



Výroční zpráva CELL 2024

Zpráva byla přijata na 19. plenární schůzi CELL konané 19. 11. 2024 v FN Hradec Králové.

Na schůzi byli **přítomni (abecedně, bez titulů)**: Bělohlávková, Doubek, Faber, Folber, Horáček, Jobánková, Jonášová, Karas, Kartáková Švábová, Kořístek, Machová Poláková, Mayer, Mužíková, Raida, Szotkowski, Šálek, Štěpánová, Unar Vinklerová, Voglová, Weinbergerová, Žáčková, Žák

I

Jednání zahájil prof. Mayer a shrnul aktivity CELL za poslední rok, především připravené publikace. Dále informoval o evropském projektu týkajícím se akutní myeloidní leukemie.

II

Dr. Unar Vinklerová z CZECRIN informovala o studii HALF a činnosti CZECRIN v rámci této studie. Největší změny u studie nastaly v souvislosti se zadáním studie do CTIS portálu, a dále v souvislosti s deviacemi od protokolu léčby. Na dr. Unar Vinklerovou navázala Mgr. Štěpánová z CZECRIN, která informovala o statistických analýzách projektu HALF, nežádoucích účincích léčby a jejich zaznamenávání.

III

Doc. Weinbergerová informovala o databázi DatooolAML, především o rozšiřujícím se počtu center. Následně referovala o uzavřených i aktivních projektech u AML. Doc. Jonášová požádala přítomné o spolupráci na analýze sekundárních AML z MDS.

IV

Prof. Mayer znovu připomněl projekt HALF a nutnost správného zadávání dat. Následně se věnoval dalším projektům u chronické myeloidní leukemie. Doc. Machová Poláková informovala o molekulárních analýzách v rámci projektu HALF a o projektu blastický zvrát CML. Prof. Faber informoval o projektu neoptimální léčebné odpovědi u chronické myeloidní leukemie.

V

Doc. Šálek informoval o nových CELL protokolech a rozšířené molekulární diagnostice akutní lymfoblastové leukemie. Rovněž probíhá projekt *in vitro* testování citlivosti k lékům. Shrnul výsledky publikací za rok 2024 a připravované projekty u akutní lymfoblastové leukemie, zejména ve spolupráci se skupinou EWALL.

VI

Prof. Doubek informoval o finanční situaci CELL. Upozornil na nutnost redukce nákladů. Následně byly diskutovány možnosti plateb za registry a analýz z nich. Přítomní se shodli, že tyto náklady je nutné redukovat.

VII

Prof. Doubek informoval o projektech, publikacích a registru pacientů s chronickou lymfocytární leukemií.

VIII

Doc. Weinbergerová připomněla registr MIND, modul Besremi a projekty týkající se Ph negativních myeloproliferací.

IX

Doc. Weinbergerová rovněž informovala projekty týkající se oportunních infekcí, například sledování mikrobiomu u pacientů s akutní myeloidní leukemií.

X

Prof. Doubek na závěr informoval o projektech v oblasti systémové mastocytózy a spolupráci s ECNM skupinou.

XI

Na závěr zasedání byla hlasy všech přítomných do CELL přijata nová členka: Ing. Kateřina Mužiková z Laboratoře genomické medicíny FN Královské Vinohrady.

O členství v CELL vyslovili písemně zájem i další zájemci. Tito se ale nemohli osobně zasedání účastnit, proto bylo jejich přijetí odloženo na příští schůzi CELL.

XII

Všichni účastníci s předloženými zprávami souhlasili.

XIII

Schůzi ukončil prof. Mayer poděkováním všem účastníkům.

Následovalo jednání výboru CELLu, které se týkalo dominantně databází CELLu. V této věci bylo dosaženo určitého konsenzu, jak pokračovat dále. Toto jednání ale nebylo součástí plenární schůze a jednalo se o uzavřené zasedání.

Zapsal: Doubek
19. 11. 2024

Přílohy: Prezentace z 19. plenárního zasedání.

19. ČS CELL, z. s. 2024



the CzeCh leukemia
study group for life

- Spíše celkový souhrn, nyní „putovní“ zasedání
- Jaro - při OHD - více projektové a pracovní
- Pokračující vlastní aktivity a spolupráce se zahraničím
- Výroční sjezd ČHS ČLS JEP září Hradec Králové
- Stabilní organizace, formální i neformální schůzky, telekonference kvůli projektům a spolupráci

Single or Double Induction With 7 + 3 Containing Standard or High-Dose Daunorubicin for Newly Diagnosed AML: The Randomized DaunoDouble Trial by the Study Alliance Leukemia

Christoph Röllig, MD, MSc¹ ; Björn Steffen, MD²; Christoph Schliemann, MD³ ; Jan-Henrik Mikesch, MD³; Nael Alakel, MD¹ ; Regina Herbst, MD⁴; Mathias Hänel, MD⁴; Richard Noppeney, MD⁵; Maher Hanoun, MD⁵; Martin Kaufmann, MD⁶; Barbora Weinbergerova, MD⁷ ; Kerstin Schäfer-Eckart, MD⁸; Tim Sauer, MD⁹ ; Andreas Neubauer, MD¹⁰ ; Andreas Burchert, MD¹⁰ ; Claudia D. Baldus, MD¹¹; Jolana Mertová, MD¹²; Edgar Jost, MD¹³; Dirk Niemann, MD¹⁴; Jan Novák, MD¹⁵; Stefan W. Krause, MD¹⁶ ; Sebastian Scholl, MD¹⁷; Andreas Hochhaus, MD¹⁷ ; Gerhard Held, MD¹⁸; Tomas Szotkowski, MD¹⁹ ; Andreas Rank, MD²⁰; Christoph Schmid, MD²⁰ ; Lars Fransecky, MD¹¹ ; Sabine Kayser, MD^{21,22,23}; Markus Schaich, MD²⁴; Michael Kramer, MSc¹; Frank Fiebig, MSc¹; Annett Haake, BSN¹; Johannes Schetelig, MD¹ ; Jan Moritz Middeke, MD¹ ; Friedrich Stölzel, MD¹¹; Uwe Platzbecker, MD²¹ ; Christian Thiede, MD^{1,25} ; Carsten Müller-Tidow, MD⁹ ; Wolfgang E. Berdel, MD³ ; Gerhard Ehninger, MD¹; Jiri Mayer, MD⁷ ; Hubert Serve, MD² ; and Martin Bornhäuser, MD¹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00235>

ARTICLE



Health-related quality of life and symptoms of chronic myeloid leukemia patients after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI Trial

Fabio Efficace ¹✉, Francois-Xavier Mahon², Johan Richter ³, Alfonso Piciocchi ¹, Marta Cipriani ^{1,4}, Franck E. Nicolini⁵, Jiri Mayer⁶, Daniela Zackova ⁶, Jeroen J. W. M. Janssen ⁷, Panayiotis Panayiotidis⁸, Hanne Vestergaard⁹, Perttu Koskenvesa¹⁰, Antonio Almeida ^{11,12}, Henrik Hjorth-Hansen ¹³, Joaquin Martinez-Lopez¹⁴, Ulla Olsson-Strömberg¹⁵, Andreas Hochhaus ¹⁶, Marc G. Berger¹⁷, Gabriel Etienne^{18,19}, Hana Klamova ²⁰, Edgar Faber²¹, Philippe Rousselot²², Markus Pfirrmann ²³ and Susanne Saussele ²⁴

Received: 16 February 2024 | Revised: 31 July 2024 | Accepted: 18 August 2024

DOI: 10.1002/cam4.70158

RESEARCH ARTICLE

Cancer Medicine Open Access WILEY

Clinical efficacy and safety of first-line nilotinib or imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia— Nationwide real life data

Petra Belohlavkova¹  | Daniela Zackova²  | Hana Klamova³ | Edgar Faber⁴ |
Michal Karas⁵ | Lukas Stejskal⁶ | Eduard Cmundt⁷ | Olga Cerna⁸ |
Ivana Jeziskova² | Katerina Machova Polakova³ | Pavel Zak¹ | Tereza Jurkova⁹ |
Marika Chrapava⁹ | Jiri Mayer^{2,10}

Received: 11 May 2024 | Accepted: 15 July 2024

DOI: 10.1111/bjh.19670



SHORT REPORT

Haematological Malignancy – Clinical

Fungal infection frequency in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients treated with venetoclax plus azacitidine with or without antifungal prophylaxis

Barbora Weinbergerová¹  | Jiří Mayer¹ | Tomáš Kabut¹ | Wolfgang R. Sperr^{2,3} |
Jana Števková⁴ | Anna Jonášová⁵ | Martin Čerňan⁶ | Susanne Herndlhofer² |
Iveta Oravcová⁷ | Jiří Šrámek⁸ | Jan Novák⁹ | Radka Štěpánová¹⁰ | Tomáš Szotkowski⁶ |
Luboš Drgoň⁷ | Pavel Žák⁴ | Peter Valent^{2,3}

② European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in Chronic Myeloid Leukemia: Final Analysis and Novel Prognostic Factors for Treatment-Free Remission

Francois-Xavier Mahon, MD, PhD¹ ; Markus Pfirrmann, PhD² ; Stéphanie Dulucq, PhD^{3,4} ; Andreas Hochhaus, MD, PhD⁵ ; Panayiotis Panayiotidis, MD, PhD⁶; Antonio Almeida, MD, PhD⁷ ; Jiri Mayer, MD, PhD⁸ ; Henrik Hjorth-Hansen, MD, PhD⁹ ; Jeroen J.W.M. Janssen, MD, PhD¹⁰; Satu Mustjoki, MD, PhD^{11,12} ; Joaquin Martinez-Lopez, MD, PhD¹³ ; Hanne Vestergaard, MD, PhD¹⁴; Hans Ehrencrona, MD, PhD^{15,16} ; Katerina Machová Poláková, MD, PhD¹⁷; Ulla Olsson-Strömberg, MD, PhD¹⁸; Gert Ossenkoppele, MD, PhD¹⁰; Marc G. Berger, MD, PhD¹⁹ ; Gabriel Etienne, MD, PhD^{20,21} ; Jolanta Dengler, MD, PhD^{22,23}; Tim H. Brummendorf, MD, PhD^{24,25} ; Andreas Burchert, MD, PhD²⁶ ; Delphine Réa, MD, PhD²⁷ ; Philippe Rousselot, MD, PhD²⁸; Franck E. Nicolini, MD, PhD²⁹; Wolf-Karsten Hofmann, MD, PhD³⁰; Johan Richter, MD, PhD³¹; and Susanne Saussele, MD, PhD³⁰ ; on behalf of the EURO-SKI Investigators

ARTICLE OPEN



CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

Management and outcome of patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era – analysis of the European LeukemiaNet Blast Phase Registry

Annamaria Brioli ^{1,2,3}✉, Elza Lomaia ⁴, Christian Fabisch², Tomasz Sacha ⁵, Hana Klamova⁶, Elena Morozova⁷, Aleksandra Golos⁸, Philipp Ernst ², Ulla Olsson-Stromberg⁹, Daniela Zackova¹⁰, Franck E. Nicolini¹¹, Han Bao¹², Fausto Castagnetti ^{13,14}, Elzbieta Patkowska ¹⁵, Jiri Mayer¹⁰, Klaus Hirschbühl ¹⁶, Helena Podgornik ^{17,18}, Edyta Paczkowska ¹⁹, Anne Parry²⁰, Thomas Ernst ², Astghik Voskanyan²¹, Elzbieta Szczepanek²², Susanne Saussele ²³, Georg-Nikolaus Franke ²⁴, Alexander Kiani ²⁵, Edgar Faber²⁶, Stefan Krause ²⁷, Luis Felipe Casado²⁸, Krzysztof Lewandowski²⁹, Matthias Eder³, Peter Anhut³⁰, Justyna Gil³¹, Thomas Südhoff³², Holger Hebart ³³, Sonja Heibl³⁴, Markus Pfirrmann¹², Andreas Hochhaus² and Michael Lauseker ¹²✉

Received: 30 November 2023 | Revised: 2 January 2024 | Accepted: 8 January 2024

DOI: 10.1002/ajh.27229

CORRESPONDENCE



De novo accelerated phase of chronic myeloid leukemia should be recognized even in the era of tyrosine kinase inhibitors

LETTER **OPEN****CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA**

Why are not all eligible chronic myeloid leukemia patients willing to attempt tyrosine kinase inhibitor discontinuation? A Czech nationwide analysis related to the TKI stopping trial HALF

Daniela Žáčková ^{1,11} , Lukáš Semerád^{1,11}, Edgar Faber², Hana Klamová³, Lukáš Stejskal⁴, Petra Bělohávková⁵, Michal Karas⁶, Eduard Cmunt⁷, Olga Černá⁸, Jiřina Procházková¹, Petra Čičátková¹, Anežka Kvetková¹, Tomáš Horňák ¹, Ivana Skoumalová², Dana Srbová³, Cyril Šálek ³, David Buffa⁴, Jaroslava Voglová⁵, Tomáš Jurček¹, Adam Foltá¹, Ivana Ježíšková¹, Hana Žižková³, Kateřina Machová Poláková³, Tomáš Papajík², Pavel Žák⁵, Pavel Jindra ⁶, Adam Svobodník⁹, Radka Štěpánová⁹ and Jiří Mayer ^{1,10}

© The Author(s) 2024

Leukemia (2024) 38:893–897; <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02215-9>

ARTICLE OPEN



CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA

The SNP rs460089 in the gene promoter of the drug transporter OCTN1 has prognostic value for treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib

Katerina Machova Polakova ^{1✉}, Ali Albeer ², Vaclava Polivkova¹, Monika Krutka^{1,3}, Katerina Vlcanova¹, Nikola Curik¹, Alice Fabarius⁴, Hana Klamova¹, Birgit Spiess⁴, Cornelius F. Waller ⁵, Tim H. Brümmendorf ⁶, Jolanta Dengler⁷, Volker Kunzmann⁸, Andreas Burchert ⁹, Petra Belohlavkova¹⁰, Satu Mustjoki ^{11,12}, Edgar Faber¹³, Jiri Mayer ¹⁴, Daniela Zackova ¹⁴, Panayiotis Panayiotidis¹⁵, Johan Richter ¹⁶, Henrik Hjorth-Hansen ^{17,18}, Magdalena Kamińska¹⁹, Magdalena Płonka¹⁹, Elżbieta Szczepanek¹⁹, Monika Szarejko²⁰, Grażyna Bober²¹, Iwona Hus²², Olga Grzybowska-Izydorczyk²³, Ewa Wasilewska²⁴, Edyta Paczkowska ²⁵, Joanna Niesiobędzka-Krężel²⁶, Krzysztof Giannopoulos²⁷, Francois X. Mahon²⁸, Tomasz Sacha ¹⁹, Susanne Sauße ⁴ and Markus Pfirrmann ²

RESEARCH

Open Access



MethScore as a new comprehensive DNA methylation-based value refining the prognosis in acute myeloid leukemia

Šárka Šestáková^{1,2}, Cyril Šálek^{1,2}, Dávid Kundrát¹, Ela Cerovská^{1,3}, Jan Vydra^{1,2}, Ivana Ježíšková⁴, Adam Foltá⁴, Jiří Mayer⁴, Petr Cetkovský^{1,2} and Hana Remešová^{1*}

We thank our sponsors

Main Sponsor



SAL
Studienallianz
Leukämie

AML CG
AML
Cooperative Group



Sponsors

abbvie

astellas

BeiGene

Bristol Myers Squibb

janssen

neovii

Pfizer

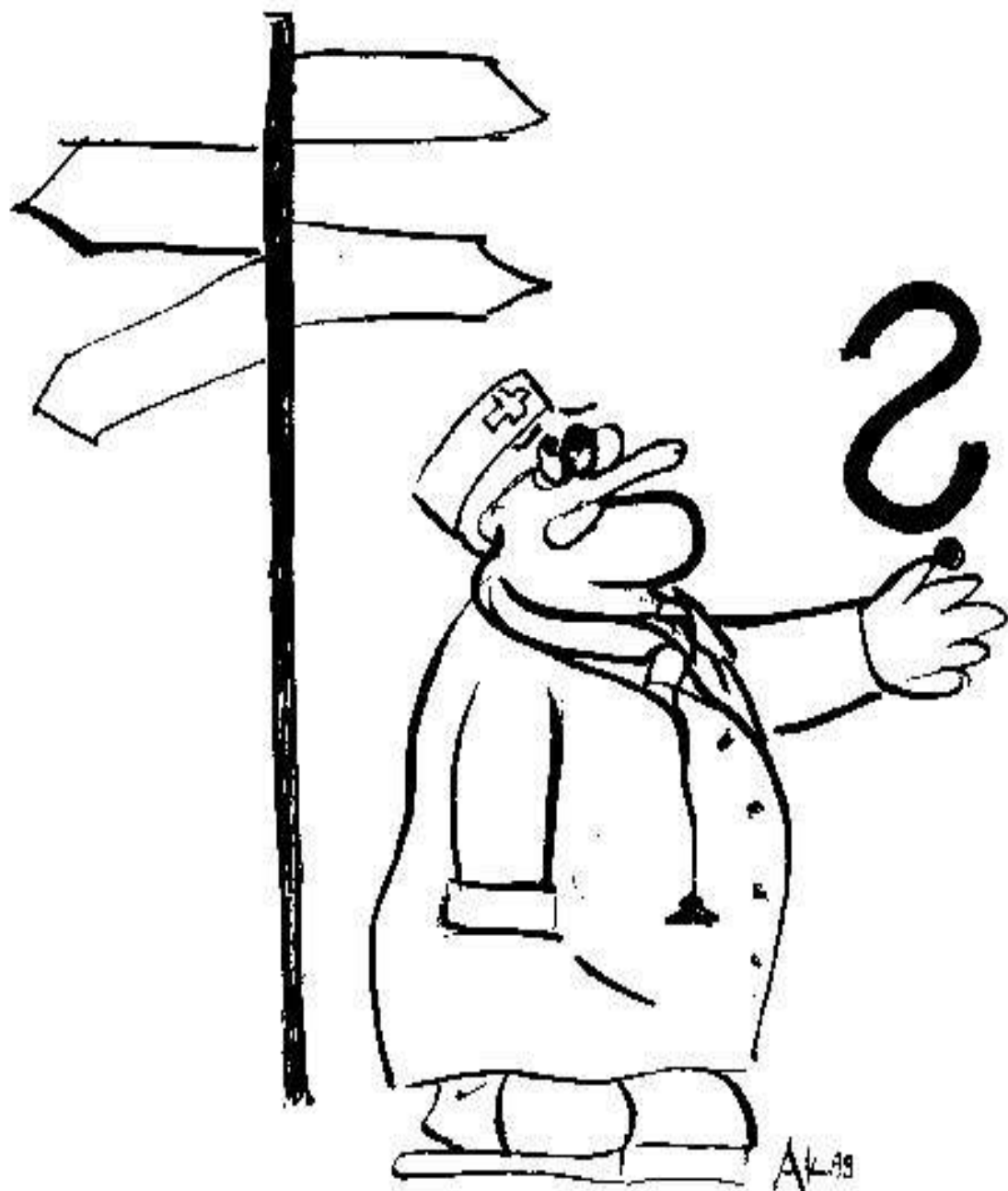
SERVIER

Stemline

Onsuka

Dalichi-Sankyo

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (20.000,00 €), Astellas Pharma GmbH (5.000,00 €), BeiGene Ltd (5.000,00 €), Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (5.000,00 €), Janssen-Cilag (5.000,00 €), Jazz Pharmaceuticals (10.000,00 €), Neovii Biotech GmbH (5.000,00 €), Pfizer (10.000,00 €), Servier (10.000,00 €), Stemline Therapeutics Switzerland GmbH (5.000,00 €), Onsuka Pharma GmbH (10.000,00 €), Dalichi Sankyo Deutschland GmbH (10.000,00 €)

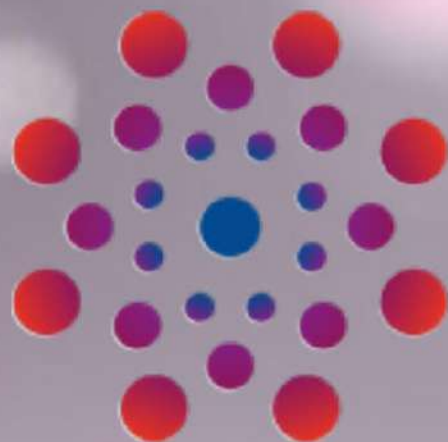




the CzEch leukemia
study group for life

PROJEKT IMPACT

J Mayer za spolupracující centra



IMPACT - AML

European project on Relapsed/Refractory
Acute Myeloid Leukemia

**IMPACT on
Relapsed/Refractory Acute
Myeloid Leukemia: the urgency
of a new therapeutic paradigm**

Objectives of the project

1

OBJECTIVES OF THE PROJECT

Establish an inclusive framework for R/R AML patients.

2

DEVELOP STANDARD OPERATING PROCEDURES

Develop Standard Operating Procedures (SOPs) for local biobanking, including samples for measurable residual disease (MRD) quantification to enhance biological knowledge in R/R AML.

3

RANDOMIZED PRAGMATIC CLINICAL TRIAL

Design and perform a Randomized Pragmatic Clinical Trial (RPCT) comparing low-intensity and standard chemotherapy rescue.

4

RETRIEVE HIGH-QUALITY DATA

Retrieve high-quality data to address treatment interventions for refractory cancers.

5

INTERNATIONAL TRIALS FOR CHILDHOOD

Facilitate the creation of international trials for childhood AML through pragmatic approaches.



6

AFFORDABLY ENSURE DATA QUALITY

Affordably ensure data quality with an innovative system of risk-oriented, minimal impact data monitoring.

7

COLLECT AND ANALYZE DATA

Collect and analyze data on the effectiveness of low-intensity and high-intensity rescue as measured by the increase in survival.

8

DEVELOP ENLIGHTENING COHORT STUDIES

Develop enlightening cohort studies, exploratory trials, and additional randomized trials, alongside conducting industry-initiated prospective clinical trials in underserved populations.

9

PROJECT RESULTS

Disseminate and exploit project results at different levels.

...realita...

- Kvantita telekonferencí, nespočítaně emailů, papírů, lokálních jednání...
- Reálně se nestalo nic
- Připravená databáze Stream
- Skoro dokončený protokol klinické studie
- Podepsána smlouva mezi CELL a Czecrin
- Stream databáze schválena Etickou komisí FN Brno
- Řeší se bizarní drobnosti s Italy... snad před spuštěním
- Zapojení dalších center
- Klinická studie...?





the CzEch leukemia
study group for life



CZECRIN



CZECH CLINICAL RESEARCH
INFRASTRUCTURE NETWORK

Co nás čeká

- Grant končí s koncem r. 2025
- Studie ještě potom pokračuje
- Máme zatím jednu krátkou publikaci
- Máme mít 2 menší a 2 větší...
- Hlavně bychom měli na něco praktického přijít
- Do konce r. 2024 provedeme masivní očistu dat
 - zvl. dávkování léků a side effects
 - data od do a co!

Co nás čeká

- Poslední zařazený pacient bude do konce r 2024 cca půl roku po definitivním vysazení
- Leden a únor 2025 se pokusíme
 - udělat první větší analýzu
 - napsat dobrý abstrakt na EHA
- Kolem poloviny r. 2025 uděláme další audit dat
- Potom zkusíme napsat základní článek
- Dále něco separé o kvalitě života
- A potom o predikci TFR na podkladě specializovaných *BCR::ABL* a dalších analýz
- Spousta práce, těšíme se na spolupráci!

Bezpečné, pomalejší
kinetika molekulárních
relapsů

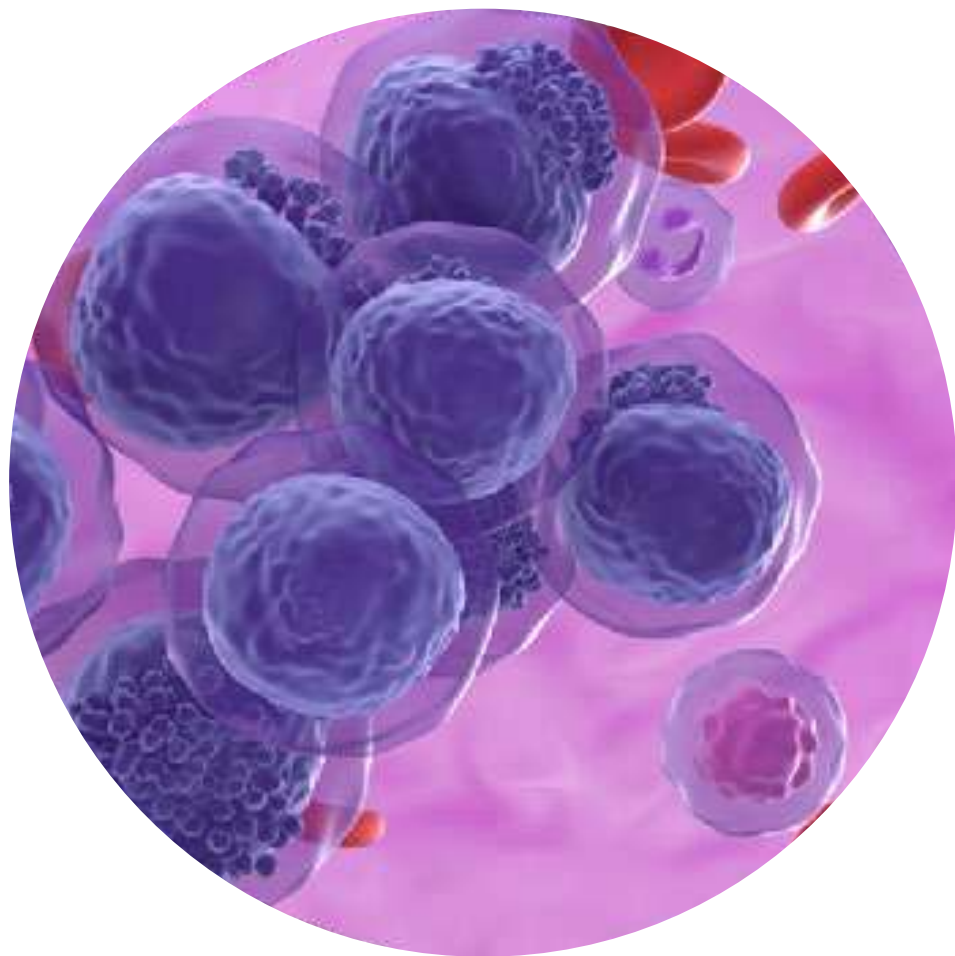
Malá frekvence withdrawal syndromu,
naprosto minimální potřeba
terapeutické intervence

Zajímavá data o kinetice
vedlejších efektů

Moholo by se to stát novým
standardem pro navození
TFR

CELL - projekt

„Akutní myeloidní leukémie“



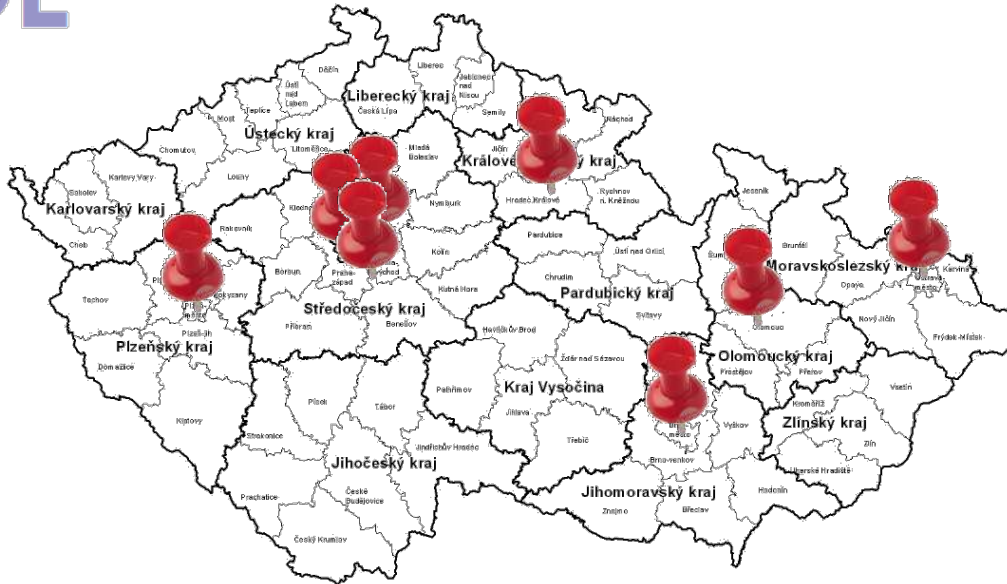
CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

STAV PROJEKTŮ 2024

DATOOOL – AML

DATOOOL

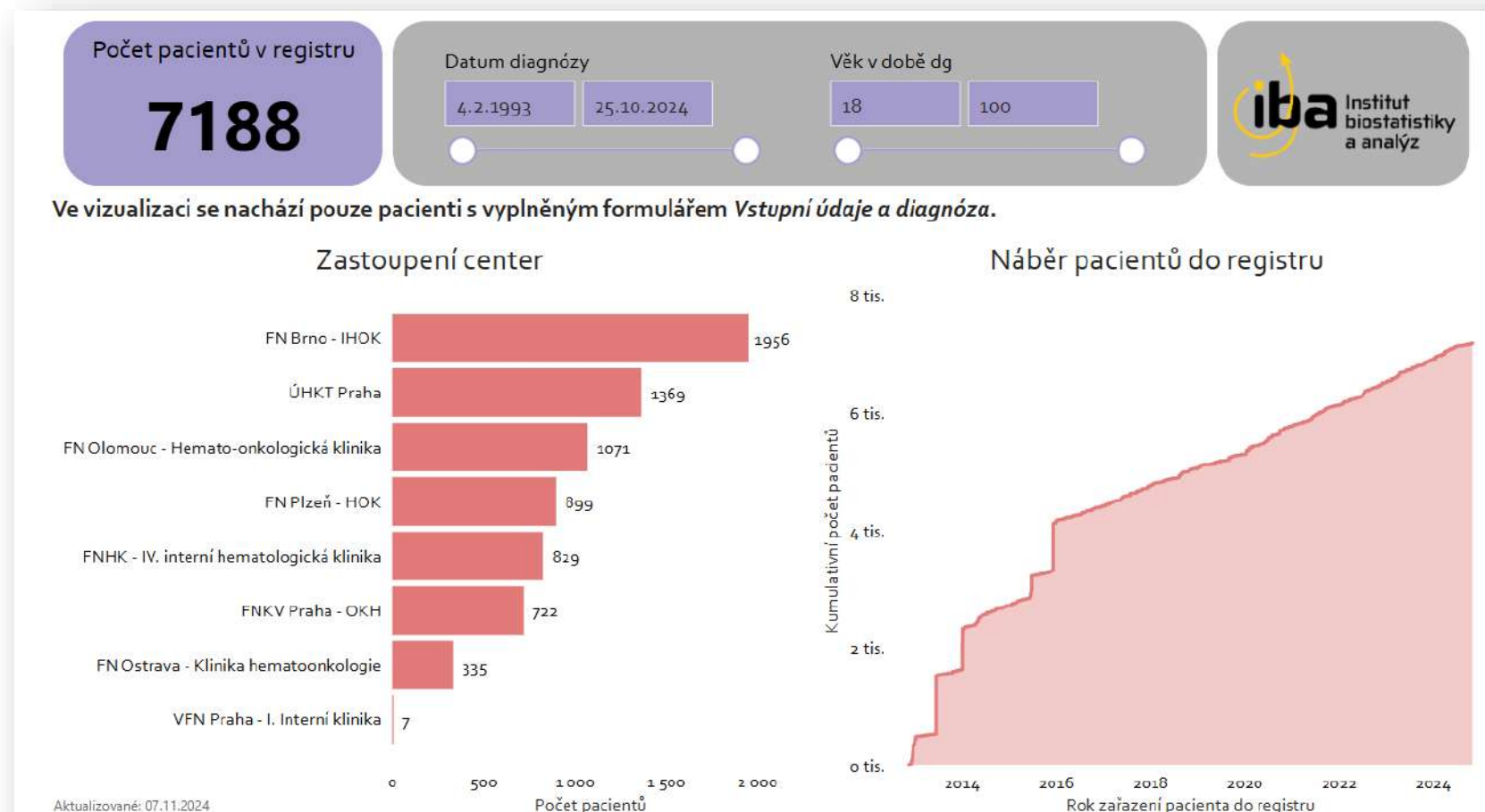
CELL
the Czech leukemia
study group for life



- **FN Brno:**
 - Jiří Mayer,
Barbora Weinbergerová a kol.
- **ÚHKT Praha:**
 - Jan Válka a kol.
- **FN KV Praha:**
 - Jan Novák a kol.
- **FN Hradec Králové:**
 - Pavel Žák a kol.
- **FN Olomouc:**
 - Tomáš Szotkowski a kol.
- **FN Ostrava:**
 - Zdeněk Kořístek a kol.
- **FN Plzeň:**
 - Pavel Jindra a kol.
- **VFN Praha:**
 - Anna Jonášová a kol.

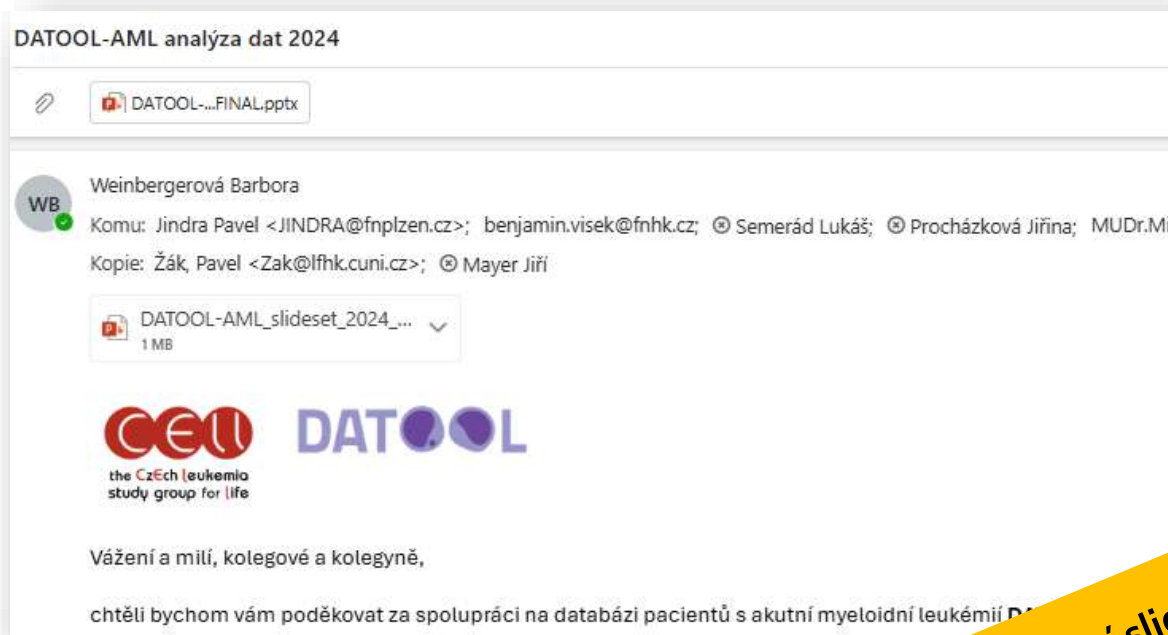
CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

STAV DATOOL–AML 2024



CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

Analýzy & Prezentace & Publikace



Pravidelný roční slide-set
s analýzou všech
zadaných dat v do
30.6.2024



CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

MYLO-MIDO u AML



Haematologica. 2023 Oct 1;108(10):2826-2829. doi: 10.3324/haematol.2022.282263.

Gemtuzumab ozogamicin plus midostaurin in conjunction with standard intensive therapy for *FLT3*-mutated acute myeloid leukemia patients - Czech center experience

Barbora Weinbergerová¹, Martin Čerňan², Tomáš Kabut³,
Natálie Podstarková³, Tomáš Szotkowski², Ivana Jeřábková⁴

PUBLISHED

Gemtuzumab ozogamicin s midostaurinem v intenzivní léčbě CD33⁺/FLT3⁺ AML

– aktualizovaná data



Weinbergerová B., Čerňan M., Szotkowski T., Semerád L., Kabut T., Navrátilová J., Podstarková N., Jeřábková I., Klemesová I., Foka A., Mayer J.

III. ČESKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD

UPDATE



III. ČESKÝ
HEMATOLOGICKÝ A
TRANSFUZIOLOGICKÝ
SJEZD

15.-18. září 2024
Hradec Králové

PROGNÓZA PACIENTŮ S AML NA LÉČBĚ
VENETOCLAX+AZACYTIDIN PODLE VÝSKYTU
PŘÍZNAKŮ ONEMOCNĚNÍ V DOBĚ DIAGNÓZY

Weinbergerová B.¹, Martová J.², Keřstak Z.^{3,4}, Novák J.⁵, Šrámek J.⁶, Čerňan M.⁷, Vitálek B.⁸, Jonášová A.⁹, Valík J.¹, Szotkowski T.¹, Janda P.¹, Žák R.¹, Nekvindová I.¹⁰, Šnajpánová R.¹¹, Suchbáták A.¹², Mayer J.¹

¹ Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a LF MU; ² Interní hematologická klinika FN Olomouc; ³ Interní hematologická klinika FN Pilsen; ⁴ Interní hematologická klinika FN Plzeň; ⁵ Interní hematologická klinika FN Hradec Králové; ⁶ Interní hematologická klinika FN Ústí nad Labem; ⁷ Interní hematologická klinika FN Brno; ⁸ Interní hematologická klinika FN Brno; ⁹ Interní hematologická klinika FN Brno; ¹⁰ Interní hematologická klinika FN Brno; ¹¹ Interní hematologická klinika FN Brno; ¹² Interní hematologická klinika FN Brno

ÚVOD

Akutní myeloidní leukémie (AML) může být až u čtvrtiny pacientů diagnostikována náhodně, bez příznaků onemocnění. Doposud však nebyla publikována práce hodnotící prognózu této skupiny nemocných.

CÍLE

Srovnání prognózy pacientů s bezpříznakovou a příznakovou AML.

METODY

Retropektivní analýza DATOOL-AML týkající se pacientů s nově diagnostikovanou primární AML s porušením koheze bez příznaků (bepříznaková, N=87; 28%) a s příznaky (příznaková, N=119; 72%) onemocnění v době diagnózy léčených v I. linii na osmi českých centrech venetoclaxem+azacytidinem (VEN+AZA) během 2020-2024.

VÝSLEDKY

Celkem bylo analyzováno 166 případů (59% mužů, medián věku 71 let). ELN riziko 2022 bylo ve 12% nízké, 16% střední, 52% vysoké a 20% nehodnotitelné. Obě kohorty byly bez rozdílu v zastoupení podle pohlaví, věku, ELN rizika, doby od diagnózy do zahájení VEN+AZA a alogenní transplantace. Bepříznaková kohorta měla signifikantně nižší ECOG a vyšší medián počtu podaných cyklů VEN+AZA oproti příznakové kohortě (4 vs. 1). Kompletní remise dosáhlo 53 a 30 pacientů v příznakové vs. bepříznakové kohortě (65% vs. 33%, p=0,041). Změřeno celkem 30 a 8 pacientů v příznakové a bepříznakové kohortě (25% vs. 17%, p=0,099, log-rank test). Odhad poměru rizika úmrtí v příznakové vs. bepříznakové kohortě byl 1,91 (95% CI: 0,67-4,13). Zastoupení úmrtí na progresi AML bylo v obou kohortách bez rozdílu. Celkové přežití bylo kratší v příznakové oproti bepříznakové kohortě (obrázek 1) napříč ELN rizikovými skupinami. Medián sledování do zahájení jiné léčby/početného kontaktu byl kratší v příznakové oproti bepříznakové kohortě (22 vs. 37 týdnů, p=0,005).

TABULKA 1.

Základní charakteristika srovnání pacientů.

	Bepříznaková (N=87)	Příznaková (N=119)	P-hodnota
Střední věk, let (N)	71 (87)	69 (58)	0,840
Věk při diagnóze, roky, medián	71	71	0,578
ECOG 0-1, N (%)	40 (46%)	40 (34%)	0,203
Výsledná rizika dle ELN 2022, N (%)	25 (29%)	64 (54%)	0,327
Doba od diagnózy do zahájení léčby, medián	10	11	0,379
Počet cyklů VEN+AZA, průměr	4	4	0,213
Typy relapsu do posledního kontaktu nebo úmrtí (jiné léčby), medián	37	31	0,405
Úmrtí na progresi AML, N (%)	30 (34%)	58 (49%)	0,041
Úmrtí, N (%)	1 (1%)	10 (8%)	0,099
Transplantace, N (%)	1 (1%)	6 (5%)	0,578

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

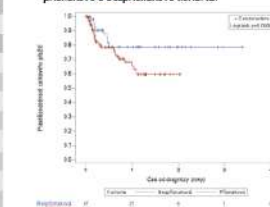
Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

Úmrtí na progresi AML – celkové přežití

OBRAZEK 1.

Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití v příznakové a bepříznakové kohortě.



ZÁVĚR

Naše analýza prokázala lepší prognózu pacientů bez příznaků AML v době diagnózy léčených VEN+AZA co se týče dosažení kompletní remise a přežívání. Bepříznakovost může odpovídat časnému zachytu nemoci a lepší toleranci léčby.

