

Chronická myeloidní a chronická lymfatická leukemie

doc. MUDr. Edgar Faber, CSc., MUDr. Renata Urbanová

Hematoonkologická klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Přesto, že incidence chronické myeloidní (CML) a B chronické lymfatické leukemie (B-CLL) se dlouhodobě nemění, jejich prevalence v poslední době stoupá díky úspěšnosti moderní léčby. Diagnostika se opírá v obou případech o výsledky krevního obrazu, imunofenotypizace (pouze u B-CLL a blastického zvratu CML) a cytogenetického vyšetření, které u CML potvrdí diagnózu, zatímco u B-CLL slouží k posouzení aktuálního rizika nemocného. Zatímco u CML byla zavedením imatinibu a inhibitorů tyrozinové kinázy druhé generace dramaticky zlepšena prognóza nemocných, takže transplantace krvetvorných buněk je indikována prakticky pouze v případech selhání cílené léčby, u B-CLL byl prokázán význam individuálně indikované intenzivní kombinované imunochemoterapie, která umožňuje dosažení molekulárních odpovědí, jež signifikantním způsobem prodlužují interval do progresu onemocnění. Alogenní transplantace krvetvorných buněk má pak bezesporu kurativní potenciál u mladých nemocných bez dostatečné odpovědi na imunochemoterapii a u pacientů s vysoce nepříznivým cytogenetickým nálezem delece 17p. Díky komplexní problematice diagnostiky, prognostiky a individualizace léčby patří vedení léčby o všechny nemocné s CML a vybrané mladší nemocné s B-CLL transplantacím centřům.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, B chronická lymfatická leukemie, inhibitory tyrozinové kinázy, rituximab, imunochemoterapie, transplantace krvetvorných buněk.

Chronic myeloid and chronic lymphocytic leukemia

Incidence of chronic myeloid (CML) and B chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) remain about the same but their prevalence has been steadily increasing due to the success of modern treatment in recent period. Diagnostics is based in both conditions upon the results of full blood count, immunophenotyping (in B-CLL and blastic phase of CML only) and cytogenetic examination that serves for confirmation of diagnosis of CML, however, in B-CLL is needed for actual risk assessment. Prognosis of patients with CML has been dramatically improved after introduction of imatinib and second generation tyrosine kinase inhibitors so hematopoietic stem cell transplantation is indicated only in cases of targeted treatment failure, importance of individually indicated intensive combined immunochemotherapy that enables achievement of molecular responses significantly prolonging progression-free survival of patients has been shown in B-CLL. There is no doubt that allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has curative potential in young patients with B-CLL without sufficient response to immunochemotherapy and in patients with cytogenetically proven deletion 17p associated with very poor prognosis. Due to the complex problems associated with diagnostics, prognostic assessment and individualization of treatment management of all patients with CML and selected younger patients with B-CLL was restricted in the Czech Republic to transplant centers.

Key words: chronic myeloid leukemia, B chronic lymphocytic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, rituximab, immunochemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation.

Interní Med. 2010; 12(6): 321–324

Chronická myeloidní leukemie

Definice

Chronická myeloidní leukemie (CML) je chronické myeloproliferativní onemocnění typicky asociované s výskytem chromozomu Philadelphia (Ph chromozom; t (9;22) (q34;q11)) a leukemického fúzního genu BCR-ABL. Fúzní gen BCR-ABL se vyskytuje u všech nemocných na Ph chromozomu, ale také u necelých 5% nemocných, u nichž se nepodaří přítomnost Ph chromozomu prokázat.

Výskyt

Obvykle se udává, že CML představuje asi 15–20% všech leukemií. Údaje o celkové incidenci se různí, nejčastěji se udává počet nově zjištěných

onemocnění od 1,0 do 1,5 na 100 000 obyvatel a rok. Výskyt CML narůstá s věkem – tvoří asi 3% dětských a 10% leukemií adolescentů, přičemž naprostá většina případů spadá do kategorie seniorů, věkový medián spadá do šesté dekády. Změnou léčby první linie z perorální chemoterapie a interferonu na cílenou léčbu inhibitory tyrozinových kináz (TKI) bylo dosaženo od sedmdesátých let minulého století výrazného prodloužení pravděpodobnosti pětiletého přežití nemocných: ze 23,9% v letech 1975 až 1977 na 50,2% v období 1996 až 2004 (1). Výsledkem zavedení TKI je také jednoznačné zvýšení prevalence CML.

