

HEMATOLOGIE

PŘEHLED MALIGNÍCH HEMATOLOGICKÝCH NEMOCÍ

2., DOPLNĚNÉ A ZCELA PŘEPRACOVANÉ VYDÁNÍ

Zdeněk Adam, Marta Krejčí
Jiří Vorlíček a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.



Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

HEMATOLOGIE

Přehled maligních hematologických nemocí
2., doplněné a zcela přepracované vydání

Vedoucí autorského kolektivu:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Autorský kolektiv:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Zdenka Adamová, MUDr. Yvona Brychtová,
Ing. Dana Dvořáková, CSc., prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc., prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.,
doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Mgr. Iva Kocmanová, CSc., MUDr. Zdeněk Kořístek,
MUDr. Zdeněk Král, CSc., MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., MUDr. Lucie Křikavová,
doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc., prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., MUDr. Mojmír Moulis,
MUDr. Milan Navrátil, MUDr. Jiří Neubauer, MUDr. Čeněk Neumann, RNDr. Alexandra Oltová,
RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., MUDr. Luděk Pour, MUDr. Zdeněk Ráčil, MUDr. Jaroslav Staníček,
doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc., MUDr. Lenka Šmardová, prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.,
Mgr. Martin Trbušek, Dr., MUDr. Jiří Vaniček, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Recenzent:

doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D., II. interní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

© Grada Publishing, a.s., 2008

Ilustrace z archivu autorů

Cover Design Ó Grada Publishing, a.s., 2008

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3251. publikaci

Odpovědný redaktor doc. MUDr. Jan Klíma, CSc., Jan Lomíček

Sazba a zlom Petr Hloušek

Počet stran 392 + 12 stran barevné přílohy

2. vydání, Praha 2008

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Vznik této publikace byl podpořen granty LC06027 a VZ MŠMT 0021622434 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (MŠMT). Podklady pro kapitulu 33 byly získány též při řešení grantu VZ MŠMT 0021622415.

Tato publikace je určena pro odbornou zdravotnickou veřejnost a pracovníky ve zdravotnictví vybraných oborů.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2502-4 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6772-7 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Autoři:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Zdenka Adamová,
Ordinace pro děti a dorost,
Obilní trh 9, 602 00 Brno

MUDr. Yvona Brychtová,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Ing. Dana Dvořáková, CSc.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Černopolní 9, 625 00 Brno

prof. MUDr. Milan Elleder, DrSc.,
Ústav dědičných metabolických poruch,
1. lékařská fakulta UK,
Ke Karlovu 2, 128 53 Praha 2

prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

doc. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Mgr. Iva Kocmanová, CSc.,
Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Zdeněk Kořístek,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Zdeněk Král, CSc.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Lucie Křikavová,
Radiologická klinika LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

doc. RNDr. Petr Kuglík, CSc.,
Oddělení lékařské genetiky a molekulární biologie,
Ústav experimentální biologie PřF MU Brno,
Údolní 53, 602 00 Brno

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Mojmír Moulis,
Ústav patologie LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Milan Navrátil,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Jiří Neubauer,
Radiologická klinika LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Čeněk Neumann,
Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

RNDr. Alexandra Oltová,
Oddělení lékařské genetiky FN Brno,
Černopolní 9, 625 00 Brno

RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D.,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Černopolní 9, 625 00 Brno

MUDr. Luděk Pour,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Zdeněk Ráčil,
Interní hematooonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Jaroslav Staníček,
Masarykův onkologický ústav –
Úsek nukleární medicíny,
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc.,
Ústav patologie LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

MUDr. Lenka Šmardová,
Interní hematatoonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
Klinika dětské onkologie
LF MU a FN Brno,
Dětská nemocnice Černopolní 9
625 00 Brno

Mgr. Martin Trbušek, Dr.,
Interní hematatoonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Černopolní 9, 625 00 Brno

MUDr. Jiří Vaníček, Ph.D.,
Klinika zobrazovacích metod
LF MU a FN u sv. Anny,
Pekařská 53, 656 91 Brno

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.,
Interní hematatoonkologická klinika
LF MU a FN Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Obsah

Přehled použitých zkratk	13
Předmluva	17
1 Myelodysplastický syndrom (MDS) (Marta Krejčí, Jana Šmardová, Zdeněk Adam, Jiří Mayer)	19
1.1 Definice	19
1.2 Patofyziologie	19
1.3 Příznaky, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři	20
1.4 Stanovení diagnózy	20
1.5 Diferenciální diagnóza	23
1.6 Léčebná strategie	23
2 Akutní myeloidní leukemie (Marta Krejčí, Jana Šmardová, Zdeněk Adam)	29
2.1 Definice	29
2.2 Patofyziologie nemoci	29
2.3 Příznaky, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři, a odpovídající klinický nález	29
2.4 Stanovení diagnózy	30
2.5 Obecná léčebná strategie	34
2.6 Prognóza	37
3 Akutní promyelocytární leukemie AML M3 (Zdeněk Kořístek)	39
3.1 Definice	39
3.2 Léčba	39
3.3 Prognóza	40
4 Myeloproliferativní nemoci obecně (Marta Krejčí, Jana Šmardová, Zdeněk Adam)	41
4.1 Definice	41
4.2 Vývoj klasifikací myeloproliferativních chorob	41
4.3 Obecná charakteristika myeloproliferativních chorob	43
4.4 Závěr	44
5 Chronická myeloidní leukemie (CML) (Marta Krejčí, Jana Šmardová, Zdeněk Adam, Jiří Mayer)	47
5.1 Definice	47
5.2 Potíže, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři, a klinické nálezy	47
5.3 Stanovení diagnózy	48
5.4 Léčba	49
5.5 Prognóza	53
6 Polycythaemia vera (PV) a jiné příčiny zvýšeného hematokritu (Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jana Šmardová)	57
6.1 Definice jednotlivých diagnóz	57

6.2	Příznaky pravé polycytemie, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři, a postupy vedoucí ke stanovení diagnózy	58
6.3	Stanovení diagnózy	59
6.4	Sekundární polyglobulie	61
6.5	Léčba primární polycytemie	61
6.6	Prognóza	64
6.7	Léčebné postupy u pacientů se zvýšenou koncentrací hemoglobinu a hematokritu jiné než myeloproliferativní etiologie	64
7	Esenciální (primární) trombocytemie (Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jana Šmardová)	65
7.1	Definice	65
7.2	Příznaky a klinické nálezy, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři	65
7.3	Stanovení diagnózy	66
7.4	Léčba	66
7.5	Prognóza	67
8	Chronická idiopatická myelofibróza (agnogenní myeloidní metaplazie) (Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jana Šmardová)	71
8.1	Definice nemoci	71
8.2	Příznaky, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři	71
8.3	Stanovení diagnózy	71
8.4	Léčba	73
8.5	Prognóza	73
9	Diferenciální diagnostika eozinofilie – sekundární, klonální, nebo idiopatická (Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jana Šmardová)	75
9.1	Základní informace o eozinofilech	75
9.2	Sekundární eozinofilie	79
9.3	Klonální eozinofilie	89
9.4	Idiopatická eozinofilie a idiopatický hypereozinofilní syndrom	90
9.5	Vyšetřovací postup u pacientů s eozinofilii	93
9.6	Léčba	95
9.7	Závěr	96
10	Atypické myeloproliferativní choroby (Marta Krejčí, Zdeněk Adam, Jana Šmardová)	99
10.1	Molekulárně definované atypické myeloproliferativní choroby	99
10.2	Atypické myeloproliferace definované pouze klinickopatologicky	101
11	Maligní non-hodgkinské lymfomy (Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Jana Šmardová, Jiří Neubauer, Jaroslav Staníček, Jiří Vorlíček)	105
11.1	Historické aspekty	105
11.2	Definice a histologická klasifikace	105
11.3	Etiologie a epidemiologie maligních lymfomů	106
11.4	Histologická diagnóza a prognóza nemoci	109
11.5	Klinické příznaky maligních lymfomů	110
11.6	Stanovení diagnózy	112
11.7	Obecné principy léčby maligních lymfomů	117
12	Nízce agresivní (indolentní) B-lymfoproliferativní choroby (Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Jana Šmardová, Marta Krejčí, Luděk Pour, Milan Navrátil, Jiří Mayer, Jiří Vorlíček)	119
12.1	Folikulární lymfom	119
12.2	Nodální lymfom marginální zóny	125
12.3	Extranodální lymfomy marginální zóny asociované s mukózní tkání (<i>Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue – MALT lymphoma</i>)	125
12.4	Splenický lymfom s vilózními lymfocyty	127
12.5	Ostatní ne-MALT lymfomy gastrointestinálního traktu	129