PODPORA PROJEKTU

Práce byla podpořena grantem (J08-16-000705), programem LK2NP05-102 a projektem ERN.



the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

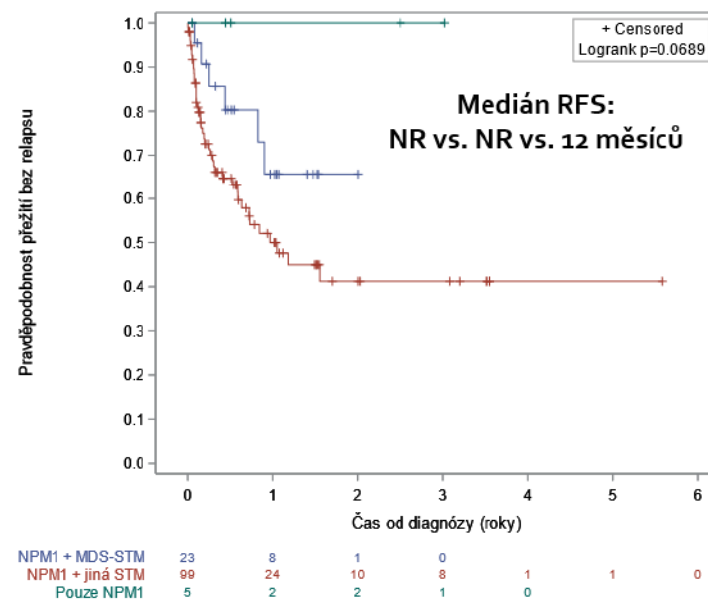
the Czech leukemia study group for ALL

the Czech leukemia study group for ALL

CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

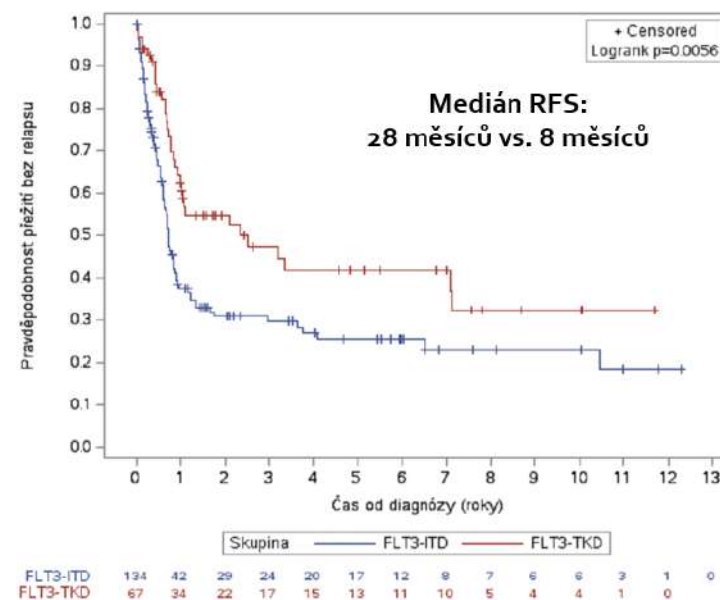
NPM1 u AML

NPM1 vs. NPM1+MDS-STM vs. NPM1+jiné STM:



FLT3 u AML

FLT3-TKD vs. FLT3-ITD:



CELL – Akutní myeloidní leukémie 2024

DATOOOL-AML – Databáze mutací – již přes 700 pacientů vyplněno



- sdílení výsledků molekulárně biologických analýz prostřednictvím databáze DATOOOL-AML
- 08/2022 rozšíření stávajícího obsahu databáze o výsledky NGS (nově přidána část „molekulární biologie – speciální“)

DTL-01-1871: Povinná část / Cytogenetika a molekulární biologie

ULOŽIT ULOŽIT A ZNOVU EDITOVAT ZRUŠIT ZMĚNY

Stav formuláře
Queries

Vyšetření
Cytogenetika a FISH
Molekulární biologie
Molekulární biologie – speciální
NGS
Molekulární biologie – výsledky NGS analýz
Výsledek vyšetření
Poznámky

O Ano ☒ Ne (molekulární MRD nelze hodnotit) ☐ Neznámo - nedostupná dokumentace ☐

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE – SPECIÁLNÍ

Označit vše najednou jako „Nevyšetřeno“ ☒ Ano ☐ Ne ☐

MOLEKULÁRNÍ BIOLOGIE – VÝSLEDKY NGS ANALÝZ

1

Detekovaná varianta genu - referenční sekvence (když výsledek není pozitivní, tak prosíme o přepnutí na "negativní" a smazání řádku)

Gen	verze NM	cDNA	verze NP	protein	koordináta	VAF (%)
ASXL1	NM_015338.5 např. NM_002520.6	c.1934dup např. c.860_863dup	NP_056153.2 např. NP_002511.1	p.(Gly646Trpfs*12) např. p.(Trp288Cysfs*12)	chr20:31022441 např. chr5:170837543 nebo chrX:15827389	28.2 např. 18,7

patogenita: pravděpodobně patogenní | zárodečná varianta: - Vyberte -

SMAZAT

ABL1 ☒ Negativní ☐ Pozitivní

ANKRD26 ☒ Negativní ☐ Pozitivní

ASXL1 ☐ Negativní ☒ Pozitivní

ATM ☐ Negativní ☐ Pozitivní

ATRX ☐ Negativní ☐ Pozitivní ☒ Nevyšetřeno ☐ Neznámo - nedostupná dokumentace

BCL2 ☐ Negativní ☐ Pozitivní ☒ Nevyšetřeno ☐ Neznámo - nedostupná dokumentace

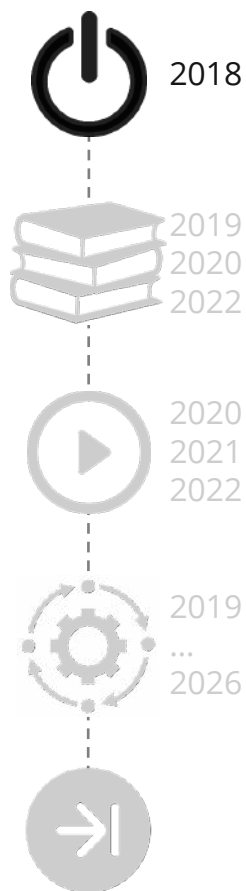


from the CZECRIN point of view

Projektový team HALF



HALF from the CZECRIN point of view



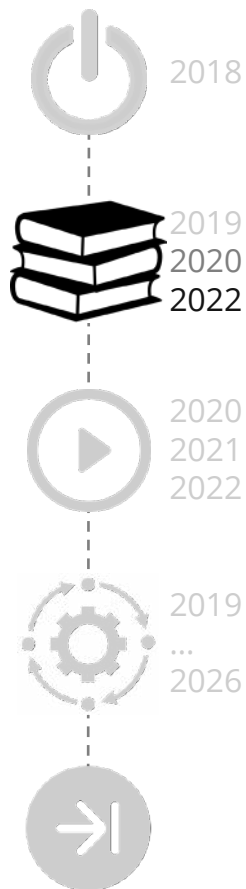
- An investigator-initiated clinical trial
 - Principal investigator: Assoc. Prof. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.
- Sponsor: Masaryk university, Brno, Czech Republic
- Masaryk university, CZECRIN roles:
 - Technical support in protocol desing, protocol writing
 - **Regulatory support**
 - Project management
 - Trial methodology
 - Local trial management, day-to-day trial support
 - **Pharmacovigilance**
 - **Monitoring**
 - **Data management**
 - Statistical analysis
 - **Reporting**
 - ...

CTD to CTR transition

- EU-CT: 2024-514592-17-00 instead of EudraCT: 2019-003221-16
- Decision on September 12, 2024
- Lables on study medication do not contain EudraCT, no update necessary
- **Updated forms (CV, DOI, suitability) necessary – send to adela.bartova@med.muni.cz**



HALF from the CZECRIN point of view



- HALF from technical/regulatory/reporting point of view
 - Protocol version 1.0 – 07/2019
 - Protocol version 1.1 – 10/2019
 - Protocol version 1.2 – 11/2019
 - Protocol version 1.3 – 03/2020
 - Protocol version 1.4 – 06/2022
 - **Protocol version 1.5 – 10/2022**
 - **Informed consent form 1.4 z 9.11.2020,**
 - **Genetic testing consent form (VFN) 16.6.2020**
 - **GDPR 1.1 z 31.3.2020**
 - Lab manual + roadmap, CRF User manual – updated as needed
 - Monitoring manual, Data Validation Plan, Statistical Analysis Plan, CAPAs
 - Dear doctor letters 04/2021, 06/2021
 - Insurance document update – the trial is insured till January 1, 2026 – *period must be prolonged (2025)*
 - **Transitioned to CTIS (CTR, 536/2014) from September 12, 2024**

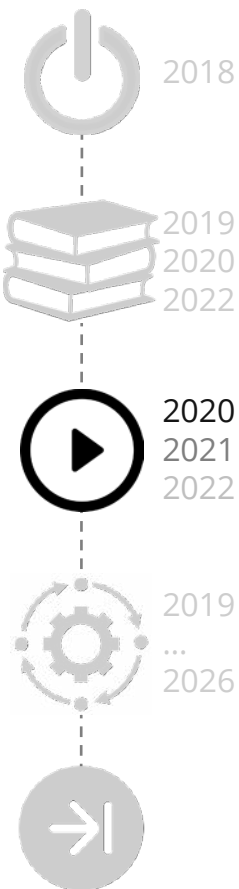


HALF from the CZECRIN point of view

- HALF from the trial management point of view

Center	SIV	Screened	D0	M6	M12	Confirmed mol. recurrence
University Hospital Brno	11.06.2020	76	68	67	62	23
University Hospital Olomouc	15.10.2020	34	34	34	30	17
University Hospital Plzeň	04.02.2021	18	18	18	18	1
University Hospital Ostrava	08.03.2021	24	22	22	19	12
University Hospital Hradec Králové	25.03.2021	25	25	25	24	4
Institute of Hematology and Blood Transfusion	15.04.2021	35	31	30	29	6
University Hospital Královské Vinohrady	15.04.2021	3	3	3	3	0
General University Hospital Prague	02.12.2022	6	6	6	6	1
Total (October 31, 2024)		221	207	205	191	64

- Patient recruitment closed on June 30, 2023
- PhV: 32 SAEs, 0 SUSARs, AESI, 3 death (unrelated to medication)
- Quality management: Protocol Violation: 30 → Trial Management Group, 2× CAPA (drug dosage)



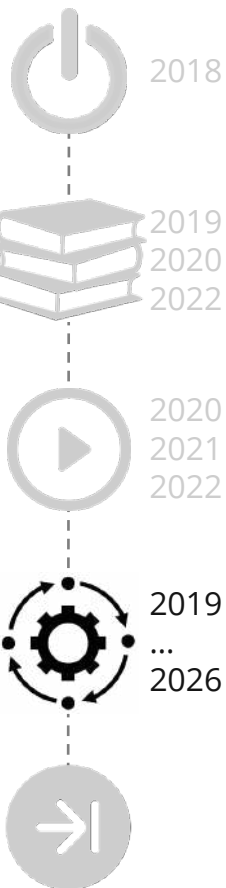


HALF from the CZECRIN point of view

- HALF from the CRO/monitoring point of view

Center	SIV	1 st MOV	2 nd MOV	3 rd MOV	2023-2026			COV
University Hospital Brno	11.06.2020	08/2020	05/2021	06/2022	11/2023	04/2024	TBD	TBD
University Hospital Olomouc	15.10.2020	04/2021	04/2022	05/2023	06/2024	TBD	TBD	TBD
University Hospital Plzeň	04.02.2021	08/2021	09/2022	11/2023	11/2024	TBD		TBD
University Hospital Ostrava	08.03.2021	07/2021	08/2022	09/2023	10/2024	TBD		TBD
University Hospital Hradec Králové	25.03.2021	09/2021	10/2022	11/2023	11/2024	TBD		TBD
Institute of Hematology and Blood Transfusion	15.04.2021	08/2021	04/2022	06/2023	06/2024	TBD	TBD	TBD
University Hospital Královské Vinohrady	10.05.2021	06/2022	07/2023	09/2024	TBD			TBD
General University Hospital Prague	02.12.2022	04/2023	05/2024	TBD	TBD			TBD
Total (October 31, 2024)								

- Yearly on-site monitoring: ICF, inclusion/exclusion criteria, demographic data, drug dosage
- Technical control: automatic data validation of data in CRF + regular reports, queries





HALF from the CZECRIN point of view

- HALF from the automatic CRF-control point of view

Center	Open queries		Missing/planned visits		Missing visits per patient		Missing values		Missing values per patient	
	May 16, 2024	November 1, 2024	May 16, 2024	November 1, 2024	May 16, 2024	November 1, 2024	May 16, 2024	November 1, 2024	May 16, 2024	November 1, 2024
University Hospital Brno	22	0	8/43	0/25	0,12	0	835	610	11	8
University Hospital Olomouc	7	0	8/28	2/15	0,24	0,06	844	900	25	26
University Hospital Plzeň	4	2	1/65	0/32	0,06	0	592	563	33	31
University Hospital Ostrava	7	13	4/29	0/15	0,16	0	721	557	31	23
University Hospital Hradec Králové	21	21	3/52	4/21	0,12	0,16	1141	1144	46	46
Institute of Hematology and Blood Transfusion	1	0	3/109	3/59	0,09	0,09	290	306	9	9
University Hospital Královské Vinohrady	21	21	14/14	15/7	4,7	5	107	129	36	43
General University Hospital Prague	5	0	1/79	0/34	0,17	0	31	64	6	11
Total							4561	4273		

May 2024

molekularne biologicka vysetreni	3784
Odber proveden - mRNA	534
Pocet kopii kontrolniho genu - mRNA	1150
Vysledek - mRNA	1109
zhodnoceni lecebne odpovedi	47
Doslo k molekularni rekurenci	37

November 2024

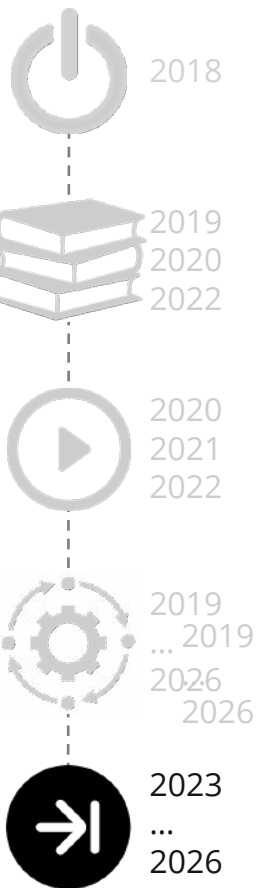
molekularne biologicka vysetreni	3529
Odber proveden - mRNA	424
Pocet kopii kontrolniho genu - mRNA	1231
Vysledek - mRNA	1209
zhodnoceni lecebne odpovedi	52
Doslo k molekularni rekurenci	42



HALF from the CZECRIN point of view

- To summarize:

- CTIS – updated CV of PIs, declaration of interest, and suitability of center needed
- Monitoring
- Quality management
- Insurance payment has to be arranged in 2025
- Day-to-day support to investigators and their team members.



Statistika v HALF

Návrh vhodných statistických metod pro
vyhodnocení cílů studie



- Statistické kapitoly v protokolu studie
- Plán statistické analýzy (SAP)

Příprava podkladů pro (medical) review dat



- Listingy
- Pacientské profily
- Tabulky s hodnotami mimo referenční meze

Průběžné výstupy analýzy



- Výstupy pro konference
- Abstrakta
- Powerpointové prezentace, postery

Finální analýza



- Kompletní analýza cílů studie
- Statistické modely
- Tabulky, grafy, listingy, profily pacientů

Reportování výsledků a publikace



- Statistický report
- Podklady pro závěrečnou zprávu
- Podklady pro publikace

Nežádoucí účinek

Počet pacientů s alespoň jedním NÚ

Celkový počet NÚ

artralgie (bolesti kloubů)

bolest hlavy (cephalea)

bolesti svalů, kostí (myalgie, muskuloskeletální bolesti)

diabetes mellitus (cukrovka)

dusnost (zadychávání se, dyspnoe)

horečky bez infekce (febrilie)

infekce

ischemická choroba dolních končetin (uzavírací choroba periferních tepen, ICHDKK, PAOD)

jiny typ nehematologické toxicity

kardiovaskulární příhoda (infarkt myokardu, angina pectoris, ICHS)

kožní vyrážka (exantem, rash)

krvácení (hemoragie)

mozková cévní příhoda (iktus, CMP)

nevolnosti (nausea)

periferní otoky, otoky vícečetné, otoky DKK

pleurální výpotky (fluidothorax)

plicní hypertenze (PH, plicní arteriální hypertenze, PAH)

průjem

subkonjunktivální krvácení, krvácení do spojivky

svalové křeče

svědění kůže (pruritus)

unava, nevykonnost

zánět spojivek (konjunktivitida)

zvracení (vomit)

cca 30%

Jiná nehematologická toxicita

hypofosfatémie

hypofosfatémie

inkontinence

instabilita

kašel

konjunktivitida

konjunktivitida

lehká dysartrie po CMP

leukocytoza

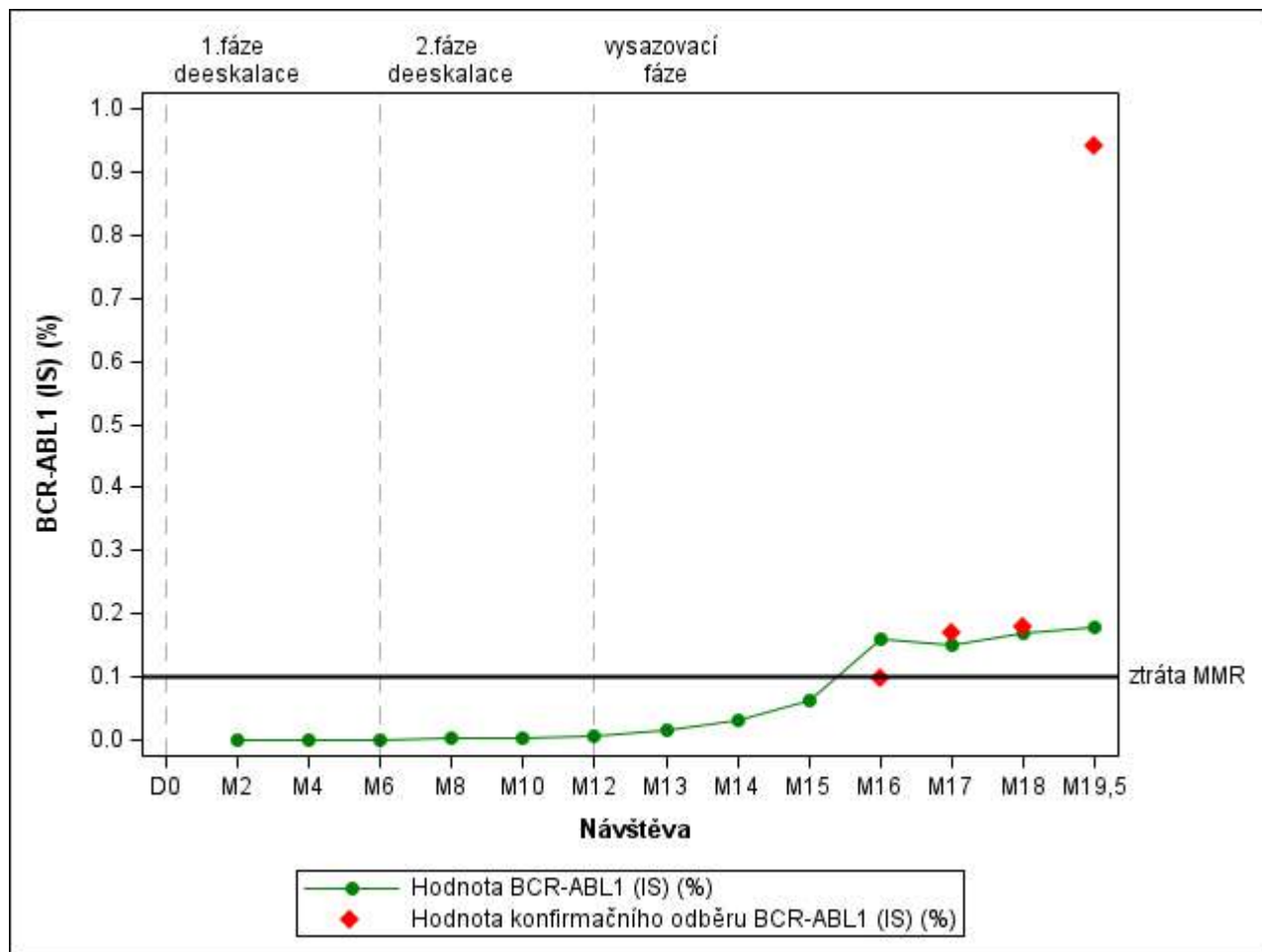
leukopenie

**Nezapomínat na průběžnou kontrolu
trvání NÚ a doplňování konce NÚ!**

- Aktuálně: 303 NÚ, kde chybí datum začátku nebo konce

record_id	nu_nazev	nu_nazev_jin	nu_std	nu_pret	nu_enddat
FNO002	jiny typ nehematologicke toxicity	Lumb	UHK003	infekce	Ne 20.03.2023
FNO007	jiny typ nehematologicke toxicity	nechu	UHK014	artralgie (bolesti kloubu)	Ne 22.06.2023
FNO007	zvraceni (vomit)		UHK017	unava, nevykonnost	Ne 06.06.2023
FNO007	svalove krece		UHK017	jiny typ nehematologicke toxicity	Ne 06.06.2023
FNO008	jiny typ nehematologicke toxicity	tromb	UHK018	artralgie (bolesti kloubu)	Ne 19.02.2024
FNO008	jiny typ nehematologicke toxicity	elevac	UHK035	artralgie (bolesti kloubu)	Ne 29.02.2024
FNO008	jiny typ nehematologicke toxicity	hyper			
FNO008	kozni vyrazka (exantem, rash)			Ne	
FNO010	jiny typ nehematologicke toxicity	trombocytopenie		Ne	
FNO010	kozni vyrazka (exantem, rash)			Ne	
FNO017	jiny typ nehematologicke toxicity	elevace bilirubinu		Ne	
FNO019	jiny typ nehematologicke toxicity	Otok víček		Ne	
FNO021	jiny typ nehematologicke toxicity	prodlouž. QTc		Ne	
FNO021	periferni otoky, otoky vicek, otoky DKK			Ne	
FNO022	jiny typ nehematologicke toxicity	svědění kůže		Ne	
UHK002	infekce			Ne	
UHK014	infekce			Ne	
UHK016	infekce			Ne	
UHK017	infekce			Ne	
UHK017	jiny typ nehematologicke toxicity	hyperkalcémie		Ne	
UHK017	jiny typ nehematologicke toxicity	operace příštítných tělísek pro adenomy		Ne	
UHK020	infekce			Ne	
UHK020	infekce			Ne	
UHK020	infekce			Ne	
UHK023	infekce			Ne	
UHK025	infekce			Ne	

vajíci)



1. Konfirmační odběr na M16 – nepotvrzená MR
2. Konfirmační odběr na M17 – potvrzená MR
3. Záznam o konfirmované MR
4. Vyplnění návštěvy „Molekulární rekurence“
5. Opětovné nasazení TKI a záznam do eCRF
6. Další návštěvy „Po restartu TKI“

M17: 19.4.2022; KO 17.5. 2022

M18: 17.5.2022; KO 28.6.2022

M19,5: 28.6.2022; KO 16.8.2022

MR: 16.8.2022 (nasazení TKI)



Děkujeme za pozornost a čistá data

Data ke 25.10.2024 (ÚHKT)	pacientů ve studii (REDCap)	pacientů na ÚHKT (k analýzám)	vyřazeno dle REDCap
ÚHKT	35	35	7
FN Brno	76	63	13
FN Ostrava	24	24	5
FN Olomouc	34	34	3
FN Plzeň	18	18	0
VFN	6	6	1
FN Hradec Králové	25	25	1
FN Královské Vinohrady	3	3	1
celkový počet	221	208	31

Data ke 25.10.2024 (ÚHKT)	
celkový počet jednotlivých patientských vizit (kódů HA-HD)	3 101
celkový počet vzorků RNA + DNA (fyzicky na ÚHKT)	5 424
počet RNA k dispozici pro RT-PCR a ddPCR analýzy	3 044
provedené ddPCR RNA analýzy	1 839
zapsané ddPCR RNA analýzy v REDCap	1 839
počet DNA k určení farmakogenotypů	192
počet již určených farmakogenotypů	192
počet zapsaných farmakogenotypů v REDCap	192
počet DNA k dispozici pro ddPCR analýzy	1 692
počet dg vzorků DNA k dispozici pro určení zlomu BCR::ABL1	112
počet již určených zlomů BCR::ABL1	107
hotová pacient-specifická DNA assay pro ddPCR DNA analýzy	83

CELL projekt

BC-CML

Blastický zvrát chronické myeloidní leukemie



19.11.2024



Zapojená centra

- ÚHKT
- FN Brno
- FN Plzeň
- FN Hradec Králové
- FN Olomouc
- FN Královské Vinohrady (nově)

Cíle/výstupy

1. **Somatické mutace a cytogenetické aberace u pacientů s nově zjištěným a progredovaným BC-CML mezi lety 2005-2023 a jejich vliv na OS pacientů s ohledem na zvolený postup léčby**
2. Klonální evoluce u pacientů s progresí do myeloidního a lymfoidního BC-CML a u pacientů s novou AML v terénu zaléčené CML
3. Diagnostický postup u pacientů s nově diagnostikovaným lymfoidním BC-CML vs. Ph+ ALL
4. Experimentální léčba pacientů s BC-CML
5. Doporučený postup CELL pro diagnostiku a léčbu BC-CML

Aktuální stav

Dle seznamu od dr. Horňáka (7/2024) zařazeno tč. 54 pacientů s BC-CML, kteří zprogredovali z CP.

Předpokládáme dokončení NGS analýz do konce listopadu.

Vzorky dorazily v pořádku, moc děkujeme!



centrum	zařazených pacientů	osekvenováno (CP/BC)	dostupné vzorky (CP/BC)	nejsou vzorky (CP/BC)
ÚHKT	18*	14/14	4/3	0/1
FNB	14	1/6	7/4	6/4
FNOL	9	2/2	5/4	2/3
FNHK	6	0/0	0/2	6/4
FNP	4	0/0	0/0	4/4
FNO	2	0/0	2/2 ⁺	0/0
VFN	1	0/0	0/0	0/0

* Za ÚHKT navrženo ještě zařazení dalších 9 pacientů, u všech hotové NGS v CP i BC

+ hledáme vzorky, měly by být dostupné

Přehled detekovaných mutací – progredovaný BC-CML

Detekované mutace v době BC-CML

progrese BC-CML	FNB-KI	UHKT-NT	UHKT-NF	FNP-PM	UHKT-PR	UHKT-BDm	UHKT-RA	FNB-AC	FNB-KJ	UHKT-BD	UHKT-PV	UHKT-PJ	UHKT-NV	UHKT-IM	UHKT-CJ	UHKT-TD	UHKT-ZJ	UHKT-ČZ	UHKT-NM	UHKT-KD	FNB-MP	UHKT-NJ	FNOL-ŠF	FNB-LJ	FNB-KŠ	UHKT-VJ	FNB-JJ	FNB-DB	FNB-PV	FNB-MH	UHKT-LL	UHKT-FM	UHKT-PJ	UHKT-SV	UHKT-SH
fáze																																			
fenotyp																																			
wt																																			
ABL1 (11)			*							*																									
ASXL1 (5)																																			
RUNX1 (5)																																			
GATA2 (3)																																			
NRAS (1)																																			
IDH1 (2)																																			
WT1 (2)																																			
DNMT3A (2)																																			
PHF6 (1)																																			
TET2 (1)																																			
BCORL (1)																																			
ETV6 (1)																																			
U2AF1 (0)																																			
BCOR (1)																																			
PTPN11 (1)																																			

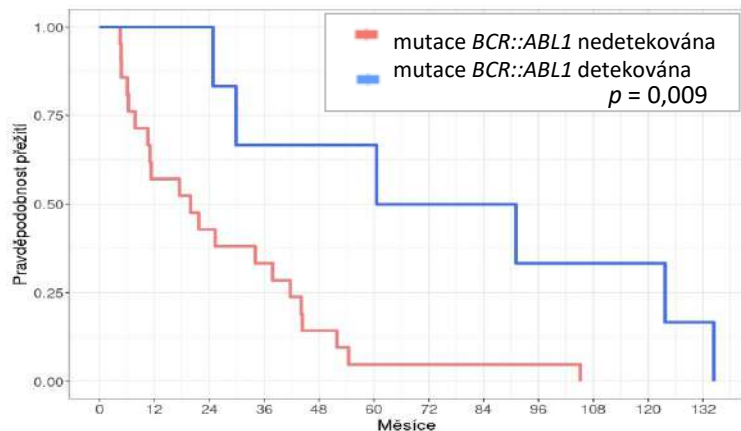
* zachycena více než jedna mutace

Fáze choroby: **progrese**

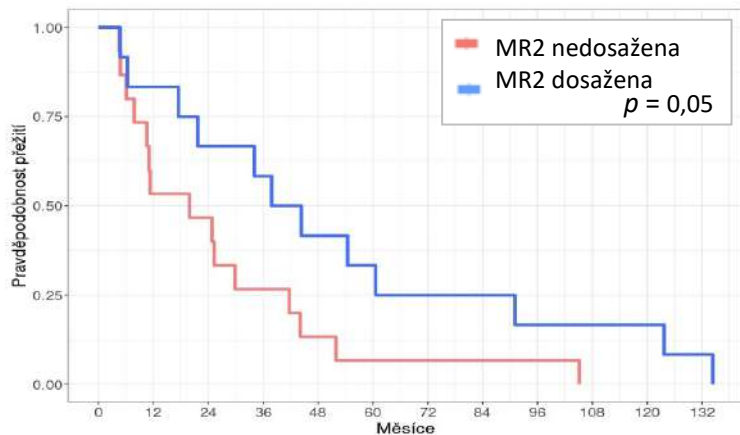
Fenotyp: **myeloidní** / **lymfoidní** / **smíšený** / **není známo**

Parametry progrese (data ÚHKT)

Doba do progrese dle přítomnosti mutace *BCR::ABL1*



Doba do progrese dle dosažení MR2



Parametry ovlivňující dobu do progrese

	medián do progrese měsíce (rozptyl)	<i>p</i>
pohlaví		0,4
muž	30 (4,5–134,3)	
žena	23 (6,4–60,6)	
fenotyp		0,6
lymfoidní	28 (4,5–134,3)	
myeloidní	65 (4,7–105,2)	
smíšený	25 (6,8–123,7)	
hr-ACA		0,2
ano	48 (4,7–123,7)	
ne	32 (4,5–44,3)	
mutace <i>BCR::ABL1</i>		0,009
ano	76 (24,8–134,3)	
ne	20 (4,5–105,2)	
mutace jiná než <i>BCR::ABL1</i>		0,5
ano	32 (4,5–134,3)	
ne	22 (7,7–54,5)	
dosažení MR2 (<i>BCR::ABL1</i> < 1% IS)		0,050
ano	41 (4,7–134,3)	
ne	21 (4,5–105,2)	

Linie léčby (data ÚHKT)

Mutace BCR::ABL1 v CP	Ano; N(%)	Ne; N(%)
Med do progrese (měs)	76	20
Celkem pacientů	6	22
Linie TKI v CP		
-1	0 (0)	16 (72)
-2	3 (50)	5 (23)
-3	3 (50)	1 (5)
Dosažení < 1% IS		
- ano	4 (67)	8 (36)
- ne	2 (33)	14 (64)
Dosažení < 0,1% IS		
- ano	3 (50)	5 (23)
- ne	3 (50)	17 (77)

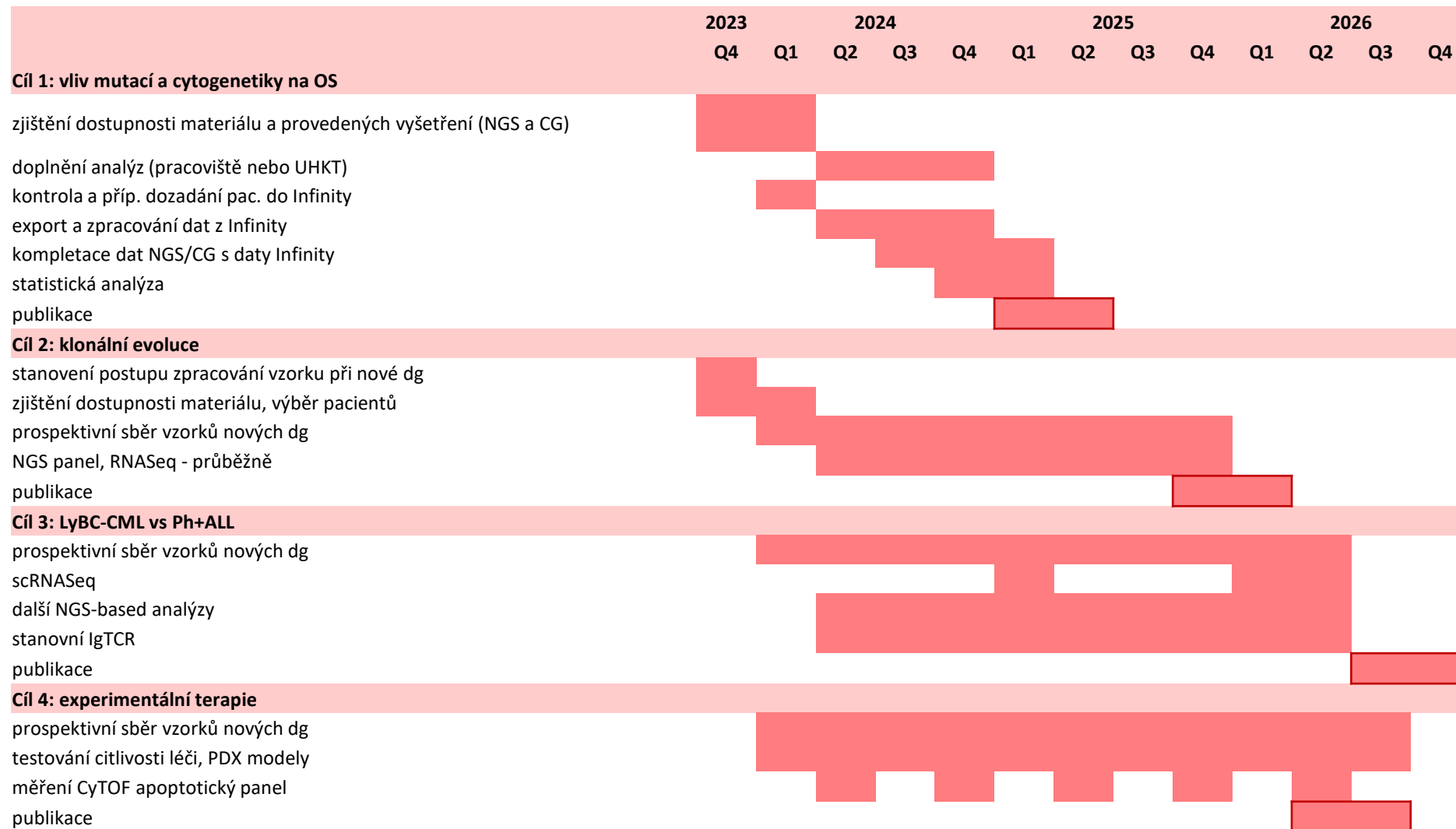
(Ne)dosažení BCR::ABL1 < 1% v CP

	< 1 % IS; N	> 1 % IS; N
Celkem	13	15
Linie TKI v CP		
-1	7	9
-2	4	4
-3	2	2
BCR::ABL1 mutace		
- ano	4	2
- ne	9	13

**BC
CML**

CELL

the C₂Ech leukemia study group for life



Poděkování

ÚHKT

- Kateřina Machová Poláková
- Hana Klamová
- Jitka Křížková
- Pavla Suchánková
- Václava Polívková
- Cyril Šálek
- Dana Srbová
- Jolana Mertová
- Markéta Šťastná Marková
- Jacqueline Soukupová
Maaloufová

FN Brno

- Jiří Mayer
- Daniela Žáčková
- Tomáš Horňák
- Ivana Ježíšková
- Tomáš Jurček

FN Olomouc

- Edgar Faber
- Romana Janská

FN Hradec Králové

- Petra Bělohávková
- Michaela Řehounková

FN Ostrava

- Lukáš Stejskal

FN Plzeň

- Michal Karas

AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE

CELL a Leukemická sekce ČHS

Hradec Králové 19. 11. 2024



the CzEch leukemia
study group for life

Přehled aktivit

- **2 publikace s dedikací CELLu v roce 2021:**
 - Hrabovský Š. et al. Genomic landscape of B-other acute lymphoblastic leukemia in an adult retrospective cohort with a focus on BCR-ABL1-like subtype. *Acta Oncologica* 2021.
 - Šálek C. et al. Low levels of minimal residual disease after induction chemotherapy for *BCR-ABL1*–negative acute lymphoblastic leukaemia in adults are clinically relevant. *Br J Haematol* 2021.
- **Grantová aplikace AZV: Genomická charakterizace B-prekurzorové akutní lymfoblastové leukemie dospělých pro předpověď efektu cílené léčby**
 - ÚHKT (C. Šálek), FN Brno (Z. Vrzalová), Masarykova univerzita (M. Doubek)
- **pracovní setkání Evropské pracovní skupiny pro ALL dospělých (EWALL)
24.–25. 6. 2022 v Praze**

AZV grant: Genomická charakterizace B-prekurzorové akutní
lymfoblastové leukemie dospělých pro předpověď efektu cílené léčby
ÚHKT (C. Šálek), FN Brno (Z. Vrzalová), Masarykova univerzita (M. Doubek)

- rozšířená molekulární diagnostika pro všechny
nově diagnostikované ALL dospělých
 - RNAseq: určení genetických subtypů
 - MLPA: analýza standardní MLPA vs digiMLPA

Nové protokoly pro léčbu ALL: ALL CELL 2023

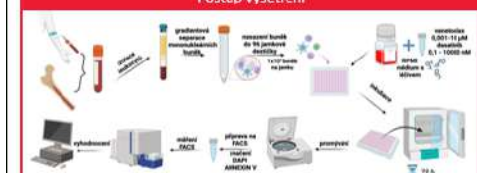
- Vstoupily do praxe na 4 centrech
- Součástí je experimentální *in vitro* testování citlivosti k lékům (venetoclax, dasatinib, ruxolitinib, borezomib, nelarabin, azacytidin + asciminib, ponatinib)
- 18 pacientů

Úvod a cíl

T-akutní lymfoblastová leukémie (T-ALL) doplněných je obtížně léčitelné onemocnění, jehož prognóza negativně ovlivňuje absence dostupných imunoterapeutických modalit. Přestože v České republice je šleťe přibližně 16,8 % (Šálek et al. 2023), v případě refraktérní či relapsu (R/R) nebývá záchraná léčba účinná. Neustálá práce probíhala efektivitu venetoclaxu (inhibitor BCL2, VTX) a dasatinibu (inhibitor kinázy LCK, DASA) jako potenciálních léčebných modalit u těchto pacientů.

Cíl: optimalizace vyšetření *ex vivo* citlivosti primárních buněk pacientů k venetoclaxu a dasatinibu v rámci rozšířené molekulární diagnostiky ALL pro Českou republiku probíhající na ÚHKT jako podklad cílené léčby u pacientů s R/R T-ALL.

Postup vyšetření



Obrázek č. 1 demonstruje proces *ex vivo* testování citlivosti primárních buněk pacientů k venetoclaxu a dasatinibu od zpracování pacientského vzorku po jeho přípravu k měření apoptózy průtokovou cytometrií. Vychází materiál pro testování jsou buňky kontrolní dřeně nebo periferní krve.

Testování citlivosti primárních buněk pacientů k VTX a DASA

Pacient	Sex	Věk (let)	Charakteristika	IC ₅₀ VTX (nM)	IC ₅₀ DASA (nM)
1	žena	45	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
2	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
3	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
4	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
5	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
6	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
7	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
8	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
9	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002
10	žena	74	hypertermie, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS	0,002	0,002

Tabulka č. 1 - Testování primárních buněk bylo provedeno u 8 pacientů s T-ALL a 3 pacientů s akutní leukémií se smíšeným imunofenotypem (MPAL). Ze získaných dat byla stanovena hodnota IC₅₀.

Kazuistika: pacientka č. 3

35letá žena s hypertermií, DM2, typ 1a PAD, hypotyreóza, a parkinsonským syndromem, vstupně 96 % blastů charakteru T-ALL, fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX, mutace NOTCH1, NRAS, DNMT3A, IDH1, ASXL1 a MYD88, infiltrace CNS.

- dosazení hematologické remise
- po 72 dnech venetoclaxu vyřazen pro toxicitu

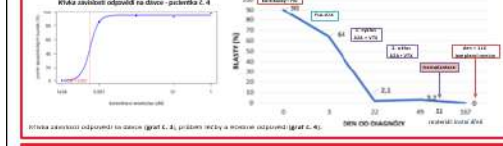


Klíčová zátěžová odpověď na dříve (graf č. 1), průběh toxicita a následná odpověď (graf č. 2).

Kazuistika: pacientka č. 4

54letá žena s hypertermií, vstupně 90 % blastů charakteru MPAL (My/T/ly), fúzní geny negativní, karyotyp 46,XX,X(2,22), mutace DNMT3A, FLT3, KRAS, RUNX1 a NF-1, bez CNS infiltrace.

- dosazení kompletní remise
- po 72 dnech venetoclaxu vyřazen pro toxicitu



Klíčová zátěžová odpověď na dříve (graf č. 1), průběh toxicity a následná odpověď (graf č. 2).

Závěr

- Optimalizace vyšetřovacího procesu bylo dosaženo snížením nároku na počet buněk nezbytných pro testování, bylo stanoveno sady testovacích koncentrací a byla určena optimální doba inkubace (tabulka č. 2). Podmínkou pro validní vyšetření je zpracování vzorku do 48 hodin od odběru.
- *Ex vivo* testování primárních buněk pacientů s T-ALL a MPAL prokázalo jejich rozdílnou hodnotu LC₅₀ k venetoclaxu (IC₅₀ 0,002–0,008 nM, citlivý 7/10 pacientů) a dasatinibu (LC₅₀ 0,09 až >10000 nM, citlivý 1/10 pacientů).
- Na základě testů byl venetoclax nasazen 2 pacientkám s chemorefraktní T-ALL a MPAL. U pacientky s T-ALL bylo po nasazení VTX dosaženo hematologické remise, ale z důvodu toxicity bylo nutné jeho vyřazení s následným relapsem; u pacientky s MPAL došlo v kombinaci s 5-azacytidinem i redukcí počtu blastů umožňující SCT.
- Nyní rozšiřujeme panel testovacích léků a také cílené molekuly, které mohou být dle literatury efektivní v terapii refraktní T-ALL (5-azacytidin, ruxolitinib, nelarabin, gilestetib, borezomib, ponatinib, navitoclax, tofacitinib, temsirolimus a další).
- Předpokládáme využití tohoto testovacího panelu jako podklad individualizované terapie pacientů s R/R T-ALL s vyzrpenými standardními terapeutickými možnostmi.

