 měsíce při diagnóze. Tři pacienti splňovali při diagnóze všechna diagnostická kritéria (klinická i laboratorní), u jedné pacientky byl nález hemofagocytózy v kostní dřeni nevýrazný. V jednom případě docházelo podle anamnestických údajů k postupnému rozvoji příznaků už od narození. Dále byl typický rozvoj koagulopatie, hypofibrinogenemie, hepatopatie a hyperlipidemie. U jednoho ze tří vyšetřených pacientů byl nalezen deficit perforinu, u zbylých dvou pacientů byla hodnota normální. 2 pacienti exitovali krátce po překladu na naše oddělení před dovyšetřením a zahájením léčby dle protokolu pro HLH (multiorgánové selhání, UPV, exitus 7.den po přijetí; zástava oběhu 3 hod po přijetí). Jedna pacientka dosáhla remise imunosupresivní léčbou dle protokolu HLH 94 a byla vzápětí transplantována od svého HLA identického sourozence, poslední pacientka je krátce léčena podle protokolu HLH 2004 a probíhá vyhledávání dárce kmenových buněk. Poukazujeme na vzácné, geneticky podmíněné onemocnění, zpočátku se svými příznaky podobající sepsi, a na rychlý rozvoj příznaků.

DETEKCE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI POMOCÍ PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE U DĚTSKÉ ALL V RÁMCI MEZINÁRODNÍ MULTICENTRICKÉ STUDIE MINIMINI

Mejstříková E.(1,2), Kalina T.(1,2), Froňková E.(1,3), Trka J.(1,3), Starý J.(3), Hrušák O.(1,2)

1-Ústav imunologie 2.LF UKa FN Motol, 2-CLIP Childhood Leukemia Investigation Prague, 3-Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol

Průtoková cytometrie dokáže sledovat minimální reziduální nemoc (MRN) u akutní lymfoblastické leukémie. Ve většině protokolů, kde probíhá stratifikace pacientů podle MRN, nejsou pacienti léčeni podle výsledků cytometrické MRN. Hlavním problémem je nedostatečná mezilaboratorní standardizace metodiky. Rozhodli jsme se tedy uspořádat mezinárodní studii MiniMini v rámci protokolu ALL IC BFM 2002. Studie se, kromě České republiky, účastní laboratoře v Hong Kongu, Chorvatsku, Izraeli a Maďarsku. Pacienti jsou stratifikováni podle non MRN kritérií (podle ALL-IC BFM2002). Identické imunofenotypové subpopulace jsou vyhodnocovány bez ohledu na úvodní fenotyp pacienta. Každá laboratoř vyšetří pacienty s BCP ALL T ALL kombinacemi a naopak. Tyto kontrolní hodnoty, spolu s pacienty, kteří jsou negativní pro daný fenotyp při diagnóze byly použity pro vytvoření cut offů pro jednotlivé hodnoty v daný časový bod (diagnóza, den8 PK a KD, den15, den33 a den52 KD). Hladiny MRN získané pomocí Ig/TCR přestaveb (RQ-PCR) u 32 pacientů byly použity pro ověření specifity těchto cut offů. V zúčastněných laboratořích bylo vyšetřeno celkem 185 pacientů. Prezentujeme data české kohorty pacientů, kde byly dostupná všechna klinická data (92 pacientů celkem, 16 pacientů T ALL, 74 pacientů BCP ALL). Cytometrická data byla srovnána s výsledky morfologického vyšetření, které stratifikuje pacienty v den 15 a v den 33. U SRG byla shoda u všech kromě 1 pacientky, která byla zařazená do IRG (M3 KD den15, 14% podle cytometrie). Ve skupině středního rizika (IRG) byla shoda u 92,5% pacientů, 3 pacienti měli být přeřazeni do vysokého rizika (HRG). 99% pacientů bylo potvrzeno cytometricky morfologicky v den 33 v kompletní remisi, 1 pacient středního rizika se cytometricky jeví jako nerozpoznaný non responder v den 33. Cytometrická data potvrzují signifikantní rozdíl mezi skupinou PGR a PPR ($p=0,00014$), je zde ale zřetelný překryv obou skupin (hodnoceno procentem blastů v PK). Celkem MRN nad 0,1% byla přítomna v KD u 100, 99, 84, 32 a 3,5% pacientů v den 0, den8, den15, den33 a den52. Práce byla podpořena granty IGA 7430-3 a 6929-3, VZ MŠMT 111300001, GAUK 80/2004 a 65/2004

DETEKCE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOCI U AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE POMOCÍ ČTYŘBAREVNÉ PRŮTOKOVÉ CYTOMETRIE, SROVNÁNÍ S MOLEKULÁRNĚ GENETICKÝMI METODAMI

Mejstříková E.(1,2), Marková J.(4), Vávra V.(3), Vrzalová A.(2), Schwarz J.(4), Starý J.(2), Hrušák O.(1,2)

1-Ústav imunologie 2.LF UK a FN Motol, 2-CLIP Childhood Leukemia Investigation Prague, 3-Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol, 4-Ústav hematologie a krevní transfúze, Praha

Úvod. Cytometrické sledování minimální reziduální nemoci (MRN) u akutní myeloidní leukémie provádíme v rámci studie „MPWG“ (Münster, Praha, Vídeň, Göttingen). MRN je sledována pomocí společně navržených standardních čtyřkombinací SYTO16/45/34, CD15/117/33/34, CD15/13/33/34, HLADR/38/33/34, CD19/56/33/34 a CD2/7/33/34. Sledování MRN by pomocí průtokové cytometrie mělo být dostupné pro asi 80% pacientů s AML, naproti tomu molekulárně genetické metody mohou u AML sledovat jen asi 30% pacientů. Prezentujeme výsledky analýzy českých pacientů. Výsledky průtokové cytometrie, srovnáváme s dostupnými výsledky molekulární genetiky. Pacienti a metody. Od února 2002 do ledna 2004 jsme do studie zařadili celkem 25 pacientů s primární AML (medián sledování 1,1 roku). 3 děti prodělaly relaps onemocnění, 4 děti zemřely před dnem 28, 2 děti zemřely v kompletní remisi. U dětí, u kterých byla při diagnóze zjištěna přítomnost fúzního genu *aml1/eto*, *pml/rara*, nebo *cbfb/myh11* nebo *flt3* interní tandemová duplikace, byla sledována MRN i pomocí těchto cílů (Rotorgene 2000 /Corbett Research, Australia). Výsledky. V den 15 byla prokazatelná minimální reziduální nemoc u všech pacientů pomocí cytometrie (n=21) nebo molekulární genetiky (n=10). V den 28 byla reziduální nemoc prokazatelná cytometricky u většiny pacientů (86%, n=14), všichni pacienti byly pozitivní pomocí PCR (n=9). U jednoho *aml1/eto* pozitivního pacienta nebyla MRN prokázána cytometricky. V den 112 jsme neprokázali reziduální nemoc u 3 pacientů pozitivních pomocí PCR, hranice positivity byla pro tento časový bod stanovena nad 0,3% z důvodu odlišení regenerujícího pozadí. Závěr. Průtoková cytometrie má lepší sensitivitu v časové body, kdy nedochází k regeneraci v kostní dřeni (KD). V den 28, kdy všichni analyzovatelní pacienti byly v KD morfologicky v remisi, byla většina pacientů ještě pozitivních. Sledování MRN pomocí molekulárně genetických metod je sensitivní a specifické, ale dostupné jen pro část pacientů. Práce byla podpořena granty IGA 7430-3 a 6929-3, VZ MSMT 111300001.

LETNÍ REKONDIČNÍ POBYT PRO DĚTI S HEMOFILIÍ A JEJICH RODIČE.

Čepeláková V., Hvižd'alová E.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Letos proběhl již čtvrtý ročník letního rekondičního pobytu pro rodiny dětí s hemofilií a to ve spolupráci s ČSH a o.s. Hemojunior. Jezdíme na námi i rodiči oblíbené místo, tábor J.A.Komenského v Bělči nad Orlicí u Hradce Králové. Pobyt je týdenní pro deset rodin s dětmi od 2 do 10ti let. Každá rodina má k dispozici čtyřlůžkový pokoj a záleží jen na jejich rozhodnutí, jak tuto kapacitu naplní (mohou totiž jezdit sourozenci, ale např. i prarodiče). Pobyt je vždy zajištěn odborným personálem: 1-2 sestry, lékař, 1-2 rehabilitační sestry, všichni s několikaletou praxí v péči o hemofiliky. Cílem je naučit rodiče i děti minimu z rehabilitace – rozcvička, protahování, míčkovací technika, správné držení těla, cvičení na míčích. Podle potřeby, při prevencích či akutních krváceních, se učí rodiče i děti ředit a aplikovat substituční přípravky. Máme zde dostatek času i klidu k dobré edukaci a hlavně se dají děti dobře motivovat, když slyší a vidí, že to jejich kamarád již také zkusil a zvládl. Během týdne mají rodiče řadu otázek, které se většinou opakují a tak mívají ke konci pobytu odbornou přednášku o hemofilii. Znovu slyší základní fakta o hemofilii, genetice, běžných krváceních i o těch méně obvyklých a co je v takových situacích potřeba udělat. Nyní by to mohlo vypadat, jako když celý týden neděláme nic jiného, než že mluvíme o hemofilii. Odborný program však doplňuje i tradiční táborový. Vždy máme celo-táborovou hru, která je ústředním motivem každého dne. Letos to bylo poznávání jiných světů, kam nás zavedli naši kamarádi mimozemšťané ze ztroskotané vesmírné lodě. Během dopoledního programu se děti učí novým výtvarným a pracovním technikám (sádrou, temperami, barvy na sklo, krakerování, výroba mobilek, lampiónů), mají poznávací soutěže (Kimova hra, hádanky, poznávání pohádkových postav, zvířat), sportovní olympiádu. Aby byl tábor táborem, musí být i noční výprava. Letos začala jako neškodný lampiónový průvod a končila záchranou zraněného mimozemšťana. Aby nepřišli zkrátka ani rodiče, mají vždy jeden večer v týdnu volno, kdy nám svěří své děti a mají možnost věnovat se sami sobě. Odpoledne mají rodiny volno, které využívají na výlety do okolí či na místní koupaliště. Vzhledem k tomu, že se brzy všichni sprátelí, tak i na tyto akce jezdí většinou hromadně. Vzhledem k opakovanému zájmu všech zúčastněných věříme, že tento týdenní pobyt se dětem i jejich rodičům líbí a má i svůj odborný smysl.

