



CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

informace pro pacienty a jejich blízké

MUDr. Daniela Žáčková



Česká leukemická skupina – pro život
2012

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

informace pro pacienty a jejich blízké

MUDr. Daniela Žáčková

PODĚKOVÁNÍ

Autorka děkuje za podporu České leukemické skupině pro život (The Czech Leukemia Study Group for Life, CELL, www.leukemia-cell.org), která chápe význam kvalitní informovanosti pacientů s hematologickými chorobami a jejich blízkých jako jeden z pilířů úspěšné diagnostiky a léčby.

Rovněž děkuje všem kolegům za podporu a spolupráci, zejména pak prof. MUDr. J. Mayerovi, CSc., bez jehož intelektuálního vedení a motivace by publikace nevznikla, a MUDr. Haně Klamové, CSc. za laskavou a podnětnou recenzi díla.

V neposlední řadě patří poděkování pacientům a jejich blízkým, jejichž zkušenosti, potřeby, podněty a dotazy byly autorce nepostradatelnou inspirací.

MUDr. Daniela Žáčková

Chronická myeloidní leukemie
informace pro pacienty a jejich blízké

Vyloučení odpovědnosti

Autorka i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace uvedené v brožuře odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy publikace k vydání. I přes pečlivou kontrolu nelze s naprostou jistotou zaručit úplnou bezchybnost publikovaných údajů. Z těchto důvodů se vylučují jakékoliv nároky na úhradu ať již přímých či nepřímých škod.

Tato publikace ani žádná její část nesmí být kopírována, rozmnožována ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.

Autor:

MUDr. Daniela Žáčková

Interní, hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Recenzent:

MUDr. Hana Klamová, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

© Daniela Žáčková, 2012

ISBN 978-80-260-1828-5

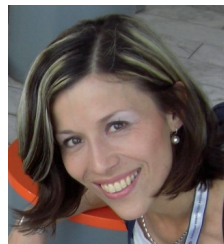
OBSAH

10	1. ÚVOD
12	2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?
12	2.1. Jak vznikají a k čemu slouží krvinky?
13	2.2. Co to je leukemie a jaké jsou její druhy?
15	2.3. Co je chronická myeloidní leukemie a jaká je její podstata?
16	2.4. Kdo může onemocnět chronickou myeloidní leukemií?
17	2.5. Co způsobuje vznik chronické myeloidní leukemie?
18	3. JAKÁ JSOU STÁDIA CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?
21	4. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE PROJEVUJE?
24	5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?
24	5.1. Anamnéza a fyzikální vyšetření
25	5.2. Krevní obraz a diferenciální rozpočet bílých krvinek
26	5.3. Biochemický rozbor krve
26	5.4. Vyšetření kostní dřeně – cytologické, případně histologické
29	5.5. Cytogenetické vyšetření kostní dřeně a periferní krve
30	5.6. Molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně a periferní krve
31	5.7. Další doplňující vyšetření
32	6. JAK SE ODHADUJEME PROGNÓZU PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?
32	6.1. Vstupní prognostické faktory (v době diagnózy)
34	6.2. Prognostické faktory spjaté s léčbou imatinibem
34	6.3. Prognostické faktory u alogenní transplantace krvetvorných buněk
35	7. OD JAKÝCH PODOBNÝCH ONEMOCNĚNÍ JE TŘEBA CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ ODLIŠIT?
36	8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?
36	8.1. Cíle léčby chronické myeloidní leukemie
37	8.2. Pohled do historie léčby chronické myeloidní leukemie
39	8.3. Cytoredukční a podpurná terapie
40	8.3.1. Hydroxyurea (Litalir)
40	8.3.2. Anagrelid (Thromboreductin)

OBSAH

40	8.3.3. Leukaferéza, event. trombocytferéza
41	8.3.4. Podpůrná léčba
41	8.4. Léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI)
41	8.4.1. Imatinib (Glivec)
46	8.4.2. Dasatinib (Sprycel)
47	8.4.3. Nilotinib (Tasigna)
49	8.4.4. Rezistence na tyrozinkinázové inhibitory
53	8.4.5. Nežádoucí účinky tyrozinkinázových inhibitorů a jejich řešení
57	8.4.6. Interakce tyrozinkinázových inhibitorů s dalšími léky
59	8.5. Monitorování efektu léčby pacientů s CML
63	8.6. Léčba alogenní transplantací krvetvorných buněk (alo-TKB)
63	8.6.1. Co to je alo-TKB a jak se provádí?
64	8.6.2. Kdo může darovat krvetvorné buňky pro alo-TKB?
64	8.6.3. Komplikace alo-TKB
67	8.6.4. Doporučení pro léčbu alo-TKB v éře TKI
67	8.7. Léčba interferonem- α
68	8.8. Doporučení léčby pacientů s CML
71	8.9. Léky ve vývoji a klinickém zkoušení
73	9. JAKÝ JE REŽIM PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?
73	9.1. Zaměstnání
74	9.2. Záliby a tělesná aktivita
74	9.3. Životospráva
75	9.4. Cestování
75	9.5. Nemoci, operace a úrazy nesouvisející s CML
76	9.6. Alternativní léčebné metody
77	10. JAK PLÁNOVAT RODIČOVSTVÍ U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?
77	10.1. Plánování rodičovství při onemocnění CML
78	10.2. CML zjištěná v těhotenství
79	11. ZÁVĚR

1. ÚVOD



Vážení čtenáři,

dovoluji si Vám předložit publikaci, která je věnována v mnoha ohledech výjimečné nemoci – chronické myeloidní leukemii.

Chronická myeloidní leukemie (CML) je nádorovým onemocněním krvetvorné tkáně, jehož výjimečné postavení mezi ostatními nejen krevními, ale i nádorovými chorobami jako takovými má hned několik důvodů. V historii výzkumu nádorových onemocnění byla CML první chorobou, u které byla nalezena typická chromozomální porucha, nazvaná dle místa objevu tzv. Filadelfským chromozomem. Odhalení molekulární podstaty této chromozomální odchylky a jejího unikátního významu pro vznik a projevy CML pak vedlo k vývoji specifické cílené molekulární léčby, jejíž prototyp imatinib (Glivec®) byl v roce 2001 uveden do klinické praxe vůbec nejrychleji v historii protinádorových léků. Nová cílená terapie znamenala zcela zásadní průlom do léčebného přístupu k CML a doslova revolučním způsobem zlepšila prognózu tohoto onemocnění. Střední doba přežití pacientů s CML diagnostikovanou v chronické fázi se nyní předpokládá více než 25 let. Jinými slovy, léčbou dobře kontrolované onemocnění nezkracuje přirozenou délku života pacienta.

Spolu s vysokou účinností a též nezanedbatelnou nákladností cílené terapie jsou kladeny velké nároky na pečlivé monitorování jejího efektu a zvládání případných problémů, jakými jsou vznik rezistence a ztráta účinnosti dosud efektivní léčby nebo její nesnášenlivost. Nezbytnou podmínkou optimálního přístupu k diagnostice a léčbě pacientů s CML je tak nejen vzdělaný lékař, ale i kvalitně informovaný a spolupracující pacient podpořený obdobně informovanými rodinnými příslušníky. Předkládaná publikace si klade za cíl podat čtenáři vyčerpávající přehled o problematice CML v celé její škále, počínaje vysvětlením podstaty onemocnění, přes její diagnostiku, až po kompletní informace o její terapii. To vše pak ve srozumitelné formě, aniž by byla učiněna újma na vědecké podloženosti či aktuálnosti jejího obsahu.

Kromě publikovaných vědeckých a klinických dat o CML a vlastních zkušeností s diagnostikou a léčbou tohoto onemocnění mi největší inspirací byla pravidelná setkávání a diskuze s pacienty a jejich rodinnými příslušníky, a to nejen ve zdech nemocniční ordinace či lůžkového oddělení, ale i nezapomenutelná regionální setkání každoročně

1. ÚVOD

pořádaná občanským sdružením Diagnóza CML. Publikace by též nevznikla bez spolupráce a podpory mých kolegů, zejména pak bez intelektuálního vedení a motivace k výzkumné a publikační činnosti kontinuálně poskytovaných prof. MUDr. J. Mayerem, CSc. V neposlední řadě pak mé díky patří MUDr. Haně Klamové, CSc. za její cenné připomínky při recenzi textu.

Budu ráda, když Vám brožura bude pomocníkem, rádcem a oporou v boji s onemocněním, a doufám, že Vám současně dodá optimismus a naději, že je možné a vysoce pravděpodobné být v tomto boji úspěšnými.

Daniela Žáčková

2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

Chronická myeloidní leukemie je nádorové onemocnění krvetvorných buněk, které se nacházejí v kostní dřeni. Pro lepší pochopení podstaty této choroby si nejprve vysvětleme, jak funguje krvetvorba normální či lépe fyziologická.

2.1. Jak vznikají a k čemu slouží krvinky?

Většina krvinek vzniká v kostní dřeni, která se nachází v dutinách některých kostí (pánev, hrudní kost, obratle, žebra a lebka). Normální kostní dřev produkuje tři základní typy krvinek, které jsou pak vyplavovány do periferní krve obíhající v cévách:

- Červené krvinky (zvané též erytrocyty, RBC = red blood cells) díky bílkovině zvané hemoglobin rozvádějí kyslík z plic do všech tkání těla.
- Bílé krvinky (též leukocyty, WBC = white blood cells) hrají důležitou roli v obraně proti infekci. Dělí se dále na 3 podskupiny: granulocyty, monocyty a lymfocyty.
- Krevní destičky (též trombocyty, PLT = platelets) spoluvytvářejí krevní sraženinu a pomáhají stavět krvácení.

Tvorba krevních buněk je přesně řízený proces, jehož výsledkem je produkce takového množství každého z druhů buněk, které je optimální a nezbytné pro udržení zdraví svého nositele. Všechny krvinky vznikají z jediné, tzv. mateřské kmenové krvetvorné buňky. Ta má schopnost sebeobnovy, množení a tzv. diferenciaci – procesu, kdy další buňky z ní vznikající již nesou informaci pro vývoj příslušné buněčné linie, na jejímž konci je zralá a funkční krvinka (Obr. 1). Celý proces vývoje krvinek, stejně jako všechny další pochody v lidském organismu, je řízen pomocí genetické informace. Jednotlivé geny se nacházejí na chromozomech, které jsou tvořeny deoxyribonukleovou kyselinou (DNA) a nacházejí se v buněčném jádru (Obr. 2). Genetická informace je v genech zakódována určitou kombinací tzv. nukleotidů. Aby byla informace v genu obsažená realizována, je nejprve z DNA přepsána do ribonukleotidové kyseliny (RNA)

2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

v procesu zvaném transkripce (přepis) a následně pak vzniká příslušná bílkovina (protein) procesem zvaným translace (překlad). Trojice různě zkombinovaných nukleotidů kódují jednotlivé aminokyseliny, které jsou základními stavebními kameny bílkovin (Obr. 3). Bílkoviny jsou vlastními vykonavateli příslušné genetické informace. Pro proces vyjádření informace obsažené v genu například funkcí určité bílkoviny se též používá pojmu tzv. exprese (vyjádření) genu. Výše popsané pochody a pojmy nám pomohou k pochopení řady dalších souvislostí, které se týkají vlastní CML a budou probrány v následujících kapitolách.

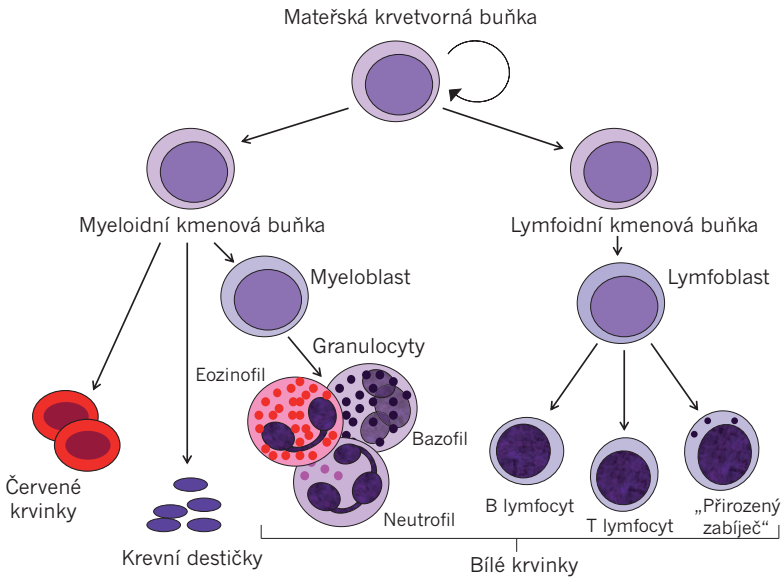
2.2. Co to je leukemie a jaké jsou její druhy?

Jak již bylo zmíněno v úvodu této stati, leukemie je nádorovým, tedy zhoubným onemocněním mateřských krvetvorných buněk. Název leukemie pochází z řečtiny (leukos = bílý, haima či aimá = krev; leukemie = bělokrevnost). Podstatou leukemie je genetická porucha v mateřské krvetvorné buňce, v jejímž důsledku se naruší regulace krvetvorby a celý proces se vymyká kontrole. Krevní buňky se nekontrolovaně množí a hromadí se nejen v kostní dřeni, ale zvýšeně se vyplavují i do periferní krve a ukládají se v různých orgánech, např. ve slezině, játrech, lymfatických uzlinách, ale i v plicích, centrálním nervovém systému, apod. Tyto patologické nádorové krvinky navíc neplní svoji funkci a případná zdravá zbývající krvetvorba je v důsledku útlaku hromadícími se nemocnými buňkami nedostatečná. Následkem této situace jsou nejrůznější projevy, kterými na sebe onemocnění upozorní a pacienta přivede k lékaři.

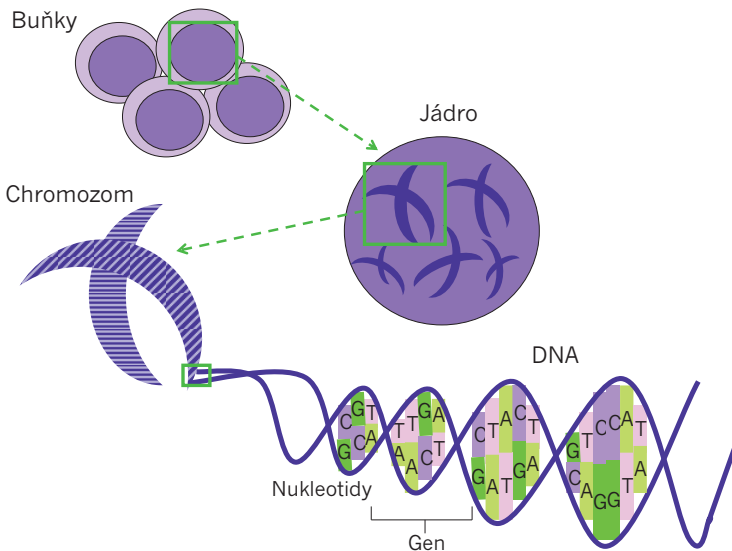
Pod pojmem leukemie si nepředstavujeme jednu nemoc. Existuje několik druhů, které můžeme rozdělit podle některých znaků. Podle rychlosti průběhu rozlišujeme **leukemie akutní a chronické**. Akutní formy mají zpravidla rychlý průběh a neléčeny vedou rychle ke smrti nemocného. Dochází zde k rychlému množení nejmladších krvetvorných buněk, blastů. Na druhou stranu chronické formy mají většinou pomalý a postupný průběh, často jsou diagnostikovány zcela náhodně. V některých případech může nemocný bez léčby žít několik let. Množící se buňky současně vyzrávají a mohou si částečně, alespoň zpočátku, ponechat svoje funkce. Dalším dělicím měřítkem je typ buněk, které jsou postiženy, odtud rozdělení na **myeloidní** (postihující granulocyty a/nebo monocyty) a **lymfatické** (postihující lymfocyty) leukemie.

2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

■ **Obrázek 1.** Schéma krvetvorby.

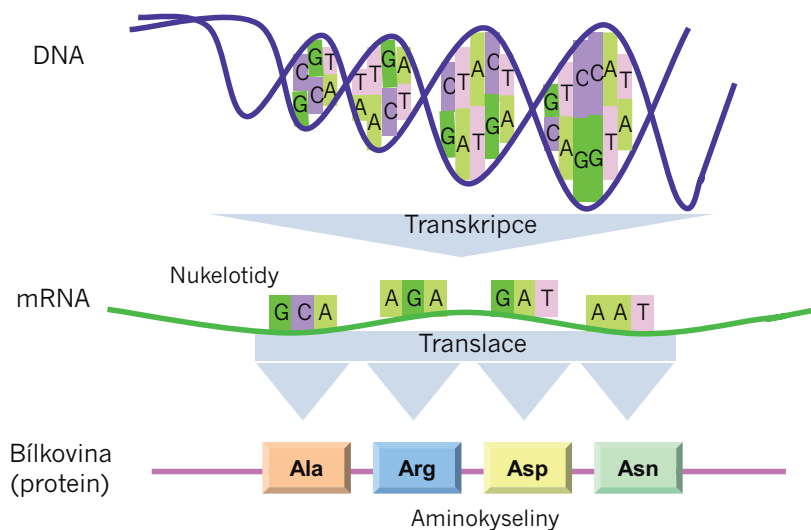


■ **Obrázek 2.** Schematický pohled na buněčné jádro. Chromozomy nesou genetickou informaci podobě deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Jednotlivá písmena znázorňují tzv. nukleotidy, základní stavební prvky DNA, jejichž řazení kóduje genetickou informaci.



2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

Obrázek 3. Schéma přepisu a překlada genetické informace z DNA do struktury bílkoviny.



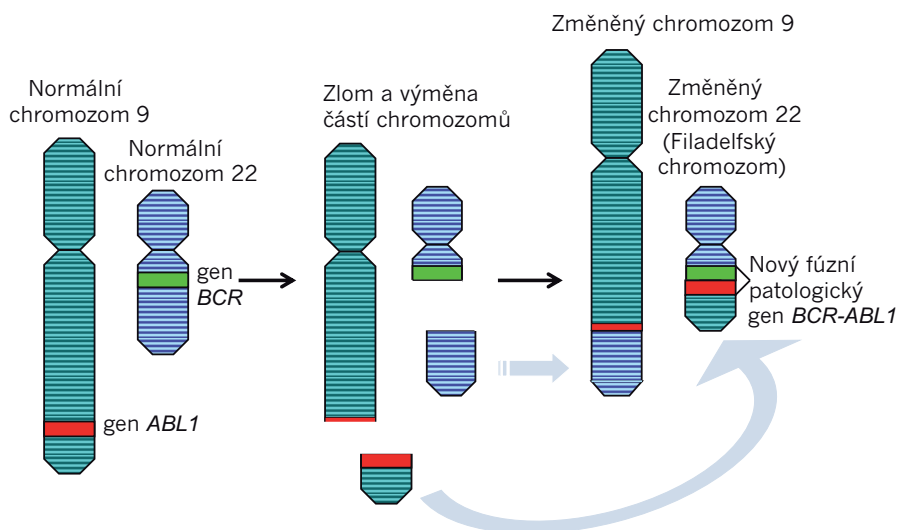
2.3. Co je chronická myeloidní leukemie a jaká je její podstata?

Chronická myeloidní leukemie je tedy jedním ze čtyř hlavních druhů leukemií. Jak již z názvu vyplývá, její průběh je zpočátku pozvolný. Mnohdy je nález zvýšeného počtu leukocytů v krvi náhodným zjištěním a žádné jiné podezřelé příznaky nejsou zpočátku přítomny. Ve slově „myeloidní“ je obsažena informace, jaké bílé krvinky se u CML zmnožují. Jsou to především granulocyty, ale mohou být zmnoženy i krevní destičky a červené krvinky, neboť všechny tyto druhy mají prapůvod ve společné myeloidní kmenové buňce (viz obrázek 1).

Unikátní podstata vzniku CML již byla zmíněna v úvodu k této publikaci. Choroba vzniká v důsledku získané (tedy ne vrozené či dědičné) genetické změny, která postihuje kmenovou krvetvornou buňku. Všechny lidské buňky, tedy i krvetvorné, obsahují 46 chromozomů, z nichž 44 je spárováno do 22 párů, číslovaných od 1 do 22, a 2 jsou tzv. pohlavní chromozomy (XX u žen a XY u mužů). U CML dochází k „odlomení“ části chromozomu č. 9 a části chromozomu č. 22, které se vzájemně vymění v procesu zvaném translokace. Významná je změna právě na chromozomu č. 22, kde se po vzájemné výměně vedle sebe dostanou geny – gen *ABL1* (*ABL1* = *Abelson murine leukaemia*) z chromozomu 9 a gen *BCR* (*BCR* = *breakpoint cluster region*) z chromozomu 22, které spolu dohromady splynou v gen nový, tzv. fúzní, *BCR-ABL1* (dříve *BCR-ABL1*) (Obr. 4). Atypicky zkráceného chromozomu 22 u pacientů s CML si všimli v roce 1960

2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

Obrázek 4. Schéma vzniku Filadelfského (Ph) chromozomu a patologického fúzního genu *BCR-ABL1*.



američtí vědci P. Novell a D. Hungerford a svůj nález a předpoklad příčinné souvislosti mezi změněným chromozomem a vlastní chorobou publikovali v prestižním vědeckém časopise *Science*. Podle místa svého objevu byl patologický chromozom nazván **Filadelfským (Ph) chromozomem**. V následujících 30 letech se podařilo rozkrýt podstatu tohoto abnormálního chromozomu a odhalit **fúzní gen *BCR-ABL1***. Tak jako jiné geny, i tento, patologický gen kóduje vznik bílkoviny (proteinu). Vznikající bílkovina se nazývá **Bcr-Abl tyrozinkináza** (též protein p 120) a má funkci enzymu, což je jakýsi katalyzátor (urychlovač) procesů v buňkách. Patologie spočívá v tom, že tyrozinkináza Bcr-Abl je trvale aktivovaná a buněčné reakce katalyzuje bez ustání a bez kontroly. Výsledkem je nekontrolované množení buněk, které navíc ve srovnání se zdravými buňkami déle přežívají (Obr. 5). Nositelkami patologického genu *BCR-ABL1* jsou všechny nemocné buňky, kterým dala vznik takto postižená mateřská krvetvorná buňka.

2.4. Kdo může onemocnět chronickou myeloidní leukemií?

CML se může vyskytnout v každém věku, nicméně její výskyt u dětí do 16 let je velmi řídký. Věkový průměr nemocných se pohybuje kolem 50–55 let věku a frekvence výskytu lehce narůstá směrem k vyšším věkovým skupinám. CML je o něco málo častější

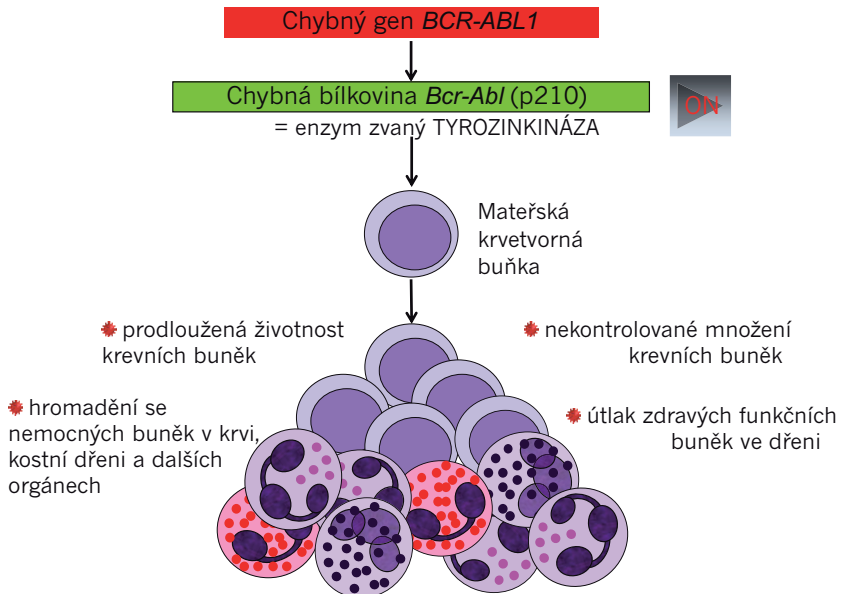
2. JAK VZNIKÁ CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

u mužů, poměr výskytu mezi muži a ženami se udává 1,3 : 1,0. Každoročně se v ČR zjistí asi 150 až 200 nových případů tohoto onemocnění, ve Velké Británii asi 750 a v USA zhruba 4500 nových případů ročně. V zásadě se jedná o poměrně vzácné onemocnění.