Diagnostika

Subjektivní potíže, jimiž se CML vyznačuje, jsou nespecifické a pramení z chudokrevnosti,

splenomegalie, metabolických a cévních důsledků a komplikací onemocnění a u menší části nemocných také z hemoragické diatézy. V současnosti se udává, že u více než třetiny nemocných s CML je diagnóza stanovena náhodně v době, kdy nemají obtíže (2). U zbylých nemocných dominuje většinou hubnutí, únavnost, slabost, tlak pod levým žeberním obloukem, pocení, zvýšené teploty, ale i záchvaty dnavé artritidy důsledkem hyperurikémie. Vaskulární komplikace CML reprezentují leukostáza, priapismus nebo erytromelalgie s výskytem od 5 do 15%. V krevním obraze dominuje leukocytóza. Diferenciální rozpočet bílých krvinek je příznačný výrazným posunem doleva s vyplavením nezralých forem neutrofilních granulocytů včetně blastů a promyelocytů, které však většinou

tvorí pouze několik procent. Téměř vždy bývá zvýšen i počet bazofilů a také eozinofilů. Počet trombocytů bývá zvýšen u nadpolovičního počtu nemocných. Část pacientů má při diagnóze lehkou nebo středně těžkou anémií. Standardní metodou pro potvrzení diagnózy CML zůstává konvenční cytogenetické vyšetření (prokazující Ph chromozom), doplněné metodami molekulární genetiky k průkazu fúzního leukemického genu BCR-ABL, které je nezbytné ke stanovení diagnózy Ph negativní, BCR-ABL pozitivní CML. U více než 80 % nemocných je diagnóza stanovena v **chronické fázi**, je však nezbytné myslet na možnost manifestace CML v **akceleraci** nebo **blastickém zvratu** (tabulka 1). Diferenciálně diagnosticky je od CML nezbytné odlišit zejména další chronické myeloproliferativní stavy (pravou polycytemii, osteomyelofibrózu, esenciální trombocytemii a atypické myeloproliferativní stavy), akutní leukemie (zejména Ph a BCR-ABL pozitivní) a chronickou myelomonocytární leukemii, ale například i leukocytózu s leukemoidní reakcí při infekci (2).

Léčba

K výrazné, ne-li revoluční změně v léčbě CML došlo zavedením TKI na přelomu tisíciletí (graf 1) (3, 4). Lékem první linie se stal imatinib, který obsazením vazebného místa pro ATP inhibuje konstitutivní aktivitu leukemické tyrozinové kinázy Bcr-Abl (protein p210). Toto cílené působení (přestože imatinib neúčinkuje pravděpodobně v leukemických kmenových buňkách a musí být užíván trvale) vede k dosažení a současně k udržení kompletní cytogenetické odpovědi (0 % mitóz s Ph chromozomem) téměř u 60 % nemocných s CML ve chronické fázi léčených imatinibem v první linii. Tento

Tabulka 1. Zjednodušená definice fází CML podle počtů blastů, bazofilů a trombocytů. Odvozeno z kritérií European LeukemiaNet

	Chronická fáze	Akcelerace	Blastický zvrat
Blasty v periferní krvi nebo kostní dřeni	< 15 %	15–29 %	≥ 30 %
Bazofily v krvi	< 20 %	≥ 20 %	N
Trombocyty (x10 ⁹ /l)	N	< 100	N

Vysvětlivka: N – neudáno

Tabulka 2. Hodnocení léčebné odpovědi na imatinib dle doporučení ELN 2009 (upraveno podle 5)

	Optimální odpověď	Suboptimální odpověď	Selhání	Varovná
Vstupní	NA	NA	NA	Vysoké riziko CCA/Ph+
3 měsíce	KHR a ≥ malá CyR (Ph+ ≤ 65 %)	< CyR (Ph+ > 95 %)	Bez KHR	NA
6 měsíců	≥ PCyR (Ph+ < 35 %)	< PCyR (Ph+ > 35 %)	< CyR (Ph+ > 95 %)	NA
12 měsíců	KCyR	PCyR (Ph+ > 35 %)	< PCyR (Ph+ > 35 %)	< VMolR
18 měsíců	VMolR	< VMolR	< KCyR	NA
Kdykoliv	Stabilní nebo zlepšující se VMolR	Ztráta VMolR Mutace	Ztráta KHR Ztráta KCyR Mutace -CCA/Ph+	Jakýkoliv ↑ transkriptu -CCA/Ph+