13 Agresivní B-lymfoproliferativní choroby	131
(Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Marta Krejčí, Jana Šmardová, Milan Navrátil)	
13.1 Difuzní velkobuněčný B-lymfom	131
13.2 Primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom	136
13.3 Lymfom z plášťových buněk (<i>mantle cell lymphoma</i>)	136
13.4 Intravaskulární velkobuněčný B-lymfom	137
13.5 Primární lymfom výpotku (<i>primary effusions lymphoma</i>)	138
14 Vysoce agresivní B-lymfoproliferativní choroby	139
(Martin Klabusay, Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Jana Šmardová, Jiří Vorlíček)	
14.1 Prekurzorový B-lymfoblastický lymfom a leukemie (B-ALL)	139
14.2 Burkittův lymfom	144
14.3 Plazmacelulární leukemie	145
15 T-buněčné lymfomy (Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Marta Krejčí)	147
15.1 T-buněčné lymfomy obecně	147
15.2 Léčba T-lymfomů	149
15.3 T-prolymfocytární leukemie (T-PLL)	150
15.4 Chronická leukemie z velkých granulárních lymfocytů T-typu (T-LGL)	151
15.5 Agresivní NK leukemie/lymfom	151
15.6 T-buněčná leukemie/lymfom dospělých (<i>adult T-cell leukemia/lymphoma</i>)	151
15.7 Extranodální NK/T-lymfom nazální a lymfom nazálního typu	151
15.8 Intestinální T-buněčný lymfom typu enteropatie (<i>enteropathy intestinal T-cell lymphoma</i>)	152
15.9 Hepatosplenický T-buněčný lymfom	152
15.10 T-buněčný lymfom podobný subakutní panikulitidě (<i>subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</i>)	152
15.11 Kožní gama/delta T-buněčný lymfom	153
15.12 Angioimunoblastický T-buněčný lymfom	153
15.13 Periferní T-buněčný lymfom nespecifikovaný	153
15.14 Anaplastický velkobuněčný T/null-buněčný lymfom (<i>anaplastic large-cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type – ALCL</i>)	154
16 Kožní lymfomy (Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Marta Krejčí)	155
16.1 Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom	155
16.2 Primární kožní CD30+ velkobuněčný T-lymfom a lymfomatoidní papulóza	159
16.3 Primární kožní periferní T-lymfom nespecifikovaný (CD30-)	159
16.4 Primární kožní imunocytom a extranodální kožní lymfom marginální zóny	160
16.5 Primární kožní folikulární lymfomy	160
16.6 Primární kožní velkobuněčný B-lymfom dolní končetiny	160
17 Primárně extranodální lymfomy (Martin Klabusay, Zdeněk Adam, Marta Krejčí)	163
17.1 Lymfomy ORL oblasti	163
17.2 Primární lymfomy varlete	163
17.3 Primární lymfomy kostí	164
17.4 Primární lymfomy CNS	164
18 Hodgkinův lymfom (Zdeněk Adam, Zdeněk Král, Lenka Šmardová)	169
18.1 Definice nemoci	169
18.2 Klinické příznaky	169
18.3 Stanovení diagnózy	170
18.4 Léčba	171
18.5 Prognóza pacienta – riziko recidivy a sekundárních maligních chorob	175
19 Chronická B-lymfatická leukemie	177
(Zdeněk Adam, Jana Šmardová, Marta Krejčí, Martin Klabusay, Yvona Brychtová, Jiří Mayer)	
19.1 Definice	177

19.2	Etiologické faktory a patogeneze	177
19.3	Příznaky a průběh nemoci	178
19.4	Diagnóza a diferenciální diagnóza	180
19.5	Prognostické faktory	183
19.6	Léčba	188
19.7	Komplikace chronické B-lymfatické leukemie	192
19.8	Prognóza	193
20	Další chronické lymfatické leukemie (<i>Marta Krejčí, Zdeněk Adam, Martin Klabusay, Jana Šmardová, Martin Trbušek, Šárka Pospíšilová, Dana Dvořáková</i>)	197
20.1	Vlasatobuněčná leukemie	197
20.2	Buněčná prolymfocytární lymfatická leukemie (B-PLL)	198
20.3	T-buněčná prolymfocytární leukemie (T-PLL)	200
20.4	T-buněčná leukemie z velkých granulárních lymfocytů	201
20.5	T-buněčná leukemie dospělých	202
21	Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie (<i>Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Roman Hájek, Jiří Neubauer, Martin Trbušek</i>)	203
21.1	Monoklonální gamapatie z biochemického pohledu	203
21.2	Monoklonální gamapatie nejistého významu (dřívějším termínem benigní monoklonální gamapatie)	204
22	Mnohočetný myelom (<i>Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Roman Hájek, Luděk Pour, Jiří Neubauer, Jiří Vaniček, Jaroslav Staniček</i>)	209
22.1	Charakteristika nemoci a její definice	209
22.2	Patofyziologie nemoci	210
22.3	Příznaky nemoci	211
22.4	Stanovení diagnózy	217
22.5	Léčba mnohočetného myelomu	224
22.6	Prognóza a důležitost včasného stanovení diagnózy	236
23	Solitární kostní plazmocytom a extramedulární plazmocytomy (<i>Zdeněk Adam, Marta Krejčí, Roman Hájek, Luděk Pour</i>)	241
23.1	Léčba solitárního plazmocytomu	241
23.2	Sledování po ukončení léčby	242
24	Choroby způsobené ukládáním patologických proteinů v tkáních (<i>Zdeněk Adam, Milan Elleder, Marta Krejčí, Luděk Pour, Roman Hájek</i>)	243
24.1	Vznik patologických depozit proteinů v tkáních	243
24.2	Z historie poznání amyloidóz, jejich klasifikace a epidemiologie	245
24.3	Stanovení diagnózy	247
24.4	AL-amyloidóza	250
24.5	AA-amyloidózy	255
24.6	Transtyretinová (prealbuminová) amyloidóza	257
24.7	Další formy generalizovaných amyloidóz	258
24.8	Topicky omezené (orgánové) amyloidózy	259
24.9	Choroby způsobené depozity lehkých řetězců v neamyloidové podobě (<i>light chain deposition disease, heavy chain deposition disease, crystal storing histiocytosis</i>)	260
25	Waldenströмова makroglobulinemie (<i>Zdeněk Adam</i>)	263
25.1	Úvod	263
25.2	Příznaky nemoci	263
25.3	Příznaky způsobené monoklonálním imunoglobulinem IgM	264
25.4	Definice Waldenströmovy makroglobulinemie a stanovení diagnózy	267
25.5	Diferenciální diagnóza monoklonální IgM gamapatie	271

25.6	Léčba	272
25.7	Prognóza	285
25.8	Závěr	287
26	Castlemanova choroba (Zdeněk Adam)	289
26.1	Patofyziologie a morfologie	289
26.2	Histologické typy Castlemanovy nemoci	289
26.3	Léčba	291
26.4	Sledování po léčbě	292
27	Histiocytární choroby (Zdeněk Adam, Jaroslav Štěrba, Zdenka Adamová)	293
27.1	Klasifikace histiocytárních chorob	293
27.2	Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)	295
27.3	Hemofagocytární lymfohistiocytóza	306
27.4	Sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií (nemoc Roseiova-Dorfmanova)	308
27.5	Juvenilní xantogranulom, nekrobiotický xantogranulom	309
27.6	Erdheimova-Chesterova choroba	309
27.7	Kikuchiho-Fujimotova histiocytární nekrotizující lymfadenitida	309
27.8	Maligní histiocytární choroby	310
28	Infekční komplikace u onkologicky nemocných a jejich léčba (Zdeněk Ráčil, Iva Kocmanová, Jiří Mayer, Jiří Vorlíček)	313
28.1	Etiologie a patogeneze	313
28.2	Klinické projevy infekčních komplikací	314
28.3	Vyšetření u nemocného s malignitou a infekcí (horečkou)	315
28.4	Léčba infekčních komplikací u nemocných s malignitou	316
28.5	Profylaxe infekčních komplikací	318
29	Febrilní neutropenie u onkologických nemocných (Zdeněk Ráčil, Iva Kocmanová, Jiří Mayer, Jiří Vorlíček)	319
29.1	Definice	319
29.2	Etiologie a patogeneze	319
29.3	Incidence febrilní neutropenie	320
29.4	Klinický obraz febrilní neutropenie	320
29.5	Vyšetření nemocného s febrilní neutropenií	320
29.6	Léčba	322
30	Infekční komplikace u dospělých pacientů s funkčním hyposplenizmem, po splenektomii a jejich prevence (Zdeněk Ráčil, Iva Kocmanová, Jiří Vorlíček)	327
30.1	Etiologie a patogeneze	327
30.2	Incidence OPSI a rizikové faktory	327
30.3	Klinický obraz	328
30.4	Preventivní opatření	328
30.5	Prognóza	330
31	Nové léky v hematonekologii (Marta Krejčí, Jiří Mayer, Jiří Vorlíček)	331
31.1	Přehled monoklonálních protilátek s využitím v hematonekologii	331
31.2	Inhibitory tyrozinkináz	333
31.3	Inhibitory proteazomu	335
31.4	Imunomodulační léky (IMiDs)	336
32	Transplantace krvetvorných buněk (Marta Krejčí, Jiří Mayer, Šárka Pospíšilová, Dana Dvořáková)	339
32.1	Úvod	339
32.2	Typy transplantátů, jejich odběry a zpracování	339
32.3	Vyhledávání vhodného dárce krvetvorných buněk	341
32.4	Předtransplantační režimy	341
32.5	Komplikace transplantací	342

32.6	Klinické využití transplantace krvetvorných buněk	344
33	Současné možnosti cytogenetických vyšetření u hematologických malignit (Petr Kuglík, Alexandra Oltová)	349
33.1	Význam cytogenetických vyšetření nádorových buněk	349
33.2	Materiál a metody využívané pro cytogenetické vyšetření hematologických nádorů	350
33.3	Možnosti molekulární cytogenetiky při vyšetřování chromozomových abnormalit u hematologických malignit	352
34	Léčba mnohočetné angiomatózy postihující skelet, břišní i hrudní dutinu interferonem alfa, thalidomidem a zoledronatem (Zdeněk Adam, Lucie Křikavová, Mojmír Moulis, Jiří Vaníček, Čeněk Neumann)	359
34.1	Úvod	359
34.2	Popis případu	359
34.3	Závěr	369
35	Poškození ledvin při monoklonálních gamapatiích (Zdeněk Adam, Luděk Pour, Roman Hájek, Marta Krejčí)	373
35.1	Místo nefropatie mezi ostatními typy poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem	373
35.2	Klinický obraz poškození ledvin při monoklonální gamapatii	374
35.3	Nefropatie na podkladě poškození tubulů monoklonálními lehkými řetězci	375
35.4	Nefropatie na podkladě AL-amyloidózy	379
35.5	Nefropatie na podkladě depozit monoklonálních lehkých řetězců v neamyloidové podobě (<i>light chain deposition disease</i>)	379
35.6	Nefropatie na podkladě krystalických depozit v histiocytech (<i>crystal storing histiocytosis</i>) ...	380
35.7	Nefropatie na podkladě proliferativní glomerulonefritidy způsobené monoklonálním imunoglobulinem	380
35.8	Nefropatie na podkladě kryoglobulinemie	380
35.9	Závěr	381
	Rejstřík	383

