

AKUTNÍ LEUKÉMIE

Petr Cetkovský
Cyril Šálek

AKUTNÍ LEUKÉMIE

geneticky heterogenní skupina zhoubných onemocnění krvinek

akumulace získaných genetických změn v hematopoetických progenitorech ovlivňuje schopnost normálního růstu, proliferace a diferenciace

leukemický klon:

neschopen vyzávat: **blasty**

utlačuje normální hematopoezu → cytopenie v perif. krevním obraze

podle příslušnosti leukemických blastů k určité vývojové linii rozeznáváme:

myeloidní leukémie

lymfoblastové leukémie

leukémie se smíšeným fenotypem

KLINICKÉ PROJEVY

nespecifické symptomy vyplývající ze **selhávání funkce kostní dřeně** a z event. infiltrace jiných orgánů (trvají zpravidla 1–3 měsíce)

anémie: slabost, bledost, únava, dušnost, nevykonnost, palpitace, poruchy cirkulace (angina pectoris, TIA)

trombocytopenie: krvácivé projevy (petechie, suffuse, epistaxe, krvácení do GIT)
často při hodnotách $10\text{--}20 \times 10^9/l$, téměř vždy při $<10 \times 10^9/l$

neutropenie: opakované infekty (zpravidla nereagující na antibiotika) – ORL, kůže, GIT, plíce, urogenitální trakt, často systémové, sepse
etiologicky se uplatňují G+, G–, viry i houby
navzdory leukocytóze jsou nízké hodnoty neutrofilních segmentů

EXTRAMEDULÁRNÍ PROJEVY

organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, adenomegalie): projeví se nauseou, dušností, pocitem časně sytosti, tlakem či bolestí v břiše
může být u ALL (vzácné u AML)

leukemická meningitida (infiltrace subarachnoideálních prostor) nebo **přímá infiltrace parenchymu CNS:** parézy, příznaky nitrolební hypertenze (bolest hlavy, nausea, zvracení), křeče, poruchy vědomí
časté u ALL a AML s monocytární komponentou

kožní infiltráty a infiltráty dásní
časté u AML s monocytární komponentou

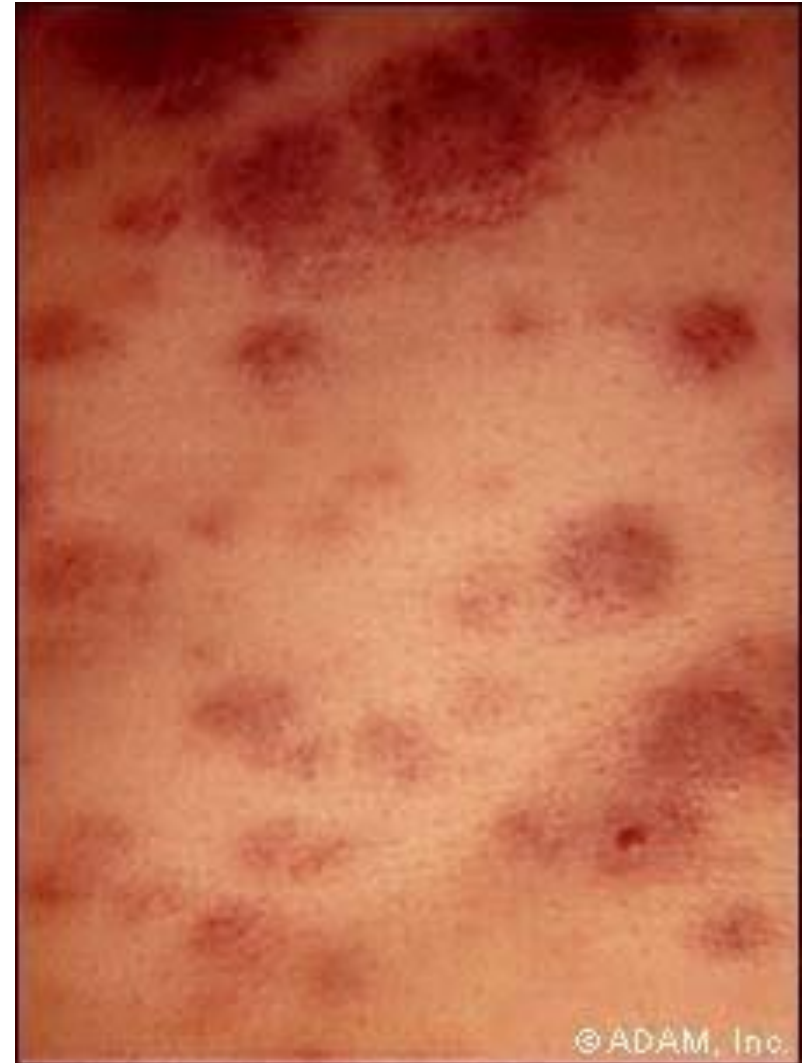
chlorom: ložisko izolovaného extramedulárního leukemického postižení

EXTRAMEDULÁRNÍ PROJEVY



↑ infiltrace gingiv

kožní infiltráty →



HYPERVISKÓZNÍ SYNDROM

= **syndrom leukostázy**

při počtu leukocytů $>100 \times 10^9/l$ u pacientů s AML
(nikoliv u ALL)

klinické příznaky plynou z hypoperfuze plic a CNS,
krvácení či tkáňové ischemie: **dušnost, bolesti hlavy,**
zmatenost, poruchy vízu

okamžité podání chemoterapie může vést k manifestaci
syndromu z nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome)

prevence před zahájením chemoterapie: **cytoredukce**
mechanická (leukodeplece)
farmakologická (hydroxyurea)

DIAGNOSTIKA

vyšetření krevního obrazu

zpravidla leukocytóza
(méně často normální počet
leukocytů nebo leukopenie)
anémie
trombocytopenie

hiatus leucaemicus v
diferenciálním rozpočtu

vyšetření kostní dřeně

aspirace kostní dřeně
(zpravidla ze sternu)

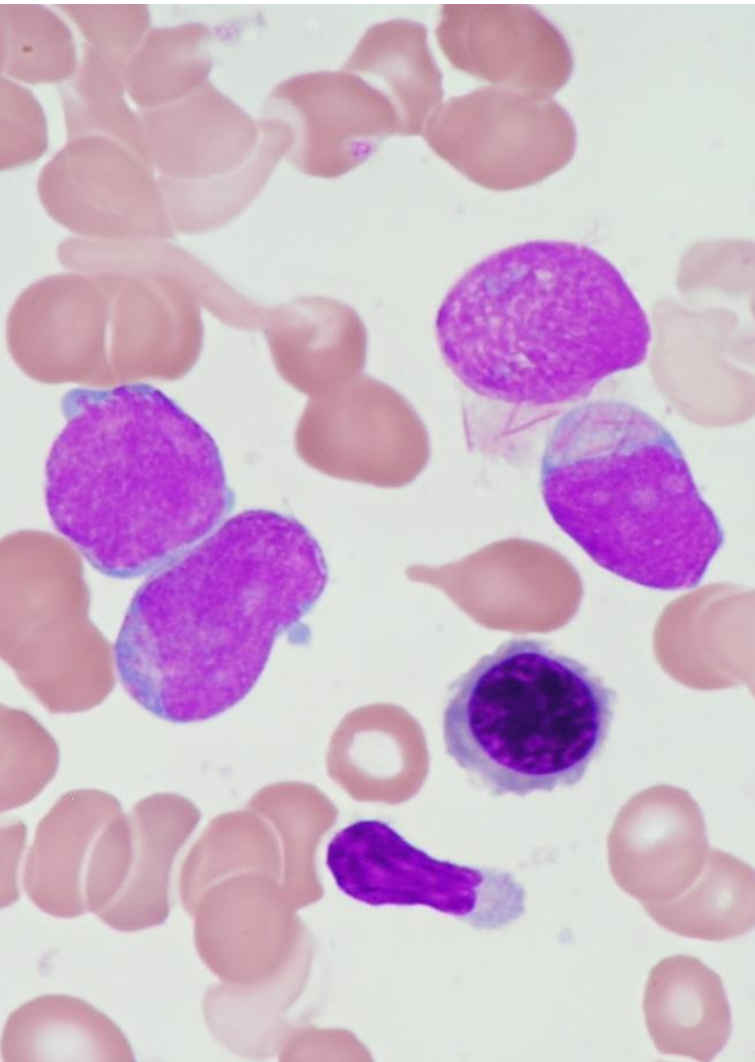
>20% blastů v kostní dřeni



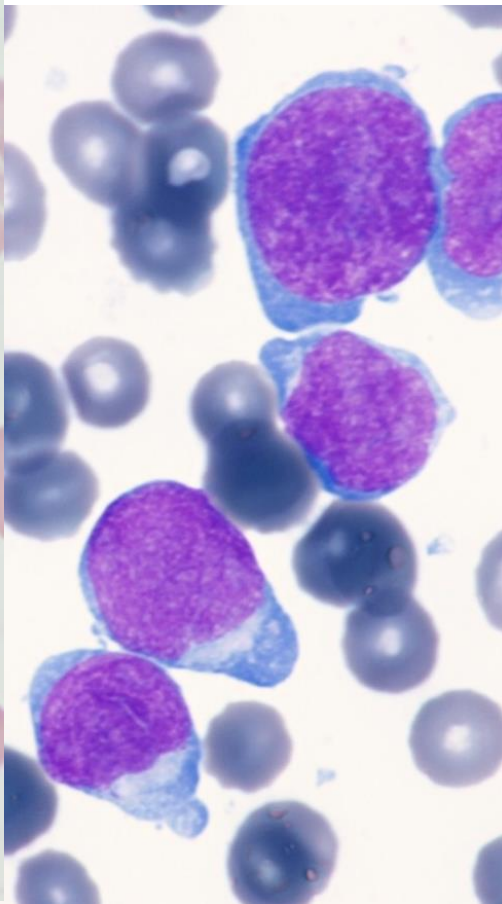
HIATUS LEUCAEMICUS

Leuko	37,9	$\times 10^9/l$	<u>diferenc. rozpočet (absolutně):</u>		
			neutrofilly	1,28	$\times 10^9/l$
Ery	2,15	$\times 10^{12}/l$	lymfocyty	16,7	$\times 10^9/l$
Hgb	68	g/l	monocyty	19,9	$\times 10^9/l$
Hct	22,5	%	eosinofily	0,01	$\times 10^9/l$
MCV	104,7	fl	basofily	0,02	$\times 10^9/l$
MCH	31,6	pg	<u>diferenc. rozpočet (relativně):</u>		
MCHC	302	g/l	segment	4	%
Reti	0,033	$\times 10^{12}/l$	tyč	-	
Trombo	65	$\times 10^9/l$	metamyelocyt	-	← hiatus leucaemicus
			myelocyt	-	
			promyelocyt	-	
			blast	82	%
			basofil	1	%
			monocyt	4	%
			lymfocyt	9	%

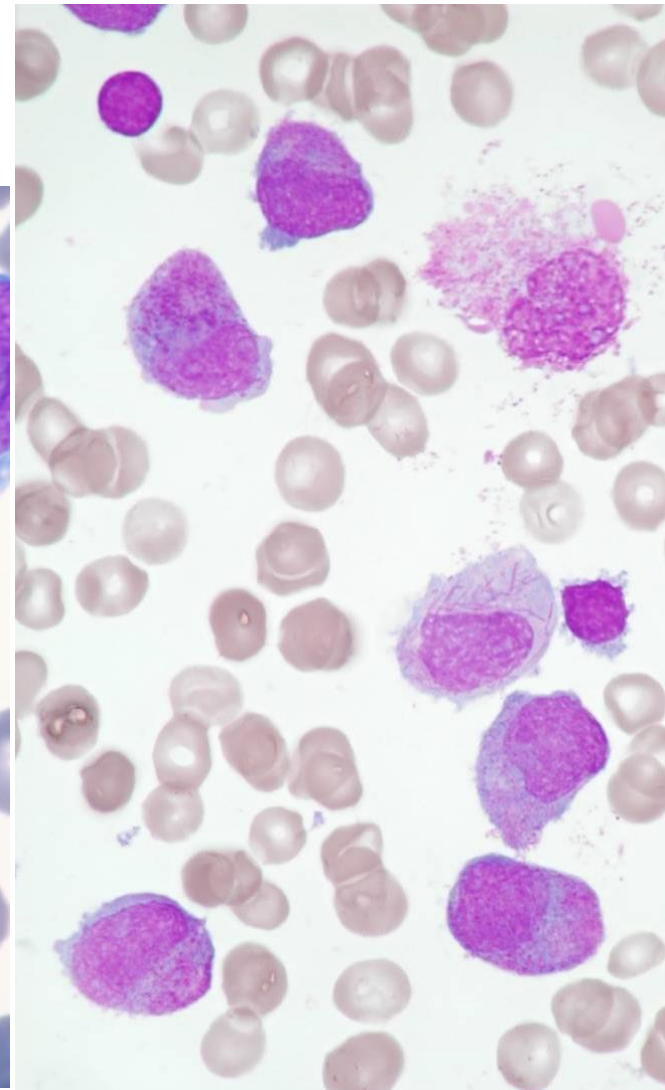
MORFOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ ASPIRÁTU KOSTNÍ DŘENĚ