NA – nedostupné, CCA – přidatné cytogenetické abnormality, KHR – kompletní hematologická odpověď, CyR – cytogenetická odpověď, PCyR – parciální cytogenetická odpověď, KCyR – kompletní cytogenetická odpověď, VMolR – velká molekulární odpověď

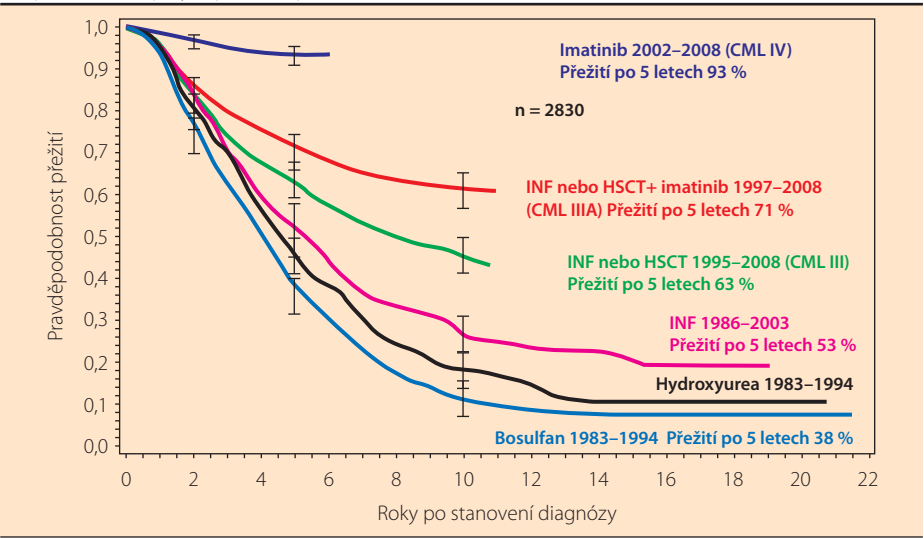
podíl nemocných léčených v rámci studie IRIS pokračuje po sedmi letech nadále v léčbě imatinibem (5). Dvě třetiny nemocných kromě kompletní cytogenetické odpovědi dosáhnou také tzv. velkou molekulární odpověď (pokles zastoupení leukemického genu BCR-ABL pod 0,1 % při vyšetření kvantitativní real-time RT-PCR) (6). U menší části nemocných nelze leukemický gen vůbec prokázat (mluví se o kompletní molekulární odpovědi), a uvažuje se u nich

dokonce o možnosti vyléčení a ukončení terapie. TKI druhé generace (dasatinib a nilotinib) jsou indikovány v případech selhání imatinibu, k němuž dochází asi u třetiny nemocných (7, 8). Příčiny selhání jsou různorodé a sahají od farmakokinetických příčin na jedné až po mutace BCR-ABL a přidatné cytogenetické abnormality na straně druhé (7, 9). Pro optimální péči o nemocné má klíčový význam jejich pečlivé monitorování podle aktuálně platných doporučení (tabulka 2) (4, 5). O alogenní transplantaci krvetvorných buněk, metodě, která byla ještě v devadesátých letech indikována v první linii u mladších nemocných s dostupným dárce, je vhodné uvažovat až v případech selhání TKI druhé generace (4, 10). V paliativní léčbě má však i dnes při vyčerpání možností cílené léčby stále místo interferon alfa nebo hydroxyurea. Experimentálně jsou zkoumané další možnosti včetně vakcinace.

Závěr

Léčba imatinibem v první linii a léčba TKI 2. generace u nemocných rezistentních k imatinibu výrazně zlepšila dlouhodobou prognózu nemocných s CML. Alogenní transplantace krvetvorných buněk je v současnosti indikována až po selhání cílené léčby nebo u nemocných,

Graf 1. Celkové přežití nemocných zařazených do různých prospektivních studií německé CML kooperativní skupiny (upraveno podle (7))



u nichž byla po akceleraci nebo blastickém zvratu dosažena druhá chronická fáze CML, kdy jsou výsledky transplantací zřetelně lepší než v nezvládnuté akcelerované nebo blastické fázi. K optimalizaci léčby pomocí TKI je klíčové pečlivé monitorování nemocných z hlediska cytogenetické a molekulární odpovědi a rozvoje rezistence, k němuž je nejvýhodnější koncentrovat péči o nemocné v akreditovaných transplantčních centrech s dostatečným přístrojovým zázemím a erudiicí personálu.