POUŽITÍ DNA ČIPŮ V DIAGNOSTICE AKUTNÍ LYMFATICKÉ LEUKEMIE DĚTÍ

Tichý B. (1), Štěrba J. (2), Mendelová D. (2), Borská R. (1), Štruncová S. (1), Pospíšilová Š. (1), Mayer J. (1)

1 - Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, 2 - Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

DNA čipy (microarrays) se staly významným nástrojem molekulární genetiky, kde umožňují sledovat transkripční aktivaci nebo represi genů v rámci odpovědi na různé stimuly (terapie, maligní transformace ad.). Geny, jejichž exprese je změněna, jsou pak podrobeny další analýze a mohou sloužit jako nové molekulární markery onemocnění nebo být použity jako nové cíle při vývoji léčiv. V současné době je technologie microarrays postupně zaváděna i do oblasti lékařské diagnostiky. DNA čipy zde nabízejí možnost molekulární klasifikace onemocnění (např. tumorů) na základě simultánního stanovení exprese velkého množství genů (až 40 tisíc). Právě počet současně vyšetřovaných genů umožňuje definovat podrobná a zároveň robustní klasifikační kritéria. Projekt využívá DNA čipy ke studiu genové exprese v maligních buňkách akutní lymfatické leukemie dětí. Z hlediska experimentálního uspořádání je projekt rozdělen na dvě části. První část se zabývá analýzou odpovědi leukemických buněk na terapii a bude v ní porovnávána exprese genů v maligních buňkách před zahájením terapie a v jejím průběhu. Cílem těchto srovnání je identifikace genů zodpovědných za různou odpověď pacientů na terapii. Druhá část projektu je zaměřena na vyhledání vhodných genů pro molekulární klasifikaci leukemií včetně odpovědi na terapii a klinického průběhu onemocnění. Navzájem budou srovnány expresní profily leukemických buněk izolovaných z kostní dřeně ALL pacientů před zahájením terapie. Tato práce byla podporována grantem MŠMT 1K04017, grantem Elpida - Nukleus 2004 a výzkumným záměrem MZ ČR 00065 26 97 05.

BIOLOGICKÉ PREDIKTORY MEDULOBLASTOMU/PNET

Zitterbart K.(1), Kuglík P.(2), Kadlecová J.(2), Pavelka Z.(1), Pešáková M.(2), Filková H.(2), Oltová A.(2), Štěrba J.(1)

1-Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno, 2-Oddělení lékařské genetiky FN Brno

Nádorová biologie vnesla do problematiky klinické stratifikace rizika medulloblastomu/PNET řadu nových impulsů. Nejčastěji popisovanými biologickými znaky s potenciálním prognostickým významem jsou neurotrofinový receptor TrkC, neuregulinový receptor ErbB2 (Her-2/neu) a protoonkogen MYCC. Nízká exprese TRKC, dysregulace signálních drah ERBB2 a amplifikace nebo zvýšená exprese MYCC jsou přijímány, byť neobecně, za nezávislé prediktory nepříznivého průběhu onemocnění. Histopatologické zhodnocení rozsahu a stupně anaplasie představuje rovněž nově definovaný biologický prognostický znak. Na Klinice dětské onkologie (KDO) LF MU a FN Brno a Oddělení lékařské genetiky FN Brno probíhá komplexní molekulárně genetická a onkocytogenetická charakterizace nádorové tkáně medulloblastomu/PNET. Prováděná vyšetření zahrnují stanovení exprese mRNA MYCC, TRKC metodou kvantitativní real-time PCR, detekci amplifikace genů MYCC, MYCN a ERBB2 metodou interfázní fluorescenční in situ hybridizace, celogenomový screening chromozomových abnormalit metodou komparativní genomové hybridizace (CGH), kultivaci nádorové tkáně, klasické cytogenetické vyšetření a spektrální karyotypování. Limitujícím faktorem pro dostatečně robustní statistickou analýzu doposud provedených vyšetření ve vztahu ke klinickým charakteristikám souboru pacientů je nízká incidence medulloblastomu/PNET a skutečnost, že někteří pacienti jsou operováni mimo FN Brno a nativní nádorová tkáň pro laboratorní vyšetření je tudíž obtížně dostupná. Spolupráce s mimobrněnskými neurochirurgickými pracovišti na tomto poli je slibně rozvíjena. Bude podán přehled o biologických prediktorech medulloblastomu/PNET a prezentovány doposud získané výsledky souboru pacientů KDO Brno, včetně statistických trendů. V současné době probíhající multicentrické studie validují vybrané biomarkery prospektivně (Fisher PG et al., 2004). Je zřejmé, že po jejich zhodnocení bude rozhodování o léčebné strategii u medulloblastomu/PNET zahrnovat detekci biologických znaků nádoru, podobně jako dnes u neuroblastomu. U případů s příznivou biologií nádoru bude možno dále pokračovat ve snaze o snížení pozdních následků léčby, nepříznivá biologie nádoru umožní vyčlenit skupinu pacientů profitujících z časně intenzifikace terapie. Podpořeno VZ MŠMT 143100008, VZ MZ 00065269705 Fisher PG, Burger PC, Eberhart CG. Biologic risk stratification in medulloblastoma: the real time is now. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:971-4.

VÝZNAM A PŘÍNOS CYTOGENETICKÉHO A MOLEKULÁRNĚ CYTOGENETICKÉHO VYŠETŘENÍ V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE NÁDORŮ Z MALÝCH TMAVÝCH BUNĚK .

Stejskalová E.

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

Nádory z malých tmavých buněk tvoří skupinu nádorů s velmi podobnou histologickou stavbou z malých buněk s chudou cytoplazmou a kulatým bazofilním jádrem. Přes pokrok v imunohistochemii může být diferenciální histopatologická diagnostika standardními metodami obtížná, zvláště v případech nádorů s málo diferencovanou morfológií. Rabdomyosarkom, Ewingův sarkom a extraskelární chondrosarkom se v některých případech velmi obtížně odlišují, jak vzájemně, tak od non-Hodgkinských lymfomů a neuroblastomů. Existence diagnosticky významných chromozomálních změn umožňuje využití cytogenetiky, FISH techniky a RT-PCR ke zpřesnění diagnostické rozvahy. Se zaváděním nových, účinnějších, ale i agresivnějších léčebných postupů stoupá i význam co nejpřesnějšího stanovení prognózy pacienta s nádorovým onemocněním. Provede-li se cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření spolu s běžně prováděnými vyšetřeními, lze často významně zpřesnit diagnózu a získat i prognosticky důležitou informaci. Nenáhodně a často i pro určitý typ nádoru specifické chromozomální přestavby jsou viditelným znakem odlišné biologie. Jsou i výchozím bodem pro cílenější vyšetření na molekulární úrovni při identifikaci genů důležitých v procesu nádorového bujení. Cytogenetické vyšetření solidních nádorů je technicky obtížné a úspěšnost nemusí být vysoká. Oproti molekulárně genetickým technikám má ale jednu nespornou výhodu : zviditelní všechny chromozomy, tedy celý genom. U hematologických malignit jsou nenáhodně chromozomální změny sledovány jako tzv. nezávislý parametr již řadu let a slouží ke stratifikaci léčby pacientů. Obdobný vývoj se, přes opoždění dané technickými obtížemi, očekává i u solidních nádorů, a to nejen u dětí. V našem příspěvku vás na základě naší cytogeneticky a molekulárně cytogeneticky (multicolor FISH technikou) vyšetřeného souboru pacientů s nádory z malých tmavých buněk seznámíme s možnostmi a smysluplností klasického cytogenetického vyšetření v porovnání s ostatními technikami. Podle našich zkušeností může být cytogenetické vyšetření již dnes přínosné a mělo by tvořit integrální součást péče o pacienty se solidními nádory, v neposlední řadě i v zájmu hlubšího poznání biologické podstaty nádorového bujení.

ANALÝZA GENETICKÝCH MARKERŮ U NEUROBLASTOMU: VÝSLEDKY CYTOGENETICKÝCH A MOLEKULÁRNĚ

GENETICKÝCH VYŠETŘENÍ NA OLG FN BRNO 1998 – 2004

Kuglík P.(1), Kadlecová J.(2), Oltová A.(2), Kratochvílová A.(2), Štěřba J.(3), Mazánek P.(3), Vranová V.(1), Šmuhařová P.(2), Pešáková M.(2), Filková H.(2)

1-Katedra genetiky a molekulární biologie, Přírodovědecká fakulta MU, Brno, 2-Oddělení lékařské genetiky FN Brno, pracoviště Dětské medicíny, 3-Klinika dětské onkologie FN Brno, pracoviště Dětské medicíny