2.5. Co způsobuje vznik chronické myeloidní leukemie?

Sice již víme, že CML vzniká jako důsledek genetické abnormality, ale příčinu vzniku této abnormality, a tedy i přesnou příčinu vzniku CML vlastně neznáme. Je tomu tak podobně i u jiných druhů leukemií. Vyšší pravděpodobnost vzniku CML je u jedinců, kteří byli vystaveni vyšším dávkám radioaktivního záření. Důkazem je vyšší výskyt leukemií u přeživších výbuchu atomové bomby v Hirošimě a Nagasaki. Vliv jiných látek, léků, chemikálií či virů na vznik CML nebyl jednoznačně prokázán. Je důležité zdůraznit, že CML není chorobou dědičnou, tj. děti po svých rodičích nezískávají náchylnost k jejímu vzniku, ani chorobou nakažlivou.

■ Obrázek 5. Podstata vzniku CML.



3. JAKÁ JSOU STÁDIA CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

Přirozený průběh chronické myeloidní leukemie můžeme rozdělit do tří fází: chronické, akcelerované a blastické. Existují přesná kritéria, která umožňují každého pacienta do té či oné fáze zařadit. V tabulce 1 jsou představena kritéria dle návrhu panelu expertů Evropské leukemické sítě (*The European LeukemiaNet*, ELN), v tabulce 2 pak kritéria dle Světové zdravotnické organizace (*World Health Organization*, WHO).

Chronická fáze (anglicky *chronic phase*, CP)

Naprostá většina pacientů (cca 95 %) je diagnostikována v tomto stádiu, které může trvat měsíce až roky. Je to pomalu postupující fáze, kdy mohou být pacienti zcela bez příznaků nemoci nebo jsou příznaky mírné, např. únava, snadná unavitelnost,

■ **Tabulka 1.** Definice klinických fází CML (chronické, akcelerované a blastické) dle doporučení Evropské leukemické sítě

Chronická fáze (CP)
<ul style="list-style-type: none">▪ Blastů < 15 % v KD nebo PK▪ Blastů + promyelocytů ≤ 30 % v KD nebo PK▪ Bazofilů ≤ 20 % v PK▪ Trombocytů ≥ 100 x 10⁹/l
Akcelerovaná fáze (AP)
<ul style="list-style-type: none">▪ Blastů 15 %–29 % v KD nebo PK▪ Blastů + promyelocytů > 30 % v KD nebo PK▪ Bazofilů > 20 % v PK▪ Perzistující trombocytopenie (<100 x 10⁹/l) nezpůsobená léčbou
Blastická krize (BC)
<ul style="list-style-type: none">▪ Blastů ≥ 30 % v KD nebo PK▪ Extramedulární blastická infiltrace

Vysvětlivky: KD, kostní dřeň; PK, periferní krev

3. JAKÁ JSOU STÁDIA CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

Tabulka 2. Definice klinických fází CML (akcelerované a blastické) dle kritérií Světové zdravotnické organizace

Akcelerovaná fáze (AP) – jedno či více z následujících kritérií je přítomno:
<ul style="list-style-type: none">▪ Blastů 10% – 19% v KD nebo PK▪ Bazofilů $\geq 20\%$ v PK▪ Perzistující trombocytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) nezpůsobená léčbou nebo perzistující trombocytóza ($> 1000 \times 10^9/l$) nereagující na terapii▪ Zvětšující se slezina a narůstající počet leukocytů při léčbě▪ Klonální evoluce (tj. přídatné cytogenetické změny, jiné než Ph chromozom)
Blastická krize (BC) – jedno či více z následujících kritérií je přítomno:
<ul style="list-style-type: none">▪ Blastů $> 20\%$ v KD nebo PK▪ Extramedulární (tj. jinde než v KD) blastická infiltrace▪ Velká ložiska nebo shluky blastů v biopsii KD

Vysvětlivky: KD, kostní dřeň; PK, periferní krev

zvýšené pocení, apod. Pacienti jsou v této fázi choroby schopni běžných životních aktivit bez většího omezení. Zvýšený počet leukocytů je v této fázi choroby snadno ovlivnitelný léčbou, která má ambulantní charakter (nevyžaduje hospitalizaci nemocného). V rámci zmnožených bílých krvinek v této fázi převažují zralejší buňky, alespoň částečně si zachovávající svou funkci; buňky mladé – blasty – představují jen malou část z nich.

Akcelerovaná fáze (angl. *accelerated phase*, AP)

U některých pacientů může být choroba diagnostikována v této fázi, jindy v ni může přejít do té doby klidná a snadno zvladatelná chronická fáze choroby. Je to období zvýšené aktivity onemocnění, trvající řádově několik měsíců, charakterizované objevením se příznaků nemoci, např. bolestí kostí, zvýšených teplot, nočního pocení, úbytku na váze, zvětšování se sleziny, únavy, krvácivých projevů, atd. Choroba přestává reagovat na stávající léčbu, je třeba podat intenzivnější terapii. Pacient již není beze zbytku schopen vykonávat běžné aktivity života. Počet bílých krvinek rychle narůstá a zvyšuje se i procento blastů. Stoupají nebo naopak klesají počty krevních destiček, zvětšuje se slezina.

Blastická fáze (též blastický zvrát či blastická krize; angl. *blast crisis*, BC)

Blastický zvrát může být předcházen fází akcelerace, ale může vzniknout i náhle z chronické fáze bez předchozího varování v podobě zhoršování průběhu nemoci. V malém procentu případů je CML poprvé diagnostikována v této fázi. Jak co do

3. JAKÁ JSOU STÁDIA CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKEMIE?

klinického průběhu, tak co do nálezů v kostní dřeni a periferní krvi, je tato fáze velmi podobná akutní myeloidní leukémii. Často jsou přítomny výrazné příznaky, jako např. krvácivé projevy, horečky, infekce. Choroba přestává zcela reagovat na dosavadní léčbu, je třeba zvolit intenzivní terapii, často alespoň zpočátku podanou za hospitalizace. V kostní dřeni a/nebo periferní krvi přesahuje procento mladých buněk, blastů, hodnotu 20 %, ubývá normálně fungujících ostatních buněk, jako jsou zralé leukocyty, červené krvinky a krevní destičky. Blasty mohou být nejen myeloidní (tzv. myeloblastický zvrát), ale i lymfoidní (tzv. lymfoblastický zvrát), či se mohou vyskytovat oba typy blastů současně, což je jen další důkaz prapůvodu vzniku CML v mateřské krvetvorné buňce, ze které se pak obě vývojové řady bílých krvinek rekrutují. U menší části nemocných se blastický zvrát může odehrát mimo kostní dřev, v jakémkoliv orgánu, např. v lymfatických uzlinách, kostech nebo v mozku či míše, souhrnně označovaných jako centrální nerovový systém. Pak hovoříme o tzv. extramedulárním (mimodřeňovém) blastickém zvratu, chloromu či myelosarkomu. Léčba blastického zvratu, ať již dřevového či mimodřeňového je svízelná a vždy, pokud jsou pro to podmínky (věk pacienta, jeho ostatní onemocnění, dostupnost vhodného dárce a další), měl by být pacient v blastickém zvratu směřován k provedení transplantace krvetvorných buněk.

Léčbě CML bude v následujícím textu věnována obsáhlá kapitola, ale přesto již na tomto místě je třeba zdůraznit, že nové, moderní léky významně změnily přirozený průběh onemocnění a riziko postupu CML z fáze chronické do fází pokročilejších, jak souhrnně akcelerovanou a blastickou fází nazýváme, je v současné době výrazně sníženo. Postihuje kolem 7 % všech pacientů v chronické fázi léčených imatinibem od stanovení diagnózy CML.

4. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE PROJEVUJE?

Příznaky onemocnění jsou z medicínského hlediska rozdělovány na tzv. **subjektivní**, tj. ty, které pociťuje a udává sám pacient, a **objektivní**, tj. ty, které vidí a nalézá lékař během vyšetření pacienta. Nutno podotknout, že žádný z příznaků není pro chronickou myeloidní leukemii příznačný (tzv. specifický), tzn. že podobné projevy může mít celá řada jiných onemocnění.

Jak již bylo zmíněno, naprostá většina pacientů je diagnostikována v chronické fázi onemocnění, přičemž asi polovina pacientů nemá **žádné příznaky**. Onemocnění je tak diagnostikováno zcela náhodně, např. při odběru krve z jiného důvodu či při pravidelné preventivní prohlídce. Při vyšetření odebrané krve se pak nachází většinou zvýšený počet bílých krvinek, pokles červených krvinek, zvýšený nebo naopak snížený počet krevních destiček a při fyzikálním vyšetření pacienta může být jediným nálezem zvětšená slezina. Pokud se příznaky vyskytnou, jsou zpočátku mírné, s pokročilejším onemocněním pak nabývají na četnosti a intenzitě.

Nejčastější příznaky, kterými se může CML prezentovat, jsou následující:

- únava
- nechutenství
- nevysvětlitelný úbytek hmotnosti
- zvýšené, zejména pak noční pocení
- zvýšené teploty
- snadná tvorba modřin či jiné krvácivé projevy
- dechové obtíže
- závratě
- bolesti břicha
- pocity plnosti po jídle
- bolesti kostí a kloubů

Co je podkladem těchto potíží? Zvýšená tvorba krvinek představuje pro tělo člověka zvýšené energetické nároky a z toho mohou plynout některé příznaky jako např. **únava, zvýšené pocení, zvýšené teploty, snížení chuti k jídlu, úbytek hmotnosti**.

4. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE PROJEVUJE?

Zvýšenou produkcí buněk v kostní dřeni se také alespoň částečně vysvětluje **bolest kostí a kloubů**, i když zde je příčin více, například zvýšená tvorba kyseliny močové jako odpadního produktu rozpadu velkého množství buněk (i fyziologicky má buňka omezenou životnost) může způsobovat kloubní poškození. Leukemické buňky se nehromadí jen v kostní dřeni a v periferní krvi, ale cirkulují v těle a osídlují další orgány, v případě CML přednostně slezinu a játra. Zvětšení jater, ale zejména **zvětšení sleziny** (tzv. **splenomegalie**) je častým nálezem při vyšetření pacienta s CML. Může být zdrojem **bolestí v levém podžebří**, kde je slezina uložena, a to tlakového charakteru, někdy však i píchavých či vystřelujících do levého ramene, pokud ve zvětšené slezině dojde k nedokrvení části tkáně nebo naopak k zakrvácení v důsledku křehkosti zbytnělého orgánu. Někdy i výrazně zvětšená slezina nebolí, ale může způsobovat **dechové obtíže**, jak tlačí zespodu na bránici a omezuje prostor pro dýchající plíce. Jindy je příčinou nespecifických břišních potíží, které můžeme označit jako „břišní dyskomfort“ – **pocity plnosti v žaludku, nemožnost požití větší porce jídla, nevolnost**, atd. Výrazně zvětšená slezina pak může omezovat odtok žilní krve z oblasti břicha a způsobit nahromadění tekutiny v dutině břišní, tzv. ascites. **Zvětšení jater** nebývá tak výrazné, ale i ono může být zdrojem **bolestí v pravém podžebří**, kde jsou játra uložena.

Zvláště v pokročilých fázích CML pak omezuje zvýšená tvorba leukemických buněk v kostní dřeni tvorbu dalších důležitých buněk, jakými jsou červené krvinky a krevní destičky. To má za následek, že vážne okysličování tkání těla, a také se zvyšuje riziko krvácení. Snížené množství červených krvinek, tzv. chudokrevnost nebo-li **anémie** se projeví **bledostí pacienta**, jeho **pocitem únavy a snadné unavitelnosti, sníženou tolerancí zátěže, dechovými potížemi, spavostí, bolestmi hlavy** či **závratěmi**. Tělo si pomáhá zvýšeným průtokem krve a zrychlenou tepovou frekvencí, což může být nemocným pocítováno nepříjemně jako „**bušení či přeskakování**“ srdce. U pacientů, kteří navíc trpí například ischemickou chorobou srdeční nebo poruchami prokrvení dolních končetin, se může snížená dodávka kyslíku projevit zhoršením příznaků choroby, tj. např. **bolestmi na hrudi** či **bolestmi v dolních končetinách** při menší zátěži, než bývali zvyklí.

Krvácení z nedostatku destiček může mít charakter krvácení do kůže v podobě malých červených teček, zvaných petechie, či větších prokrváčených skvrn, dále pak v podobě snadné nebo samovolné tvorby modřin (tzv. hematomů). Rovněž se objevuje slizniční krvácení v podobě krvácení z nosu, z dásní či např. přítomnosti krve v moči buď viditelné okem nebo zjištělné mikroskopickým vyšetřením.

Množící se leukemické buňky jsou abnormální co do funkce, zvláště pak jejich nezralé formy, blasty. Vážne jejich funkce v obraně proti mikroorganismům a následkem jsou **infekční komplikace**, typické právě pro pokročilejší fáze onemocnění.

4. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE PROJEVUJE?

Leukemické buňky mohou osídlit kterýkoliv orgán v těle, nejen výše zmíněnou slezinu či játra nebo lymfatické uzliny. Může být postižena i **kůže**, trávicí trakt, ledviny, vzácně také centrální nervový systém (CNS) , tj. mozek a mícha. **Projevy z postižení CNS**, jako např. **bolest hlavy, závrať, zmatenost, porucha vědomí, křeče, zvracení**, apod. mohou být způsobeny také poruchou prokrvení mozkové tkáně v důsledku zvýšeného počtu cirkulujících bílých krvinek a jejich tendence „ucpávat“ malé cévy. Na to konto mohou být nalezeny **změny též na očním pozadí** při vyšetření oftalmologem, především charakteru drobného krvácení. Dalším orgánem, kde se zadržování bílých krvinek (tzv. leukostáza) může projevit, jsou plíce. Pacient může být **dušný**, zrychleně dýchat, trpět **suchým dráždivým kašlem**. V důsledku stagnace krvinek v cévním řečišti může dojít u mužů k bolestivé a trvalé erekci, tzv. **priapismu**.

5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

Žádný z výše uvedených příznaků není pro diagnózu chronické myeloidní leukémie specifický. Je tedy třeba dále pátrat po příčině uvedených potíží a nálezů. Diagnostické postupy u CML jsou následující:

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- vyšetření krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu bílých krvinek
- biochemický rozbor krve
- cytologické, případně i histologické vyšetření kostní dřeně
- cytogenetické vyšetření krve a kostní dřeně
- molekulárně genetické vyšetření krve a kostní dřeně
- další doplňující vyšetření, např. ultrazvuk břicha

5.1. Anamnéza a fyzikální vyšetření

Anamnézou se rozumí lékařem vedený rozhovor s pacientem o aktuálních potížích, které má, ale i o dalších důležitých skutečnostech, jakými jsou jeho celkový zdravotní stav, choroby, pro které je sledován a léčen, operace, které prodělal, léky, které užívá, případné alergie. Pacient je tázán i na své rodiče a jejich choroby, a rovněž na své sourozence. Informace o sourozencích byly obzvláště důležité v dřívějších letech, kdy byla léčbou volby mladších pacientů transplantace krvetvorných buněk a pacientovi sourozenci se mohli stát vhodnými dárči.

Fyzikální vyšetření pacienta pak může odhalit některé objektivní známky onemocnění, jako je bledost kůže, krvácivé kožní projevy, zvětšená slezina či játra. Velikost jater a sleziny, pokud přesahují přes žeberní oblouk, pak lékař vyjádří v centimetrech přesahu a zdokumentuje v lékařské zprávě.

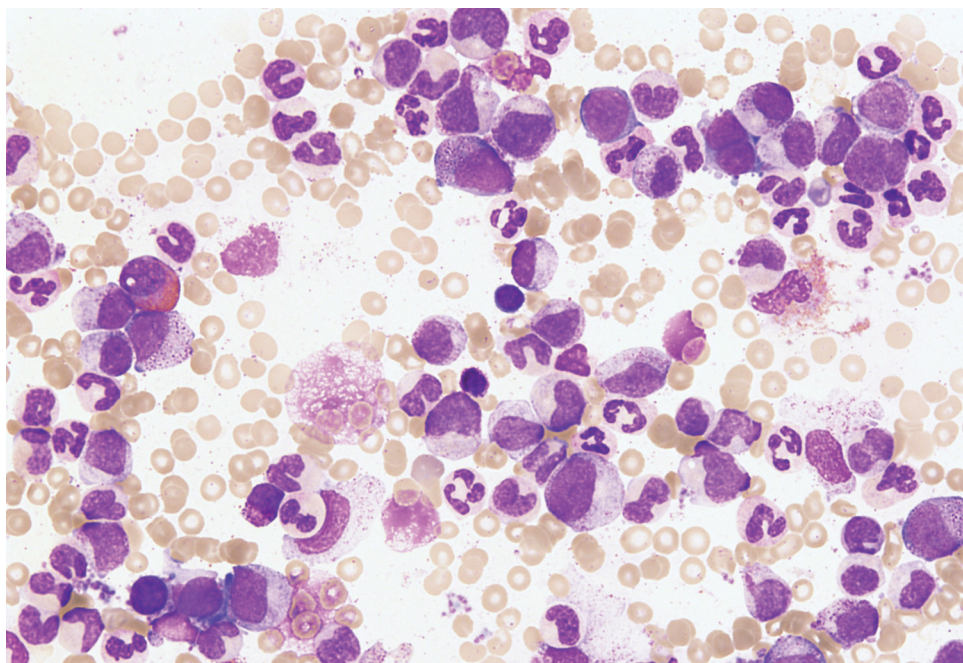
- Bolestivost: žádná
- Doba trvání: při prvním (vstupním) vyšetření cca 30–45 min (nepočítá se doba čekání na výsledky laboratorních odběrů z téhož dne, což jsou cca 2 hod), při kontrolním vyšetření 15 min.

5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

5.2. Krevní obraz a diferenciální rozpočet bílých krvinek

Podezření na CML je zpravidla vysloveno na základě patologického krevního obrazu (KO) a diferenciálního rozpočtu leukocytů (dif). Pacientovi je odebrána krev ze žíly do zkumavky a následně vyšetřena jednak v přístroji (krevním analyzátoru) co do počtu a základních charakteristik krevních buněk, jednak se hodnotí krevní nátěr na sklíčku pod světelným mikroskopem. Mikroskopické vyšetření tzv. diferenciálního rozpočtu bílých krvinek přináší informace o vzhledu a o počtu jednotlivých typů leukocytů. V chronické fázi nacházíme někdy i výrazné zmnožení leukocytů ($20\text{--}500 \times 10^9/l$) oproti normě ($4\text{--}9 \times 10^9/l$) – hovoříme o tzv. leukocytóze. Rovněž mohou být zmnoženy krevní destičky, a to někdy poměrně významně – tuto situaci nazýváme trombocytémií či trombocytózou. Pokles krevních destiček (trombocytopenie) je méně častý a může se vyskytnout u pokročilých stádií CML. Červené krvinky mohou být v buď v normě, nebo sníženy (tzv. anémie), nebo i mírně zvýšeny. V diferenciálním rozpočtu leukocytů pak nacházíme všechna vývojová stadia granulocytární řady, tj. i buňky, které se za normálních okolností vyskytují pouze v kostní dřeni, jako například promyelocyty, myelocyty, metamyelocyty.

Obrázek 6. Mikroskopický pohled na nátěr aspirátu z kostní dřeni u pacienta s CML v CP. Zvětšeno 1000x. (Obrázek laskavě poskytla MUDr. A Buliková, PhD., OKH FN Brno).



5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

Blastů bývá v rozpočtu většinou jen do 5% v chronické fázi a jejich množství narůstá s pokročilostí onemocnění, kdy ve fázi blastické je jich více než 20%. Typicky jsou zmnoženy buňky zvané bazofily a eozinofily, které jsou také reprezentanty granulocytární linie.

- Bolestivost: mírná při odběru krve pomocí jednorázové jehly a odběrové zkumavky
- Doba trvání: odběr krve sekundy, vlastní vyšetření asi 2 hodiny.

5.3. Biochemický rozbor krve

Podobně jako vyšetření krevního obrazu, i biochemický rozbor se provádí po odběru pacientovy žilní krve do zkumavky, a pak následuje přístrojové vyhodnocení. U CML mohou být zvýšeny parametry jako je kyselina močová a laktátdehydrogenáza, což souvisí se zvýšeným obratem množících se leukocytů. Obecně lze říci, že CML nemá specifický laboratorní biochemický korelát.

5.4. Vyšetření kostní dřeně – cytologické, případně histologické

K přesné diagnóze typu leukemie je většinou nutné vyšetření kostní dřeně. Ta se získává po místním znecitlivění z hrudní kosti (tzv. sternální punkce) či pánevní kosti (tzv. trepanobiopsie) speciální jehlou. Odběr z pánevní kosti umožní jak nasátí kostní dřeně do stříkačky, tak i odběr části tkáně kostní dřeně v podobě tzv. válečku, odběr z kosti hrudní umožní pouze nasátí kostní dřeně do stříkačky (na odběr válečku je kost příliš tenká). Místo odběru zvolí lékař dle typu leukemie, na kterou má podezření. Pokud je z vyšetření periferní krve silné podezření, že půjde o CML, v naprosté většině histologické vyšetření není nutné. Před vlastním výkonem je pacient o proceduře plně informován, což ztvrdí podpisem tzv. informovaného souhlasu.

Co se s kostní dření dále děje? Nasátá kostní dřeň je jednak rozetřena na sklíčka a hodnocena pod mikroskopem podobně jako nátěry periferní krve (viz výše). Toto vyšetření se nazývá cytologické. Část nasáté kostní dřeně se odešle do speciálních laboratoří k vyšetření cytogenetickému, molekulárně cytogenetickému a molekulárně genetickému – viz dále. Váleček kostní dřeně je odeslán na patologii k vyšetření histologickému, kdy patolog rovněž pod mikroskopem prohlédne buňky kostní dřeně ve vzájemném uspořádání, které zaujímají v našem těle. V případě CML cytologické a i případné histologické vyšetření kostní dřeně odhalí její zvýšenou buněčnost se

5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

zvýšením podílu granulocytů na úkor vývojových stádií červených krvinek. Podobně jako tomu je v nátěru periferní krve, i v kostní dřeni jsou přítomny granulocyty všech stupňů zralosti včetně zmnožených eozinofilů a bazofilů (Obr. 6). Podíl blastů se zvyšuje s pokročilostí choroby, jak jsme si popsali už v souvislosti s vyšetřením nátěrů periferní krve.

Nyní si podrobněji popíšeme obě procedury odběru kostní dřene.

Sternální punkce:

Pacient leží na zádech. Lékař vyhmatá vhodné místo v horní části hrudní kosti a po opětovném přesvědčení se, že pacient není na zvolený prostředek desinfekce či znecitlivění alergický, provede desinfekci kůže. Vyčká na působení desinfekce a provede opich vybraného místa prostředkem ke znecitlivění. Opět vyčká, až anestetikum začne působit, aby následně zavedl krouživým pohybem do kosti zvláštní jehlu, složenou ze dvou částí – dutá část jehly se v kosti po dobu odběru ponechá, ostrá vnitřní část, tzv. mandrén, se po dosažení dřeňové dutiny vyjme. Následně lékař nasadí na horní konec jehly stříkačku, nasaje část dřeňové krve a tu pak rozetře na sklíčka. Po té ještě on či sestra odeberou potřebné vzorky dřeňové krve do dalších zkumavek (malá množství) na výše uvedená speciální vyšetření. Jehla je po té vyjmuta a místo vpichu sterilně překryto tampónem a náplastí.