III. český hematologický a transfuziologický sjezd Hradec Králové 15.–18. 9. 2024

- Review: Moderní postupy v léčbě ALL dospělých (Š. Hrabovský)
- Abstrakt 140: Rozšířená molekulární diagnostika dospělých pacientů s ALL v ČR (V. Polívková)
- Abstrakt 153: Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie dospělých – výsledky studie Blina-CELL (C. Šálek)



Jeden cyklus blinatumomabu následovaný vysokodávkovanou chemoterapií v indukční léčbě Ph-negativní akutní lymfoblastové leukémie dospělých – výsledky studie Blina-CELL

Cyril Šálek

František Folber, Štěpán Hrabovský, Zdeněk Kořístek, Jan M. Horáček,
Eva Froňková, Petr Cetkovský, Jan Trka, Michael Doubek

Odpověď na léčbu

Po indukci I (den 40)

hematologická odpověď (n = 28)

CR

refrakterní

úmrtí v indukci

26 (93 %)

2 (7 %)*

0

molekulární odpověď (n = 25)

CMR

pozitivní nekvantifikovatelná

pozitivní kvantifikovatelná $\geq 10^{-4}$

14 (56 %)

10 (40 %)

1 (4%)

Po indukci II (týden 11)

molekulární odpověď (n = 25)

CMR

pozitivní nekvantifikovatelná

pozitivní kvantifikovatelná $\geq 10^{-4}$

21 (84 %)

2 (8 %)

2 (8 %)

* oba měli Ph-like fenotyp

blinatumomab pro MRN pozitivitu po skončení indukce:

5 pacientů (20 %)

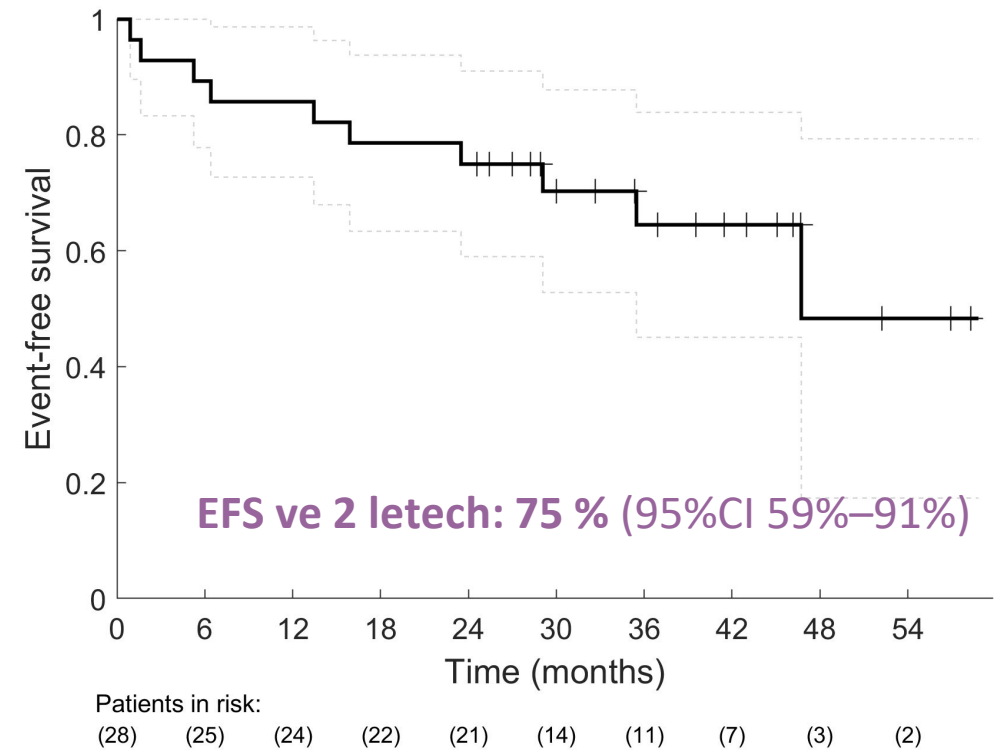
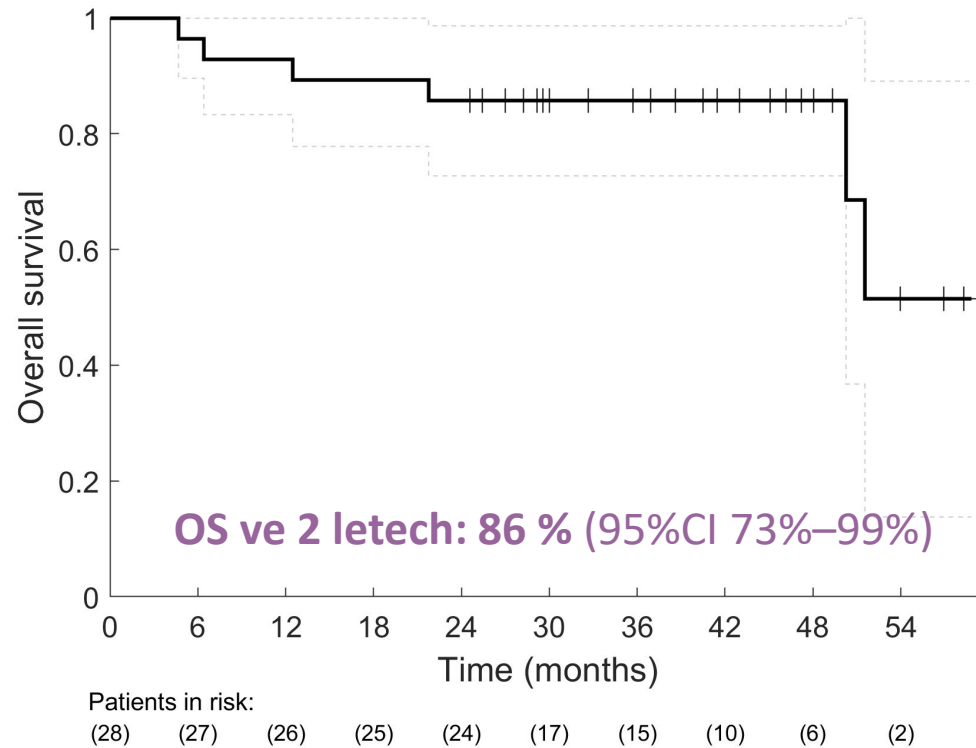
- 2x nedostatečná MRN odpověď v týdnu 18
- 3x molekulární relaps
(14, 25 a 37 měs. od začátku léčby)

HSCT v 1. linii léčby:

6 pacientů (23 %)

- 4x z indikace MRN
- 2x mimo protokol z rozhodnutí zkoušejícího

Přežití



Závěr

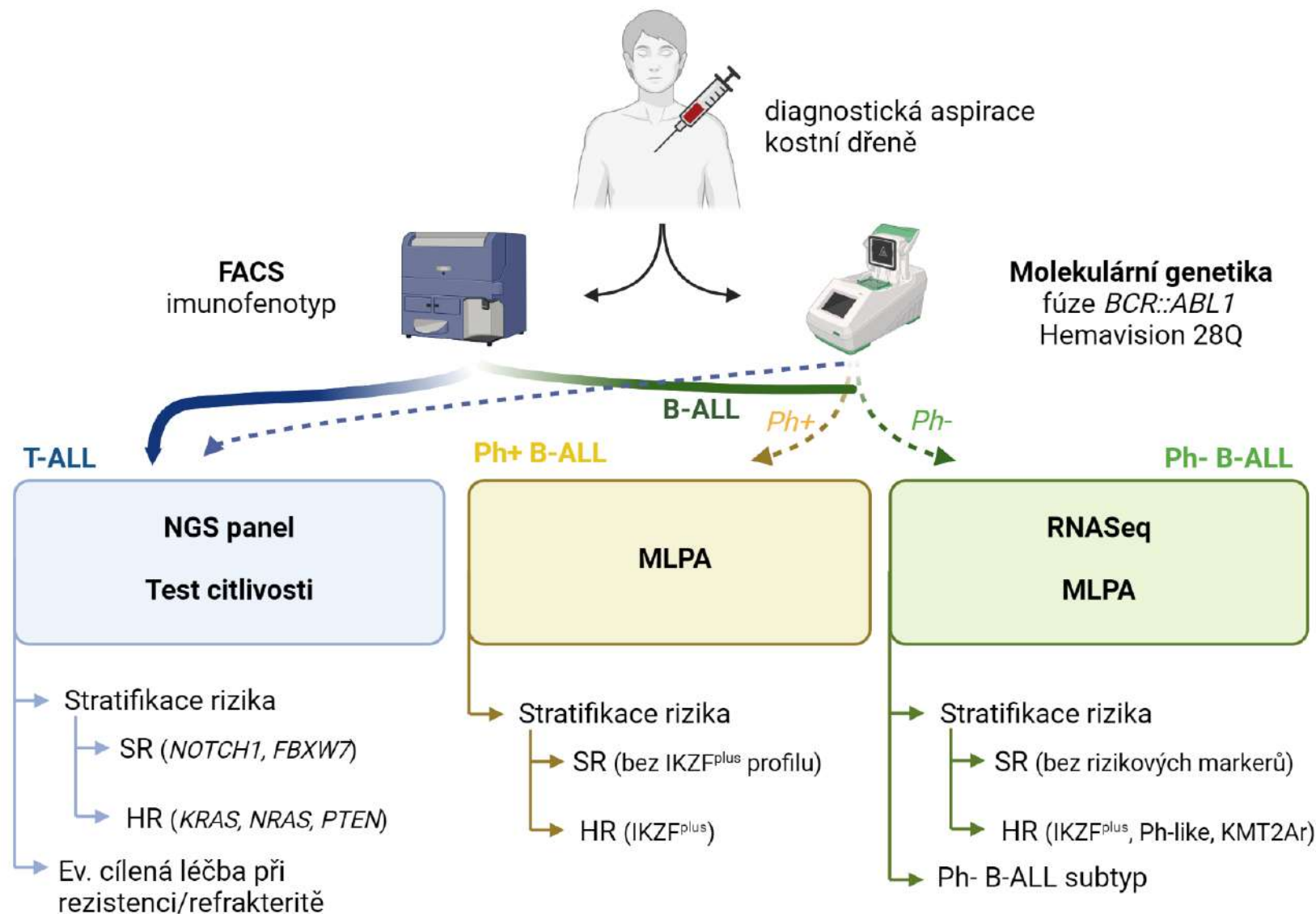
- blinatumomab v indukci navodil stejné % remisí jako standardně užívané protokoly X
X došlo k významnému zvýšení molekulárních odpovědí
 - 84 % CMR ve studii Blina-CELL v týdnu 11 X 60 % se standardním protokolem
- výsledky přežití lepší než při použití standardně užívaných protokolů pediatrického typu
 - 2/3-leté přežití: OS 86 % vs. 68 %, EFS 75 % vs. 62 %
 - srovnatelné s přežitím pacientů ve studiích s blinatumomabem v konsolidační léčbě X málo pacientů a krátké sledování
- k HSCT v 1. CR indikováno 23 % pacientů X 43 % se standardním protokolem
- u všech relapsů (hematologických i molekulárních) zachována exprese znaku CD19
 - opakovaným podáním blinatumomabu dosaženo molekulární remise → HSCT
- podání bylo doprovázeno menším množstvím nežádoucích účinků než při léčbě relapsu
- rychlá reparace parametrů krevního obrazu ovlivnila nízký výskyt infekčních komplikací

Rozšířená molekulární diagnostika dospělých pacientů s ALL v ČR

Václava Polívková

Oddělení molekulární genetiky
Ústav hematologie a krevní transfuze

Schéma analýz rozšířené molekulární diagnostiky dospělých ALL



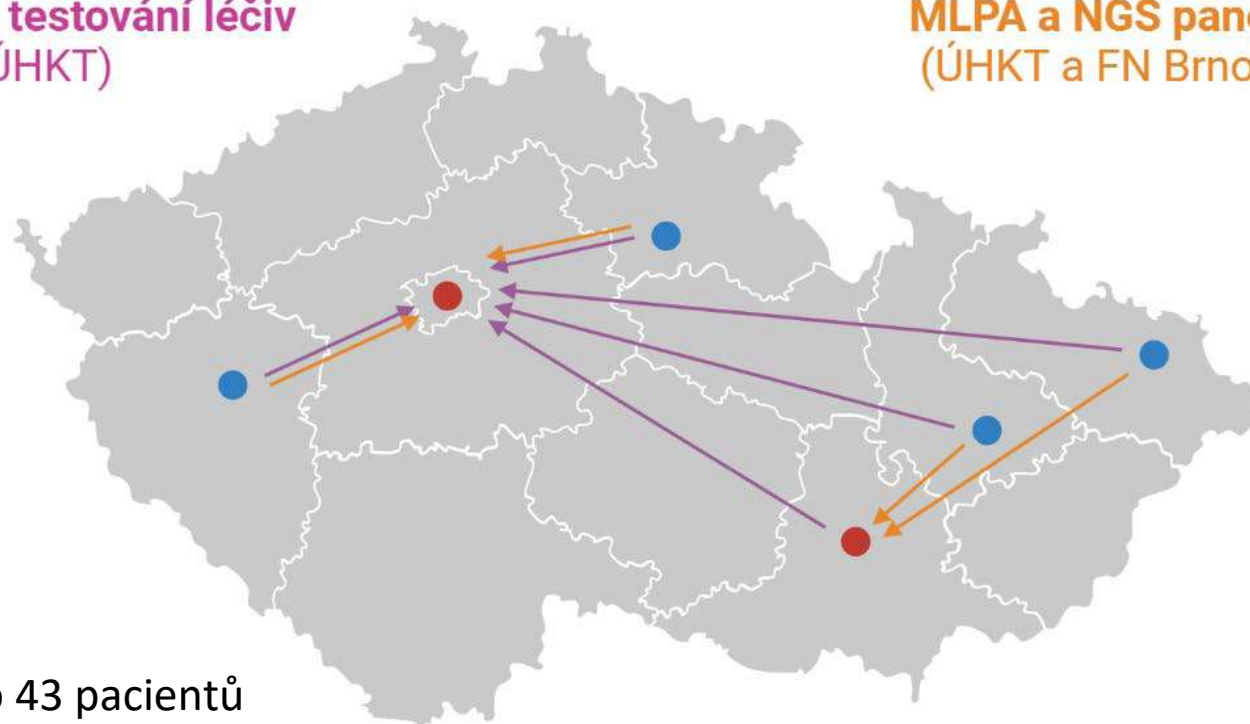
Standardní riziko (SR) → bez indikace k transplantaci v 1. CR

Vysoké riziko (HR) → transplantace v 1. CR

Testovací centra rozšířené molekulární diagnostiky dospělých ALL

RNA Seq a testování léčiv
(ÚHKT)

MLPA a NGS panel
(ÚHKT a FN Brno)



- dosud bylo vyšetřeno 43 pacientů
- analýza v době diagnózy n=41
- analýza v době relapsu n=2
- validované metody rozšířené molekulární diagnostiky u dospělých ALL jsou dostupné pro všechna hematologická centra v ČR

European LeukemiaNet: Doporučení pro diagnostiku a léčbu ALL 2024



Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel

Nicola Gökbüget,¹ Nicolas Boissel,² Sabina Chiaretti,³ Hervé Dombret,⁴ Michael Doubek,⁵ Adele Fielding,⁶ Robin Foà,³ Sebastian Giebel,⁷ Dieter Hoelzer,¹ Mathilde Hunault,⁸ David I. Marks,⁹ Giovanni Martinelli,¹⁰ Oliver Ottmann,¹¹ Anita Rijneveld,¹² Philippe Rousselot,¹³ Josep Ribera,¹⁴ and Renato Bassan¹⁵

Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel

Nicola Gökbüget,¹ Nicolas Boissel,² Sabina Chiaretti,³ Hervé Dombret,⁴ Michael Doubek,⁵ Adele Fielding,⁶ Robin Foà,³ Sebastian Giebel,⁷ Dieter Hoelzer,¹ Mathilde Hunault,⁸ David I. Marks,⁹ Giovanni Martinelli,¹⁰ Oliver Ottmann,¹¹ Anita Rijneveld,¹² Philippe Rousselot,¹³ Josep Ribera,¹⁴ and Renato Bassan¹⁵

Zuzana Vrzalova^{1,2,3}, Hana Halamova¹, Jiri Stika^{2,3}, Stepan Hrabovsky¹, Vaclava Polivkova⁴, Katerina Machova Polakova⁴, Sasa Pospisilova^{1,2,3}, Cyril Salek⁴, Michael Doubek^{1,2,3}

¹ University Hospital Brno, Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, Brno

² Masaryk University, Central European Institute of Technology, Brno

³ University Hospital Brno, Department of Medical Genetics and Genomics, Brno, ⁴ Institute of Hematology and Blood Transfusion, Praha



INTRODUCTION

The present work by the Czech Leukemia Study Group for Life is focused on an analysis of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) 80 patients that were enrolled in either **Blina-CELL** or **Pona-CELL** study or were treated with the standard **ALL CELL 2012 Junior protocol (modified GMALL 07/2003)**. The analysis was performed with SALSA digital MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification; digiMLPA), which was designed to detect copy number alterations (CNAs) of DNA segments by next-generation sequencing (NGS). This method can identify whole chromosome losses/gains, whole gene deletions/duplications, intrachromosomal amplifications of chromosome 21, and intragenic deletions/duplications, which are associated with BCP-ALL.

AIM

The study aims to identify CNAs using digiMLPA in 80 adult patients with BCP-ALL from the Czech Republic. Further, the results for 26 Ph-ALL (BCR-ABL-negative) patients were compared with the conventional MLPA method.

METHOD

Digital MLPA analysis was performed using MLPA Probemix D007-A1 Acute Lymphoblastic Leukemia kit (MRC Holland, D007-A1) kit and Coffalyser software (MRC Holland). According to the profile, patients were divided into 3 groups: *IKZF1*plus, *IKZF1*del, and others (aberrations excluding *IKZF1* and negative results). Kaplan-Meiers survival curves were used for statistical evaluations.

- Input material: DNA isolated from peripheral blood, bone marrow and buccal swab
- Comparative analysis: BCP-ALL positive samples x 6 reference samples
- D007-A1 kit (MRC Holland) according to the protocol:



MRC

Holland

CNA detected in the following areas:

- 52 targeted genes and adjacent regions
- intrachromosomal amplification of chromosome 21 PAR1 region
- ploidy status - low hypodiploidy, hyperdiploidy

Sequencing and analysis:

- NextSeq 500/550 system (Illumina): single reads (110 nt long)
- 760 probes ~ min. 400.000 reads / 1 sample

REFERENCES

This work was supported by the grant project of the Ministry of Health of the Czech Republic (grant AZV NU22-03-00210), grant project A-C-G-T from the ERDF (CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_026/0008448) and the Ministry of Health of the Czech Republic - DRO (FNBrno, 65269705).

RESULTS

1. Overview of digiMLPA results in Ph- and Ph+ ALL patients focusing on *IKZF1* gene

The digiMLPA method was used to analyze a cohort of 80 patients (48 Ph- ALL and 32 Ph+ ALL) aged 18-55 years treated according protocols (see Introduction). A group of Ph- ALL and Ph+ ALL patients were evaluated according to CNA findings: *IKZF1*plus (*IKZF1* deletion + *CDN2A/CDKN2B/PAX5/PAR1* + no *ERG* deletion), *IKZF1*del (*IKZF1* deletion), *IKZF1*wt (MLPApos + MLPAneg) (Figs. 1 and 2). Statistical evaluation of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was performed using Kaplan-Meiers curves (Figs. 3 and 4).

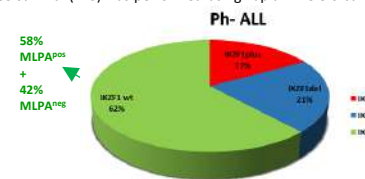


Figure 1: CNA results in Ph- ALL patients.

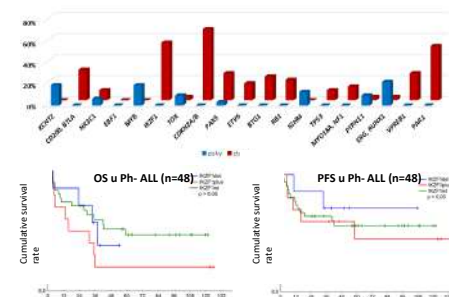


Figure 3: Statistical overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in Ph- ALL patients.

- higher detection of *IKZF1*plus profile and *IKZF1*del in Ph+ ALL patients (37%, 24% respectively) than in Ph- ALL patients (24%, 17% respectively)
- at least one CNA was detected more frequently in Ph+ ALL (by 8%) compared to Ph- ALL patients
- more losses of *CD200*, *BTLA* genes in Ph- ALL patients (by 21%)
- more losses of *CDKN2A/B* genes in Ph- ALL patients (by 18%)
- OS was significantly shorter in Ph+ ALL patients with *IKZF1*plus profile (P=0,004)

Ph-	Region	Genes	Ph+
29%	3q13.2	CD200, BTLA	8%
10%	5q31.3	NR3C1	-
19%	5q33.3	EBF1	8%
55%	6p23.3	MYD	-
3%	7p12.2	IKZF1	81%
3%	8q12.1	TOX	4%
68%	9p13.2	CDKN2A/B	50%
26%	9p13.2	PAX5	35%
16%	12p13.2	ETV6	12%
23%	12q21.33	BTG1	19%
19%	13q12.3	RBI	15%
13%	14q11.2	IGHM	38%
10%	17p13.3	TP53	4%
13%	17q11.2	MYO18A, NF1	4%
3%	18p11.21	PTPN11	4%
23%	21q22.2	ERG, RUNX1	4%
26%	22q11.22	VPRB1	19%
52%	Xp22.33	PAR1	12%

Table 1: Percentage of Ph- and Ph+ ALL patients with losses and gains of selected genes.



Figure 2: Losses and gains in Ph+ ALL patients.

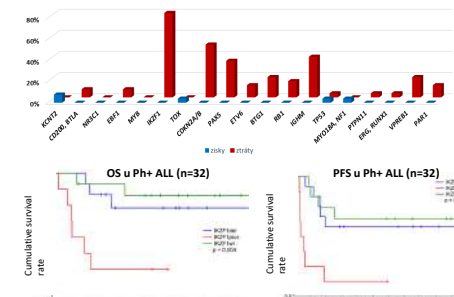


Figure 4: Statistical overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in Ph+ ALL patients.

2. DigiMLPA x conventional MLPA

The cohort of 26 Ph- (BCR-ABL-negative) ALL patients aged 18-55 years was analyzed by digiMLPA (D007-A1: 760 probes, targeted capture of 52 genes + 3 chromosomal regions) and conventional MLPA (P335 ALL-*IKZF1*: 57 probes, targeted capture of 8 genes + PAR1). Patients were divided into the following groups according to CNA findings: *IKZF1*plus, *IKZF1*del (*IKZF1* deletion), MLPApos (CNA detected without *IKZF1* deletion) and MLPAneg (MLPA negative) (Fig. 5).

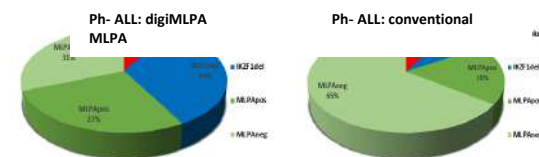


Fig. 5: Detected CNAs by digiMLPA and conventional MLPA in Ph- ALL patients.

DigiMLPA:

- confirmed *IKZF1*plus profile
- more *IKZF1* gene deletions detected (by 26%)
- detection of complex karyotype changes
- at least one CNA was detected more frequently (by 34%) compared to conventional MLPA
- detection limit of subclonal CNA population is 15% for extensive losses/gains

CONCLUSIONS

In patients with BCP-ALL, digiMLPA can be used for detection of *IKZF1*plus profile (including detection of both *ERG* alleles), isolated *IKZF1* alterations, large CNAs and whole chromosome gains and losses, even in subclonal populations (detection limit 15%). In a cohort of 80 patients (48 Ph- ALL and 32 Ph+ ALL), we detected more frequently *IKZF1* alterations (*IKZF1*plus and *IKZF1*del) in the Ph+ ALL group. *IKZF1*plus patients had a significantly worse OS and PFS than *IKZF1*del and *IKZF1*wt patients in the Ph+ ALL group (P=0.004). This finding was also observed in Ph- ALL patients, but without statistical significance. The digiMLPA method appropriately complements molecular genetic testing and helps to predict disease prognosis. It may also play an important role in cases where cytogenetic testing is not possible.

CONTACT INFORMATION

Email: zuzana.vrzalova@ceitec.muni.cz; halamova.hana@fnbrno.cz



CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT DOES NOT WORSEN SURVIVAL IN HEMATOLOGIC OR MOLECULAR RELAPSE OF ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS

RETROSPECTIVE ANALYSIS BY THE CZECH LEUKEMIA STUDY GROUP FOR LIFE (CELL)

S. Hrabovsky^{1,2}, C. Salek^{3,4}, F. Folber^{1,2}, J. M. Horacek^{3,6}, T. Sztokowski^{7,8}, Z. Koristek^{9,10}, J. Lukas^{11,12}, T. Arpas^{1,2}, D. Bakesova¹, M. Cernan^{7,8}, V. Bergerova¹³, J. Sramek¹³, J. Novak¹⁴, M. Doubek^{1,2,15}

¹Masaryk University, Brno, Czechia; ²University Hospital Brno, Czechia; ³Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague, Czechia; ⁴Charles University, Prague, Czechia; ⁵University Hospital Hradec Kralove, Czechia; ⁶University of Defence, Hradec Kralove, Czechia; ⁷Palacky University, Olomouc, Czechia; ⁸University Hospital Olomouc, Czechia; ⁹University of Ostrava, Czechia; ¹⁰University Hospital Ostrava, Czechia; ¹¹University Hospital Bratislava, Slovakia; ¹²Comenius University, Bratislava, Slovakia; ¹³University Hospital Pilsen, Czechia; ¹⁴Charles University and Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czechia; ¹⁵Central European Institute of Technology (CEITEC), Brno, Czechia



INTRODUCTION

- Intrathecal prophylaxis for central nervous system (CNS) relapse has been a standard part of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment for years.
- The risk factors and outcomes associated with CNS relapses in adult ALL remain unclear, and there is no standardized treatment protocol for these patients.

AIM AND METHODS

- We conducted a retrospective analysis of risk factors and outcomes associated with CNS relapse.
- Data were sourced from the ALL registry of the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL), including patients from seven Czech and one Slovak hematology-oncology centers.
- All patients provided informed consent for data collection and scientific use.

CONCLUSIONS

- Our findings suggest that **CNS involvement in adult ALL relapse does not significantly impact overall survival**, which is primarily influenced by the bone marrow tumor burden, i.e. molecular or hematologic relapse.
- Increased WBC seems to be a consistent risk factor of subsequent CNS relapse** in adult ALL. However, its practical utility is limited since it is a risk factor for relapse in general.
- This trend persisted also in the more consistent subgroup treated with a **GMALL-based pediatric-inspired intensive protocol**.
- Further validation** of these findings in larger cohorts is warranted.

RESULTS

- 691** consecutive adult ALL patients diagnosed between May 2003 and June 2024.
- 33 (4.8%)** patients experienced a CNS relapse:
 - CNS isolated relapse: **3 (9%)**
 - CNS + molecular relapse: **9 (27%)**
 - CNS + hematologic relapse: **21 (64%)**
- 4** of these 33 patients experienced a subsequent second CNS relapse.

Patient characteristics at diagnosis

	With CNS relapse		Without CNS relapse		P-value
	median	range	median	range	
Age	39	19–76	48	18–85	>0.05
WBC	35.0	0.3–302	12.3	0.3–830	0.05
Blasts in periph. blood	50%	0–97%	41%	0–100%	>0.05
	N	%	N	%	
Total patients	33	100.0%	658	100.0%	
Extramedullary infiltration	14	42.4%	206	31.3%	>0.05
CNS	6	18.2%	75	11.4%	>0.05
CNS 3	2	6.1%	33	5.0%	>0.05
CNS 2 / TLP+	4	12.1%	42	6.4%	>0.05
Lymphadenopathy	6	18.2%	89	13.5%	>0.05
Mediastinal	3	9.1%	69	10.5%	>0.05
Extramedullary unknown	2	6.1%	85	12.9%	>0.05
GMALL high risk	21	63.6%	329	50.0%	>0.05

First-line treatment type

	Pediatric-inspired	Adult intensive	Adult non-intensive	Palliative	P-value
Total	370	116	111	53	
CNS relapse	16 (4.3%)	5 (4.3%)	8 (7.2%)	3 (5.7%)	>0.05

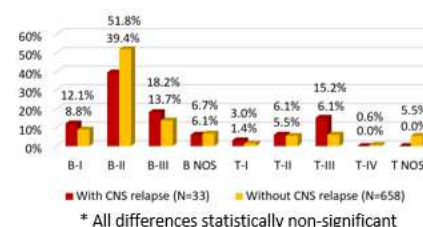
First-line transplant procedures

	Stem cell transplant	Myeloablative conditioning	Total body irradiation	P-value
Total	243	192	130	
CNS relapse	9 (3.7%)	7 (3.6%)	6 (4.6%)	>0.05

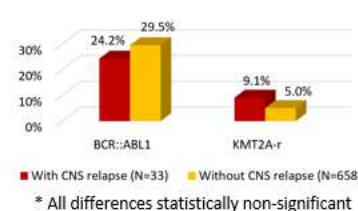
First-line CNS radiotherapy prophylaxis

	RT prophylaxis	No RT prophylaxis	P-value
Total	126	524	
CNS relapse	4 (3.2%)	25 (4.8%)	>0.05

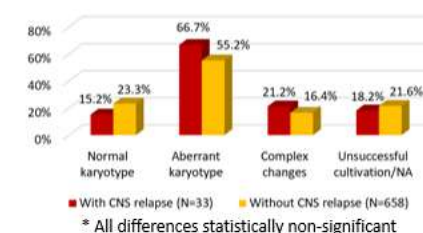
Immunophenotype



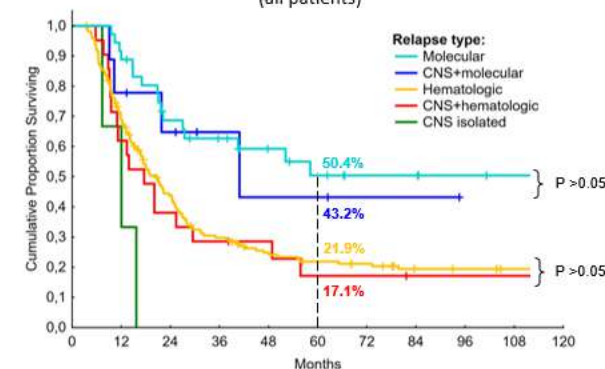
Molecular genetics



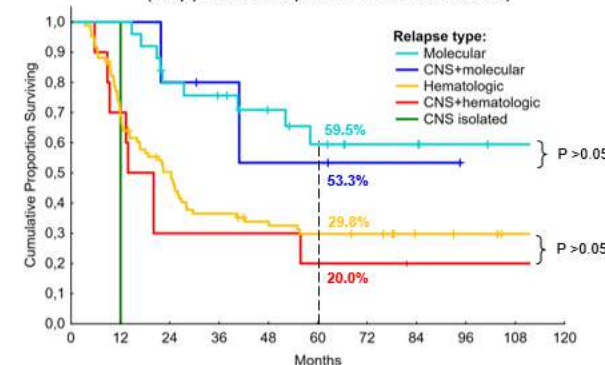
Cytogenetics



Overall survival from diagnosis (all patients)



Overall survival from diagnosis (only pediatric-inspired intensive treatment)



ACKNOWLEDGEMENTS

This project was supported by the Czech Ministry of Health grant AZV NU22-03-00210 and the National Institute for Cancer Research (Programme EXCELES, LX22NPO5102).

CONTACT INFORMATION

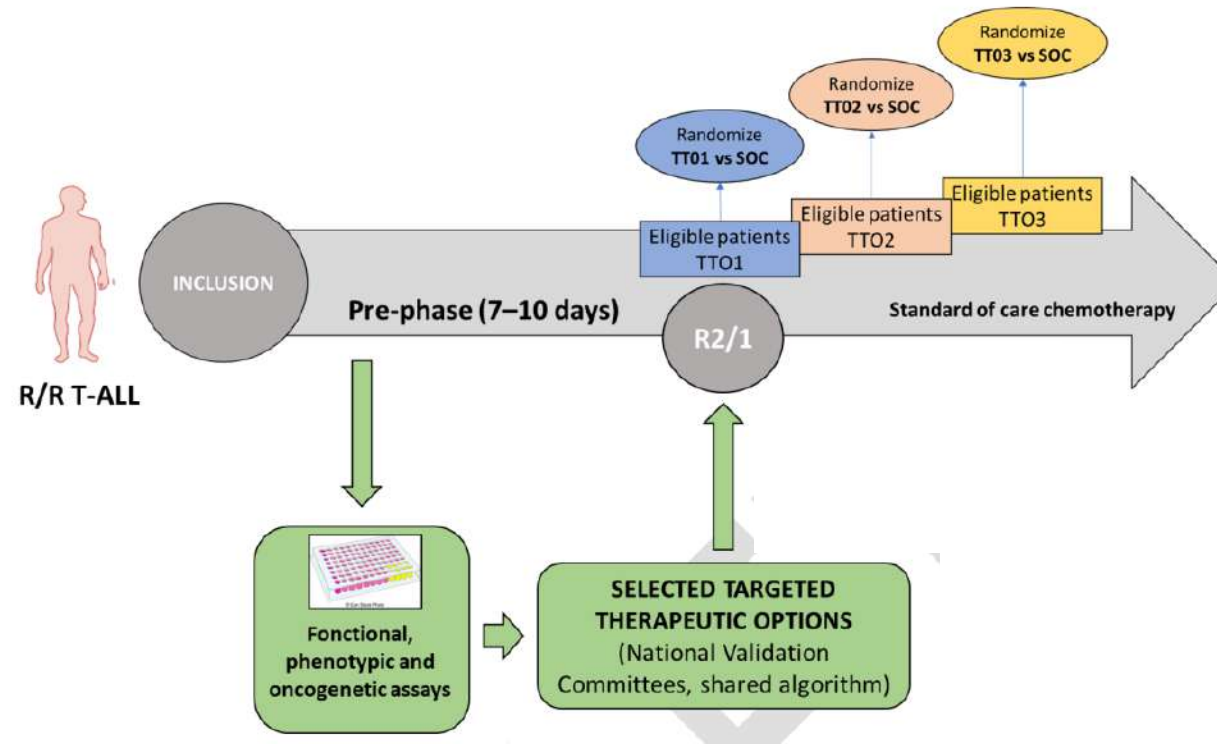
Stepan Hrabovsky, MD, PhD
hrabovsky.stepan@fnbrno.cz
University Hospital Brno, Czechia



ALL-TARGET TRIAL

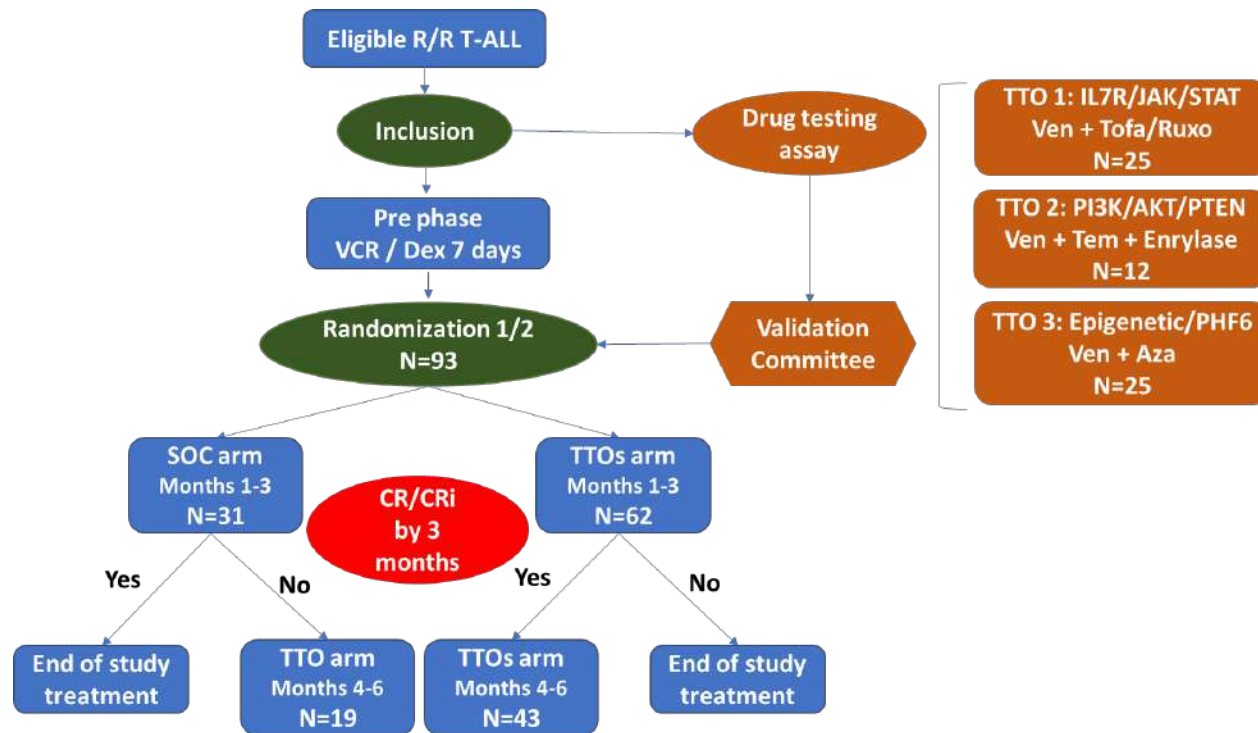
A STUDY FROM THE EWALL

- A precision medicine randomized trial for patients with relapsed or refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia based on a functional approach.
- Venetoclax and oncogenetic driven therapies for patients with relapse/refractory T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia



ALL-TARGET TRIAL

A STUDY FROM THE EWALL



TTO	Targeted pathways	Drugs in combination
TTO1	IL7R-JAK-STAT (IL7RS ^{ALT})	Venetoclax Tofacitinib or Ruxolitinib
TTO2	PI3K-AKT-PTEN (PI3KS ^{ALT})	Venetoclax Temsirrolimus Enrylaze
TTO3	METHYLATION (PHF6 ^{ALT})	Venetoclax 5-azacytidine

Czech Republic:

number of sites: 2

number of patients: 6

Děkuji za pozornost.