Neuroblastom – nádor periferního nervového systému - je druhým nejčastějším solidním nádorem dětského věku. Na základě rozsáhlých studií bylo identifikováno několik biologických markerů, které napomáhají ke stratifikaci pacientů do tří prognostických podskupin (nízké, střední a vysoké riziko) a významně korelují s prognózou onemocnění u pacientů s neuroblastomem. K cytogenetickým markerům, jež souvisí s tímto onemocněním, patří zejména ploidie buňky, delec chromozomu 1 (LOH 1p36), stupeň amplifikace N-myc onkogenu a v poslední době i abnormality postihující chromozomy 17 (gain 17q), 11 (delec 11q) a chromozom 3 (delec 3p). Z molekulárních markerů jsou k diagnostice neuroblastomu využívány nádorově specifické transkripty, které jsou přítomny buď ve zvýšené koncentraci nebo jsou exprimovány pouze u neuroblastomových buněk. V posledních letech bylo popsáno několik specifických molekulárních markerů, které je možno využít k monitorování biologického chování nádoru během léčby: mRNA genu pro tyrosin hydroxylázu, GD2 syntetázu, nádorových antigenů MAGE a GAGE, genu pro lidskou reverzní telomerázovou transkriptázu (hTert) a genů pro neurotrophinové receptory TrkA, B a C. V našem sdělení prezentujeme výsledky klinických, molekulárně cytogenetických a molekulárně genetických vyšetření u 43 pacientů s neuroblastomem, která byla prováděna na OLG FN Brno ve spolupráci s KDO FN Brno v letech 1998-2004. Pro rychlé a přímé určení specifických cytogenetických markerů byla metodicky rozpracována a modifikována interfázní fluorescenční in situ hybridizace (I-FISH) na otiskových preparátech, pro celogenomový screening chromozomových abnormalit byla použita technologie spektrálního karyotypování (SKY) a komparativní genomové hybridizace (CGH). Pro stanovení exprese molekulárních markerů byla zavedena technika kvantitativní PCR v reálném čase (Q-PCR), která umožňuje kvantifikaci nádorově či tkáňově specifických transkriptů za pomoci fluorescenčně značených hybridizačních sond (FRET) s velmi vysokou citlivostí a také účinností, neboť v jednom biologickém vzorku může být analyzováno několik molekulárních markerů současně. Dosažené výsledky potvrzují význam komplexní genetické diagnostiky, která s využitím moderních molekulárně cytogenetických i molekulárně biologických metod významně přispívá k stanovení klíčových biologických znaků neuroblastomu s výrazným prognostickým významem. Práce byla podpořena granty MŠMT ČR (grant č. 143100008) a MZ ČR (grant č. 000652697).

EFFECT OF HIGH-DOSE METHOTREXATE (HD MTX) THERAPY ON P53-DEPENDENT CELLULAR EVENTS IN LEUKEMIA BLASTS

Hrstka R.(1), Dostalova K.(2), Nenutil R. (1), Helanova S. (1), Sterba J.(2), Vojtesek B. (1), Valik D. (1,2)

1-Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, 2-Pediatric Oncology Dpt, Univ. Hospital, Brno

Study originally conducted to investigate whether plasma homocysteine can be used as a biomarker of effect and/or toxicity of HD MTX has been subsequently expanded to investigate events occurring downstream of methotrexate action. A major mechanism of anticancer effect of methotrexate has been attributed to DNA synthesis inhibition through depletion of nucleotides and misincorporation of dUMP into DNA. Cellular events occurring downstream from the inhibition of DNA synthesis by methotrexate have remained largely unexplored. Here, we show that chemotherapy-naïve lymphoblasts isolated from bone marrow of patients with acute lymphoblastic leukemia cultivated ex vivo with methotrexate resulted in changes in expression of the p53 protein and in upregulation of several p53-regulating genes after 24 hour ex vivo incubation. Out of 30 children included in this study, ex vivo induction experiment on lymphoblasts from 25 cases were performed and immunocytochemical analysis of p53 and determined changes in expression of genes involved in p53-dependent biological pathways were completed in four patients using cellular pathway-oriented GEArray (membraneswww.superarray.com) enabling analysis of 112 transcripts. In one patient with B-lineage ALL, immunocytochemical detection of p53 protein showed no induction of p53 protein in pre-therapy blasts (the diagnostic specimen) and significant induction after ex vivo incubation with methotrexate. However, this pattern of immunocytochemical induction was not consistently observed in other two patients. GEArray experiments showed overall decrease of mRNA expression. In three out of four patients investigated, expression of p53-downstream regulated genes (such as FAF1, SP1, p21Waf1, PUMA) specifically those participating in the cell cycle regulation and/or apoptosis, remained generally unchanged before and after 24 hour incubation. In the fourth patient, also with immunocytochemically observable p53 induction, we observed decrease of expression of several cell cycle-regulating genes (such as CDC2 (cdk1), ADO22, RTP = n-myc downstream regulated gene) whereas apoptosis-related genes did not change their expression levels. To the contrary, expression of p53-upstream signaling genes was significantly, interindividually and intraindividually different before and after incubation in all patients investigated. Interindividual differences were observed mostly in genes participating in p53 interactions such as MDM2, PML and E1B-AP5 gene.

PAROXYSMÁLNÍ NOČNÍ HEMOGLOBINURIE: KAZUISTIKA 16-TI
LETÉ PACIENTKY S KOMPLIKOVANÝM PRŮBĚHEM CHOROBY
Zapletal O.(1), Blatný J.(1), Köhlerová S.(1), Penka M.(1), Štarha J.(2),
Doležel Z.(2), Hofírek I.(3), Pozler O.(4), Sedláček P.(5)

1- Oddělení klinické hematologie FN Brno, pracoviště dětské medicíny 2- II.
dětská klinika LF MU a FN Brno 3- I. Interní klinika FN U sv. Anny Brno 4-
Dětská klinika FN Hradec Králové 5- Klinika dětské hematologie a
onkologie FN Praha Motol

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) je získané klonální postižení pluripotentní kmenové buňky. Mutace v genu PIGA na X chromozomu jsou odpovědné za deficitní ukotvení GPI-vázaných membránových proteinů. Jsou to zejm. proteiny CD55 a CD59 regulující vazbu komplementu na buňku. Abnormální interakce membránových receptorů postižených krvinek s komplementem vede k jejich destrukci. Postiženy jsou erytrocyty, granulocyty, monocyty i trombocyty. Početní zastoupení patologického klonu v cirkulaci kolísá v čase. Postižení jsou pacienti nejčastěji v 2.-4. deцениu, vzácněji již od dětského věku, mírně častěji muži. Klinicky se PNH projevuje celým spektrem příznaků. Intravaskulární hemolýza se objevuje intermitentně, vzniklá hemoglobinurie může vést až k akutnímu renálnímu selhání. PNH se může prezentovat i trombózou v nezvyklé lokalizaci (CNS, splanchnická oblast...). Je prokázána asociace mezi PNH a syndromy selhání kostní dřeně (aplastická anemie, myelofibróza, MDS, akutní leukemie). Kurativní léčbu představuje allogenní transplantace kostní dřeně, ostatní léčba je pouze "symptomatická" (kortikoidy, imunosupresiva, transfuze erytrocytů, trombocytů, antikoagulační léčba...). Uvádíme kazuistiku pacientky, u které proběhla 1. ataka hemoglobinurie v 15 letech věku, v březnu 03, další pak za 6 měsíců. Tehdy byla stanovena diagnóza PNH. Počet atak hemolýzy narostl na 1 ataku za měsíc, ke zmírnění potíží nevedla imunosuprese Cyclosporinem A. Při hemolýze v únoru 04 došlo k akutnímu renálnímu selhání s nutností hemodialýzy. V červnu 04 došlo k rozvoji ascitu při trombóze DDŽ a hepatálních žil (Sy. Budd-Chiary) přes antikoagulační terapii warfarinem. Po úspěšné cílené trombolýze a následné léčbě LMWH se podařilo trombotizované řečiště zprůchodnit. V červenci 04 byla pacientka znova dialyzovaná pro akutní renální insuficienci při atace hemolýzy. V srpnu 04 se opět objevil ascites a další renální selhání, v Hradci Králové byl zaveden TIPSS. Výše uvedené komplikace zatím vynutily odložení allogenní transplantace, která byla původně plánovaná na červenec 04.

ÚSPĚŠNÁ LÉČBA HISTOLOGICKY OVĚŘENÉHO ASPERGILOVÉHO ABSCESU MOZKU U DÍTĚTE S AKUTNÍ LYMFOLASTICKOU LEUKÉMIÍ A JATERNÍM SELHÁNÍM.

Mudry P.(1), Procházka J.(2), Ventruha J.(3), Křen L.(4), Dembická D.(1), Zapletal O.(5), Burgetová D.(6), Zitterbart K(1), Mendelová D.(1), Štěřba J.(1)

1-Klinika dětské onkologie FN Brno a LF MU Brno, 2- Klinika dětské radiodiologie FN Brno a LF MU Brno, 3- Klinika dětské chirurgie, traumatologie a ortopedie FN Brno a LF MU Brno, 4- Patologicko anatomický ústav FN Brno a LF MU Brno, 5- Oddělení klinické hematologie FN Brno, 6- Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

Mykotické infekce jsou stále častější komplikací období hluboké myelosuprese po protinádorové chemoterapii, zejména u pacientů léčených opakovaně a dlouhodobě širokospektrými antibiotiky. Jednou z nejobávanějších mykotických infekcí jsou abscesy CNS způsobené vláknitými houbami (především *Aspergillus*), které, navzdory intenzivní terapii, jsou spojeny s velmi vysokou mortalitou. Důkazem neuspokojivého stavu je existence pouze několika kasuistik o úspěšné léčbě dětí se zhoubnými nádory, u kterých došlo k manifestaci aspergilové infekce CNS v průběhu indukce. Situaci dále komplikuje fakt, že efektivní terapie mykotické infekce významně interferuje s aktivní antineoplastickou léčbou, a u řady pacientů, u nichž došlo k úspěšné eradikaci mykotické infekce, dojde dříve nebo později k relapsu základního onemocnění. Ve sdělení popisujeme 16 letou pacientku s akutní lymfoblastickou leukémií a jatrním selháním, u které došlo v průběhu indukce remise k manifestaci mykotického abscesu CNS a následně i k úspěšné eradikaci mykotické infekce prodlouženou kombinovanou sekvenční antimykotickou terapií a neurochirurgickým zákrokem. Dále jsou diskutovány současné možnosti prevence a léčby onkologicky nemocných dětí. Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

LOW PREVALENCE OF ADENOVIRAL INFECTION IN RECIPIENTS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Hubacek P. (1), Sedlacek P. (2), Cinek O. (1), Voslarova S. (1), Zajac M. (3), Keslova P. (2), Stary J. (2)

1-Department of Pediatrics, 2-Department of Pediatric Hematology and Oncology, 3-Department of Microbiology, 2nd Medical Faculty and University Hospital Motol, Prague

Different serotypes of adenoviruses can cause wide range of serious complications in immunocompromised host such as hematopoietic stem cell recipients (HSCT) especially in children. In these patients the most serious are pneumonia, encephalitis and hepatitis with high mortality when disseminated. 43 children and adolescents transplanted in Prague HSCT Unit between January 2003 and June 2004 were enrolled into the study. The median of age at the time HSCT was 7,4 (range 0,2-17,5). 31 of them were transplanted due to malignant, 12 due to non-malignant disease. Blood samples were drawn weekly for first three months after HSCT and later less frequently during outpatient controls until 6 month after HSCT. DNA was isolated from whole blood using Qiagen Blood MIDI kits and was tested for presence and quantity of adenoviruses from serotype groups A, B and C by RQ-PCR. As a control of isolation fragment of *Arabidopsis thaliana* was used added into the first step of isolation. In total 958 samples were tested. The presence of adenoviruses was detected in 14 samples (1,46 % from total) isolated from 4 patients. Only in two patients adenovirus was detected consequently. In one patient high viral load was detected and at that time typical findings corresponding with ADV bronchiolitis were confirmed on CT. Patient was treated with cidofovir in dose 1 mg/kg three times in week and viral load decreased. Unfortunately this patient died later because of pulmonary aspergillosis, graft failure and multiorgan failure. The low prevalence and except one patient none disease caused by adenoviruses show an interesting difference comparing to published data and experience of other centres. The work is part of multicentre European Study focusing on Adenoviral infection in allogeneic HSCT recipients (QLRT-2001-01432).