- Bolestivost: místní znecitlivění – pocit „štípání“, vlastní vpich – většinou mírná bolest či žádná, nasátí dřene – zvláštní pocit podtlaku či „tahu“ v hrudní kosti.
- Doba trvání: vlastní odběr: 6 – 10 minut, vyšetření cytologické: 24 hodin, ostatní viz níže.

Trepanobiopsie:

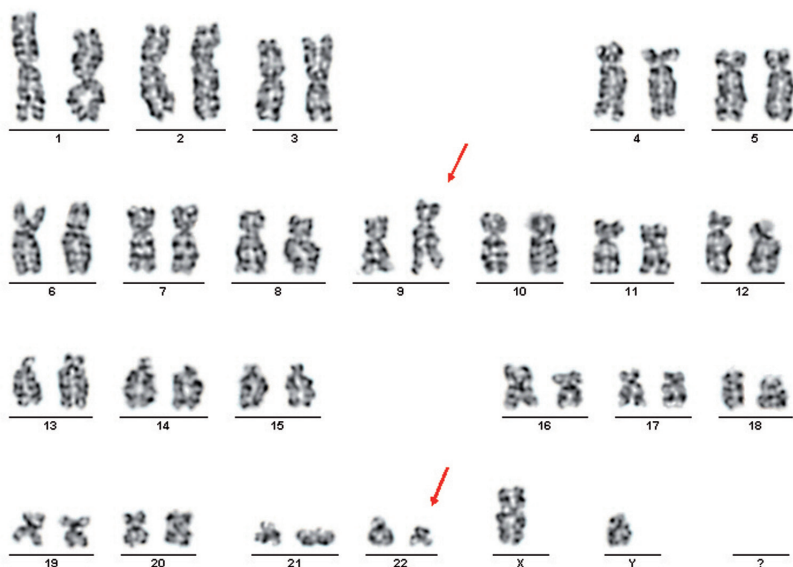
Pacient leží většinou na břiše, eventuálně na boku. Lékař vyhmatá vhodné místo na lopatě kosti kyčelní, kde je kost nejbliže tělesnému povrchu. Následující kroky (desinfekce, místní znecitlivění s dostatečně dlouhým intervalem čekání na začátek působení prostředku – cca 5 min, zavedení jehly – v tomto případě delší a větší, a nasátí dřeňové krve na všechna potřebná vyšetření) jsou obdobné, jako jsme popsali výše u sternální punkce. Lékař při nich dodržuje zásady asepse, neboli sterility. Většinou ze druhého vpichu (otvor v kůži stejný, otvor v kosti cca o 1 cm posunutý) se pomocí duté části jehly krouživými pohyby provede odběr válečku kostní dřene. Váleček, který cíleně uvízl v jehle, se společně s ní vytáhne z těla pacienta a z jehly vyjme, aby se ve vhodném fixačním roztoku poslal na histologické vyšetření. Místo vpichu se rovněž

5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

sterilně překryje a na rozdíl od sternální punkce se rovněž na určitou dobu (1–2 hodiny) stlačí, ať již pomocí vlastní váhy těla vleže na zádech nebo např. pomocí vaku s pískem. I tento výkon, stejně jako sternální punkci lze provádět ambulantně, tj. bez nutnosti hospitalizace.

- Bolestivost: mírná až středně intenzivní, někdy výraznější, často je nepříjemný pocit tlaku při pronikání kostí. Možno použít silnější zklidňující a bolest tlumící léky v rámci přípravy k výkonu.
- Doba trvání: vlastní odběr: 15 minut, cytolog. vyšetření – viz výše, histologické vyšetření 10–14 dní.
- Riziko: existuje malé riziko infekce místa vpichu nebo krvácení, pacient je však pečlivě sledován a kontrolován ve snaze eventuální komplikaci časně zachytit a řešit.

Obrázek 7. Průkaz Filadelfského chromozomu cytogenetickým vyšetřením buněk kostní dřeně. Sestava 46 lidských chromozomů, kde šipky poukazují na abnormálně prodloužený chromozom 9 a abnormálně zkrácený chromozom 22 (Filadelfský chromozom), vznikající v důsledku vzájemného přemístění jejich odlomených částí. (Obrázek laskavě poskytla MUDr. A. Oltová, IHOK FN Brno)



5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

5.5. Cytogenetické vyšetření kostní dřeně a periferní krve

Zásadním pro potvrzení diagnózy CML je průkaz Filadelfského (Ph) chromozomu, který je přítomen u 95 % pacientů s CML (Obrázek 7). U zbylých 5 % sice nenajdeme Ph chromozom, ale jeho produkt, fúzní gen *BCR-ABL1* je přítomen vždy, jen je nutné k jeho detekci použít citlivější metodu. **Klasické vyšetření cytogenetické, tzv. karyotypování** je prováděno zkušeným odborníkem ve speciální laboratoři a je časově poměrně náročné (2–3 týdny). Je k němu nutný vzorek kostní dřeně. Dřeňové buňky se musí určitou dobu kultivovat ve vhodném médiu a k vyšetření je nezbytné, aby vešly do cyklu buněčného dělení. K získání informativního výsledku je nutné, aby bylo zhodnoceno nejméně 20 dělicích se buněk (tzv. mitóz nebo metafází). Cytogenetické preparáty se hodnotí po speciálním barvení (nejčastěji tzv. G-pruhování) ve světelném mikroskopu, většinou vybaveném počítačovou analýzou obrazu. Výsledek vyšetření uvádí laboratoř v písemné podobě, průkaz Filadelfského chromozomu je dle cytogenetické nomenklatury zaznamenán následovně: 46, XY, t(9;22)(q34;q11) u mužů a 46, XX, t(9;22)(q34;q11) u žen. Množství Ph-positivních buněk se při diagnóze blíží nebo dosahuje 100%, s účinnou terapií pak klesá v ideálním případě úplně vymizí (stav nazýváme kompletní cytogenetickou odpovědí). Karyotyp se pak stává fyziologickým u 100% hodnocených buněk, tj. 46, XY u mužů a 46, XX u žen.

Klasické cytogenetické vyšetření má i přes svou náročnost stěžejní postavení v diagnostice i dalším sledování pacientů s CML, a to nejen proto, že definice léčebných odpovědí jsou na něm založeny, ale i proto, že jedině tímto vyšetřením je možné posoudit i případné jiné chromozomální abnormality (mimo Ph chromozom), které mohou mít význam pro další prognózu pacientů.

Dalším vyšetřením spadajícím do ranku cytogenetických metod je tzv. **fluorescenční in situ hybridizace (FISH)**. Toto vyšetření má ve srovnání s klasickou cytogenetikou vyšší citlivost, tedy dokáže zachytit i ty buňky nesoucí Ph chromozom, které by klasická cytogenetika nezachytila. Posuzuje se více buněk (200–300), které navíc nemusejí být v cyklu buněčného dělení, na kvalitu vzorku tedy nejsou kladeny tak vysoké nároky. Často se totiž stává, že klasické cytogenetické vyšetření je tzv. nehodnotitelné právě z důvodu nutnosti použití dělicích se buněk. FISH je možno provést i z buněk periferní krve. Principem metody je použití speciálních fluorescenčně obarvených sond, které se přímo vážou na určitá místa na chromozomech. V případě podezření na CML jsou použity sondy cílené na geny *BCR* a *ABL1* svítící červeně a zeleně. Pokud je přítomen patologický fúzní gen *BCR-ABL1*, dojde ke splynutí fluorescenčních signálů, což se projeví žlutým zbarvením místa fúze (Obr. 9). Výsledek vyšetření je udán v % *BCR-ABL1* pozitivních jader či buněk.

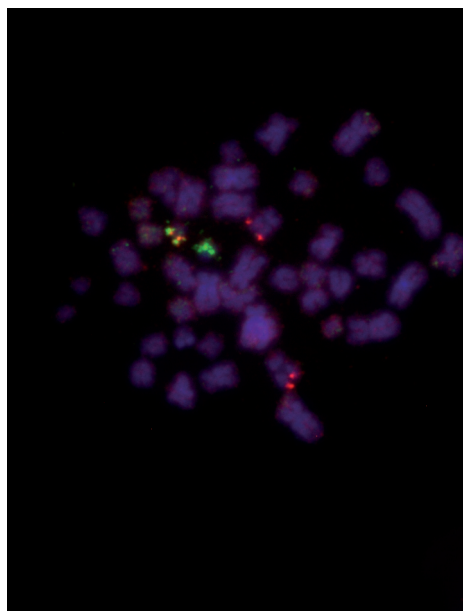
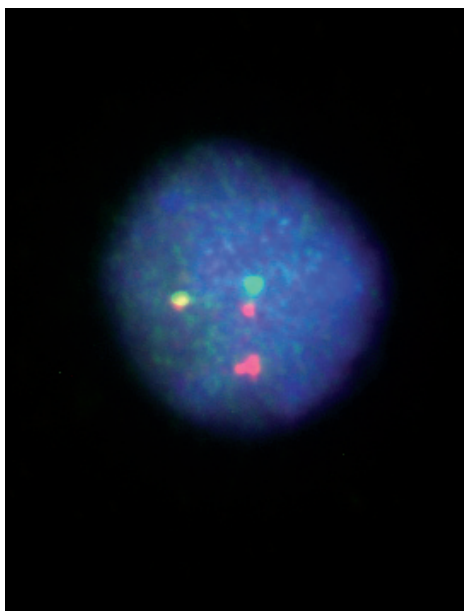
5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

Na tomto místě je třeba zmínit, že i přesto, že Ph chromozom a potažmo *BCR-ABL1* fúzní gen jsou charakteristickým a neodmyslitelným znakem pro CML, mohou se tyto abnormality objevit i u některých jiných hematologických nádorových onemocnění, např. akutní lymfoblastické leukemie (ALL), vzácně pak u akutní myeloidní leukemie či některých jiných myeloproliferativních onemocnění, například esenciální trombocytémie. Pro jednoznačné potvrzení diagnózy CML je třeba, aby nález Ph chromozomu a *BCR-ABL1* fúzního genu byl podpořen klinickými projevy a dalšími laboratorními nálezy, zejména pak typickým obrazem v diferenciálním rozpočtu leukocytů.

5.6. Molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně a periferní krve

Fúzní gen *BCR-ABL1* můžeme dále detekovat ještě citlivější metodou stanovení, spadající do tzv. molekulárně biologických metod, a sice metodou **polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR)**. Jde opět o vysoce specializované vyšetření, kdy malé množství nukleové kyseliny nesoucí genetickou informaci se mnohonásobně

Obrázek 8. Průkaz fúzního genu *BCR-ABL1* pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) v jádře v interfázi (A) a v mitóze (B). Patologický fúzní gen *BCR-ABL1* svítí žlutě poté, co došlo k hybridizaci (vazbě) sond označených červenou a zelenou fluorescenční barvou s geny *BCR* a *ABL1* a k jejich následné fúzi. (Obrázky laskavě poskytla MUDr. A. Oltová, IHOK FN Brno)



5. JAK SE CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE DIAGNOSTIKUJE?

namnoží a snáze se tak detekuje. Touto vysoce citlivou metodou můžeme zachytit 1 postiženou (*BCR-ABL1* pozitivní) buňku mezi řádově stovkami tisíc až milionem buněk zdravých (můžeme použít přirovnání „najít jehlu v kupce sena“). Pomocí tzv. kvalitativní PCR zjistíme, zda je vůbec gen a jeho „přepsaný“ produkt do RNA (tzv. transkript) přítomen a pomocí tzv. kvantitativní PCR jsme schopni určit i jeho množství. Metoda je kromě použití v diagnostice výborná právě ke sledování účinku léčby (viz dále). Vzhledem k dobré vzájemné korelaci s kostní dřeninou lze k vyšetření pomocí PCR použít vzorek periferní krve pacienta. Výsledek kvantitativní PCR je vyjádřen v % poměru množství *BCR-ABL1* transkriptu k množství tzv. kontrolního genu, kterým je např. gen *ABL1*, přičemž celý výsledek je vztažen k takzvané mezinárodní škále (stupnice, kde 100% výsledek odpovídá vzorku při diagnóze a hodnota 0,1 % tzv. velké molekulární odpovědi). V posledních letech je velké úsilí věnováno standardizaci laboratorních postupů v molekulární diagnostice mezi jednotlivými laboratořemi v mezinárodním měřítku. V rámci ČR je situace příznivá, neboť tento typ diagnostiky je prováděn jen několika vysoce specializovanými laboratořemi, které se aktivně procesu mezinárodní standardizace účastní.

5.7. Další doplňující vyšetření

Uzná-li lékař za vhodné či potřebné, může naordinovat některá doplňující vyšetření, jako např. ultrazvuk břicha k posouzení velikosti sleziny a jater při špatné fyzikální vyšetřitelnosti pacienta, rentgen hrudníku, jsou-li přítomny dýchací obtíže či jiné symptomy, ekg a eventuálně i echokardiografické vyšetření srdce před zahájením terapie, apod.

6. JAK ODHADUJEME PROGNÓZU PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

Prognóza pacientů s CML diagnostikovanou v chronické fázi doznala v éře molekulárně cílených léků, tzv. tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) radikální změny směrem k lepšímu. Zatímco dříve se střední doba přežití pohybovala kolem 3–5 let, nyní je odhad střední doby přežití na více než 25 let. Přežití bez progresu choroby u pacientů, kteří dosáhli po roce léčby imatinibem (Glivec®) nejen celkové cytogenetické odpovědi (úplného vymizení buněk s Ph-chromozomem v konvenčním cytogenetickém vyšetření), ale i velké molekulární (pokles hladiny *BCR-ABL1* transkriptů pod 0,1 %) se blíží 100%. Dobrá léčebná odpověď je tedy nejlepší prevencí přechodu CML do pokročilé fáze a s tím spojenou horší prognózou ve smyslu celkového přežití.

Z hlediska odhadu prognózy pacientů s CML můžeme vycházet jednak z parametrů a informací, které máme k dispozici při stanovení diagnózy onemocnění, jednak z dosahovaných léčebných odpovědí v průběhu terapie samotné. Speciální kategorií je pak odhad prognózy pro pacienty, kteří podstupují transplantaci krvetvorných buněk.

6.1. Vstupní prognostické faktory (v době diagnózy)

Prognózu pacientů v době stanovení diagnózy CML zcela zásadně ovlivňuje **fáze onemocnění**. Pacienti diagnostikovaní v blastické krizi měli dříve střední dobu přežití několik málo měsíců a imatinib, tak úspěšný v chronické fázi, tento parametr přežití prodloužil pouze na necelých 8 měsících.

V chronické fázi jsou informace důležité pro odhad prognózy odvozeny z klinických a laboratorních parametrů (věk, velikost sleziny, počet bazofilů, eozinofilů a blastů v periferní krvi), které tvoří tzv. **Sokalovo a Hasfordovo rizikové skóre**, pojmenovaná podle jejich autorů (Tab. 3). Na základě vypočtené hodnoty jsou pacienti rozděleni do skupiny nízkého, středního a vysokého rizika. I přesto, že oba dva skórovací systémy byly vytvořeny v dobách, kdy se CML léčila staršími typy léčby a sloužily tedy k odhadu vývoje takto léčených pacientů, ukázalo se, že i v éře nových moderních léků dobře korelují s pravděpodobností dosažení dobré léčebné odpovědi, a tudíž i prognózou pacientů léčených imatinibem. Způsob výpočtu je poměrně komplikovaný a je uveden v tabulce 3.

6. JAK ODHADUJEME PROGNÓZU PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

Tabulka 3. Výpočet rizikových skóre dle Sokala a Hasforda

	Sokalovo skóre	Hasfordovo skóre
Výpočet	$\text{Exp}[0.0116 (\text{věk} - 43,4)$ $+ 0,0345 (\text{velikost sleziny} - 7,51)$ $+ 0,188 ([\text{trombocyty}:700]^2$ $- 0,563)$ $+ 0,0887 (\text{blasty} - 2,1)]$	$(0,666 \times \text{věk [0 pokud je věk} < 50 \text{ let, jinak 1]}$ $+ 0,042 \times \text{velikost sleziny}$ $(\text{cm pod žeberní oblouk})$ $+ 0,0584 \times \text{blasty [\%]}$ $+ 0,0413 \times \text{eozinofily [\%]}$ $+ 0,2039 \times \text{bazofily [0 pokud jsou bazofily} <$ $3\%, \text{ jinak 1]}$ $+ 1,0956 \times \text{trombocyty [0 pokud jsou}$ $\text{trombocyty} < 1500 \times 10^9/\text{l, jinak 1}] \times 1000$
Nízké riziko	< 0,8	< 780
Střední riziko	0,8 – 1,2	780 – 1480
Vysoké riziko	> 1,2	> 1480

Tabulka 4. Výpočet Gratwohlova (EBMT) skóre pro odhad rizika alogenní transplantace krvetvorných buněk a pravděpodobnost 5-ti letého přežití pacientů dle jeho hodnoty

Parametr	Specifikace	Body					
Věk pacienta	Pod 20 let	0 bodů					
	20–40 let	1 bod					
	Nad 40 let	2 body					
Doba od diagnózy k alo-TKB	Do 1 roku	0 bodů					
	Nad 1 rok	1 bod					
Fáze choroby	CP	0 bodů					
	AP	1 bod					
	BC nebo 2. CP	2 body					
Dárce	HLA identický sourozenec	0 bodů					
	HLA kompatibilní příbuzný dárce	1 bod					
Kombinace pohlaví dárce/příjemce	Žena/muž	1 bod					
	Jiná kombinace	0 bodů					
Skóre:	0	1	2	3	4	5	6–7
Pravděpodobnost 5-ti letého přežití	76%	73%	59%	49%	38%	39%	19%

Vysvětlivky: alo-TKB, alogenní transplantace krvetvorných buněk

6. JAK ODHADUJEME PROGNÓZU PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

K dispozici je řada automatických kalkulátorů, které výpočet usnadní, např. <http://www.pharmacoepi.de/cgi-bin/cmlscore.cgi> nebo http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/. Nedávno bylo publikováno nové prognostické skóre, tzv. **EUTOS skóre** (*The European Treatment and Outcome Study for CML, EUTOS*), které bylo vyvinuto a testováno na početné populaci pacientů léčených imatinibem v první linii a které až zjednodušenou na hodnocení počtu bazofilů a velikosti sleziny velmi silně odhaduje pravděpodobnost dosažení kompletní cytogenetické odpovědi a přežití bez progresu. Automatický výpočet je k dispozici na adrese: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/.

Kromě výše uvedeného je s horší prognózou ve smyslu kratšího přežití bez progresu a celkového přežití spojován výskyt **přídavných cytogenetických abnormalit v Ph-positivních buňkách**, tedy ještě jiných dalších změn kromě vlastního Ph chromozomu.

6.2. Prognostické faktory spjaté s léčbou imatinibem

Od vstupu imatinibu do léčby CML jsou jím dosažené výsledky neustále analyzovány a dávány do souvislosti s dlouhodobou prognózou takto léčených pacientů. Ukázalo se, že nejen hloubka dosažené léčebné odpovědi, ale i čas jejího dosažení má svůj dlouhodobý prognostický význam. Dobrá léčebná odpověď tak může „smazat“ vliv původního rozdělení do rizikových skupin dle Sokala a Hasforda. Vzhledem k návaznosti na kapitulu o léčbě imatinibem a dalšími moderními léky bude prognostický význam jednotlivých typů léčebných odpovědí probrán tam.

6.3. Prognostické faktory u alogenní transplantace krvetvorných buněk

K odhadu transplantačního rizika slouží tzv. **Gratwohlovo** (*The European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) skóre (Tab. 4). Blíže se mu bude věnovat kapitola o transplantacích níže.

7. OD JAKÝCH PODOBNÝCH ONEMOCNĚNÍ JE TŘEBA CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII ODLIŠIT?

Proces vylučování jiných podobných onemocnění, se kterými by CML mohla být zaměněna, se nazývá diferenciální diagnostikou. V případě CML je poměrně jednoduchá, protože se opírá o jednoznačný průkaz Ph chromozomu a *BCR-ABL1* fuzního genu. Ostatní případy *BCR-ABL1*–negativní leukocytózy mohou zahrnovat:

- atypickou CML (odlišení: *BCR-ABL1* negativita, chybění bazofilie, dysplastické /dysplazie = odchylka od normálního vývoje buňky/změny ve vývojových řadách buněk KD) mutace *BCR-ABL1* kinázové domény
- myeloproliferativní onemocnění typu polycytémia vera, esenciální trombocytémie nebo chronická idiopatická myelofibróza (odlišení: *BCR-ABL1* negativita, typický obraz v histologickém vyšetření KD, pozitivita mutace JAK-2)
- akutní leukemii (odlišení: $\geq 20\%$ blastů v KD a /nebo PK, krom zralých elementů chybění jednotlivých vývojových buněčných stadií, *BCR-ABL1* negativita, vyjma případů Ph-pozitivní akutní lymfoblastické leukemie)
- chronickou myelomonocytární leukemii (CMMoL) (odlišení: *BCR-ABL1* negativita, monocytóza $> 1 \times 10^9/l$ v PK, dysplastické změny, chybění bazofilie)
- jiné příčiny leukocytózy (infekce, záněty, ...)

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Léčba CML patří do rukou specialisty – hematologa, který je dostatečně zkušený a vzdělaný a též kontinuálně informovaný o všech novinkách v oblasti, která se neustále vyvíjí a zlepšuje. To vše je velmi důležité, aby byl pacient správně a optimálně léčen. V ČR je péče o pacienty s CML soustředěna do několika málo vysoce specializovaných hemato-onkologických center, která se nacházejí ve velkých městech (Praha, Brno, Olomouc, Hradec Králové, Plzeň) a která zaručují vysokou úroveň erudice svých odborníků a též disponují všemi potřebnými diagnostickými metodami a přístroji. Pacienti jsou tedy záhy po zjištění či vyslovení podezření na CML odesláni právě do jednoho z těchto center, kde se jednak diagnostika dokončí a následně je naplánována a zahájena vlastní terapie.

8.1. Cíle léčby chronické myeloidní leukemie

Cílem léčby chronické myeloidní leukemie je zpočátku úleva od obtěžujících příznaků rozvinutého onemocnění a normalizace krevního obrazu a velikosti sleziny. Tento stav nazýváme **kompletní hematologickou odpovědí** (*complete hematologic response, CHR*). Kromě úpravy hematologických parametrů je léčebné úsilí směřováno k vymizení buněk, které nesou Ph chromozom, respektive gen *BCR-ABL1*. Stav, kdy konvenční cytogenetickou analýzou neprokážeme v KD žádnou Ph-positivní buňku, nazýváme **kompletní cytogenetickou odpovědí** (*complete cytogenetic response, CCgR*). Je to nepodkročitelný léčebný cíl v éře tyrozinkinázových inhibitorů. Ve snaze co nejvíce zlepšit prognózu pacientů se zajištěním dlouhodobého přežití a svýhledem do budoucnosti stran případného vysazení léků je cílem dosažení minimální až nulové zbytkové choroby na molekulární úrovni – tzv. **velké molekulární odpovědi** (*major molecular response, MMR*) či dokonce **kompletní molekulární odpovědi** (*complete molecular response, CMR*). S tím je spojena optimální cílová varianta úplného vyléčení z chronické myeloidní leukemie. V neposlední řadě je terapeutickým cílem normální plnohodnotný a kvalitní život pacienta.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Kromě určité hloubky léčebné odpovědi na úrovni hematologické, cytogenetické a molekulární je podle současných mezinárodních doporučení požadováno její dosažení v jistém časovém horizontu, např. CCgR by mělo optimálně být dosaženo do 1 roku od startu terapie imatinibem, nejpozději však do roku a půl. Případné nedosažení požadované léčebné odpovědi či její ztráta představují selhání terapie a léčebné úsilí by mělo být zacíleno na nápravu tohoto stavu (zintenzivnění léčby či její změna). Léčebným doporučením bude věnována pozornost v kapitole 8.8. Nejprve však krátce nahlédneme do historie léčby CML.