AML

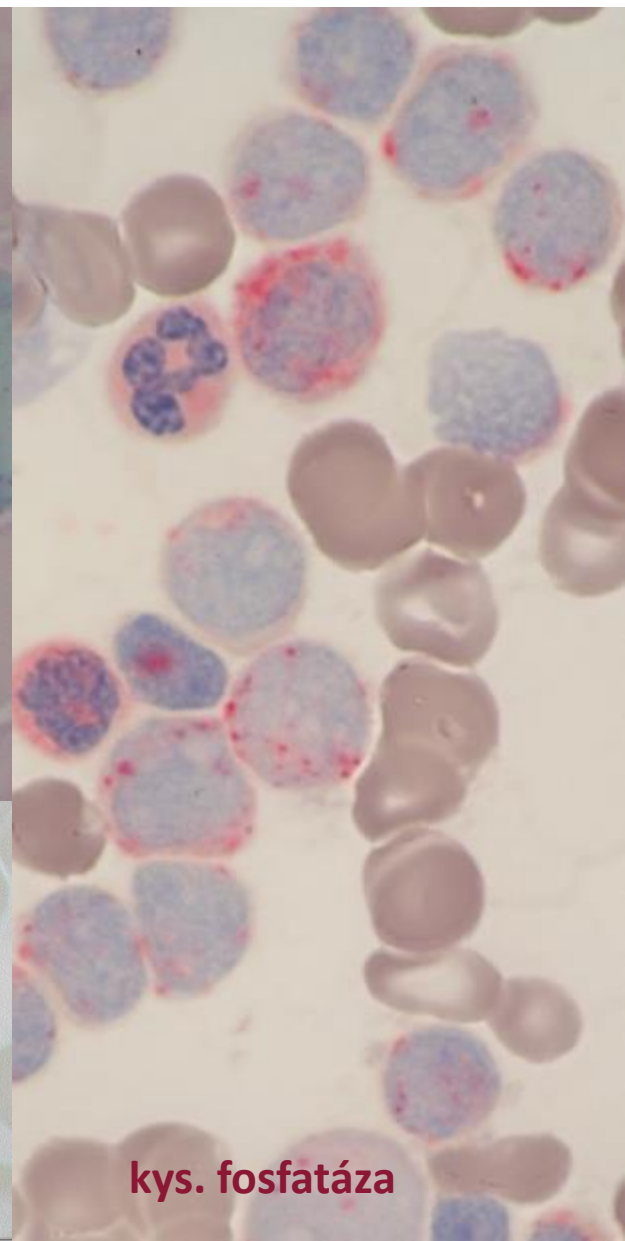
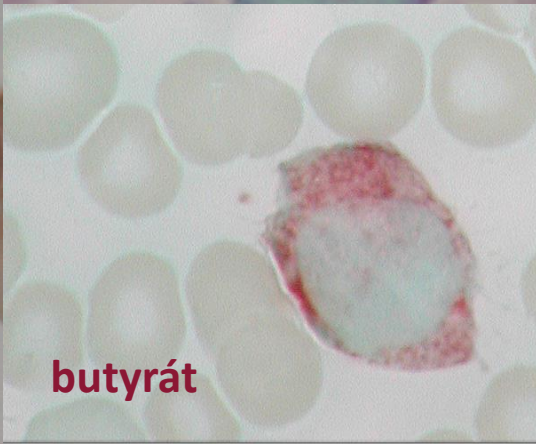
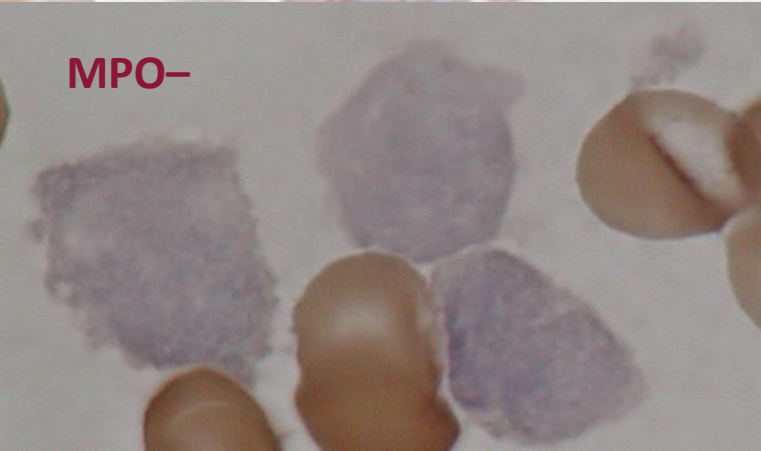
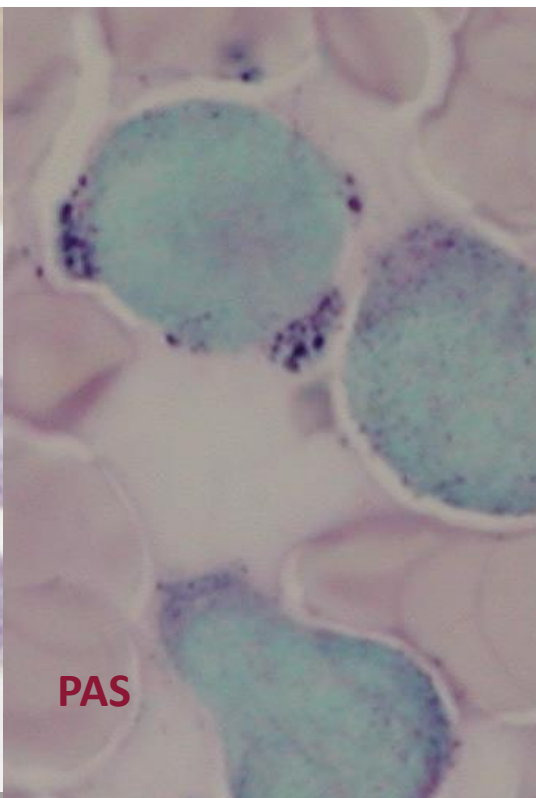
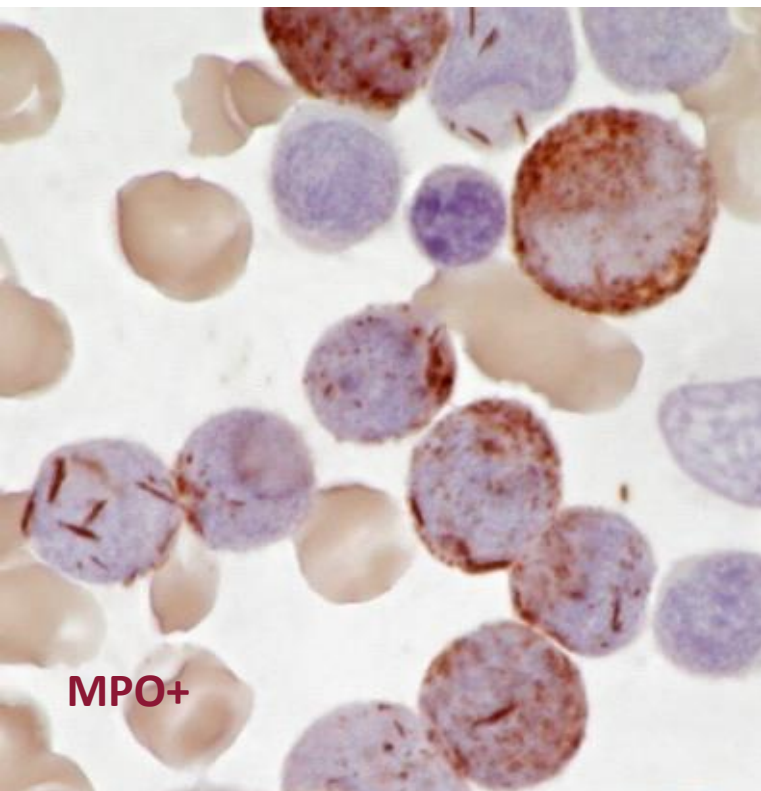