NAŠE SKÚSENOSTI S POUŽITÍM FASTURTECU U DETÍ S HEMATOLOGICKÝMI MALIGNITAMI

Sejnová D.(1),Baníková K.(1), Jindrová J.(1), Bubánska E.(2), Oravkinová I.(3)

1-Detské onkologické oddelenie DFNsP, Bratislava, 2-Klinika pre deti a dorast, NsP FDR, Banská Bystrica, 3-Oddelenie detskej onkológie, FN, Košice

Syndróm lýzy tumoru (SLT) vzniká v súvislosti s rýchlou deštrukciou malígnych buniek po začatí cytoreduktívnej terapie pri vysokorizikových B -NHL, B – ALL, ojedinele však môže byť aj pri iných malígnych ochoreniach (neuroblastómy). Riziká vzniku SLT sú: veľká nádorová masa, vysoká senzitivita na liečbu, obličkové ochorenie v predchorobí, zvýšená hladina LD. Charakterizuje ho hyperurikémia, hyperkaliémia, hyperfosfatémia a hypokalcémia. Pri bunkovej smrti sa uvoľňujú do extracelulárneho priestoru ióny K, P a puríny. Puríny sa pomocou xantínoxydázy menia na hypoxantín, xantín a kys. močovú, ktorá sa vylučuje spolu s fosfátmi kalcia v proximálnom tubule. Obštrukcia zberných tubulov (tubuli colligentes) vylučovanými kryštálkami kys. močovej a fosfátmi kalcia môže viesť k akútnejmu renálnemu zlyhaniu (ARI). Napriek terapii vzniká ARI u 25 % pacientov s B – NHL a B-ALL. Dialýzu vyžaduje 30 – 40 % pacientov. Napriek liečbe exituje 14 % detí. Štandardná terapia hyperurikémie je hyperhydratácia, alkalizácia moča (kontraverzná)a redukcia hladiny kys.močovej allopurinolom (inhibícia xantínoxydázy) alebo urátoxydázou (premena kys. močovej na allantoin pri norm. pH moču). Úspech v liečbe priniesla nerekombinantná urátoxydáza (Uricozyme, fy Sanofi-Synthelabo), ktorá sa rutinne používa v prevencii SLT vo Francúzsku od r. 1975. V retrospektívnej porovnávacej štúdií bolo hodnotených 410 pediatrických pacientov (s dg. B- NHL v III. a IV. št a B-ALL)s preventívnym podávaním Uricozymu, z toho 57 z Institute Gustave Roussy. U 5 pacientov sa vyvinul SLT, 2 pacienti boli dialyzovaní. Alergické reakcie sa pozorovali do 4,5 %. V súčasnosti je dostupný nový prípravok - rekombinantná urátoxydáza Rasburicase fy Sanofi-Synthelabo.Liek bol testovaný v 4 klinických štúdiách u rizikových pacientov s hematologickými malignitami, v ktorých bolo dokázané dramatické zníženie hladiny kys. močovej u 98 % pacientov pri odporúčenej dennej dávke 0,20 mg/kg. Úspešnosť pri prevencii SLT bola u 99 % pacientov so súčasnou minimalizáciou vedľajších nežiadúcich účinkov. V našej práci by sme chceli prezentovať naše skúsenosti s použitím Fasturtecu u 5 pacientov s hematologickými malignitami na 3 slovenských pracoviskách.

DETEKCE LIDSKÉHO HERPESVIRU 6 U PACIENTŮ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK POMOCÍ REAL-TIME PCR.

Hubáček P. (1), Sedláček P. (2), Cinek O. (1), Voslářová S. (1), Zajac M. (3), Keslová P. (2), Starý J. (2)

1-Pediatrická klinika, 2. LF UK, Praha, 2-Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol, Praha, 3-Ústav lékařské mikrobiologie, FN Motol, Praha

Infekce nebo reaktivace lidského herpesviru 6 (HHV6) mohou být příčinou komplikací v časném období po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Klinický význam HHV6 u těžce imunosuprimovaných pacientů je však stále nejasný. V letech 2001-2003 podstoupilo v našem centru alogenní transplantaci 49 chlapců a 21 dívek s mediánem věku 8,4 roku (0,2-20,5 roku). Nejčastějšími indikacemi k transplantaci byly: ALL (30%), CML (11%) a SAA (11%). Pro dvě děti to byla již druhá transplantace a tři děti musely být v průběhu tohoto období sledování re-transplantovány. Celkem jsme testovali 1719 vzorků krve odebíraných týdně ode dne D+5 do D+100 a později méně často při ambulantních kontrolách do dne D+365 po HSCT (průměrně 24 vzorků na pacienta). DNA jsme extrahovali pomocí Qiagen Blood kolonek. Kvantitu HHV6 jsme testovali pomocí real-time PCR (RQ-PCR). Virovou nálož jsme vyjádřili v přepočtu na 100 000 lidských genomických ekvivalentů (GE) získaných kvantifikací albuminového genu ve vzorku. Technikou nested PCR jsme posléze pozitivní vzorky zařadili do subtypu HHV6A či HHV6B. Virová nálož překročila alespoň jednou naši provizorní hranici 100 kopií HHV6 / 100 000 GE ve 128 vzorcích (7,4%) získaných od 28 pacientů (40% ze sledovaných). První pozitivita byla v rozmezí D+7 až D+229 po HSCT (průměr 41 dní) a průměrná virová nálož činila 1766 kopií HHV6 / 100 000 GE. Nejdelší interval kontinuální positivity byl 220 dní. U 27 pacientů jsme detekovali HHV6B, u jednoho pacienta pak HHV6A. Kromě jednoho pacienta nemáme žádné důkazy o jasném klinickém působení samotného HHV6. Tento pacient trpěl v době detekce viru hypotermiemi, encefalopatií a hyponatremiemi. HHV6 jsme detekovali jak v krvi (18000 kopií / 100 000 GE) tak v mozkomíšním moku (200 000 kopií / ml). Žádný jiný patogen nebyl v době těchto obtíží u pacienta detekován. V průběhu léčby ganciklovirem symptomy odezněly. RQ-PCR se ukázala užitečnou ve sledování a terapii primoinfekce, či reaktivace HHV6 u pacientů po HSCT. Až na jediného zmíněného pacienta jsme neviděli vážnou komplikaci způsobenou HHV6. Je ale zřejmé, že je tento virus detekovatelný v krvi dětí a dospívajících velmi často. Práce podporována grantem IGA 7459

NOVÉ TRENDY ANALGOTERAPIE V LÉČBĚ DĚTSKÝCH HEMATOONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Mendelová D. (1), Štěrba J. (1), Magnová O. (1), Lokaj P. (1)

1 - Klinika dětské onkologie FN Brno

Bolest je nepříjemný smyslový a emocionální zážitek, který je spojen s aktuálním nebo potenciálním poškozením tkáně (IASP). Podle literárních údajů vyžaduje až 62% bolesti asociovaných s nádorovým onemocněním vhodnou analgetickou léčbu.

Prezentace poukazuje na nejčastější příčiny nádorové bolesti v dětském věku, možnosti jejich ovlivnění, včetně metody aplikace analgetika nazývané PCA – režim analgezie kontrolované pacientem. Režim je vhodný pro léčbu bolesti spojenou s mucositis IV. stupně. Metoda se na Klinice dětské onkologie v Brně používá od ledna 2004. Autorka poukazuje na indikace, řízení, protokol léčby a výsledky léčby prvních pacientů.

Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

TREATMENT RELATED MDS/AML M2 S TRANSLOKACI
AML/MTG16 PO ÚVODNÍ LÉČBĚ PRO EXTRAOSSEÁLNÍ EWINGŮV
SARKOM - KAZUISTIKA A PŘEHLED LITERATURY
Mendelová D. (1), Pacholiková J.(2), Štěrba J. (1), Dvořáková D. (2), Oltová
A. (3), Mentzlová D. (3), Kuglík P. (3), Linková V. (3)
1 - Klinika dětské onkologie FN Brno, 2 - Centrum molekulární biologie a
genové terapie FN Brno, 3 - Laboratoř molekulární cytogenetiky OLG DN
Brno

Treatment related MDS/AML postihuje nejméně 1% dětí léčených pro nádorové onemocnění (Incidence 1-4%) a je často asociováno se strukturální deleční aberací 5. a 7. chromozomu. Projeví se nejčastěji po 4 - 7 letech od již ukončené léčby primárního nádorového onemocnění. U dětí po primární terapii Ewingova sarkomu byla prozatím popsána 0,7 - 3,3% incidence sekundárních malignit. Jedná se o solidní tumory, NHL, ALL a MDS/AML. Děti s tr-MDS/AML vykazují všeobecně špatnou odpověď na reindukční léčbu (induction rate 50% vs. 72%). Na KDO byla od června 2004 léčena 14-ti letá pacientka s tr- MDS/AML. V genomu blastů nebyla přítomna očekávaná delece chromosomu 5 ani chromosomu 7. Bylo zjištěno přeskupení (rearrangement) genu MTG 16, který kóduje transkripční faktor, důležitý v hematopoese. Gen MTG16 interaguje s histondeacetylaseou HDAC1 a HDCA3. Prezentace zahrnuje kompletní morfologickou, cytogenetickou a molekulárně genetickou diagnostiku a odpověď na reindukční terapii. Práce byla podporována grantem VVZ MZ 00065269705.