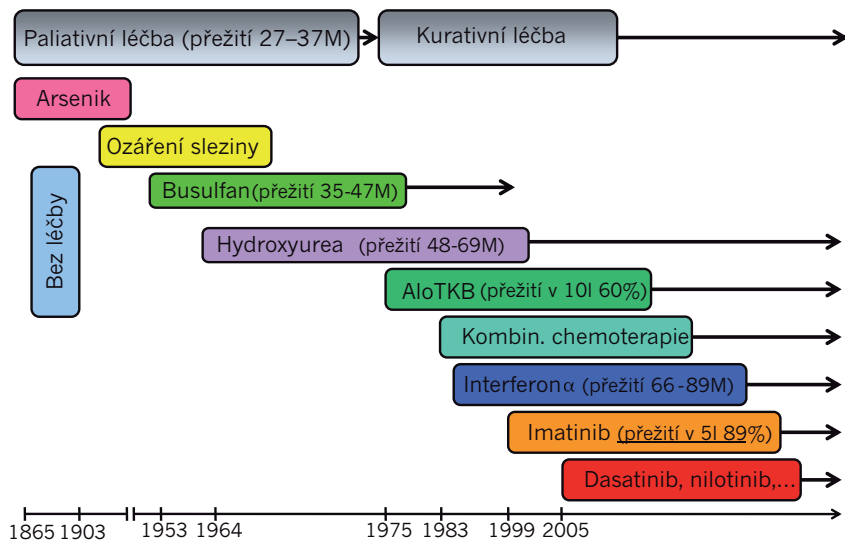
8.2. Pohled do historie léčby chronické myeloidní leukemie

První popis chronické myeloidní leukemie je datován do roku 1845, kdy bylo toto onemocnění nezávisle na sobě popsáno dvěma patology, Johnem Hughsem Bennettem z Edinburghu jako případ pacienta se zvětšenými játry a slezinou a s patologickou krví, a jen o několik týdnů později pak zachytil a popsal podobný případ Rudolf Virchow v Berlíně. Třebaže jisté prvenství z hlediska chronologie náleží J. Bennetovi, slovo „leukemie“ bylo poprvé užito právě Virchowem, který též na rozdíl od Bennetta popsaný případ považoval za příklad nádorového onemocnění.

Zprvu nebyla leukémie léčena vůbec a pacienti přežívali v průměru 32 měsíců od prvních příznaků choroby (Obr. 9). V roce 1865 se podařilo poprvé u nemocného snížit počet leukocytů přípravkem obsahujícím **arzen**. Tento po staletí známý a užívaný jed se v medicínském užití začal objevovat od 15. století. V r. 1786 vyvinul dr. Thomas Fowler přípravek obsahující arzenik zvaný Fowlerův roztok. Zajímavostí je, že v roce 1882 publikoval v prestižním medicínském časopise Lancet svůj úspěch s léčbou arzenikem u pacientů s pravděpodobnou CML sir A.C. Doyle, autor detektivních příběhů o Sherlocku Holmesovi. Arzenik se používá i v současnosti, a to v léčbě některých jiných typů leukemií. Počátkem 20. století byla zavedena do léčby CML **radioterapie** nebo-li léčba ionizujícím zářením. Ozáření sleziny přineslo částečnou úlevu od potíží, které její zvětšení provázelo, prodloužení života však dosaženo nebylo. V roce 1953 bylo ozáření sleziny nahrazeno tabletovým cytostatikem, **busulfanem** (firemní název Myleran, Mylecytan), který přinesl úlevu od obtíží i prodloužení života na 35–47 měsíců. Popularitu busulfanu narušovalo podezření, že sám může svým působením přispívat k progresi do pokročilé fáze choroby, a též závažné nežádoucí účinky, jakými byly útlum kostní dřeně, poruchy funkce trávicího ústrojí a plicní toxicita. O několik let později byl busulfan nahrazen lépe snášenou **hydroxyureou**, která se v některých indikacích používá dodnes (viz dále). Hydroxyurea (Litalir) prodloužila přežití pacientů na 48–69 měsíců.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Obrázek 9. Historie léčby CML.



První zpráva o úspěšné **transplantaci kostní dřeně** u pacientů s CML od dárců–jedinovaječných dvojčat znamenala začátek nové éry v léčbě CML. Dosavadní paliativní způsob terapie (tj. pouze úleva od příznaků a potíží) nabyl zcela odlišného charakteru, a sice kurativního (tj. se záměrem pacienta vyléčit). Vůbec první publikace o prvních 100 alogenně transplantovaných pacientech spatřila světlo světa v roce 1977 a její první autor, dr. Donnall Thomas, za ni obdržel v roce 1990 Nobelovu cenu. V 90. letech minulého století transplantací krevetvorných buněk u CML rychle přibývalo a CML se tak stala v letech 1980–2000 nejčastější indikací pro tuto léčebnou proceduru vůbec. I přes nezanedbatelné riziko komplikací včetně úmrtí se transplantace staly standardním postupem v léčbě mladších pacientů s CML. V 70. a 80. letech minulého století se zkoušela **léčba CML vysokými dávkami protinádorových léků, tzv. cytostatik**. Protože měla podstatně více nežádoucích účinků a neprodloužila přežití ve srovnání s hydroxyureou, nedoznala většího rozšíření. Stejně tak **autologní transplantace krevetvorných buněk**, které se prováděly v 90. letech, kdy byly buňky odebrány pacientovi samotnému a navraceny mu též po přípravě vyššími dávkami cytostatik, se v léčbě CML neujaly.

V ranných 80. letech byl do léčby CML zaveden **interferon alfa**, který byl objeven již v roce 1957. Jde o bílkovinu, kterou produkují některé typy lidských bílých krvinek a je zaměřená proti virovým nálezům. Pro léčebné účely se vyrábí

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

tzv. rekombinantní technologií, pomocí bakterií. Podstata účinku u CML není zcela objasněna, pravděpodobně jde o imunitní působení. Ve srovnání s ostatními léky do té doby užívanými v léčbě CML, dokázal interferon významně snížit počet Ph pozitivních buněk až k nulovým hodnotám a tak dosáhnout významného prodloužení života, i když jen u části pacientů. Interferon v kombinaci s cytostatikem zvaným **cytosar** se stal tzv. zlatým léčebným standardem pro ty pacienty, kteří nemohli být transplantováni ať již z důvodu věku, nedostupnosti dárce nebo jiných chorob, které by činily transplantační léčbu příliš riskantní procedurou.

V roce 1999 byly zveřejněny první povzbudivé výsledky klinických zkoušek nového léku, který byl syntetizován v r. 1992 jako specifický inhibitor právě oné patologické tyrozinkinázy Bcr-Abl, která je hybným motorem CML. Lék byl nazván **imatinib mesylát**. Imatinib (**Glivec**) se stal prvním molekulárně cíleným lékem užitým v léčbě nádorového onemocnění, úspěšně prošel všemi fázemi klinického zkoušení, kde prokázal výbornou účinnost a dobrou snášenlivost, a v roce 2001 se stal vůbec nejrychleji schváleným protinádorovým lékem pro užití v klinické praxi. Výzkum v oblasti CML stále kráčí kupředu a v současnosti máme k dispozici ještě účinnější tyrozinkinázové inhibitory 2. generace – **dasatinib (Sprycel)** a **nilotinib (Tasigna)**, kterými lze imatinib nahradit v případě jeho léčebného selhání či intolerance. Od roku 2010 jsou oba tyto preparáty schváleny coby prvoliniové léky pro nově diagnostikované pacienty v chronické fázi CML. Řada dalších slibných léků je v různých fázích vývoje a klinického zkoušení.

V následujícím textu budou charakterizovány jednotlivé typy léčby CML a zařazeny do kontextu současných léčebných doporučení.

8.3. Cytoredukční a podpůrná terapie

Po záchytu zvýšeného počtu leukocytů a/nebo trombocytů v KO a provedení nezbytných vstupních vyšetření (viz výše) je zpravidla nutné ještě před definitivním potvrzením diagnózy CML zahájit tzv. cytoredukční terapii, jejímž cílem je snížit často velmi zvýšené hodnoty krvinek na hodnotu bezpečnou pro pozdější zahájení specifické terapie tyrozinkinázovými inhibitory. V některých případech vstupní hodnoty krvinek nejsou dramaticky zvýšené a dovolí vyčkat potvrzení diagnózy CML bez nutnosti jiné terapie.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

8.3.1. Hydroxyurea (Litalir)

Hydroxyurea je tabletové cytostatikum, které se užívá ke snížení počtu leukocytů a/nebo trombocytů zejména v úvodu terapie CML, a dále pak v situacích, kdy z nějakého důvodu nelze užívat TKI (rezistence vůči účinku všech dostupných TKI, nesnášenlivost všech TKI). Úvodní dávka se pohybuje mezi 30–40 mg/kg/den p.o. (možno rozdělené ve více denních dávkách) a dále se upravuje dle hodnot KO. Hydroxyurea je poměrně dobře snášena a její účinek nastupuje rychle. Z nežádoucích účinků (NÚ) se mohou vyskytnout nevolnost, ospalost, nervové a psychické obtíže, bolesti hlavy, kožní vyrážky, trávicí obtíže, záněty v dutině ústní.

8.3.2. Anagrelid (Thromboreductin)

Anagrelid je rovněž perorální přípravek, který dokáže účinně a selektivně snížit zvýšený počet trombocytů. Úvodní dávka se pohybuje mezi 0,5 – 1 mg/den, následné úpravy se řídí dynamikou poklesu počtu trombocytů a tolerancí přípravku. Nejčastějšími NÚ anagrelidu jsou bolesti hlavy, bušení srdce, průjem, nevolnost, bolesti břicha.

8.3.3. Leukaferéza, event. trombocytaferéza

Přístrojová cytoredukční metoda sloužící k rychlému a relativně bezpečnému snížení významné a symptomatické leukocytózy a/nebo trombocytémie. Užívá se zejména v úvodu terapie CML, před zahájením specifické terapie TKI. Pacientova žilní krev je odváděna do speciálního přístroje (separátoru krevních elementů), kde je centrifugací zbavena nežádoucích krvinek (ty se liší svou hmotností a různým nastavením centrifúgy pak dochází k úbytku pouze požadovaných krvinek). Následně se krev vrací do oběhu pacienta. Rozhodnutí, zda cytoredukce proběhne přístrojově nebo farmakologicky (tabletami), je vždy na lékaři a je ovlivňováno výší leukocytózy a/nebo trombocytózy a případnými příznaky, které se v jejich důsledku objevují. Čím vyšší počet krvinek a čím vyjádřenější příznaky (krváčení na očním pozadí, poruchy zraku, neurologické poruchy, dechové obtíže,..), tím více stojí rozhodnutí na straně přístrojové cytoredukce.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

8.3.4. Podpůrná léčba

Od zahájení léčby CML až do normalizace počtu leukocytů je doporučeno podání alopurinolu (Milurit, Purinol) jako prevence vysoké hladiny kyseliny močové (hyperurikémie). Hromadění se kyseliny močové v organismu souvisí s vysokým obratem množících se leukocytů a mohlo by mít nežádoucí dopad na funkci ledvin. Alopurinol je k dispozici v tabletové formě a užívá se zpravidla v jedné denní dávce (100–300 mg). Ve výjimečných případech velmi vysoké hladiny kyseliny močové v krvi je možno jejího rychlého snížení dosáhnout nitrožilním přípravkem rasburikázou (Fasturtec). Zvláště v úvodu léčby CML je dále velmi důležitý dostatečný příjem tekutin, monitorování změn vnitřního prostředí pomocí biochemických rozborů krve a případná korekce zjištěných patologií (například hrazení chybějících iontů, apod.).

Jak bude dále rozvedeno, současná léčba CML je soustředěna do ambulantní sféry a pacienti v naprosté většině žijí plnohodnotným životem jako před stanovením diagnózy. V úvodu léčby však může být doporučena nebo i nutná hospitalizace ať už za účelem přístrojové cytoredukce (viz výše) nebo z důvodu nutnosti častých kontrol vnitřního prostředí při farmakologickém snižování bílých krvinek. I v průběhu léčby ambulantní pak mohou spíše výjimečně nastat situace, kdy je nutná hospitalizace pacienta, například z důvodu nežádoucích účinků léčby tyrozinkinázovými inhibitory nebo při poměrně vzácné progresi onemocnění do pokročilé fáze, kdy se léčba mění a zintenzivňuje.

8.4. Léčba tyrozinkinázovými inhibitory (TKI)

V době psaní této brožury jsou v klinické praxi v našich podmínkách pro léčbu CML dostupné tři TKI: imatinib (Glivec) pro nově diagnostikované pacienty a TKI 2. generace – dasatinib (Sprycel) a nilotinib (Tasigna) – pro případy, kdy je CML na léčbu imatinibem rezistentní či není imatinib pacientem snášen. V následujícím textu si jednotlivé přípravky přiblížíme.

8.4.1. Imatinib (Glivec)

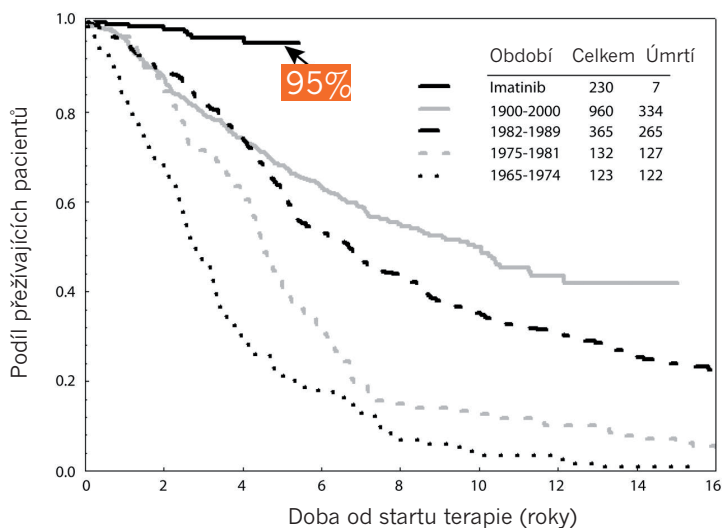
Zavedení prvního tyrozinkinázového inhibitoru – imatinibu (Glivec) – do léčby pacientů s CML v roce 2001 znamenalo skutečnou revoluci v dosavadním léčebném přístupu k této nemoci. Ukázalo se, že funguje ve všech fázích CML, ale nejlepší účinnost prokazuje u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

v chronické fázi. Nejdelsí sledování mají pacienti, kteří byli v roce 2000 zařazeni do studie IRIS, která původně porovnávala imatinib s předchozím zlatým léčebným standardem – interferonem alfa v kombinaci s cytosarem, ale záhy pro velký odliv pacientů z této léčebné větve se stala vlastně pilířem pro hodnocení dlouhodobého účinku imatinibu v léčbě nově diagnostikovaných pacientů v CP. Po 7 letech sledování se ukázalo, že 82 % pacientů dosáhlo kompletní cytogenetické odpovědi a odhad podílu přežívajících pacientů je 86 %. Pokud jsou však započítávána jen úmrtí související s CML, 7-letý odhad celkového přežití je 94 %. Takových výsledků nebylo dosaženo žádnými předchozími typy léčby (Obr. 10). Rovněž v podmínkách každodenní klinické praxe imatinib potvrdil svou účinnost a dobrou snášenlivost. Imatinib se stal novým zlatým standardem léčby pacientů s nově diagnostikovanou CML.

Mechanismus účinku imatinibu jako prototypu ostatních TKI je znázorněn na obrázku 11. Imatinib utlumí patologicky aktivovaný enzym Bcr-Abl tyrozinkinázu ve své činnosti tím, že obsadí místo, kam se váže kyselina adenosintrifosforečná (ATP). Tato kyselina je dodavatelem fosfátu, který Bcr-Abl tyrozinkináza váže na další výkonné bílkoviny oblasti tzv. tyrozinových zbytků. Bílkoviny obohacené fosfátem přenášejí celou řadu informací a dále aktivují další bílkoviny v procesu, jehož výsledkem je

Obrázek 10. Srovnání celkového přežití pacientů v CP-CML léčených imatinibem a jinými typy konzervativní terapie v éře před zavedením TKI. Upraveno dle Quintás-Cardama A. a kol., Mayo Clin Proc 2006; 81:973-988.

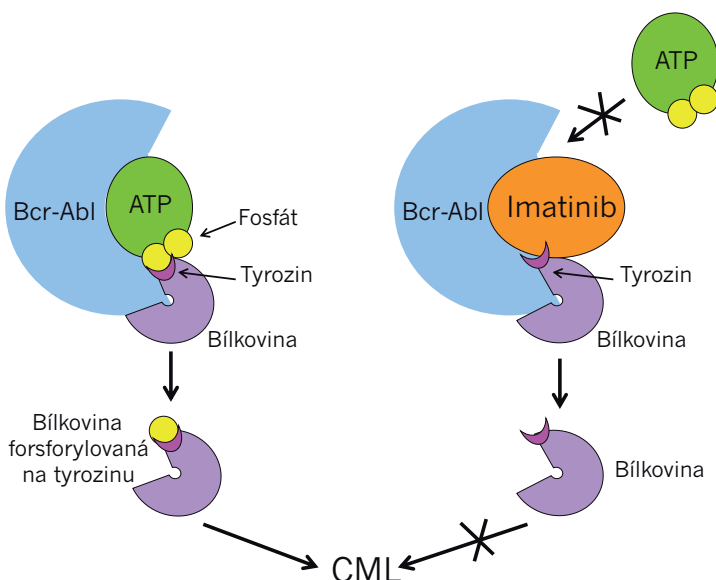


8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

nekontrované množení krevních buněk, jejich prodloužené přežívání a vymknutí se kontrole, kterou zajišťuje mikroprostředí v kostní dřeni. Pokud imatinib zabráni vazbě ATP na Bcr-Abl tyrozinkinázu, k fosforylaci výkonných bílkovin nemůže dojít a celý patologický proces projevů CML je zablokován.

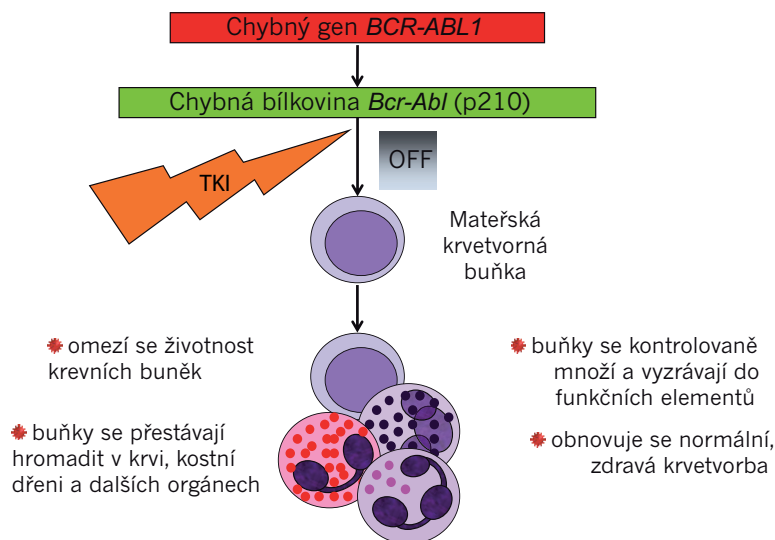
Léčba imatinibem se zahajuje buď ihned po potvrzení diagnózy CML nebo po snížení leukocytů a/nebo trombocytů pomocí hydroxyurey či dalších cytoredukčních prostředků na hodnoty kolem 20 tisíc leukocytů. Lék je k dispozici v tabletách a dávka pro pacienty v CP je 400 mg v jedné denní dávce, pro pokročilé fáze je pak doporučovaná dávka vyšší – 600 až 800 mg rozdělených do dvou denních dávek. Je důležité dodržovat doporučení v příbalovém letáku, například užívat imatinib s jídlem a zapíjet ho velkou sklenicí vody a vyvarovat se některých potravin (grapefruitu a grapefruitové šťávy, sevilských pomerančů, karamboly, čaje z třezalky tečkované). Rovněž některé léky, které pacient užívá z důvodu jiných onemocnění, mohou s imatinibem v organismu vstupovat do nepříznivé interakce a jeho účinnost buď snižovat či zvyšovat. Jedná se zejména o léky, které jsou v organismu zpracovávány v játrech pomocí enzymatického systému cytochromu P-450 (viz též kapitolu 8.4.6.). Je úkolem hematologa, aby případné interakce posoudil a doporučil případnou změnu z jiné lékové skupiny. Je tedy důležité

Obrázek 11. Schéma mechanismu účinku tyrozinkinázového inhibitoru imatinibu. Imatinib na Bcr-Abl tyrozinkináze obsadí vazebné místo pro kyselinu adenosintrifosforečnou (ATP) a znemožní tak fosforylaci bílkovin, které jsou zodpovědné za projev CML.



8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Obrázek 12. Důsledky blokády proteinu Bcr-Abl tyrozinkinázoovými inhibitory (TKI)



svého ošetřujícího hematologa o užívaných medikamentech informovat včetně změn prováděných v mezidobí mezi hematologickými kontrolami. Z běžných léků není doporučováno kombinovat imatinib s paracetamolem (přípravky Paralen, Paralax, Panadol, Ataralgin, Efferalgan, Doreta, Daleron, Korylan, Medipyrin, Zaldiar,...). Při horečce či bolesti je doporučován spíše lék typu ibuprofenu či acylpyrinu.

Léčba imatinibem se ukázala být dobře snášenou, zvláště porovnáme-li ji s léčbou interferonem alfa, který může vyvolat celou řadu NÚ (viz podkapitulu 8.7.), nebo s možnými komplikacemi alogenní transplantace krvevorných buněk, které mohou být až život ohrožující (viz podkapitulu 8.6.). Přesto však ani imatinib není prost nežádoucích účinků a vzhledem k jeho dlouhodobému podávání je třeba se seriózně zabývat i potížemi, které jsou hodnoceny co do intenzity jako mírné či střední.

Vůbec nejčastějším nežádoucím účinkem nejen imatinibu, ale i ostatních dostupných TKI je tzv. hematologická toxicita nebo-li útlum kostní dřeně. Projeví se poklesem v jedné nebo více řadách krvinek (červené krvinky, krevní destičky, leukocyty). Vyskytuje se zejména v úvodu léčby a částečně je to daň za rychlý efekt TKI na nemocnou, Ph-pozitivní krvinevorbba, která po účinném utlumení není dostatečně rychle nahrazena krvinevorbba zdravou. Útlum kostní dřeně po TKI se prohlubuje s pokročilostí fáze onemocnění, nejtěžší bývá u nemocných v blastickém zvratu.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Nejčastějšími nehematologickými NÚ imatinibu jsou:

- Trávicí obtíže (průjem, nevolnost)
- Otoky (nejčastěji otoky v obličeji, kolem víček, dále otoky dolních končetin, nárůst hmotnosti ze zadržování tekutin)
- Kožní vyrážka (různého stupně, od drobné nesvědivé krupičky v oblasti obličeje až po rozsáhlou svědivou vyrážku na kůži celého těla)
- Svalově-kloubní obtíže (svalové křeče, bolesti svalů a kloubů)
- Únava
- Bolesti hlavy
- Zvýšení jaterních testů (enzymů ALT, AST, bilirubinu)
- Změny pigmentace (zbarvení) kůže, poruchy kožních adnex (vypadávání vlasů, obočí,..)
- Oční změny (krvácení do oční spojivky, zánět spojivek, rozmazané vidění)
- Poruchy iontů a minerálů (snížení krevní hladiny fosforu)

Opatření k mírnění a zvládnání NÚ imatinibu i ostatních TKI budou probrána v kapitole 8.4.5. Účinnost léčby imatinibem se hodnotí pomocí vyšetření krve a kostní dřeně v pravidelných intervalech. Monitorování léčebného efektu TKI u pacientů s CML bude věnována kapitola 8.5. Již na tomto místě je však třeba zmínit, že léčba imatinibem je dlouhodobá a prakticky trvalá i u pacientů, kde se podaří dosáhnout výborného léčebného účinku, např. kdy ani velmi citlivou vyšetřovací metodou nemůžeme zjistit přítomnost buňky nesoucí *BCR-ABL1* gen. V současné době nelze říci, že by imatinib dokázal nemoc úplně zlikvidovat a že by mohl být po čase bezpečně vysazen bez rizika návratu onemocnění. Předpokládá se totiž, že mateřské kmenové buňky, které jsou ve dřeni v klidovém stadiu, tzv. spící, nejsou na imatinib vnímavé, a tudíž zůstávají v organismu jako potenciální zdroj možného návratu nemoci. Věda a výzkum jdou však rychle kupředu a je možné, že se v horizontu několika málo let dočkáme změny ve stávajícím postupu a že budeme moci třeba léčbu i vysadit bez rizika návratu onemocnění. Zatím se vysazení léku za přísně kontrolovaných podmínek připouští jen v rámci klinických studií.

