

The background is a dark blue gradient with a subtle pattern of small white dots. On the left side, there are several overlapping circular elements. A prominent one is a large circle with a scale around its perimeter, marked with numbers from 140 to 260 in increments of 10. Other circles are partially visible, some with dashed lines and arrows, suggesting a technical or scientific theme.

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE (CML)

- CML je nejčastější myeloproliferativní onemocnění, roční incidence je 1-1,5/100 000.
- Výskyt v každém věku, u dětí však vzácná (méně než 10% případů se diagnostikuje u pacientů mladších než 20 let), průměrný věk v době dg 50-60 let, lehce častější u mužů (1.4-2.2 : 1).
- V r. 1960 Nowell a Hungerford detekovali malý chromosom v kostní dřeni pacientů s CML. Přítomnost tohoto abnormálního chromosomu byla první objevená stálá chromosomální abnormalita u lidských malignit - podle místa objevu byl nazván Philadelphským chromosomem (Ph¹ chromosome).
- 1973 Rowley prokázal, že podstatou je translokace mezi chromosomy 9 a 22 - t(9;22)(q34;q11).
- Geny zahrnuté v této translokaci byly klonovány v 80. letech minulého století a bylo prokázáno, že translokace t(9;22)(q34;q11) je výsledkem fuse genu *bcr* (*breakpoint cluster region*) na 22. chromosomu a *ABL* (*Abelson leukemia virus*) na chromosomu 9, čímž vzniká fusní onkogen BCR/ABL1.
- Je více možností, kde dojde ke spojení obou genů, nejčastější jsou varianty b3-a2 nebo b2-a2. Produktem onkogenu BCR/ABL1 je aktivní cytoplasmatická tyrosinkinasa, která je základní příčinou chronické fáze CML.
- CML se projevuje primárně proliferací granulocytární řady, i když Ph¹ chromosom je prokazatelný i v jiných buněčných liniích.

- Více než 40% pacientů v době diagnózy jsou asymptomatictí, nemoc je objevena náhodou během rutinního vyšetření (preventivní prohlídka, předoperační vyšetření). Pokud jsou pacienti symptomatictí, nejčastěji si stěžují na únavu, hubnutí, vzácněji pocit dyskomfortu v levém podžebří v důsledku splenomegalie.
- Pokud není léčena, přechází CML z počáteční chronické fáze (80% v době diagnózy) do pokročilých stadií - akcelerovaná fáze resp. blastický zvrát - a v průměru během 3-5 let vede ke smrti pacienta.
- Definice klinických stadií podle European Leukemia Net (ELN) :

Chronická fáze	Blasty v periferní krvi/kostní dřeni <15% Basofily v periferní krvi ≤ 20% Thrombocyty ≥ 100 x 10 ⁹ /l
Akcelerovaná fáze	Blasty v periferní krvi/kostní dřeni 15-29% Basofily v periferní krvi > 20% Thrombocyty < 100 x 10 ⁹ /l (nesouvisí s léčbou)
Blastický zvrát	Blasty v periferní krvi/kostní dřeni ≥ 30% Extramedullární proliferace blastů

- Až do 70. let minulého století byla CML považována za nevléčitelnou a nevyhnutelně smrtelnou nemoc. K léčbě se používala iradiace sleziny, arsen, busulfan a později hydroxyurea.
- Počátkem 80. let došlo k objevu interferonu (Talpoz et. al.) , po kterém bylo popisováno vymizení BCR/ABL1 přestavby. Původně se doufalo, že byl nalezen kausální lék, ale později se zjistilo, že interferon vede pouze k prodloužení chronické fáze a celkového přežívání, nikoliv k trvalému vyléčení. I přes další pokroky zůstává interferon u některých pacientů nadále užíván.
- CML byla jednou z prvních nemocí, kterou bylo možno léčiti a vyléčiti po zavedení allogenní transplantace kostní dřevě – tato metoda je však limitována dostupností dárce a zatížena toxicitou a někdy i mortalitou.
- Revoluci v léčbě CML znamenalo zavedení inhibitorů tyrosinkinas (TKI) – možná nejpopulárnější pokrok v onkologii. (Předpokládaná) doba přežívání u většiny pacientů (>90%) se stala srovnatelnou s jinak zdravými věkově srovnatelnými jedinci.