CNS TOXICITA V PROTOKOLU EURO-LB 02-KAZUISTIKY DVOU PACIENTŮ A SOUHRN LITERATURY.

Křenová Z. (1), Mendelová D.(1), Štěrba J.(1)

1 - Klinika dět. onkologie, FN Brno

Methotrexát (MTX), L-Asparagináza, Cytosar, Prednison a/ nebo Dexamethazon představují hlavní komponenty v protinádorové terapii NHL a ALL. MTX je podáván jak intravenózně (v dávkách do 5g /m²), tak intratekálně (v dávce do 12 mg absolutní dávky). Kromě běžně pozorované toxicity Methotrexatu, která zahrnuje mukositu, myelosupresi a renální dysfunkci je nejobávanější neurotoxicita, která je pozorována jak po níže dávkovaném intratekálním, tak po vysoce dávkovaném intravenózním methotrexátu. Případy leukoencefalopatie jsou v literatuře popsány i po podávání Cytosaru a Asparaginázy. Autoři prezentují kazuistiku dvou pacientů s onemocněním T- NHL, kteří utrpěli závažnou CNS toxicitu s odlišným klinickým obrazem, vyžadujícím rozdílný terapeutický přístup, včetně indikace hyperbarické komory. Práce byla podporována granty NC 7104-3/2002 a VVZ MZ 00065269705.

HOMOZYGOTNÍ MUTACE DMT1 JAKO VZÁCNÁ PŘÍČINA SIDEROPENICKÉ ANÉMIE – ANALÝZA RODOKMENU, SROVNÁNÍ SE ZVÍŘECÍMI MODELÝ.

Pospíšilová D. (1), Priwitzerová M. (2), Indrák K. (3), Prchal J. (4), Ponka P. (5), Mihál V. (1), Divoký V. (2)

1 - Dětská klinika FN a LF UP, Olomouc 2 - Ústav biologie LF UP v Olomouci 3 - Hematologická a onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc 4 - Division of Hematology/Oncology, Baylor College of Medicine and Houston VA Medical Center, Houston, Texas, USA 5 - McGill University, Montreal, Canada

Divalentní přenašeč kovů 1 (divalent metal transporter 1 - DMT1) je transmembránový protein nezbytný pro absorpci železa (Fe) v duodenu a transport Fe uvolněného z transferinu přes endosomální membránu erytroblastů. Jeho funkce byla objasněna v roce 2001 při studiu zvířecích modelů: mk myši (mk mouse) a bělehradských krys (Belgrade rats), které mají identickou mutaci genu pro DMT1 (bodová mutace vedoucí k záměně argininu za glycin v pozici 185) vedoucí pravděpodobně k interferenci s membránovou inzercí. U obou druhů zvířat je důsledkem mutace hypochromní mikrocytární anémie při poškozené absorpci Fe v enterocytech a defektní utilizaci Fe v prekursorových buňkách. Autoři sdělení popsali v minulém roce první homozygotní mutaci genu pro DMT1 u člověka. Mutace byla nalezena u mladé ženy s hypochromní mikrocytární anémií a se známkami přetížení Fe. Rodiče pacientky jsou příbuzní 2.stupně. Otec, matka a dvě sestry pacientky jsou heterozygoti pro stejnou mutaci. Všichni heterozygoti jsou klinicky zcela zdraví, mají normální hodnoty krevního obrazu. Všichni mají normální hodnoty feritinu a solubilního transferinového receptoru v séru, u dvou sester pacientky byla nalezena vyšší hodnota celkové vazebné kapacity pro Fe, jedna z nich má zvýšenou hladinu volného Fe v séru. U obou zvířecích modelů byl kromě mikrocytární anémie prokázán i celkový deficit Fe v organismu na rozdíl od popsané pacientky, která má vysokou hladinou Fe v séru a hemosiderózu jater. Je tedy diskrepance mezi vstřebáváním Fe v duodenu a jeho utilizací v erytroidních buňkách. Příčin těchto rozdílů může být několik. Možná koincidence s vrozenou hemochromatózou byla vyloučena. Může se podílet i skutečnost, že u člověka je vstřebáváno převážně hemové železo (2/3 z celkového Fe), a to dosud neznámým molekulárním mechanismem. U pacientky byla dále zjištěna velmi nízká hladina hepcidinu v moči, což by mohlo být rovněž příčinou zvýšeného vstřebávání Fe. Jedním z vysvětlení může být zjištění, že hladiny mRNA DMT1 v duodenu pacientky jsou výrazně zvýšené ve srovnání s kontrolami. Vzhledem k malému množství vzorku sliznice duodena se dosud nepodařilo vyšetřit expresi ferroportinu a hephaestinu v bazolaterální membráně. Další zkoumání molekulární podstaty onemocnění pacientky a příčin rozdílů mezi fenotypem pacientky a zvířecích modelů pomůže objasnit dosud neznámé aspekty regulace metabolismu Fe v organismu.

**RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU CHOROBY ŠTEPU PROTI
HOSTITEĽOVI PO TKB**

Boďová I (1), Horáková J. (1), Šufliarska S. (1), Jančovičová K. (2),
Požgayová S. (2), Kovács L. (1), Lukáč J. (1)

1 - II. detská klinika DFNSP, Bratislava, 2 - Laboratórium molekulárnej a
klinickej genetiky

Autori hodnotia rizikové faktory vzniku choroby štepu proti hostiteľovi po
transplantácii krvotvorných buniek v súbore 46 detí. Zisťovaná bola asociácia GVHD
s polymorfyzmom TNF-alfa génu.

TRANSPLANTÁCIA PUPOČNÍKOVEJ KRVÍ U 4-ROČNÉHO CHLAPCA S X-VIAZANOU ADRENOLEUKODYSTROFIOU

Horáková J.(1), Lukáč J.(1), Šufliarska S.(1), Boďová I.(1), Sýkora P.(2),
Belan J.(3), Vasil M.(4)

1 - II. detská klinika DFNsP, Bratislava 2 - Klinika detskej neurológie
DFNsP, Bratislava, 4 - MR Dérerova nemocnica, Bratislava, 3 - Nešťátna
geneticko-imunologická ambulancia, Humenné

Autori popisujú rodinu, v ktorej u 2 synov bola potvrdená vrodená metabolická choroba X-viazaná adrenoleukodystrofia. U prvorođeného syna bolo ochorenie diagnostikované až po objavení sa príznakov, u druhého syna ešte pred rozvojom klinického obrazu na základe metabolického a genetického vyšetrenia. U ich matky, zdravej nosičky bola potvrdená rovnaká mutácia génu c. 1979G/G, ktorá je v tejto rodine asociovaná s X - ALD. Na začiatku 3. gravidity mala pri prenatálnej diagnostike potvrdený zdravý plod ženského pohlavia. Po pôrode bola odobratá pupočníková krv. Alogénna HLA-identická transplantácia pupočníkovej krvi bola vykonaná v 4 roku života pacienta pred objavením sa klinických známkov ochorenia.

DIAGNOSTICKÉ A TERAPEUTICKÉ PROBLÉMY MYELOYDYSPLASTICKÉHO SYNDRÓMU U DETÍ

Šufliarska S.(1), Horáková J.(1), Boďová I.(1), Plank L.(2), Lukáč J.(1)
1-2.detská klinika, DFNSP a LF UK Bratislava, 2-Ústav patologickej
anatómie, JLF UK, Martin

Myelodysplastický syndróm (MDS) reprezentuje heterogénnu skupinu klonálnych ochorení kmeňových krvotvorných buniek, ktorý sa manifestuje neefektívnou krvotvorbou a zvýšeným rizikom vývoja AML. Jeho incidencia u detí sa udáva od 0,5 až 4 nové ochorenia na milión detí za rok. Autori v tejto práci analyzujú výskyt MDS u pacientov s príznakmi zlyhávania kostnej drene, ktorí boli hospitalizovaní na 2. detskej klinike DFNSP od roku 1995 do roku 2004. Zo 44 pacientov s periférnou cytopéniou odoslaných na kliniku bolo ako MDS hodnotených 7 pacientov. Z týchto pacientov bola u 3 vykonaná alogénna transplantácia krvotvorných buniek, dvaja zomreli pred nájdením vhodného darcu v registri, jeden vyžaduje pravidelné erytrocytárne substitúcie pred očakávaným narodením súrodenca a jeden pacient je bez terapie a bez potreby substúcií krvnými derivátmi.

LEUKÉMIA ALEBO CMV INFEKCIA? KAZUISTIKA.