Dlouhodobé užívání jakékoliv medikace sebou nese riziko a je to i ověřená zkušenost, že pacienti mohou časem polevit v pravidelnosti užívání léku. Taková možnost se i nabízí, protože pacienti s CML léčení TKI žijí v naprosté většině velmi kvalitní a plnohodnotný život, kdy nemají potíže a mohou tedy mít pocit, že lék nepotřebují nebo že se nic nestane, pokud si ho párkrát zapomenou vzít. Poslední výzkumy provedené např. ve Velké Británii ale ukázaly, že i nečetné zapomenutí léku ovlivní léčebnou odpověď

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

a další vývoj pacienta. Pravidelné užívání léku je tedy velmi důležitým faktorem léčebného úspěchu. V neposlední řadě je nutné brát v potaz též fakt, že imatinib stejně jako oba dostupné TKI 2. generace jsou velmi drahé léky (cena roční léčby se pohybuje kolem 1 milionu korun), a třebaže jsou plně hrazeny zdravotní pojišťovnou, je nutné si léčby vážít a vědomě si výsledky své léčby neohrožovat nepravidelným užíváním.

8.4.2. Dasatinib (Sprycel)

Dasatinib je představitelem 2. generace TKI, který byl původně vyvinut jako inhibitor tzv. Src kináz, tyrozinkináz účastnících se přenosu signálu v buňce. Ukázalo se, že mimo jiné kinázy velmi účinně tlumí i Bcr-Abl tyrozinkinázu. Jeho účinnost se udává až 325x větší v pokusech *in vitro* (mimo živý organismus, „ve zkumavce“) než je účinnost imatinibu a kromě toho dasatinib působí na většinu mutací *BCR-ABL1* kinázové domény (KD), které jsou na imatinib rezistentní (mutacím bude věnována kapitola 8.4.4, zde tedy jen krátce – jedná se varianty *BCR-ABL1* KD, které se mohou vymykat kontrole TKI a léčba se pak stává neúčinnou). Svou účinnost v léčbě pacientů s CML všech fází na imatinib rezistentních či imatinib netolerujících dasatinib potvrdil ve výsledcích klinických studií a na jejich základě byl v roce 2006 schválen pro klinické užití v této indikaci. Ze studií rovněž vyplynula doporučená dávka dasatinibu pro pacienty v chronické fázi – 100 mg jednou denně a v pokročilých fázích 140 mg v jedné denní dávce. Ukázalo se, že ze všech dávkovacích schémat mají tato dávkování nejlepší účinnost za zachování přijatelné toxicity. V chronické fázi je ve studiích dosahováno ve druhé linii léčby dasatinibem (po selhání nebo intoleranci imatinibu) po 2 letech od začátku terapie kompletních cytogenetických odpovědí asi u 50% pacientů a celkové přežití je 94%. Vynikající účinnost dasatinibu vedla k jeho porovnání s imatinibem též u nově diagnostikovaných pacientů a ukázalo se, že ve všech sledovaných parametrech – procento a rychlost dosažení kompletní cytogenetické a velké molekulární odpovědi – byl dasatinib účinnější než imatinib. V říjnu 2010 byl dasatinib schválen příslušnými institucemi pro klinické užití v této indikaci. V době psaní této publikace však ještě nebyly v ČR splněny všechny podmínky, aby ho bylo možno napsat na recept nově diagnostikovanému pacientovi.

Dasatinib je rovněž k dispozici v tabletách, a to v síle 20, 50 a 70 mg. Užívá se v jedné denní dávce (viz výše) a je možné ho užívat s jídlem jako imatinib nebo i nalačno. Rovněž dasatinib může vstupovat s ostatními pacientovými léky do nežádoucích interakcí, je tedy třeba jejich užívání s ošetřujícím hematologem zkontrolovat (viz též kapitolu 8.4.6.).

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Dasatinib je dobře snášen a často je právě chybění nežádoucích účinků, které nemocnému způsoboval imatinib, pro pacienta příjemným překvapením. Nicméně i dasatinib může způsobovat řadu obtíží, na které je třeba myslet a účinně je řešit. Nejčastějším a ze všech dostupných TKI nejvíce vyjádřeným NÚ je opět útlum krvetvorby, pro který platí analogické zákonitosti, jak již je uvedeno výše u imatinibu.

Z nehematologických NÚ jsou nejčastějšími tyto:

- Periferní otoky (zadržování tekutin)
- Pohrudniční výpotky, výpotky v perikardu
- Trávicí obtíže (nevolnost, průjem)
- Dušnost
- Infekce
- Únava
- Bolesti hlavy
- Bolesti v pohybovém aparátu

Opatření k mírnění a zvládnání NÚ dasatinibu budou probrána v kapitole 8.4.5. Účinnost léčby dasatinibem je posuzována podle stejných měřítek jako u imatinibu, hodnotí se tedy léčebná odpověď na úrovni hematologické, cytogenetické a molekulární ve stanovených intervalech (viz kapitolu 8.5.). Ani tento lék nedokáže vymýtít spící kmenové buňky, proto by léčba dasatinibem měla být při dobré účinnosti trvalá.

8.4.3. Nilotinib (Tasigna)

Nilotinib je syntetickým derivátem imatinibu, který byl vyvinut s cílem ovlivnit Bcr-Abl tyrozinkinázu i v případě, že je díky mutaci nepřístupná pro imatinib, který na ni pak nemůže působit. Vazba nilotinibu na Bcr-Abl tyrozinkinázu nevyžaduje tak těsné přilnutí a činí ho tedy vůči mutacím odolnějším. *In vitro* prokázal nilotinib asi 30x vyšší účinnost než imatinib v inhibici Bcr-Abl tyrozinkinázy a působil i na většinu testovaných mutací, na které byl imatinib neúčinný. Po úspěších v klinickém zkoušení byl v roce 2007 nilotinib v dávce 2 x 400 mg denně schválen pro podání u pacientů s CML v CP a AP na imatinib rezistentních nebo ho netolerujících. Dvouleté sledování pacientů v CP-CML zařazených do studie s nilotinibem ukázalo 44% dosažených kompletních cytogenetických remisí a odhad podílu přežívajících ve 2 letech od startu terapie byl 87%. Rovněž nilotinib byl porovnán s imatinibem v mezinárodní klinické studii v první linii léčby u nově diagnostikovaných pacientů s CP-CML, a sice ve dvou

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

dávkovacích schématech – 300 mg a 400 mg 2 x denně. Nilotinib v obou dávkovacích režimech statisticky významně předčil imatinib v procentu dosažených MMolR a CCgR ve 12. měsíci terapie a stejně tak ve snížení rizika progresu do pokročilé fáze. Výsledky této studie vedly v roce 2010 ke schválení nilotinibu v dávce 300 mg 2 x denně pro léčbu pacientů s nově diagnostikovanou CP-CML. V době psaní této publikace však ještě nebyly v ČR splněny všechny podmínky, aby ho bylo možno napsat na recept nově diagnostikovanému pacientovi.

Nilotinib má na rozdíl od imatinibu a dasatinibu striktní doporučení ve smyslu nutnosti užití lék nalačno. Je nezbytné být lačný 1 hodinu před a 2 hodiny po užití nilotinibu. Vzhledem k tomu, že nilotinib se užívá ve dvou denních dávkách – ve druhé linii je to 400 mg ráno a večer, jsou na pacienta kladeny určité nároky na dodržení správných intervalů lačnění. V případě nedodržení těchto doporučení se může zvýšit účinnost nilotinibu v organismu nežádoucím způsobem ve smyslu nárůstu toxicity léku. I pro nilotinib platí, že se může ovlivňovat s jinými užívanými léky a je tedy třeba jejich vhodnost či nepřípustnost s hematologem zkontrolovat (viz též kapitulu 8.4.6.).

Z hlediska nežádoucích účinků nilotinib způsobuje útlum kostní dřeně, i když ne v takové míře jako dasatinib. Nejčastějšími projevy nehematologické nesnášenlivosti nilotinibu jsou:

- Kožní vyrážka a svědění kůže
- Nevolnost
- Únava
- Periferní otoky
- Bolesti hlavy
- Průjem
- Biochemické abnormality (zvýšení glykémie – hladiny krevního cukru, zvýšení bilirubinu, jaterních testů, zvýšení enzymů slinivky břišní – amylázy a lipázy, snížení hladiny fosforu v krvi)
- Proloužení QT intervalu na EKG záznamu – může být spojeno se vznikem závažných poruch srdečního rytmu

Zajímavé a povzbudivé je, že i přes strukturální podobnost nilotinibu s imatinibem existuje jen minimální zkřížená intolerance mezi těmito dvěma léky. V praxi to znamená, že závažné nežádoucí účinky, které vedly k vysazení imatinibu, se nemusejí opakovat při léčbě nilotinibem. Pravidla pro řešení NÚ nilotinibu budou dále probrána v kapitole 8.4.5.

Pro sledování účinnosti nilotinibu a délku podávání platí podobné principy, které již byly zmíněny pro imatinib či dasatinib.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

8.4.4. Rezistence na tyrozinkinázové inhibitory

I přes vynikající účinnost imatinibu v léčbě pacientů s CML jsme asi u 30% takto léčených pacientů svědky situace, kdy není v požadovaný čas dosaženo kýžené léčebné odpovědi (tzv. **primární rezistence**) nebo je léčebná odpověď po jejím nabytí ztracena (tzv. **sekundární** neboli **získaná rezistence**). Podle toho, na jaké úrovni rezistence vzniká, ji můžeme dále dělit na **hematologickou, cytogenetickou a molekulární**. Rezistence hematologická a cytogenetická jsou významným problémem zejména v pokročilých fázích CML. U pacientů s CML v CP i přes dosažení kompletní cytogenetické odpovědi u více než 80% pacientů a optimální velké molekulární odpovědi u významného podílu pacientů v CCgR přesto zůstává u naprosté většiny pacientů přítomná zbytková populace *BCR-ABL1* pozitivních buněk a dá se říci, že tento typ molekulární rezistence, či spíše perzistence (přetrvávání) CML je aktuální pro naprostou většinu pacientů léčených TKI.

Z hlediska mechanismů rezistence je možno ji dále dělit na rezistenci na *BCR-ABL1* závislou (asi 50–60% případů) a na rezistenci nezávislou na aktivitě *BCR-ABL1* (40–50% případů). Nejčastějšími příčinami na ***BCR-ABL1* závislé rezistence** jsou:

- mutace *BCR-ABL1* kinázové domény
- amplifikace (zmnožení) genu *BCR-ABL1*
- zvýšená exprese RNA transkriptu *BCR-ABL1*

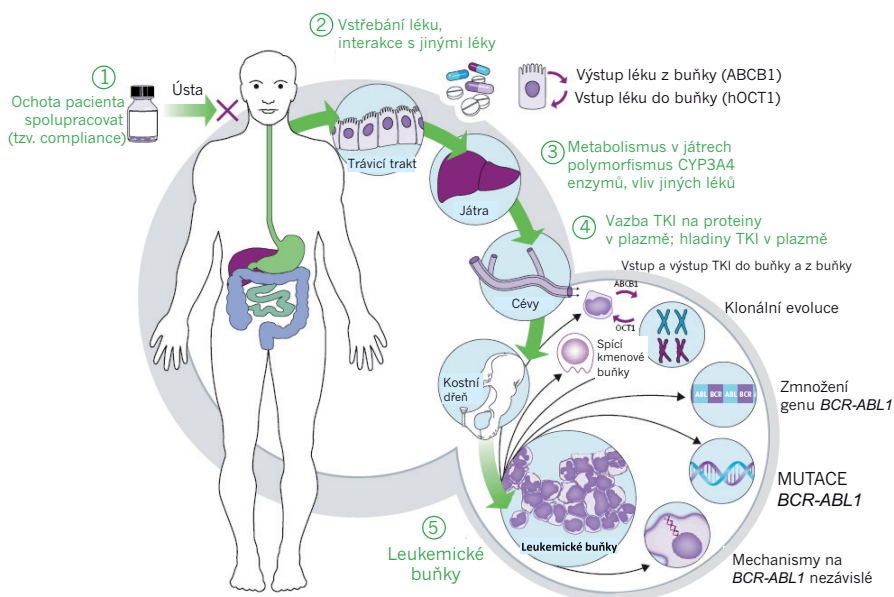
Mechanismy **rezistence na *BCR-ABL1* nezávislé** zahrnují:

- neochotu pacienta spolupracovat (tzv. non-compliance)
- poruchu na úrovni vstřebávání léku z trávicího traktu
- sníženou dostupnost léku v plazmě (vazba na plazmatické bílkoviny, interakce s jinými léky při jejich přeměně v játrech, variabilita enzymatického systému CYP3A4 v játrech)
- změny na úrovni transportu léku do buňky a z buňky
- aktivaci alternativních drah přenosu signálu v buňce, nezávislých na *BCR-ABL1*
- klonální evoluci (= vznik přídatných cytogenetických abnormalit v Ph-pozitivních buňkách)

Přehledně jsou mechanismy rezistence znázorněny na obrázku 13. Stručně si nyní jednotlivé mechanismy rezistence probereme v posloupnosti znázorněné na obrázku 13 s vyjádřením k jejich klinickému významu, tj. jejich konkrétnímu dopadu na pacienta.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Obrázek 13. Mechanizmy rezistence k imatinibu. Upraveno dle Apperley J., Lancet Oncol 2007; 8(11):1018-29.



Ochota pacienta spolupracovat (compliance, též adherence k léčebnému režimu)

je velmi významným faktorem léčebného úspěchu. Jak již bylo uvedeno výše v kapitole 8.4.1., nedávno zveřejněné výsledky výzkumu poukázaly na **zcela zásadní význam pravidelného užívání imatinibu pro udržení léčebné odpovědi a snížení rizika selhání léčby**. I nečtená zapomenutí či vědomá neuzítí medikace se již na léčebném efektu mohou projevit. Je proto velmi důležité si každodenní užití léku zafixovat, případně napojit na nějaký jiný pravidelný rituál – nejlépe jídlo, s nímž je imatinib přímo doporučován. Je též možno pomoci si například dávkovačem léků, který lze zakoupit v lékárně. Dále je důležité nezapomenout si léky s sebou zabalit na cesty. Nejen nevědomá zapomenutí, ale i vědomé neuzítí léku z důvodu např. nežádoucích účinků, které jsou pro pacienta obtěžující (křeče ve svalch, otoky víček, průjem) a kterým se tak pacient snaží vyhnout, je velmi rizikovým jevem. Je tedy důležité otevřeně se svým lékařem všechny své potíže probrat, zdůraznit jejich závažnost a dopad na pacientovo prožívání a kvalitu života a snažit se společně najít vhodná řešení k jejich zvládnutí a zlepšení pacientovy přilnavosti (adherenci) k léčbě. Přestože podobné důkazy o zásadním významu pravidelného užívání TKI 2. generace, tj. dasatinibu a nilotinibu pro udržení léčebné odpovědi a ochranu před selháním terapie chybějí, je jen otázkou času, kdy bude

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

analogická analýza provedena i u pacientů jimi léčených. Nicméně podobnost v zásadním významu pravidelného užívání těchto preparátů pro výsledky léčby se dá již nyní předpokládat a výše uvedená pravidla pro prevenci nevědomých i vědomých výpadků v užívání léku je třeba důsledně dodržovat.

Porucha vstřebávání léku z trávicího traktu může být vzácnější příčinou nedostupnosti léku v plazmě při některých onemocněních, např. stavu po operaci žaludku, střevních zánětech.

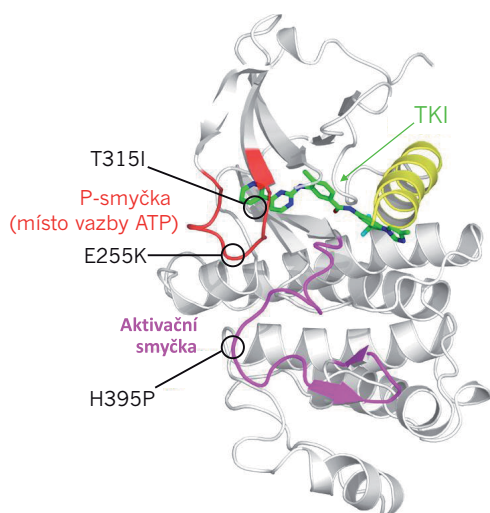
Snížená dostupnost imatinibu v plazmě může vzniknout jednak důsledkem sníženého vstřebávání z trávicího traktu, jednak na úrovni změn jeho metabolismu v játrech, či jeho zvýšenou vazbou na bílkoviny v plazmě. V některých studiích byly vyšší plazmatické hladiny imatinibu asociovány s lepší léčebnou odpovědí, v jiných ne. Vzhledem k tomu, že se imatinib v plazmě váže na bílkoviny – albumin a kyselý -1-glykoprotein, je diskutován vliv zvýšené vazby imatinibu na případnou rezistenci. Otázka klinického významu tohoto faktoru je však sporná. Na úrovni metabolismu v játrech může nastat nežádoucí ovlivnění dostupnosti imatinibu v důsledku soutěže o enzymatický systém cytochromu P450, zejména pak jeho část CYP3A4 s jinými léky, jak již bylo uvedeno v kapitole 8.4.1. a bude dále podrobně rozebráno v kapitole 8.4.6.

Změny v dostupnosti imatinibu uvnitř cílových buněk mohou být způsobeny změnami v aktivitě či expresi bílkovin, které jsou součástí buněčné membrány a zajišťují transport imatinibu do buňky (bílkovina zvaná *human organic cation transporter-1*, hOCT-1) nebo ho z buňky odčerpávají (bílkovina ABCB1 nebo též P-glykoprotein, produkt genu pro mnoholékovou rezistenci, a ABCG2). Významu změn v těchto transportních mechanismech pro možný vliv na rezistenci na imatinib je v současné době věnována značná pozornost, nicméně dosavadní výsledky spíše nepodporují jednoznačný silný vliv těchto parametrů na ovlivnění léčebné odpovědi.

Klonální evoluce je definována jako objevení se přídatných cytogenetických změn v Ph-pozitivních buňkách. Výskyt těchto změn je vysoký zejména u imatinib rezistentních pacientů v pokročilých fázích CML (až 80%). Příkladem takové změny je trizomie chromozomu 8 (místo dvojice je chromozom přítomen ve trojici) nebo delece chromozomu Y (chromozom Y zcela chybí). Bylo prokázáno, že klonální evoluce je spojena s horší léčebnou odpovědí a horším přežitím u pacientů léčených imatinibem. Pokud se objeví v průběhu terapie imatinibem, jedná se o tzv. selhání léčby a mělo by dojít k výměně za TKI 2. generace. Naproti tomu objevení se chromozomálních abnormalit v Ph-negativních buňkách u pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi, by nemělo znamenat většího nebezpečí pro svého nositele. Nicméně klinický význam tohoto jevu není stále zcela zřejmý a předpokládá se, že až delší sledování případný vliv na prognózu pacientů vyjasní.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Obrázek 14. Mechanismus působení mutací Bcr-Abl tyrozinkinázy na účinnost tyrozinkinázových inhibitorů (TKI). Šedá spirála znázorňuje Bcr-Abl tyrozinkinázu zaujímající prostorovou konformaci umožňující navázání TKI (zelenomodře). Mutace H395P je příkladem změny v tzv. aktivační smyčce, která právě kontroluje prostorovou konformaci tyrozinkinázy. Mutace E255K je lokalizována v P-smyčce, v místě vazby fosfátu, kde mutace snižuje flexibilitu této oblasti. Mutace T315I je lokalizovaná přímo v oblasti, kam se váže TKI, přímo tedy zabraňuje jeho vazbě. Upraveno dle Vajpai N. a kol., J Biol Chem 2008; 283:18292-18302.



Amplifikace (= zmnožení) genu *BCR-ABL1*, případně overexprese (= zvýšený přepis a překlad) genu *BCR-ABL1* jsou dalšími mechanismy, které se mohou podílet na vzniku rezistence na imatinib, například v primitivních kmenových CML buňkách. V klinické praxi je však jejich výskyt řídký.

Mutace *BCR-ABL1* kinázové domény představují nejčastější a též nejlépe prostudovaný mechanismus rezistence na TKI. V současné době je popsáno téměř 100 typů mutací a vyskytují se u 40–90% pacientů rezistentních na imatinib. Výskyt mutací narůstá s pokročilostí CML, zatímco v CP se pohybuje kolem 30%, v lymfoblastickém zvratu se vyskytují mutace až u 85% imatinib-rezistentních pacientů. Jak jsme již naznačili výše, mutace představují jinou variantu Bcr-Abl tyrozinkinázy, která může být odolná jednomu nebo i více TKI. Mutace vzniká chybou v genetické informaci, nejčastěji charakteru záměny jednoho nukleotidu v DNA za jiný, což pak vede ke kódování zcela jiné aminokyseliny než za normálních okolností (obr. 3). I taková, relativně malá změna ve struktuře bílkoviny, v tomto případě Bcr-Abl tyrozinkinázy, může ovlivnit její vlastnosti natolik, že se TKI nemůže navázat a tedy ani na ni léčebně působit. Mutace

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

mohou být přítomny na různých místech *BCR-ABL1* genu – některé jsou sice vzdálené od místa vazby TKI, ale ovlivní prostorovou strukturu, a tak vazbu TKI znemožní, jiné jsou přímo v místě vazby TKI, kde mohou znemožnit účinek všech TKI, jako např. mutace T315I, na kterou jsou rezistentní imatinib, nilotinib i dasatinib (Obrázek 14). Výskyt mutace nemusí vždy znamenat zhoršení vývoje choroby, závisí to na typu mutace a dalších okolnostech, např. na fázi onemocnění. Klinický význam mutací spočívá v tom, že je můžeme zjistit vyšetřením založeným na principech PCR a že v případě jejího potvrzení můžeme účinně změnit dosavadní léčbu zvláště tehdy, kdy je výskyt mutace spojen s dalšími rysy progresu choroby (ztráta léčebné odpovědi, apod.).

Aktivace alternativních drah přenosu buněčného signálu se může podílet na vzniku na *BCR-ABL1* nezávislé rezistence. Existuje řada bílkovin, které se účastní přenosu signálu v buňce. Jsou to například Src kinázy, jejichž zvýšená aktivita byla prokázána u imatinib-rezistentních pacientů. Klinický význam tohoto faktu má svůj odraz v inhibičním vlivu, který má na Src kinázy dasatinib. Ve vývoji a zkoušení jsou molekuly, které mohou ovlivnit další potenciální cesty přenosu signálu, zatím však bez klinické využitelnosti.

Přežívání CML kmenových krvetvorných buněk coby mechanismus perzistence CML v organismu je další výzvou pro vývoj a výzkum molekul, které by dokázaly spíci klidové buňky uvést do buněčného cyklu a tak je učinit citlivějšími pro TKI. Rovněž v tomto případě si budeme muset na klinické dopady tohoto snažení ještě počkat.