IMATINIB (GLIVEC)

- Prvním z TKI zavedených do praxe byl imatinib – původně STI 571 (=signal transduction inhibitor) - (Glivec, v USA Gleevec, Novartis), který selektivně inhibuje proliferaci CML buněk.
- První klinické studie byly zahájeny u pacientů, u kterých se předpokládala resistance k interferonu alfa, v roce 1998. Nový lék indukoval cytogenetickou odpověď u většiny nemocných za přijatelné toxicity.
- Doporučena denní dávka 400 mg, může být zvýšena na 600 – 800 mg/den. Lék je eliminován převážně játry, plasmatický poločas je 18 hodin, takže je možné podávání v jedné denní dávce.
- Důsledkem léčby imatinibem (resp. inhibitory tyrosinkinasy) je dramatický pokles počtu allogenních transplantací kostní dřeně u pacientů s CML. Zatím není jisté, zda léčba imatinibem resp. dalšími TKI (podobně jako interferonem při zavedení) může vést k „vyléčení“. Předmětem několika studií je možnost přerušování/vysazení léčby.

NILOTINIB (TASIGNA)

- Imatinibu podobný, ale má vyšší vazebnou afinitu k ATP kapse BCR/ABL1 onkoproteinu,
- Odlišná vazba na cílové místo BCR-ABL1 je příčinou účinnosti i u pacientů s mutacemi resistantními na předchozí léčbu. S výjimkou mutace T315I nilotinib inhibuje 32 ze 33 imatinib-resistantních BCR-ABL1 mutací. Výsledky 4 studií zkoušejících nilotinib u de novo CML pacientů potvrdily vysokou účinnost a bezpečnost použití nilotinibu v první linii léčby pacientů s CML. Nilotinib se ukazuje být účinnější ve srovnání s imatinibem - signifikantně vyšší četnosti MMR a CCyR a to i při nižším dávkování, které má výhodu v nižším procentu vedlejších účinků nutících vysazení léčby.
- Zatím doporučován ve druhé linii po selhání imatinibu, ev. u mladších pacientů i v první linii
- Standardní doporučovaná dávka je 300 mg 2xdenně, lék se musí brát na lačno.

DASATINIB (SPRYCEL)

- Dasatinib se liší se od imatinibu schopností vázati se jak na aktivní tak inaktivní konformaci abl kinasové domény. Je zhruba 300 krát aktivnější než imatinib a in vitro je účinný proti většině imatinib resistantních mutovaných subklonů s výjimkou T315I a F317I. Byl původně vyvíjen jako imunosupresivní lék (inhibitor Src-kinasy) a má odlišnou strukturu proti imatinibu a nilotinibu, která je zřejmě zodpovědná za poněkud toxičtější klinický profil.
- Podávání dasatinibu někdy spojeno s retencí tekutin, nejčastěji pleurální a perikardiální výpotek
- Retence tekutin je většinou zvládnutelná typicky podpůrnými léčebnými opatřeními, jako jsou podávání diuretik a krátkodobé podávání steroidů. Mnohdy pomůže i jen přerušení léčby dasatinibem.
- Místo původně doporučené 2x70 mg/den byla optimalisována dávka 100 mg jednou denně

BOSUTINIB (BOSULIF) A PONATINIB (ICLUSIG)

- Bosutinib indikován k léčbě pacientů dříve léčených jedním nebo více inhibitory tyrosinkinasy a těch, u kterých léčba imatinibem, nilotinibem a dasatinibem není považována za vhodnou volbu.
- Doporučená dávka je 500 mg/den.
- Ponatinib novější silný TKI s tzv. strukturálním prvkem, trojnou vazbou mezi uhlíkovými atomy, která umožňuje jeho vysokoafinitní vazbu k nativní formě BCR-ABL1 a k jejím dalším, mutovaným formám včetně T315I (jako zatím jediný TKI).
- Klinické využití ponatinibu je komplikováno možným rozvojem kardiovaskulárních komplikací, zejména hypertenze a arteriálních či venosních trombotických příhod – z toho důvodu byl v roce 2013 zastaven prodej. Po přijetí nových bezpečnostních opatření a zúžení indikačního spektra byl ponatinib v lednu 2014 opět uvolněn do prodeje.
- Ponatinib je v České republice indikován u dospělých pacientů s chronickou myeloidní leukemií ve všech fásích onemocnění, kteří jsou resistantní na léčbu nilotinibem nebo dasatinibem nebo tuto léčbu netolerují, nebo u pacientů, u kterých je zjištěna resistantní mutace T315I.
- Doporučená dávka je 45 mg/den.

MUTACE

- U některých pacientů dochází během užívání imatinibu (ale i dalších TKI) k vývinu mutací v tyrosinkinasové doméně BCR/ABL1. První takto detekovanou (a paradoxně zatím nejzávažnější) byla záměna threoninu a isoleucinu na posici 315 abl proteinu (T315I), později byly nacházeny další. Vyšetření typu mutace má význam u pacientů, u kterých došlo ke ztrátě citlivosti na léčbu; je důvodem ke změně léčby, vzhledem k různé citlivosti na různé TKI.

