

Chronická myeloidní leukemie

Chronická myeloidní leukemie (CML) je maligní klonální onemocnění hematopoézy, charakterizováno přítomností specifické získané genetické abnormality – **Philadelphského chromozomu** (Ph-chromozomu), který vzniká translokací t(9;22). Tato translokace způsobí nekontrolované množení krvetvorných buněk myeloidní linie, především se projeví leukocytóza. Představuje asi 15-20 % nově zjištěných leukemií, incidence v ČR je **1,2/100 000 obyvatel** ročně. Medián diagnózy se pohybuje kolem **60-65 let**, u dětí je výskyt vzácný.

Příčiny

CML je způsobena **reciprokou translokací** částí dlouhých ramének mezi chromozomy 9 a 22. Na takto vzniklém Philadelphském chromozomu, se nachází fúzní gen *BCR-ABL1*. Tento gen produkuje patologickou, konstitutivně aktivovanou tyrosinkinázu Bcr-Abl, která je zodpovědná za nekontrolované množení krvetvorných buněk a jejich sníženou odpověď na proapoptotické signály. Samotná příčina vzniku Philadelphského chromozomu není známa.

Projevy

Onemocnění je charakterizováno 3 fázemi: *chronickou* (CF, 95% diagnóz), *akcelerovanou* (AF) a *blastickou* (BF). Intenzita symptomů většinou narůstá s pokročilostí fáze. Samotné symptomy jsou nespecifické:

- únava, zvýšené pocení, hmotnostní úbytek
- subfebrilie až febrilie
- bolesti v levém podžebří, pocit plnosti po jídle
- splenomegalie, případně hepatomegalie
- vzácně krvácení a projevy leukostázy (dušnost, priapismus)

Syndrom leukostázy

Hyperleukocytóza je hodnota leukocytů vyšší než 100 000/μl. U pacientů s CML se příznaky leukostázy projevují až při hodnotách okolo 400 000/μl. Vysoký počet leukocytů vede ke zvýšení viskozity krve, obstrukci kapilár a následné hypoxii nebo krvácení při jejich ruptuře. To se projeví rozličnými neurologickými příznaky, poruchou zraku při hemoragii do sítnice, dušností, ischemií jiných orgánů nebo priapismem. U pacientů s hyperleukocytózou a projevy leukostázy provádíme **leukaferézu a cytoredukci** (hydroxyurea) s cílem předejít nebo zmírnit tyto příznaky a komplikace. V úvodu je nutná dostatečná hydratace.

Kolem 50 % pacientů bývá asymptomatických a choroba bývá zjištěna náhodně.

Diagnostika

V krevním obraze typicky leukocytóza s posunem doleva v neutrofilech, střední vývojové formy granulocytů (myelocyty, metamyelocyty) eosinofilie, bazofilie. Často trombocytémie, vzácněji trombocytopenie, polyglobulie či anemie. Při akcelerované a blastické fázi bývají v periferní krvi i myeloidní blasty podobné jako u akutní myeloidní leukemie.

Cytogenetické vyšetření aspirátu kostní dřeně prokáže přítomnost **Ph-chromozomu**, fluorescenční in situ hybridizace prokáže přítomnost genu *BCR-ABL1*, RT-PCR potvrdí pozitivitu transkriptu ***BCR-ABL1***.

Chronická fáze:

- nesplňuje kritéria akcelerované ani blastické fáze

Akcelerovaná fáze musí splňovat jedno nebo více z následujících kritérií:

- 10-19 % blastů v krvi nebo dřeni
- ≥ 20 % bazofilů v krvi
- perzistující trombocytopenie (nezpůsobená léčbou) nebo nereagující trombocytóza

Chronická myeloidní leukemie	
C92.1 (https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C92.1)	
9863/3 (http://codes.iarc.fr/code/4556)	
	
Převaha elementů granulopoezy	
Lokalizace	kostní dřeň
Prevalence v ČR	zvýšující se kvůli cílené terapii
Incidence v ČR	1,2/100 000
Maximum výskytu	60-65
Klíčová mutace	(9;22)(q3.4;q1.1) Philadelphský chromozom
Terapeutické modality	chemoterapie, biologická léčba

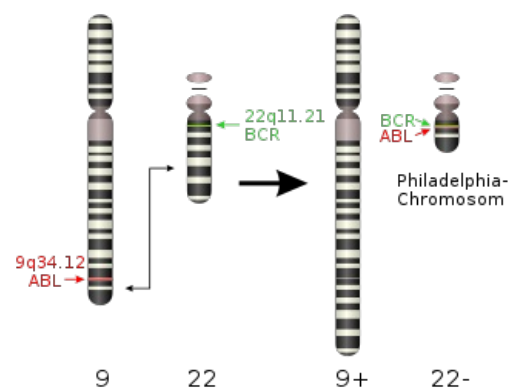


Schéma translokace

- narůstající počet leukocytů a zvětšující se slezina
- klonální evoluce

Blastická fáze musí splňovat jedno nebo více z následujících kritérií:

- ≥ 20 % blastů v krvi nebo dřeni
- extremedulární blastická proliferace

Po stanovení diagnózy je vhodné biochemické vyšetření funkce jater, pankreatu a ledvin, lipidového profilu, glykemie, mineralogramu, EKG, echokardiografie a stanovení velikosti sleziny pro výběr vhodného léčiva a výpočet prognostického skóre.