Chronická lymfatická leukemie

Definice

B chronická lymfatická leukemie (B-CLL) je značně heterogenní skupinou onemocnění s extrémně variabilním klinickým průběhem (11). Může probíhat řadu let asymptomaticky bez nutnosti terapie, nebo od diagnózy s výraznou klinickou aktivitou vyžadující léčbu. Jedná se o maligní onemocnění vycházející z B lymfocytů s charakteristickým imunofenotypem.

Výskyt

B-CLL je nejčtenější leukemií západních zemí. Onemocnění je diagnostikováno převážně ve vyšším věku, medián v době diagnózy je 65–70 let, ve věku < 55 let je diagnostikováno pouze 20–30 % nemocných.

Diagnostika, prognostické markery

Základem pro diagnostiku jsou početní a morfologická kritéria lymfocytózy > $5 \times 10^9/l$, charakteristický imunofenotyp stanovený průtokovou flowcytometrií (IWCLL 2005, $\geq 1B$ znak CD19, CD20, CD23 a pozitivita CD5 při nepřítomnosti dalších T lymfocytárních znaků, monoklonální exprese řetězce κ nebo λ . Slabá exprese povrchového imunoglobulinu Ig), který odliší B-CLL od ostatních typů leukemií nebo leukemizovaných lymfomů. Při diagnóze se stanovuje klinické stadium onemocnění dle Bineta podle počtu postižených oblastí a přítomnosti anémie nebo trombocytopenie (Binet B < 3 skupiny postižených oblastí, střední stadium s postižením 3 a více oblastí a pokročilé stadium onemocnění Binet C s přítomností anémie nebo trombocytopenie), přičemž za oblasti jsou považovány krční, axilární, inguinální uzliny, játra a slezina (12, 13). Pro stanovení nepříznivé prognózy onemocnění se kromě sledování zdvojnásobení času lymfocytů, velikosti tumorózní masy, stanovení sérových markerů (beta-2- mikroglobulinu a sérové thymidinkinázy) používají moderní molekulárně genetické metody, zejména průkaz nemutova-

ného stavu IgVH (variabilní části těžkých řetězců imunoglobulinů) metodou PCR a stanovení přítomnosti nepříznivých cytogenetických změn delece 17p a 11q metodou FISH (fluorescenční in situ hybridizace) (obrázek 1) nebo CGH (komparativní genomová hybridizace). Výrazně kratší přežití mají pacienti v pokročilém stadiu onemocnění Binet C, s nemutovaným stavem IgVH a pacienti s nepříznivými cytogenetickými změnami 17p- a 11q- (12, 14, 15).

Klinický průběh onemocnění

Onemocnění se zjistí často náhodně při vyšetření krevního obrazu. Jindy pacienti přicházejí do ordinace praktického lékaře se zvětšenými uzlinami, při progresi onemocnění se objeví anémie, velmi časté jsou infekční komplikace. B-CLL se může také manifestovat B symptomy, tj. pocením, váhovým úbytkem nebo zvýšenými teplotami.

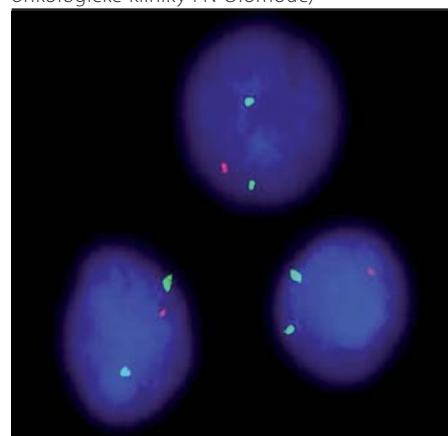
Komplikace

Onemocnění je od diagnózy provázeno imunodeficitem, zejména hypogamaglobulinemií, s aktivitou onemocnění a probíhající léčbou se objevuje defekt buněčné imunity. V průběhu onemocnění se mohou v souvislosti s imunodeficitem objevit autoimunitní komplikace, tj. zejména autoimunitní hemolytická anémie a autoimunitní trombocytopenie. Častý je výskyt sekundárních malignit (u 11 % pacientů), možná je Richterova transformace onemocnění do lymfomu s vyšším stupněm malignity (16).