8.4.5. Nežádoucí účinky tyrozinkinázových inhibitorů a jejich řešení

Intenzita a závažnost nežádoucích účinků TKI je hodnocena pomocí stupnice zvané *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.0) (<http://ctep.cancer.gov>). Stupeň 1 značí mírnou intenzitu obtíží, stupeň 2 střední, stupeň 3 závažnou a stupeň 4 život ohrožující situaci. Tato škála byla navržena pro hodnocení akutní toxicity po intenzivní a krátkodobě působící chemoterapii a zdá se, že v souvislosti s dlouhodobou až de facto doživotní léčbou TKI u CML je její použitelnost sporná. Za dobu používání TKI v klinické praxi již máme zkušenost, že dlouhotrvající obtíže stupně 2 či dokonce stupně 1 mohou velmi ztrpčovat pacientovi jeho avizovaný kvalitní a plnohodnotný život. Vnímání intolerance TKI vedoucí ke změně léčebného preparátu se tedy postupně posouvá od striktních kritérií užívaných v klinických studiích ke změně definice intolerance ve smyslu každého výraznějšího negativního ovlivnění kvality pacientova života. Ve snaze případné nežádoucí účinky mírnit až eliminovat jsou voleny tyto základní postupy:

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

- symptomatická (úlevná) terapie a/nebo snížení dávky či přerušeni léčby
- výměna za jiný TKI
- zvážení alogenní transplantace krvetvorných buněk či léčby dostupné v rámci klinických studií

V následujícím textu zmíníme opatření vhodná nebo doporučená ke zvládnutí jednotlivých nežádoucích účinků tak, jak jsou publikována v odborných textech na toto téma.

Hematologická toxicita je vůbec nejčastějším a nejpravděpodobnějším NÚ všech 3 dostupných TKI. Její pravděpodobná příčina byla zmíněna v kapitole 8.4.1. V jejím řešení by měly být dodrženy tyto základní principy:

- intenzita léčby CML by měla korespondovat se závažností onemocnění a přerušeni léčby a/nebo snižování dávky TKI by mělo být omezeno na minimum s pomocí například transfuzní léčby a dalších podpůrných opatření
- po startu léčby časté kontroly KO (a 2 týdny) -> přerušeni terapie v případě závažného poklesu -> návrat léku ve stejné dávce či redukované s cílem opětovného nastavení na původní dávku
- v případě hematologické toxicity stupně 1–2 (dle CTCAE v.4.0) není indikována redukce dávky
- v případě anémie jakéhokoliv stupně závažnosti není indikováno přerušeni léčby, snad jen v případě chronické anémie může pomoci redukce dávky

Ošetřující hematolog na základě publikovaných doporučení pro ten který TKI a na základě znalosti hloubky poklesu neutrofilů a/nebo destiček rozhodne o konkrétním postupu u daného pacienta.

Trávicí obtíže jsou poměrně častým NÚ všech 3 TKI, přičemž nevolnost se vyskytuje u 40–65% pacientů léčených imatinibem a 20–30% pacientů léčených dasatinibem nebo nilotinibem a průjem je též nejčastější u imatinibu (45% pacientů), méně častý pak u dasatinibu (30%) a nilotinibu (22%). Toxicita stupně 3–4 je však vzácná. K ovlivnění nevolnosti je v případě imatinibu či dasatinibu doporučováno užití s jídlem a zapití velkým množstvím tekutin, dále možno podat léky proti zvracení. Průjem je možno zmírnit podáním loperamidu (Imodium), dietními opatřeními, a též se osvědčilo užití léku večer, kdy pacient nejen tráví, ale i jiné obtíže v podstatě „zaspí“. Nilotinib je třeba užít na lačný žaludek, jak již bylo uvedeno v kapitole 8.4.3.

Retence tekutin (otoky) jsou častým nežádoucím účinkem imatinibu (54–65% pacientů). Často jsou lokalizovány do oblasti obličej, zejména víček, a dále dolních končetin.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Někdy je prosáknutí tkání povšechné a projeví se nárůstem tělesné hmotnosti. Při léčbě nilotinibem a dasatinibem jsou periferní otoky méně časté – 11 % a 17 %, respektive. Ovlivnění otoků je problematické, v doporučeních se objevují typy jako např. dieta s nízkým obsahem soli, omezení příjmu tekutin, léky na odvodnění (diuretika), lokální steroidy na otoky víček, případně vysazení TKI, jsou-li otoky závažné.

Pleurální (pohrudniční) a perikardiální (v osrdečníku) výpotky jsou nežádoucím účinkem vyjádřeným zdaleka nejvíce při léčbě dasatinibem. Vyskytující se u 11–35 % pacientů léčených dasatinibem a jejich výskyt narůstá s pokročilostí fáze onemocnění a s dávkou dasatinibu. Příčina jejich vzniku není zcela jasná, předpokládá se specifický vliv dasatinibu na některé typy kináz v buňkách pohrudnice či ovlivnění imunitního systému. Rizikovými faktory pro jejich vznik jsou vysoký krevní tlak, srdeční onemocnění, autoimunitní choroby, pokročilá fáze CML a vyšší věk. Výpotky mohou vzniknout kdykoliv během terapie, i po delší době (např. po 2 letech úspěšné léčby). Projevit se mohou ztíženým dechem či drážděním ke kašli. Důležitá je jejich včasná diagnostika – fyzikálním vyšetřením a RTG hrudníku či ultrazvukem pohrudničních dutin. Nejúčinnějším opatřením je přerušení terapie dasatinibem. Z dalších kroků je možno přidat léky na odvodnění (diuretika), a pokud nefungují, je možná nárazová terapie kortikosteroidy (Prednison, Dexamethazon). V případě významného výpotku, který činí větší obtíže, lze provést punkci pohrudniční dutiny, tzv. thorakocentézu, kdy kromě odlehčení a úlevy od potíží můžeme vzorek punktátu poslat na laboratorní analýzu. V případě opakujícího se nebo přetrvávajícího výpotku je nutná dlouhodobá redukce dávky nebo výměna za jiný TKI.

Kožní reakce charakteru svědivého zarudnutí či vyrážky jsou častým NÚ, vyskytujícím se časně po zahájení terapie a většinou mírným až středním co do intenzity. Často se vyskytují v obličeji, na trupu, na zádech, na horních i dolních končetinách. Setkáváme se s nimi u 40 % pacientů léčených imatinibem, 30 % pacientů na nilotinibu a 20 % na dasatinibu. V léčbě podáváme antihistaminika (Zyrtec), lokální steroidní masti (Locoid, Beloderm), při těžší reakci mohou pomoci systémově podané kortikosteroidy (tablety, infuze) a přerušení podávání léku. Pokud se těžší reakce vrací po obnovení léčby TKI, je nutno tento vyměnit za jiný dostupný přípravek. S imatinibem jsou spojeny změny pigmentace kůže, jak ve smyslu zvýšení tak snížení. Objevují se po delším podávání terapie. V rámci možného postižení kožních adnex (nehtů, vlasů, ochlupení) se můžeme setkat s vypadáváním vlasů nebo obočí.

Oční změny charakteru zejména zvýšeného slzení, zánětu spojivek a krvácení do spojivkového vaku se mohou vyskytnout jako NÚ imatinibu kromě již zmíněných otoků očních víček. Mohou pomoci oční kapky při zánětu, ascorutin při krvácení.

Svalově-kloubní obtíže zahrnují svalové křeče, bolesti svalů a kloubů. U pacientů léčených imatinibem se křeče vyskytují až u 50 %, po nilotinibu a dasatinibu jsou

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

vzácnější a nepřekračují 15 % výskytu. Také bolesti ve svalově-klobovním aparátu jsou nejčastější při léčbě imatinibem (30%). Ke zvládnání křečí se doporučuje zvýšený příjem tekutin, přípravky kalcia a magnézia, chinin nebo tonik. Na bolesti je možno zkusit analgetika či protizánětlivé léky typu ibuprofenu. V případě závažných projevů je nutno TKI vysadit a případně vyměnit za jiný přípravek. Na tomto místě je možné zmínit i ovlivnění kostního metabolismu imatinibem a s tím související snížení hladiny fosfátu. Kromě doplňování chybějících iontů nejsou stran této záležitosti žádná speciální doporučení.

Bolesti hlavy se mohou vyskytnout během terapie všemi TKI a je možno je tlumit běžnými analgetiky, nejlépe typu ibuprofenu.

Krvácení se může vyskytnout jako nežádoucí průvodní jev terapie dasatinibem a souvisí s jeho tlumivým vlivem na shlukování destiček. Nejčastějším typem krvácení je krvácení do trávicího traktu, vzácně se však může vyskytnout i krvácení do mozku. V takovém případě je nutno dasatinib okamžitě vysadit a poskytnout podpurnou terapii dle charakteru krvácení. U pacientů užívajících dasatinib, zejména pak s anamnézou krvácení do trávicího traktu, by neměly být podávány léky zabraňující srážení krve (Warfarin) nebo shlukování destiček (Anopyrin, Godasal).

Jaterní toxicita projevující se zvýšením laboratorních jaterních testů je nejčastějším závažným nehematologickým NÚ imatinibu (2–5 % pacientů se stupněm 3–4 závažnosti). Stejně závažná může být i u pacientů léčených nilotinibem či dasatinibem. Během léčby nilotinibem je časté zejména zvýšení bilirubinu. Nejúčinnějším opatřením je přerušování terapie TKI, případně přidání léků – hepatoprotektiv. Po zlepšení laboratorního nálezu se TKI vrátí do medikace ve snížené dávce ve snaze znovu obnovit dávku původní. Pokud se testy opět zhorší, je nutné opětovně vysazení a po úpravě nálezu výměna za jiný TKI.

Postižení slinivky břišní projevující se nejčastěji zvýšením enzymů amylázy a lipázy v krvi je typickým NÚ terapie nilotinibem. Naštěstí se většinou obejde bez příznaků rozvinuté akutní pankreatitidy. Řešení spočívá ve vysazení nilotinibu a eventuální následné redukci dávky. Obecně není léčba nilotinibem doporučována pacientům, kteří v minulosti akutní pankreatitidu prodělali.

Biochemické laboratorní abnormality kromě zvýšení amylázy a lipázy zahrnují snížení hladiny fosfátu a kalcia a zvýšení hladiny glukózy v krevní plazmě. Nedostatek iontů je možno řešit jejich perorální nebo parenterální dodávkou. Zvýšení hladiny glukózy zvláště u pacientů s cukrovkou vyžaduje úpravu léčebného režimu či změnu léčby. Pacientům s těžkou formou diabetu nebo s dekompenzovaným onemocněním není nilotinib doporučován, i když z vlastních zkušeností víme, že i dobře monitorovaný a léčený pacient s cukrovkou může být nilotinibem úspěšně léčen.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Srdeční toxicita je vzácnou, ale potenciálně závažnou komplikací terapie TKI. Předpokládaná srdeční toxicita imatinibu vyplývající z laboratorních výzkumů se však naštěstí v klinické praxi nepotvrdila a výskyt srdečních komplikací při léčbě imatinibem nepřesahuje běžné riziko v celkové populaci. Všechny 3 dostupné TKI, zejména pak nilotinib, mohou vést k prodloužení tzv. QT intervalu na EKG záznamu srdeční činnosti. Tím se zvyšuje potenciální riziko život ohrožujících poruch srdečního rytmu. V klinických studiích s nilotinibem a dasatinibem se však prodloužení QT intervalu nad 500 ms týkalo pouze < 1 % případů. Je důležité vyvarovat se souběžného podání jiných léků, které QT interval též prodlužují, a při léčbě nilotinibem je vyžadováno pravidelné sledování EKG křivky (viz též kapitolu 8.4.6.).

8.4.6. Interakce tyrozinkinázových inhibitorů s dalšími léky

Tyrozinkinázové inhibitory jsou v lidském organismu metabolizovány v játrech pomocí enzymatického systému cytochromu P450, a to konkrétně pomocí jeho izoenzymu CYP3A4. Systém izoenzymu CYP3A4 slouží k přeměně a zpracování celé řady dalších léků, což může při souběžném užívání vést k nežádoucím interakcím, kdy další léky mohou buď zvyšovat nebo snižovat hladinu TKI v krevní plazmě, a tak nejen ovlivňovat jejich vlastní terapeutický účinek, ale i například zvyšovat nežádoucím způsobem jejich toxicitu.

- Souběžně užívané **léky**, které **systém CYP3A4 inhibují (tlumí)**, mohou plazmatickou **hladinu TKI zvyšovat**. Jedná se např. o antibiotika claritromycin a erytromycin, antimykotika ketokonazol, itrakonazol a vorikonazol, lék tlumící imunitu cyklosporin, analgetikum fentanyl a další. Do kategorie inhibitorů CYP3A4 systému je možno započítat i šťávu z grapefruitu.
- Souběžně užívané **léky**, které **systém CYP3A4 indukují (aktivují)**, mohou **hladinu TKI snižovat**. Mezi takové léky patří například dexamethazon, antituberkulotikum rifampicin, antiepileptika fenytoin a karbamazepin, fenobarbital a další. Rovněž čaje a přípravky z třezalky tečkované mohou vést ke snížení hladiny TKI.
- Souběžně užívané **léky**, které jsou stejně jako TKI **substrátem systému CYP3A4**, mohou být úspěšnější v „soutěži“ o obsazení enzymatického systému a tímto mechanismem **zvýšit hladinu TKI** v plazmě. Mezi substráty CYP3A4 řadíme např. diazepam, midazolam, cyklosporin, tacrolimus, amlodipin, verapamil, diltiazem, atorvastatin, lovastatin, zolpidem, astemizol, pimozid, chinin a řadu dalších přípravků.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Podrobný seznam všech léků, ovlivňujících se v rámci cytochromu P450, je možno získat na adrese: <http://www.medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.

Při užívání zejména dasatinibu a nilotinibu by dále neměly být souběžně podávány léky často předepisované na pálení žáhy a jiné žaludeční obtíže, tzv. H2 blokátory (famotidin, ranitidin) a inhibitory protonové pumpy (lansoprazol, omeprazol, pantoprazol), pacientům známé pod názvy Helicid, Omeprazol, Controloc. V případě pálení žáhy, které může užívání TKI znepříjemňovat, je možno u pacientů na dasatinibu použít tzv. antacida (jedlá soda, Maalox, Rennie, apod.). Pacienti užívající nilotinib by se měli vyhnout i užívání antacid. Naopak u pacientů léčených imatinibem je možno při pálení žáhy užít i některý z výše vyjmenovaných H2 blokátorů nebo inhibitorů protonové pumpy.

O nevhodnosti paracetamolu u pacientů užívajících imatinib již byla zmínka v kapitole 8.4.1. Při bolestech nebo horečce je v tomto případě vhodnější preparát typu ibuprofenu nebo acylpyrinu. U pacientů léčených dasatinibem je naopak při užívání léků typu acylpyrinu a léků z řady tzv. nesteroidních antiflogistik, např. indometacinu nebo diklofenacu třeba opatrnosti, protože dasatinib může zvyšovat tendenci ke krvácení, která je pak těmito léky ještě potencována. Rovněž užívání protisrážlivých léků, jako např. warfarinu, je zapotřebí u dasatinibem léčených pacientů zvážit a v případě jejich nevyhnutelnosti pacienta o zvýšeném riziku krvácení důkladně poučit a intenzivně sledovat.

Další pozornosti hodnou skupinou léků jsou medikamenty, které mohou prodlužovat tzv. QT interval na EKG křivce pacienta a tím zvyšovat riziko vzniku závažných arytmií (viz též kapitolu 8.4.5.). Dle dostupných informací QT interval prodlužují též všechny tři klinicky dostupné TKI, největší ostražitost je však vyžadována u nilotinibu. Léky, jejichž souběžné užívání může být z tohoto pohledu rizikové a jimž by se měl ošetřující specialista po dohodě s hematologem vyhnout, jsou např. léky kovalivnění srdečního rytmu (amiodaron, sotalol, procainamid), antibiotika (erytromycin, claritromycin), antihistaminikum astemizol, antiopsychotikum chlorpromazin nebo antidepresivum amitriptylin. Kompletní seznam léků prodlužujících QT interval je k nalezení na adrese: <http://www.qtdrugs.org/>.

Vzhledem k tomu, že problematika lékových interakcí u pacientů užívajících TKI je poměrně široká a ani velmi vzdělaní lékaři v nerůznějších oborech nemohou v hlavách nosit kompletní seznamy všech léků a jejich kontraindikací, je nutná vzájemná komunikace všech specialistů pečujících o pacienty s CML léčených TKI a konzultace všech nově nasazovaných léků nejprve s ošetřujícím hematologem, který posoudí jejich vhodnost či naopak doporučí alternativní preparát.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 5. Definice léčebných odpovědí a doporučení pro jejich monitorování během léčby pacientů s CP-CML imatinibem v první linii (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Léčebná odpověď	Definice	Monitorování
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	Leukocyty < 10 x 10 ⁹ /l Trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l Dif z PK: žádné myelocyty, promyelocyty či myeloblasty Basofily < 5% v PK Nehmatná slezina	Při dg., a pak á 2 týdny či častěji do dosažení CHR, dále alespoň á 3 M není-li jinak specifikováno (PK)
Cytogenetická odpověď (CgR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kompletní (CCgR): 0 Ph+ buněk ▪ Parciální (PCgR): 1–35 % Ph+ bb. ▪ Malá: 36-65 % Ph+ bb. ▪ Minimální: 66-95 % Ph+ bb. ▪ Žádná: > 95 % Ph+ bb. 	Při dg., ve 3 a 6 M; dále á 6 M do dosažení CCgR, dále alespoň á 12 M, pokud nemůže být zajištěno pravidelné molekulární sledování; vždy při selhání léčby nebo nejasné cytopenii (KD)
Molekulární odpověď (MoIR)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kompletní (CMolR): nedetekovatelné transkripty <i>BCR-ABL1</i> pomocí RQ RT-PCR a/nebo nested PCR ▪ Velká (MMolR): poměr <i>BCR-ABL1/ABL1</i> (či jiný kontrolní gen) ≤ 0,1 % IS 	Á 3 M do potvrzení MMolR, pak alespoň á 6 M (PK); mutační analýza v případě selhání či suboptimální odp.; vždy před změnou terapie na jiný TKI či další typy léčby

Vysvětlivky: CHR, kompletní hematologická odpověď; CCgR, kompletní cytogenetická odpověď; PCgR, částečná cytogenetická odpověď; CMolR, kompletní molekulární odpověď; MMolR, velká molekulární; IS, mezinárodní škála; PK, periferní krev; KD, kostní dřeň

8.5. Monitorování efektu léčby pacientů s CML

Jednou ze zásad optimální léčby pacienta s cílem dosažení co nejlepších léčebných výsledků je správné monitorování efektu léčby. V případě léčby TKI je zacíleno na hodnocení úrovně hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi. Definice léčebných odpovědí a doporučení pro jejich monitorování v CP-CML při léčbě imatinibem jsou uvedeny v tabulce 5. Co se týká sledování léčebného efektu TKI u pacientů v pokročilé fázi CML, doporučení pro hodnocení hematologické odpovědi není jednoznačně stanoveno, jednou z možností tedy je vycházet z doporučení použitých v klinických studiích.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 6. Definice optimální, suboptimální léčebné odpovědi, selhání a varovných signálů u pacientů s CML v časně CP léčených imatinibem 400 mg/den (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Doba hodnocení	Optimální odpověď	Suboptimální odpověď	Selhání	Varování
V době diagnózy	NA	NA	NA	Vysoké riziko (Sokal, Hasford), CCA/Ph ⁺
3 měsíce	CHR a alespoň malá CgR	Žádná CgR	< CHR	NA
6 měsíců	Alespoň PCgR	< PCgR	Žádná CgR	NA
12 měsíců	CCgR	< CCgR	< PCgR	< MMolR
18 měsíců	MMolR	< MMolR	< CCgR	NA
Kdykoliv	Stabilní či zlepšující se MMolR	Ztráta MMolR, mutace citlivá na IM ²	Ztráta CHR, ztráta CCgR, mutace necitlivá na IM ² , CCA/Ph ⁺	CCA/Ph ⁻ , vzestup hladiny transkriptů

Vysvětlivky: NA, nelze aplikovat; CHR, kompletní hematologická odpověď; CCgR, kompletní cytogenetická odpověď; PCgR, částečná cytogenetická odpověď; MMolR, velká molekulární odpověď; CCA/Ph⁺, klonální chromozomální abnormality v Ph-pozitivních buňkách; CCA/Ph⁻, klonální chromozomální abnormality v Ph-negativních buňkách; IM, imatinib.

¹CCA/Ph⁺ jsou varovným signálem při diagnóze, ale jejich objevení se během léčby znamená její selhání. Nutný je průkaz ve 2 cytogenetických vyšetřeních po sobě, stejná abnormalita nejméně ve 2 Ph⁺ buňkách.

²Citlivost mutací vůči IM a dalším TKI se odhaduje pomocí tabulek referujících o vlivu jednotlivých TKI na mutovanou Bcr-Abl tyrozinkinázu v laboratorních pokusech

V praxi monitorování pacientů v CP-CML probíhá tak, že po zahájení léčby TKI do ustálení nemoci a dosažení hematologické odpovědi jsou kontroly častější (1x za 1–2 týdny), později se intervaly protáhnou a ustálí se nejtýpčtěji na kontrolách v tříměsíčních odstupech. Kromě krve jsou samozřejmě odebírány anamnestické informace od pacienta, informace o případných nežádoucích účincích terapie, provádí se fyzikální vyšetření a při určitých kontrolách se vyšetřuje kostní dřeň (viz kapitolu 5.4.). Vyšetření kostní dřeně sternální punkcí nebo zřídka kdy trepanobiopsií se standardně na našem pracovišti provádí ve 3., 6., 12. a 18. měsíci od startu terapie TKI. Obecně platí, že po dosažení CCgR je možno intervaly mezi vyšetřeními kostní dřeně prodloužit na 1 rok. Z odebrané kostní dřeně se pak vzorky rozešlou na vyšetření cytologické, cytogenetické

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 7. Provizorní definice léčebných odpovědí na TKI 2. generace ve 2. linii léčby po selhání imatinibu u CP-CML (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Doba hodnocení	Odpověď		Varování
	Suboptimální	Selhání	
V úvodu léčby	NA	NA	Hematologická rezistence na IM; CCA/Ph+; mutace ¹
3 měsíce	Malá CgR	Žádná CgR; nové mutace ¹	Minimální CgR
6 měsíců	PCgR	Minimální CgR; nové mutace ¹	Malá CgR
12 měsíců	Méně než MMolR	< PCgR; nové mutace ¹	NA

Zkratky: TKI, tyrozinkinázové inhibitory; NA, nelze aplikovat; CCgR, kompletní cytogenetická odpověď; PCgR, částečná cytogenetická odpověď; MMolR, velká molekulární odpověď; CCA/Ph+, klonální chromozomální abnormality v Ph-pozitivních buňkách

¹Citlivost mutací vůči IM a dalším TKI se odhaduje pomocí tabulek referujících o vlivu jednotlivých TKI na mutovanou Bcr-Abl tyrozinkinázu v laboratorních pokusech

včetně FISH a molekulárně biologické, kde se sleduje hladina *BCR-ABL1* transkriptu. Výsledky těchto vyšetření sdělujeme pacientovi při další kontrole za 3 měsíce, pokud si okolnosti nevyžadají časnější kontrolu a třeba i změnu terapie pro neúčinnost. Krev je naopak vyšetřována při každé návštěvě pacienta u specialisty-hematologa. Provádí se vyšetření KO+dif., biochemický rozbor krve, odběr na kvantitativní molekulárně-biologické vyšetření a je možné, že část odebrané krve, a potažmo kostní dřeň je použita k výzkumným účelům – to však až po informovaném souhlasu pacienta stvrzeném vlastnoručním podpisem. Výsledky KO+dif. a biochemického rozboru krve jsou pacientovi sděleny zpravidla při téže kontrole (cca za 2 hod po odběru obdrží lékař výsledky z laboratoře). Výsledky molekulárního vyšetření jsou k dispozici asi za 2–3 týdny, ale pokud není situace nestabilní, jsou též sděleny pacientovi až při příští kontrole. Zvláště ve výsledcích molekulární analýzy můžeme být svědky kolísání léčebné odpovědi, kdy se může přechodně ztratit CMolR nebo MMolR, při dalším odběru je pak zase obnovena. Toto zakolísání souvisí s více faktory a neznamená pro pacienta zásadní ohrožení jeho dlouhodobé prognózy. Právě pečlivým monitorováním je zaručeno, že případný významný trend ve ztrátě léčebné odpovědi je zachycen a vyplynou z něj opatření ve smyslu došetření příčiny a změny léčby. Pokud je přítomno podezření či už je potvrzené selhání léčby, obnáší to zpravidla kontrolu časnější, spojenou s vyšetřením kostní dřeň se všemi náležitostmi, například též s mutační analýzou. Je-li zapotřebí zkontrolovat některé parametry např. KO nebo biochemie v mezidobí mezi dvěma

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

kontrolami u specialisty-hematologa, je možné takovou kontrolu zrealizovat v místě bydliště u praktického lékaře nebo okresního hematologa s tím, že jsou výsledky se specialistou v centru zkontrolovány telefonicky.