CML PROJEKT NEOPTIMÁLNÍ LÉČEBNÁ ODPOVĚĎ

Edgar Faber

Výroční členská schůze CELL

Hradec Králové 19. listopadu 2024



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC

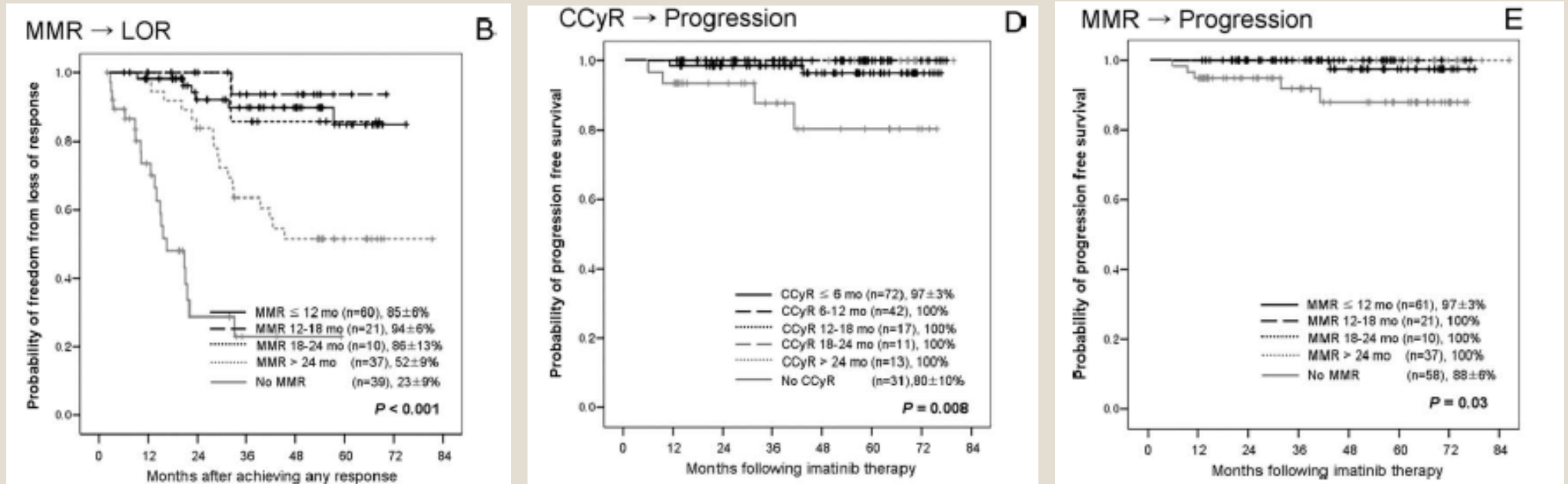
ELN doporučení 2020

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ if confirmed within 1–3 months
6 months	$\leq 1\%$	$> 1–10\%$	$> 10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$> 0.1–1\%$	$> 1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$> 0.1–1\%$, loss of $\leq 0.1\%$ (MMR) ^a	$> 1\%$, resistance mutations, high-risk ACA

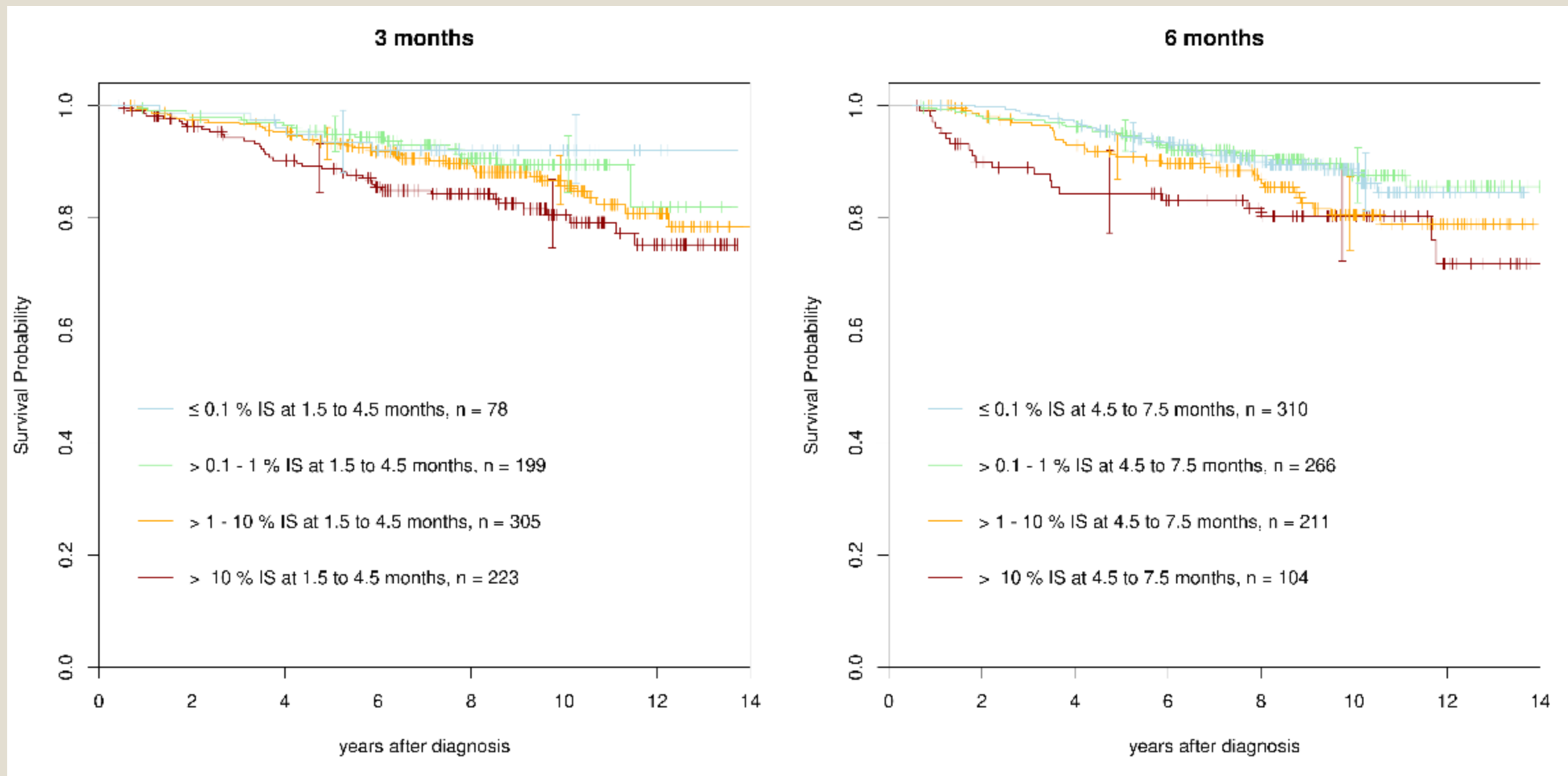
For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 $\leq 0.01\%$ (MR⁴).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

Odpověď na léčbu a riziko následné ztráty odpovědi anebo progrese

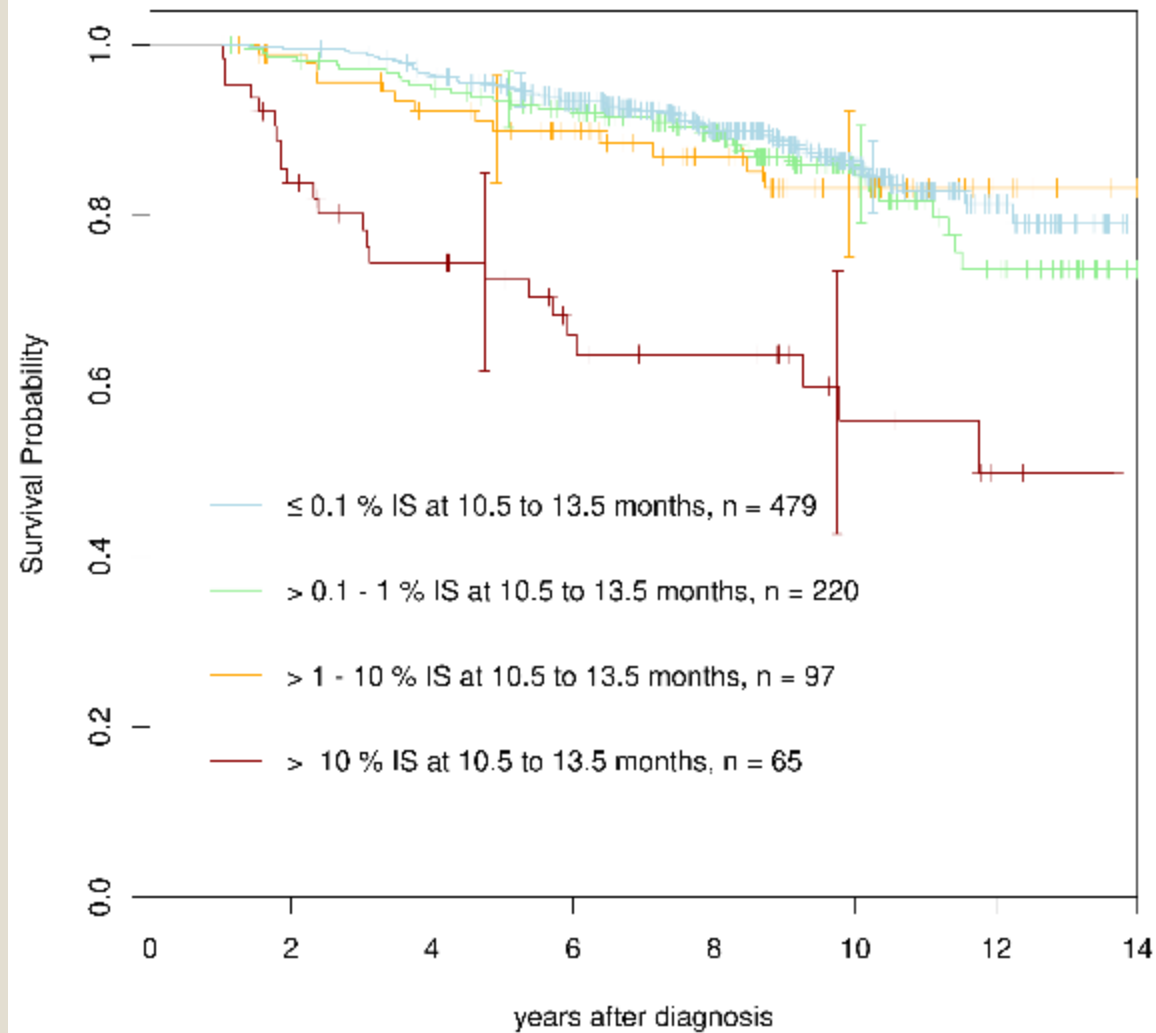


Kim DH et al Am J Hematol 2010;85:856-862.

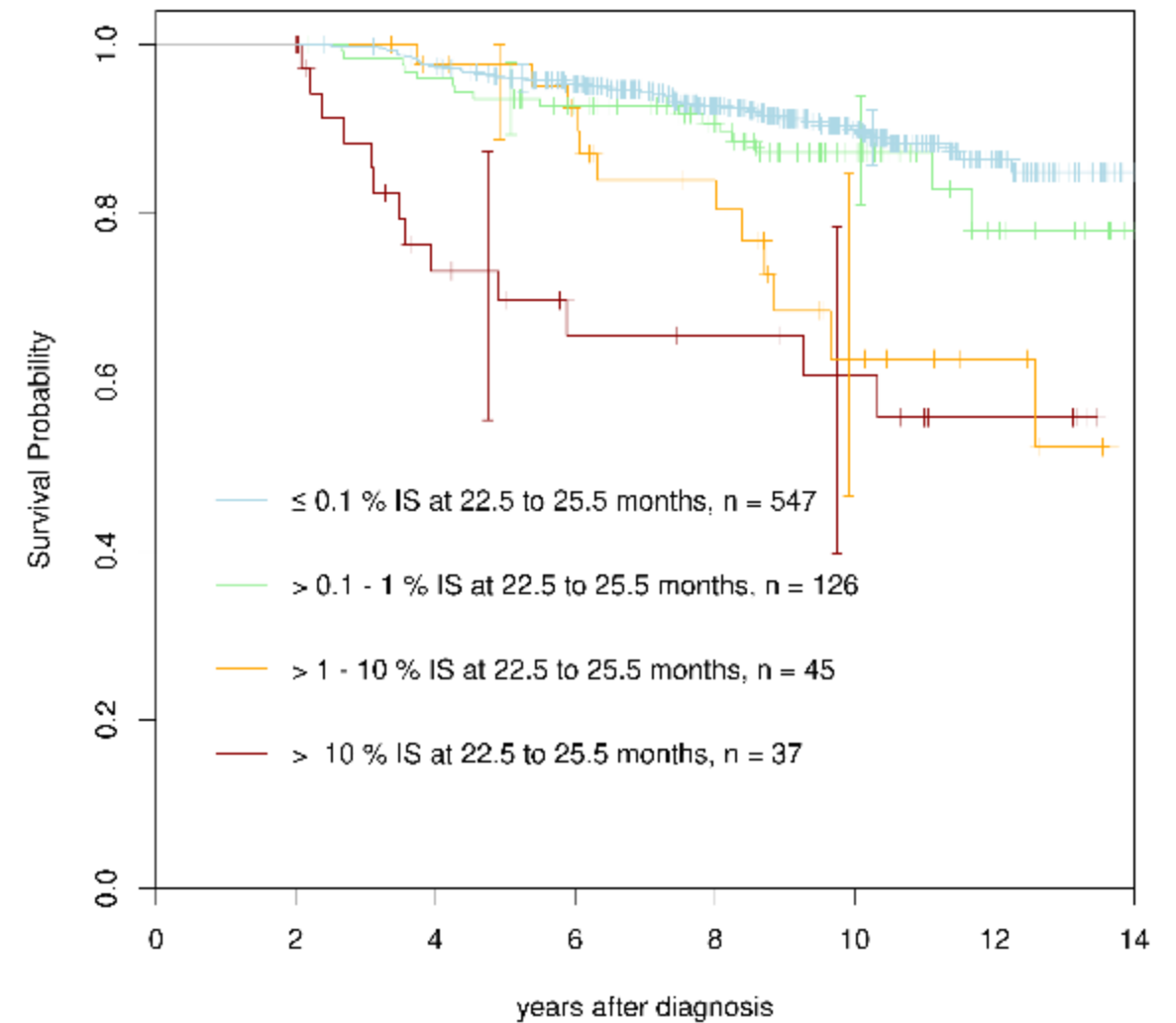


Lauseker M et al Leukemia (2023) 37:2231–2236.

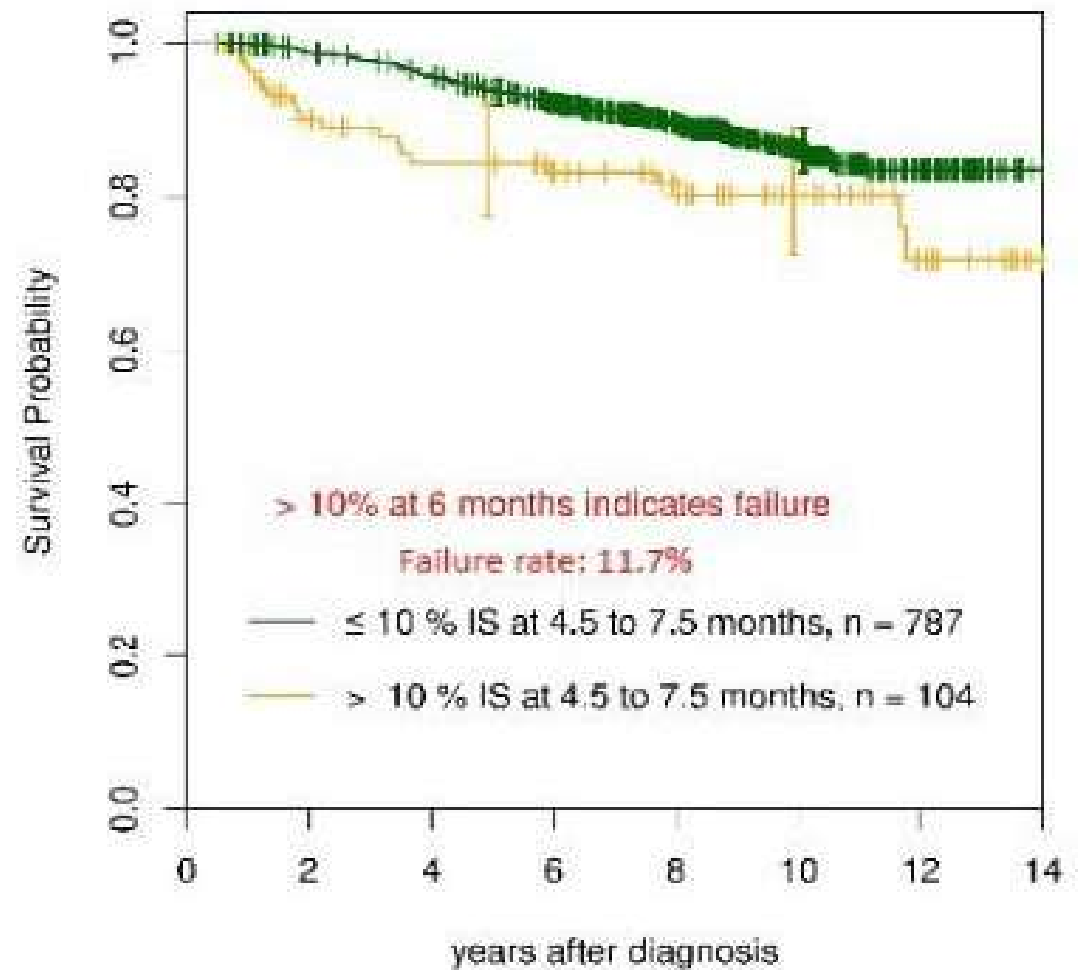
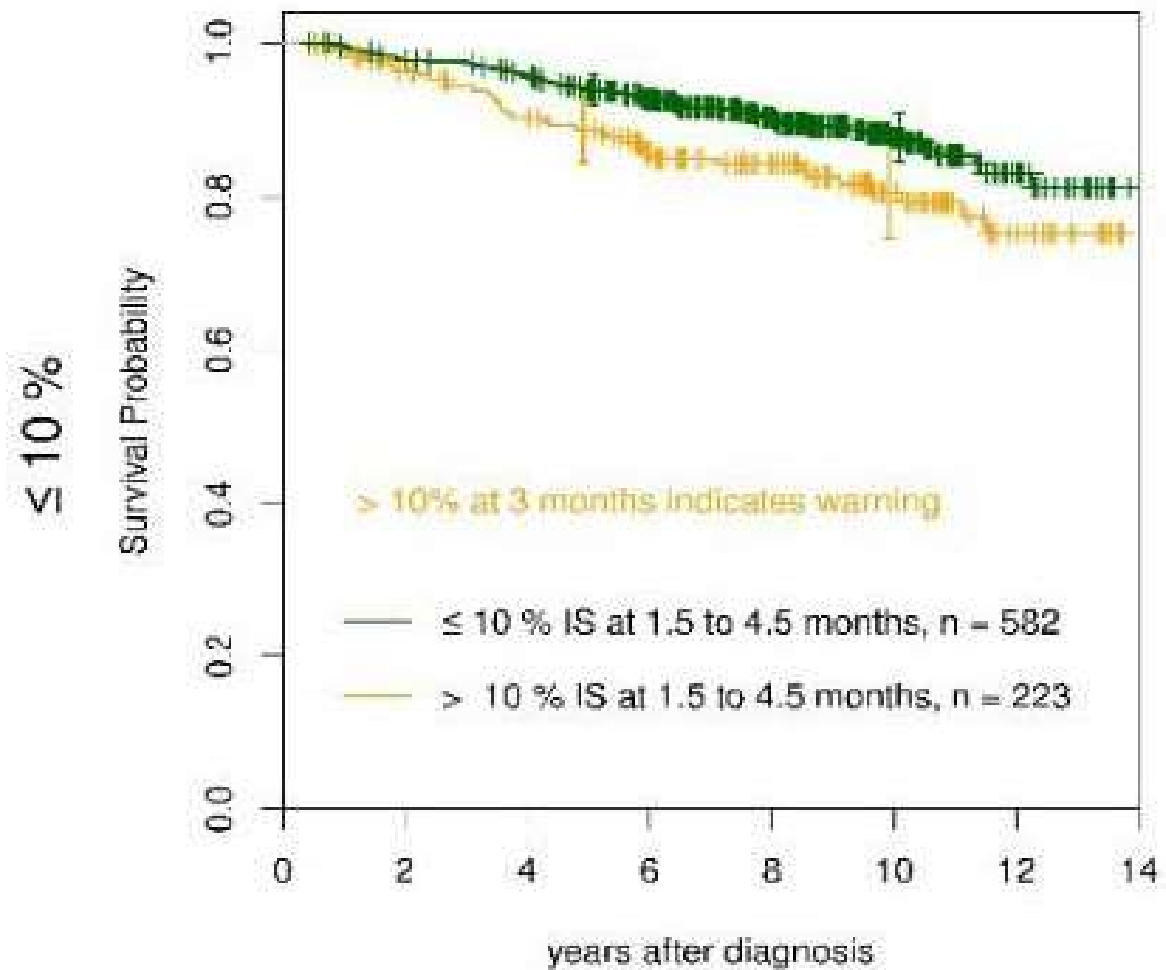
12 months



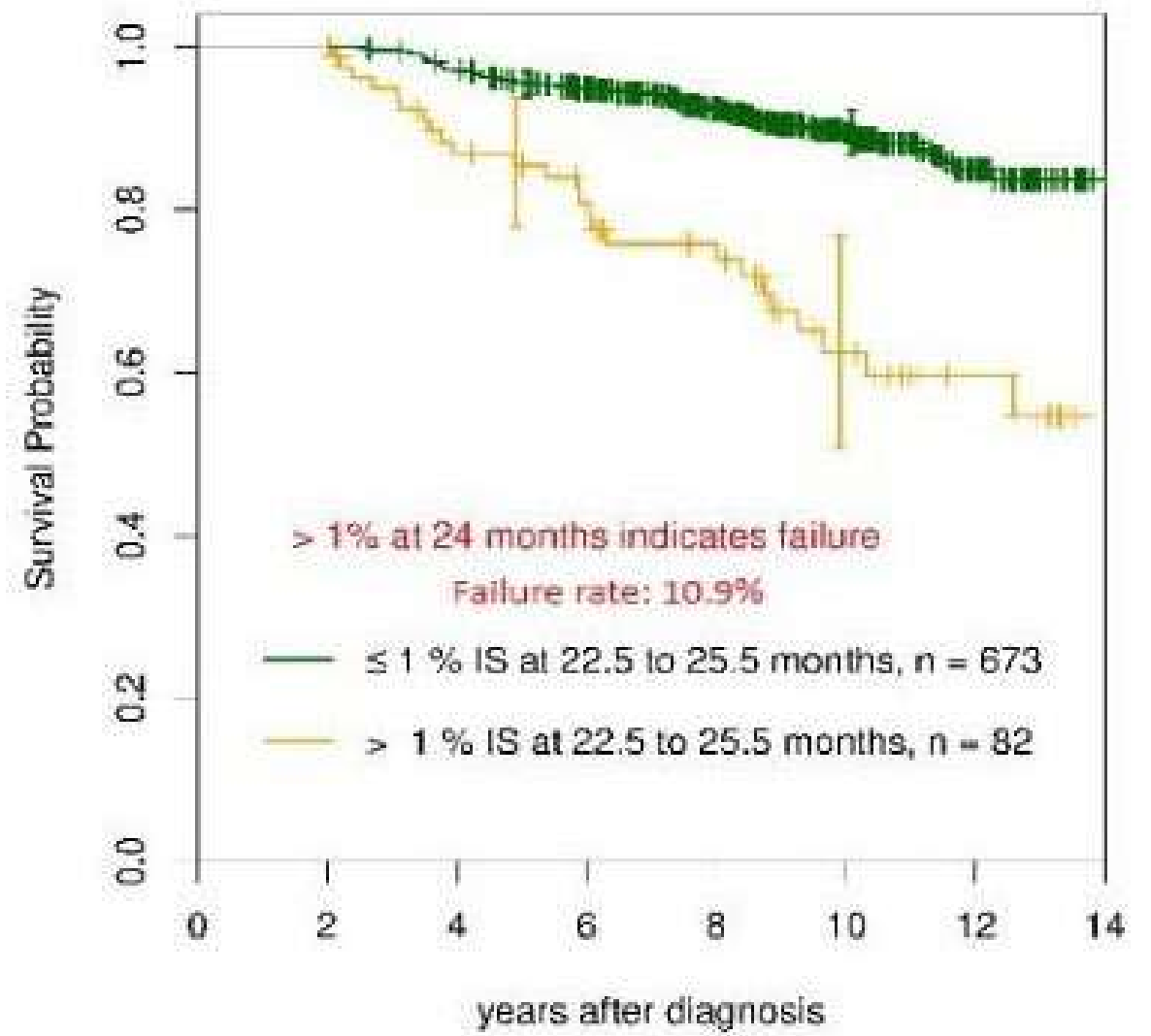
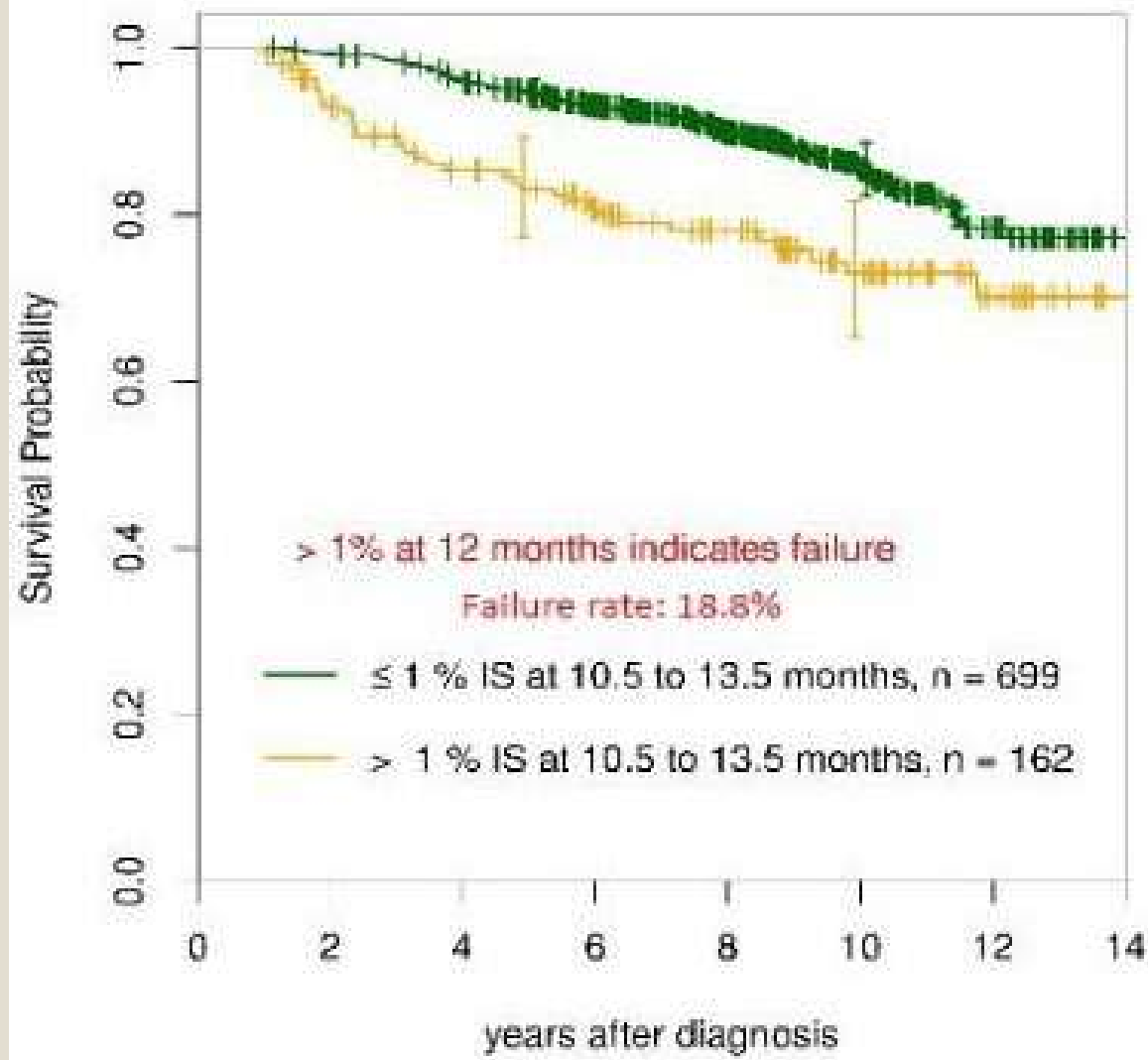
24 months



Lauseker M et al Leukemia (2023) 37:2231–2236.

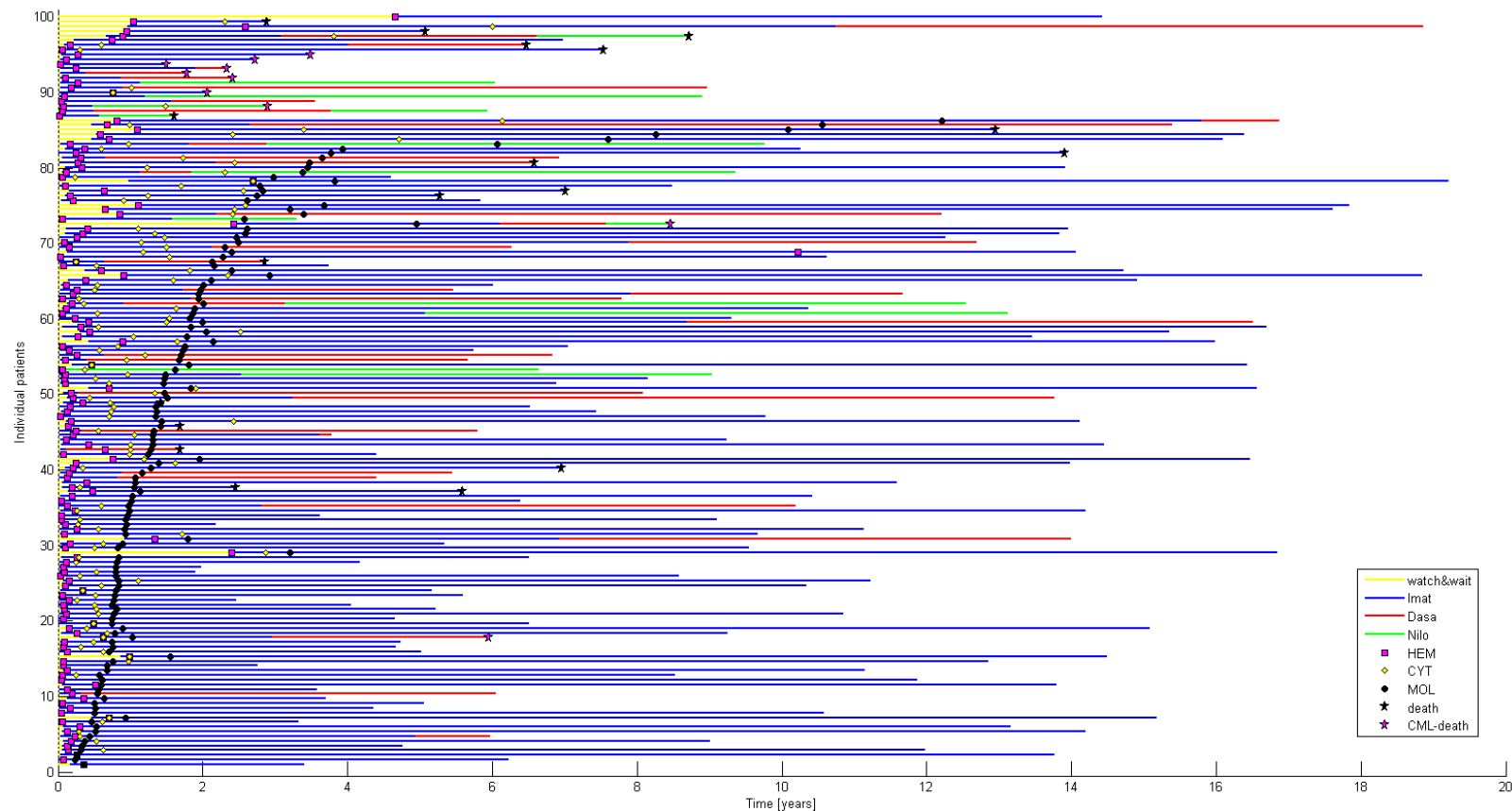


Lauseker M et al Leukemia (2023) 37:2231–2236.



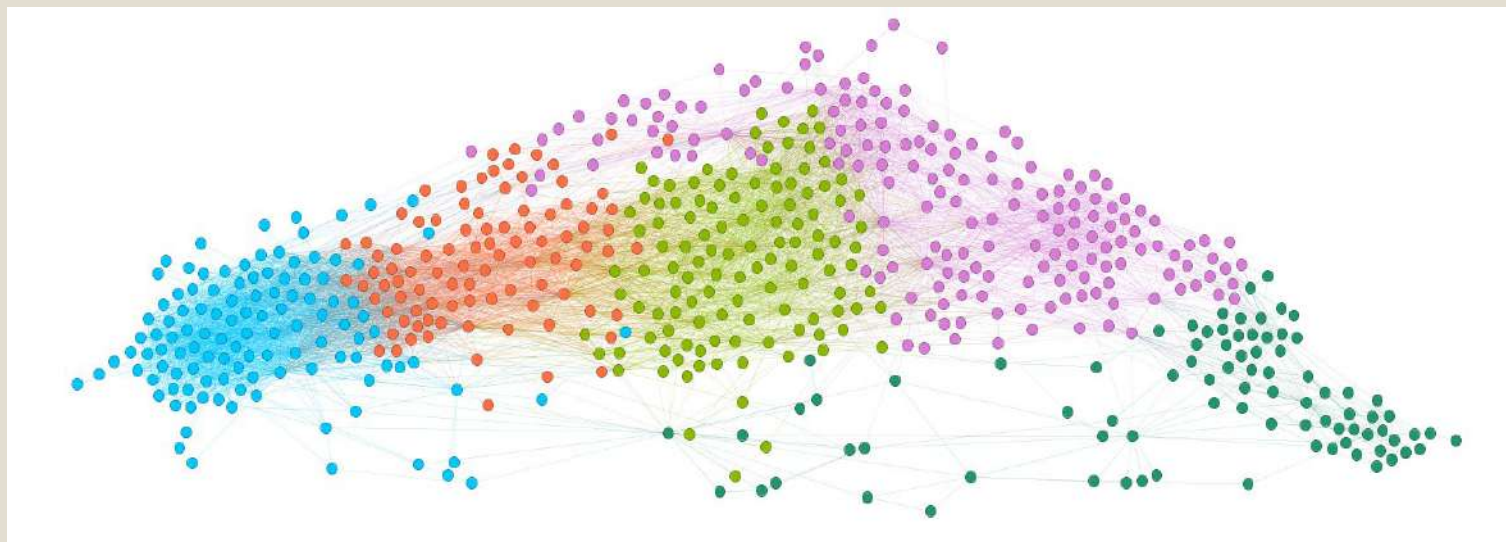
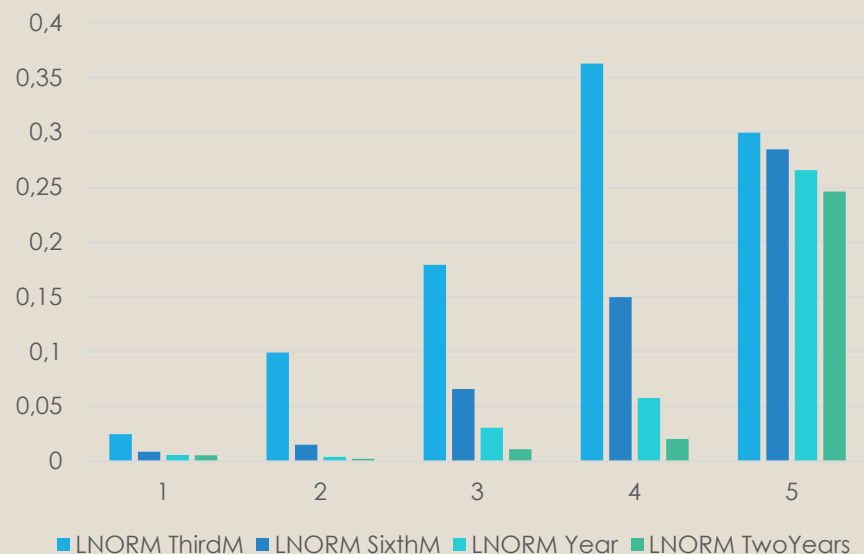
Lauseker M et al Leukemia (2023) 37:2231–2236.

Pozdější dosažení MMR nemusí zhoršit prognózu



Nepublikované výsledky HOK FN a LF UP v Olomouci

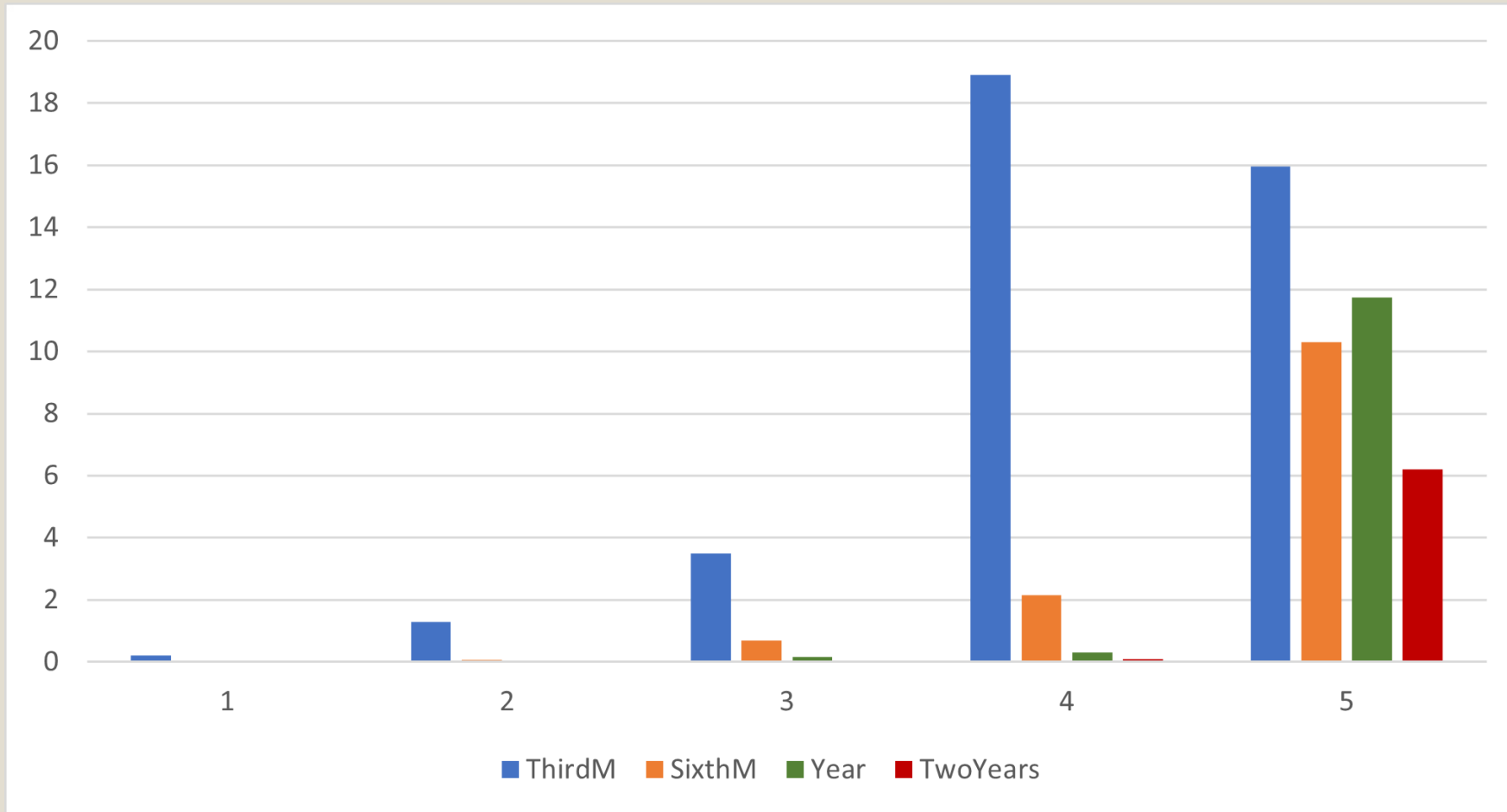
Analýza v registru INFINITY



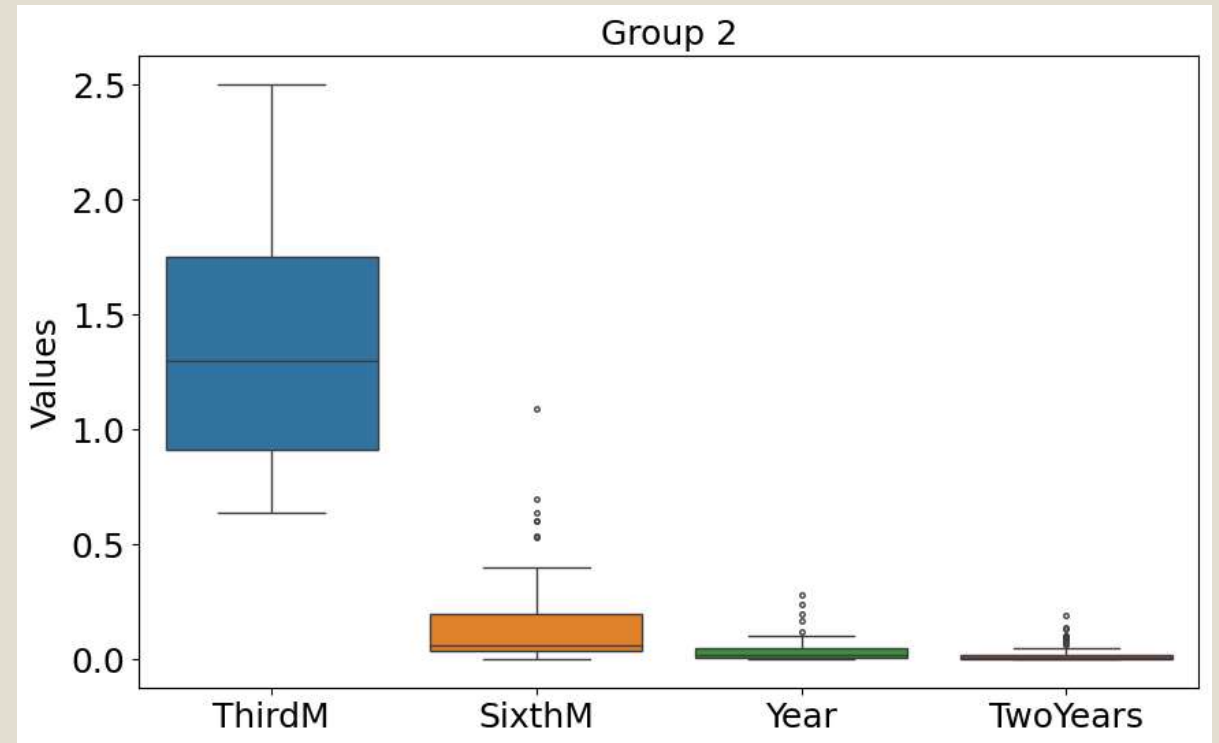
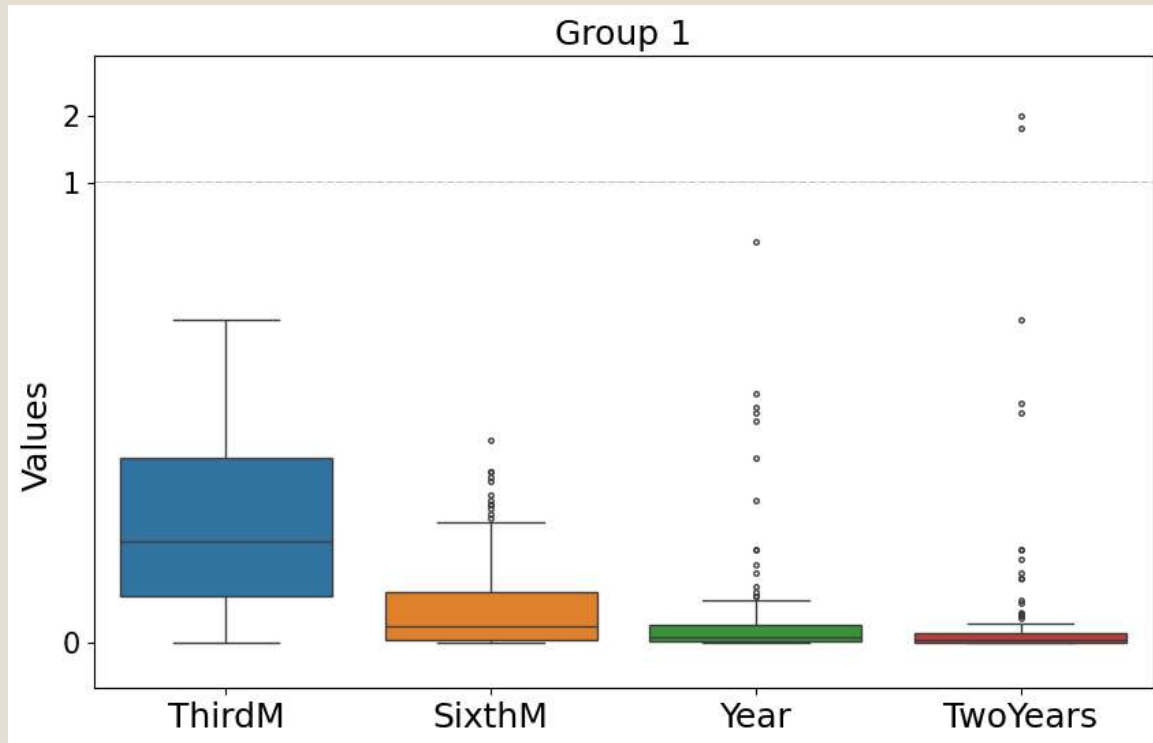
		OS	OS_CML	PFS	EFS
1	115 (19.83%)	128,7304	128,3217	125,5826	112,6522
2	93 (16.03%)	125,8172	125,6344	125,8172	116,9677
3	117 (20.17%)	125,9316	125,7521	123,3504	46,24786
4	171 (29.48%)	125,1111	124,5906	122,5029	24,91228
5	84 (14.48%)	111,8214	111,2143	90,60714	14,77381