Přehled použitých zkratk

ABC	– lymfomy odpovídající aktivovaným B-buňkám
ACE-inhibitor	– <i>angiotensin-converting enzyme</i> inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ALG	– antilymfocytární globulin
ALK	– <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – specifická tyrozinová kináza
ALL	– akutní lymfoblastická leukemie
AML	– akutní myeloidní leukemie
ANA	– antinukleární faktor
ANCA	– protilátky proti cytoplazmě neutrofilních leukocytů
APP	– amyloidní prekurzorový protein
aPTT	– <i>activated partial thromboplastin time</i> – aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ATG	– antitymocytní globulin
B-CLL	– chronická B-lymfatická leukemie
BJP	– Bence-Jonesův protein
B-PLL	– <i>B-cell prolymphocytic leukaemia</i> – B-buněčná prolymfocytární leukemie
CAD	– <i>cold agglutinin disease</i> – nemoc chladových aglutininů
CEL	– chronická eozinofilní leukemie
CGH	– komparativní genomová hybridizace
CIK	– cirkulující imunokomplexy
CLL	– chronická lymfocytická leukemie
CML	– chronická myeloidní leukemie
CMML	– chronická myelomonocytární leukemie
CMMOL	– chronická myeloproliferativní choroba
CMV	– cytomegalovirus
CNL	– chronická neutrofilní leukemie
CNS	– centrální nervový systém
CR	– kompletní remise
CRP	– <i>C-reactive protein</i> – C-reaktivní protein
DEXA	– <i>dual energy X-ray absorptiometry</i> – denzitometrické vyšetření skeletu na základě měření absorpce záření X o dvou vlnových délkách
DIC	– diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DIK	– diseminovaná intravaskulární koagulopatie
DLBCL	– <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – difuzní velkobuněčný B-lymfom

DMSO	– dimetylsulfoxid
DNA	– kyselina deoxyribonukleová
DRESS syndrom	– <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> – polékový exantém s eozinofilií a systémovými zánětlivými změnami
EBMT	– <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> – Evropské sdružení pro krevní a dřeňovou transplantaci
EMA	– <i>epithelial membrane antigen</i> – antigen epitelové buněčné stěny
ENA	– soubor protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům
EORTC	– <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny
EPQ-R	– <i>Eysenck Personality Questionnaire-Revised</i> – zkrácená forma Eysenckova osobnostního dotazníku
ET	– esenciální trombocytémie
FAB klasifikace	– Francouzsko-americko-britská klasifikace
FAP	– familiární amyloidní polyneuropatie
FEL	– familiární erytrofagocytyjící lymfohistiocytóza
FDA	– <i>Federal Drug Administration</i> – Federální úřad pro kontrolu léčiv (v USA)
FDG-PET	– <i>fluorodeoxyglucose positron emissions tomography</i> – pozitronová emisní tomografie s použitím fluorodeoxyglukózy
FISH	– fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
FLIPI	– <i>follicular lymphoma international prognostic index</i> – prognostický index pro folikulární lymfomy
GCB	– lymfomy odpovídající zárodečnému centru B-buněk
GELA	– <i>Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte</i> – Studijní skupina pro výzkum lymfomů u dospělých
GM-CSF	– <i>granulocyte monocyte-colony stimulating factor</i> – faktor stimulující růst granulocyto-makrofágových kolonií
GSGH	– <i>German Hodgkin's Lymphoma Study Group</i> – Německá studijní skupina pro výzkum Hodgkinova lymfomu
GVHD	– <i>graft-versus-host disease</i> – reakce štěpu vůči hostiteli
GVL	– <i>graft versus leukemia</i> – reakce štěpu na leukemii
GVT	– <i>graft versus tumor</i> – reakce štěpu vůči nádoru
HDAC	– <i>histone deacetylase</i> – histondeacetyláza
IAHS	– sekundární hemofagocytyjící lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí
ICAM	– adhezivní molekuly intracelulární
IM	– idiopatická myelofibróza
ImiDs	– <i>Imunoregulatory Drugs</i> – imunomodulační léky
IPI	– <i>International prognostic index</i> – Mezinárodní prognostický index
IPSS	– Mezinárodní prognostický index
ISS	– <i>International staging system</i> – Mezinárodní stagingový systém
HES	– hypereozinofilní syndrom
HIV	– virus získané ztráty imunity
htk	– hematokrit
HTLV-1	– humánní lymfotropní virus 1
LCH	– histiocytóza z Langerhansových buněk
LD	– laktátdehydrogenáza
LAK buňky	– <i>lymphokine-activated killer</i> buňky

MALT	– <i>mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma</i> – lymfom z lymfatické tkáně asociované s mukózou
MDS	– <i>myelodysplastic syndrome</i> – myelodysplastický syndrom
MGUS	– <i>monoclonal gammopathy of unknown significance</i> – monoklonální gamapatie nejasného významu
MIBI	– radioizotopové zobrazení pomocí Tc-99 sestamibi
MIDD	– <i>monoclonal immunoglobulin deposition disease</i> – onemocnění z depozice monoklonálních imunoglobulinů
MM	– mnohočetný myelom
MPD	– <i>myeloproliferative diseases</i> – myeloproliferativní choroby
MR	– magnetická rezonance
MTX	– metotrexát
MZL	– <i>marginal zone lymphoma</i> – lymfom z buněk marginální zóny
NCCN	– <i>National Cancer Comprehensive Network</i>
nCR	– <i>near CR</i> – téměř kompletní remise
NES	– nespecifická esteráza
NHL	– non-hodgkinský lymfom
NK-buňky	– <i>natural killer</i> buňky
NK-LGL	– <i>NK-cell large granular lymphocyte leukaemia</i> – chronická leukemie z velkých granulárních lymfocytů NK-typu
NMDP	– <i>National Marrow Donor Program</i> – Národní program dárců kostní dřeně (v USA)
OPSI	– <i>overwhelming postsplenectomy infection</i> – postsplenektomický septický stav
PAS	– <i>Periodic acid Schiff reaction</i> – reakce s jodovaným kyselým Schiffovým roztokem PBSC – peripheral blood stem cells – periferní kmenové buňky
PCR	– <i>polymerase chain reaction</i> – polymerázová řetězová reakce
PKB	– viz PBSC
PL	– prolymfocytární leukemie
PMF	– primární myelofibróza
POEMS syndrom	– (P) – polyneuropatie, (O) – organomegalie, (E) – endokrinopatie, (M) – monoklonální gamapatie a (S) – kožní projevy (<i>skin changes</i>)
POX	– myeloperoxid
PR	– parciální remise
PT-Quick	– protrombinový čas dle Quicka
PV	– polycythaemia vera
REAL klasifikace	– <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i> – Revidovaná euroamerická klasifikace lymfoidních neoplazmat
RF	– revmatoidní faktor
RIC	– <i>reduced-intensity conditioning</i> – režim s redukovanou intenzitou
RT-PCR	– <i>real time polymerase chain reaction</i> – polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí
SAA protein	– sérový „ <i>amyloid asociated</i> “ protein
SAHA	– <i>suberoylanilide hydroxamic acid</i>
SAP	– sérový amyloidní protein
SKY	– spektrální karyotypování
SLE	– <i>systemic lupus erythematosus</i> – systémový lupus erytematodes
SLVL	– splenický lymfom s vilózními lymfocyty
SM	– systémová mastocytóza

STIR	– <i>short time inversion recovery</i>
TCR	– <i>T-cell receptor</i> – receptor T-buněk
TČ	– trombinový čas
TBI	– <i>total body irradiation</i> – celotělové ozáření
TEE	– transezofageální echokardiografie
TIA	– <i>T-cell intracellular antigen</i> – intracelulární antigen T-buněk
T-LGL	– <i>T-cell large granular lymphocyte leukaemia</i> – chronická leukemie z velkých granulárních lymfocytů T-typu
TNF	– <i>tumor necrosis factor</i> – faktor nekrotizující tumory
T-PLL	– T-prolymfocytární leukemie
TSEB	– <i>total-skin electron beam radiation</i> – celotělové ozáření kůže elektron. svazkem
TTR	– transtyrelin
VAD	– kombinovaná chemoterapie – vinkristin, doxorubicin (synonymem adriamycin) a dexametazon
VCAM	– adhezivní molekuly vaskulární
WM	– Waldenströмова makroglobulinemie

Předmluva

V roce 2001 jsme vydali knihu *Hematologie II – Přehled maligních krevních chorob*. Od vydání této knihy však došlo k mnoha změnám nejen v oblasti hematologie, ale i v celé společnosti.

Od roku 2001 se prudce prohloubilo poznání molekulární podstaty krevních chorob. Byla objevena řada nových léků, které jsou zaměřeny cíleně proti některým molekulám a buněčným regulačním cestám, které jsou pro určité maligní buňky klíčové. V současnosti je známo mnohem více o patofyziologické podstatě mnoha chorob než v době prvního vydání knihy *Přehled maligních krevních chorob*. Nové poznatky jsou využívány v diagnostice a léčbě. Proto jsme se rozhodli vytvořit druhé vydání této knihy, které by odráželo všechny důležité změny, k nimž za uvedené období došlo.