ALL

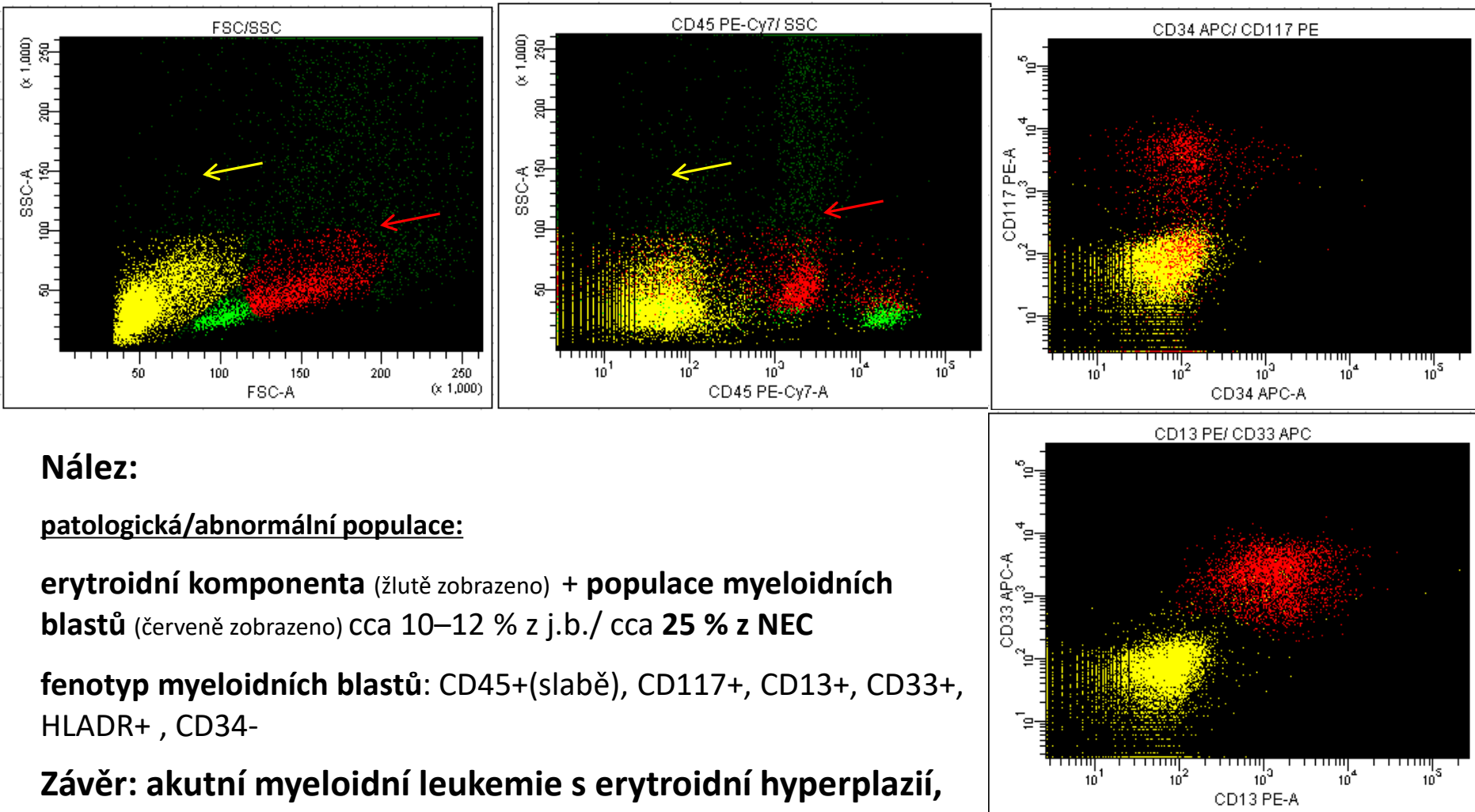


APL

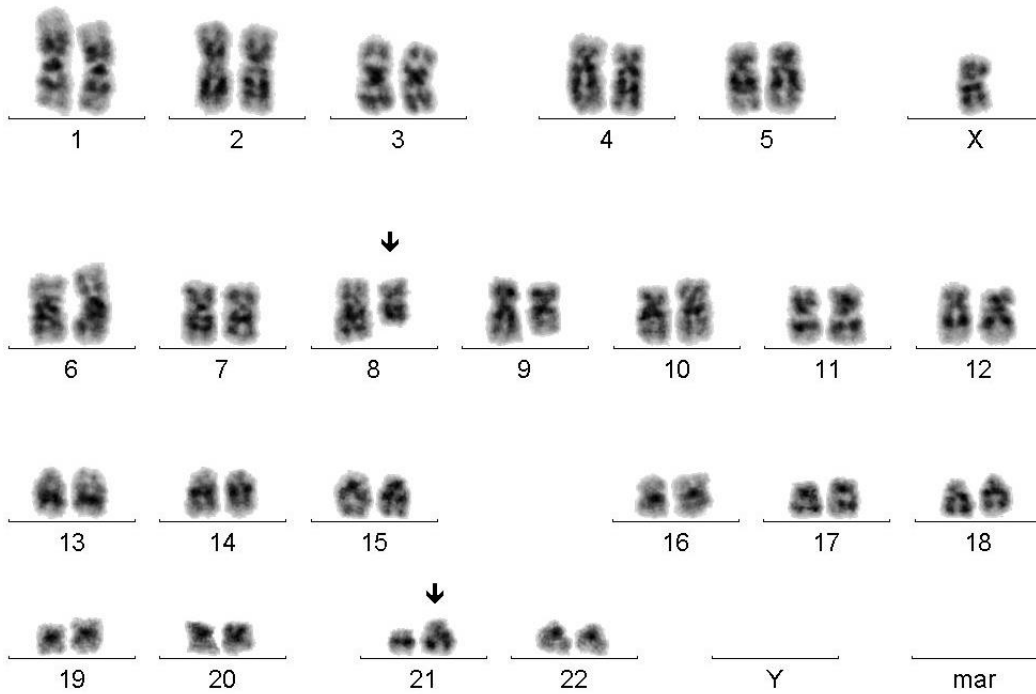
CYTOCHEMICKÉ VYŠETŘENÍ



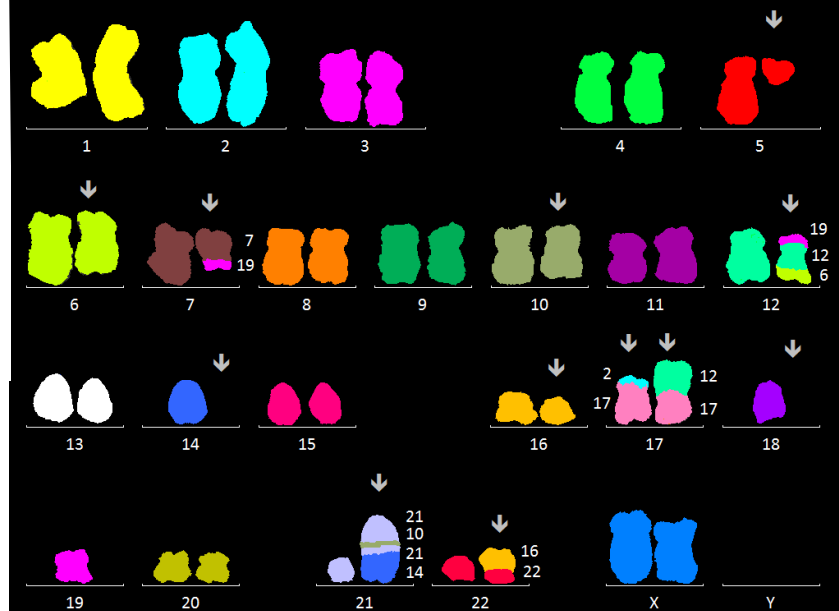
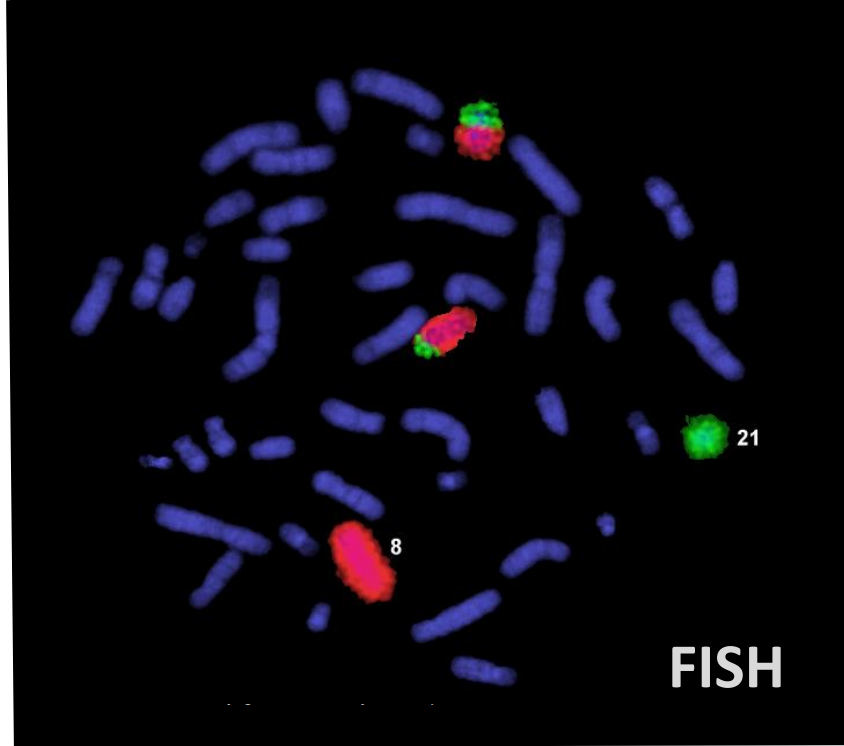
IMUNOFENOTYPIZAČNÍ VYŠETŘENÍ PRŮTOKOVOU CYTOMETRIÍ (FACS)



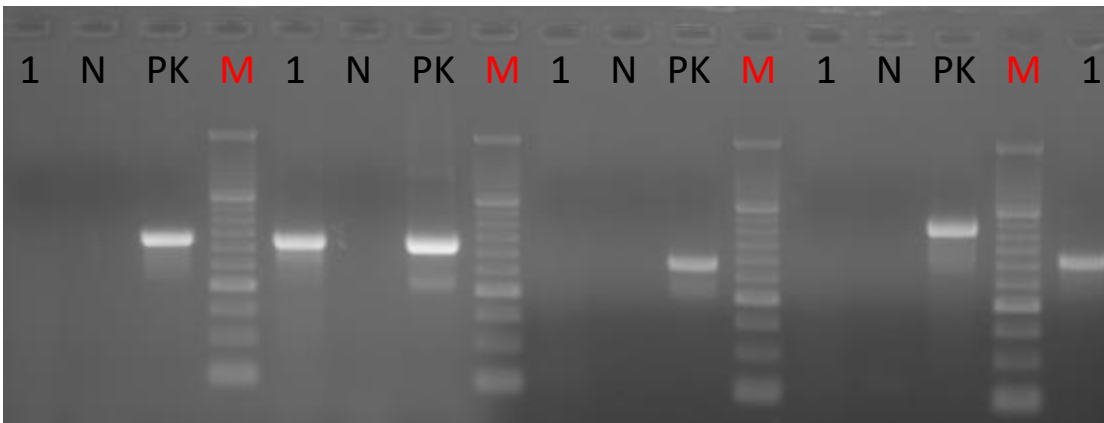
CYTOGENETICKÉ VYŠETŘENÍ



karyotyp nemocného s AML M2:
45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)



MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ



← fúzní geny - záchyt

↙ fúzní geny - kvantifikace

PML

chromosome: 15; Location: 15q22

```

agcgcgagct gctggagget gtggacgcgc ggtaccagcg cgactacgag gagatggcca
gtcggctggg ccgcctggat gctgtgctgc agcgcacccg cacgggcagc gcgctggtgc
agaggatgaa gtgctacgcc tcggaccagg aggtgctgga catgcacggt ttctctgcgc
agggcctctg ccgcctgccc caggaggagc ccagagacct gcaagctgcc gtgcgcaccg
atggcttoga cgagttcaag gtgcgcctgc aggaacctcag ctcttgcctc acccagggga
aag
    
```

RARα

chromosome: 17; Location: 17q21

```

*ccattga gaaccagagc agcagttctg aagagatagt gccagccct cctctggcac
cccctctacc ccgcatctac aagccttgtc ttgtctgtca ggacaagtcc tcaggctacc
actatggggc cagcgccctg gagggtctga
    
```

forward primer pro záchyt bcr3

forward primer pro kvantifikaci bcr3

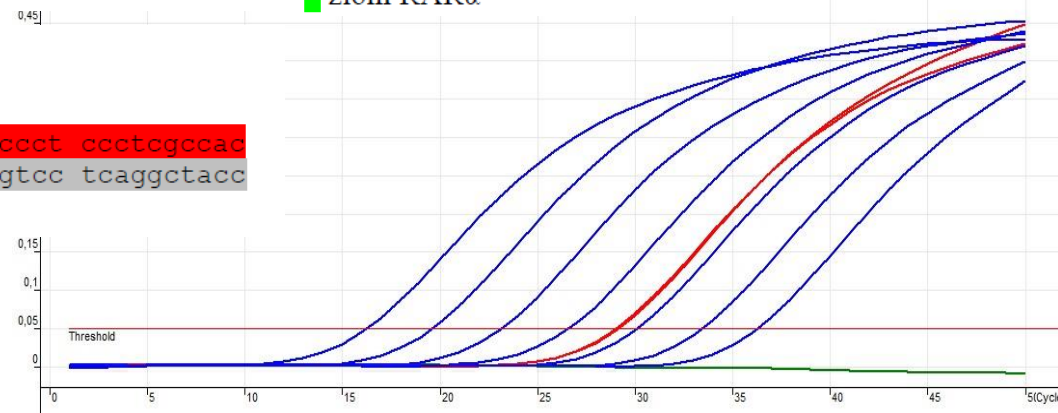
zlom PML pro bcr 3

reverse primer pro záchyt

sonda pro kvantifikaci

reverse primer pro kvantifikaci

zlom RARα



HODNOCENÍ LÉČEBNÉ ODPOVĚDI

kompletní remise

blasty v kostní dřeni <5 %

není detekovatelná extramedulární nemoc

absolutní počet neutrofilních granulocytů $>1,0 \times 10^9/l$

počet trombocytů $>100 \times 10^9/l$

pacient není závislý na transfuzích erytrocytů

molekulární kompletní remise

choroba není detekovatelná ani molekulárně-genetickými metodami

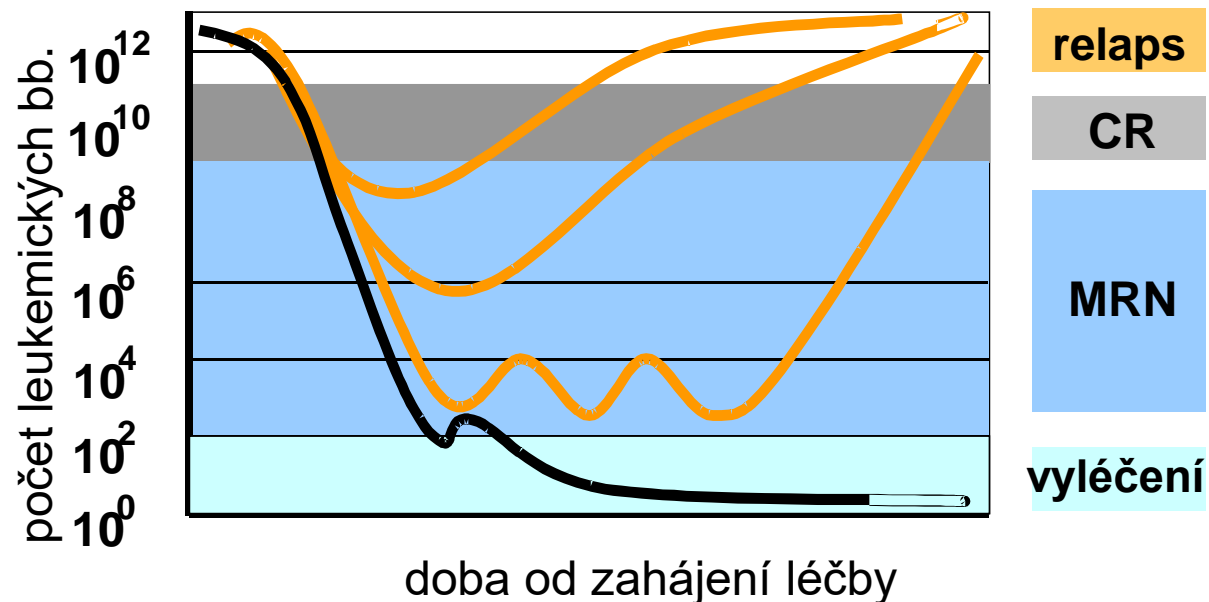
MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOC

maligní buňky přetrvávající v organismu i po dosažení hematologické remise = **minimální reziduální nemoc**

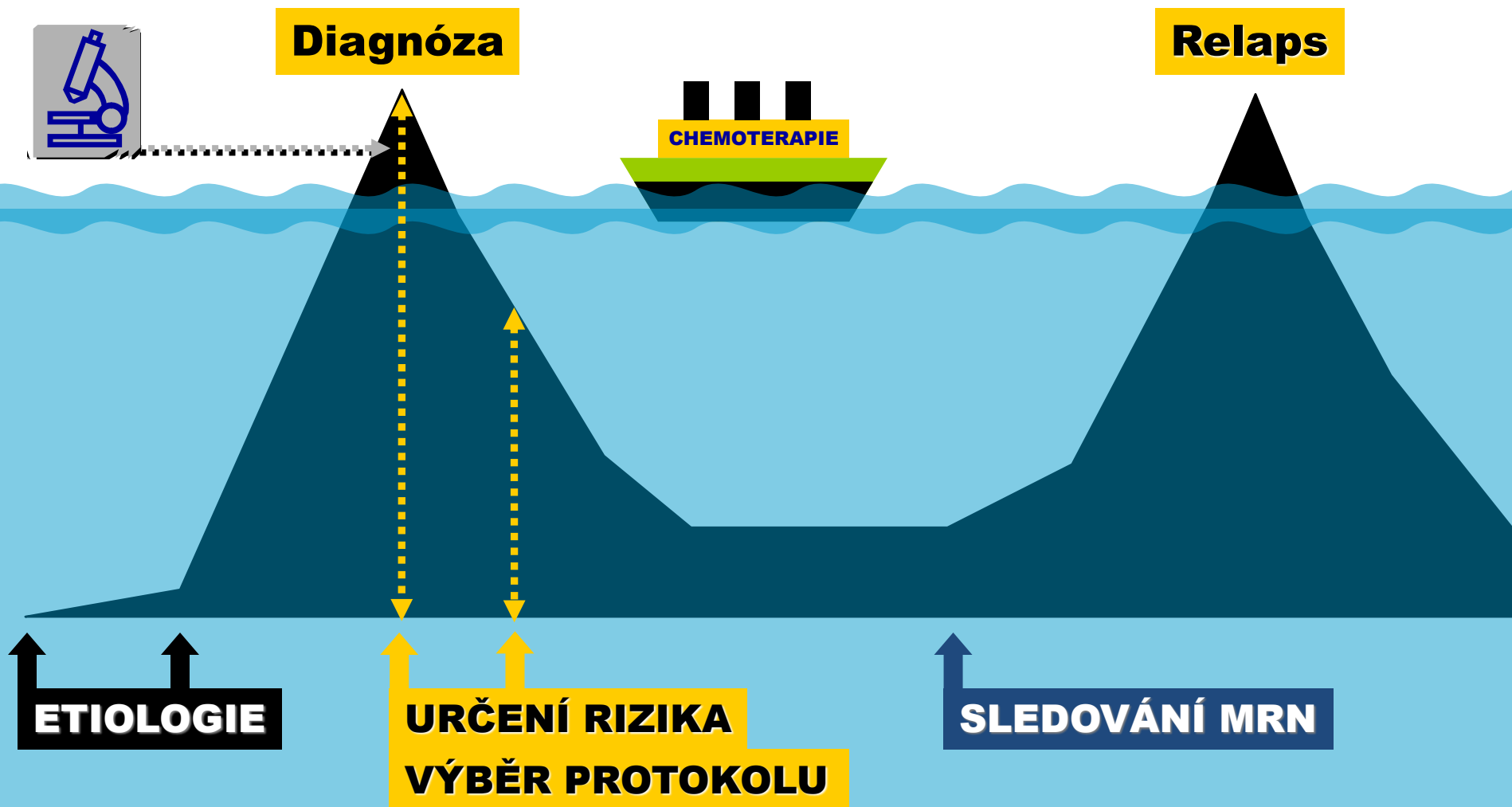
přetrvávající MRN je **příčinou relapsu**