Ukázalo se, že nejen hloubka dosažené odpovědi na úrovni hematologické, cytogenetické a posléze molekulární, ale i časový horizont, v jakém je jí dosaženo, hraje svou významnou roli pro další osud pacienta. Na základě kombinace těchto faktorů, tedy stupně dosažené léčebné odpovědi na úrovni hematologické, cytogenetické a molekulární a na základě časového intervalu od zahájení léčby imatinibem k jejímu dosažení byly panelem expertů Evropské leukemické sítě (*The European LeukemiaNet*, ELN) definovány 3 varianty léčebných odpovědí: **optimální, suboptimální a selhání**, a jako prvek modifikující byla navíc definována kategorie zvaná **varování** – viz tabulku 6. Zařazení pacienta do příslušné kategorie má své důsledky v přístupu k jeho léčbě a monitorování jejího efektu:

- Optimální odpověď – ideální situace, kdy není indikována změna terapie, naopak pokračování v zavedené léčbě je příslibem dosažení dlouhodobých výborných výsledků
- Suboptimální odpověď – pacienti stále mohou dlouhodobě profitovat z pokračování v zavedené terapii, nicméně jejich pravděpodobnost dosažení optimální odpovědi je nižší a mohou tedy být kandidáty na změnu léčby
- Selhání – dlouhodobý profit ze stávající terapie je nepravděpodobný a je indikována změna terapie
- Varování – varovné známky jsou takové charakteristiky nemoci či varianty léčebné odpovědi, které mohou nepříznivě ovlivnit další osud pacientů a mohou vyžadovat častější a bedlivější monitorování.

Provizorní definice léčebných odpovědí na TKI 2. generace ve 2. linii léčby u imatinib rezistentních pacientů v CP-CML jsou uvedeny v tabulce 7. Zde je však třeba zdůraznit, že výsledky dosažené TKI ve 2. či 3. linii je třeba hodnotit s ohledem na dostupnou alternativní léčbu, která je v této fázi mnohdy již vyčerpána. Nedávno byly publikovány výsledky pacientů, kteří léčbou TKI ve 2. a další linii dosáhli „pouze“ PCgR, malé CgR nebo jen CHR. V této posloupnosti bylo po 3 letech terapie celkové přežití a přežití bez progresu do pokročilé fáze 83 % a 73 %, 83 % a 84 %, a 76 % a 88 %. Rovněž tito pacienti tedy mohou z terapie TKI v další linii profitovat, třebaže se jim nepodařilo dosáhnout CCgR.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

8.6. Léčba alogenní transplantací krvetvorných buněk (alo-TKB)

Alogenní transplantace krvetvorných buněk (alo-TKB) představuje i v éře TKI jedinou ověřenou metodu, pomocí níž lze CML zcela vyléčit. Od nástupu nové cílené léčby v podobě TKI se však především v léčbě CP-CML přesunula prakticky až do 3. linie léčby. V následujícím textu si přiblížíme principy alo-TKB, její nejčastější komplikace a současná doporučení pro její indikaci.

8.6.1. Co to je alo-TKB a jak se provádí?

Alo-TKB je náhrada nemocné krvetvorby za jinou od zdravého dárce. Nejde o operaci v pravém slova smyslu, krvetvorné buňky jsou tekuté a od dárce se dají získat odsátím z vnitřku kosti pomocí speciální jehly přes kůži – jde vlastně o jakousi analogii trepanobiopsie, jen vpichů musí být více, a proto se pro komfort dárce provádí v celkové anestézii. K transplantaci je navíc potřeba relativně malého množství buněk, které dárce v žádném případě nebude chybět. Kromě zisku buněk kostní dřene výše popsaným způsobem je možné v indikovaných případech použít tzv. periferní kmenové buňky krvetvorby, které se pomocí podkožně aplikovaných růstových faktorů vyplaví z kostní dřene do periferního krevního řečiště dárce a odtud se získají odvodem jeho žilní krve přes separátor krevních elementů principem podobným, jako jsme si popsali u leukaferézy (viz kapitolu 8.3.3.). Vlastní převod odebrané kostní dřene/periferních kmenových buněk, které navenek vypadají jako krev, má charakter krevní transfúze, kdy se transplantát pustí do žíly pacienta cestou žilní kanyly. Technicky se tedy nejedná o složitou záležitost. Komplikovanost celé procedury spočívá v nutnosti náročné přípravy příjemce transplantátu, tedy pacienta, a v nárocích na vhodného dárce.

Příprava pacienta na příjem transplantátu začíná již několik týdnů před vlastní transplantací, kdy se musí vyšetřeními zjistit, že pacient splňuje podmínky pro podstoupení náročné léčby, že je jinak „zdráv“ a v kondici, tedy že netrpí jinými chorobami, které by snižovaly naději na úspěch procedury nebo by ji znemožňovaly. Řádově dny před vlastní transplantací je pacientovi podán tzv. přípravný režim, který je složen z chemoterapie nebo kombinace chemoterapie a celotělového ozáření a jehož cílem je zničit nemocnou krvetvornou tkáň. Přípravný režim již vyžaduje hospitalizaci pacienta, která pokračuje i po vlastní transplantaci do doby, než se převedené krvetvorné buňky uchytí v kostní dřeni pacienta a dostatečně namnoží a zajistí vyplavování zdravých funkčních krevních elementů do periferní krve. I po propuštění z nemocnice následuje ještě řada měsíců rekonvalescence, kdy si musí tělo zvyknout na novou tkáň a naopak. Kromě náhrady zničené nemocné krvetvorby za zdravou tkáň od dárce se uplatňuje

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

u alo-TKB ještě jeden důležitý princip. Je to imunitní působení, jakási kontrola, kterou uplatňují transplantované buňky proti nemocné krvetvorbě. Hovoříme o tzv. reakci štěpu proti leukemii (*graft versus leukemia effect*, GvL).

8.6.2. Kdo může darovat krvetvorné buňky pro alo-TKB?

Pro úspěšnost transplantace je zásadní shoda mezi dárce a příjemcem v jistých znacích na povrchu buněk, zvaných HLA systém (*Human Leucocyte Antigens*). Je třeba, aby dárce byl jakýsi „tkáňový dvojník“, který se v zásadních znacích HLA systému shoduje s pacientem. Zásadních znaků je 5, každý ve dvou verzích, tedy ideální shodu ve všech 10 znacích označujeme jako 10/10 („deset z deseti“). Vhodného dárce je nejnáznáší najít ve vlastní rodině mezi sourozenci, protože HLA znaky se dědí. Bohužel šance, že pacient a jeho sourozenec zdědí přesně stejné znaky od otce i od matky, je jen 25%. V širší rodině je pak pravděpodobnost shody jeden ze sta. Pokud není dárce nalezen v rodině, přistupuje se k vyhledávání shodného nepříbuzného dárce z řad dobrovolníků sdružených v registrech dárců krvetvorných buněk. Vyhledání vhodného dárce je značně nákladnou a často zdlouhavou procedurou v řádech týdnů až měsíců a i přes veškeré úsilí se nemusí podařit shodného dárce najít. V ČR fungují 2 registry, Český registr dárců krvetvorných buněk v Praze při IKEM a Český národní registr dárců dřeně v Plzni, které jsou napojeny na mezinárodní registry – v případě, že není nalezen dárce na území ČR, zahajuje se vyhledávání v celosvětovém měřítku. Vlastní transplantace včetně celého procesu přípravy na ni a následného dlouhodobého sledování pacientů se provádějí ve vysoce specializovaných hemato-onkologických centrech, která jsou v ČR totožná s centry pro péči o pacienty s CML léčené TKI.

8.6.3. Komplikace alo-TKB

Alo-TKB je zatížena nezanedbatelným rizikem komplikací, které mohou být velmi závažné až život ohrožující. Komplikace alo-TKB můžeme rozdělit na časné a pozdní. **Časné komplikace** jsou důsledkem toxicity přípravného režimu, výrazně oslabené obranyschopnosti proti infekcím v době, než se transplantát přihojí, a důsledkem imunitního působení štěpu nejen proti leukemickým buňkám, ale i proti dalším tkáním a orgánům hostitele. Nejčastějšími časnými komplikacemi alo-TKB jsou:

- Infekce (bakteriální, virové, plísňové, parazitární)
- Krvácení (z nedostatku krevních destiček)

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

- Postižení sliznic trávicího traktu (mukozitida), postižení plic, kůže (v důsledku toxicity přípravného režimu)
- Akutní reakce štěpu proti hostiteli (*acute graft versus host disease*, aGvHD) (v důsledku imunitního působení buněk transplantátu; postižení kůže, jater, sliznice trávicího traktu, nejčastěji střev)
- Venookluzivní nemoc jater (v důsledku toxicity přípravného režimu; poškození výstelky malých cév v játrech)

Je snahou vzniku těchto závažných komplikací předejít preventivními opatřeními, např. izolací nemocného ve sterilním prostředí v době největšího dřevňového útlumu, podáváním léků, které tlumí imunitu pacienta a tím i projevy možné GvHD, apod. V případě, že přece jen ke komplikaci dojde, je nasazen celý arzenál medikamentů a opatření k jejímu zvládnutí.

Pozdní komplikace alo -TKB mohou souviset s imunitním působením štěpu proti hostiteli, vyplývat z dlouhodobě snížené obranyschopnosti organismu, nebo být důsledkem postižení některých tkání a orgánů, které se projeví až s odstupem času. Patří mezi ně:

- Chronická reakce štěpu proti hostiteli (*chronic graft versus host disease*, chGvHD) (v důsledku imunitního působení buněk transplantátu; postižení kůže, jater, sliznic)
- Oportunní infekce (virové, plísňové, parazitární; infekce původci běžně se vyskytujícími, ale napadajícími oslabený organismus)
- Poruchy reprodukce
- Sekundární nádory
- Poruchy žláz z vnitřní sekrecí
- Šedý zákal oční čočky
- Porucha tvorby slin a slz
- Poruchy růstu u dětí

Jednou z nejobávanějších komplikací transplantační léčby je **relaps (návrat) onemocnění**, který může být časný i pozdní (jsou popisovány relapsy i 20 let po transplantaci). Vzhledem k tomu, že pacienti jsou po transplantaci pečlivě monitorováni, dá se hrozba návratu nemoci zachytit již na úrovni vzestupu hladiny transkriptů BCR-ABL1, kdy mluvíme o relapsu molekulárním. Jako účinná zbraň ke zvládnutí návratu nemoci již v jeho počátcích slouží **infúze dárcovských lymfocytů (*donor lymphocyte infusion, DLI*)**. Je založena na jednom z principů vlastní transplantace, tedy imunitním

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 8. Doporučení pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk (alo-TKB) (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Úkony a jejich časová posloupnost	Cílová populace pacientů
Hledání příbuzného dárce:	
▪ v době stanovení diagnózy	U pacientů dg. v AP/BC; u dětí a adolescentů mladších 20-ti let; u pacientů s varovnými příznaky
▪ v době selhání IM	U všech pacientů
Hledání nepřibuzného dárce, není-li příbuzný dárce k dispozici:	
▪ v době stanovení diagnózy	U pacientů dg. v AP/BC
▪ v době selhání IM	U pacientů v progresi do AP/BC, nositelů mutace T315I nebo pacientů s hematologickou rezistencí
▪ v průběhu nebo po terapii TKI 2.generace	U všech pacientů se selháním TKI U pacientů se suboptimální odpovědí na TKI a s EBMT skóre 0–2
Provedení alo-TKB	
▪ v době stanovení diagnózy	U pacientů dg. v AP/BC (předléčení pomocí TKI je doporučeno)
▪ v době selhání IM (tedy ve 2.linii)	U pacientů s progresí do AP/BC (předléčba pomocí TKI 2.generace je vhodná) U pacientů s mutací T315I
▪ v době selhání TKI 2.generace	U všech pacientů

Tato doporučení platí pro pacienty, kteří jsou s ohledem na věk, zdraví a kondici vhodnými kandidáty alo-TKB, jsou schopni podstoupit myeloABLativní (dřeň likvidující přípravný režim) a mají k dispozici HLA-identického příbuzného dárce nebo nepřibuzného shodného dárce či částečně shodného (tj. 8/8 nebo 7/8 A, B, C, DR, vysoké rozlišení) dárce.

Zkratky: alo-TKB, alogenní transplantace krvetvorných buněk; AP, akcelerovaná fáze; BC, blastická krize; TKI, tyrozín kinázové inhibitory; IM, imatinib; EBMT, The European Group for Blood and Marrow Transplantation

působení buněk transplantátu proti leukemii. Buňky se odeberou původnímu dárci na separátoru krevních elementů a v podobě infúze se jejich imunitně účinná frakce vpraví do žíly pacienta. Procedura se dá opakovat a obnovení remise onemocnění je dosahováno touto metodou v 60–90%. V současné době je možno k léčbě molekulárního relapsu po transplantaci použít i TKI.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

8.6.4. Doporučení pro léčbu alo-TKB v éře TKI

Současná doporučení pro indikaci léčby alo-TKB v éře TKI shrnuje tabulka 8. Odhad transplantačního rizika a výsledků transplantační léčby u CML dle Gratwohlova (EBMT) skóre byl zmíněn v kapitole 6.3. a je uveden v tabulce 4. Čím je skóre nižší, tím je vyšší naděje na dlouhodobé přežití pacientů po transplantaci. Dle dostupných statistických údajů může být pravděpodobnost 20-ti letého přežití pacientů s nízkou hodnotou Gratwohlova skóre a s dostupným HLA-identickým sourozencem vyšší než 80%. V posledních letech došlo nejen k významnému pokroku v netransplantační terapii CML, ale zlepšily se i výsledky transplantací obecně. Je to dáno zavedením přípravných režimů s redukovanou intenzitou (důraz na imunitní působení za nižší toxicity pro organismus), zlepšením podpůrné péče a ochrany proti závažným potransplantačním komplikacím, apod. Důležitým zjištěním je též fakt, že předchozí podání imatinibu nezhorší výsledky později provedené transplantace.

8.7. Léčba interferonem- α

Základní charakteristika interferonu- α byla podána v kapitole 8.2. Tento imunitu modulující lék v kombinaci s cytostatikem cytosarem (ARA-C) představoval do nástupu imatinibu zlatý léčebný standard pro pacienty, kteří nemohli či nechtěli být transplantováni. Též interferonem- α bylo možno docílit CCgR, bohužel však jen asi u 10% všech léčených pacientů. Přežití po 10 letech léčby interferonem- α se pohybovalo mezi 20–35%, pokud však bylo dosaženo CCgR, byl podíl významně vyšší – 70%. Pokud bylo dosaženo CCgR u pacientů s nízkým rizikovým skóre dle Sokala, přežití činilo až 80%.

Léčba interferonem- α má svá úskalí. Jednak je to forma podání – lék je k dispozici pouze v podobě podkožních injekcí, což může být pro pacienty zatěžující. Je třeba jej uchovávat v lednici. Jeho podávání je zatíženo poměrně četnými a někdy velmi obtěžujícími nežádoucími účinky:

- Útlum krvetvorby
- Příznaky připomínající chřipku (horečky, únava, bolesti svalů a kloubů)
- Jaterní toxicita
- Nechutenství, hubnutí
- Únava
- Vyrážky

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

- Padání vlasů
- Snížená funkce štítné žlázy
- Změny nálady, nespavost, deprese, zmatenost, psychózy
- Poškození jater a plic

I přes revoluční úspěch TKI v léčbě pacientů s CML nebyl interferonem- α v této indikaci zcela vymýcen. Je lékem volby v graviditě, dále ho lze doporučit u pacientů, kde by v důsledku jiných onemocnění či užívaných léků byla terapie TKI nevhodná, nebo všechny dostupné TKI selhaly či nebyly pacientem tolerovány a nelze provést alo-TKB. Interferon- α je též testován v některých indikacích v rámci klinických studií ve snaze ještě zlepšit výsledky dosahované pomocí TKI (v první linii léčby v kombinaci s imatinibem nebo v udržovací léčbě samotný nebo v kombinaci s TKI za účelem udržení či zlepšení molekulární odpovědi či ve snaze vysadit TKI).

8.8. Doporučení léčby pacientů s CML

Na základě výše uvedeného lze nyní stručně shrnout základní pravidla pro doporučení léčby CML v roce 2012. Po stanovení diagnózy CML je v úvodu léčby možno docílit redukce symptomatické či výrazné leukocytózy a/nebo trombocytémie pomocí časově omezeného podání hydroxyurey a/nebo anagrelidu. Dlouhodobé podávání hydroxyurey je vyčleněno pro ojedinělé případy, kdy podání TKI není možné či vhodné, například v indikaci paliativní (úlevné) léčby. Interferon- α je léčbou volby u těhotných žen a v některých specifických situacích, jak bylo popsáno výše v kapitole 8.7. Vyjma těchto případů je standardní léčbou pacientů v CP-CML imatinib v dávce 400 mg denně (dle poslední verze „*National Comprehensive Cancer Network*“ (NCCN) doporučení je již pamatováno i na dasatinib a nilotinib v první linii léčby – viz tabulku 9). Léčba je podávána dlouhodobě, po dobu trvání optimální odpovědi. Kontrolované vysazování léku je nyní předmětem klinických studií, v klinické praxi jej nelze doporučit. V případě jiné než optimální léčebné odpovědi či intolerance imatinibu je doporučena změna léčebného přístupu, jak je uvedeno v tabulce 9.

Volbu mezi oběma dvěma dostupnými TKI 2. generace ve 2. linii – dasatinibem a nilotinibem – nám usnadní znalost výsledků mutační analýzy a ostatních chorob pacienta; co do účinnosti dosahované v klinických studiích jsou totiž oba přípravky analogické. Bylo zjištěno, že některé mutace vykazují nižší citlivost na dasatinib (T315I/A, F317I/L/V/C a V299L), jiné zase na nilotinib (T315I, Y253H, E255K/V a F359V/C), což se projeví horší léčebnou odpovědí na příslušné TKI. Při nálezu jedné

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 9. Doporučení pro léčbu pacientů s CP-CML (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Specifikace (linie léčby/výchozí stav)	Doporučení léčby
První linie	
<ul style="list-style-type: none"> Všichni nově diagnostikovaní pacienti 	Imatinib 400 mg 1x denně <i>nebo Nilotinib 300 mg 2x denně nebo Dasatinib 100 mg 1x denně*</i>
Druhá linie	
<ul style="list-style-type: none"> Intolerance imatinibu 	Dasatinib 100 mg 1x denně nebo nilotinib 2x 400 mg denně
<ul style="list-style-type: none"> Suboptimální odpověď na imatinib 	Pokračování v imatinibu 400 mg/den, ke zvážení vyšší dávka imatinibu 600–800 mg/den, dasatinib nebo nilotinib
<ul style="list-style-type: none"> Selhání imatinibu 	Dasatinib 100 mg 1x denně nebo nilotinib 2x 400 mg denně; alo-TKB v případě progresu do AP/BC a v případě přítomnosti mutace T315I
Třetí linie	
<ul style="list-style-type: none"> Suboptimální odpověď na dasatinib nebo nilotinib 	Pokračování v dasatinibu nebo nilotinibu se zvážením alo-TKB u pacientů s varovnými známkami (tj. předchozí hematologická rezistence na imatinib, mutace) a u pacientů s hodnotou EBMT skóre ≤ 2
<ul style="list-style-type: none"> Selhání dasatinibu nebo nilotinibu 	Alo-TKB

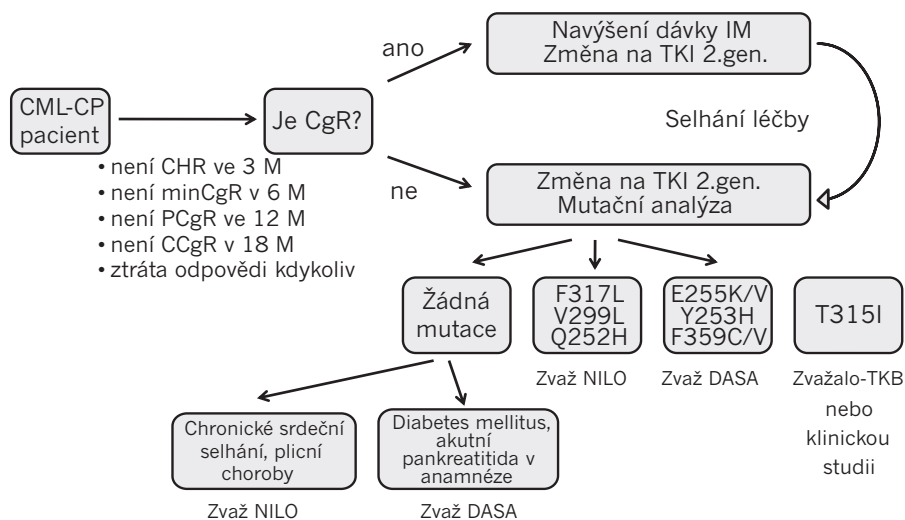
Zkratky: alo-TKB, alogenní transplantace krvetvorných buněk; AP, akcelerovaná fáze; BC, blastická krize; EBMT, The European Group for Blood and Marrow Transplantation

*Doporučení pro TKI 2. generace v 1. linii léčby u nově diagnostikovaných pacientů dle „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) version 2.2011

ze zmiňovaných mutací bychom se měli vyhnout nasazení TKI se sníženou citlivostí. Problémem je mutace T315I, která je necitlivá na všechny dostupné TKI. Prvním krokem při jejím záchytu by mělo být vysazení TKI, protože někdy dojde k vymizení mutace již jen po tomto opatření. Pacient by měl být směřován k alo-TKB. Ve světě běží několik klinických studií s novými slibnými léky, které vykazují účinnost i vůči této mutaci (např. ponatinib), u nás však v době psaní této publikace, bohužel, není žádná z těchto studií aktivní. Důležitým rozhodovacím kritériem jsou i přidružená onemocnění pacienta a zohlednění profilu NÚ toho kterého TKI. V případě prodělané ataky akutní pankreatitidy, špatně kompenzované cukrovky nebo prodlouženého QT intervalu na

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Obrázek 15. Rozhodovací algoritmus u pacienta v CP-CML. Upraveno dle Jabbour E. a kol., *Leukemia* 2010; 24(1):6-12.



EKG křivce bychom se měli vyhnout nasazení nilotinibu, v případě těžkých srdečních či plicních onemocnění či špatně kompenzovaného vysokého tlaku by neměl být nasazován dasatinib (Obrázek 15). Obecně ale platí, že volba přípravku je individuální, zohledňuje řadu faktorů a při dobré kontrole ostatních onemocnění a pečlivém sledování pacienta by žádný z TKI 2. generace neměl být z léčebné volby kategoricky vyloučen.

Léčba pokročilých fází CML jak v době diagnózy onemocnění tak v rámci progresu z CP je shrnuta v tabulce 10. Doporučení pro léčbu pokročilých fází CML dle ELN a NCCN nejsou jednoznačná a kromě v tabulce 10 uvedeného postupu je ve verzi 2.2011 NCCN doporučení v léčbě BC navržena indukční kombinovaná chemoterapie volená dle typu blastů – jako pro akutní myeloidní leukemii (AML) v případě myeloblastického zvratu nebo akutní lymfoblastickou leukemii (ALL) v případě lymfoblastického zvratu, kombinovaná s TKI – v první linii imatinibem v dávce 600–800 mg/den nebo ve druhé linii dasatinibem v dávce 140 mg/den. Je-li proveditelná, měla by následovat alo-TKB. Doporučení pro indikaci a provedení alo-TKB byla probrána v podkapitole 8.6.4. a tabulce 8.