Neustálá akcelerace vědeckotechnického vývoje (a s tím spojené zrychlování vývoje lidské společnosti) přináší s sebou také změny forem komunikace a vzdělávání. A tak jsme si museli také položit otázku, jakou vzdělávací roli si ponechají knihy a jakou roli převzou jiné informační formy.

Domníváme se, že si knihy ve své papírové podobě i do budoucnosti ponechají úlohu encyklopedického zdroje těch poznatků, které nepodléhají příliš rychlé změně, zatímco předávání informací o poznatcích, které mají pro svoji rychlou proměnu jen omezenou časovou platnost, převzou časopisecké zdroje, ať v klasické papírové či elektronické podobě. Pokud tuto představu přeneseme do oblasti maligních krevních chorob, jsou knihy optimálním zdrojem pro přinášení encyklopedických informací o jednotlivých chorobách (nozologických jednotkách), o jejich příznacích, projevech a typických nálezech, neboť ty se v průběhu času mění minimálně.

Jedině lékař, který ví, že nějaká nozologická jednotka existuje, je schopen ji diagnostikovat.

Také klasifikace nemocí si obvykle ponechávají víceletou platnost. Základní pohledy na patofyziologii nedoznávají tak rychlých změn a podobně ani diagnostické postupy. Pohled na jednotlivé nozologické jednotky z těchto úhlů má v knižní podobě jistě stále svoje místo.

Co se asi mění nejrychleji, jsou podrobnosti léčebných postupů. V roce 2007 si nikdo nemůže být jist, že léčebný postup, popsáný před dvěma lety, je stále ještě optimální. Domníváme se, že v oblasti léčby mohou knihy přinášet pohledy na vývoj léčebných postupů v posledních letech, případně podat informaci o léčbě v roce publikace. Kniha však nemůže být vyčerpávajícím zdrojem pro plánování léčby již za několik let od svého vydání.

Rychlé proměny léčby mají však potenciál zrcadlit a shrnovat doporučení (*guidelines*) pro léčbu určité nemoci, jejichž správnost by měly garantovat odborné společnosti. Tato doporučení musí být aktualizována po kratších intervalech, než jsou intervaly pro reedici knihy.

A proto v této knize klademe důraz na popis jednotlivých nozologických jednotek, podrobně uvádíme postupy při stanovení jednotlivých diagnóz tak, aby bylo dle nich možné v praxi postupovat. O léčbě však většinou informujeme jen stručně, předkládáme informace o léčebných konceptech.

Vzhledem ke zlepšené dostupnosti informací díky internetu, obecné dostupnosti odborných databází typu *Medline* a *Current Content* jsme se rozhodli neuvádět obsáhlé citace zahraniční literatury za každou kapitolou, protože ty čtenář snadno najde po zadání hesla a případně limitace, kterou *Medline*

nabízí (klinické studie, metaanalýzy, přehledné publikace, guidelines). Na obrazovce se mu obvykle objeví abstrakt, případně plný text. Pouze v případech, kdy do textu přebíráme koncentrované informace typu tabulek a grafů, uvádíme citaci zdroje přímo u nich. *V seznamu literatury pak uvádíme citaci zejména prací českých a slovenských autorů.*

Autoři

Podporováno grantem LC06027 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy (MŠMT) České republiky.
This work is supported by grant of the Ministry of Education, Czech Republic, LC06027.

1 Myelodysplastický syndrom (MDS)

1.1 Definice

Myelodysplastický syndrom je název pro heterogenní skupinu klonálních onemocnění krve tvořící, která mají několik společných charakteristik. Dominující je neefektivní krvetvorba a morfologická dysplazie krvetvorných buněk a současná periferní cytopenie postihující jednu či více krvetvorných linií. Neefektivní krvetvorbou se přitom označuje skutečnost, že v kostní dřeni jsou ve velkém počtu přítomny krvetvorné buňky, ale v periferní krvi přitom chybí výsledek jejich aktivity – krvinky jednotlivých řad.

Medián věku při výskytu je 65 let, muži jsou postiženi častěji. Incidence je podobná jako u akutní myeloidní leukemie (AML), ve věkové skupině nad 70 let se však incidence této nemoci pohybuje v rozmezí 30–50/100 000. Epidemiologické rozvrstvení MDS a myeloproliferativních chorob dokumentuje tabulka 1.1.

Rozlišuje se MDS nově vzniklý bez zřetelné sou-

vislosti s podáním mutagenních léků a sekundární MDS související s předchozí cytostatickou léčbou, zejména alkylačními cytostatiky a deriváty etoposidu.

Pacienti s touto nemocí umírají častěji na důsledky selhání kostní dřene (40–65 %) než na důsledky přechodu v akutní leukemii (30 %).

1.2 Patofyziologie

Jedná se o klonální onemocnění hematopoézy s normo- nebo hypercelulární kostní dřeni a současnou periferní cytopenií v důsledku neefektivní krvetvorby. Příčinou je klonální proliferace mutované pluripotentní krvetvorné buňky s útlakem normální krvetvorné aktivity kostní dřene. Buňky tohoto patologického klonu mají jak poruchu proliferace, tak i diferenciaci a zřejmě v některých případech indukují i autoimunitní fenomény.

Myelodysplastický syndrom je postupně se vy-

Tab. 1.1 Incidence MDS a myeloproliferativních chorob ve věkových kategoriích (ROLLISON, D., et al. ASH, 2006, Abstract 247.)

Věk při stanovení diagnózy	Incidence MDS na 100 000 obyvatel	Chronické myeloproliferativní choroby, incidence na 100 000 obyvatel
< 40	0,1	0,2
40–49	0,7	1,2
50–59	2,0	2,5
60–69	7,4	5,6
70–79	20,8	10,1
≥ 80	36,3	12,2

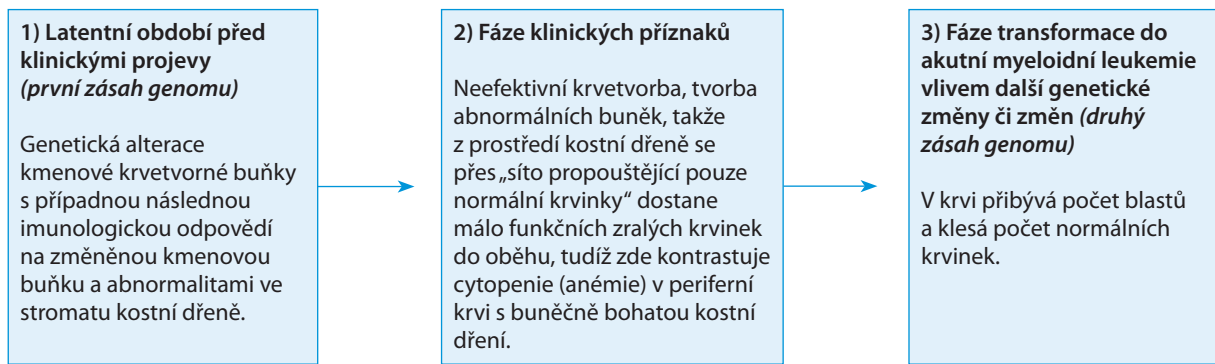


Schéma 1.1 Vývoj MDS dle teorie dvou klíčových zásahů do genomu, první zásah spustí premaligní změny, druhý zásah vede k definitivní malignizaci klonu.

víjející onemocnění. V myelodysplastických buňkách vážnou opravu DNA, a tak v průběhu nemoci vznikají další poruchy genetické informace, což má za následek postupné zhoršování příznaků nemoci a ve 20–30 % přechod do akutní leukemie. Nemoc je smrtelná i v případě, že nepřejde do akutní leukemie, 40–65 % postižených umírá na nezvladatelné infekce v důsledku přechodu do dřeňové aplazie. Život ohrožující krvácení je méně časté ve srovnání s frekvencí život ohrožujících infekcí.

Etiologie tohoto stavu je pouze částečně známa. Představu o vzniku této nemoci z roku 2007 znázorňuje schéma 1.1.

1.3 Příznaky, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři

Ke stanovení diagnózy obvykle vedou některé z následujících příznaků cytopenie:

- únava a nevykonnost (příznaky anémie), koncentrace hemoglobinu je u 80 % pacientů pod 100 g/l a anémie je obvykle prvním příznakem;
- četné infekce (příznaky nespecifického imunodeficitu a granulocytopenie) – leukopenie je přítomna jen u 25–30 % pacientů s MDS, provází prognosticky nepříznivé formy, může být přítomna i bez anémie;
- krvácivé projevy, tvorba hematomů (trombocytopenie) – tyto příznaky postihují 10 % pacientů;
- u chronické myelomonocytární leukemie (CMML) může být přítomna hyperplazie dásní, kožní infiltráty a také hepat- nebo splenomegalie;

- získané funkční a morfologické abnormality krvinek mohou dále zhoršovat cytopenii;
- autoimunitní fenomény doprovázejí asi 15 % nemocných s MDS, patří k nim artritida, horečka, myozitida, neuropatie, pleuritida, perikarditida a Sweetův syndrom (akutní febrilní neutrofilní dermatóza).

1.4 Stanovení diagnózy

V případě MDS je v periferní krvi deficit krvinek, zpočátku jedné linie, erytrocytů (anémie normocytární nebo makrocytární), posléze i dalších linií, neutrofilů a trombocytů. Typickým hematologickým obrazem je makrocytární anémie, monocytóza a případně cytopenie v jiné linii. Mikrocytární anémie může znamenat současný nedostatek železa nebo vrozenou hemoglobinopatii. Někdy může podezření na MDS iniciovat zvýšený počet monocytů. Protože první klesá počet erytrocytů, lékař stojí v případě nově zjištěného MDS často před problémem diferenciální diagnostiky anémie. Pokud nízké železo a nízký feritin nesignalizují typickou hypochromní anémii, je nutno vyslovit podezření na nejasnou poruchu krvetvorby a vyšetřit kostní dřeň.