Murgašová M.(1), Haľáková E.(2), Pročková J.(1), Plank L.(3), Slávik P.(3), Bánovčin P.(1), Lukáč J.(4), Hostýnová E.(5)

1–Klinika detí a dorastu MFN a JLFUK, Martin, 2–Klinika hematológie a transfuziológie MFN a JLFUK, Martin, 3–Ústav patologickej anatómie MFN a JLFUK, Martin, 4–II. Detská klinika DFNSP, Bratislava, 5–Oddelenie hematológie a transfuziológie DFNSP, Bratislava

Autori prezentujú kazuistiku chlapca liečeného v novorodeneckom období Prednisonom, atb. a fototerapiou pre trombocytopéniu ťažkého stupňa, ťažký ikterus bez izoimunizácie a adnatný infekť. Od 2.mesiaca života opakovane kompletne vyšetrený pre progredujúcu hepatosplenomegáliu bez lymfadenopatie, anémiu a trombocytopéniu stredne ťažkého až ťažkého stupňa neskôr s leukocytózou. Krvný obraz (KO) opakovane bez prítomnosti blastov s prevahou zrelých lymfocytov. Kostná dreň (KD) opakovane morfológicky až na miernu hypercelularitu v norme. V punktáte pečene obraz extramedulárnej hemopoézy bez známk malignity hemopoetického systému s aktívnou CMV hepatitídou. Tiež aj kultivačne a serologicky potvrdená aktívna CMV infekcia. Iné príčiny bicytopénie a hepatosplenomegálie vylúčené. Dieťa niekoľko mesiacov liečené ganciclovírom. V 7.mesiaci života zachytené v KO (9%) a v KD (35%) blasty zrelšieho B lymfoidného fenotypu CD10+/CD19+. Opakovaným vyšetrením dg. pre-B ALL nepotvrdená, stav uzavretý ako benígna lymfocytóza pri CMV infekcii a pokračované v liečbe ganciclovírom. Aj napriek intenzívnej liečbe progresívne zhoršovanie stavu. Vo veku 8 mes. pacient exitoval na sepsu a masívne krvácanie pri DIC. Post mortem patológom stanovená základná diagnóza AML – M0.

„DE NOVO“ TVORBA T LYMFOCYTŮ PROTI VIRŮM PŘÍTOMNÝM V ORGANISMU V PRŮBĚHU REKONSTITUCE IMUNITY

Kalina T.(1,2), Lu H.(2), Morris J.(2), Gough M.(3), Velez R.(2), Maloney D.G.(2), Andrews R.G.(2), Kiem H.-P.(2), Storek J.(2, 3)

1-Ústav Imunologie, UK 2.LF, 2-Fred Hutchinson Cancer Research Center, 3-University of Washington, Seattle, WA

Negativní selekce v thymu zajišťuje odstraňování T lymfocytů, které reagují proti vlastním antigenům (self-antigens). Antigeny virů, které persistentně infikují hostitele mohou být v thymu prezentovány jako vlastní antigeny. Studovali jsme, zda T lymfocyty specifické proti klinicky závažným a persistujícím herpesvirům, jsou tvořeny „de novo“ po transplantaci kostní dřeně, která je provázena extrémní lymfopenií. Čtyři paviáni (Papio c. anubis), séropozitivní pro paviání cytomegalovirus (CMV, SA6) a paviání Epstein-Barr virus (EBV, lymphocryptovirus, hepesvirus papio), prodělali „conditioning“ celotělovým ozářením (TBI) a poté autologní transplantaci periferní kmenové buňky (CD34+) označené genem pro žlutě fluorescenční protein (YFP). Po transplantaci byly všechny nově vytvořené leukocyty označené YFP. Detekovali jsme anti-CMV and anti-EBV T lymfocyty mezi nově vytvořenými (YFP+) buňkami u 3 ze 4 zvířat.

Závěr: Thymus je schopen tvořit specifické T buňky i proti virům, které jsou již v organismu přítomny. Snahy o zlepšení thymopoiézy u pacientů zotavujících se z lymfopenie (pomocí cytokinů jako KGF nebo transplantace thymu) mohou tedy přispět k obraně nejen proti novým patogenům, ale i proti patogenům již v organismu přítomným.

SESTRY

15 LET TRVÁNÍ PROGRAMU NA TRANSPLANTAČNÍ JEDNOTCE V PRAZE MOTOLE

Reichlová V., Sedláček P.

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

Videoprezentace První transplantace kostní dřeně se uskutečnila dne 28.11.1989. Naše prezentace začíná ukázkami staré Transplantační jednotky s našimi malými pacienty. Pokračuje stavbou nové Transplantační jednotky - červen 2002, její dostavbou a slavnostním otevřením - říjen 2002. Podstatná část prezentace je věnována aktivitám dětí, které v průběhu těchto 15 let podstoupily na transplantační jednotce alogenní transplantaci od rodinného či nepříbuzenského dárce. Ukázky jsou z rekondičních pobytů v zimě a v létě 2004. Od roku 1989 dosud bylo na této jednotce transplantováno již více než 280 dětí, z toho cca 150 dětí od sourozence, 80 dětí od nepříbuzenského dárce. Autologních transplantací na jednotce proběhlo relativně málo, hlavní autologní program běžel cca 10 let až do roku 2002 nezávisle na dětské onkologii. Od roku 2003 na jednotce probíhají autologní transplantace po myeloablativní přípravě, desítky dalších autologních převodů probíhají na oddělení.

INVAZIVNÍ LÉČEBNÉ POSTUPY U DĚTÍ V ČASNÉM OBDOBÍ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ Z POHLEDU OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE

Kafková D., Čadková L., Formánková R., Keslová P., Sedláček P.
Transplantační jednotka, Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole a UK 2.LF, Praha

V období od I/1997 do VII/2004 bylo na naší jednotce provedeno 174 alogenních transplantací u 157 dětí (ve věku 0,2 – 20,5 let) štěpem alogenního dárce (identického sourozence: 55, nepříbuzenského dárce: 86, jiného rodinného dárce: 16). 73,2% pacientů bylo transplantováno pro maligní onemocnění, 26,8% pro nemaligní (poruchy krevtvorby, imunity, metabolismu, apod.). Celkem zemřelo do D+100 27 dětí, následně 25 dětí (+105 až +1728 dní). 19 dětí (12%) zemřelo v důsledku relapsu či léčby relapsu po transplantaci. Sledovali jsme prognózu těch, kteří v době těsně před transplantací či do D+100 potřebovali invazivní léčebné výkony (hemodialýza-HD, kontinuální veno-venózní hemofiltrace-CVVH, umělá plicní ventilace-UPV, plazmaferéza-PF). Pacienti vyžadující UPV jsou překládáni na dětské oddělení ARK, kde se lékaři naší jednotky (TJ) podílejí na péči o ně. HD či PF probíhaly konsiliárně na pracovišti Pediatrické kliniky, CVVH s výjimkou dětí na UPV bylo prováděno na lůžku TJ. V současné době je možno technicky zajišťovat na TJ nejen CVVH, ale i HD či PF. U 29 dětí (19%) byla v uvedeném období indikována alespoň jedna z uvedených invazivních metod: UPV - 18 dětí 1x, 2 děti 2x (od D-60 až D+ 84), žijí 4, dvě zemřely při druhé UPV. CVVH - 7 dětí (od D+1 až +41) 2 žijí, 5 zemřelo (2 později: D+66 a D+105), HD - 7 dětí; 8x (od D+5 až D+38), 2 žijí, 5 zemřelo. Léčebná PF - 3 děti (od D+36 až D+41), 2 žijí, 1 zemřel o 4,5 roku později na relaps. Z těchto 29 dětí žije 6 = 21%, (4x po UPV, 2x po CVVH+HD). Stav pacientů po transplantaci se především v prvních měsících může náhle změnit v důsledku nejen infekčních komplikací, ale i toxického poškození orgánů vlivem předchozí chemoterapie či radioterapie. Důležitým faktorem zlepšení prognózy těchto pacientů je pečlivá monitorace pacientů sestrou, včasné zjištění nepříznivé změny stavu a neprodlené informování lékaře ve službě za účelem prevence rozvoje život ohrožujícího orgánového selhání (diuréza, průjmy, zvracení, poruchy vědomí, výkyvy teploty, krevního tlaku, dechové frekvence, kožní změny, apod.). Velká část rozvíjejících se komplikací tak byla zvládnuta na TJ bez nutnosti zahajovat uvedené invazivní léčebné metody. Výhodou našeho pracoviště je mmj. dostupnost zobrazovacích metod přímo na oddělení (RTG, UZ) či v budově (CT, NMR, ...), možnost okamžitého konsilia specialistou včetně bronchoskopie, endoskopie, zavedení žilních katétrů, komorové drenáže, apod. Práce je částečně podpořena grantem IGA MZ ČR NR/8223.

ELIMINAČNÍ METODY U DĚTÍ V ČASNÉM OBDOBÍ PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ Z POHLEDU OŠETŘOVATELSKÉ PÉČE – KAZUISTIKY.

Čadková L., Kafková D.

Transplantační jednotka, Klinika dětské hematologie a onkologie, FN v Motole a UK 2.LF, Praha

V období od 1/1997 do VII/2004 bylo na naší jednotce transplantováno 157 dětí (ve věku 0,2 - 20 let, medián: 8,9 let) štěpem alogenního dárce (od identického sourozence: 55, od nepříbuzenského dárce: 86, od jiného rodinného dárce: 16). V časném období po transplantaci (tj. do D+100) byla u 13 dětí prováděna léčebně : hemodialýza (HD) 7x (od D+5 až D+38), kontinuální veno-venozní hemofiltrace (CVVH) 7x (od D+1 až D+41) či léčebná plazmaferéza (PF) 3x (od D+36 až D+41). HD či PF probíhaly na Pediatrické klinice, CVVH s výjimkou dětí na UPV (umělá plicní ventilace), bylo prováděno na lůžku TJ. U 6 dětí byla CVVH kombinována s HD (4x), s UPV (2x), u jednoho dítěte byla HD kombinována s UPV. Ze 13 dětí žijí čtyři (31%), pátý zemřel na relaps leukémie 4,5 roku po transplantaci. V současné době je možno provádět na TJ i HD či PF. Tyto eliminační metody jsou na našem oddělení indikovány před i po transplantaci, dojde-li k rozvoji ledvinného selhání vlivem toxického působení cytostatik, venookluzivní nemoci jater či k hemolyticko-uremickému syndromu. Jednorázová preventivní PF (17x) byla indikována v případě velké ABO inkompatibility s vysokými titry protilátek v krvi příjemce. Uvádím vzorové kazuistiky. 18-ti měsíční chlapec s hemofagocytující lymfohystiocytózou, 5.den po převodu štěpu od identické sestry nastává anurie, prosáknutí podkoží, tachykardie, dušnost, hyposaturace. Zahájena UPV, pro anurii též zahájena HD, den +15 bez známek příhojení pacient umírá. Dalším je 17-ti měsíční chlapec s myelodysplastickým syndromem, 37.den po převodu štěpu od identického bratra vzestup bilirubinu, schistocytóza, manifestace hemolyticko-uremického syndromu. Ode dne+38 do dne+52 prováděna plazmaferéza (12x), stav zvládnut, pacient v důsledku transplantace má chronické respirační obtíže. 24-měsíční pacient s juvenilní myelomonocytární leukémií, 12 hodin po převodu štěpu pupečnickové krve identické sestry se rozvinulo selhání ledvin, proto byl v den+1 zaveden dialyzační katétr a zahájena CVVH. Pacientův stav se v den+10 zlepšil natolik, že byla ukončena CVVH, v den+12 byla provedena jednou HD. V den+50 byl pacient propuštěn domů. Uvedené kazuistiky ukazují náročnost a pestrost ošetrovatelských postupů u pacientů po transplantaci kmenových buněk krvetvorby. K zajištění kvalifikované sesterské péče by přispěly výměnné stáže a postgraduální vzdělávání sester. Pro řadu sester pracujících na TJ je výhodou jejich zkušenost z předchozí práce na různých jednotkách intenzivní péče.