580 pacientů v CF CML léčených v první linii imatinibem

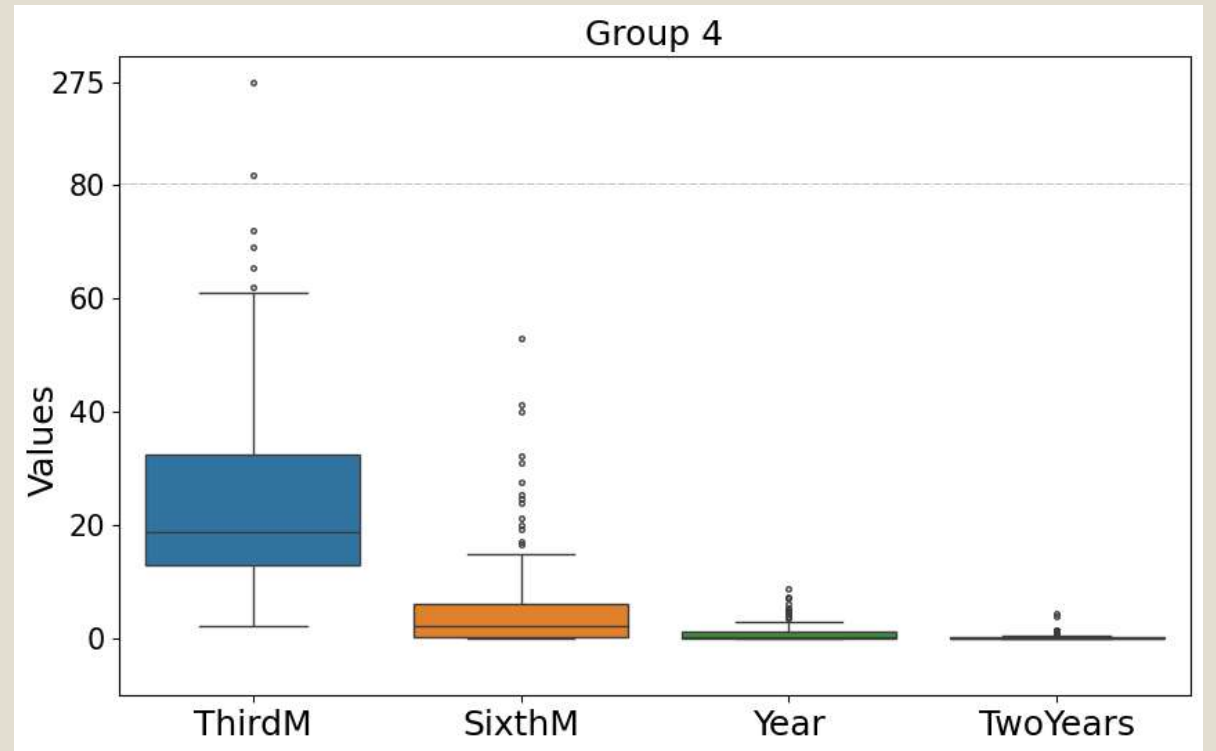
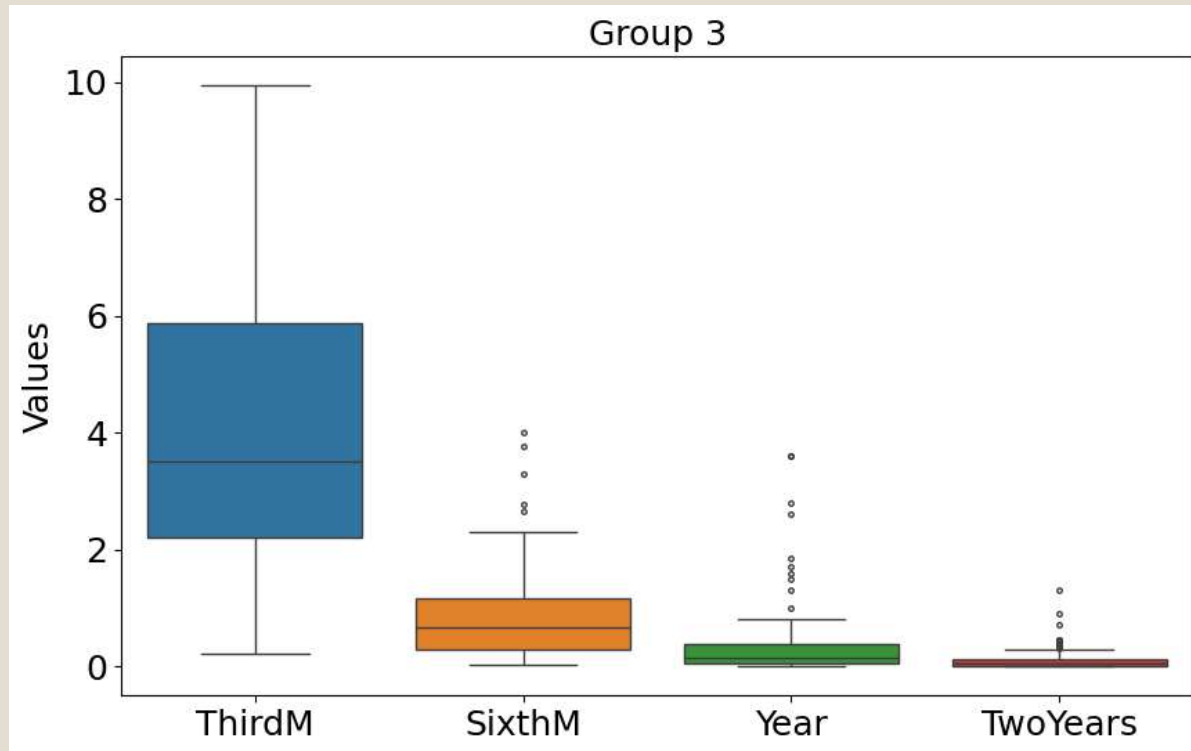
Zobrazení skupin dle mediánu hladiny BCR::ABL1



Hlady BCR::ABL1 v jednotlivých skupinách

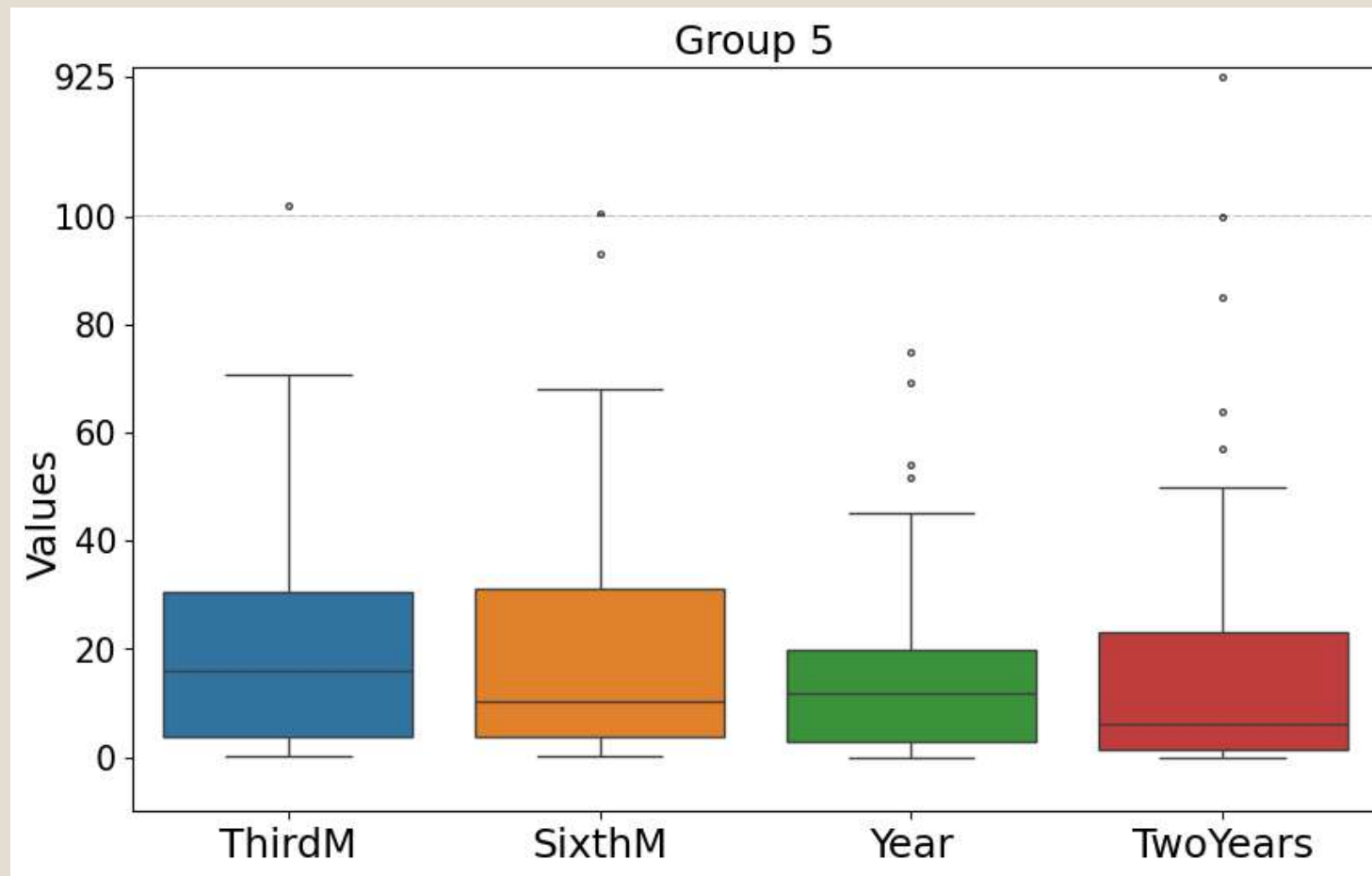


Hlady BCR::ABL1 v jednotlivých skupinách



Hladiny BCR::ABL1 v jednotlivých skupinách

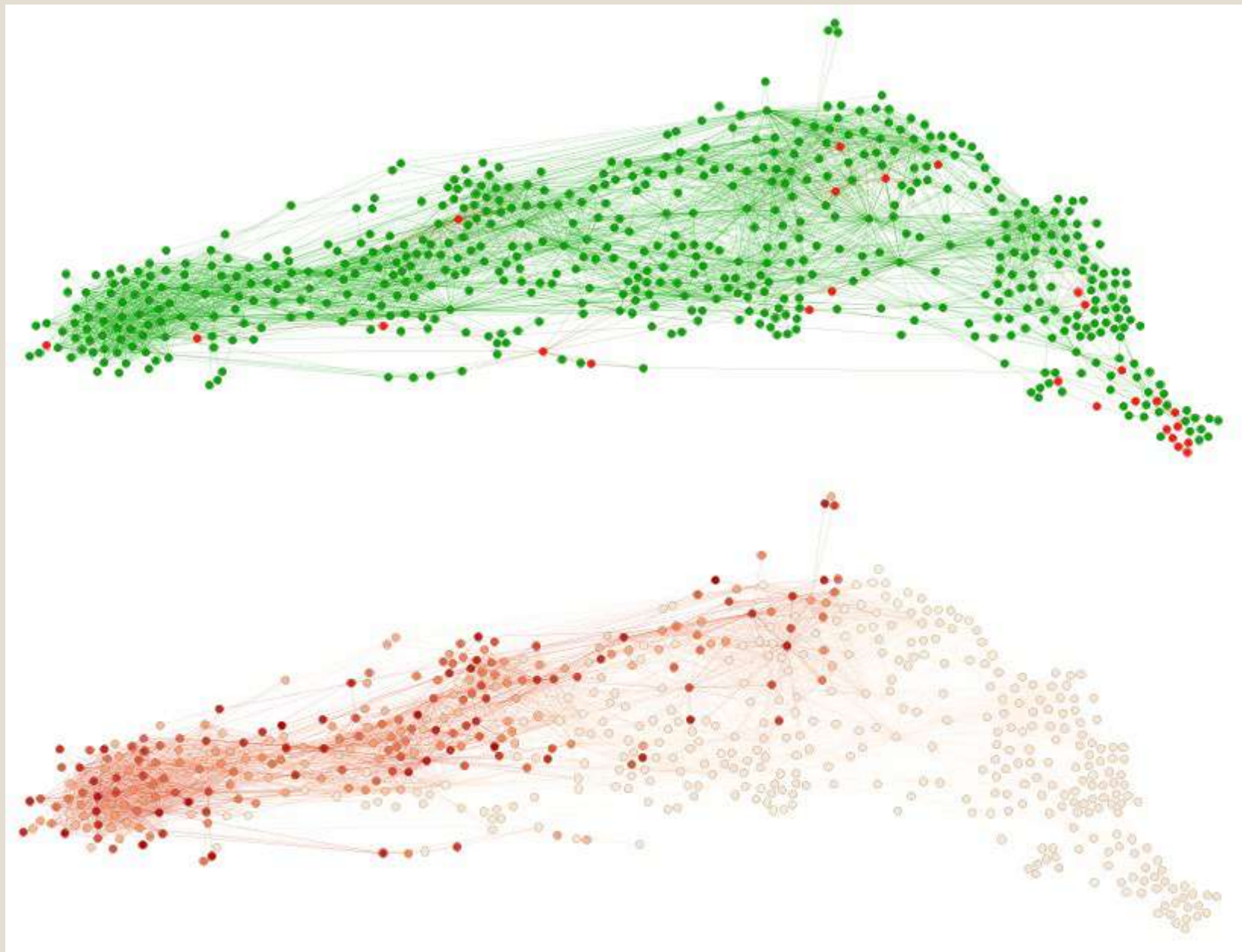
HR skupiny 5
versus skupiny
1+2+3+4
2,79;
 $p=0,00000005$



úmrtí na CML

Analýza v registru INFINITY

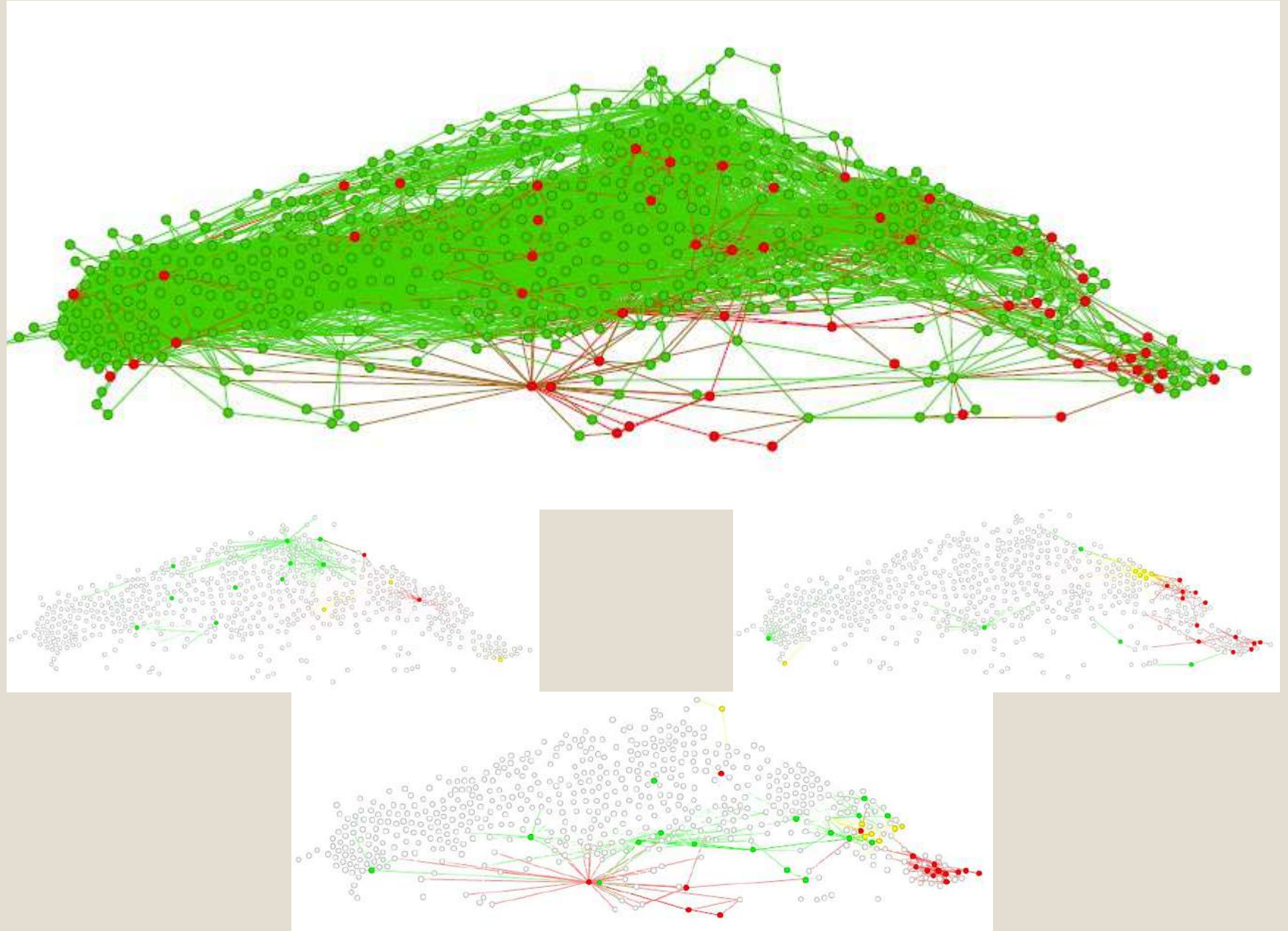
EFS



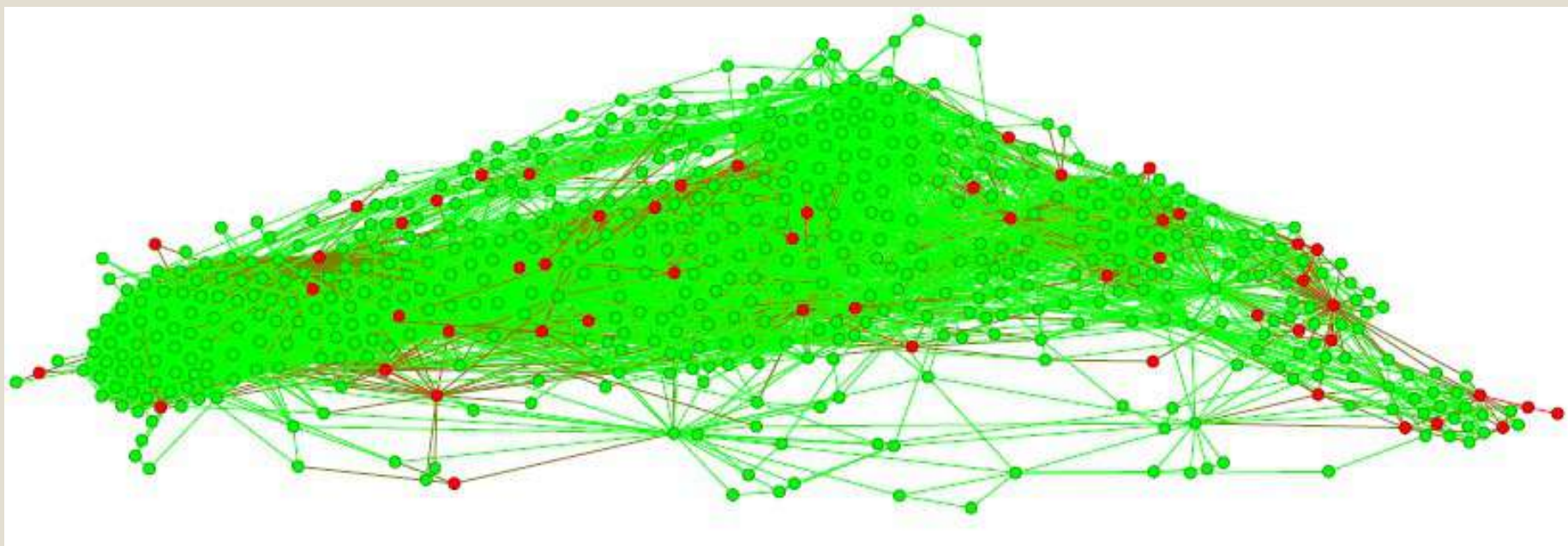
mutace

Analýza v registru INFINITY

změna léčby
3., 6. a 12.
měsíci

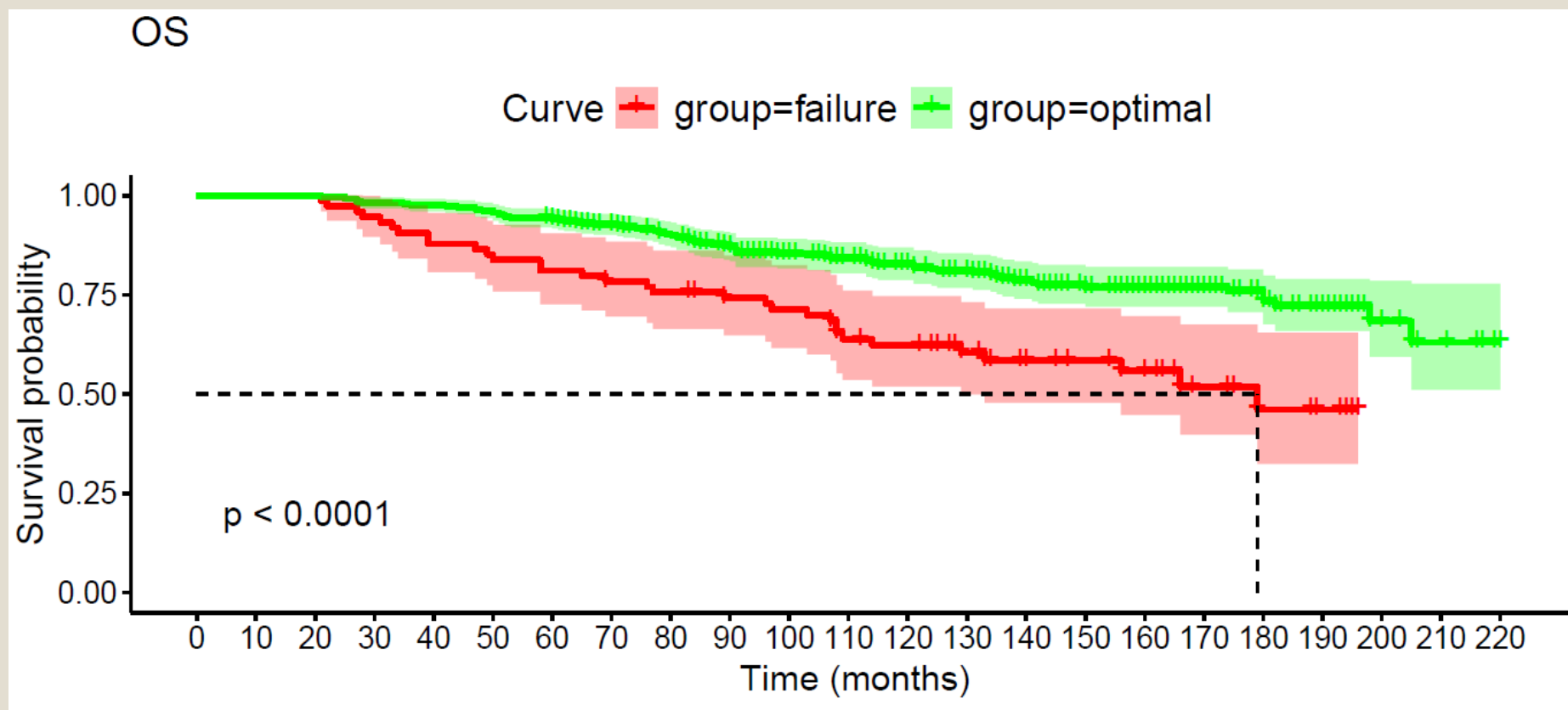


Analýza v registru INFINITY změna léčby při intoleranci léku



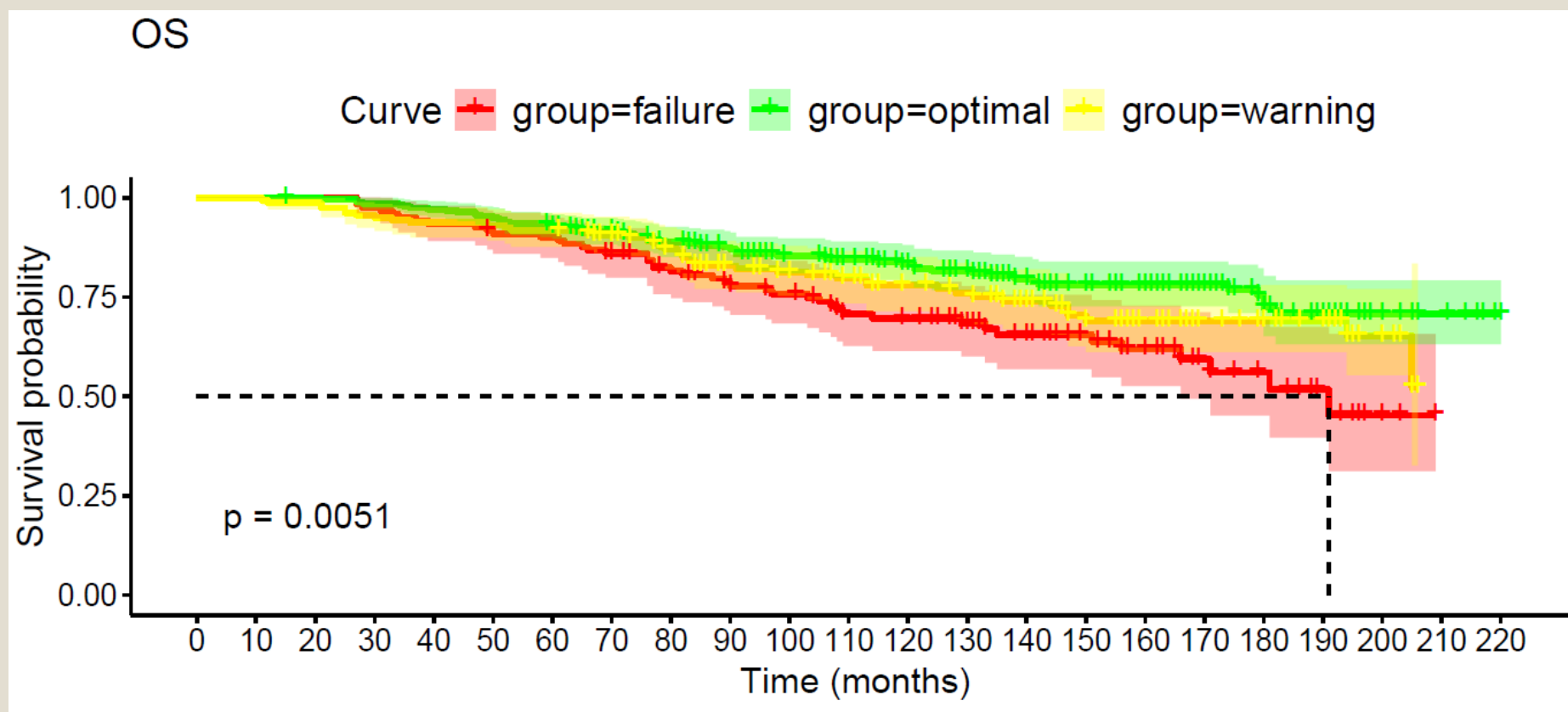
OS optimální odpověď vs selhání ve všech milnících

HR 2,79; $p=0,0000005$



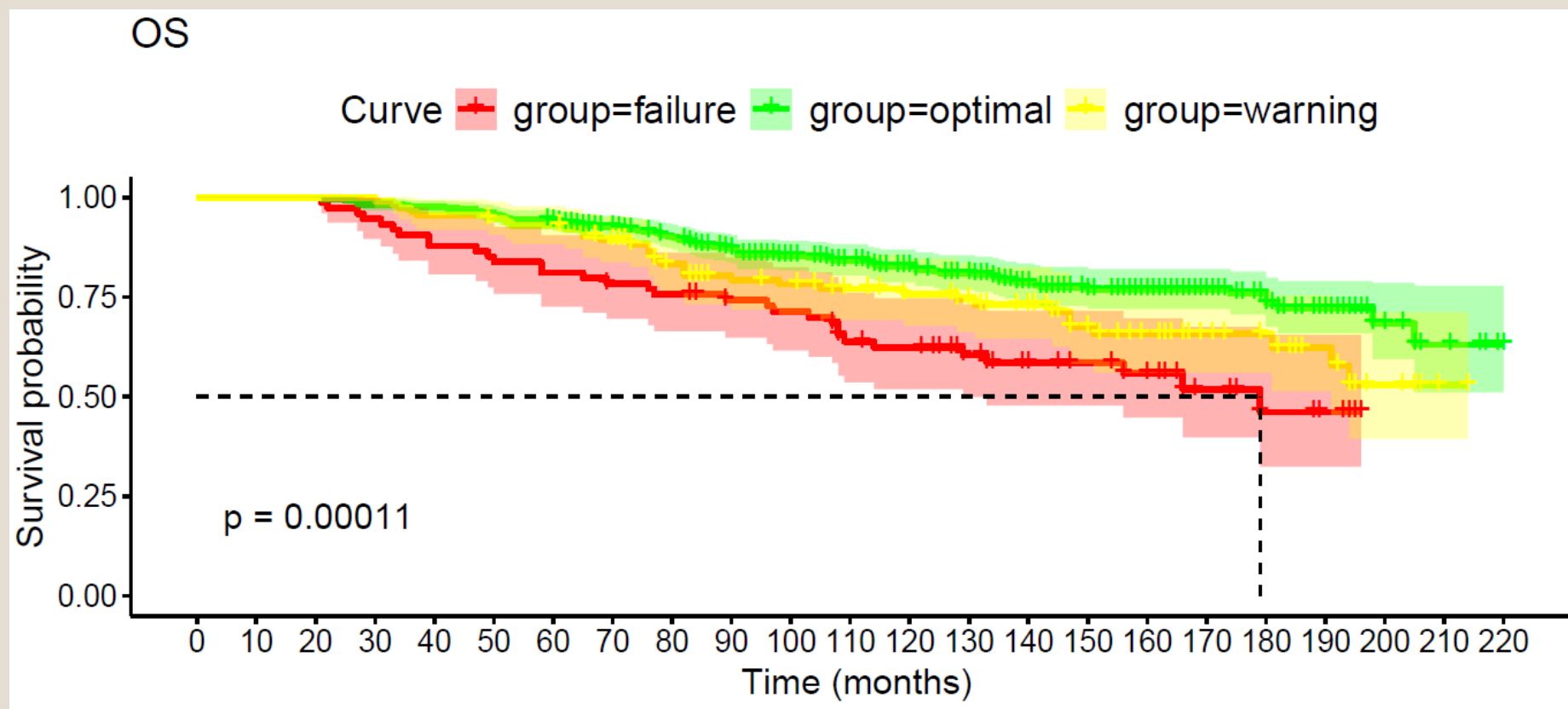
OS optimální odpověď vs selhání ve 12. měsíci

HR 0,52; $p=0,005$



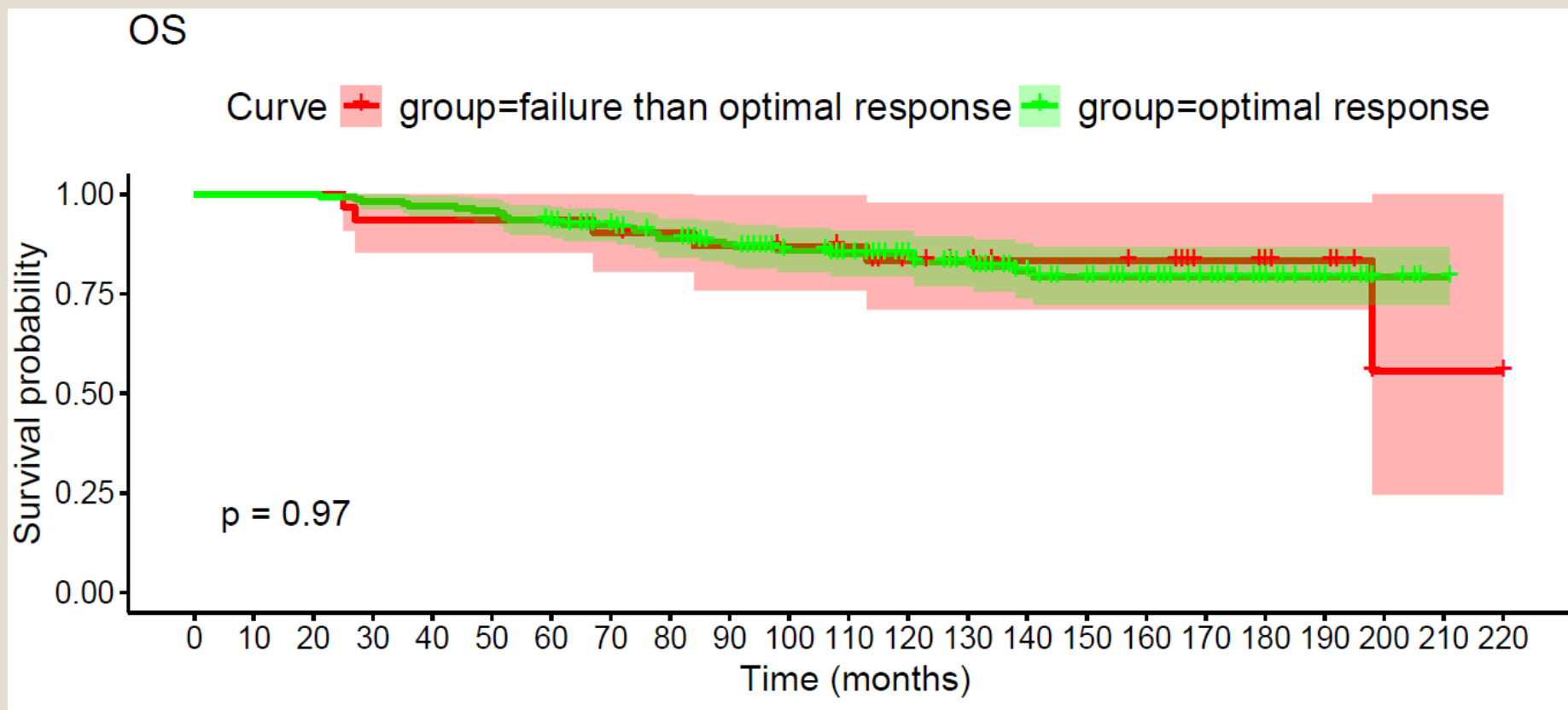
OS optimální odpověď vs selhání ve 24. měsíci

HR 0,398; $p=0,000079$

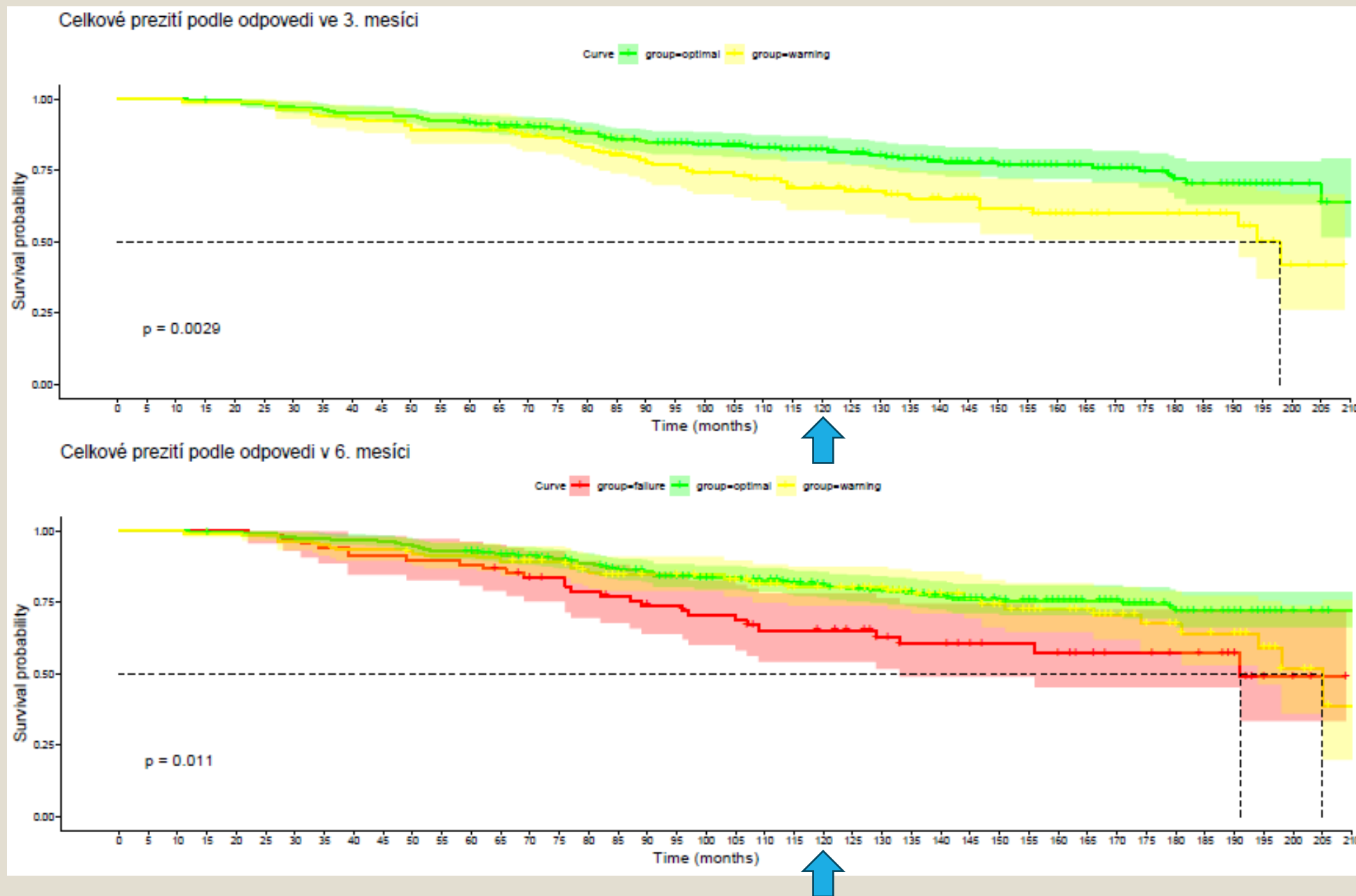


OS pacientů s optimální odpovědí ve 3. a 6. měsíci vs pacientů s pozdějším dosažením optimální odpovědi

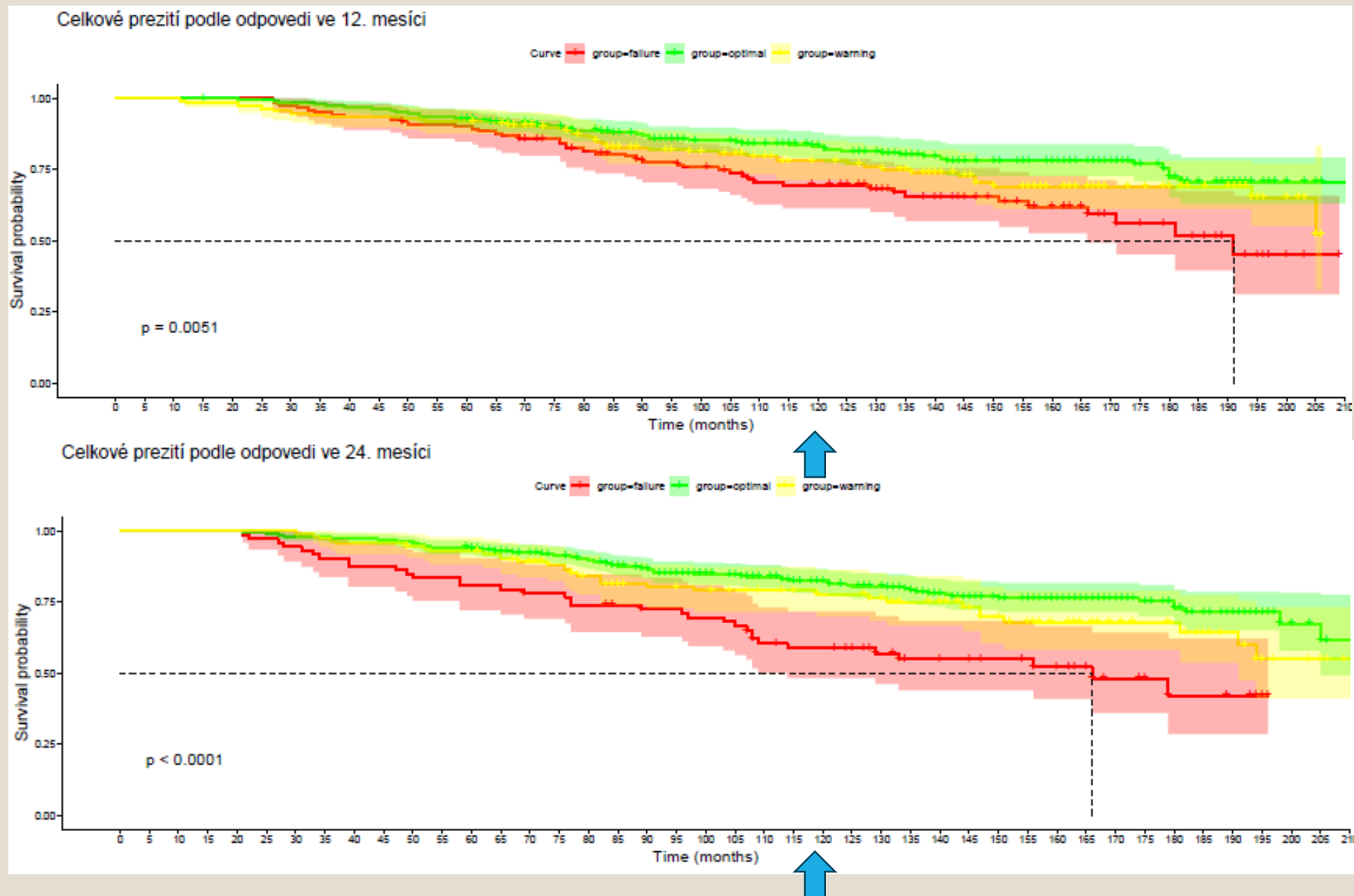
HR OPTI versus
late OPTI
0,91; $p=0,85$



OS podle odpovědi ve 3. a 6. měsíci



OS podle odpovědi v 12. a 24. měsíci



CML PROJEKT BAZOFILY

Edgar Faber

Výroční členská schůze CELL

Hradec Králové 19. listopadu 2024

Definice bazofilie/eozinofilie, % blastů v publikacích/prognostických skóre

Prognostické skóre	Definice
Cervantes Blood 1982	WBC + diff count; erythroblasts/100 cells
Sokal Blood 1984	Peripheral blood count, %
Kantarjian Blood 1985	Peripheral blood smears, %
Hasford JNCI1998	Proportions of WBC in peripheral blood
Baccarani Blood 2006	Differential, %
Hasford Blood 2011	Laboratory values, %
Baccarani Blood 2013	% of peripheral blood differential
Pfirschmann Leukemia 2016	% in peripheral blood
Hochhaus Leukemia 2020	Previous definitions; marrow morphology
NCCN Guidelines 1.2025	Complete blood count with differential