MRN hodnotí **individuální odpověď** pacienta na léčbu
prognostický význam
časný indikátor relapsu

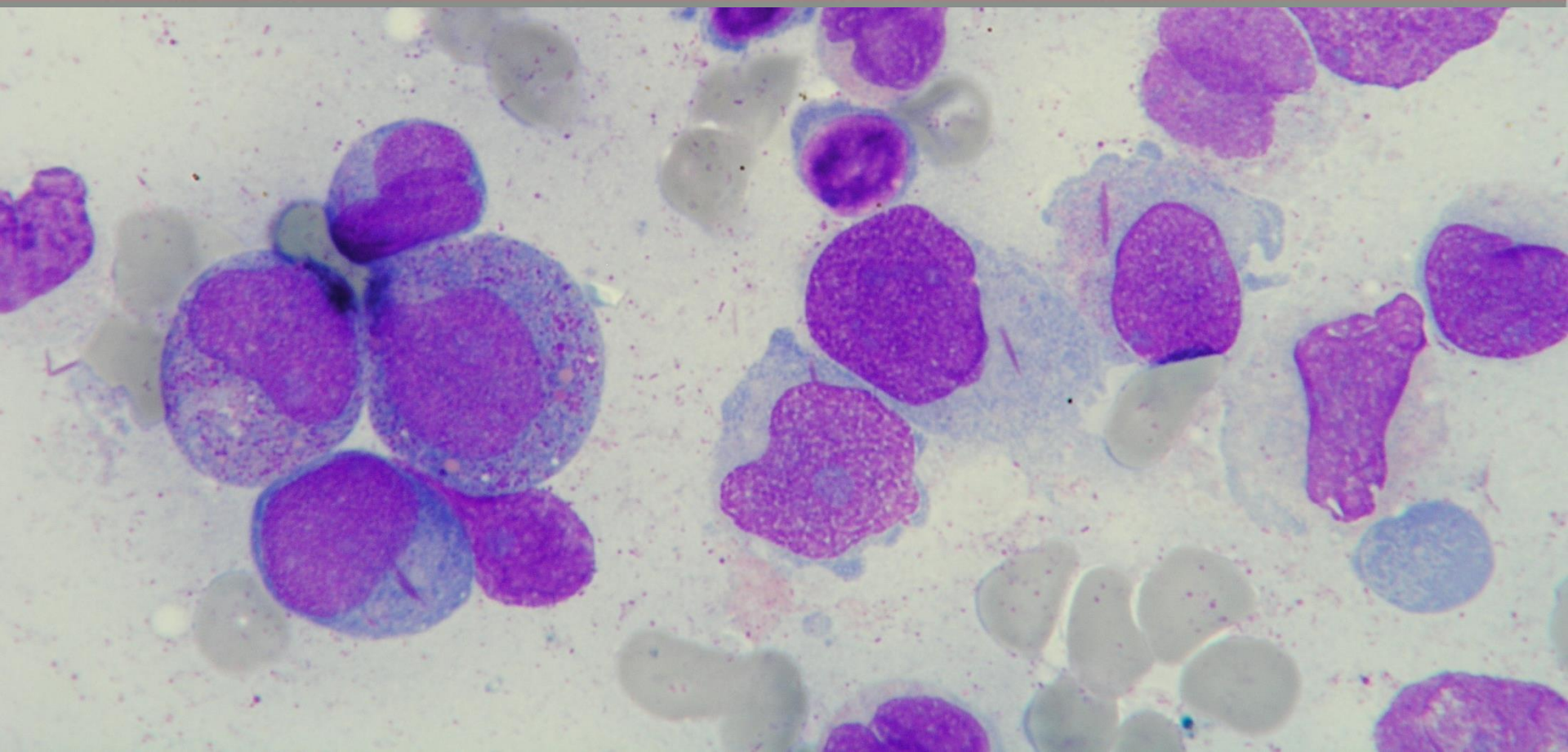
metody detekce MRN:
průtoková cytometrie
PCR



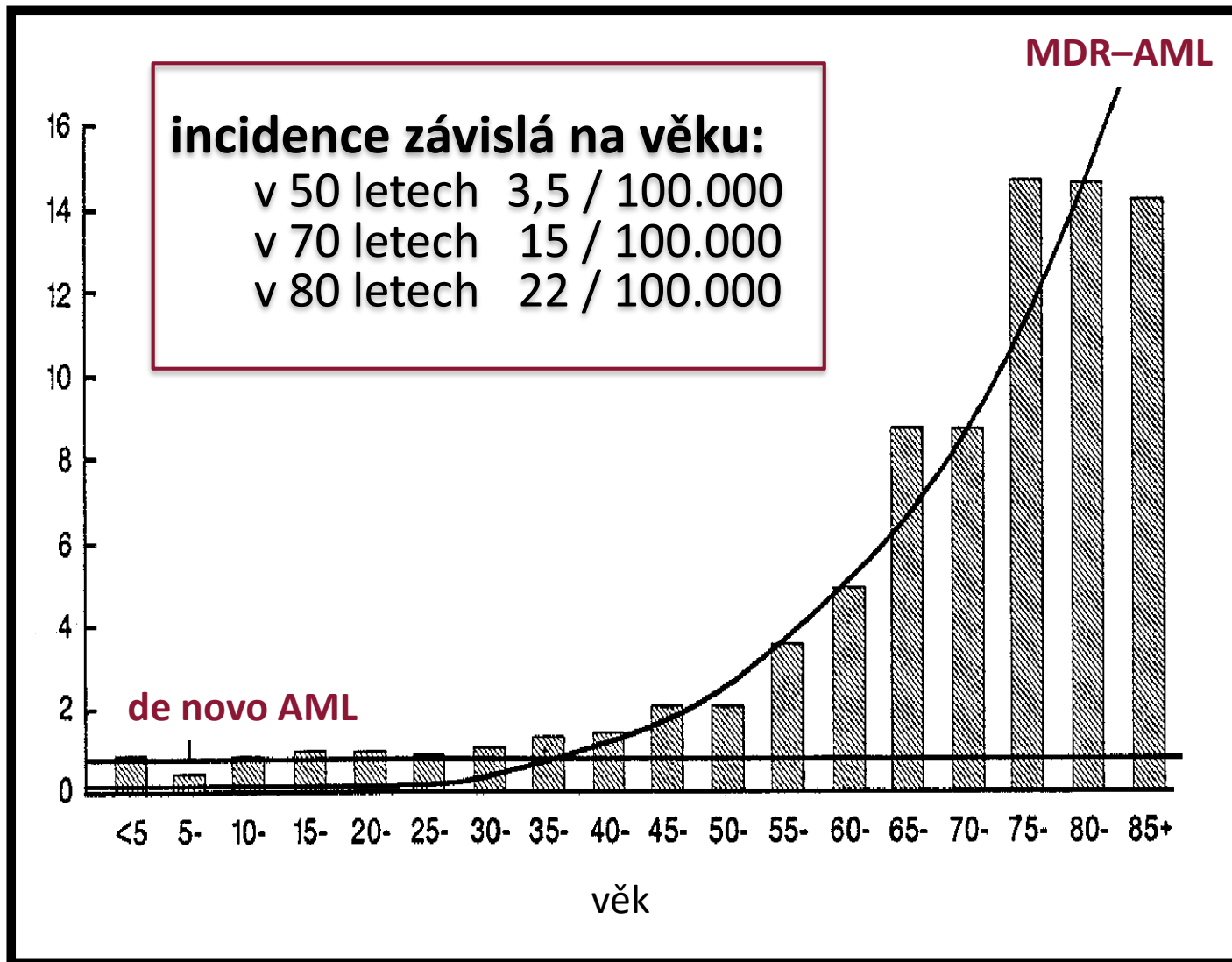
MRN V DIAGNOSTICE A VÝZKUMU AKUTNÍCH LEUKÉMIÍ



AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE



INCIDENCE



ZÁKLADNÍ TYPY AML

primární onemocnění

de novo AML – vzniká nově bez známého předchorobí

sekundární onemocnění

AML s dysplastickými rysy – vzniká transformací z MDS
kumulace rizikových cytogenetických změn

AML po léčbě

5–10 let po léčbě alkylačními látkami (cyklofosfamid, busulfan, cisplatina) a zářením

1–5 let po léčbě inhibitory topoisomerázy II (etoposid)

WHO KLASIFIKACE 2017

AML s rekurentními genetickými abnormalitami

AML s t(8;21)(q22;q22), přítomen fúzní gen *RUNX1-RUNX1T1*

AML s inv(16)(p13;q22) nebo t(16;16)(p13;q22), přítomen fúzní gen *CBFB-MYH11*

akutní promyelocytární leukémie s fúzním genem *PML-RARA*

AML s translokací t(9;11)(p22;q23), přítomen fúzní gen *MLLT3-KMT2A*

provizorní jednotka: AML s fúzním genem *BCR-ABL1*

AML s mutací *NPM1*

AML s bialelickou mutací *CEBPA*

AML s myelodysplastickými změnami

Myeloidní dysplázie po léčbě

t-MDS

t-AML

AML blíže nespecifikované

AML s minimální (myeloidní) diferenciací

AML bez vyžívání

AML s vyžíváním

akutní myelomonocytární leukémie

akutní monoblastická a monocytární leukémie

čistá erytroidní leukémie

akutní megakaryoblastová leukémie

akutní basofilní leukémie

akutní panmyelóza s myelofibrózou

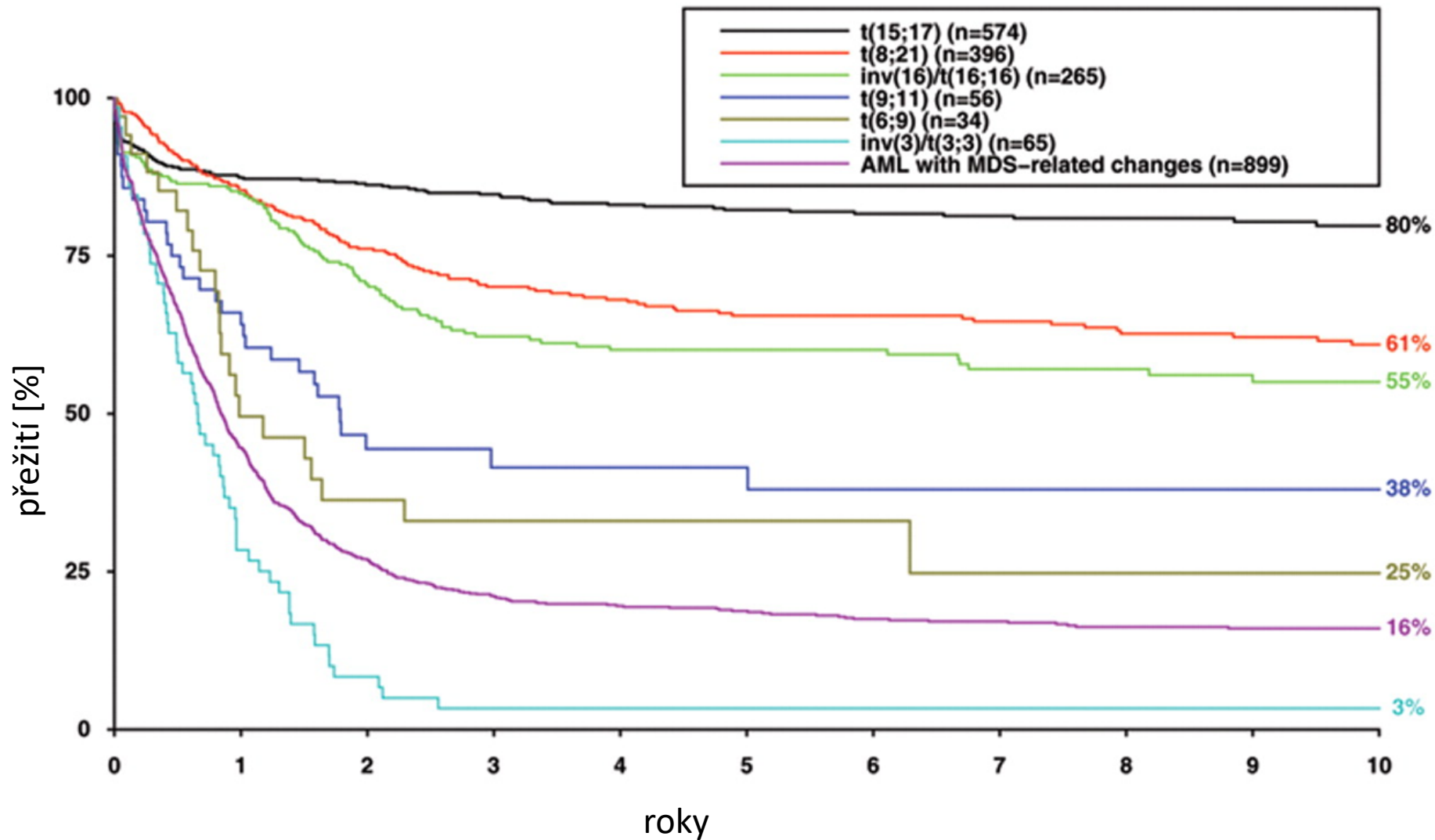
Myeloidní sarkom

Myeloidní proliferace související s Downovým syndromem

Tranzientní abnormální myelopoéza (TAM)