Méně často může být počet erytrocytů normální a MDS se projeví trombocytopenií či neutropenií.

Tyto případy mohou být považovány za kongenitální či vzniklé v důsledku autoimunity.

Do standardního vyšetřovacího postupu patří: krevní obraz, mikroskopický diferenciální rozpočet leukocytů, retikulocytů, hodnota erythropoetinu, Fe, feritinu, transferin, flowcytometrické vyšetření k vyloučení paroxysmální noční hemoglobinurie, sérologie HIV. Diagnostický postup zachycuje schéma 1.2.

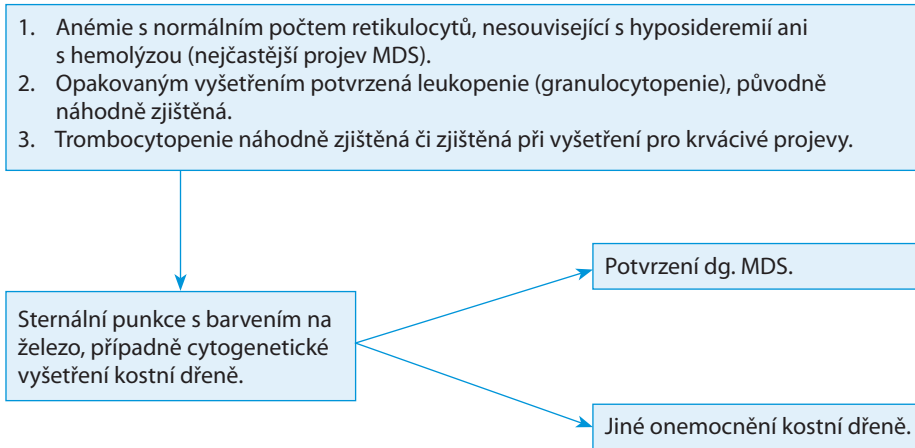


Schéma 1.2 Diagnostický algoritmus MDS

1.4.1 Myelogram – cytologické hodnocení aspirátu kostní dřeně

Pro stanovení diagnózy je často zásadní diskrepance mezi normo- až hypercelulární kostní dření a periferní cytopenií.

Krvetvorné buňky kostní dřeně vykazují u MDS dysplastické změny, což znamená, že se morfologicky liší od normální krvetvorby. Jsou hypo- nebo hypergranulované, mají morfologické změny buněčných jader, liší se od normy svou velikostí. Při vyšetření kostní dřeně v rámci diferenciální diagnózy anémie se vždy provádí barvení na železo.

V cytologickém hodnocení kostní dřeně je důležité zaměřit se na procento blastů (myeloblastů, monoblas-

tů a megakaryoblastů), monocytů a prstenčitých sideroblastů a na míru dysplastických změn buněk. V případě monocytární a myelomonocytární proliferace jsou promonocyty hodnoceny jako ekvivalenty blastů.

1.4.2 Histologické hodnocení válečku kostní dřeně

V případě nejasnosti z cytologického nálezu pomůže histologické vyšetření válečku kostní dřeně získaného trepanobiopsií. Histologické hodnocení může odhalit změnu normální architektury kostní dřeně, změnu buněčnosti kostní dřeně, abnormální lokalizaci nezralých prekurzorů. Stanovit histolo-

Tab. 1.2 Prognostické kategorie dle cytogenetického nálezu, dnes jsou známy 4 prognostické kategorie a 24 cytogenetických podskupin (HASSE, D., et al. ASH, 2006, Abstract 248.)

Anomálie	Medián přežití, měsíce
Příznivé	
+21, 5q-, 20q-	71–100
-X, normal, -Y, t(1q), t(7q), t(17q), -21	32–56
Intermediární – I	
11q-, +8	23–26
Intermediární – II	
t(11q23), a dále 3q-, +19, 7q-,	14–20
Nepříznivé	
> 3 abnormality, t(4q)	< 9

Tab. 1.3 Charakteristika jednotlivých typů MDS podle WHO klasifikace (JAFJE, 2001) a (VARDIMAN, JW. American Society of Hematology Education Program Book., 2006.)

MDS subtyp dle WHO	Nález v periferní krvi	Nález v kostní dřeni
Refrakterní anémie (RA)	Anémie, žádné nebo velmi ojedinělé blasty, < 1.10 ⁹ /l monocytů	Pouze erytroidní dysplazie, < 5 % blastů, < 15 % sideroblastů, < 10 % dysplastických granulocytárních bb a megakaryocytů
Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	Anémie, žádné blasty	Pouze erytroidní dysplazie, < 10 % dysplastických granulocytárních bb a megakaryocytů, 15 % a více prstenčitých sideroblastů, < 5 % blastů
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (RCMD)	Cytopenie (bicytopenie nebo pancytopenie), žádné, nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyčky, < 1.10 ⁹ /l monocytů	Dysplazie patrná nejméně v 10 a více % buněk dvou nebo více linií myeloidních buněk, < 5 % blastů v kostní dřeni, < 15 % prstenčitých sideroblastů, žádné Auerovy tyčky
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií a prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)	Cytopenie (bi- nebo pancytopenie), žádné nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyčky, < 1.10 ⁹ /l monocytů	Dysplazie patrná nejméně v 10 a více % buněk dvou nebo více linií myeloidních buněk, < 5 % blastů v kostní dřeni, 15 a více % prstenčitých sideroblastů, žádné Auerovy tyčky
Refrakterní anémie s excesem blastů – 1 (RAEB-1)	Cytopenie, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyčky, < 1.10 ⁹ /l monocytů	Dysplazie v jedné či více liniích, 5–9 % blastů, žádné Auerovy tyčky
Refrakterní anémie s excesem blastů – 2 (RAEB-2)	Cytopenie, 5–19 % blastů, Auerovy tyčky mohou a nemusí být přítomny, < 1.10 ⁹ /l monocytů	Dysplazie v jedné či více liniích, 10–19 % blastů, Auerovy tyčky mohou a nemusí být přítomny
Myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (MDS – U)	Cytopenie, žádné nebo ojedinělé blasty, žádné Auerovy tyčky	Dysplazie postihující jednu myeloidní linii, < 5 % blastů, žádné Auerovy tyčky
MDS asociovaný s izolovanou delecí (5q)	Anémie, obvykle normální nebo zvýšený počet trombocytů, < 5 % blastů	Normální, nebo zvýšený počet megakaryocytů s hypolobulací jader, < 5 % blastů, izolovaná cytogenetická abnormalita del(5q), žádné Auerovy tyčky

Pozn. Dle WHO klasifikace hranice mezi RAEB II a akutní leukemií je 20 % blastů v kostní dřeni. Dříve používaná klasifikace FAB definovala akutní leukemii až od nálezů 30 % blastů v kostní dřeni. Pro nemocné s počtem blastů mezi 20–30 % používala klasifikace FAB termín RAEB-t (refrakterní anémie s excesem blastů v transformaci), čímž bylo míněno transformaci v akutní leukemii. WHO tento termín nepřejala a obsah termínu RAEB-t FAB klasifikace řadí WHO klasifikace do kategorie akutní leukemie.

gický procentuální počet blastů je obtížné, a proto se pro vyjádření počtu blastů častěji používá cytologické hodnocení nátěru kostní dřeně na sklo. Histologické hodnocení kostní dřeně má potenciál odhalit jiné postižení kostní dřeně, které by mohlo

imitovat MDS, například vlasatobuněčnou leukemii, maligní lymfomy, difúzní metastazující karcinom do kostní dřeně. Histologie kostní dřeně snáze detekuje megakaryocytární atypii spojenou s 5q-syndromem.

Histologie kostní dřeně má potenciál také diagnostikovat hraniční stavy, za které lze považovat hypocelulární MDS, který je nutno odlišit od aplastické anémie, a dále MDS s myelofibrózou. U pacientů s MDS s myelofibrózou se obvykle nedaří aspirace ze sternální punkce a základem pro stanovení diagnózy je histologie válečku kostní dřeně.

1.4.3 Cytogenetické vyšetření kostní dřeně

Pokud je podezření na MDS, mělo by se provést i cytogenetické vyšetření, jehož výsledek má prognostický význam. Abnormality karyotypu u *de novo* zjištěného MDS jsou prokazatelné asi u 40 % případů. U případů sekundárního MDS jsou prokazatelné chromozomální abnormality až v 85 % případů, které obvykle signalizují nepříznivý průběh. Příkladem těchto nepříznivých abnormalit jsou abnormality chromozomu 7, anebo komplexní karyotyp (3 a více změn). V některých případech periferní cytopenie a relativně morfologicky normálního nálezu v kostní dřeni může cytogenetické vyšetření odhalit abnormální karyotyp, odpovídající MDS i přes nenápadný morfologický obraz, viz tabulka 1.2.

1.4.4 Klasifikace MDS a prognostický index

Myelodysplastický syndrom sestává z více podobných jednotek, jejichž rozlišení je již doménou hematologů, stejně jako rozdělení do prognostických skupin. Tabulka 1.3 má za účel pouze informovat o existujících současně platných WHO kategoriích pro tuto nemoc a tabulka 1.4 pak informuje o původní, jednodušší FAB klasifikaci, která byla nahrazena WHO klasifikací.

Tabulka 1.5 obsahuje Mezinárodní prognostický index (IPSS) pro MDS s informací o mediánu přežití.