Mikroskop versus počítač

- **95% interval spolehlivosti hodnoty 5 % bazofilů počítaných na 100 buněk**

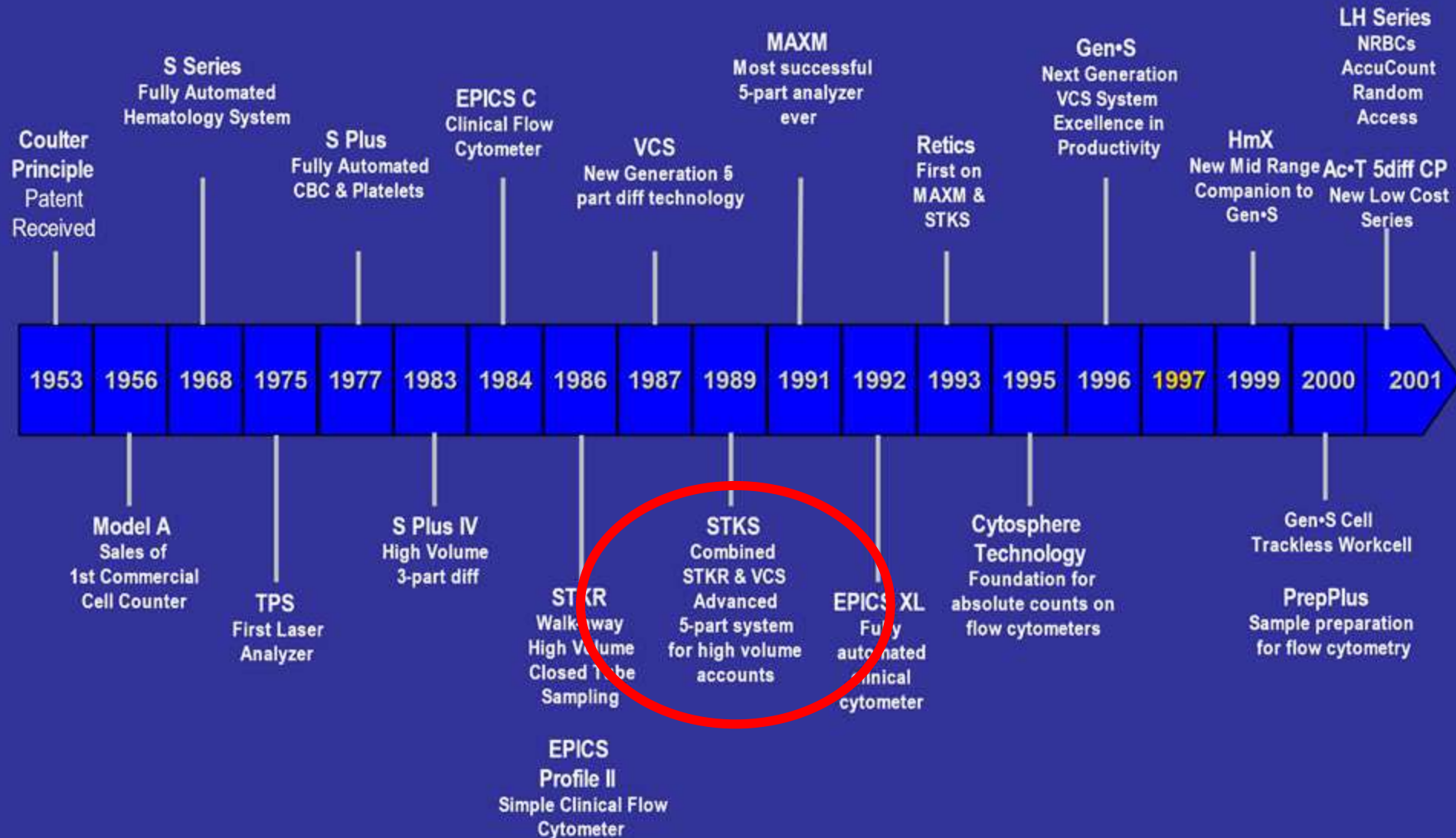
◦ **0,7 až 9,0 %**

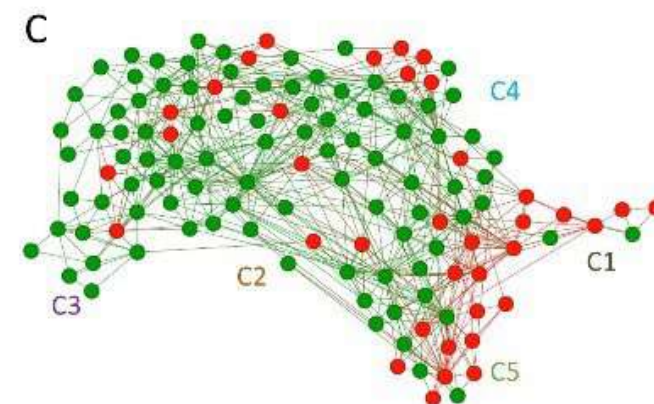
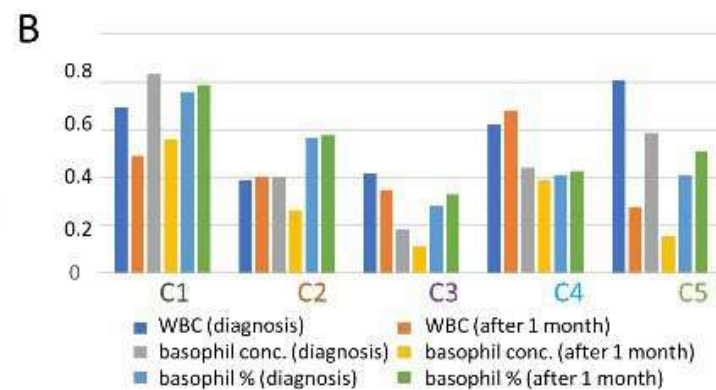
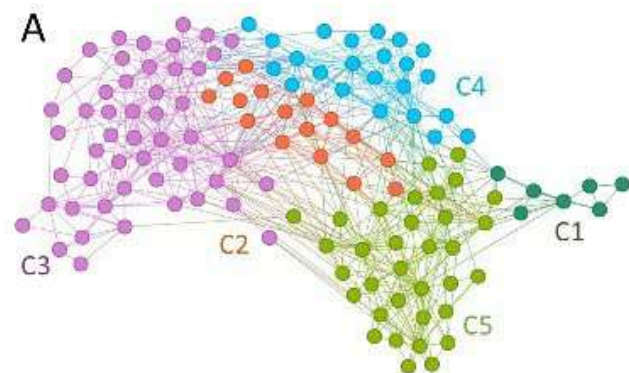


- % buněk jsou odvozena od absolutního počtu jednotlivých druhů leukocytů



Historie a inovace



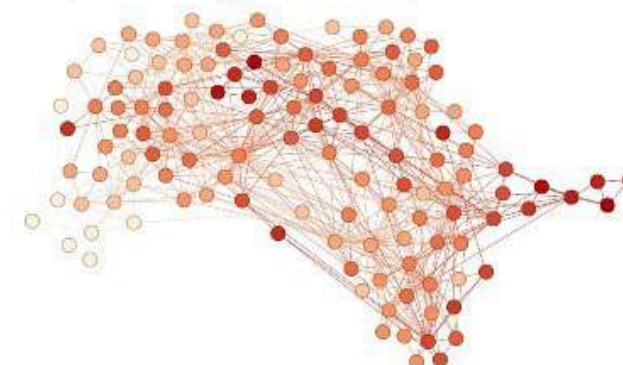
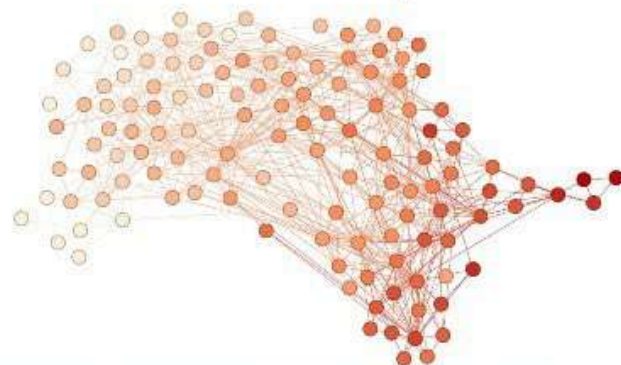
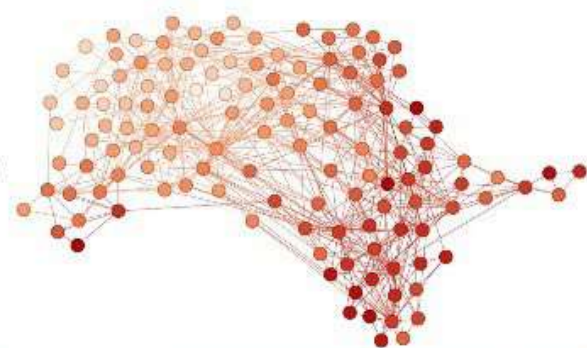


D concentration of WBC

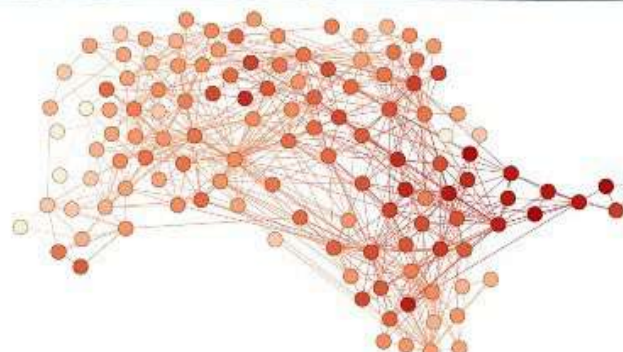
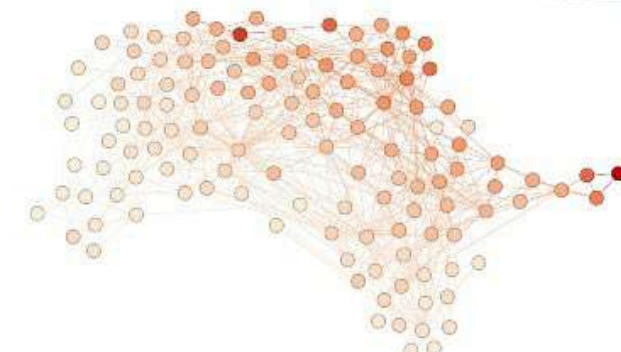
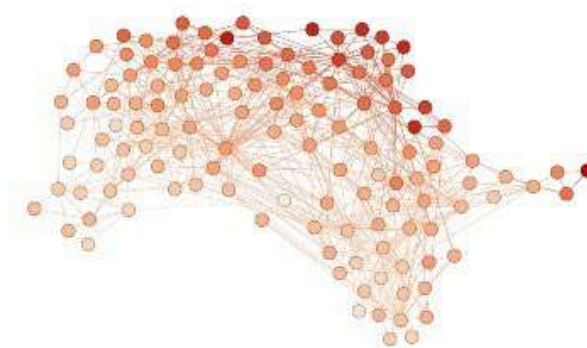
concentration of basophils

percentage of basophils

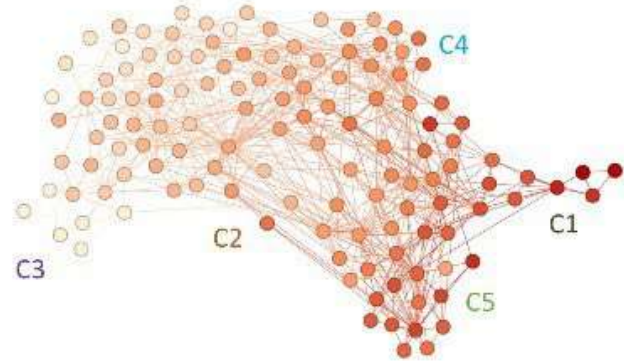
diagnosis



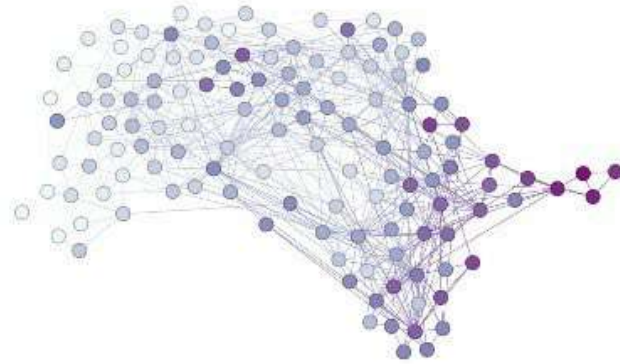
after 1 month



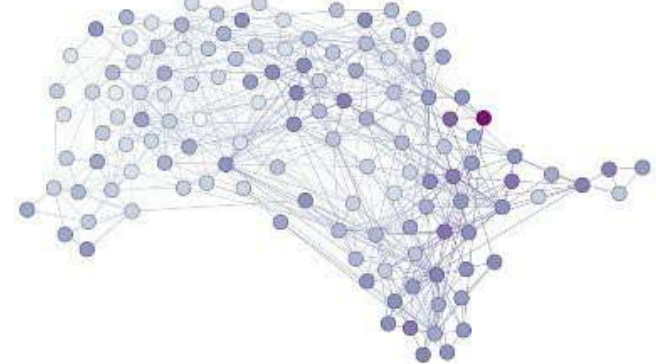
A concentration of basophils



EUTOS

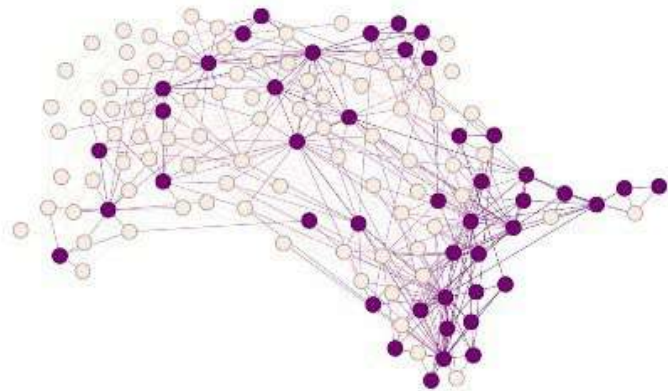


ELTS

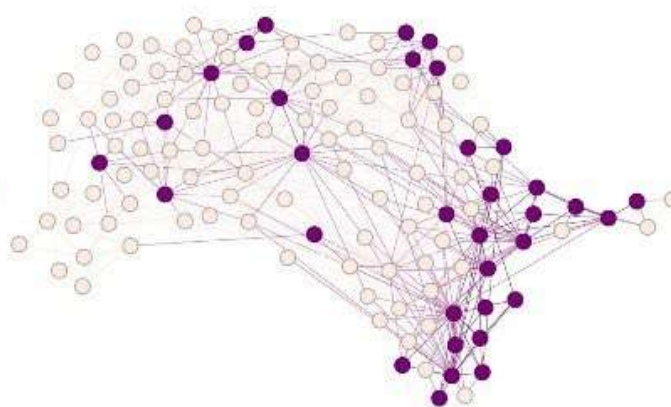


B

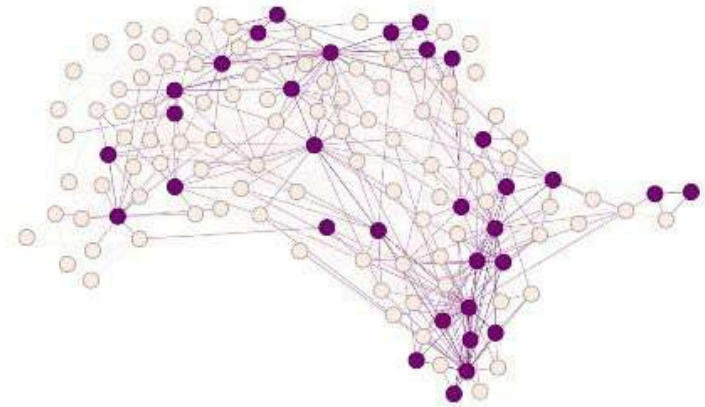
EFS



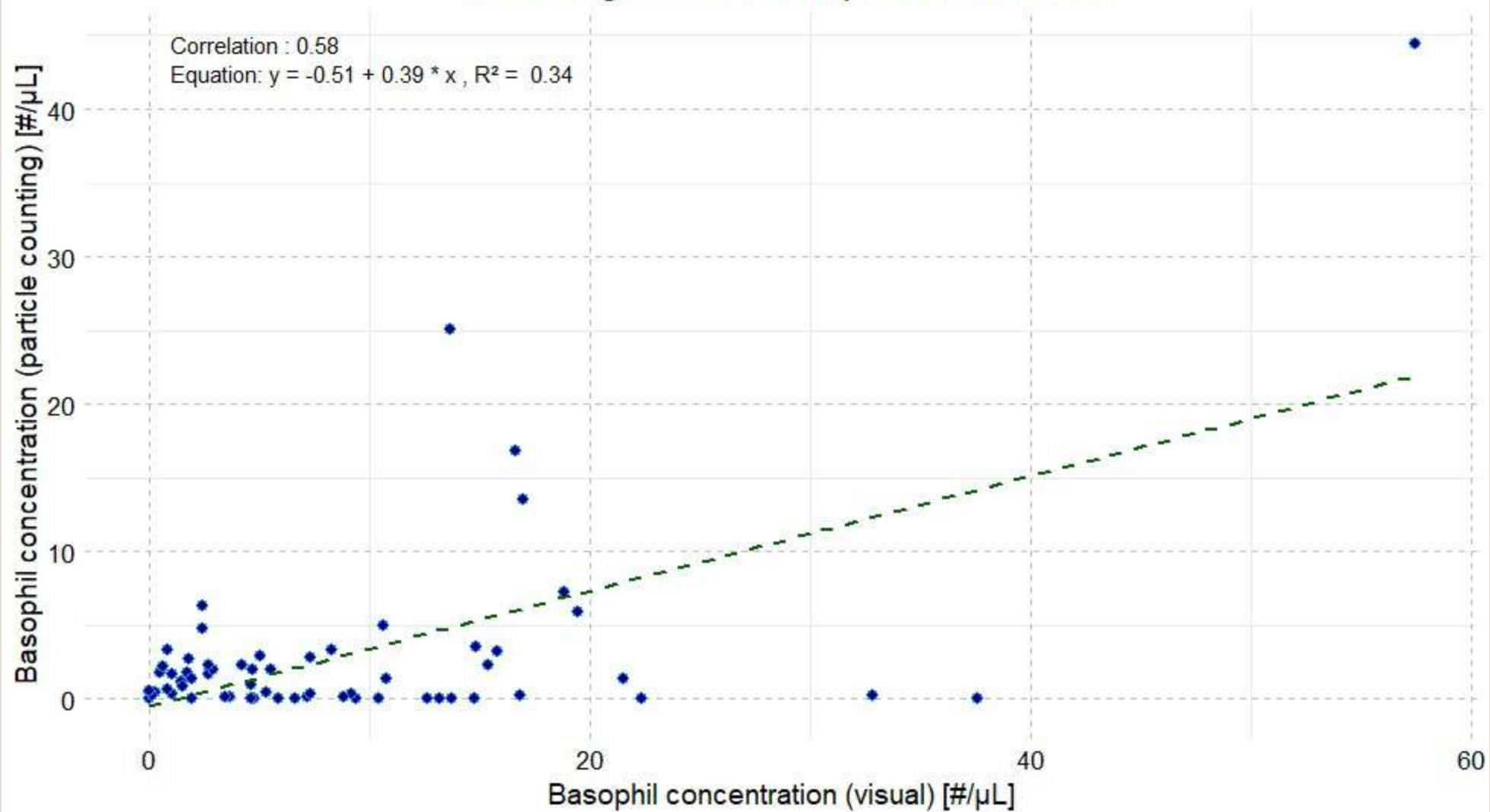
FFS

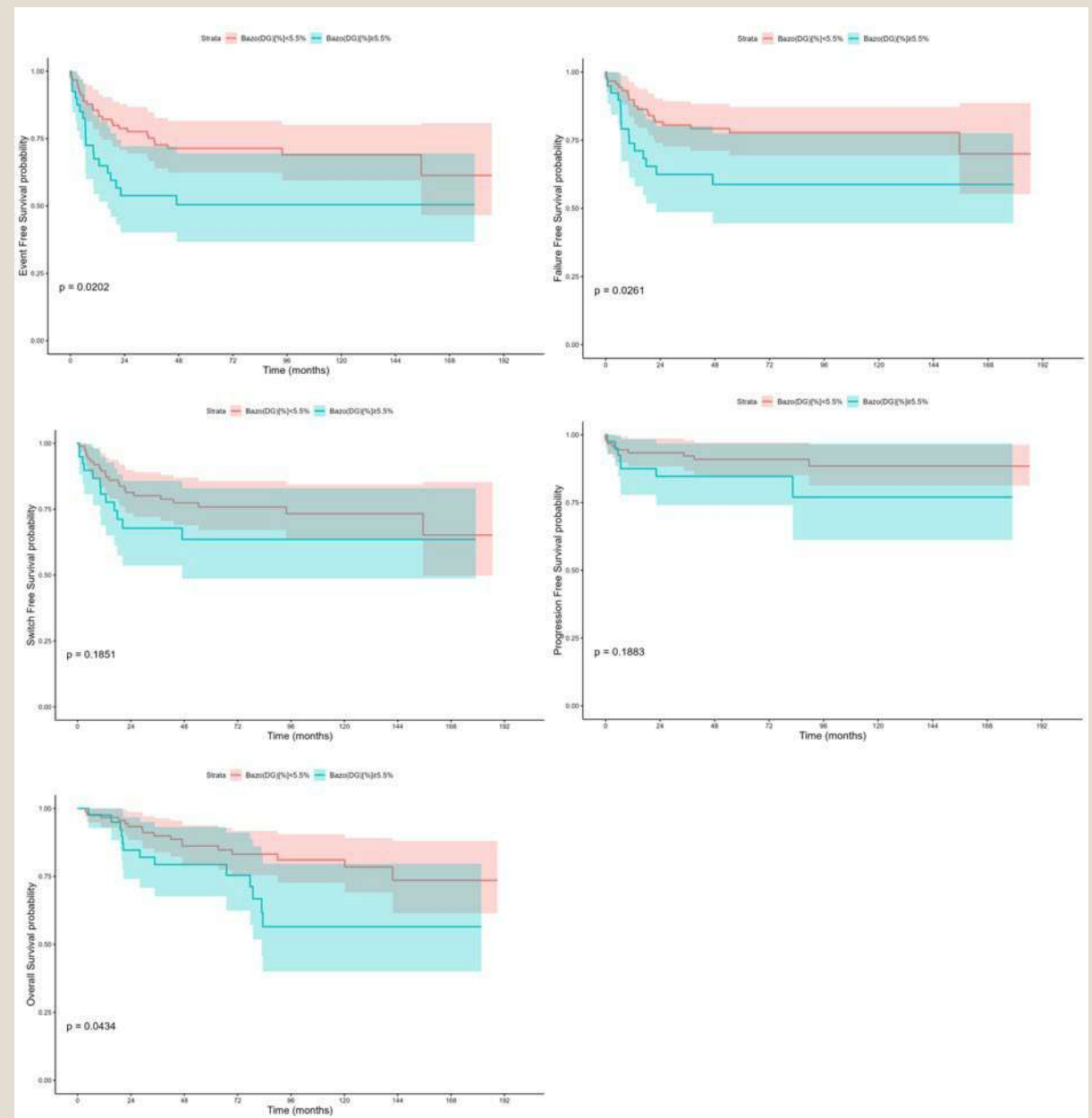
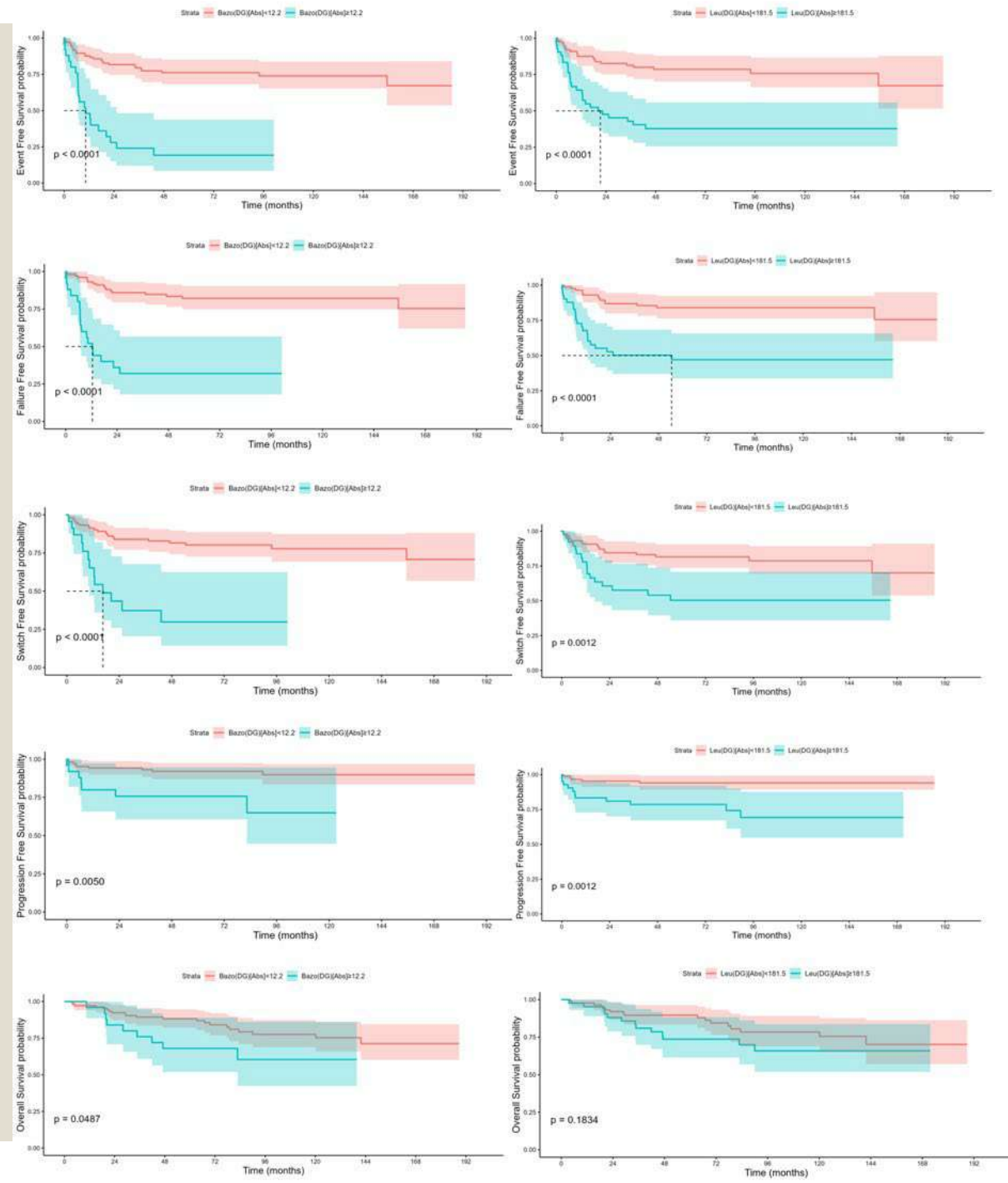


SFS

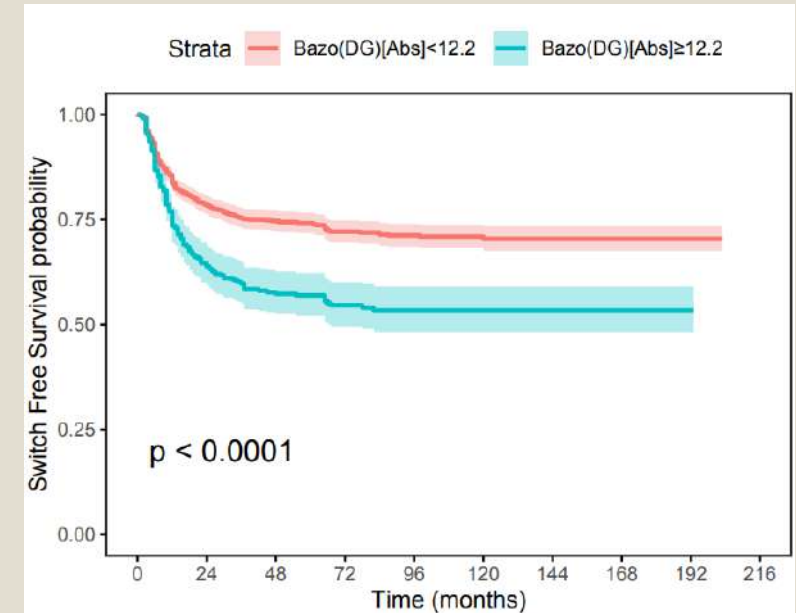
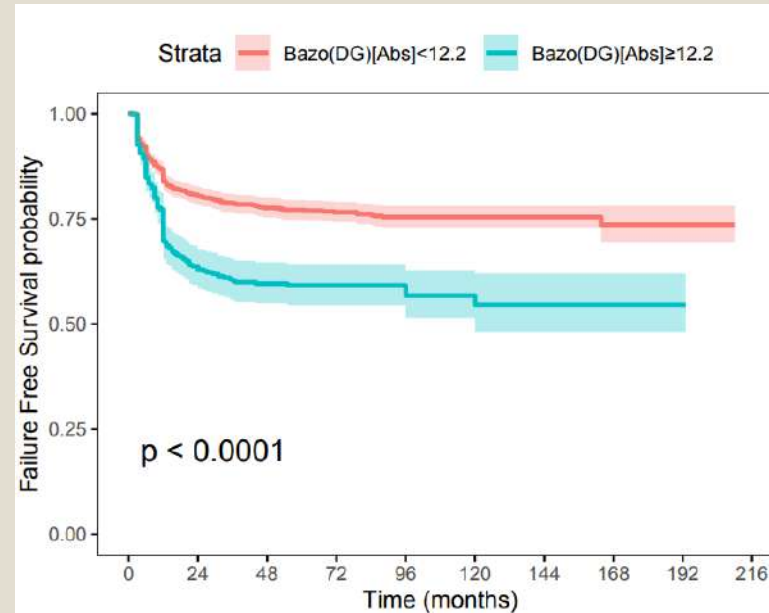
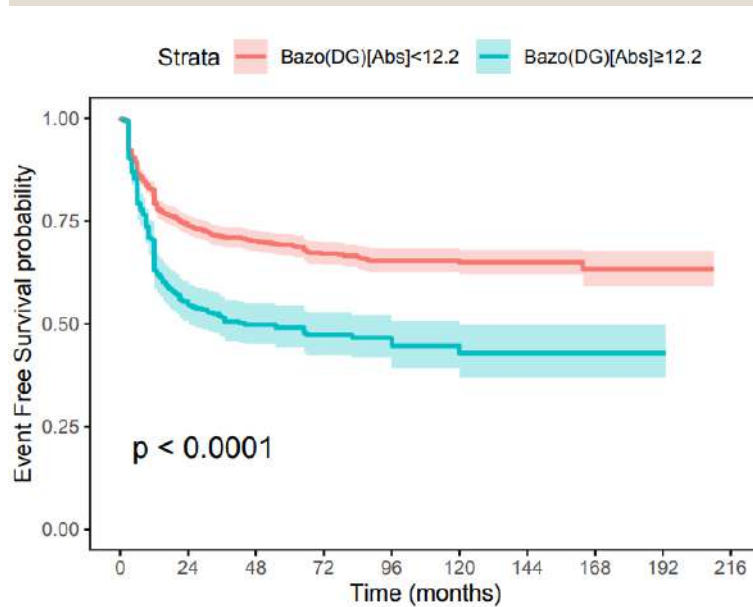


Linear Regression of Basophil Concentration

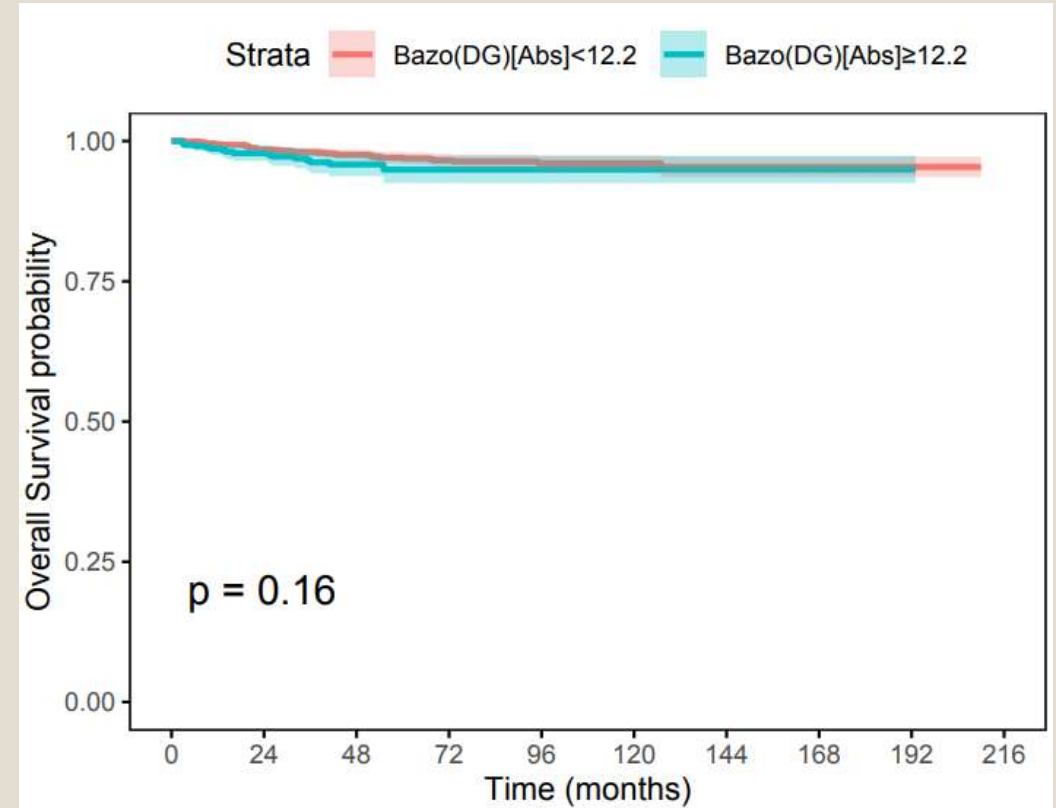
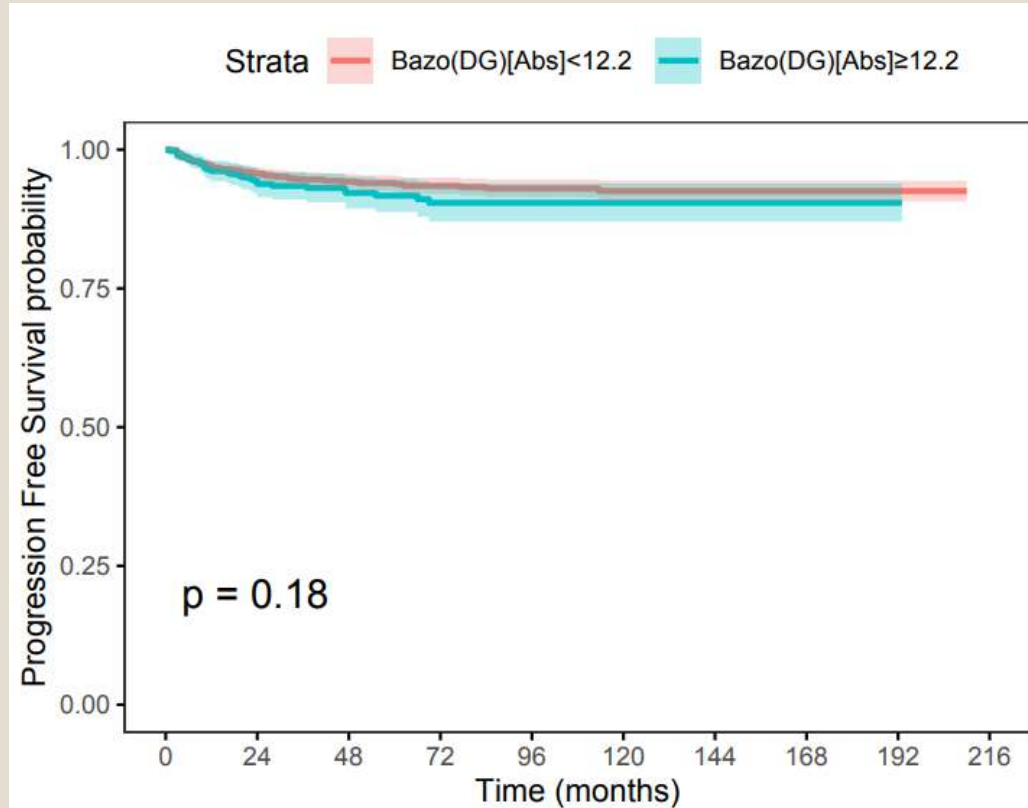




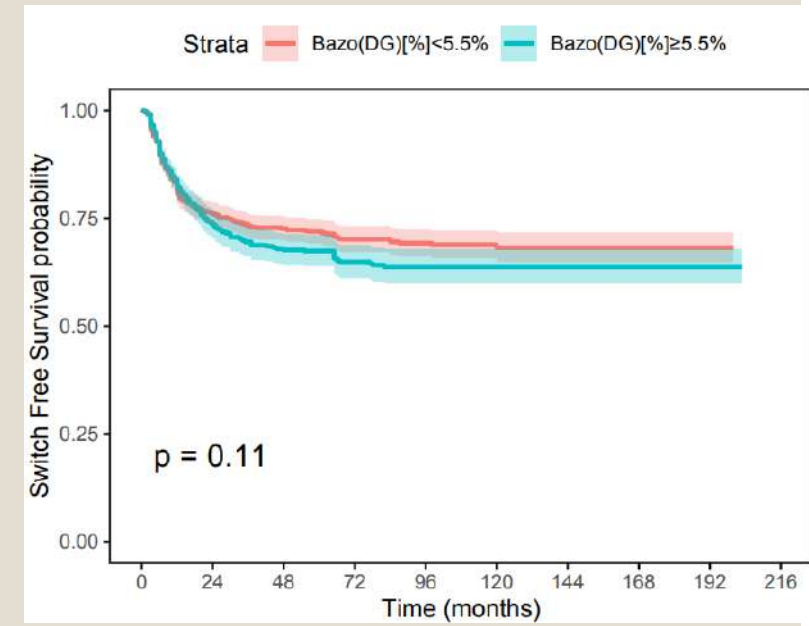
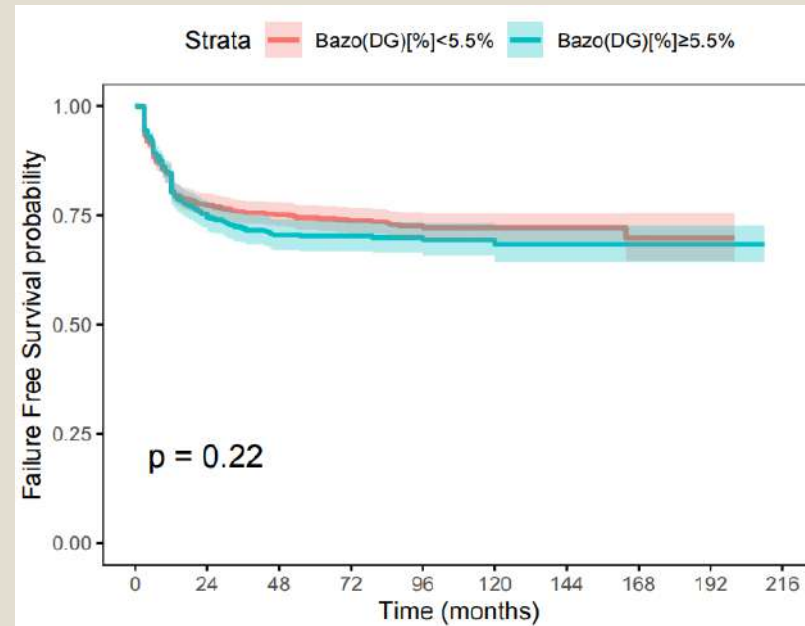
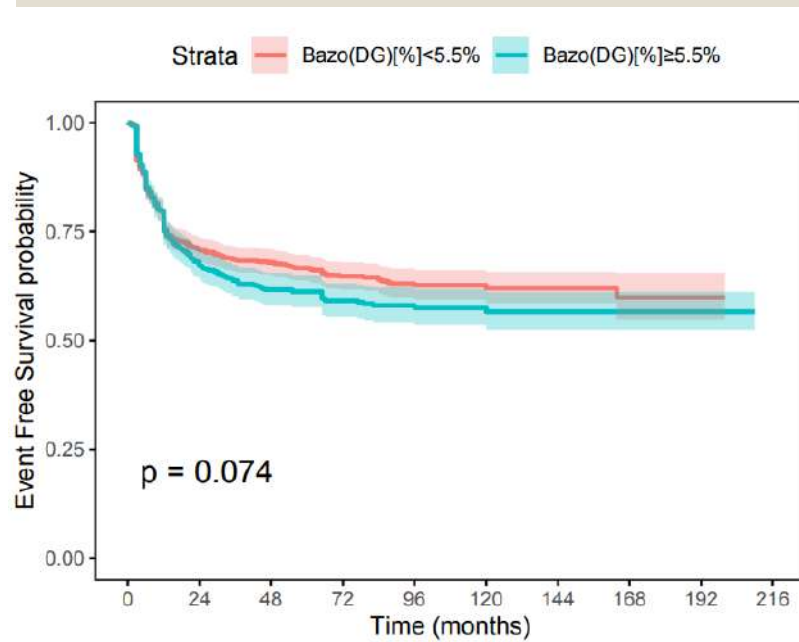
Basophil concentration (1)- EFS, FFS, SFS