PORT-A-CATH JAKO OŠETŘOVATELSKÝ PROBLÉM

Vykoukalová I., Jíchová M.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Charakteristika pacientů vhodných k implantaci. Zásady zacházení s Port-a-cathem. Naše zkušenosti s 15 lety používání, výhody a nevýhody. Nejčastější komplikace při používání Port-a-cathů. Ošetřovatelský přístup ze strany sestry.

NOSOKOMIÁLNÍ INFEKCE – REŽIMY U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ

Fišerová A., Heizerová M.

Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

- co je infekce?
- zdroj a šíření infekce
- snaha předcházet infekci a jak
- izolace koloniz.pacienta
- opatření:dezinfekce rukou
empír,ústenka,rukavice...
- pokyny a řád pro rodiče s kolon.pac.
- pravidelné odběry mikrob.materiálu
- (výtěry:krk,nos,dů,stolice,moč)
- plus VIDEO

ASPERGILÓZA JAKO KOMPLIKACE LÉČBY ALL V DĚTSKÉM VĚKU

Pospěchová G., Tomanová Z.

Dětská klinika onko-hematologie FN Olomouc

ÚVOD: Aspergilóza je nejčastěji se vyskytující mykózou vnitřních orgánů a orgánových systémů. Onemocnění vyvolaná aspergily je možné rozdělit do několika skupin a forem, které se však široce překrývají. Základním a nejčastějším onemocněním je postižení dolních dýchacích cest, odkud se proces může rozšířit krevní cestou i na jiné orgány (CNS, endokard, oči aj.) METODA: při podezření na invazivní aspergilózu neváháme s intenzivní antimykotickou léčbou. Základním antimykotikem je: AMPHOTERICIN B, který má široké spektrum účinnosti a působí na kvasinky i plísně je určen pacientům s mykózami citlivými na jeho účinky a to v případech, že tyto infekce jsou progresivní a potenciálně život ohrožující. Trvání léčby je zpravidla 6 - 12 týdnů, v indikovaných případech i několik měsíců. VFEND se užívá k léčbě široké škály mykotických infekcí způsobených druhem *Aspergillus* - na našem pracovišti používáme především toto antimykotikum k léčbě aspergilové infekce - u pacientů s oslabeným imunitním systémem může být nutná dlouhodobá léčba, aby se zabránilo jejímu opakování. VÝSLEDKY: Na našem pracovišti jsme se setkali s dvěma případy plísněvé infekce způsobené *Aspergillus flavus* u nemocných dětí s dg. ALL a s dg. AML. V obou případech se podařilo infekci zdárně léčit, lékem volby bylo především antimykotikum VFEND. (Uvedená kazuistika - dvanáctiletá dívka s dg. ALL léčená podle protokolu ALL IC BFM 2002, během onemocnění se nakazila aspergilovou infekcí). ZÁVĚR: Prevence aspergilové nákazy - neexistuje způsob, jak s naprostou jistotou zabránit vzniku infekce, vhodnými opatřeními je však možné toto riziko snížit - provádí se tzv. ochranná izolace, jejímž cílem je ochránit pacienta před potenciálními patogeny.

LUMBÁLNÍ PUNKCE V LÉČBĚ HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

Hůlková E., Frélichová L.

Dětská klinika hemato-onkologie FN Olomouc

Využití lumbální punkce: neurologická onemocnění? infekční onemocnění s postižením CNS? onkologická onemocnění s postižením CNS? hemoblastózy Hemoblastózy? bez postižení CNS? s postižením CNS (blasty v likvoru)? - součástí vstupních vyšetření je vyšetření mozkomíšního moku Akutní lymfoblastická leukémie, akutní myeloidní leukémie, Non-Hodgkinský lymfom, Burkittův lymfom – léčba dle daného protokolu v rámci studie BFM Během léčby se provádí několikrát lumbální punkce diagnostická (počet buněk v likvoru, případně jejich diferenciací v cytospinu) a zároveň léčebná (aplikace chemoterapie do páteřního kanálu) –? hematoencefalická bariéra brání dostatečnému průniku cytostatik do CNS chemoterapie intrathekálně se podává i když není postižen CNS – preventivně Lumbální punkce provádíme v analgosedaci, výjimečně v krátkodobé celkové anestezii. Provádí se zvyklým způsobem, odebereme likvor na vyšetření biochemické, případně cytospin a lékař aplikuje cytostatika. Po výkonu musí být dítě 2 hodiny v Trendelenburgově poloze (specifické pro aplikaci cytostatik), později dovolujeme posazení (odebraný likvor jsme doplnili léky). Komplikace: celkové – zvracení, bolest hlavy, pokles krevního tlaku? místní – poranění plexu, krvácení z místa vpichu, likvorhea, poranění? míšního kořene, chemická arachnoitida, infekce, zalomení jehly Na začátku léčby informujeme nejen o průběhu léčby, ale také o prováděných invazivních výkonech včetně lumbální punkce. Rodiče podepisují informovaný souhlas, který obsahuje veškeré informace o výkonu včetně možných komplikací.

NEUROLOGICKÉ KOMPLIKACE V CYTOSTATICKÉ LÉČBĚ U DĚTÍ.

Frélichová L., Němcová P.

Dětská klinika hemato-onkologie FN Olomouc

Neurotoxicita Nežádoucí účinky se mohou projevit pestrou škálou různě závažných neurologických symptomů. Po intratékálním podání cytostatik může dojít k meningeálnímu dráždění na podkladě chemické arachnoiditidy. Tu může způsobit jak podané cytostatikum (nejčastěji metotrexát, cytarabin), tak špatně zvolené solvens, v němž je rozpuštěné cytostatikum podáno. Intratékální chemoterapie, ale i systémová vysokodávkovaná chemoterapie může mít za následek vznik encefalopatie Neuropatie se týkají většinou periferních nervů a vznikají na podkladě axonální degenerace. Méně časté neuropatie se týkají hlavových nervů (diplopie) nebo autonomních nervů (paralytický ileus po vinkristinu). Používaná cytostatika s možnými účinky na nervový systém: Metotrexát V hematologii se používá i intratékálně, k léčbě a profylaxi leukémické a lymfomové infiltrace mening. Po opakovaném intratékálním podávání se může objevit chemická arachnoiditida, pozorují se motorické poruchy končetin.

Vinkristin V popředí stojí neurotoxické příznaky, prvním příznakem neurotoxicity je parestézie na akrech končetin, poruchy nervosvalového přenosu se svalovou adynamií, paralýza hladkého svalstva projevující se poruchou střevní pasáže (obstipace) až paralytickým ileem, dále atonie močového měchýře. Potíže se upraví po vysazení, ale úprava je zdlouhavá. Popisují se i bolesti hlavových nervů. Cytarabin

Vysokodávkované podávání může způsobit encefalopatii projevující se cerebelární symptomatologií (ataxie, nystagmus, somnolence, tremor). Proto při aplikaci vysokých dávek cytarabinu je důležitý monitoring těchto příznaků. Na závěr uvádíme několik krátkých kazuistik neurologických komplikací u dětí s diagnózou akutní lymfoblastická leukémie

ENCEPHALOPATIE JAKO DŮSLEDEK TĚŽKÉHO SEPTICKÉHO STAVU V INDUKCI LÉČBY ALL

Kašubová S.

Dětská klinika onko-hematologie FN Olomouc

Indukční fáze léčby ALL je období s nejvyšším výskytem komplikací, které jsou většinou v souvislosti s rozvíjející se pancytopenií. Dovolují si demonstrovat neobvyklou komplikaci u pacienta s akutní lymfoblastickou leukémií léčeného dle protokolu ALL BFM 95. Chlapec byl hospitalizován v nemocnici v Šumperku pro bolesti břicha, zvracení, hematomy a petechie na kůži. Diagnóza ALL byla u chlapce stanovena při vstupních odběrech, kde v krevním obrazu byla zjištěna anémie, trombocytopenie a blastické buňky. Pro podezření na akutní hemoblastózu byl chlapec přeložen na hematologické oddělení, k vyšetření, diagnostice. Při diagnóze bylo v periférii 70% blastických elementů, v kostní dřeni 99% lymfoblastických elementů, jednalo se ALL common B. Již od počátku léčby byl chlapec těžce pancytopenický, s nutností opakované substituce krevními deriváty. Těžká agranulocytóza s hodnotami ANC pod 100, afebrilní bez krvácivých projevů. Léčba probíhala úspěšně bez komplikací. Den 19 léčby došlo k dramatické změně stavu pacienta, šokový stav (hypotenze, tachykardie, poruchy vědomí) nejasné etiologie. Pro bolesti břicha a anemizaci pomýšleno na pankreatitis či krvácející vřed, obojí vyloučeno. CT mozku normální nález. Došlo k prohlubování poruchy vědomí pacienta, k poklesu saturace O₂, proto byla nutná intubace a UPV, podpora oběhu. Chlapec přeložen na JIRP Dětské kliniky. Stav byl hodnocen jako septický šok. V dalších dnech se provádělo virologické vyšetření, zjištění infekčního agens (v BAL pozitivní PCR CMV, v likvoru ale negativní). Zahájili jsme léčbu ATB. Stav dítěte byl trvale vážný, hluboké koma, arefleksie, horší plicní nález. Na NMR mozku prokázány rozsáhlé postinfekční změny. Po čtrnácti dnech ukončena UPV, provedena tracheostomie, saturace kyslíkem. Neurologický stav lehce zlepšen, pacient stále komatózní, objevovalo se spontánní dýchání, vegetativní reakce na zevní podněty. Neurologický stav se vyvíjel do apalického syndromu, s kvadruspastikou, zahájena hyperbaroxická oxygenoterapie. Při pravidelném kontaktu s matkou se postupně zlepšoval neurologický nález. Na NMR výrazná regrese patologických změn.