KASUISTIKA PACIENTA S CML

- Poslán k posouzení změn v KO a vyloučení event- autonomní produkce buněk v kostní dřeni.
- Dochází na RHB, v rámci procedur provedena lab., kde v KO 18,9 leuko, nedávno prodělal infek.
- Léčen pro hypertensi, hypertrofii prostaty,
- Subj. potíže krom bolestí zad (vertebrogení) neudává
- V objektivním nálezu bez výrazné patologie
- Donesená laboratoř: Leu **18,9**, Ne **74,4**, Ly 12,2, Mo 8,1, Eo 1,2, Ba 4,1%, ČKO a thr v mezích ref., bioch. screening vč. CRP v mezích ref.
- Závěr Leukocytosa - jedenkrát zjištěná - para/postinfekční ??
- Dop.: Kontrola KO+diff. za měsíc, při potížích (neočekávány) ihned, poučen.

KASUISTIKA PACIENTA S CML

- Za měsíc: Leu: **20,14**, SEG: 64,8, T: **0,5**, Mmy: **1,9**, My: **0,9**, Ly: **22,4**, Mo: 3,8, Eo: 3,3, Ba: **2,4**,
Nezralé granulocyty %: **7,8**, Nezralé granulocyty abs.: **1,58**,
Ery: 4,89, HB: 146, HTC: 0,434, MCV: 88,8, MCH: 29,9, RDW: 14,2, Plt: **360**, MPV: 10,2,
Rtc promile: 16, Rtc abs.: **0,077**,
- Závěr: Leukocytosa, lehký posun doleva, vyšší thrombo - myeloproliferace (CML)?
- Dop.: Doplnujeme LD, hladinu B12, CB+ELFO, ferritin, CRP, bcr/abl, kontrola s výsledky.

KASUISTIKA PACIENTA S CML

- Kontrola s dalšími výsledky:
- LD: **4,7**, CRP: 1,4,
- CB: 76,9, Alb.%: 59,90, A1G%: 3,70, A2G%: 10,10, B1G%: 4,90, B2G%: 4,50, GG%: 16,90,
- Alb.: 46,1, A1G: 2,85, A2G: 7,8, B1G: 3,77, B2G: 3,5, GG: 13,00, A/G: 1,494,
- Vitamín B12: **2490**, Ferritin: **1031,7**,
- Bcr/abl - pozitivní

- Závěr: Chronická myeloidní leukemie

KASUISTIKA PACIENTA S CML

Vyš. kostní dřeně:

- Cytologie: Nátěrové velmi bohatí na bb. elementy, obraz packed bone marrow. Poměr M:E vysoce ve prospěch M. Erythropoesa relativně chudá, ale v podstatě přiměřeně zastoupena, normoblastická, vyzává. Myelopoesa převažuje, vyzává k segmentům. Eo- ni baso-, lymfo, pl. bb. nezmnoženy. Megakaryocyty lehce zmnožené, extramedullární elementy nezastiženy. Nález je v souladu s dg. chronické myeloidní leukemie.
- Imunofenotypisace - závěr. Na populaci leukocytů KD tvoří myeloblasty 0,2%, monocyty 0,6% a lymfocyty 0,6% (FCM-skóre= 1). B lymfocyty nemají monoklonální charakter. Dysplasie granulocytární řady. Nález nevylučuje dg.CML.
- **Biopsie** Reprezentivní vzorek hypercelulární kostní dřeně s obrazem MPN typu chronické myelogenní leukemie v chronické fasi (CML,CP) při prokázané t(9;22) BCR-ABL1. Myelofibrosa nejvýše MF-1.
- Cytogenetika z dřeně: 19 z 22 mitos Ph⁺

KASUISTIKA PACIENTA S CML

- Sono břicha (k verifikaci ev. hepatosplenomegalie) : Játra v mdc čáře 127mm, vyšší echogenity, bez ložisek. Slezina 113x50mm, homogenní. Ledviny bez městnání, žlučové cesty bez dilatace, pankreas nezobrazen. Prostata 45mm klene se do měchýře.
- Závěr: Bez známek hepatosplenomegalie.