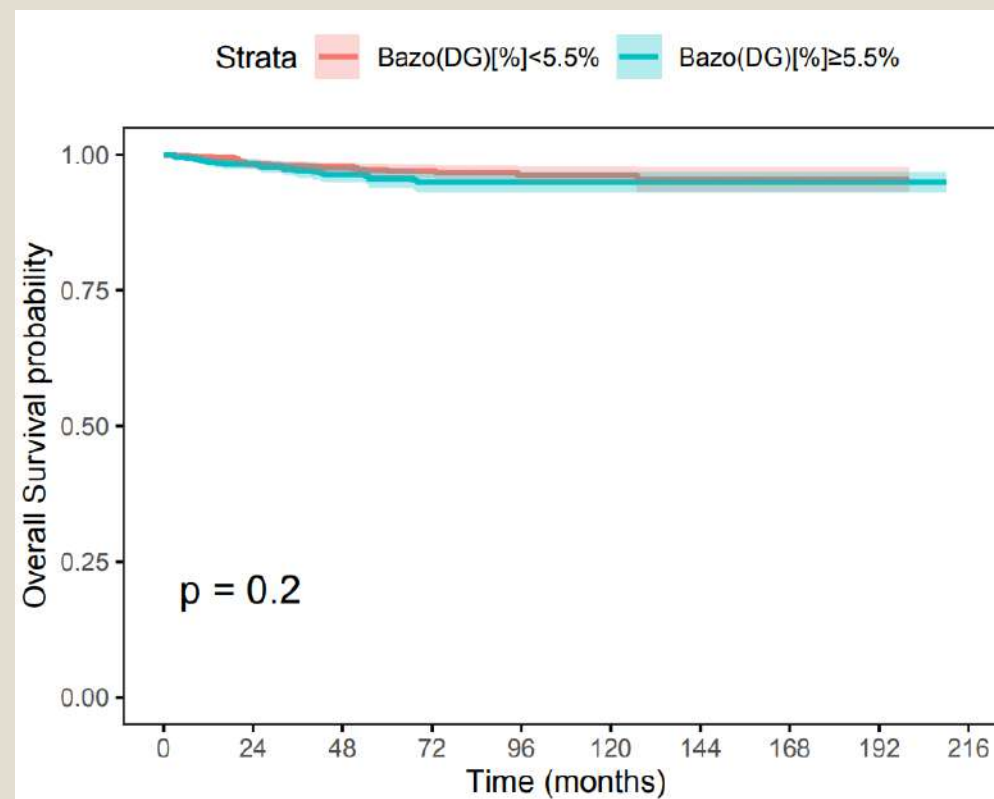
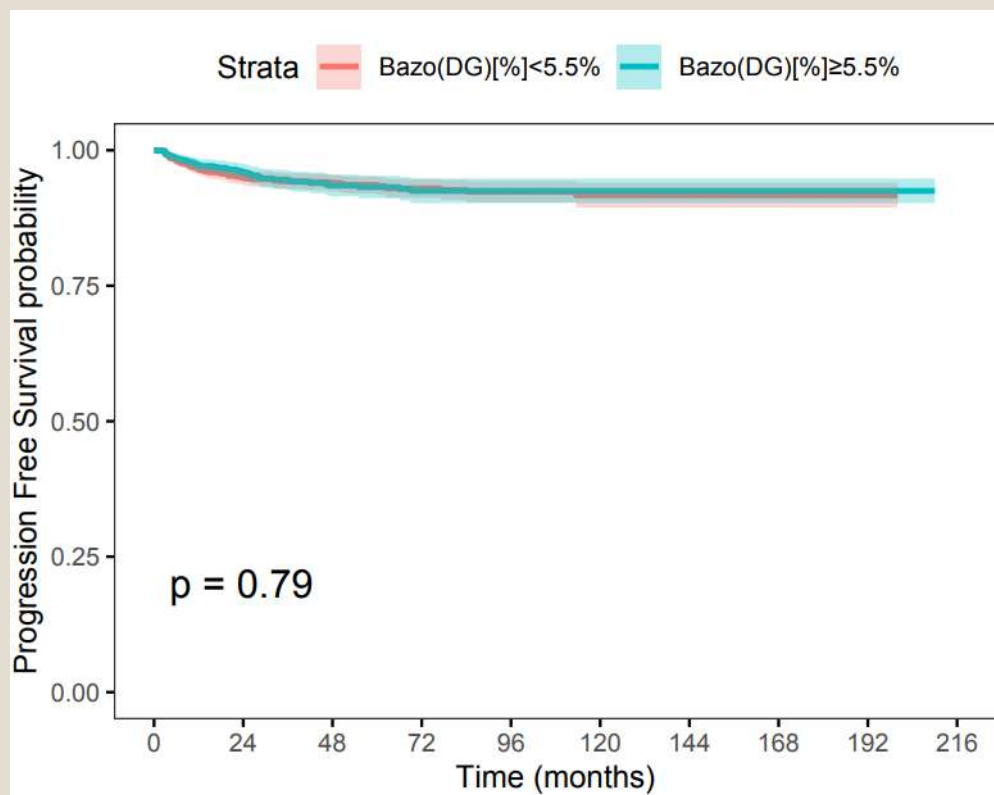
Basophil concentration (2)- PFS, OS



Basophil percentage (1)- EFS, FFS, SFS



Basophil percentage (2)- PFS, OS



CML PROJEKT ABSOLUTNÍ POČET BAZOFILŮ, EOZINOFILŮ, BLASTŮ A STANOVENÍ DIAGNÓZY U PACIENTA BEZ SYMPTOMŮ

Edgar Faber

Výroční členská schůze CELL

Hradec Králové 19. listopadu 2024





CELL - projekt

„Ph negativní myeloproliferace“



CELL – Ph negativní MPN 2024

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database – 35 participujících center

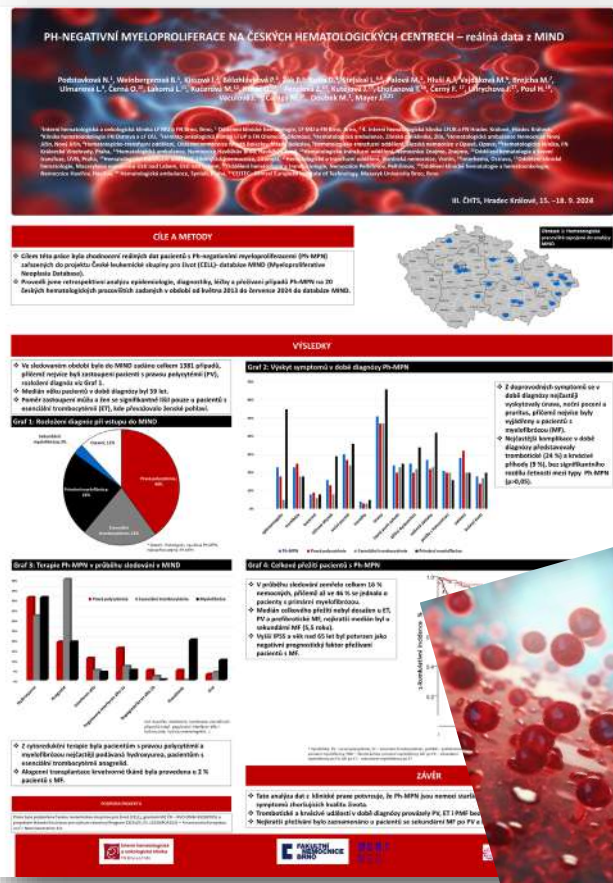
Celkem 1486 případů Ph-MPN v MIND a 83 pacientů v modulu Besremi:



Obrázek 1: Hematologické pracoviště zapojené do analýzy MIND

CELL – Ph negativní MPN 2024

MIND – Myeloproliferative Neoplasia Database – ANALÝZY



Charakteristika a výsledky léčby ropeginterferonem alfa-2B u pacientů s Ph-negativními myeloproliferacemi

Křístavková N.¹, Weinbergerová B.¹, Bělohávková P.², Ulmanová L.³, Černá O.⁴, Stejskal L.^{5,22}, Brejcha M.
Fenclová Z.⁶, Křisová J.⁹, Černý F.¹⁰, Ullrichová J.¹⁰, Vaculová J.¹¹, Čaniga M.¹², Buffa D.¹³, Lakomá L.¹⁴, L.
T.¹⁵, Hlužík A.¹⁶, Doušek M.¹, Mayer J.^{1,17}

[illegible]

**III. ČESKÝ
HEMATOLOGICKÝ
ANFYZIOLOGICKÝ
SJEZD**
15.-18. září 2024
Kongresové centrum ALDI
Hradec Králové

15.-18. září 2012
Kongresové centrum ALDIS
Hradec Králové



og

MUNI
MED

Analýza pacientů na RopegINF po předchozí intoleranci pegINF alfa-2a:

MIND – RopeqINF po terapiei peq INF alfa-2a

Celkový počet pacientů, n (%)	37 (100 %)
Důvod zahájení terapie <u>RopeglIFN</u>, n (%)	
* nedostatečný efekt <u>pegIFN</u> alfa-2a	4 (11 %)
* intolerance nebo toxicita <u>pegIFN</u> alfa-2a	33 (89 %)
Nežádoucí účinky v průběhu terapie	14 (17 %)
Ukončení z důvodu toxicity	2 (5 %)

Mastocytóza v roce 2024



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

Michael Doubek
Schůze CELL
19. 11. 2024

- **ECNM registr – celosvětově přes 5000 pacientů**
- **Participace na řadě analýz včetně vlastních projektů**

Received: 7 October 2023 | Revised: 20 March 2024 | Accepted: 25 March 2024
DOI: 10.1111/all.16132

ORIGINAL ARTICLE

Drug Allergy, Insect Sting Allergy, and Anaphylaxis



Prevalence of hypersensitivity reactions in various forms of mastocytosis: A pilot study of 2485 adult patients with mastocytosis collected in the ECNM registry

Marek Niedozytko¹ | Aleksandra Gorska¹ | Knut Brockow² | Patrizia Bonadonna³ | Magdalena Lange⁴ | Hanneke Kluin-Nelemans⁵ | Hanneke Oude-Elberink⁶ | Vito Sabato⁷ | Khalid Shoumariyeh⁸ | Dagmar von Bubnoff⁹ | Sabine Müller¹⁰ | Anja Illerhaus¹¹ | Michael Doubek¹² | Irena Angelova-Fischer¹³ | Olivier Hermine¹⁴ | Michel Arock¹⁵ | Chiara Elena¹⁶ | Luca Malcovati^{16,17} | Akif Selim Yavuz¹⁸ | Tanja Daniela Schug¹⁹ | Anna Belloni Fortina²⁰ | Várkonyi Judit²¹ | Jason Gotlib²² | Jens Panse²³ | Vladan Vucinic²⁴ | Andreas Reiter²⁵ | Juliana Schwaab²⁵ | Massimo Triggiani²⁶ | Mattias Mattsson²⁷ | Christine Breynaert²⁸ | Jan Romantowski¹ | Roberta Zanotti²⁹ | Elisa Olivieri³ | Alexander Zink² | Annick van de Ven⁶ | Alex Stefan³⁰ | Stephane Barete¹⁴ | Francesca Caroppo²⁰ | Cecelia Perkins²² | Vanessa Kennedy²² | Deborah Christen²³ | Mohamad Jawhar^{25,31} | Johannes Luebke²⁵ | Roberta Parente²⁶ | Kerstin Levedahl^{27,32} | Emir Hadzijušufovic^{33,34} | Karin Hartmann³⁵ | Boguslaw Niedozytko^{4,36} | Wolfgang R. Sperr^{33,34} | Peter Valent^{33,34}

Correspondence

Marek Niedozytko, Department of Allergology, Medical University of Gdansk, M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdansk, Poland.
Email: marek.niedozytko@umed.edu.pl

Funding information
Gdańskie Uniwersytet Medyczny; Fonds Wetenschappelijk Onderzoek

Abstract

Background: Hypersensitivity reactions (HR) are common in mastocytosis. However, little is known about triggers and risk factors. The registry of the European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) enables reliable studies in a larger cohort of mastocytosis patients. We assessed prevalence, triggers and risk factors of HR in adults with mastocytosis in the ECNM registry.

Methods: Data were collected in 27 ECNM centers. We analyzed potential triggers (Hymenoptera venoms, food, drug, inhalant and others) and risk factors at diagnosis and during follow-up. The study group consisted of 2485 adults with mastocytosis, 1379 women (55.5%) and 1106 men (44.5%). Median age was 48.2 years (range 18–91 years).

REGULAR ARTICLE



Serum chemistry profiling and prognostication in systemic mastocytosis: a registry-based study of the ECNM and GREM

Johannes Lübke¹ | Alicia Schmid¹ | Deborah Christen^{2,3} | Hanneke N. G. Oude Elberink⁴ | Lambert F. R. Span⁵ | Marek Niedozytko⁶ | Aleksandra Gorska⁶ | Magdalena Lange⁷ | Karoline V. Gleisner^{8,9} | Emir Hadzijušufovic^{10,11} | Alex Stefan¹¹ | Irena Angelova-Fischer¹² | Roberta Zanotti¹³ | Massimiliano Bonifacio¹³ | Patrizia Bonadonna¹⁴ | Khalid Shoumariyeh^{15,16} | Nikolas von Bubnoff^{15,17} | Sabine Müller¹⁸ | Cecelia Perkins¹⁹ | Chiara Elena²⁰ | Luca Malcovati²⁰ | Hans Hagglund²¹ | Mattias Mattsson²¹ | Roberta Parente²² | Judit Varkonyi²³ | Anna Belloni Fortina²⁴ | Francesca Caroppo²⁴ | Knut Brockow²⁵ | Alexander Zink²⁵ | Christine Breynaert²⁶ | Toon Leven²⁶ | Akif Selim Yavuz²⁷ | Michael Doubek²⁸ | Vito Sabato²⁹ | Tanja Schug³⁰ | Karin Hartmann^{31,32} | Massimo Triggiani³² | Jason Gotlib³³ | Olivier Hermine³³ | Michel Arock³⁴ | Hanneke C. Kluin-Nelemans³⁵ | Jens Panse³⁶ | Wolfgang R. Sperr³⁶ | Peter Valent³⁶ | Andreas Reiter³⁶ | Juliana Schwaab³⁶

¹Department of Hematology and Oncology, University Hospital Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ²Department of Oncology, Hematology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany; ³Center for Integrated Oncology, Aachen Bonn Cologne Düsseldorf, Aachen, Germany; ⁴Department of Allergy and ⁵Department of Hematology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁶Department of Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁷Department of Dermatology, Venerology and Allergy, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ⁸Division of Hematology & Hemostaseology, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁹Ludwig Boltzmann Institute for Hematology and Oncology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁰Department/University Clinic for Companion Animals and Horses, Internal Medicine Small Animals, University Clinic for Small Animals, University of Veterinary Medicine, Vienna, Austria; ¹¹University Clinic for Hematology and Oncology and ¹²Department of Dermatology and Venerology, Allergy Center, Kepler University Hospital, Johannes Kepler University, Linz, Austria; ¹³Department of Medicine, Section of Hematology and ¹⁴Allergy Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy; ¹⁵Department of Medicine I, Medical Center University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹⁶German Cancer Consortium (DKTK), partner site Freiburg and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany; ¹⁷Department of Hematology and Oncology, Medical Center, University of Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; ¹⁸Department of Dermatology, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹⁹Stanford Cancer Institute, Stanford University School of Medicine/Stanford Cancer Institute, Stanford, CA; ²⁰Hematology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ²¹Division of Hematology, Department of Medical Sciences/Stanford University, Uppsala, Sweden; ²²Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Salerno, Salerno, Italy; ²³Department of Hematology, Semmelweis University, Budapest, Hungary; ²⁴Department of Medicine, Pediatric Dermatology Unit, University of Padova, Padova, Italy; ²⁵Department of Dermatology and Allergy, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; ²⁶KU Leuven Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Allergy and Clinical Immunology Research Group and MASTel, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ²⁷Department of Hematology, Istanbul Medical School, University of Istanbul, Istanbul, Turkey; ²⁸Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital Brno & Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ²⁹Department of Immunology-Allergy-Rheumatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerpen, Belgium; ³⁰Department of Dermatology and Venerology, University Hospital Graz, Graz, Austria; ³¹Division of Allergy, Department of Dermatology and ³²Department of Biomedicine, University Hospital Basel and University of Basel, Basel, Switzerland; ³³French Reference Center for Mastocytosis, Hospital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Imagine Institute, University Paris Descartes, Paris, France; and ³⁴French Reference Center for Mastocytosis, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, University Paris Sorbonne, Paris, France

Key Points

- Serum chemistry profiling is of diagnostic and prognostic relevance based on easily accessible parameters.
- Serum chemistry markers help to assess and quantify organ damage.

Certain laboratory abnormalities correlate with subvariants of systemic mastocytosis (SM) and are often prognostically relevant. To assess the diagnostic and prognostic value of individual serum chemistry parameters in SM, 2607 patients enrolled within the European Competence Network on Mastocytosis and 575 patients enrolled within the German Registry on Eosinophils and Mast Cells were analyzed. For screening and diagnosis of SM, tryptase was identified as the most specific serum parameter. For differentiation between indolent and advanced SM (AdvSM), the following serum parameters were most relevant: tryptase, alkaline phosphatase, β_2 -microglobulin, lactate dehydrogenase (LDH), albumin, vitamin B12, and C-reactive protein ($P < .001$). With regard to subvariants of AdvSM, an elevated LDH of ≥ 260 U/L was associated with multilineage expansion (leukocytosis, $r = 0.37$, $P < .001$; monocytosis, $r = 0.26$, $P < .001$) and the presence of an associated myeloid neoplasm ($P < .001$), whereas

- **Náš projekt: NGS u systémové mastocytózy**

- **150 vzorků kostních dření + naše vzorky**
 - myeloidní panel
 - exomové sekvenování

Impact of Additional Mutations in ISM and SSM on OS and PFS

(ECNM PR37)

Jana Kotašková, Michael Doubek

Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology
University Hospital Brno
Czechia

Aims of our project (PR37)

Aim 1

Using NGS gene panel to follow the changes in mutational profiles

- Repeatedly tested cohort (30 ISM/SSM)

Indolent systemic mastocytosis (ISM)

- 5% to 10% of cases progress to ASM

Aim 2

Analysis of *KIT* D816V levels in cfDNA

- Evaluation of the *KIT* D816V presence in cfDNA isolated from plasma of patients with SM
- Continuous sample collection



the CzEch leukemia
study group for life

CLL v roce 2024



the **CzEch** leukemia
study group for **life**

Michael Doubek
Plenární zasedání CELL
19. 11. 2024

Aktivity v roce 2023 a 2024

- Aktualizovaná doporučení diagnostiky a léčby CLL 2023
- Centrové léky – vyjádření pro SÚKL, spolupráce s ČHS – IV režim, zanubrutinib
- Ukončené projekty ERIC – other malignancies, COVID-19 a trombózy
- Nové projekty ERIC – CNS postižení u CLL, Richterova transformace, R/R CLL
- Analýza léčby inhibitory BCR a BCL-2 – EHA 2024
- Registr CLLEAR
 - projekt HCL, projekt MRD u CLL

Aktivity v roce 2023 a 2024

- Spolupráce s patientskou organizací Diagnóza leukemie
- Monografie pro pacienty 2024
- Informační letáky k BCRI
- Minoritní klony *TP53* u CLL
- Klonální evoluce a progrese na BCRI a BCL2i



COVID-19 in patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter analysis by the Czech CLL study group

Martin Šimkovič¹ · Peter Turcsányi² · Martin Špaček³ · Jana Mihályová⁴ · Pavlína Ryznerová² · Mária Maco⁵ · Pavel Vodárek¹ · Dominika ěcsiová¹ · Hynek Pouř⁶ · Heidi Móciková⁵ · Jana Zuchnická⁴ · Anna Panovská⁷ · Mohammad Lekaa⁸ · Martina Oršulová⁷ · Adéla Prchlíková⁷ · Lukáš Stejskal⁹ · Stanislava Mašlejová⁷ · Yvona Brychtová⁷ · Lucie Bezděková⁷ · Tomáš Papajík² · Daniel Lysák⁸ · Marek Trněný³ · Lukáš Smolej¹ · Michael Doubek⁷

Received: 11 April 2022 / Accepted: 15 December 2022 / Published online: 27 February 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) have a high risk of poor outcomes related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). This multicenter cohort study evaluated the impact of COVID-19 infection on the population of CLL patients in the Czech Republic. Between March 2020 and May 2021, 341 patients (237 males) with CLL and COVID-19 disease were identified. The median age was 69 years (range 38–91). Out of the 214 (63%) patients with the history of therapy for CLL, 97 (45%) were receiving CLL-directed treatment at diagnosis of COVID-19: 29% Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi), 16% chemoimmunotherapy (CIT), 11% Bcl-2 inhibitor, and 4% phosphoinositide 3-kinase inhibitor. Regarding the severity of COVID-19, 60% pts required admission to the hospital, 21% pts were admitted to the intensive care unit (ICU), and 12% received invasive mechanical ventilation. The overall case fatality rate was 28%. Major comorbidities, age over 72, male gender, CLL treatment in history, CLL-directed treatment at COVID-19 diagnosis were associated with increased risk of death. Of note, concurrent therapy with BTKi compared to CIT was not associated with better outcome of COVID-19.

Received: 18 November 2023 / Revised: 3 March 2024 / Accepted: 3 May 2024
DOI: 10.1007/s00277-023-05147-z

Real-world data on diagnostics, treatment and outcomes of patients with hairy cell leukemia: The HCL-CLLEAR study

Anna Panovská¹ | Pavel Žák² · Tereza Jurková³ | Tomáš Arpáš¹ | Yvona Brychtová¹ | Alžběta Vašíková¹ | Viera Hrabčáková¹ | Adéla Prchlíková¹ | Martina Filipová¹ | Michael Doubek^{1,4}

¹Department of Internal Medicine—Hematology and Oncology, University Hospital and Masaryk University, Brno, Czech Republic

²4th Department of Internal Medicine—Hematology, University Hospital and Charles University Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic

³Institute of Biostatistics and Analyses, Ltd., Brno, Czech Republic

⁴Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Correspondence

Michael Doubek, Department of Internal Medicine—Hematology and Oncology, University Hospital and Masaryk University, Jihlavská 20, 60200 Brno, Czech Republic.
Email: doubek.michael@fnbrno.cz

Pavel Žák, 4th Department of Internal Medicine—Hematology, University Hospital and Charles University Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic.
Email: Zak@fhk.cuni.cz

Funding information

EARTRIS-CZ; National Institute for Cancer Research (Program EXCELS), Grant/Award Number: LX22NPO5102; Czech CLL Study Group

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL) and HCL-like disorders have to be distinguished because of their different biology and treatment response. Thus, we conducted a retrospective study on patients with HCL and hairy cell leukemia variant (HCLv) to assess diagnostic algorithms and treatment outcomes in a real-world setting. We analyzed 225 HCL and 26 HCLv patients with median follow-up of 67.9 months (HCL) and 20.1 months (HCLv). Median age at diagnosis was 56.2 (HCL) and 69.5 years (HCLv), male predominance was observed in both groups (76.0% vs. 73.1%). Diagnostics was mostly based on morphological evidence of hairy cells in the peripheral blood and bone marrow. At diagnosis, *BRAF* V600E mutation was detected in 94.7% of examined HCL patients and in no HCLv patient. Front-line treatment was indicated in 205 (91.1%) HCL and 18 (69.2%) HCLv patients. The majority of HCL patients were administered a cladribine-based regimen (91.2%). Overall response rate (ORR) was higher in cladribine-treated patients compared to those given other treatments (97.7% vs. 81.3%), the same applied with achieving Complete remission (CR) (91.2% vs. 62.5%). HCLv treatment was heterogeneous, but cladribine remained the most frequent option (44.4%) with ORR 81.3% and CR rates 43.8%. Second-line treatment was indicated in 52 HCL and 8 HCLv patients, 25.4% and 44.4% of those treated in first-line. In the whole HCL group, median time to next treatment (TTNT) was not reached and 10-year TTNT was estimated at 74.1%. HCLv patients who underwent first-line treatment had a median TTNT of 56 months. The median overall survival (OS) in HCL patients was not reached compared to HCLv with a median OS of 9.5 years. These data confirm an excellent prognosis for HCL patients treated with cladribine-based therapy. On the contrary, HCLv with its aggressive

Received: 14 May 2024 | Accepted: 29 June 2024

DOI: 10.1002/hem3.70004

LETTER

HemaSphere  EHA

Therapeutic strategies and treatment sequencing in patients with chronic lymphocytic leukemia: An international study of ERIC, the European Research Initiative on CLL

Thomas Chatzikonstantinou^{1,^} | Lydia Scarfò^{2,3,^} | Eva Minga¹ | Georgios Karakatsoulis¹ | Dimitra Chamou¹ | Jana Kotaskova^{4,5} | Gloria Iacoboni⁶ | Christos Demosthenous⁷ | Elisa Albi² | Miguel Alcoceba⁸ | Salem Al-Shemari⁹ | Thérèse Aurrant-Schleinitz¹⁰ | Francesca Bacchiari¹¹ | Sofia Chatzileontiadou¹² | Rosa Collado¹³ | Zadi Davis¹⁴ | Marcos Daniel de Deus Santos¹⁵ | Maria Dimou¹⁶ | Elena Dmitrieva¹⁷ | David Donaldson¹⁸ | Gimena Dos Santos¹⁹ | Barbara Dreta²⁰ | Maria Efstathiopoulou²¹ | Shaimaa El-Ashwah²² | Alicia Enrico²³ | Andrzej Frygier²⁴ | Sara Galimberti²⁵ | Andrea Galizia²⁶ | Eva Gimeno²⁷ | Valerio Guarente²⁸ | Romain Guize²⁹ | Sean Harrop³⁰ | Eleftheria Hatzimichael³¹ | Yair Herishanu³² | José-Ángel Hernández-Rivas³³ | Ozren Jakšić³⁴ | Elżbieta Kalicińska³⁵ | Kamel Laribi³⁶ | Volkan Karakus³⁷ | Arnon P. Kater³⁸ | Bonnie Kho³⁹ | Maria Kislova¹⁷ | Eliana Konstantinou⁴⁰ | Maya Koren-Michowitz^{41,42} | Ioannis Kotsianidis⁴³ | Zuzana Kubova⁴⁴ | Jorge Labrador⁴⁵ | Deepesh Lad⁴⁶ | Luca Laurenti^{47,48} | Thomas Longval⁴⁹ | Alberto Lopez-García⁵⁰ | Juan Marquet⁵¹ | Stanislava Maslejova⁵ | Carlota Mayor-Bastida⁵² | Biljana Mihaljević^{53,54} | Ivana Milosevic⁵⁵ | Fatima Miras⁵⁶ | Riccardo Moia⁵⁷ | Marta Morawska^{58,59} | Uttam K. Nath⁶⁰ | Almudena Navarro-Bailón⁸ | Jacopo Olivieri⁶¹ | Irina Panovska-Stavridis⁶² | Maria Papaioannou¹² | Cheyenne Pierie³⁸ | Anna Puiggros⁶³ | Gianluigi Reda⁶⁴ |

Received: 5 October 2023 | Revised: 21 December 2023 | Accepted: 1 January 2024

DOI: 10.1002/ajh.27218

CORRESPONDENCE



Additional booster doses in patients with chronic lymphocytic leukemia induce humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 similar to natural infection regardless ongoing treatments: A study by ERIC, the European Research Initiative on CLL

To the Editor:

In the past 3 years, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) leading to coronavirus disease 2019 (COVID-19) has threatened the life of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Though declining over time thanks to effective interventions, the case fatality rate and the percentage of patients with CLL experiencing severe infections remained higher than those of the general population.¹ This vulnerability is unsurprising, considering that CLL per se is associated with a characteristic immune dysfunction,² and that CLL-directed therapies may further worsen immune suppression. Factors leading to a higher infectious risk have been also associated with an impaired response to COVID-19 vaccines.^{3,4} To some extent, booster doses increased vaccine immunogenicity in patients with CLL,^{5,6} though the dynamics of cellular responses remain controversial. Indeed, some studies suggested that specific T cells may be generated and be functional independently of seroconversion and anti-CLL therapies,⁷⁻⁹ while others indicated a certain degree of impaired T-cell immunity,¹⁰ mostly seen in patients on active CLL-directed treatment.¹¹ Besides, the potential differences from the response to natural infection by SARS-CoV-2 remain to be thoroughly assessed.

significantly higher rate of seroconversion (55%; 10/18) compared to the others (Table 1A). Antibody concentrations showed a similar trend; patients in remission presented the highest median antibody titer (585 U/mL), while those on therapy with single-agent BTKi the lowest (22.6 U/mL, $p < .01$) (Table 1A). Among numerically major subgroups, we identified by univariate analysis patient characteristics associated with seroconversion rate. In patients in watch and wait, unmutated immunoglobulin heavy variable genes (u-IgHV) associated with a lower, while deletion(13q) with a higher seroconversion rate. Deletion(17q) had a negative impact on seroconversion in patients on single-agent BTKi. In both subgroups, serum immunoglobulin deficiency (IgG<6g/dL) paralleled with low seroconversion rate (Table S3).

Then, we analyzed humoral responses in 268 patients after the first booster dose of vaccine (Figure S1 and Table S2). Although the rate of patients showing humoral memory increased compared to the post-2 dose assessment, only 47% (52/112) of single-agent BTKi, 27% (3/11) of BTKi plus venetoclax treated patients, and 32% (6/19) of patients exposed to anti-CD20 exhibited antibody responses, mostly with a low median antibody titer (Table 1A). At variance, patients in remission or in watch and wait were positive in 100% (22/22) and 85% (73/86) of cases, respectively, with a median anti-

ARTICLE OPEN

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Stromal cells engineered to express T cell factors induce robust CLL cell proliferation in vitro and in PDX co-transplantations allowing the identification of RAF inhibitors as anti-proliferative drugs

Eva Hoferkova^{1,2,3}, Vaclav Seda^{1,2}, Sona Kadakova¹, Jan Verner², Tomas Loj³, Kvetoslava Matulova⁴, Hana Skuhrova Francova², Eva Ondrouskova^{1,2}, Daniel Filip^{1,2}, Nicolas Blavet^{1,2}, Miroslav Boudny^{1,2}, Gabriela Mladonickova Pavlasova¹, Josef Vecera¹, Laura Ondrisova^{1,2}, Petra Pavelkova¹, Krystof Hlavac^{1,2}, Lenka Kostalova^{1,2}, Androniki Michaelou^{1,3}, Sarka Pospisilova^{1,2}, Jana Dorazilova², Vaclav Chochola^{1,2}, Josef Jaros⁴, Michael Doubek^{1,2}, Marie Jarosova², Ales Hampel⁴, Lucy Vojtova^{1,2}, Leos Kren⁴, Jiri Mayer^{1,2} and Marek Mraz^{1,2,3,4}

© The Author(s) 2024

Several in vitro models have been developed to mimic chronic lymphocytic leukemia (CLL) proliferation in immune niches; however, they typically do not induce robust proliferation. We prepared a novel model based on mimicking T-cell signals in vitro and in patient-derived xenografts (PDXs). Six supportive cell lines were prepared by engineering H5S stromal cells with stable expression of human CD40L, IL4, IL21, and their combinations. Co-culture with H5S expressing CD40L and IL4 in combination led to mild CLL cell proliferation (median 7% at day 7), while the H5S expressing CD40L, IL4, and IL21 led to unprecedented proliferation rate (median 44%). The co-cultures mimicked the gene expression fingerprint of lymph node CLL cells (MYC, NFkB, and E2F signatures) and revealed novel vulnerabilities in CLL-T-cell-induced proliferation. Drug testing in co-cultures revealed for the first time that pan-RAF inhibitors fully block CLL proliferation. The co-culture model can be downscaled to five microliter volume for large drug screening purposes or upscaled to CLL PDXs by H5S-CD40L-IL4 ± IL21 co-transplantation. Co-transplanting NSG mice with purified CLL cells and H5S-CD40L-IL4 or H5S-CD40L-IL4-IL21 cells on collagen-based scaffold led to 47% or 82% engraftment efficacy, respectively, with ~20% of PDXs being clonally related to CLL, potentially overcoming the need to co-transplant autologous T-cells in PDXs.

Leukemia (2024) 38:1699–1711; <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02284-w>

Unveiling the dynamics and molecular landscape of a rare chronic lymphocytic leukemia subpopulation driving refractoriness: insights from single-cell RNA sequencing

Terezia Kurucova^{1,2}, Kamila Reblova^{1,3}, Pavlina Janovska², Jakub Pawel Porc^{1,4}, Veronika Navrkalova^{1,3,4}, Sarka Pavlova^{1,3,4}, Jitka Malcikova^{1,3,4}, Karla Plevova^{1,3,4}, Boris Tichy^{1,4}, Michael Doubek^{1,3,4}, Vitezslav Bryja², Jana Kotaskova^{1,3,4} and Sarka Pospisilova^{1,3,4}

¹ Central European Institute of Technology, Center of Molecular Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

² Department of Experimental Biology, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic

³ Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

⁴ Institute of Medical Genetics and Genomics, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Czech Republic

Keywords

CLL; clonal evolution; rare subpopulation; refractoriness; single-cell RNA sequencing

Correspondence

S. Pospisilova, Central European Institute of Technology, Center of Molecular Medicine, Masaryk University, Kamenice 5, Brno 625 00, Czech Republic
E-mail: sarka.pospisilova@ceitec.muni.cz
J. Kotaskova, Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Jihlavská 20, Brno 625 00, Czech Republic
E-mail: kotaskova.jana@fnbrno.cz

(Received 14 December 2023; revised 28 March 2024; accepted 3 May 2024; available online 21 May 2024)

doi:10.1002/1878-0261.13693

Early identification of resistant cancer cells is currently a major challenge, as their expansion leads to refractoriness. To capture the dynamics of these cells, we made a comprehensive analysis of disease progression and treatment response in a chronic lymphocytic leukemia (CLL) patient using a combination of single-cell and bulk genomic methods. At diagnosis, the patient presented with unfavorable genetic markers, including notch receptor 1 (*NOTCH1*) mutation and loss(11q). The initial and subsequent treatment lines did not lead to a durable response and the patient developed refractory disease. Refractory CLL cells featured substantial dysregulation in B-cell phenotypic markers such as human leukocyte antigen (HLA) genes, immunoglobulin (IG) genes, CD19 molecule (*CD19*), membrane spanning 4-domains A1 (*MS4A1*; previously known as CD20), CD79a molecule (*CD79A*) and paired box 5 (*PAX5*), indicating B-cell de-differentiation and disease transformation. We described the clonal evolution and characterized in detail two cell populations that emerged during the refractory disease phase, differing in the presence of high genomic complexity. In addition, we successfully tracked the cells with high genomic complexity back to the time before treatment, where they formed a rare subpopulation. We have confirmed that single-cell RNA sequencing enables the characterization of refractory cells and the monitoring of their development over time.

RESEARCH ARTICLE



Overall survival of patients with CLL treated with ibrutinib in the first line compared to second-line ibrutinib after chemotherapy/chemoimmunotherapy

Tadeusz Robak^a, Michael Doubek^b, Emmanuelle Ferrant^c, Joris Diels^d, Liva Andersone^e, Sabine Wilbertz^f, Nollaig C. Healy^g, Lynne Neumayr^h, and Suzy van Sanden^d

^aDepartment of Hematology, Medical University of Lodz, Copernicus Memorial Hospital, Lodz, Poland; ^bInternal Medicine – Hematology and Oncology Department, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; ^cDepartment of Hematology, Hôpital Lyon-Sud, Lyon, France; ^dJanssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium; ^eUAB “JOHNSON & JOHNSON” filiāle Latvija, Rīga, Latvia; ^fJanssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany; ^gJanssen Sciences Ireland UC, Cork, Ireland; ^hPharmacyclics, an AbbVie Company, Sunnyvale, California, USA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the overall survival (OS) of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving either ibrutinib monotherapy as a first-line (1L) treatment or chemotherapy/chemoimmunotherapy-based (CT/CIT) regimens in 1L followed by ibrutinib in the second line (1L CT/CIT-2L ibrutinib) after disease progression by emulating a randomized trial comparing both treatment sequences.

Methods: Patient-level data from the RESONATE-2 trial (NCT01722487) and real-world PHEDRA data-bases were analyzed. Three scenarios were considered using the following data sources: (1) RESONATE-2, (2) combined RESONATE-2/PHEDRA, (3) combined RESONATE-2/PHEDRA for 1L ibrutinib and PHEDRA for 1L CT/CIT-2L ibrutinib. Propensity score-based weights and inverse probability of censoring weighting were used to adjust for baseline (Scenarios 2 and 3) and time-dependent confounding (all scenarios), and to address potential biases. A weighted Cox proportional hazards model was used to estimate the OS hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) for 1L ibrutinib versus 1L CT/CIT-2L ibrutinib.

Results: Results from Scenario 1 showed a significantly lower risk of death with 1L ibrutinib compared with 1L chlorambucil followed by 2L ibrutinib (HR 0.35 [95% CI 0.20–0.62]). Results from Scenarios 2 and 3 demonstrated a reduced risk of death with 1L ibrutinib compared with 1L CT/CIT-2L ibrutinib (HR 0.35 [0.21–0.61] and 0.64 [0.39–1.04], respectively).

Conclusion: The analyses consistently showed a reduced risk of death when ibrutinib was used as a 1L treatment in CLL compared with delaying its use until 2L after CT/CIT regimens, which suggests that initiating ibrutinib in 1L is advantageous for improving survival outcomes.

ARTICLE HISTORY

Received 15 December 2023
Revised 3 June 2024
Accepted 11 June 2024

KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukemia; ibrutinib; treatment sequencing; overall survival; real-world data; trial emulation

Received: 25 July 2023 | Accepted: 25 October 2023

DOI: 10.1111/bjh.19191

ORIGINAL PAPER

Haematological Malignancy - Biology



Integrative NGS testing reveals clonal dynamics of adverse genomic defects contributing to a natural progression in treatment-naïve CLL patients

Veronika Navrkalova^{1,2,3} | Karla Plevova^{1,2,3} | Lenka Radova² | Jakub Porc^{2,3} | Karol Pal² | Jitka Malcikova^{1,2} | Sarka Pavlova^{1,2} | Michael Doubek^{1,2,3} | Anna Panovska¹ | Jana Kotaskova^{1,2,3} | Sarka Pospisilova^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic
²Center of Molecular Medicine, CEITEC – Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic
³Department of Medical Genetics and Genomics, Faculty of Medicine, Masaryk University and University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Correspondence

Sarka Pospisilova, CEITEC – Masaryk University, Kamenice 5, Brno 62500, Czech Republic.
Email: sarka.pospisilova@ceitec.muni.cz

Funding information

Czech Health Research Council, Grant/Award Number: AZV NU20-08-00314 and NV19-03-00091; European Union – Next Generation EU, Grant/Award Number: Programme EXCELES, ID Project No. LX22NP05102; Masaryk University Brno, Czech Republic, Grant/Award Number: MUNIA/1224/2022; Ministry of Health, Czech Republic, Grant/Award Number: FNBr 65269705

Summary

Large-scale next-generation sequencing (NGS) studies revealed extensive genetic heterogeneity, driving a highly variable clinical course of chronic lymphocytic leukaemia (CLL). The evolution of subclonal populations contributes to diverse therapy responses and disease refractoriness. Besides, the dynamics and impact of subpopulations before therapy initiation are not well understood. We examined changes in genomic defects in serial samples of 100 untreated CLL patients, spanning from indolent to aggressive disease. A comprehensive NGS panel LYNX, which provides targeted mutational analysis and genome-wide chromosomal defect assessment, was employed. We observed dynamic changes in the composition and/or proportion of genomic aberrations in most patients (62%). Clonal evolution of gene variants prevailed over the chromosomal alterations. Unsupervised clustering based on aberration dynamics revealed four groups of patients with different clinical behaviour. An adverse cluster was associated with fast progression and early therapy need, characterized by the expansion of *TP53* defects, *ATM* mutations, and 18p– alongside dynamic *SF3B1* mutations. Our results show that clonal evolution is active even without therapy pressure and that repeated genetic testing can be clinically relevant during long-term patient monitoring. Moreover, integrative NGS testing contributes to the consolidated evaluation of results and accurate assessment of individual patient prognosis.

KEYWORDS

chronic lymphocytic leukaemia, clonal evolution, genomic aberration, integrative NGS testing, prognosis

Aktivity v roce 2024

Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY

Thomas Chatzikonstantinou,¹ Lydie Scarfó,² Georgios Karakotiou,³ Eva Mirga,⁴ Dimitra Chami,⁵ Gloria Jacobsen,⁶ Jana Kateskova,⁷ Christos Diamantopoulos,⁸ Lukas Smolý,⁹ Stephen Mulligan,¹⁰ Miguel Alacoba,¹¹ Salem Al Shamsi,¹² Thérèse Aurran Schlienz,¹³ Flaviusca Buzban,¹⁴ Mar Bellido,¹⁵ Fontanet Bjoj,¹⁶ Anne Calleja,¹⁷ Argelès Medina,¹⁸ Niekheer Al Khan,¹⁹ Ramona Cesson,²⁰ Sofia Chatzikontiadou,²¹ Rami Colaco,²² Arny Christian,²³ Zade Davis,²⁴ Maria Dimou,²⁵ David Donaldson,²⁶ Géraldine Desrosiers,²⁷ Barbara Dretz,²⁸ Marie Efsthropoulou,²⁹ Shama El-Ashwah,³⁰ Alicia Enríquez,³¹ Alberto Friesa,³² Sara Galimberti,³³ Andrea Galizia,³⁴ Rocio Garcia-Sena,³⁵ Eva Gimeno,³⁶ Isabel González-González,³⁷ Marina,³⁸ Alessandro Guzzetti,³⁹ Valérie Guenette,⁴⁰ Romain Gueze,⁴¹ Ajay Gogia,⁴² Rita Gupta,⁴³ Sean Harrop,⁴⁴ Effthene Hatzinikolaou,⁴⁵ Yali Hengstler,⁴⁶ José-Angel Hernández-Rivas,⁴⁷ Luca Inchiappi,⁴⁸ Omer Jakic,⁴⁹ Susanne Janssen,⁵⁰ Elzbieta Kalachova,⁵¹ Karol Lall,⁵² Volkan Karakas,⁵³ Arman P. Kater,⁵⁴ Bonnie Klu,⁵⁵ Maria Kova,⁵⁶ Dora Koutantou,⁵⁷ Anja Kovač-Belkova,⁵⁸ Jovana Kostovik,⁵⁹ Robert J. Kohn,⁶⁰ Jorge Labrada,⁶¹ Deepesh Lal,⁶² Most-Daniel Leen,⁶³ Anja Lay,⁶⁴ Thomas Lange,⁶⁵ Alberto Lopez-Garcia,⁶⁶ Juan Marquez,⁶⁷ Lucia Martin-Rodriguez,⁶⁸ Mar Maynadé,⁶⁹ Garudima Mardiana,⁷⁰ Carola Mayor-Bartola,⁷¹ Biljana Mihajlovic,⁷² Ivana Milosevic,⁷³ Fatima Mira,⁷⁴ Riccardo Moia,⁷⁵ Maria Mouskaki,⁷⁶ Roberto Muri,⁷⁷ Utami Karna Nuth,⁷⁸ Aleksandra Naseri-Baldin,⁷⁹ Ariac C. Oliveira,⁸⁰ Jacopo Oliveri,⁸¹ David Oles,⁸² Alina Parasola-Stavitski,⁸³ Maria Papadimitriou,⁸⁴ Tamas Papay,⁸⁵ Tamas Kubova,⁸⁶ Puayent Phumthubha,⁸⁷ Chayenne Plaris,⁸⁸ Anna Paganis,⁸⁹ Lato Rani,⁹⁰ Gerlugu Bala,⁹¹ Gan Mazza Hagan,⁹² Kosa Richter,⁹³ Marous Daniel de Deus Santos,⁹⁴ Metto Schipani,⁹⁵ Annet Schwilke,⁹⁶ Yandong Shen,⁹⁷ Maite Simón,⁹⁸ Svetlana Smirnova,⁹⁹ Dina Samah Abdelrahman Soliman,¹⁰⁰ Martin Spiek,¹⁰¹ Tamas Tadmor,¹⁰² Kristine Tomic,¹⁰³ Eric Tie,¹⁰⁴ Theodoros Vassilakopoulos,¹⁰⁵ Andra Visentin,¹⁰⁶ Camilla Vitale,¹⁰⁷ Julia van Tieskem,¹⁰⁸ George Vlachialis,¹⁰⁹ Vojin Vukovic,¹¹⁰ Kerata Walewska,¹¹¹ Ewa Wasik Szczepanski,¹¹² Zhenyu Xu,¹¹³ Muni Yagi,¹¹⁴ Lucio Yohar,¹¹⁵ Mohamed Yassin,¹¹⁶ Jano Zuchnicka,¹¹⁷ Marie Angelopoulos,¹¹⁸ Dario Antic,¹¹⁹ Bella Bidman,¹²⁰ Mark Catherwood,¹²¹ Rainer Claus,¹²² Marta Cassia,¹²³ Antonio Luna,¹²⁴ Raith Demian,¹²⁵ Blance Espar,¹²⁶ Gianluca Gaidano,¹²⁷ Olja B. Kalashnikova,¹²⁸ Luca Leuvert,¹²⁹ Eugenio Nikitin,¹³⁰ Graziosina A. Pargali,¹³¹ Panagiotis Paragiotis,¹³² Viola Maria Popov,¹³³ Sarka Pospisilova,¹³⁴ Paolo Sportoletti,¹³⁵ Nili Stornajanni,¹³⁶ Constanze Tam,¹³⁷ Livis Trebin,¹³⁸ Anastasia Chatzikontiadou,¹³⁹ Flaviusca Buzban,¹⁴⁰ Michael Doube,¹⁴¹ Paolo Gini,¹⁴² and Kostas Stamatopoulos¹⁴³

¹Institute of Applied Biosciences, Centre for Research and Technology Hellas, Thessaloniki, Greece

²Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

³Department of Mathematics, University of Ioannina, Ioannina, Greece

⁴Department of Haematology, University Hospital Vall d'Hebron, Autonomous University, Barcelona, Spain

⁵Central European Institute of Technology (CEITEC), Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁶Department of Internal Medicine - Hematology and Oncology, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁷Hematology Department and HCT Unit, G. Papanicolaou Hospital, Thessaloniki, Greece

⁸4th Department of Internal Medicine-Hematology, University Hospital and Faculty of Medicine, Hradec Králové, Czech Republic

⁹Royal North Shore Hospital, Sydney, NSW, Australia

¹⁰Department of Haematology, University Hospital of Salamanca (HUS-IBSAL), CIBERONC (CIB16/12/0023) and Cancer Research Centre (CIC-IBMC, USAL-CSG), Salamanca, Spain

¹¹Faculty of Medicine, Department of Medicine, Kuwait University, Kuwait City, Kuwait

¹²Department of Hemato-Oncology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France

¹³Division of Hematology, University of Siena, Siena, Italy

¹⁴Hematology Department, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

¹⁵Institut Bergonié, Bordeaux, France

¹⁶Hospital Costa del Sol, Málaga, Spain

¹⁷Department of Hematology and Stem Cell Transplant, Armed Forces Bone Marrow Transplant Center/National Institute of Blood and Marrow Transplant, Rawalpindi, Pakistan

¹⁸Hematology Unit, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan, Italy

¹⁹Hematology Unit, 1st Dept of Internal Medicine, AUTH, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

²⁰Servicio de Hematología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Fundación de Investigación Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain

²¹Department of Haematology, Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, United Kingdom

¹⁴³Corresponding author: Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 58, Milan 20132, Italy

E-mail address: glio.pospisilova@hsr.it (P. Chai).