SLEDOVÁNÍ VÝVOJE STAVU VÝŽIVY U DĚTÍ S AKUTNÍ HEMOBLASTÓZOU

Čepeláková V.(1), Tláškal P.(2), Zemková D.(2), Kinclová E.(3),
Tomášková B.(3), Sedláček P.(1)

1-Klinika dětské hematologie a onkologie, 2-Pediatrická klinika, 3-Útvar
hlavní sestry, FN v Motole, Praha

V lednu 2002 byla na dětské hematologii zahájena prospektivní studie, která si klade za cíl zhodnotit změny nutričního stavu dětí s akutní leukémií (ALL, AML) vzhledem k základnímu onemocnění, jeho léčbě a komplikacím, ke změně životního rytmu. Sledování začíná okamžikem stanovení diagnózy a dále probíhá v intervalech 1, 3 a 6 měsíců. Pacienti a jejich rodiče při každém vyšetření vyplnili dotazník výživy, bylo provedeno laboratorní a antropometrické vyšetření. V dubnu 2004 jsme k dotazníkům o výživě přidali vyplněný podrobný třídení jídelníček, ze kterého dietní sestra stanovuje příjem energie, bílkovin, tuků a cukrů. Všichni pacienti dostávají písemné informace o nutnosti dodržování nízkobakteriální stravy během léčby. Laboratorní vyšetření zahrnuje: krevní obraz, biochemické vyšetření proteinové nutrice (albumin, prealbumin, transferin, apod.). Do studie bylo zařazeno 52 dětí (ALL 35x, relaps ALL 8x, AML 8x, relaps AML 1x). 8 pacientů již absolvovalo TDK. Z dotazníků výživy byly patrné individuální stravovací návyky ještě v době před onemocněním, stesky dětí na výživu z počátku léčby základního onemocnění, některé změny stravovacích návyků a velmi dobrá chuť k jídlu v období léčby kortikoidy. Laboratorní vyšetření ukázaly pokles nutrice zvláště po prvním měsíci léčby. Především celková průměrná hodnota transferinu byla v pásmu zřejmě proteinové malnutrice. V dalších měsících se hodnoty všech proteinových parametrů zcela upravily. Statisticky (hodnoceno párovým t testem) byl v prvním měsíci léčby prokázán na 5% hladině významnosti pokles albuminu a transferinu. Změny prealbuminu nebyly statisticky významné. Významné statistické rozdíly jsme detekovali u albuminu a transferinu v prvním a třetím měsíci. Statistické rozdíly mezi vstupní hodnotou a hodnotami zjišťovanými v šestém měsíci léčby již nebyly významné. Lze shrnout, že proteinová malnutrice byla prokázána především u dětí v prvním měsíci léčby (akutní), u některých pacientů pak přetrvávala ještě v šestém měsíci léčby. Výsledky antropometrických vyšetření spíše ukázaly změny somatických parametrů, které souvisely s léčbou pacientů – růstová retardace a nárůst nadváhy. Nejprve se zvýšila tloušťka kožních řas, v dalším období výrazněji i korigovaný obvod paže. Tento výsledek nelze interpretovat jako nárůst svalové hmoty, ale spíše jako alteraci tělesného složení (zvýšení obsahu vody) při léčbě kortikoidy. Studie dále pokračuje. Výzkumný záměr FN Motol 64203/6041.

EDUKACE PACIENTA A RODINY UŽÍVAJÍCÍHO ORÁLNÍ ANTIKOAGULANCIA

Knížková Z., Mrázková I.

DK Hematol. Plzeň

autoři se zaměřují na problematiku dietních opatření při podávání Warfarinu, interakce s jinými léky. Edukace rodiny po propuštění pacienta, dodržování dietního režimu, plánované kontroly.

16 -ROČNÁ PACIENTKA S RABDOMYOSARKÓMOM HORNEJ TRETINY STEHNA, GLUTEÁLNEJ OBLASTI A PERINEA

Pažitná M., Kadnárová P., Lauková J.

Detské onkologické oddelenie, DFNSP, Bratislava

16-ročná pacientka si nahmatala v januári 1999 hrčku pri pravom lábii. Spočiatku nálezu nevenovala pozornosť. Od apríla progresia rastu tumoru, ktorý exulceroval a začal krváčať. Nález pacientka tajila. Postupne sa kachektizovala. Matka spozorovala, že dieťa zápacha napriek dostatočnej hygiene a spotrebúva značné množstvo vložiek. S podozrením na metrorhagiú donútila pacientku na gynekologické vyšetrenie. Pri vyšetrení bol diagnostikovaný obrovský tumor v oblasti pravého lábia, šíriaci sa po perineu do gluteálnej oblasti, veľkosti 35 x 20 x 15 cm, krvácajúci, s prítomnými nekrotizáciami. Biopsia tumoru bola spravená až 21.6.1999 s nálezom rabdomyosarkómu adultného typu s vysokým stupňom malignity. Napriek pokročilému lokálnemu nálezu pacientka nemala metastázy a stav bol uzatvorený ako III. štádium. Bola zahájená liečba podľa protokolu MMT 95. Pre nedostatočnú odpoveď bola liečba následne modifikovaná a pridaná rádioterapia. Chirurgicky bola možná, vzhľadom na rozsah ochorenia, iba parciálna resekcia tumoru s kolostómiou. Pacientka exitovala 13 mesiacov od diagnózy. V našej práci chceme upozorniť, že práve lokalizácia v oblasti genitálií a adolescentný vek nesie so sebou nebezpečenstvo pokročilého ochorenia a neskorej diagnostiky.

KAZUISTIKA PACIENTA S ALVEOLÁRNÍM RABDOMYOSARKOMEM

Matulová H.

Klinika dětské onkologie FN Brno

Rabdomyosarkom je vysoce agresivní nádor měkké tkáně, který vzniká z nezralých mezenchymálních buněk. Výskyt je častější u chlapců. Na klinice dětské onkologie je léčen pacient M.Š s touto diagnózou. Jedná se o chlapce s perinatální zátěží přijatého nejdříve na interní kliniku se suspektní ITP. Pro anemii provedena punkce kostní dřeně, kde byl zjištěn nález blastů. Odeslán na Kliniku dětské onkologie s dg. susp. AML. Po provedeném vstupním vyšetření/molekulárně biologickém/byla stanovena dg. alveolární RMS s diseminací do kostní dřeně, skeletu, plic, ledvin a okolních měkkých tkání. Krátce po zahájení chemoterapie dochází k závažným komplikacím, z nichž nejzávažnější je respirační insuficience a je nutná neinvazivní podpůrná ventilace. Po sedmi dnech dochází ke zlepšení stavu, je pokračováno v chemoterapii. Za měsíc je první hospitalizace na naší klinice ukončena a pacient odchází na krátkou dobu domů. Léčba tohoto onkologického onemocnění je velice intenzivní a náročná. Prognóza u diseminovaného onemocnění je nepříznivá.

17- ROČNÝ PACIENT S DIAGNÓZOU NHL

Lauková J., Kadnárová P., Pažitná M.

Detské onkologické oddelenie, DFNSP, Bratislava

17-ročný pacient mal od decembra 2002 intenzívne bolesti v oblasti chrbta, bol unavený. Bolesti boli hodnotené ortopédom ako lumbago, neurologické vyšetrenie potvrdilo lumbalgiu. Pre zintenzívňovanie obtiaží bol prijatý na Detské oddelenie v Nitre. Pri prijíme nahmataná v epi- a mezogastriu tuhá rezistencia veľkosti 10 x 10 cm. Pre tento nález bol preložený na naše oddelenie. Na USG a CT brucha bol potvrdený veľký tumorózny útvar v okolí pankreasu s mnohopočetnými lymfatickými uzlinami. V januári 2003 vykonaná laparotómia , trepanobiopsia a histologizácia (B NHL, atypický variant). Pacient zaštvádiový ako IV. štádium. Podaná chemoterapia podľa protokolu BFM NHL 95. Postupne opakované operácie, nasledná kachexia, psychické poruchy , ktoré si vyžiadali hospitalizáciu na Klinike detskej psychiatrie DFNSP. T.č. pacient v kompletnej remisii ochorenia, prospieva.

"JSME DĚTI, KTERÉ SI CHTĚJÍ TAKÉ HRÁT, CESTOVAT, BAVIT SE...." - PROBLEMATIKA IZOLACE DĚTÍ S ONKOLOGICKÝM ONEMOCNĚNÍM.

Holcnerová P.

Klinika dětské onkologie, FN Brno

Onkologická léčba v mnoha případech omezuje děti a jejich rodiče v kontaktu s okolím. I děti léčené s onkologickým onemocněním mají právo a potřebu sociálního kontaktu s vrstevníky, chtějí se věnovat svým koníčkům a zálibám. Na KDO v Brně pomáhá dětem a jejich rodinám zapomenout na útrapy náročné léčby Nadační fond dětské onkologie "Krték", dobrovolnické centrum "Motýlek", ZOO Brno, keramická dílna FN Brno, ZŠ a MŠ při FN Brno a v neposlední řadě personál KDO. Ve svém sdělení se chci s vámi podělit o radostné úsměvy našich dětských pacientů.