KASUISTIKA PACIENTA S CML

- Zahájena léčba TKI.
- Monitorace:
 - aa 3 měsíce –KO+ diff., hladina transkriptu, počátku cytogenetika KD
 - Pokud pacient nedosáhne po 3 měsících léčby TKI kompletní hematologické remise a alespoň minimální cytogenetické remise, je indikována změna léčby. Po 6 měsících léčby by měl pacient dosáhnouti cytogenetické odpovědi a po 12 měsících velké molekulární odpovědi

	Optimální odpověď	Varování	Selhání léčby
Při diagnose	NA	Vysoké riziko Klon. abnorm. Ph+ klonu	NA
3 měsíce	BCR/ABL1 ≤10% a/nebo Ph ≤ 35%	BCR/ABL1 >10% a/nebo Ph ≤ 36-95%	Nedosažení CHR a/nebo Ph>95%
6 měsíců	BCR/ABL1 < 1% a/nebo Ph+ 0	BCR/ABL1 1-10% a/nebo Ph+ 1-35%	BCR/ABL1>10% a/nebo Ph+ >35%
12 měsíců	BCR/ABL1 ≤0,1%	BCR/ABL1 >0,1 – 1%	BCR/ABL1 >10%
Posléze kdykoliv	BCR/ABL1 ≤0,1%	Klonální abnormality Ph- klonu (-7, či 7q-)	Ztráta CHR, CCyR či MMR, Mutace, Klonální abnormality Ph+ klonu

CML – DEFINICE ODPOVĚDI

<p>Kompletní hematologická odpověď/remise (CHR)</p>	<p><u>Normalisace hodnot krevního obrazu:</u></p> <p>Leuko < 10x10⁹/l, Nepřítomnost nezralých elementů v diff.</p> <p>Basofily < 5%,</p> <p>Thrombo < 450x10⁹/l</p>
<p>Cytogenetická odpověď (CyR)</p>	<p>Žádná – počet Ph+ metafází > 95%</p> <p>Minimální – počet Ph+ metafází ≤ 66%</p> <p>Minor – počet Ph+ metafází 36 - 65%</p> <p>Parciální – počet Ph+ metafází 1- 35%</p> <p>Kompletní – Ph+ metafáze neprokazatelné</p>
<p>Molekulární odpověď (MR)</p>	<p>Velká (major, MMR) poměr BCR/ABL11/ABL ≤ 0,1% (= MR^{3,0})</p> <p>Hluboká (deep, DMR) poměr BCR/ABL11/ABL ≤ 0,01-0,001 (MR^{4,0-4,5})</p>

ALLOGENNÍ TRANSPLANTACE DŘENĚ

- Allogenní transplantace kostní dřeně (alloSCT) zůstává součástí léčby u pacientů, u kterých selhala léčba TKI, resp. se objevila mutace T315I – zde je ale doporučováno předléčení ponatinibem, u pacientů s HLA vhodným dárce v akcelерованé fázi (po léčbě TKI ve vyšším dávkování) nebo blastickém zvratu (po kombinované léčbě TKI a intenzivní chemoterapii) s dosažením druhé chronické fáze.
- Během posledních více než 15 let došlo ke změně načasování – doporučuje se až jako třetí až čtvrtá linie po selhání léčby TKI druhé generace. Současná situace je komplexnější, neboť pacient může být již zpočátku léčen různými TKI. Pro pacienty v chronické fázi se jeví rozumné transplantaci rezervovat pro ty, kteří jsou resistantní alespoň na jeden TKI inhibitor druhé generace, nezdá se, že by použití myeloablativního režimu přinášelo lepší výsledky než redukováná příprava, pacient musí být nadále po transplantaci monitorován. Nejsou jednotné názory na podávání TKI v potransplantačním období.

LÉČBA POKROČILÝCH STADIÍ

- Léčba pokročilých stadií (akcelerovaná fáze či blastická krise) má mnohem horší prognosu.
- I když na imatinib může část pacientů odpovědět, záhy se objevuje resistance k léčbě. Byly publikovány výsledky studií START1 a START 2 o úspěšné léčbě těchto pacientů dasatinibem – po 8 měsících dosáhlo více než 30% pacientů hematologické odpovědi a cca 40% pacientů velké cytogenetické odpovědi, většina z nich (86%) dokonce kompletní cytogenetické odpovědi. Tyto odpovědi byly podobné i u pacientů s BCR/ABL1 mutacemi působícími resistenci k imatinibu.
- Nicméně většina těchto pacientů je posléze indikována k alloSCT

PALIATIVNÍ LÉČBA

- Paliativní léčba je indikována u pacientů, u kterých došlo k selhání resp. absolutní intoleranci léčby TKI, nemožnosti alloSCT nebo zařazení do některé klinické studie. Používá se hydroxyurea v dávce dle vývoje v krevním obraze (počet leukocytů, množství nezralých stadií).