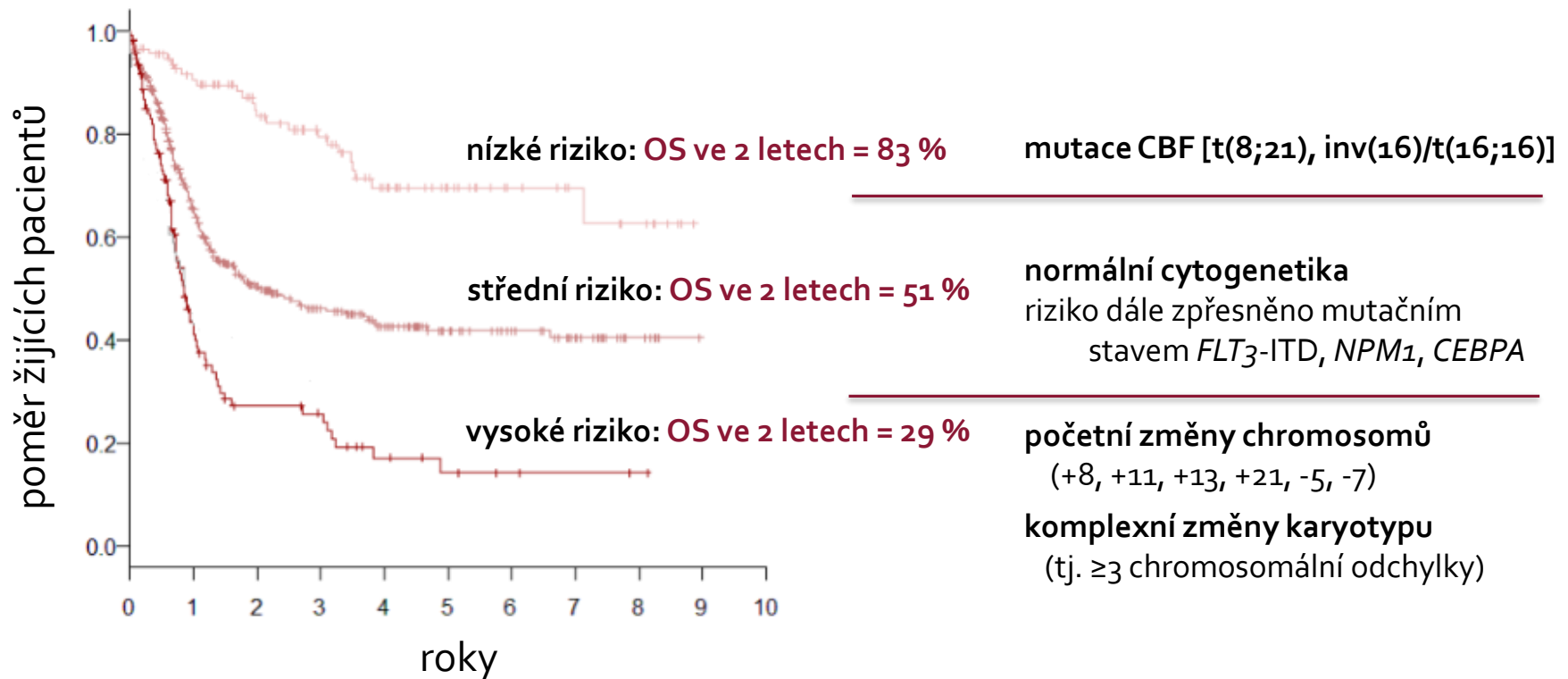
Myeloidní leukémie spojená s Downovým syndromem

PŘEŽITÍ DLE CYTOGENETICKÝCH NÁLEZŮ



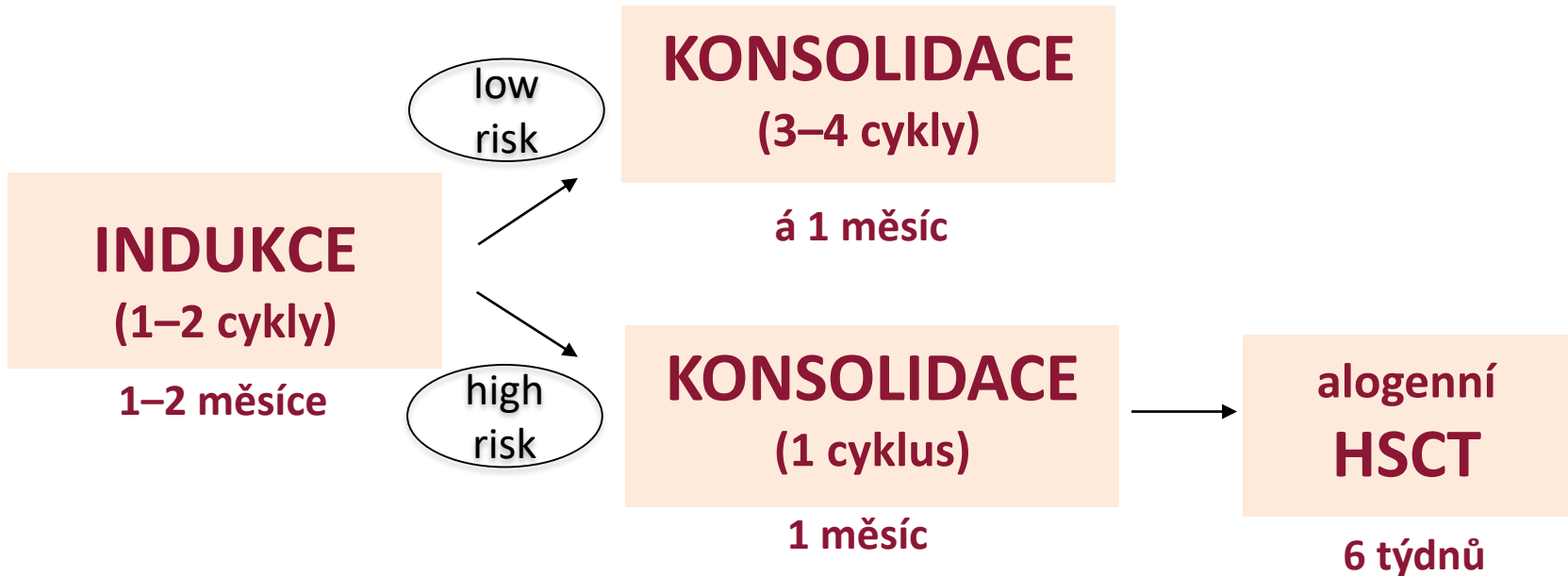
PROGNOSTICKÉ SKUPINY

celkové přežití dle rizika (česká data 2007-2017)



cytogenetika zastává důležitou roli v prognostické stratifikaci nemocných

OBEČNÁ STRATEGIE LÉČBY



z důvodu **prevence syndromu z nádorového rozpadu** zahajujeme při hodnotách leukocytů $<50.000 /\mu\text{l}$
cytoredukce: farmakologická, přístrojová (leukocytaferéza)

INDUKČNÍ LÉČBA

zlatým standardem již >30 let kombinace antracyklinu s cytarabinem: **režim 3+7**

3 dny daunorubicin 45–90 mg/m² nebo idarubicin 10 mg/m²
7 dní cytarabin 100 mg/m² v kontinuální infuzi

společný režim pro všechny typy AML vyjma M3

cíl: dosažení 1. kompletní remise

kontrola remise po 14 – 21 dnech

při selhání prvního cyklu indukční léčby je indikováno podání druhého indukčního cyklu:

opakování indukčního protokolu „3+7“

intenzivnější protokol (např. Fla/Ida: idarubicin 10 mg/m² + fludarabin 30 mg/m² + cytarabin 2000 mg/m²)

remise dosáhne 70–80 % pacientů

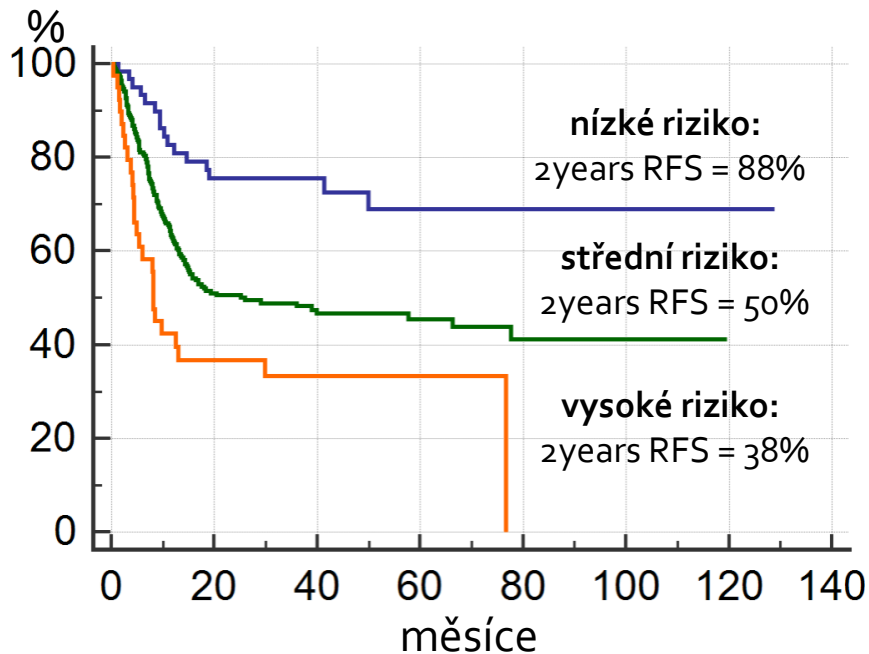
KONSOLIDAČNÍ LÉČBA

cíl: **udržení remise**

složení konsolidační léčby závisí na prognostické skupině

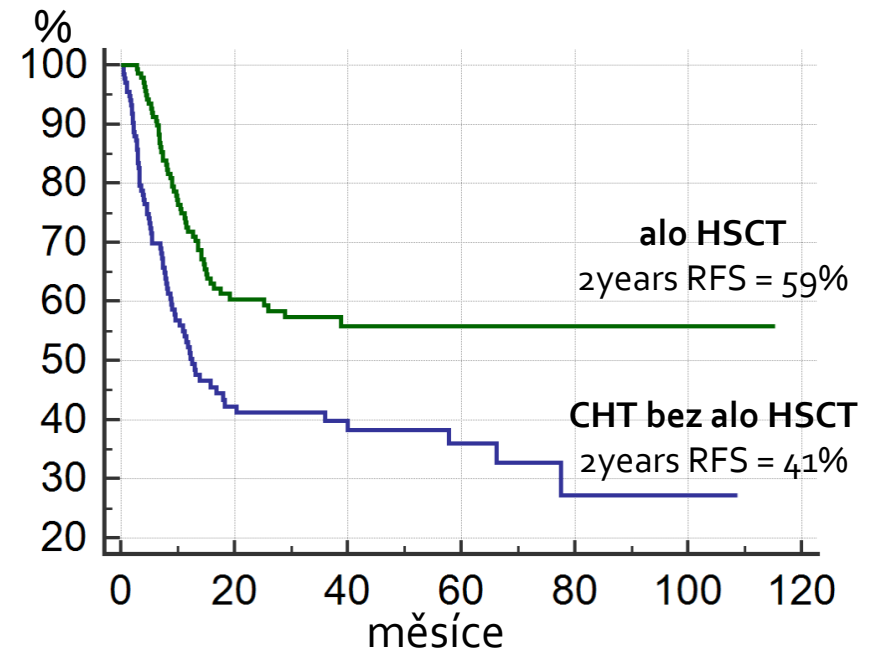
nízké riziko:

3–4 cykly vysokodávkovaného cytarabinu (3 g/m²)



vysoké riziko:

alogenní transplantace krvetočných kmenových buněk



- riziko relapsu po indukční CHT je spojeno s rizikem onemocnění
- u nemocných ve středním riziku je riziko relapsu nižší v případě provedení alo HSCT

LÉČBA STARŠÍCH NEMOCNÝCH

většina pacientů s AML

horší prognóza

rizikovější cytogenetický profil

větší procento sekundárních AML (předchozí MDS)

vyšší chemorezistence (CR jen 50–60 % intenzivně léčených)

relabuje 80–90 %

vysoká morbidita a mortalita v průběhu léčby

standardní indukce:

3+7 při absenci vážných komorbidit

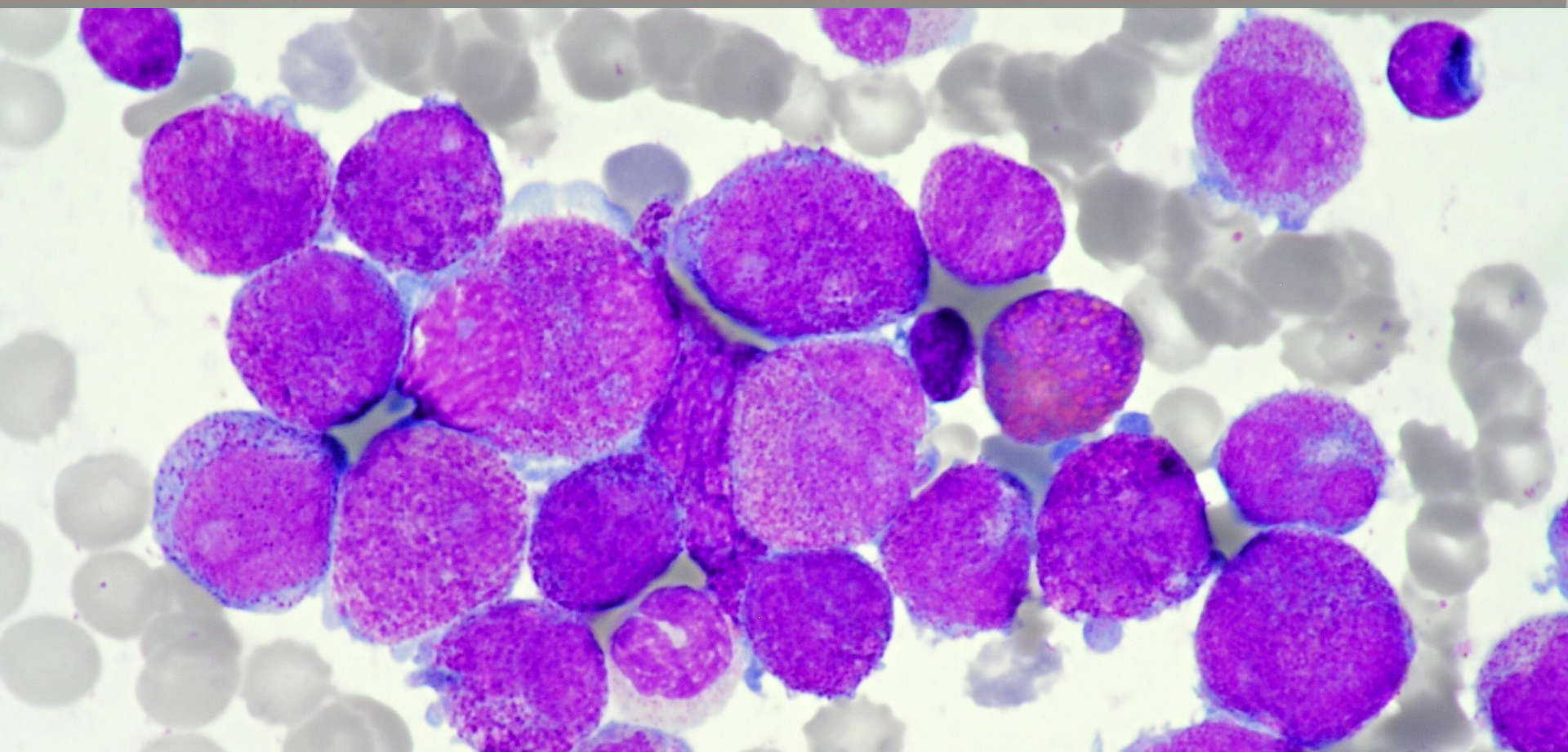
nízkodávkovaná léčba s šancí navodit remisi:

low-dose cytarabin s.c., hypometylační látky (azacytidin)

paliativní terapie: hydroxyurea + podpůrná léčba

cíl: minimalizovat dobu hospitalizace, kvalita života
„méně může znamenat více“

AKUTNÍ PROMYELOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE



AKUTNÍ PROMYELOCYTÁRNÍ LEUKÉMIE

jedna z forem AML (tzv. M3)

přestavuje cca 5–8 % případů AML (v Itálii, Španělsku a Latinské Americe až 15 %)

onemocnění **mladších pacientů**, medián věku při diagnóze: 40 let

objektivně: krvácivé projevy

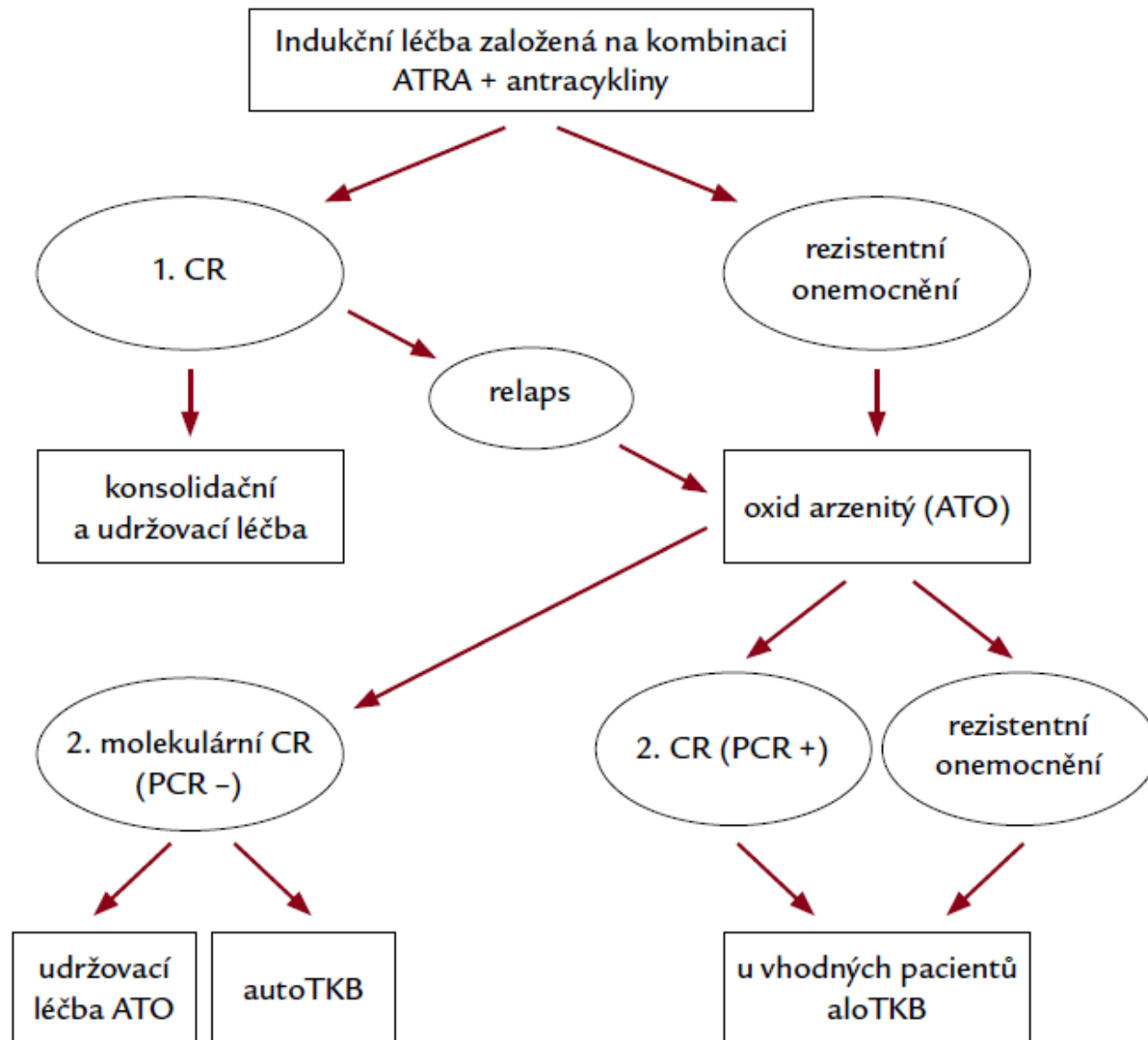
laboratorně: pancytopenie, syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC)

diagnosticky: KO+diff., FACS: HLA-DR neg., PCR: **PML-RARA** – odpovídá chromosomální fúzi t(15;17)

v éře diferenciačních látek (ATRA, As₂O₃) jde o leukémii s nejlepší prognózou (celkové přežití 80–90 %)

limitujícím faktorem je život ohrožující krvácení

OBEČNÁ STRATEGIE LÉČBY



LÉČBA

indukční léčba: standardem je **idarubicin + ATRA**
alternativní schéma: kombinace dvou diferenciacních látek (ATRA + As_2O_3)

konsolidační léčba: antracyklin + ATRA

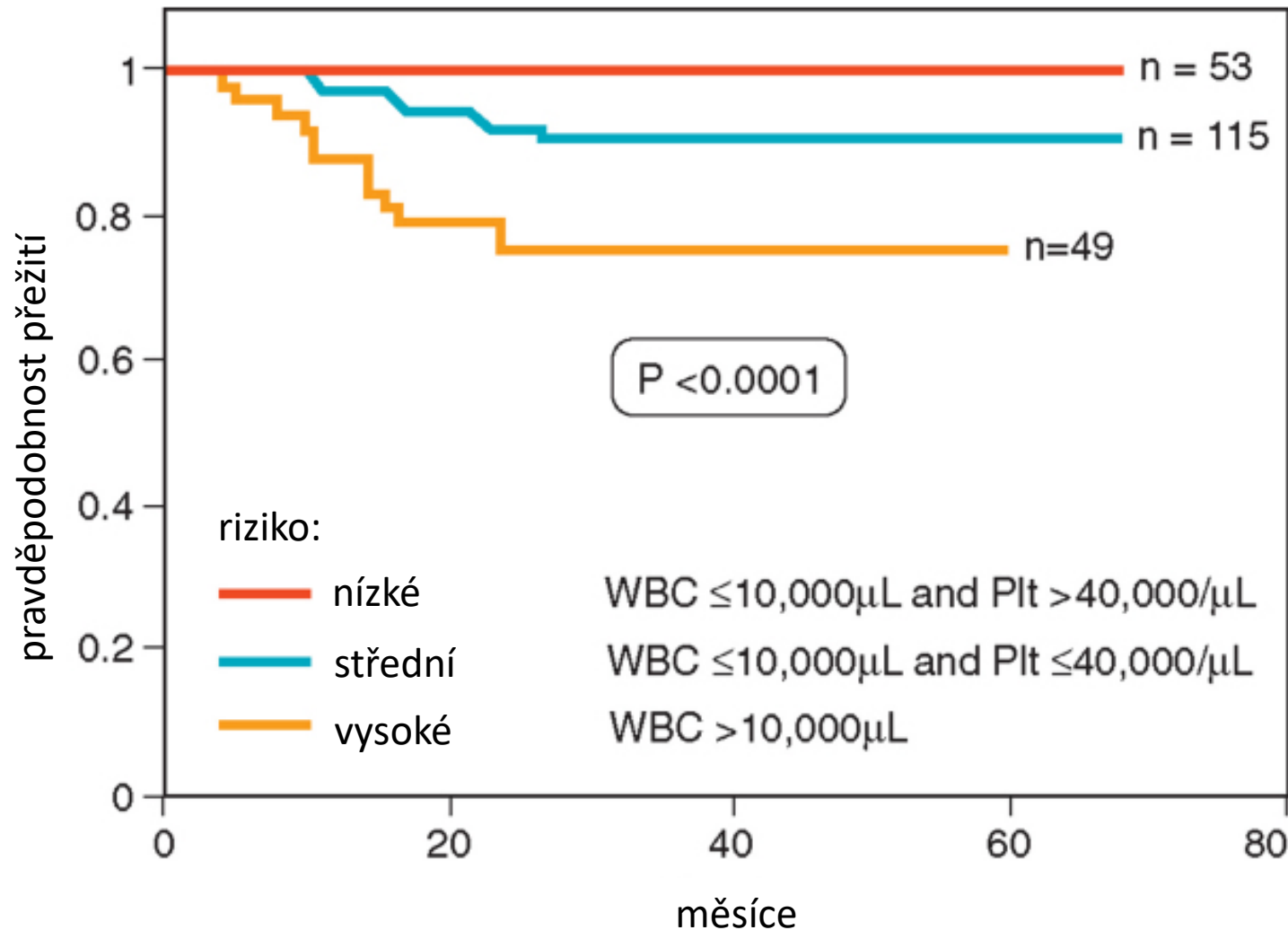
terapie DIC a prevence krvácení (v úvodu indukční léčby):
transfuzní přípravky (trombokoncentráty, plasma)
koagulační faktory (fibrinogen, antitrombin)
heparin

diferenciační syndrom (= ATRA syndrom)

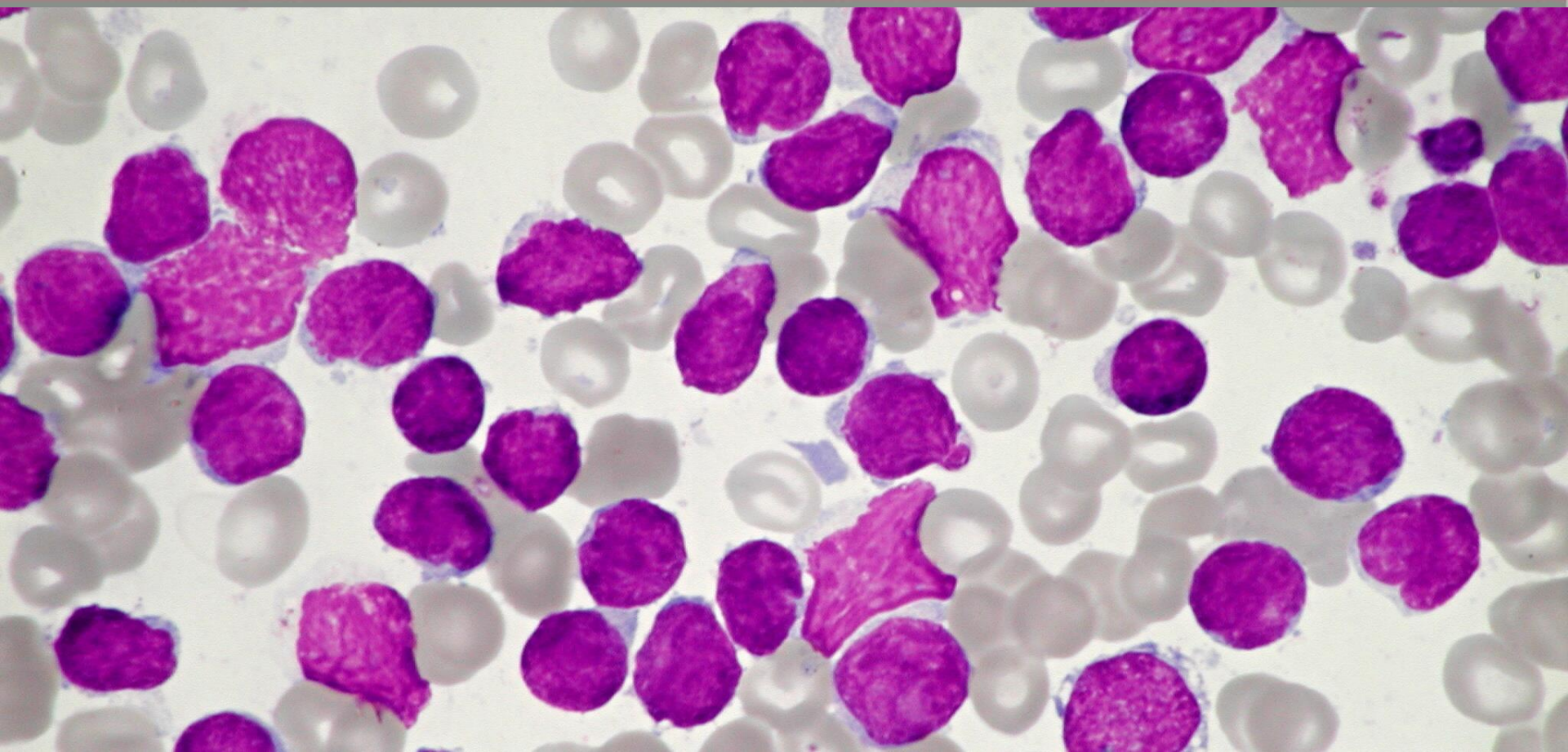
neutrofilie, horečka, plicní infiltráty, hypoxie, převodnění
terapie: dexamethason, dočasné vysazení ATRA

dispenzarizace: **monitorace PML-RARA v periferní krvi a léčba event. molekulárního relapsu**