Léčba

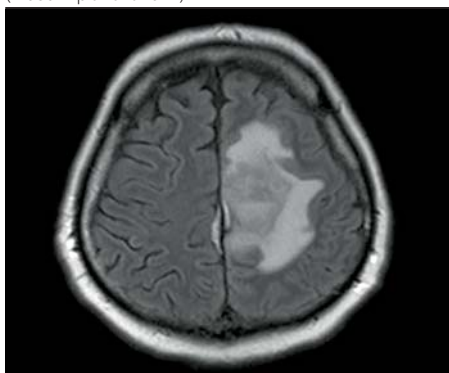
Indikací k zahájení terapie je klinická aktivita onemocnění (B symptomy onemocnění, progredující selhání kostní dřeně projevující se anémií nebo trombocytopenií, masivní nebo progredující lymfadenomegalie nebo hepatosplenomegalie, rychle progredující lymfocytóza nebo na kortikoidy špatně reagující autoimunitní komplikace). Samotná diagnóza B-CLL nebo počet lymfocytů není indikací k zahájení terapie, pacienti bez klinické aktivity onemocnění mohou být po mnoho let pouze sledováni (přístup známý jako watch and wait). Strategie léčby je značně závislá na kalendářním, ale zejména na biologickém věku nemocného. Mladé pacienty (< 60 let věku) a rizikové pacienty léčíme s cílem dosažení co nejlepší léčebné odpovědi, kompletní hematologické, případně molekulární remise onemocnění, s cílem prodloužení období bez známek onemocnění a prodloužení přežití. U starších pacientů léčíme s ohledem na biologický věk a přidružená onemocnění

Obrázek 1. FISH: delece 17p u nemocného s B-CLL (výsledek z cytogenetické laboratoře Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc)



s cílem dosažení léčebné odpovědi při dobré kvalitě života. Při použití moderní léčby je možno dosahovat různě dlouho trvající kompletní remise onemocnění, dokonce přechodně negativy zbytkové nemoci testované molekulárně genetickými metodami. U mladých pacientů se v první linii léčby používá kombinovaná imunochemoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid a rituximab), počet cyklů se řídí léčebnou odpovědí. Při tomto léčebném režimu je v primoléčbě dosahováno celkem 92 % léčebných odpovědí, 44 % kompletních remisí (11). Při léčebné odpovědi trvající déle než jeden rok je režim možno při relapsu onemocnění opakovat. Naopak pacienti rezistentní k fludarabinu nebo relabující do 1 roku po terapii představují prognosticky velmi nepříznivou podskupinu. Součástí primoterapie a u pacientů relabovaných je monoklonální protilátka rituximab, která je namířena proti antigenu C20, vyskytujícímu se na povrchu nádorového B lymfocytu. Pro svůj imunosupresivní účinek je používána u kortikorezistentních autoimunitních anémií a trombocytopenií. Další léčebnou modalitou je antiCD52 protilátka, alemtuzumab (MabCampath), která se používá v léčbě pacientů časně relabujících po terapii fludarabinem, u pacientů na fludarabin rezistentních a u indikovaných pacientů v konsolidační terapii. U pacientů s delecí 17p- je vhodné zvažovat jeho podání již v primoterapii. Pacienti léčení alemtuzumabem jsou skupinou pacientů, kteří jsou pro těžký a dlouhotrvající buněčný imunodeficit ohroženi výskytem oportunních infekcí např. cytomegalovirovou infekcí (CMV), infekcemi způsobenými *Pneumocystis carinii* nebo *Listeria monocytogenes*. Proto je u těchto pacientů v průběhu terapie indikováno profylaktické podávání antibiotik a monitorování případné reaktivity CMV infekce metodou PCR, léčba je vedena v centrech roz-

Obrázek 2. MR mozku: oportunní infekce u B-CLL – listeriový absces mozku, komplikace imunochemoterapie FCR a alemtuzumabu u pacienta s B-CLL (vlastní pozorování)



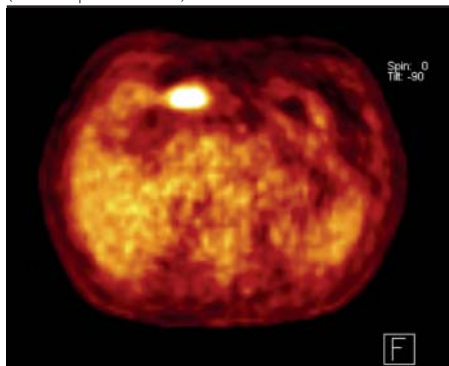
šířené hematologické péče (17). V léčbě B-CLL jsou standardně používány také alkylační látky (chlorambucil) a polychemoterapeutické režimy (CHOP, COP). U mladých pacientů (< 50–55 let věku) vysoce rizikových, s delecí 17p-, relabujících, refrakterních na terapii je nutno včas indikovat alogenní transplantaci krvetvorných buněk s redukovanou intenzitou přípravného režimu. Výrazná předléčenost podstatně zhoršuje výsledky alogenní transplantace.