Ze zařazení do prognostických skupin se pak odvíjí doporučení pro léčbu.

1.5 Diferenciální diagnóza

Diferenciálně diagnosticky je nutno vyloučit jiné příčiny různě vyjádřené cytopenie:

- vlasatobuněčnou leukemii,
- akutní leukemii,
- aplastickou anémii,
- paroxysmální noční hemoglobinurii,
- myeloproliferativní choroby s projevy myelodysplazie,
- nedostatek vitaminu B₁₂ nebo kyseliny listové, případně Cu,
- toxický vliv léků a případnou sekundární transientní dysplazii (toxický vliv cytostatik nebo alkoholu a jiných toxinů, závažné infekce včetně HIV),
- chronickou idiopatickou neutropenii dospělých.

Problém diferenciální diagnostiky anémie nejasného původu a tedy i MDS ilustruje schéma 1.3.

1.6 Léčebná strategie

Léčba je volena vždy individuálně s přihlédnutím k subtypu MDS a ke kategorii rizika dle Mezinárodního prognostického indexu pro MDS.

Při rozhodování o léčbě se rovněž přihlíží k celkovému stavu nemocného, věku a přidruženým chorobám, neboli k případné toleranci agresivní léčby. Obecně lze konstatovat, že u MDS byl popsán velký počet různých léčebných postupů, které jsou obvykle účinné pouze u 15–20 % léčených a které jsou často značně nákladné.

Tab. 1.4 Charakteristika jednotlivých typů MDS podle starší FAB klasifikace

FAB subtyp	Počet blastů v kostní dřeni	Počet prstenčitých sideroblastů	Nález v diferenciálním obrazu periferní krve
RA	< 5 %	< 15 %	< 1 %
RARS	< 5 %	≥ 15 %	< 1 %
RAEB	5–20 %	Různé	< 5 %
RAEBt	21–30 %	Různé	5–20 %
CMMOL	> 20 % a zvýšený počet monocytárních buněk	Různé	Počet monocytárních buněčných forem v dif. > 1.10 ⁹ /l

Tab. 1.5 Mezinárodní prognostický index pro myelodysplastický syndrom (JAFPE, 2001)

Parametr	Počet bodů				
	0	0,5	1	1,5	2
Počet blastů v kostní dřeni	0–4 %	5–10 %	-	11–20 %	21–30 %
Počet linií s cytopenií	0–1	2–3	-	-	-
Cytogenetické rizikové skupiny	Nízké	Střední	Vysoké	-	-
Riziková skupina	Skóre (počet bodů)		Medián přežití		
Nízké riziko	0		5,7 roků		
Intermediární riziko I	0,05–1,0		3,5 roků		
Intermediární riziko II	1,5–2		1,2 roků		
Vysoké riziko	> 2		0,4 roku		

cytopenie = hemoglobin < 100 g/l, neutrofily < 1,5.10⁹/l, trombocyty < 100.10⁹/l

Karyotyp příznivý = normální, izolované -Y, izolovaná del(5q), izolovaná del(20q)
Karyotyp velmi nepříznivý = komplexní karyotyp – 3 a více abnormalit, nebo abnormality chromozomu 7, del (7q)
Karyotyp středně nepříznivý = abnormality jiné než v předchozích kategoriích, včetně del 5q + 1 abnormalita

1.6.1 Prognosticky příznivá skupina – nemocní s nízkým rizikem nebo nemocní s intermediárním rizikem I

Dominujícím léčebným postupem je symptomatická léčba, zmíněná níže. V literatuře jsou popsány pozitivní efekty následujících léčebných postupů, přičemž léčebnou odpověď je míněno zmenšení počtu podaných transfuzí či dosažení nezávislosti na transfuzích, méně často je pak léčba charakterizována prodloužením celkového přežití.

■ Imunomodulační léky a imunosupresivní léčba

Příznivý účinek thalidomidu u pacientů s MDS byl popsán v několika studiích, jeho tolerance však není optimální. Počet léčebných odpovědí po thalidomidu se pohybuje kolem 18 %.

Novým lékem, odvozeným od thalidomidu, s lepší tolerancí je lenalidomid, jinak používaný u mnohočetného myelomu. Lenalidomid je nejnovějším lékem ze skupiny ImiDs (Imunoregulatory Drugs), počet léčebných odpovědí byl vyšší a nejlepší efekt byl popsán ve skupině pacientů s izolovanou cytogenetickou odchylkou 5q-, kteří mají velmi pozvolna probíhající onemocnění. Pokud bude k dispozici lenalidomid, považuje se za vhodné použít jej dominantně u pacientů s izolovanou delecí 5q-, případně u pacientů s MDS, kteří mají normální karyotyp.

Dále byly u nevelkého procenta léčených pacientů popsány úspěchy imunosupresivní léčby (antitymocytární globulin a cyklosporin). Tato přináší léčebnou odpověď dominantně u hypoplastické formy MDS, u níž se předpokládá autoimunitní komponenta.

■ Epigenetická léčba

Bylo prokázáno, že hypermetylace způsobuje sníženou expresi tumor-supresorových genů. Hypermetylace genu p15INK4b postihuje 40–50 % případů a koreluje s mírou blastů. U nízké rizikových případů je diagnostikována v 0–8 %, ve středně rizikových 45–80 % a při přechodu MDS/AML v 90–100 %.

Léky, které patří do skupiny demetylujících agens a inhibitorů histonové deacetylázy, mohou ovlivnit transkripci genů důležitých pro růst nádoru. První klinické zkoušky s 5-azacytidinem (inhibitorem DNA metyltransferázy) přinesly léčebnou odpověď u 20 % léčených. Dalším lékem z této skupiny je 5-aza-2-deoxycytabin, zvaný též decitabin, který se zřejmě počtem léčebných odpovědí nebude lišit. V jedné z více klinických studií, do níž bylo zařazeno 358 nemocných s vysoce rizikovým MDS, prodloužil azacytidin medián přežití o 8–9 měsíců (z 15 měsíců na 24 měsíců a dvouleté přežití z 26 % na 51 %) oproti konvenční léčbě (podpůrná léčba nebo nízké dávky cytosinarabiosidu nebo standardní chemoterapie).

Uvedené léky však nejsou v roce 2007 v ČR standardně používány.

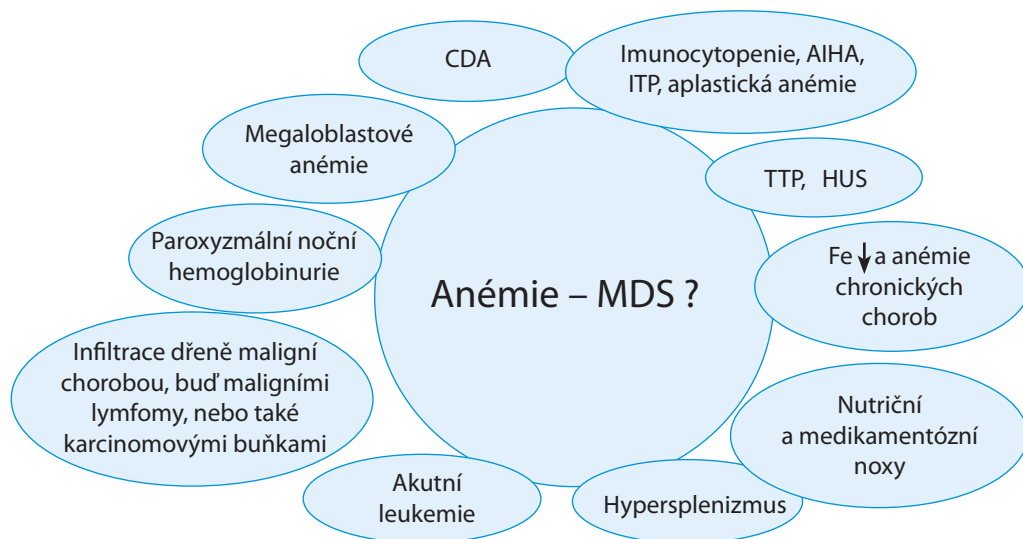


Schéma 1.3 Diferenciální diagnóza anémie (AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, ITP – idiopatická trombocytopenická purpura, TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko uremický syndrom, CDA – chronic dyserythropoietic anemias – vrozené dyserythropoetické anémie)

■ Další léky

U pacientů s prstenčitými sideroblasty je vhodné otestovat pyridoxin.

1.6.2 MDS s izolovanou delecí 5q (5q-syndrom)

Tato forma je charakterizována refrakterní anémií, výraznou makrocytózou, častou erytroidní aplasií, žádnou nebo jen mírnou leukopenií, normálním či zvýšeným počtem trombocytů, abnormálními monolobulárními megakaryocyty, normálním počtem blastů (< 5 %) v kostní dřeni a vzácnou progresí do akutní myeloidní leukemie. Anémie je však výrazná, vyžaduje časté transfuze, takže může vzniknout až fatální hemosideróza. Typická je izolovaná chromosomální abnormalita, delece 5q.

Právě u této formy měl lenalidomid dramatický léčebný efekt. Vyhodnocení prvních klinických studií fáze II uvádí až 67 % dosažených léčebných odpovědí, definovaných jako nezávislost na transfuzích. Proto již v roce 2005 americký úřad Federal Drug Administration (FDA) schválil indikaci lenalidomidu pro první linii léčby u pacientů, kteří mají izolovanou delecí 5q a jejich prognostické skóre (IPSS) odpovídá nízkému riziku nebo intermediárnímu rizi-

ku I. V současnosti se lenalidomid testuje i u forem s méně příznivým IPSS.