PROGNÓZA (PŘEŽITÍ BEZ RELAPSU)



AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE



AKUTNÍ LYMFOBLASTOVÁ LEUKÉMIE

nejčastější nádorové onemocnění dětského věku (vrchol mezi 2. a 5. rokem), v dospělosti jen 20 % AL

incidence: 1,6/100 000 osob

maximum v kategorii dětí <5 let: 8,3/100 000

nárůst ve skupině >65 let, druhé maximum >85 let: 2,0/100 000

prognóza děti × dospělí rozdílná:

děti remise: >95 %

celk. přežití: 90 %

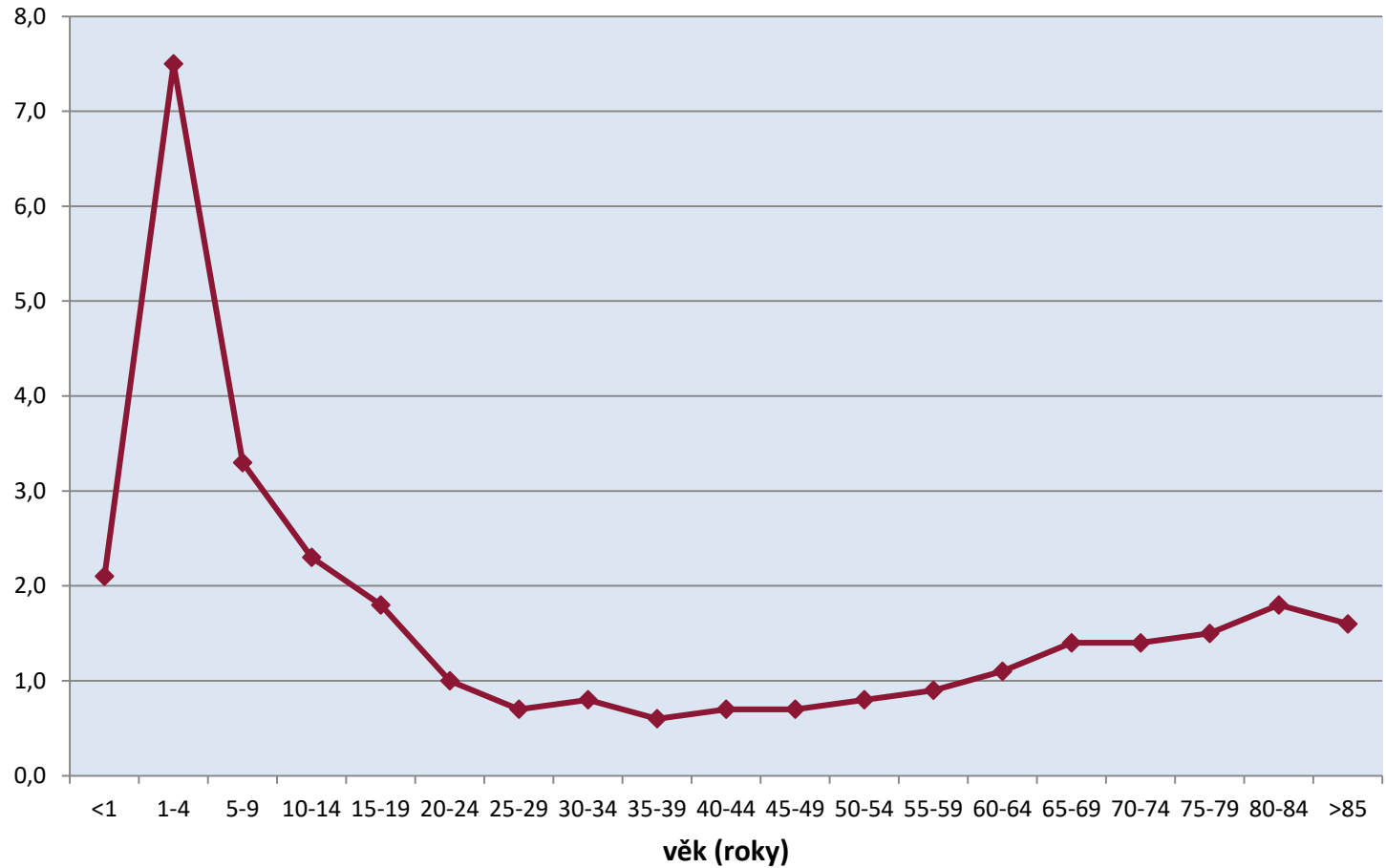
dospělí remise 60–80 %

celk. přežití: ~50 %

vyšší zastoupení rizikových ALL u dospělých: zejm. ALL s Ph chromosomem (25 % dospělých × jen 3 % dětských ALL)

INCIDENCE

INCIDENCE ALL NA 100 000 OBYVATEL



WHO KLASIFIKACE 2017

Lymfoblastové leukémie / lymfom z B-buněk

- **B-ALL / lymfom, blíže nespecifikované**
- **B-ALL / lymfom s rekurentními genetickými abnormalitami**

B-ALL / lymfom s t(9;22), přítomen fúzní gen *BCR-ABL1*

B-ALL / lymfom s přestavbou *MLL* genu

B-ALL / lymfom s t(12;21), přítomen fúzní gen *ETV6-RUNX1*

B-ALL / lymfom s hyperdiploidií

B-ALL / lymfom s hypodiploidií

B-ALL / lymfom s t(5;14), přítomen fúzní gen *IL3-IGH*

B-ALL / lymfom s t(1;19), přítomen fúzní gen *E2A-PBX1*

provizorní jednotka: B-ALL / lymfom *BCR-ABL*-like

provizorní jednotka: B-ALL / lymfom s *iAMP21*

Lymfoblastové leukémie / lymfom z T- buněk

provizorní jednotka: časná T-prekurzorová ALL

OBEČNÁ STRATEGIE LÉČBY



PREFÁZE A INDUKČNÍ LÉČBA

prefáze:

glukokortikoidy (prednison, dexamethason)

užívány u většiny lymfoidních malignit pro antiproliferační a proapoptotický efekt

indukční léčba:

vincristin, glukokortikoidy, daunorubicin

asparagináza – způsobí depleci neesenciální aminokyseliny asparaginu, kterou lymfoblasty nejsou schopny samy syntetizovat

indukční terapie u Ph+ ALL:

imatinib (inhibitor tyrosinové kinázy) paralelně s chemoterapií

vyšší počet remisí

snížení intenzity (a tím i toxicity) chemoterapie

vyšší procento transplantovaných pacientů

KONSOLIDAČNÍ A UDRŽOVACÍ LÉČBA

konsolidace:

cílem je eliminace minimální reziduální nemoci a tím snížení rizika relapsu

alternující cykly chemoterapeutik užívaných v indukci + dalších
agens: vysoké dávky **methotrexatu**, vysoké dávky **cytarabinu**,
etoposid, další...

léčba/profylaxe CNS leukémie:

i.t. chemoterapie v průběhu indukční i konsolidační léčby
radioterapie krania (18–24 Gy)

CNS profylaxe snížila riziko relapsu leukémie v CNS z 30 % na <2 %

udržovací terapie:

6-merkaptopurin p.o. denně + **methotrexat** p.o. 1x týdně po dobu
2–3 let u **všech netransplantovaných pacientů**

TRANSPLANTACE KRVETVORBY

alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk jako konsolidace **ve skupinách s vysokým rizikem**

rizikové faktory:

hyperleukocytóza ($>30 \times 10^9/l$ u B-ALL, $>100 \times 10^9/l$ u T-ALL)

imunofenotyp (proB, earlyT, matureT)

cytogenetika: t(9;22) – tj. **Ph+ ALL**, t(4;11)

pozdní dosažení hematologické remise (>4 týdny)

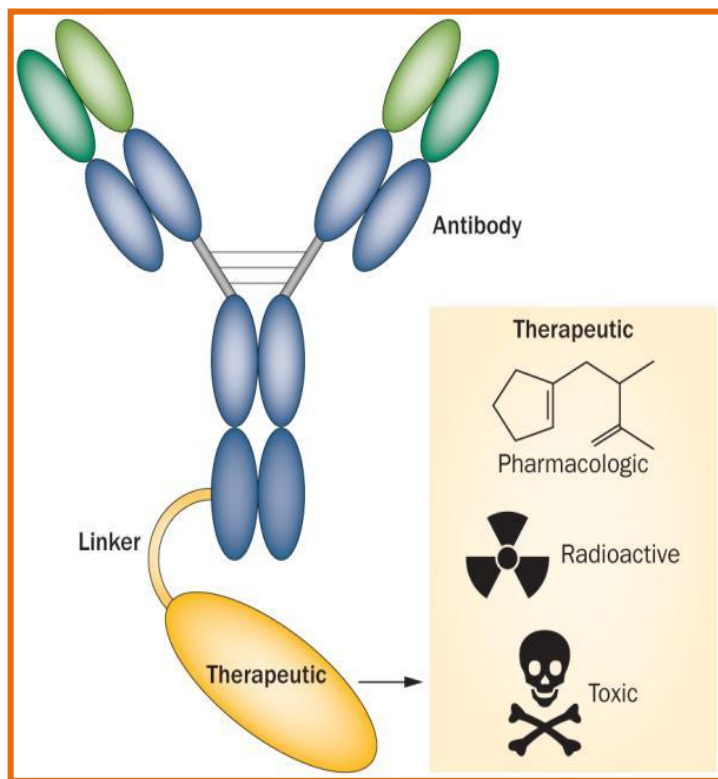
perzistence MRN

alternativou může být **autologní** transplantace v případě dosažení negativity MRN

kontrola MRN ve štěpu

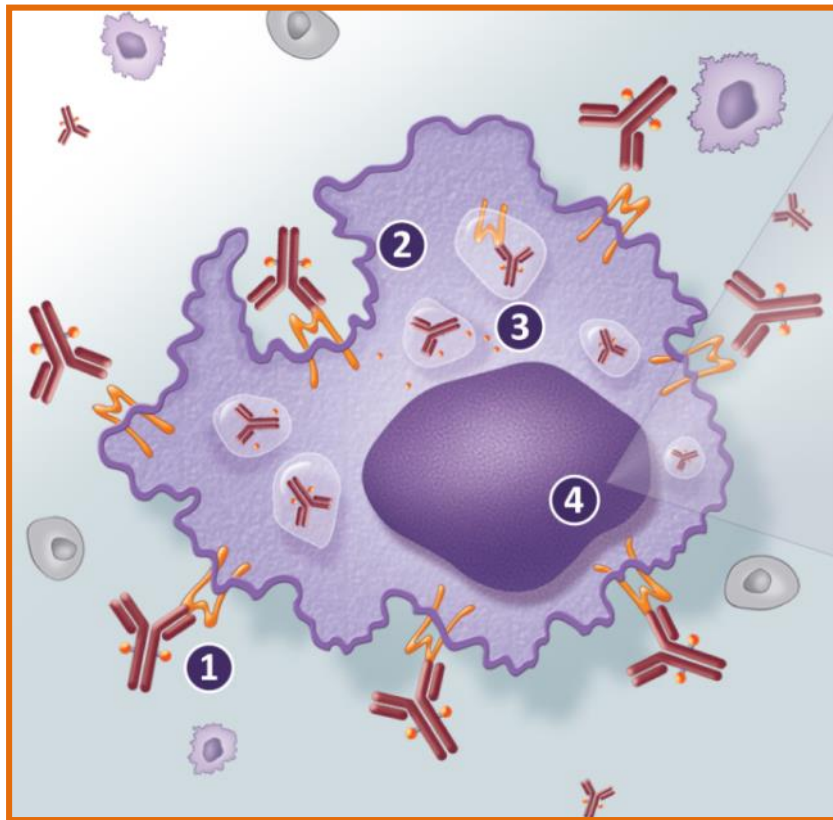
NOVÉ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

INOTUZUMAB OZOGAMICIN



3 části imunokonjugátu:

- protilátka
- spojovací část (linker)
- efektorová část



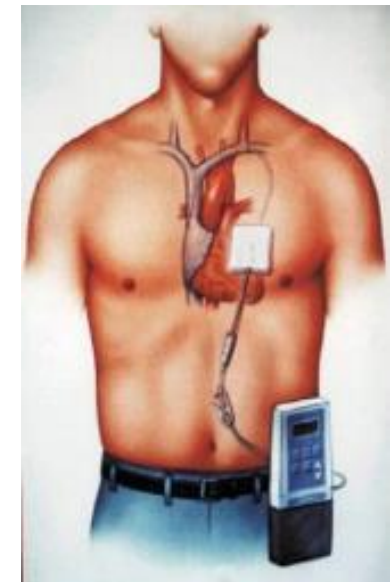
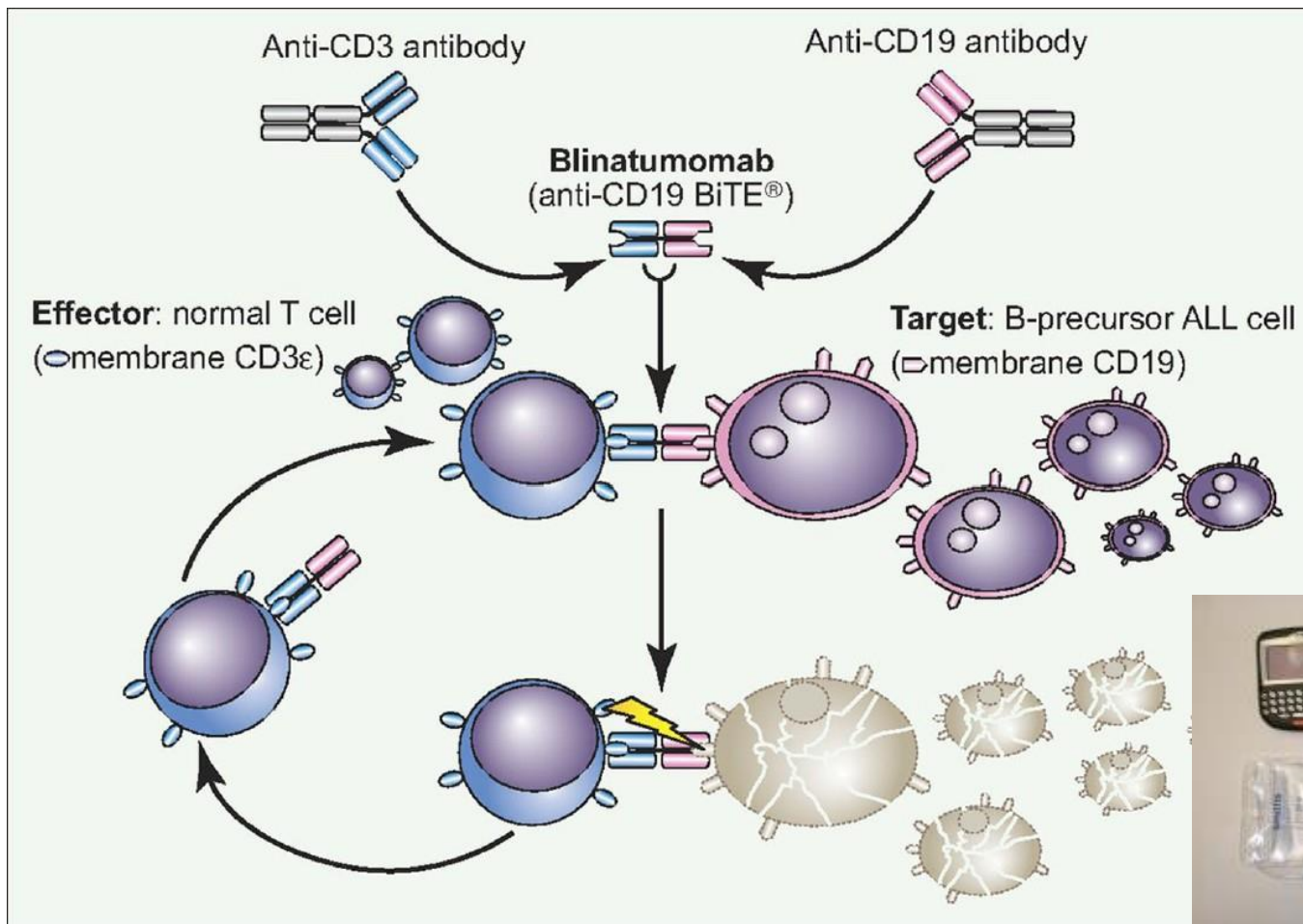
1. vazba na CD22
2. internalizace komplexu
3. uvolnění toxinu od protilátky
4. cytostatický efekt v jádře

NOVÉ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

BLINATUMOMAB

**kontinuální i.v. infuze
speciální pumpa**

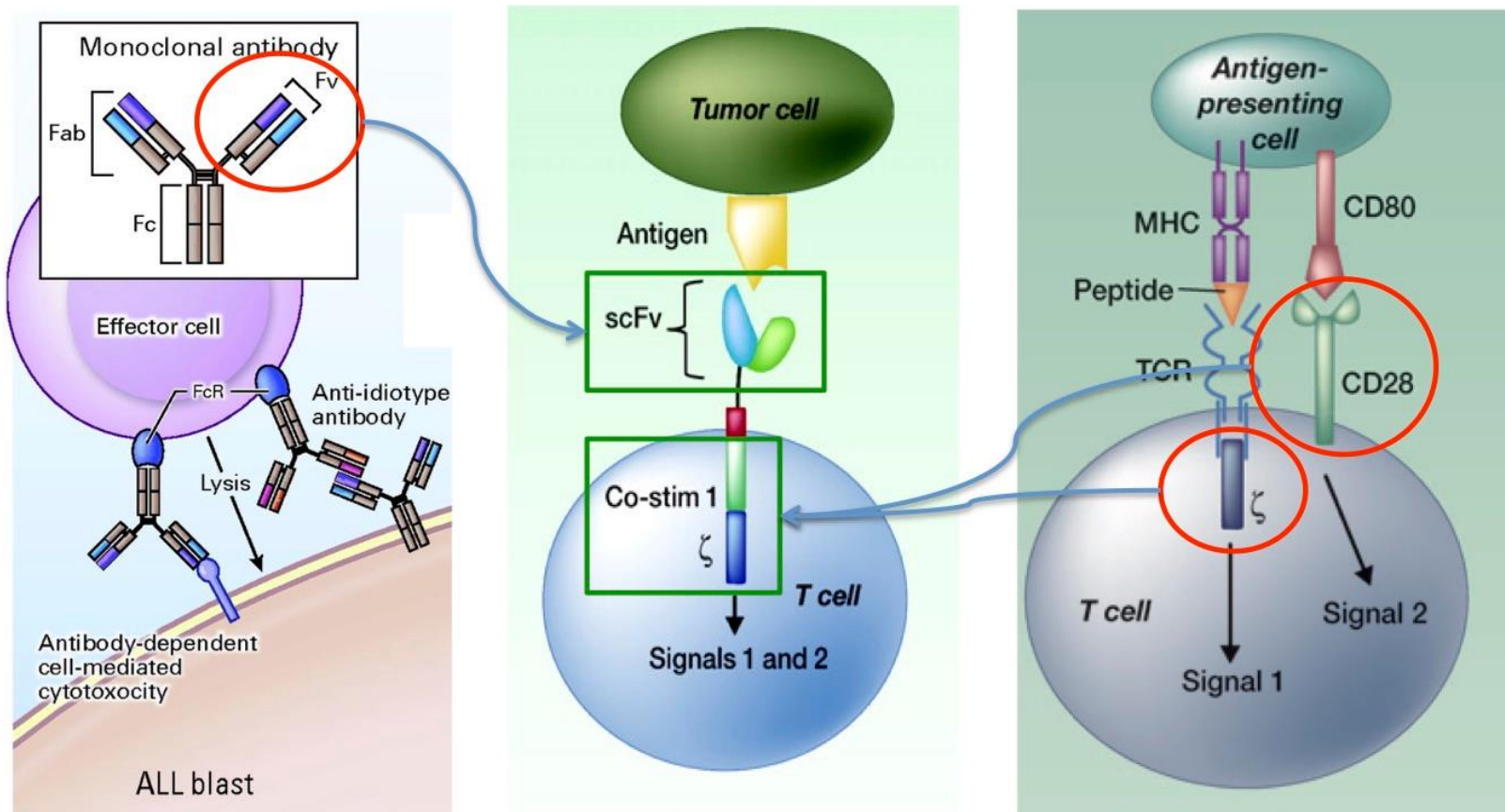
24 h/den 7 dní v týdnu po dobu 4 týdnů



T-LYMFOCYTY S CHIMERICKÝM ANTIGENNÍM

RECEPTOREM (CAR)

cílové epitopy (např. CD19) vpraveny pomocí virového vektoru a navázány ke kostimulačnímu membránovému proteinu (např. CD28, CD137) a dále spojeny se signalizační doménou ζ -řetězce

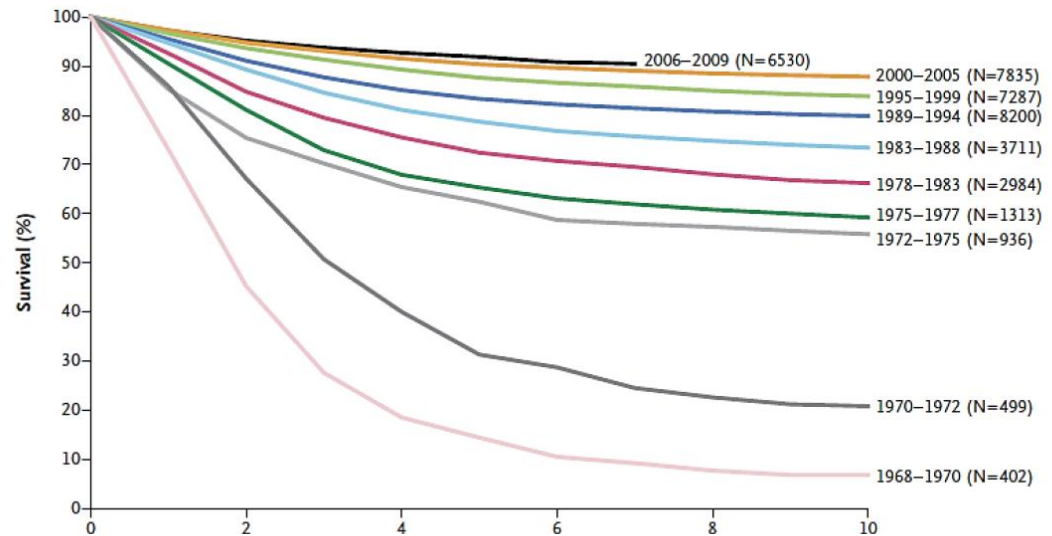


PŘEŽITÍ DLE VĚKU A ROKU DIAGNÓZY

děti

protokoly Children's
Cancer Group

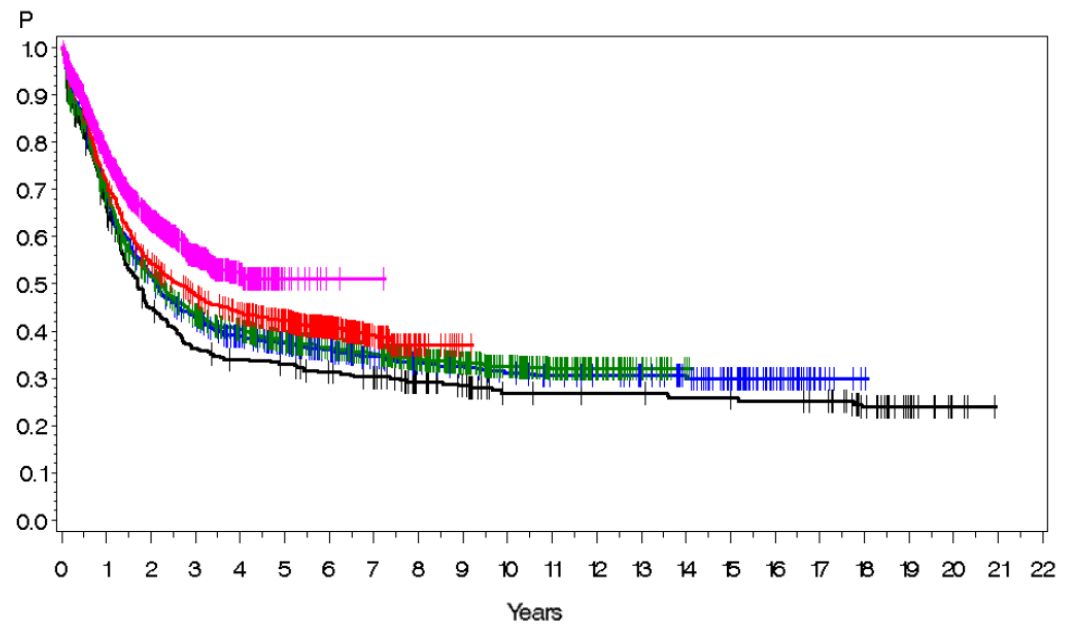
1968 - 2009



dospělí

protokoly GMALL

1987 - 2015



ČTYŘI OTÁZKY MÍSTO ZÁVĚRU

Vyberte odpověď.

Nález jakéhokoliv počtu leukocytů v periferní krvi s chyběním středních vývojových forem granulocytů je typický pro:

1. chronickou myeloidní leukémií
2. leukemizovaný nehodgkinský lymfom
3. akutní leukémií
4. útlum kostní dřeně



Vyberte odpověď.

Jaký nález v kostní dřeni je příznačný pro diagnózu akutní leukémie?

1. 5–10 % blastů
2. 10–20 % blastů
3. >20 % blastů
4. jakýkoliv zvýšený počet blastů, musí být současně přítomné dysplastické změny v hematopoeze

Vyberte odpověď.

Nález pancytopenie v periferní krvi s koagulopatií (↓ fibrinogen, ↑ D-dimery) budí podezření na:

1. Ph-positivní akutní lymfoblastovou leukémií
2. akutní promyelocytární leukémií
3. esenciální trombocytémií s tromboembolickou komplikací
4. myelodysplastický syndrom

Vyberte odpověď.

Hlavním rizikovým faktorem predikujícím prognózu akutní myeloidní leukémie je:

1. věk
2. počet leukocytů při diagnóze
3. imunofenotyp
4. karyotyp



TAKE HOME MESSAGES

při patologickém počtu bílých krvinek v rutinním krevním obraze přináší zásadní informace **diferenciální rozpočet leukocytů**

diagnóza akutní leukémie se stanovuje **vyšetřením aspirátu kostní dřeně**, kde je **zastoupení blastů >20 %**

leukocytóza v periferním krevním obrazem **není podmínkou** pro diagnózu akutní leukémie

pacient s **pancytopenií a krvácivými projevy** potřebuje bezodkladné vyšetření hematologem (susp. APL)