Léčba infekčních komplikací, diagnostika sekundárních malignit

Neodmyslitelnou součástí péče o pacienty s B-CLL je včasná diagnostika a terapie infekčních komplikací, zahrnující odběr kultur, včas empiricky podávaná antibiotika (v indikovaných případech intravenózně za hospitalizace), při neutropenii podávané růstové faktory (G-CSF), pro hypogamaglobulinemii substituce imunoglobuliny, terapie virostatiky v případě virových infekcí (časté výsevy herpes zoster), terapie antitymotiky.

Pro buněčný imunodeficit zejména u pacientů s aktivní chorobou léčených moderní

Obrázek 3. PET CT: koincidence B-CLL a adenokarcinomu colon transversum v době dianózy B-CLL (vlastní pozorování)



imunochemoterapií je nutno vždy myslet i na možnost oportunních infekcí (obrázek 2).

Pacienti s B-CLL mají vysoké riziko vývoje sekundárních malignit (obrázek 3).

Závěr

Léčba zejména mladých rizikových pacientů s B-CLL náleží hematologickým centrům. Součástí kvalitní péče o pacienty s B-CLL je spolupráce hematologů, internistů a ostatních lékařských oborů vedoucí např. k včasné diagnostice infekčních komplikací včetně oportunních infekcí a také sekundárních malignit.

Literatura

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2005. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2008. Získáno na: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/, podle analýzy SEER z listopadu 2007.
2. Faber E. Chronická myeloidní leukemie. In: Mayer J, Starý J, a kol. Leukemie. 1. vyd. Praha, Grada Publishing 2002; 300–310.
3. Hehlmann R. Introduction: CML in the imatinib era. Best Pract Res Clin Hematol 2009; 22: 283–284.
4. Indrák K, Faber E, Jarošová M. Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) v éře imatinibu. Vnitřní Lék 2009; 55: 65–73.
5. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of ELN. J Clin Oncol 2009; 27: 6041–6051.

6. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009; 23: 1054–1061.
7. Faber E, Rohoň P, Rožmanová Š, et al. Rezistence na imatinib při léčbě nemocných s chronickou myeloidní leukémií. Transfúze Hematol dnes 2008; 14(Suppl 1): 90–93.
8. Rohoň P, Faber E, Naušová J, et al. Od monitorování hladiny fúzného genu Bcr/Abl u pacienta s chronickou myeloidní leukémií k odhalování rezistence k imatinibu – kauzistika. Transfúze Hematol dnes 2007; 13: 27–31.
9. Naušová J, Priwitzerová M, Jarošová M, et al. Chronická myeloidní leukémie – rezistence na imatinib mesylát (Glivec®) (Přehled literatury a vlastní zkušenosti). Čas Lék Čes 2006; 145: 377–382.
10. Faber E, Koza V, Vítek A, et al. Alogenní transplantace krvetvorných buněk u nemocných s chronickou myeloidní leukémií v České republice: retrospektivní hodnocení výsledků z let 1988 až 2005. Vnitřní Lék 2006; 52: 1172–1180.
11. Hallek M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2009; 440–449.
12. Papajik T, Jarošová M, Pikalová Z, Indrák K. B-chronická lymfatická leukémie. Část II: Diagnostická kritéria a význam stanovení individuální prognózy nemocného. Transfúze Hematol dnes 2006; 3: 132–139.
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446–5454.
14. Döhner H, Stilgenbauer S, Banner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1910–1976.
15. Kröber A, Keller T, Banner A, et al. VH mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100: 1410–1416.
16. Hisada M, Biggar RJ, Greene H, et al. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001; 98: 1979–1981.
17. Papajik T, Urbanová R, Procházka V, Indrák K. Chronická B-lymfocytární leukémie. Část IV: Možnosti léčby s použitím monoklonálních protilátek alemtuzumabu a rituximabu. Transfúze Hematol dnes 2007; 2: 48–55.

doc. MUDr. Edgar Faber, CSc.

Hematoonkologická klinika FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
faber@fnol.cz