1.6.3 Prognosticky nepříznivá forma MDS

Pokud má pacient prognosticky nepříznivou formu MDS, s intermediárním rizikem II a vyšším (viz tabulka 1.5) připadá v úvahu léčba shodná s léčbou akutní myeloidní leukemie, tedy agresivní chemoterapie. Bohužel jsou však výsledky chemoterapie méně příznivé než v případě akutních leukemií, dosažené remise trvají krátce a nemoc rychle recidivuje, klinické studie popisují 40–50 % remisí, ale remise mají krátké trvání a asi jen 5 % nemocných léčených agresivní chemoterapií žije déle než 3 roky. Infekce provázející déletrvající období pancytopenie po chemoterapii jsou nejčastější příčinou úmrtí těchto agresivně léčených nemocných.

Mladším a relativně zdravým pacientům s prognosticky nepříznivou formou MDS je možné nabídnout alogenní transplantaci, pokud je příbuzný dárce. Alogenní transplantace představuje jedinou potenciálně kurativní léčbu.

Paliativní chemoterapie cytosinarabinosidem nebo melfalanem má velmi omezený efekt.

Starším a křehkým pacientům se doporučuje nabízet pouze symptomatickou léčbu.

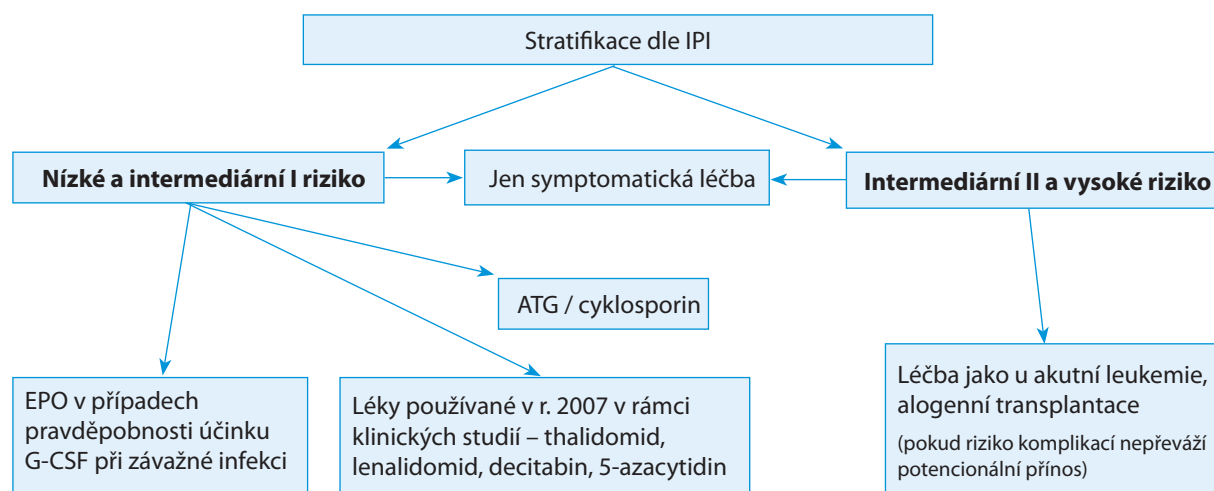


Schéma 1.4 Léčba MDS, u většiny pacientů zatím převažuje léčba symptomatická (EPO – erythropoetin, G-CSF – leukocytární růstový faktor; ATG – antitymocytární globulin)

1.6.4 Symptomatická léčba

Do symptomatické léčby patří opakované transfuze, které vedou často k hemosideróze, takže v těchto případech dlouhodobě na transfuzích závislých osob se doporučují preparáty odstraňující přebytečné železo z organismu.

Erythropoetin může být přínosem jen pro některé podskupiny MDS. Globální podávání všem pacientům se všemi typy MDS vedlo k léčebné odpovědi (nezávislosti na transfuzích) zhruba jen u 15–20 % léčených. Existují modely umožňující předvídat efekt erythropoetinu u této diagnózy. Pokud se analyzovala vybraná skupina s hodnotou erythropoetinu <500 IU/l a spotřebou transfuzních přípravků méně než 2 do měsíce, tak se počet léčebných odpovědí po erythropoetinu zvýšil na 40 %.

Opakované infekce vyžadují agresivní kombinovanou antibiotickou léčbu. Pokud je infekční komplikace špatně zvládnuta antibiotickou léčbou, je možné přistoupit při život ohrožující infekci k aplikaci leukocytárních růstových faktorů, ale jen po dobu infekce. Dočasné zvýšení počtu neutrofilů může pomoci zvládnout infekci.

Indikace k transfuzi trombokocentrátů se u těchto dlouhodobě trombopenických osob odvíjejí od přítomnosti či nepřítomnosti krvácivých projevů. Cílem transfuze trombokocentrátů není držet počet trombocytů nad určitým limitem, ale pouze zastavit krvácení. Čím častěji se trombokocentráty podávají, tím rychleji vzniknou antitrombocytární protilátky, které velmi rychle eliminují transfundované trombocyty z oběhu.

1.6.5 Závěr

Poslední léta přinesla podstatné zlepšení podpůrné a symptomatické léčby. Zavedení nových léků přineslo prospěch zatím jen minoritní skupině nemocných s některými podtypy MDS. Léčba MDS zůstává stále dominantně paliativní a její výsledky jsou stále málo uspokojivé. Kurativní potenciál má jediné vysokodávkovaná chemoterapie s alogenní transplantací kostní dřeně nebo kmenových buněk krvetvorby získaných z periferní krve.

Literatura

- ČERMÁK, J. Aplastická anémie, paroxysmální noční hemoglobinurie a myelodysplastický syndrom, tři manifestace jednoho onemocnění? *Transfuz. Hemat. dnes*, 2005, 11, č. 2, suppl. 2, s. 5–8.
- ČERMÁK, J. Erythropoetin v léčbě nemocných s myelodysplastickým syndromem. *Vnitř. Lék.*, 2005, 51, č. 10, s. 1102–1107.
- ČERMÁK, J., VÍTEK, A., MICHALOVÁ, K., a kol. Myelodysplastický syndrom v novém tisíciletí. Jak klasifikovat a jak léčit nemocné? *Vnitř. lék.*, 2005, 51, č. 1, s. 20–29.
- HAJDUCH, M., JAROŠOVÁ, M., TROJANEC, R., a kol. Cytogenetické a molekulárně biologické markery v onkologii solidních nádorů a hematologických malignit. *Klin. Onkologie*, 2004, 17, č. 1, s. 51–56.
- INDRÁK, K., HECZKO, M. S novou WHO klasifikací myeloidních neoplázií do nového tisíciletí. *Hematológia Transfuziologie*, 2001, 1, s. 229–238.
- JONÁŠOVÁ, A., NEUWIRTOVÁ, R., ČERMÁK, J., et al. Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. *Br. J. Haematol.*, 1998, 100, p. 304–309.
- MÁLEK, F. Myelodysplastický syndrom, pohled pro internisty. *Intern. Med. pro Praxi*, 2005, 7, č. 2, s. 65–69.
- MARINOV, J., KOUBEK, K., STARÝ, J. Expression of adhesion molecules on the surface of malignant cells and cell lines. *Adv. Esp. Med. Biol.*, 371A, 1995, p.159–162.
- MICHALOVÁ, K., ČERMÁK, J., BŘEZINOVÁ, J., et al. Double minute chromosomes in a patient with myelodysplastic syndrome. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 109, 1999, p. 76–78.
- MUSILOVÁ, J., MICHALOVÁ, K., ZEMANOVÁ, Z., et al. Karyotype at diagnosis, subsequent leukemic transformation and survival in myelodysplastic syndrome. *Czechoslovak MDS Cooperative Group. Leuk. Res.*, 19, 1995, p. 303–308.
- NEUWIRTOVÁ, R. Erythropoetin v léčbě myelodysplastického syndromu. *Klin. Onkol.*, 11, 1998, s. 9–21.
- NEUWIRTOVÁ, R. Myelodysplastický syndrom. *Diagnóza*, 2, 1999, s. 11.
- NEUWIRTOVÁ, R. Myelodysplastický syndrom. Onkohematologické onemocnění vyššího věku. *Čas. Geriat. Rev.*, 2005, 3, č. 2, s. 21–28.
- NEUWIRTOVÁ, R., MOCÍKOVÁ, K., JELÍNEK, J., a kol. Smíšené myelodysplastické a myeloproliferativní syndromy. *Čas. Lék. čes.*, 136, 1997, s. 724–729.
- NEUWIRTOVÁ, R., MOCÍKOVÁ, K., MUSILOVÁ, J., et al. Mixed myelodysplastic and myeloproliferative syndrome. *Leuk. Res.*, 20, 1996, s. 717–726.
- ŠTERUSKÁ, M. Myelodysplastický syndrom. *Hemat. a Transfuz. dnes*, 6, 1996, s. 67–83.
- ZWIERZINA, H., SUCIU, S., LOEFFLERRAG, J. Léčba nemocných s myelodysplastickým syndrom s vysokým rizikem rozvoje akutní leukemie. *Postgrad. Onkol.*, 2006, 2, 1, s. 2–3.

2 Akutní myeloidní leukemie

2.1 Definice

Akutní myeloidní leukemie (AML) představuje různorodou skupinu maligních nemocí krvetvorby, pro něž je charakteristická proliferace a akumulace nezralých hematopoetických buněk v kostní dřeni a jejich následné vyplavování do periferní krve. Akutní myeloidní leukemie je definována jako klonální expanze nezralých buněk krvetvorby (myeloblastů), které tvoří > 20 % jaderných buněk v kostní dřeni.

Vysoký počet bílých krvinek v periferní krvi však není podmínkou, v některých případech je počet bílých krvinek normální, v jiných dokonce snížený, a přesto se jedná o akutní leukemii.