Prognostické skóre (ELTS) pro pacienty v chronické fázi nutno vypočítat před zahájením terapie z věku, velikosti sleziny, množství bazofilů, eozinofilů, blastů a trombocytů v krvi.

European Leukemia Net: The EUTOS long-term survival (ELTS) score (https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)

Léčba

Základem léčby CML jsou **inhibitory tyrosinkináz (TKI)**. Cílem je dosáhnout *hluboké molekulární odpovědi*, definované jako pokles hladiny transkriptu *BCR-ABL1* o 4–5 logaritmu vůči standardizované hladině.

Léčbou první linie je jeden buď TKI 1. generace **imatinib**, nebo některý z TKI 2. generace – **nilotinib**, **dasatinib** nebo **bosutinib**. Výběr konkrétního TKI závisí na rizikovosti CML a komorbiditách pacienta. Přítomnost mutace T315I v ABL kinázové doméně je indikací k použití TKI 3. generace **ponatinibu**. Každý z dostupných TKI má účinnost na jiné spektrum mutací ABL kinázové domény a jiné nežádoucí účinky. Proto je vždy nutno vybrat nejvhodnější preparát pro konkrétního pacienta a v konkrétní fázi onemocnění.

Léčba druhé linie, v případě rozvoje rezistence na daný TKI nebo progresu onemocnění, spočívá v nasazení jiného vhodného TKI, nejlépe po analýze mutací ABL kinázové domény.

Po selhání druhé linie lze u nízké a středně rizikových pacientů podat třetí TKI, u vysoce rizikových je indikována **transplantace krvetvorných kmenových buněk**. Pokud není možné provést transplantaci, podává se **interferon-alfa**.

U pacientů diagnostikovaných v akcelерованé a blastické fázi je podán TKI (většinou 2. nebo 3. generace). V případě nedosažení optimální odpovědi, nebo pokud dojde k posunu do AF/BF počas léčby, je indikována transplantace krvetvorných kmenových buněk. AF a BF může být přitom myeloidní (častěji) nebo lymfoidní podle diferenciace blastů. Při rychlém průběhu a vysokém počtu blastů se před provedením transplantace podává některý z intenzivních **záchranných chemoterapeutických režimů** podobně jako o akutní myeloidní nebo lymfoblastické leukemie (FLAG, FLAG-IDA, HyperCVAD...).

Paliativní cytoredukce hydroxyureou je podávána u pacientů s vyčerpanými veškerými léčebnými možnostmi. Tato situace již dnes nastává zřídka.

Léčebný efekt se monitoruje pomocí krevního obrazu, cytogenetického vyšetření v 3., 6. a 12. měsíci a RT-PCR každé 3 měsíce. U pacientů v dlouhodobé hluboké molekulární remisi bez předchozího selhání léčby lze zvážit postupné vysazení TKI za bedlivé monitorace stavu choroby. Vysazení TKI a jeho podmínky jsou aktuálně předmětem klinických studií a diskuzí odborníků.

Diferenciální diagnostika

Diagnóza CML je vymezena typickým nálezem v krevním obraze a kostní dřeni, přítomností Ph-chromozomu a fúzního genu *BCR-ABL1*. Podobný klinický obraz mohou mít:

- Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (polycytemia vera, esenciální trombocytopenie, primární myelofibróza, vzácně Ph-negativní atypická CML)
- chronická myelomonocytární leukemie
- akutní leukemie (může být těžké rozlišit de novo CML v lymfoblastické fázi a *BCR-ABL1*-pozitivní ALL)
- leukemoidní reakce (např. při infekci)

Prognóza

U pacientů s CML zjištěnou v CP se u optimální léčebné odpovědi dlouhodobé přežití téměř neliší od zdravé populace. V AP je 6–8leté přežití mezi 60 a 80 %. V blastické fázi zůstává prognóza nepříznivá, medián přežití se pohybuje mezi 6 a 24 měsíci.

Odkazy

Související články

- Chronická lymfocytární leukemie

- Akutní myeloidní leukemie
- Akutní lymfoblastická leukemie
- Leukemie z vláskových buněk
- Philadelphský chromozom
- Imatinib

Reference

- BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
- DOUBEK, Michael, MAYER, Jiří (Eds.). *Léčebné postupy v hematologii 2020*. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 1. vyd. 2020. ISBN 978-80-270-8240-7. (http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf)
- Chronic Myeloid Leukemia in 2020 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544304/>)
- European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214240/>)