¹⁴⁴Equally contributed as first authors.

¹⁴⁵Equally contributed as senior authors.

Leukemia

www.nature.com/leu

REVIEW ARTICLE

OPEN

Check for updates

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

ERIC recommendations for *TP53* mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—2024 update

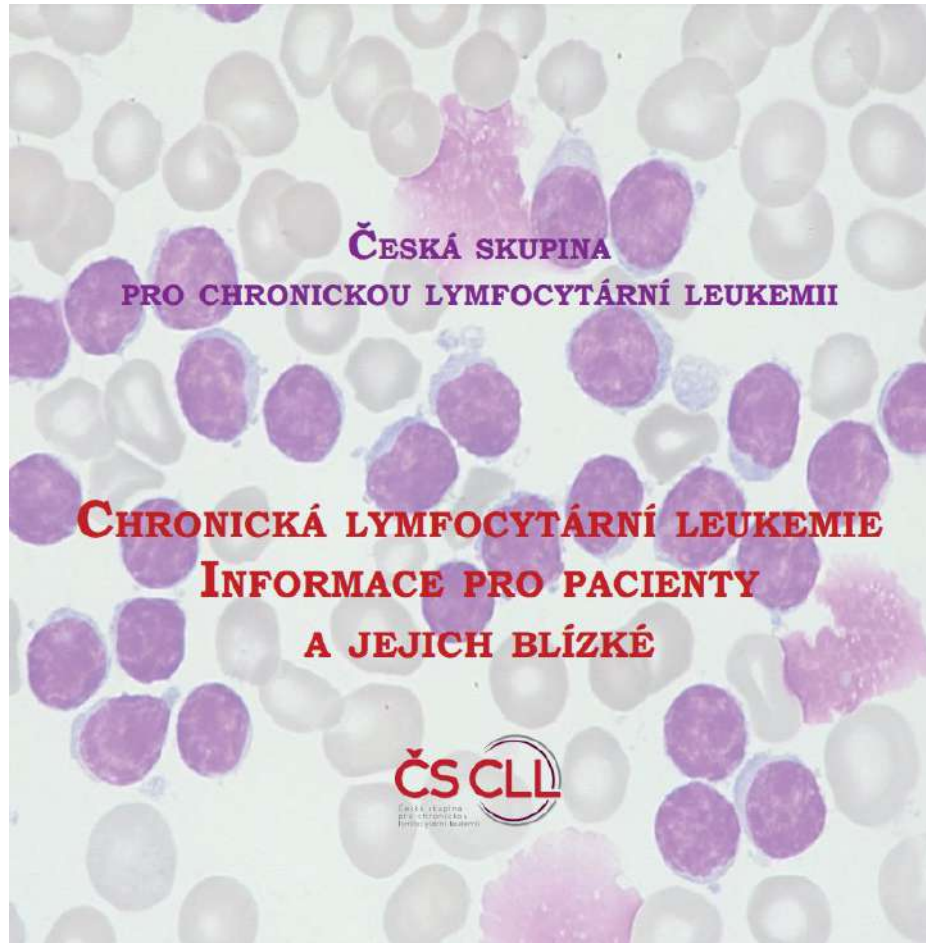
Jitka Malcikova^{1,2,18}, Sarka Pavlova^{1,2,18}, Panagiotis Balliakas³, Thomas Chatzikonstantinou⁴, Eugen Tausch⁵, Mark Catherwood⁶, Davide Rossi⁷, Thierry Soussi^{8,9}, Boris Tichy², Arnon P. Kater⁹, Carsten U. Niemann¹⁰, Frederic Davi^{11,12}, Gianluca Gaidano¹³, Stephan Stilgenbauer^{14,15}, Richard Rosenquist^{14,15}, Kostas Stamatopoulos¹⁶, Paolo Ghia^{16,17,19,20} and Sarka Pospisilova^{1,2,19,20}

© The Author(s) 2024

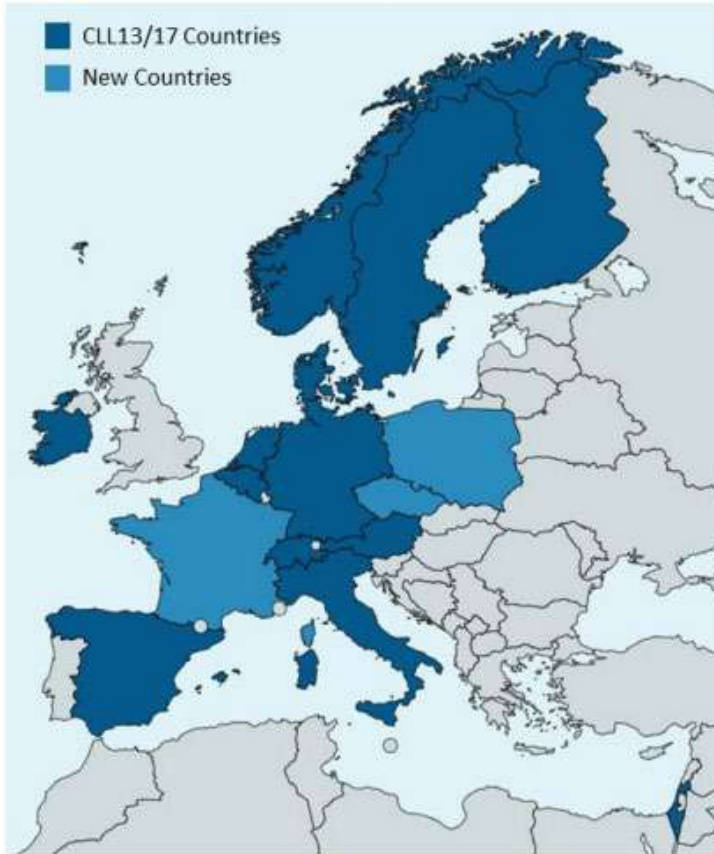
In chronic lymphocytic leukemia (CLL), analysis of *TP53* aberrations (deletion and/or mutation) is a crucial part of treatment decision-making algorithms. Technological and treatment advances have resulted in the need for an update of the last recommendations for *TP53* analysis in CLL, published by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in 2018. Based on the current knowledge of the relevance of low-burden *TP53*-mutated clones, a specific variant allele frequency (VAF) cut-off for reporting *TP53* mutations is no longer recommended, but instead, the need for thorough method validation by the reporting laboratory is emphasized. The result of *TP53* analyses should always be interpreted within the context of available laboratory and clinical information, treatment indication, and therapeutic options. Methodological aspects of introducing next-generation sequencing (NGS) in routine practice are discussed with a focus on reliable detection of low-burden clones. Furthermore, potential interpretation challenges are presented, and a simplified algorithm for the classification of *TP53* variants in CLL is provided, representing a consensus based on previously published guidelines. Finally, the reporting requirements are highlighted, including a template for clinical reports of *TP53* aberrations. These recommendations are intended to assist diagnosticians in the correct assessment of *TP53* mutation status, but also physicians in the appropriate understanding of the lab reports, thus decreasing the risk of misinterpretation and incorrect management of patients in routine practice whilst also leading to improved stratification of patients with CLL in clinical trials.

Leukemia (2024) 38:1455–1468; <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02267-x>

Aktivity v roce 2024



Aktivity v roce 2024



- **Austria** P. Staber, Vienna
- **Belgium** A. Janssens, Leuven
- **Czech Republic** M. Doubek, Brno
- **Denmark** C. da Cunha-Bang, Copenhagen
- **Finland** V. Lindström, Helsinki
- **France** A. Quinquenel, Reims and R. Guieze, Clermont-Ferrand
- **Germany** P. Cramer, Cologne
- **Ireland** P. Thornton, Dublin
- **Israel** T. Tadmor, Haifa
- **Italy** P. Ghia, Milan
- **Netherlands** A. Kater, Amsterdam
- **Norway** E. Feyzi, Trondheim
- **Poland** K. Jamroziak, Warsaw
- **Spain** F. Bosch, Barcelona
- **Sweden** M. Mattsson, Uppsala
- **Switzerland** M. Gregor, Lucerne

Aktivität v roce 2024

INTRODUCTION CLL18

**Treatment naive,
all comer CLL/SLL**
(irrespective of fitness,
comorbidity and risk
factors)



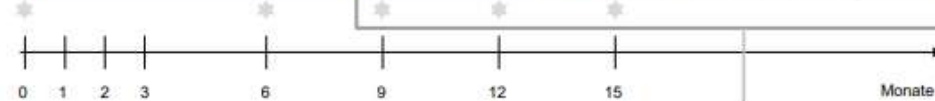
Arm A Venetoclax/Obinutuzumab fixed duration,
approx. 12 months



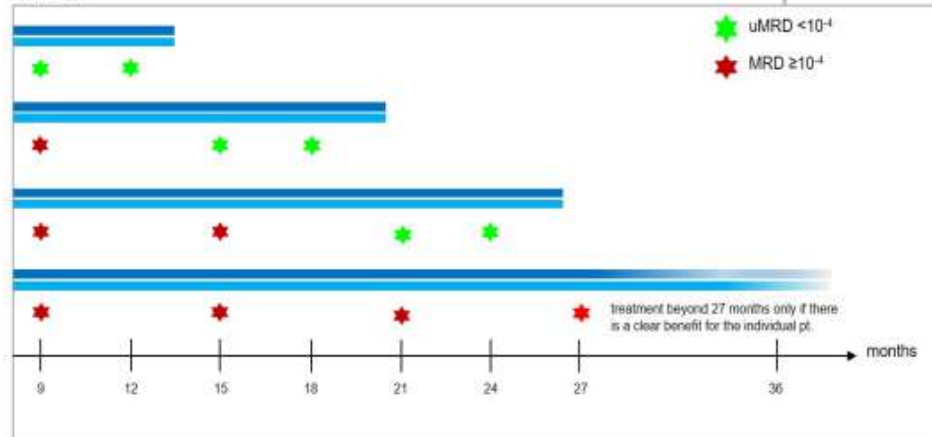
Arm B Venetoclax/Pirtobrutinib fixed duration,
approx. 15 months



Arm C Venetoclax/Pirtobrutinib MRD-guided, 15-36
months (depending on MRD response)



Arm C:



Doporučení 2024

Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022

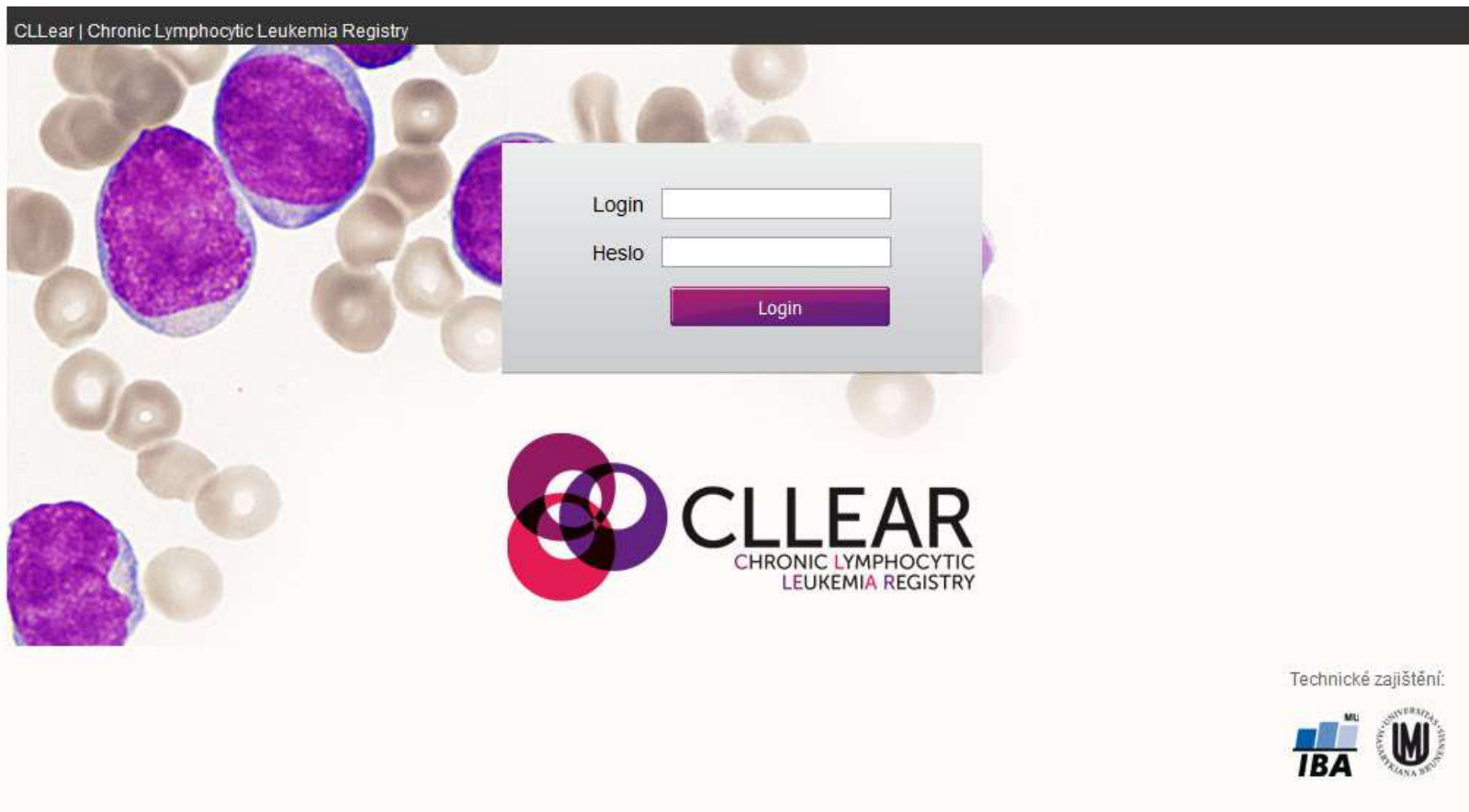
**Doporučení
České hematologické společnosti
České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně**



Editoři: Michael Doubek, Jiří Mayer

Projekt CLLEAR

<http://cllear.registry.cz/>



Projekt CLLEAR

5427 pacientů od roku 2011

Projekt CLLEAR

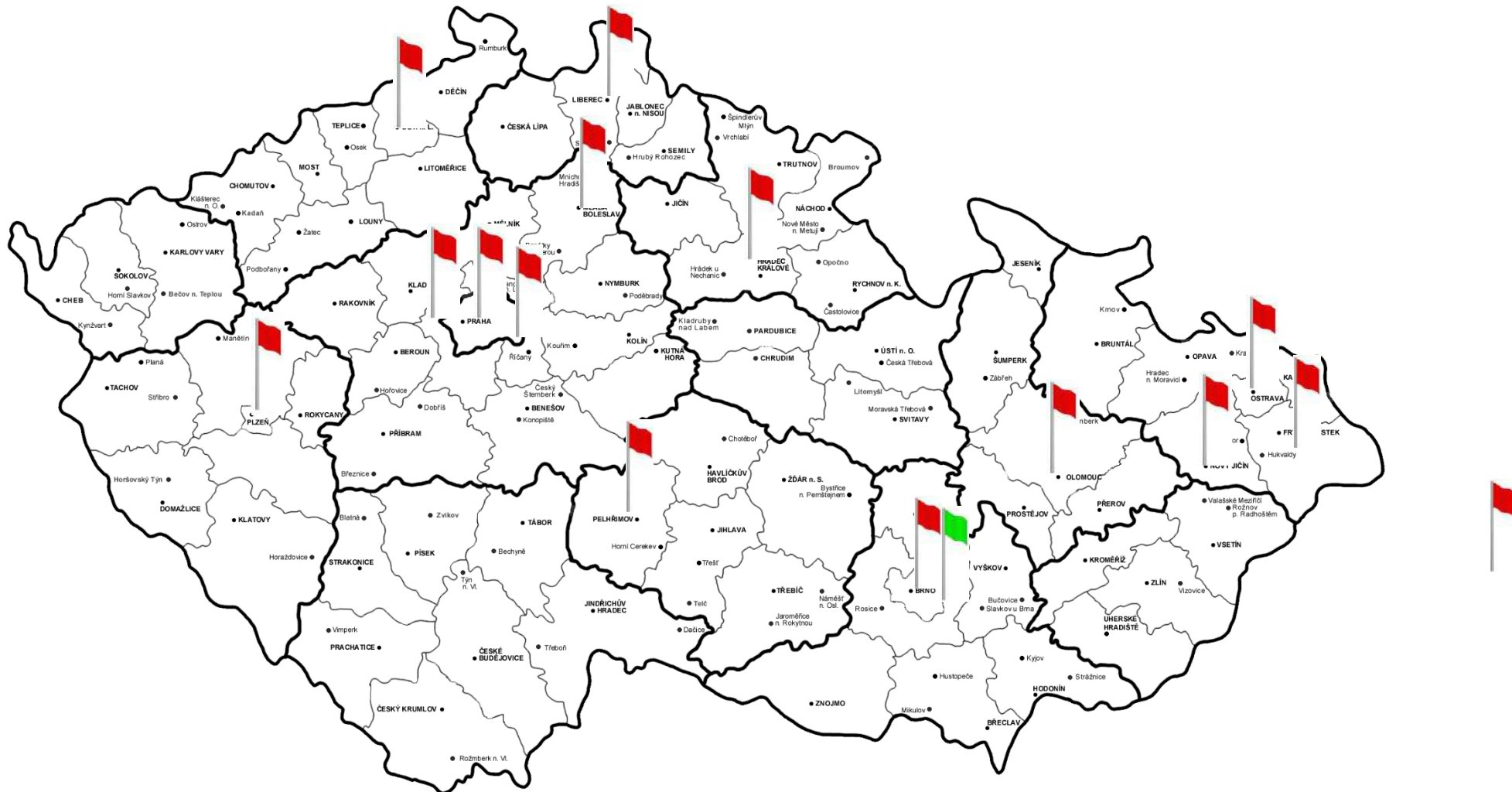
Farmaceutické společnosti
(AstraZeneca, AbbVie, Janssen)

CELL

ČSCLL

HARMONY

Projekt CLLEAR



V roce 2025 CLL v Brně



V roce 2025 CLL v Brně



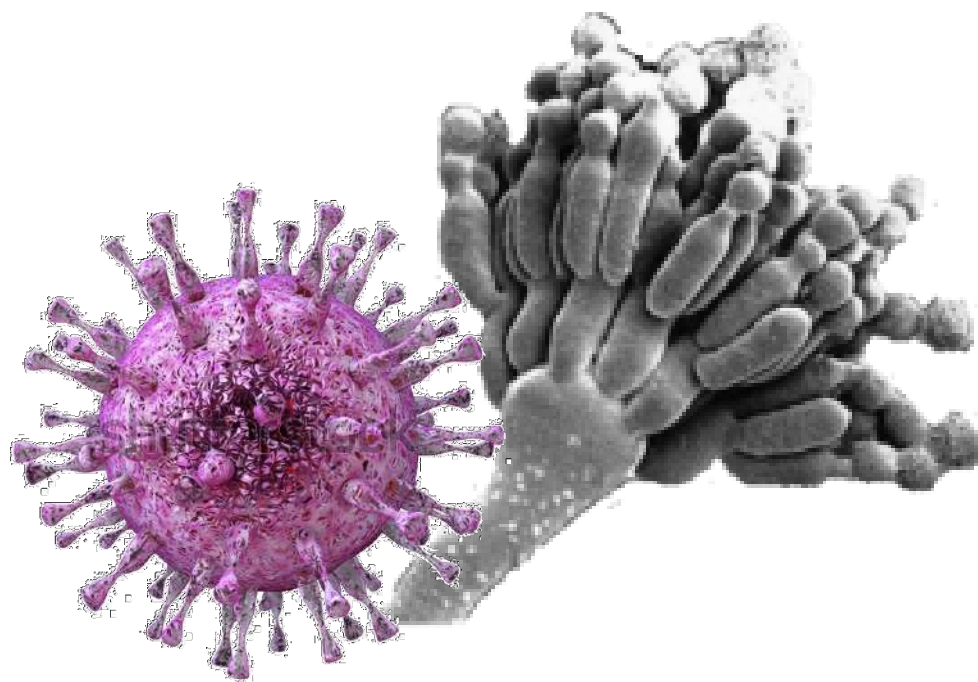
27. a 28. 3. 2025

Děkuji za spolupráci!



CELL - projekt

**„Oportunní infekce u
hematoonkologických
nemocných“**



CELL - Oportunní infekce 2024

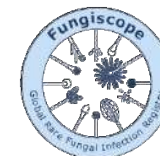
STAV PROJEKTŮ 2024

FIND – Fungal INfection Database

FIND *aspergillus*

FIND *candida*

FIND *rare fungi*



10 aktivně participujících center

FN BRNO IHOK	UHKT PRAHA
FN BRNO KDO	FN OLOMOUC
FNKV PRAHA	FN PLZEŇ
FN MOTOL PRAHA	NOÚ BRATISLAVA
FN OSTRAVA	FN HRADEC KRÁLOVÉ



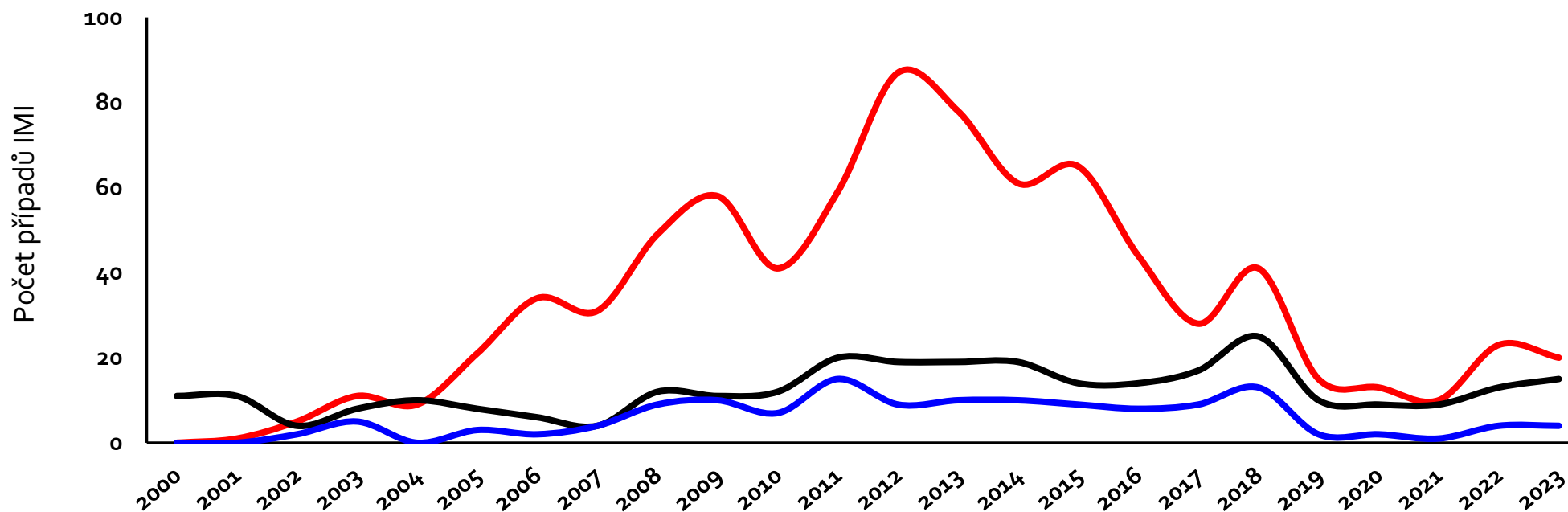
CELL - Oportunní infekce 2024

Přes 1200 případů invazivních mykotických infekcí od roku 2000:

794 invazivních aspergilóz

293 invazivních kandidóz

138 vzácných invazivních mykóz



CELL - Oportunní infekce 2024

Analýzy & Presentace & Publikace

**Změna spektra a prognózy invazivních
mykotických infekcí na hematologických centrech
v letech 2000–2023
– analýza FIND**

Weinbergerová B., Kabut T., Kocmanová I., Lengerová M., Drgoňa Ľ., Čemusová B., Čerňan M.,
Sztokowski T., Řivnáčková V., Haber J., Žiaková B., Zavřelová A., Karas M., Chrenková V.,
Sedláček P., Dušek V., Múdry P., Mallátová N., Navrátil M., Žák P., Mayer J.



III. ČESKÝ HEMATOLOGICKÝ SJEZD



Br J Haematol. 2024 Jul 23; doi: 10.1111/bjh.19670. Online ahead of print.

**Fungal infection frequency in newly diagnosed acute
myeloid leukaemia patients treated with venetoclax
plus azacitidine with or without antifungal
prophylaxis**

Barbora Weinbergerová¹, Jiří Mayer¹, Tomáš Kabut¹, Wolfgang R. Sperr^{2,3}, Jana Števková⁴,
Anna Jonášová⁵, Martin Čerňan⁶, Susanne Herndlhofer², Iveta Oravcová⁷, Jiří Šrámek⁸,
Jan Novák⁹, Radka Štěpánová¹⁰, Tomáš Sztokowski⁶, Luboš Drgoňa⁷, Pavel Žák¹¹,
Peter Valent^{2,3}



Hematol Oncol. 2024 Jan;42(1):e3240. doi: 10.1002/hon.3240. Epub 2023 Dec 4.

**Survival in multiple myeloma and SARS-COV-2
infection through the COVID-19 pandemic: Results
from the EPICOVIDEHA registry**

Leuk Lymphoma. 2024 Feb;65(2):199-208. doi: 10.1080/10428194.2023.2280886. Epub 2024 Jan 24.

**The mortality of COVID-19 in CML patients from
2020 until 2022: results from the EPICOVIDEHA
survey**

Infection. 2024 Jun;52(3):1125-1141. doi: 10.1007/s15010-023-02169-7. Epub 2024 Feb 22.

**Need for ICU and outcome of critically ill patients
with COVID-19 and haematological malignancies:
results from the EPICOVIDEHA survey**

EClinicalMedicine. 2024 Mar 18;71:102553. doi: 10.1016/j.eclim.2024.102553.
eCollection 2024 May.

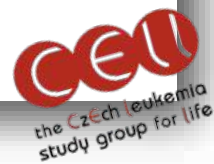
**Decoding the historical tale: COVID-19 impact on
haematological malignancy patients-EPICOVIDEHA
insights from 2020 to 2022**

Haematologica. 2024 Aug 1;109(8):2693-2700. doi: 10.3324/haematol.2023.284678.

**Dexamethasone treatment for COVID-19 is related to
increased mortality in hematologic malignancy
patients: results from the EPICOVIDEHA registry**

**Global Guideline for the Diagnosis and Management of Candidiasis:
An Initiative of the ECMM in Cooperation with ISHAM**

THE LANCET
Infectious Diseases



CELL - Oportunní infekce 2024

AZV grant 2025-2028 – projekt sledování mikrobiomu u AML – podána žádost

A Longitudinal Study of Microbiome Dynamics in Acute Myeloid Leukemia Patients: Impact of Intensive Treatment versus Non-intensive Treatment with Azacitidine plus Venetoclax

Applicant: Barbora Weinbergerova, The Department of Internal Medicine – Hematology and Oncology, University Hospital Brno (IHOK UHB)

A. Background

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal disorder of the hematopoietic stem cells resulting in impaired production of the myeloid blood cell lineage [1]. Standard treatment for fit AML patients in good biological condition is intensive induction chemotherapy followed by consolidation chemotherapy and eventually allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) [1]. In some cases, standard induction chemotherapy can be combined with targeted agents (FLT3 inhibitors, CD33 antibody). Patients intensively treated for AML, including alloHSCT, are at the highest risk of several serious complications due to being immunocompromised, both at the time of AML diagnosis and during treatment [2, 3]. This is because the treatment induces prolonged bone marrow aplasia, and mucous membrane damage to the gastrointestinal tract (GIT) - mucositis and colitis - associated with infectious complications like febrile neutropenia or clinically/microbiologically defined infections, often caused by intestinal microorganisms penetrating through the impaired GIT membrane. In the case of allogeneic transplant patients, another significant complication is represented by GIT graft versus host disease (GvHD) with substantial morbidity and mortality [4]. Altogether, patients undergoing AML intensive treatment are exposed to a combination of multifold and extended chemotherapeutic and antibiotic exposure with the impact of such intensive treatment on the GIT microbiota (a community of microorganisms living in a certain environment).

On the other hand, older and biologically unfit patients with newly diagnosed AML ineligible for intensive treatment are currently treated with a combination of the BCL-2 inhibitor venetoclax and the hypomethylating agent azacitidine (VEN+AZA), which has a good potential to achieve a treatment response and prolonged survival, in addition to in some cases enabling alloHSCT [5]. However, there is increasing debate regarding infection risk, including mycoses, among patients receiving VEN+AZA [6]. Only a few publications have evaluated infection risk in VEN+AZA-treated AML patients, which appears to be lower than intensively treated AML patients [7]. For example in our international multicenter observational study, fungal infections occurred in only 3% of patients with new-diagnosed AML treated with a VEN+AZA combination [8] with a mostly non-severe course of infection and no impact on patient survival. At centres participating in our trial in 2022-2023, a higher rate of severe invasive fungal infections among intensively treated AML patients was recorded despite standard antifungal prophylaxis compared to our group treated with VEN+AZA (9% vs. 0.5%) [8].

In the last decade, several papers have been published evaluating the role of the intestinal microbiome, its composition and diversity, and changes during oncological treatment correlating to the pathophysiology of infectious

CELL - Oportunní infekce 2024

15. CELL Workshop – 03. 04. 2024 Kampus Bohunice Brno



Česká leukemická skupina – pro život, z.s. (CELL) pořádá s odbornou garancí Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a LF MU

15. CELL WORKSHOP & 12. LABORATORNĚ-MYKOLOGICKÝ PRE-WORKSHOP

CELL projektu „Oportunní infekce u hematologických nemocných“

1. Invazivní mykotické infekce v hematologii
2. Infekce u hematologických pacientů na nové cílené léčbě
3. Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných
4. Infekce u pacientů po CAR-T terapii

Odborný garant: prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Místo: Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 5, Brno

pavilon B11, místnost 114 (1. patro)

Datum: Středa 3. 4. 2024 od 9:30

Přihlášky/informace:

Prosíme všechny účastníky, včetně přednášejících o bezplatnou, ale nutnou registraci – email: prochazkova.jirina@fnbrno.cz

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu číslo 16 České lékařské komory. Účastníci semináře obdrží potvrzení o účasti, akce bude ohodnocena kredity ČLK.



(směr Univerzitní kampus)

Mapa, doprava a parkování:

- **MHD** – BUS 40 z autobusového nádraží Zvonarka – zastávka „Univerzitní kampus“ nebo „Nemocnice Bohunice“
- **Tramvaj** č. 8 z Hlavního nádraží – zastávka „Nemocnice Bohunice“
- **AUTO** – z D1 EXIT 190 – Výstaviště, druhá odbočka

Parkování u nákupního centra Campus Square (2 neplacená parkoviště u kruhového objezdu – žluté šipky) nebo **placené** parkoviště u FN Brno (červená šipka)

09:30 Zahájení – Mayer, Žak, Weinbergerová

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE V HEMATOLOGII

9:45 Invazivní aspergillózy a vzácné mykózy – analýza dat FIND

Weinbergerová (IHOK FN Brno)

10:00 Invazivní kandidózy – analýza dat FIND Kocmanová (OKM FN Brno)

10:15 Invazivní mukormykózy u dětí – analýza vlastních dat Sedláček (FN Motol)

10:25 Mukormykóza u nemocné s aGVHD po alogenní transplantaci pro sekundární AML a mnohočetný myelom léčené Teclistamabem a Venetoclaxem Zavřelová (FN Hradec Králové)

10:35 Diskuze

10:50 Přestávka

INFEKCE U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ NA NOVÉ CÍLENÉ LÉČBĚ

11:20 Infekční komplikace u hematologických pacientů léčených cílenou terapií – přehled literatury Dirgoňa (NOÚ Bratislava)

11:35 Mykotické infekce u pacientů s akutní myeloidní leukémií léčených venetoclaxem s azacitidinem – mezinárodní projekt CELL Weinbergerová (FN Brno)

11:50 Závažné infekce u dětí léčených tyrozinkinázními inhibitory – vlastní zkušenosti Dušek (KDO FDN Brno)

12:00 Progredující aspergillóza PND u nemocné s DLBCL po léčbě epcoritamabem Žibřidová (FN Hradec Králové)

12:10 Diskuze

12:25 Oběd

MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEKCE U HEMATOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH

13:10 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných na centrech – zkušenosti center (dotazníky) Kabut (IHOK FN Brno)

13:25 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných – přehled literatury Čemusová (UHK Praha)

13:40 Nová antibiotika v léčbě multirezistentních bakteriálních infekcí u hematologických nemocných Paterová (FN Hradec Králové)

13:55 Cefiderocol (Fetroja®) a první klinické zkušenosti Šrámková (FN Píseň)

14:05 Fosfomycin (Fomicyt®) a první klinické zkušenosti Navrátil (FN Ostrava)

14:15 Diskuze

14:30 Přestávka

INFEKCE U PACIENTŮ PO CAR-T TERAPII

15:00 Antiinfekční profylaxe u pacientů léčených CAR-T terapií – zkušenosti center (dotazníky) Benko (IHOK FN Brno)

15:15 Infekce u pacientů po CAR-T terapii – přehled literatury Vydra (UHK Praha)

15:30 Komplikace moderní imunoterapie u pacientů s NHL a MM Sokolová, Radocha (FN Hradec Králové)

15:45 Technické zkušenosti s výrobou virus specifických T lymfocytů Koutná a kol. (ICRC FNUSA Brno)

16:00 Klinické zkušenosti s léčbou virus specifickými T lymfocyty Kabut (IHOK FN Brno)

16:15 Diskuze

16:30 Zakočení workshopu

CELL - Oportunní infekce 2024

16. CELL Workshop – 15. 05. 2025 v Hradci Králové



Česká leukemická skupina – pro život, z.s. (CELL) pořádá s odbornou garancí Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno a LF MU

15. CELL WORKSHOP & 12. LABORATORNĚ-MYKOLOGICKÝ PRE-WORKSHOP

CELL projektu „O

1. Invazivní mykoti
2. Infekce u hematol
3. Multirezistentní b
4. Infekce u pacient

Odborný gara

Místo: Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 5, Brno

pavilon B11, místnost 114 (1. patro)

Datum: Středa 3. 4. 2024 od 9:30

Přihlášky/informace:

Prosíme všechny účastníky, včetně přednášejících o bezplatnou, ale nutnou registraci – email: prochazkova.jirina@fnbrno.cz

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu číslo 16 České lékařské komory. Účastníci semináře obdrží potvrzení o akce bude ohodnocena ČLK.

doprava a parkování:

1 – BUS 40 z
sového nádraží Zvonarka
vka „Univerzitní kampus“
hemocnice Bohunice“
nvaj č. 8 z Hlavního
[– zastávka „Nemocnice
se“

TO – z D1 EXIT 190 –
ště, druhá odbočka

Parkování u nákupního centra Campus Square (2 neplacená parkoviště u kruhového objezdu – žluté šipky) nebo placené parkoviště u FN Brno (červená šipka)

09:30 Zahájení – Mayer, Žák, Weinbergerová

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEXCE V HEMATOLOGII

9:45 Invazivní aspergillóza a vzácné mykózy – analýza dat FIND

Weinbergerová (IHOK FN Brno)

10:00 Invazivní kandidózy – analýza dat FIND Kocmanová (OKM FN Brno)

10:15 Invazivní mukormykózy u dětí – analýza vlastních dat Sedláček

(FN Motol)

10:25 Mukormykóza u nemocných s aGVHD po alogenní transplantaci pro

sekundární AML a mnohočetný myelom léčené Teclistamabem a

Venetoclaxem Zavřelá (FN Hradec Králové)

10:35 Diskuze

10:50 Přestávka

INFEXCE U HEMATOLOGICKÝCH PACIENTŮ NA NOVE CILENÉ LECBĚ

11:20 Infekční komplikace u hematologických pacientů léčených cílenou

terapií – přehled literatury Drgoňa (NOÚ Bratislava)

11:35 Mykotické infekce u pacientů s akutní myeloidní leukémií

léčených venetoclaxem s azacitidinem – mezinárodní projekt CELL

Weinbergerová (FN Brno)

11:50 Závažné infekce u dětí léčených tyrozinkinázovými inhibitory –

vlastní zkušenosti Dušek (KDO FDN Brno)

12:00 Progredující aspergillóza PND u nemocných s DLBCL po léčbě

epcoritamabem Žibřidová (FN Hradec Králové)

12:10 Diskuze

12:25 Oběd

MULTIREZISTENTNÍ BAKTERIÁLNÍ INFEXCE U HEMATOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH

13:10 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných

na centrech – zkušenosti center (dotazníky) Kabut (IHOK FN Brno)

13:25 Multirezistentní bakteriální infekce u hematologických nemocných

– přehled literatury Čemusová (UHKT Praha)

13:40 Nová antibiotika a léčba multirezistentních bakteriálních infekcí u

hematologických nemocných – zkušenosti center (dotazníky) Křivánek (FN Hradec Králové)

13:55 Ceftiderocol (Fetroja®) a první klinické zkušenosti Šramková (FN

Pižet)

14:10 Zkušenosti s léčbou multirezistentních bakteriálních infekcí u

hematologických nemocných – zkušenosti Navrátil (FN

Ostrava)

14:15 Diskuze

14:30 Přestávka

INFEXCE U PACIENTŮ PO CAR-T TERAPII

15:00 Antinfekční profylaxe u pacientů léčených CAR-T terapií –

zkušenosti center (dotazníky) Benkó (IHOK FN Brno)

15:15 Infekce u pacientů po CAR-T terapii – přehled literatury Vydra

(UHKT Praha)

15:30 Komplikace moderní imunoterapie u pacientů s NHL a MM

Sokolová, Radocha (FN Hradec Králové)

15:45 Technické zkušenosti s výrobou virus specifických T lymfocytů

Koutná a kol. (JCRC FNUSA Brno)

16:00 Klinické zkušenosti s léčbou virus specifickými T lymfocyty Kabut

(IHOK FN Brno)

16:15 Diskuze

16:30 Zakočení workshopu

Optimalizace antibiotické a antimykotické
terapie u nemocných s hematologickou
malignitou

Finanční bilance CELL



Michael Doubek, Jiří Mayer
Jednání CELL, 19. 11. 2024

Příjmy k 30. 10. 2024

- Účetní zůstatek celkem k 30. 10. 2024:
 - 2.198.441,- Kč + 277.803,42 EUR + 139.781,- USD
- Výnosy letos:
 - 1.350.000,- Kč
 - 23.291,- EUR
 - faktury, projekty, sponzoring
- Očekávané příchozí platby:
 - 1.450.000,- Kč faktury vydané

Výdaje k 30. 10. 2024

- Platby letos:
 - 4. 047.099,- Kč
 - Datamanažeři, odměny, IBA, ostatní výdaje
- Náklady, jen infrastruktura
 - 552.452,- Kč FN HK datamanažeři
 - 60.500,- Kč VFN datamanažer
 - 1.015.000,- Kč FN Brno datamanažeři
 - 318.000,- Kč ÚHKT datamanažeři
 - 94.500,- Kč FN Olomouc datamanažerka
 - 610.961,- Kč IBA
 - 924.652,- Kč Odměny
 - 471.034,- Kč Ostatní výdaje

Účetní zůstatek k 30. 10. 2024

2.198.441,- Kč + 277.803,42 EUR + 139.781,- USD

Nové projekty, noví datamanažeři, odměny

vs.

Nutnost redukce nákladů