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

Tabulka 10. Doporučení pro léčbu pacientů s AP-CML a BC-CML (dle Baccarani M. a kol., J Clin Oncol, 2009; 27:6041-6051)

Specifikace (linie léčby/výchozí stav)	Doporučení léčby
První linie	
<ul style="list-style-type: none">Pacienti, kteří dosud neužívali TKI	Alo-TKB předcházená imatinibem 600-800 mg/den, v případě mutací rezistentních na imatinib dasatinibem 140 mg 1x denně či nilotinibem 2x 400 mg/den ¹
Druhá linie	
<ul style="list-style-type: none">Pacienti předléčení imatinibem	Alo-TKB, předcházená dasatinibem 140 mg 1x denně či nilotinibem 2x 400 mg/den ¹

Zkratky: alo-TKB, alogenní transplantace krvetvorných buněk; TKI, tyrozinkinázové inhibitory
¹ pro léčbu BC ve druhé linii je schválen pouze dasatinib

8.9. Léky ve vývoji a klinickém zkoušení

Rezistence vůči v praxi dostupným TKI, omezená léčebná účinnost TKI v pokročilých fázích CML a perzistence CML na úrovni spících kmenových buněk – to všechno jsou silné motivy pro výzkum a vývoj nových, ještě účinnějších léků v boji s CML. Kromě účinnější inhibice Bcr-Abl tyrozinkinázy včetně jejich mutovaných variant jsou nové léky cíleny i na další klíčové bílkoviny činné v cestě přenosu buněčné informace, na mikroprostředí v kostní dřeni, které umožňuje spícím kmenovým buňkám unikat účinku TKI, na ovlivnění imunitních mechanismů např. vakcínami proti *BCR-ABL1*, apod. Od objevu nové účinné látky však vede dlouhá, roky trvající cesta k jeho uvedení do klinické praxe, přičemž z ročně více než 150 000 nově objevených látek projde cestou preklinického výzkumu (testy na tkáňových kulturách v laboratořích, testy na zvířatech) až do klinického výzkumu (testování nových látek podáním člověku) jen 8-10. Klinické studie jsou přísně kontrolovaným a precizně vedeným procesem, který zjistí a zajistí, že nový lék přináší opravdu něco nového ve srovnání se zavedenými postupy a že nezpůsobuje závažné komplikace. Klinické studie probíhají ve čtyřech fázích: fáze I – hledá se účinná bezpečná dávka léku, hodnotí se i účinnost, ale není hlavním sledovaným parametrem, omezuje se na desítky pacientů s velmi pokročilým onemocněním, kde jiné postupy selhaly; fáze II – upřesňuje se způsob podání nové látky a hodnotí se účinnost léčby, provádí se na desítkách až stovkách pacientů s pokročilým onemocněním; fáze III – srovnává se účinnost nové látky se standardními zavedenými léčebnými postupy, provádí se na stovkách nemocných, může se týkat i pacientů s nově

8. JAK LÉČÍME CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMII?

diagnostikovaným onemocněním, fáze IV – týká se léků již uvolněných do klinické praxe a běžně dostupných, cílem je získat co nejvíce informací o léku v souvislosti s jeho dlouhodobým užíváním.

Jedním z nadějných nových léků, který vstoupil do fáze II klinického zkoušení je **ponatinib** (též **AP24534**). Ve fázi I klinických zkoušek prokázal tento Bcr-Abl inhibitor účinnost i u velmi předlěčených pacientů, rezistentních na několik podaných TKI. U pacientů v CP bylo ponatinibem dosaženo 53% CCgR a 42% MMolR, přičemž z 9 pacientů s pozitivní mutací T315I jich 8 (89%) dosáhlo CCgR a 7 (78%) MMolR. Další potenciální zbraní proti mutaci T315I u pacientů rezistentních na předchozí léčbu TKI je **omacetaxin (homoharringtonin)**, z rostliny odvozený alkaloid, který v podobě podkožních injekcí prokázal účinnost u pacientů s CML rezistentních na předchozí terapii, včetně nositelů mutace T315I. Další slibnou látkou je **danusertib (PHA-739358)**, inhibitor tzv. Aurora kináz, který byl v klinických testech též účinný v boji s mutací T315I.

I přesto, že klinické studie s novými nadějnými léky nejsou t.č. v ČR aktivní, vzhledem k progresu, který na poli CML panuje, je možné, že budete i Vy vyzváni k účasti v některé z klinických studií. Jedná se z Vaší strany o ryze dobrovolný akt, a pokud odmítnete, nikdo z ošetřujícího personálu se na Vás nebude zlobit či Vám v dalším sledování jakkoliv upírat nároky na tu nejlepší dostupnou léčbu. Rozhodnete-li se kladně, vězte, že klinické studie jsou přísně kontrolovány a nastaveny tak, aby léčba nemocného nepoškodila. Naopak, testovaný léčebný postup by měl být lepší než běžně dostupný, nebo alespoň se zavedenými postupy srovnatelný. Klinické studie jsou nezbytným nástrojem medicínského pokroku, jehož jedním z důsledků je právě i úspěch TKI v terapii CML.

9. JAKÝ JE REŽIM PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

O leukemii a nádorových onemocněních vůbec panuje stále mezi lidmi mnoho předsudků. Jedním z nich je ten, že tato diagnóza znamená dřívější či pozdější konec, že tedy nezbývá než čekat na to nejhorší. A i tehdy, kdy pacient po uklidňující informaci od svého lékaře připustí, že jde o chronickou nemoc s dokonce velmi dobrou prognózou bez zkrácení přirozené délky života, má přesto pocit, že ho nemoc vyřadí z práce a aktivního života. Opak je pravdou. CML je sice chronickým onemocněním, které přináší určité starosti a nároky, např. na pravidelnost v užívání léků či návštěvy u lékaře, v některých obdobích též jistá zdravotní omezení, ale při současné léčbě TKI většinou umožňuje normální plnohodnotný život bez větších limitací.

9.1. Zaměstnání

Pokud je CML zjištěna v rozvinutější fázi, kdy pacient již na sobě cítí nějaké potíže nebo musí být vstupně hospitalizován, bývá v úvodu léčby vhodná nebo i nutná pracovní neschopnost. Velmi často je však CML zjištěna náhodně a nepřináší svému nositeli žádné potíže. V takovém případě je pak dovyšetření a zahájení terapie ambulantní záležitostí a je možno ji vyřešit jen několika propustkami z práce. Tato záležitost je však individuální, záleží na charakteru zaměstnání, na vstřícnosti zaměstnavatele, na samotném postoji pacienta, zda si zaměstnání chce udržet, apod. Zpočátku je třeba počítat s častějšími ambulantními kontrolami a tedy i s častějšími pracovními absencemi. S postupem času by se situace měla ustálit a s nabytím kompletní hematologické odpovědi i pominout případné příznaky onemocnění. Většina pacientů se tak může vrátit do původního zaměstnání, snad jen s výjimkou nejtěžších provozů. V případě, že přece jen návrat do zaměstnání není možný ať už z důvodu přetrvávání potíží nebo i nežádoucích účinků léčby, je možné setrvat v pracovní neschopnosti a případně zvážit možnost invalidního důchodu. Tato situace je však spíše výjimečná.

9. JAKÝ JE REŽIM PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

9.2. Žaloby a tělesná aktivita

V souladu s výše uvedenými informacemi o setrvání či návratu pacientů s CML do původního zaměstnání je i fakt, že zpravidla není nutné žádné omezení v dosavadních zálibách a volno-časových aktivitách včetně sportu. Pokud je stav pacienta dobrý, sport a tělesná aktivita jsou vítány a doporučovány, protože pěstování fyzické kondice zvýší celkovou odolnost organismu a pomůže i odreagovat se od všedních starostí, ale třeba i od obav a starostí spojených s vyrovnáváním se s nově stanovanou diagnózou. Pokud nastane situace, kdy třeba v důsledku nežádoucího účinku léčby, např. snížení množství krvinek, bude některá aktivita riziková, lékař na opatrnost upozorní a situaci osvětlí. Je zcela namístě se na ambulantních kontrolách svého lékaře ptát, i třeba na zdánlivě maličkosti, a nechat si nejasnosti podrobně vysvětlit.

9.3. Životospráva

Často se pacienti ptají, zda mohou svým krvinkám „pomoci“ nějakou potravinou (např. červenou řepou) nebo potravinovým doplňkem. Nic takového není nutné. Stravovací návyky není třeba měnit, snad jen zlepšit, pokud byla pacientova strava nepravidelná, nevyvážená, příliš kalorická, apod. Důležité je zajistit dostatečný přísun vitamínů, stopových prvků a minerálních látek, požívat kvalitní bílkoviny, tedy stravovat se racionálně. Diety, ať už dramatické redukční či jiné speciální, nejsou vhodné, mohly by organismu uškodit. Jediná omezení plynou z nežádoucích interakcí s užívanými léky, tj. je třeba se vyvarovat grapefruitů a grapefruitové šťávy, sevillských pomerančů, karamboly a čajů či přípravků z třezalky tečkované.

Je vhodné mít dostatečný přísun tekutin, denně 2–3 litry. Upřednostňovanými nápoji je voda, minerálky, čaj, mléko, ředěné džusy. Malé množství alkoholických nápojů, např. 2 dcl vína k jídlu nebo 3 dcl piva by nemělo zásadně zhoršit výsledek léčby, není tedy potřeba je striktně zakazovat. Naopak důrazně doporučené je přestat kouřit, protože vliv kouření je jednoznačně škodlivý, a to nejen stran vzniku jiných nádorových onemocnění, např. plic, ale předpokládá se, že kouření může zhoršovat výsledky protinádorové léčby jako takové.

Samozřejmostí je dostatek klidného spánku a pravidelný odpočinek, které organismus posilují. Dostatečný by měl být i pobyt na čerstvém vzduchu s dodržováním zásad správného slunění v letních dnech.

9. JAKÝ JE REŽIM PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

9.4. Cestování

Ani v cestování včetně pobytů v zahraničí nemusejí u pacientů s CML nastat žádné limitace. Je však důležité dodržet několik zásad, zejména uzavřít potřebné zdravotní pojištění, dále je vhodné si s sebou vzít orientační záznam o svém onemocnění a užívané léčbě, ideálně přeložený do angličtiny, a naprosto nezbytné je si s sebou vzít dostatečné množství užívaného léku, aby nebyla léčba nežádoucím způsobem přerušena. Je nutné dodržovat zásady správného slunění, což znamená zejména vyhnout se přímému slunci v době mezi 11. až 15. hodinou, mimo tento interval se chránit vhodným oblečením a krémy, a vůbec omezit pohyb na přímém slunci na minimum. Je třeba též nezapomenout na dostatečný přísun tekutin.

9.5. Nemoci, operace a úrazy nesouvisející s CML

Po dobu let, kdy je pacient léčen a sledován pro CML a kdy na konto této choroby má komplikace či potíže zřídka, se mohou objevit nejrůznější méně či více závažné zdravotní problémy jiného rázu, s CML nesouvisející. V těchto případech je možno se obracet na praktického lékaře či příslušné specialisty v daných oborech, kterých se problémy týkají. Případná nejasnost či nejistota jiného specialisty stran diagnózy CML může být vyřešena buď písemnou nebo telefonickou konzultací s ošetřujícím hematologem, který specialistu v jiném oboru zpravidla ujistí o faktu, že CML nepřináší žádné limitace v řešení jiných zdravotních problémů (chirurgický zákrok, návštěva stomatologa, léčba běžné infekce, očkování proti chřipce). Někdy je požadováno ujištění, že jsou v pořádku parametry KO a případně i krevní srážlivosti, které je možno zkontrolovat během ambulantní kontroly, která bude předcházet plánovanému výkonu. Obecně je vhodné s sebou k jiným lékařům nosit zprávu z poslední ambulantní kontroly, kde by mělo jasně být uvedeno, v jakém stadiu se onemocnění nachází (nejčastěji stabilní remise) a měly by tam být k nahlédnutí i výsledky laboratorního vyšetření. Na základě těchto informací může specialista jiného oboru jednat i bez telefonické konzultace s hematologem. Konzultace je naopak nutná v případě plánovaného nasazení nových léků, protože ty se mohou nežádoucím způsobem ovlivňovat s TKI (kapitola 8.4.). Dalším důležitým prvkem léčby TKI je fakt, že tyto drahé léky jsou nejen vázány na předpis specialisty-hematologa v příslušném centru, kde je pacient sledován, ale i jejich vyzvednutí je doporučeno v tamní nemocniční lékárně, která je na odběr a výdej těchto léků připravena a zavedena. V případě hospitalizace pacienta v jiné nemocnici není tedy možno po propuštění zajistit mu chybějící lék předpisem od jiného lékaře. Toto je vázáno výhradně na hematologické centrum, kde je pacient sledován.

9. JAKÝ JE REŽIM PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

9.6. Alternativní léčebné metody

Ve snaze udělat pro zvládnutí nemoci opravdu maximum někteří pacienti nebo jejich příbuzní a blízcí hledají pomoc v metodách alternativní medicíny a obracejí se na léčitele. Zde je třeba zdůraznit, že postupy alternativní medicíny ani v nejmenším nesplňují hlavní požadavek medicíny klasické, že totiž každý léčebný postup a medikament musí projít dlouhou cestou preklinických a klinických zkoušek a musí na dostatečně početném vzorku pacientů jednoznačně prokázat svou účinnost a bezpečnost. Léčitelovo ubezpečení, že alternativním postupem již pomohl několika lidem a to ještě s různorodými, a tudíž neporovnatelnými chorobami, je velmi laciným argumentem, který nemůže ve srovnání s vědeckými důkazy podloženými postupy klasické medicíny obstát. Léčitelovy odhady zdravotního stavu pacienta si nemohou v ničem zadat s precizní diagnostikou a sledováním efektu klasické léčby pomocí vysoce citlivých a sofistikovaných metod molekulární biologie, které dokáží přesně vyhodnotit a kvantifikovat množství nemocných buněk v organismu. Ve světle případů, kdy navíc ještě pacienti pod vlivem léčitelů zcela odmítají navrhovanou klasickou léčbu a vystavují se tím riziku progresu onemocnění do pokročilých a velmi špatně léčebně ovlivnitelných stadií, je nutno alternativní léčebné postupy označit za hazard z vlastním zdravím a životem. V konečném důsledku se pak zvládnutí často již neřešitelné situace, kdy šance na úspěch je mizivá, očekává opět od lékaře.

Často se též pacienti a jejich příbuzní ptají na vhodnost či účinnost nejrůznějších potravinových doplňků a produktů alternativní medicíny. Tyto produkty nesplňují kritéria ověřených léků a to, že pomohly několika jedincům, ještě neznamená, že budou užitečné a bezpečné pro jedince ostatní. Lékař je tak nemůže doporučit, ale samozřejmě ani zakázat. Ve svém rozhodování by pacient a jeho blízcí měli zohlednit i často vysokou cenu těchto produktů, která prozrazuje, že v některých případech jde především o výhodný obchod s důvěrou pacientů a jejich touhou uzdravit se.

10. JAK PLÁNOVAT RODIČOVSTVÍ U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

CML může vzniknout v každém věku a právě typický bývá její začátek v mladé dospělosti, kdy lidé zakládají rodiny a plánují rodičovství. Samozřejmě, že nemoc může přijít i v období, kdy těhotenství již probíhá. Obě dvě tyto maximální pozornosti hodné situace si v následujícím textu rozvedeme.

10.1. Plánování rodičovství při onemocnění CML

Preklinické studie se všemi dostupnými TKI, tedy imatinibem, nilotinibem i dasatinibem ukázaly, že všechny tyto léky mohou být škodlivé pro pohlavní buňky, embryo či vyvíjející se plod, a i když už jsou z klinické praxe známy případy zdravě narozených dětí matek, které užívaly v těhotenství imatinib, nelze riziko pro plod vyloučit. Všechny ženy ve fertilním věku by měly být před zahájením terapie TKI o tomto riziku informovány a mělo by jim být doporučeno užívání spolehlivé **antikoncepce**.

Pokud žena s CML plánuje mateřství, je žádoucí vytoužené těhotenství odložit na dobu, kdy se nemoc stabilizuje nejlépe ve velké molekulární remisi. Pak je možno léčbu TKI vysadit a pokusit se otěhotnět. Pokusy o otěhotnění mohou být spontánního charakteru nebo je možno využít metody asistované reprodukce poté, co je ještě před zahájením léčby TKI mužům s CML odebráno a zamraženo sperma a ženám s CML laparoskopicky po hormonální stimulaci odebrána a zamražena vajíčka. Na tuto možnost je třeba myslet a její vhodnost zvážit záhy po stanovení diagnózy CML.

V případě úspěšného **otěhotnění po vysazení TKI** musí být žena bedlivě monitorována svým ošetřujícím hematologem, samozřejmě v úzké spolupráci s gynekologem. Dochází-li k horšení léčebné odpovědi a nemoc si vyžádá léčebný zásah, je lékem volby interferon- α . Po porodu pak je možno obnovit podávání TKI, jen je třeba zříci se kojení, protože jak imatinib, tak i dasatinib se vylučují do mateřského mléka.

Může se stát, že i přes doporučení stran antikoncepce dojde **k otěhotnění během terapie TKI**. V takovém případě je nutno ihned TKI vysadit a zvážit přerušování těhotenství. Jde o individuální rozhodnutí—nelze vyloučit narození poškozeného

10. JAK PLÁNOVAT RODIČOVSTVÍ U PACIENTŮ S CHRONICKOU MYELOIDNÍ LEUKEMIÍ?

plodu, ale dítě se může narodit i zdravé. Rozhodnout se je v tomto případě těžké. Pokud bude těhotenství pokračovat, postup je analogický, jako je uvedeno výše.

10.2. CML zjištěná v těhotenství

Diagnóza CML může být stanovena i u právě gravidní ženy. Nebylo prokázáno, že by těhotenství muselo průběh nemoci zhoršovat, ale vyloučit se to samozřejmě nedá. Opět tedy žena, či spíše mladý pár stojí před rozhodnutím, zda těhotenství ukončit ze zdravotních důvodů nebo se pokusit zvládnout obojí – graviditu i CML. V takovém případě hodně závisí na pokročilosti onemocnění a na celkovém stavu ženy. Pokud rozhodnutí padne ve smyslu zachování gravidity, je potřeba bedlivého sledování jak z pohledu hematologického, tak gynekologického po celou dobu těhotenství. Z léčebných možností lze použít interferon- α , v případě výrazné leukocytózy je možno provést u těhotné ženy leukaferézu. Na řadě případů bylo prokázáno, že plod není leukemií matky ohrožen. Nicméně znovu je třeba připomenout, že rozhodování o zachování gravidity v době diagnózy CML je těžké a přísně individuální, po zvážení všech pro a proti, zejména pak s ohledem na zachování zdraví a života matky. Naději na šťastný konec přinášejí konkrétní případy zdravě narozených dětí maminkám s CML.

11. ZÁVĚR

Chronická myeloidní leukemie je sice nádorovým onemocněním krvetvorby, ale zavedení léků cílených přímo na její molekulární podstatu změnilo přirozený průběh této choroby a zejména její prognózu naprosto unikátním způsobem. Při optimální léčebné odpovědi na tyrozinkinázové inhibitory je velký předpoklad, že CML nezkrátí přirozenou délku života svého nositele. Nemoc se stala chronickou v pravém slova smyslu, jako je třeba onemocnění cukrovkou, se kterou pacient při dobré léčbě může dlouhodobě přežívat. Navíc je léčba CML komfortní – ambulantní a tabletová, umožňující pacientům žít svůj život plnohodnotně a prakticky bez omezení. Problémem zůstává léčba pokročilých fází onemocnění, dále vznik rezistence na TKI u pacientů v chronické fázi a konečně dosavadní nemožnost úplné likvidace choroby postupem jiným než riziky zatíženou transplantací krvetvorných buněk. Nebylo by pokroku bez výzev, a proto jsme svědky intenzivního výzkumu, vývoje a prvních úspěchů dalších slibných preparátů ve snaze nedořešená úskalí léčby CML eliminovat.

MUDr. Daniela Žáčková

Interní, hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

dzackova@fnbrno.cz

POZNÁMKY

Kontakt na ošetřujícího hematologa:

Jméno:

Telefon (ordinace):

Telefon (mobil):

E-mailová adresa:

Ordinační hodiny:

FYZIOLOGICKÉ HODNOTY LABORATORNÍCH TESTŮ (FN BRNO)

Parametr [jednotky]	Fyziologické rozmezí
Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů:	
Leukocyty (WBC) [$\times 10^9/l$]	4–10
Erytrocyty (RBC) [$\times 10^{12}/l$]	Muži: 4–5,9; ženy: 3,8–5,4
Hemoglobin [g/l]	Muži: 130–176; ženy: 120–160
Hematokrit [l/l]	Muži: 0,39–0,51; ženy: 0,35–0,46
Trombocyty (PLT) [$\times 10^9/l$]	150–350
Neutrofilý absolutně [$\times 10^9/l$]	2–7
Neutrofilý v %	50–70
Lymfocyty v %	20–40
Monocyty v %	2–12
Eozinofily v %	0–5
Bazofily v %	0–1
Biochemický rozbor krve:	
Urea [mmol/l]	1,7–8,3
Kreatinin [$\mu\text{mol/l}$]	Muži: 62–115; ženy: 53–97
Kyselina močová (KM) [$\mu\text{mol/l}$]	Muži: 202–417; Ženy: 143–339
Natrium (Na) [mmol/l]	136–145
Kalium (K) [mmol/l]	3,5–5,1
Chloridy (Cl) [mmol/l]	98–107
Kalcium (Ca) [mmol/l]	2,15–2,55
Magnézium (Mg) [mmol/l]	0,65–1,05
Fosfát (P) [mmol/l]	0,87–1,45
Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$]	2–21
Alaninaminotransferáza (ALT) [ukat/l]	Muži: 0,17–0,85; ženy: 0,17–0,6
Aspartátaminotransferáza (AST) [ukat/l]	Muži: 0,17–0,85; ženy: 0,17–0,6
Gamaglutamyltransferáza (GMT) [ukat/l]	Muži: 0,13–1,02; ženy: 0,08–0,6
Alkalická fosfatáza (ALP) [ukat/l]	Muži: 0,67–2,15; ženy: 0,58–1,74
Laktátdehydrogenáza (LD) [ukat/l]	Muži: 2,25–3,75; ženy: 2,25–3,55
Albumin [g/l]	34–48
Celková bílkovina (CB) [g/l]	64–83
Glukóza [mmol/l]	3,9–5,6
C-reaktivní protein (CRP) [mg/l]	0–5

UŽITEČNÉ ODKAZY

- <http://www.fnbrno.cz/interni-hematoonkologicka-klinika/k1449>
- <http://www.leukemia-cell.org/>
- <http://www.uhkt.cz>
- www.diagnoza-cml.cz
- <http://www.cmladvocates.net/>
- <http://www.cancer.gov/w>
- <http://leukaemialymphomaresearch.org.uk/>
- <http://www.uptodate.com/contents/patient-information-chronic-myeloid-leukemia-cml-in-adults>
- <http://www.patient.co.uk/health/Leukaemia-Chronic-Myeloid.htm>
- <http://www.lls.org/diseaseinformation/leukemia/chronicmyeloidleukemia/>
- <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/CML.aspx>
- <http://www.cmlsupport.org.uk/>





MUDr. Daniela Žáčková

Chronická myeloidní leukemie
informace pro pacienty a jejich blízké

Vydala Česká leukemická skupina – pro život (CELL)

Ilustrace a obrazová dokumentace: Daniela Žáčková a archiv autorky

Foto na obálce: Tereza Trautmannová

Grafická příprava: Jerewan s.r.o. – www.jerewan.cz

Layout: Andrea Hrušková

Tisk: Bekros, Příční 11, Brno

První vydání, 2012

Počet výtisků: 1500 ks

84 stran

ISBN 978-80-260-1828-5