Akutní myeloidní leukemie tvoří 80 % všech akutních leukemií dospělých, akutní lymfatické leukemie tvoří zbylých 20 %.

Incidence v Evropě: 2–4/100 000. Incidence se zvyšuje ve vyšším věku, ve skupině nad 65 let je incidence 15–17/100 000 obyvatel.

2.2 Patofyziologie nemoci

Akutní myeloidní leukemie (AML) je nemoc, která vzniká maligní transformací kmenové hemopoetické buňky. Ta se diferencuje v myeloidní nebo myelomonocytární blasty, méně často blasty erytroidní či megakaryocytární blasty. Pro buňky akutní leukemie je typická zástava (ukončení) diferenciací na úrovni blastů. Proliferace blastů za fyziologických podmínek podléhá autoregulačním mechanismům. V případě akutní leukemie se jejich proliferace zcela vymyká fyziologické autoregulaci. Důsledkem je rychle se zvyšující počet leukemických blastů v kostní dřeni, který utlačuje fyziologickou krvetvorbu, a tedy rych-

lý pokles počtu všech normálních krvinek v periferní krvi. Etiologie AML není zcela objasněna.

Je známo, že radiační záření a dále kancerogenní chemikálie (a tedy i cytostatika) mohou indukovat vznik této nemoci. Za rizikové chemikálie je považován benzen, herbicidy, pesticidy, deriváty benzenu – tricyklické uhlovodíky.

Alkylační cytostatika zvyšují incidenci AML s latencí 4–8 let od podání. Blokátory topoizomerázy II (etoposid, teniposid) mají potenciál indukovat akutní myeloidní leukemii v kratším intervalu, 1–3 roky od jejich podání.

Zvýšené riziko vzniku AML je spojeno s některými hereditárními chorobami spojenými s vyšší fragilitou chromatinu (Bloomův syndrom, Fanconiho anémie, Kostmanův syndrom, Wiskottův-Aldrichův syndrom nebo ataxia teleangiectasia). Také Downův syndrom (trizomie 21), Klinefelterův syndrom (XXY) a Patauův syndrom (trizomie 13) jsou spojeny s vyšší incidencí této nemoci.

Ve vlastní patofyziologii vzniku akutní myeloidní leukemie mají zásadní význam genetické změny, především některé chromozomální přestavby. U řady nemocných jsou prokazatelné translokace, v jejichž důsledku vznikají v oblasti zlomů fúzní geny, jejichž součástí jsou často geny pro transkripční faktory. Důsledkem takto změněných transkripčních faktorů je deregulace vývoje kmenové krvetvorné buňky a vznik leukemie.

2.3 Příznaky, s nimiž pacienti přicházejí k lékaři, a odpovídající klinický nález

Klinické příznaky jsou způsobeny převážně nedostatkem funkčních krvinek v cirkulaci. Chceme zdů-

raznit, že stav nemocného se velmi rychle zhoršuje. Nezřídka pacient, který byl přijat ve velmi závažném zdravotním stavu, nám sdělí, že před 2–3 týdny měl pocit plného zdraví. Příznaky nemoci lze charakterizovat následovně:

- malátnost, únava a pocit vyčerpání, bledost sliznic, dlaní, nehtových lůžek i celé kůže (anémie); u mnoha starších nemocných se anemický syndrom manifestuje typickými ischemickými bolestmi na hrudi;
- zvýšená četnost infekcí, majících často velmi agresivní průběh; typické jsou záněty v oblasti horních cest dýchacích, stomatitidy a závažné angíny, nedostatečně reagující na antibiotika, neboť je defektní nespecifická imunita (granulocytopenie);
- někdy pozorujeme zvýšené teploty nebo horečky bez prokazatelné infekce;
- projevy hemoragické diatézy (trombocytopenie), krvácení z nosu, z dásní, metroragie, petechie, ekchymózy; metroragie může být velkým problémem v době nedostatku trombocytů;
- hyperplazie dásní (viz obr. 2.1 v barevné příloze), kožní infiltráty a příznaky z poškození CNS u leukemií vycházejících z monocytární řady (< 10 % všech akutních myeloidních leukemií);
- projevy leukostázy, asi 10 % pacientů s AML má v době stanovení diagnózy počet leukocytů nad $100 \cdot 10^9/l$, tyto pacienti jsou ve zvýšené míře ohroženi postižením CNS, leukostázou a následným *tumor lysis* syndromem po zahájení léčby; leukostáza se může projevit jako dušnost, bolest na hrudníku, bolesti hlavy, alterace mentálního stavu, parézy kraniálních nervů, priapismus; leukostá-

za a *tumor lysis* syndrom patří mezi onkologické akutní situace vyžadující intenzivní léčbu.

Vyjma výše uvedených znaků (závažná infekce, krvácivý stav, epistaxe, retinální hemoragie známky anémie, případně projevy leukostázy) nemusí být v objektivním nálezu žádná další patologie. Méně často bývá lymfadenopatie, organomegalie. Výjimečně může být zjevná hyperplazie gingiv (infiltrace dásní). Splenomegalie je typická pro chronickou, ne pro akutní leukemii. Splenomegalie však může být u akutní lymfatické leukemie a akutní myelomonocytární leukemie (dle FAB klasifikace u AML typu M2, a M4–5).

Diagnostický postup shrnuje schéma 2.1.

2.4 Stanovení diagnózy

Podezření vyplývající z výše uvedených informací od pacienta je možné potvrdit vyšetřením periferního krevního obrazu s mikroskopicky hodnoceným diferenciálním krevním rozpočtem, v medicínském hantýrce „diferenciálem“. Zdůrazňujeme mikroskopický diferenciální krevní obraz, protože diferenciální krevní obraz z automatu může blasty zařadit do kategorie monocytů.

Podezření na akutní leukemii se zvýší, pokud je snížený počet nejen erytrocytů, ale i dalších krvinek. Samotný počet leukocytů v periferní krvi není diagnostický. Obvykle bývá zvýšený, může být však i normální či dokonce snížený.

Leukocytóza přesahující $100 \cdot 10^9/l$ je u akutních leukemií výjimečná (asi 10 %), častější bývá u chronických leukemií.

Pro diagnózu akutní leukemie svědčí přítomnost blastů v diferenciálním krevním obraze dosahující >5 % celkového počtu jaderných buněk. Dále jsou přítomny nečetné vyzrálé (fyziologické) granulocyty. U akutní leukemie nejsou přítomna vývojová stadia granulocytů myelocyty a metamyelocyty (= *hiatus leucaemicus*), jejich přítomnost je typická pro chronickou myeloidní leukemii.

Pokud je suspektní anamnéza a diagnóza akutní leukemie není zřejmá z periferního krevního obrazu, definitivní diagnózu nemoci i její prognózu zjistíme cytologickým vyšetřením kostní dřeně (>20 % blastů v kostní dřeni).

Sternální punkce se běžně provádí na všech interních odděleních a hematologických ambulancích. Pokud je diagnóza nejasná, je jistě vhodné provedení sternální punkce na této úrovni. Naopak, pokud

Náhlé zhoršení stavu s projevy nedostatku:

- **erytrocytů** – slabost, dušnost, únavnost, nevykonnost, manifestace ischemické nemoci srdeční,
- **trombocytů** – krvácení, hematomy, petechie, epistaxe, metroragie, intenzivnější krvácení po poranění,
- **insuficience imunitní obrany** – těžká angína, stomatitida, pneumonie či jiná infekce.

Krevní obraz:

erytrocyty ↓ trombocyty ↓ leukocyty ↑ ↓

Kostní dřeň: > 20 % blastů

Schéma 2.1 Kdy může jít o akutní leukemii?

je diagnóza vysoce pravděpodobná již na základně vyšetření periferního krevního obrazu, je asi vhodnější sternální punkci provést až na specializovaném pracovišti, kde pacient bude i léčen, neboť aspirovaná kostní dřeň se použije nejen na klasické cytologické vyšetření, ale také na další vyšetření vedoucí k upřesnění diagnózy a prognózy (cytogenetické, molekulárně biologické, flow-cytometrické vyšetření aspirátu kostní dřeně).

2.4.1 Cytologické hodnocení myelogramu (aspirátu kostní dřeně)

Tento způsob hodnocení kostní dřeně byl základem starších klasifikací, které byly založeny na cytochemickém barvení. Svůj základní význam pro stanovení diagnózy si tento postup zachoval, je však doplňován dalšími metodami. Pro splnění diagnózy by mělo být v kostní dřeni nad 20 % blastů.

Dříve vycházela další klasifikace AML z cytochemických barvení, pozitivní průkaz myeloperoxidázy a pozitivita barvení na lipidy (se súdanskou černí) odpovídal akutní myeloidní leukemii. Pokud byl průkaz myeloperoxidázy negativní a průkaz nespecifické esterázy pozitivní, jednalo se o akutní monocytární leukemii.

V současné době umožňuje podrobnější zařazení blastů do dalších typů AML flow-cytometrická analýza exprese CD antigenů na leukemických blastech, které exprimují myeloidní, monocytární nebo erytroidní či megakaryoidní znaky.

2.4.2 Histologické vyšetření kostní dřeně

Histologické vyšetření kostní dřeně získané trepanobiopsií je důležité v případech, kdy zmnožené vazivo v kostní dřeni neumožní aspirovat kostní dřeň v reprezentativním množství pro stanovení diagnózy.

2.4.3 Klasifikace akutních myeloidních leukemií

Akutní myeloidní leukemie se dle starší FAB klasifikace, založené na morfologii, dělily do 7 typů, které jsou shrnuty ve dvou tabulkách – 2.1 a 2.2.

WHO klasifikace používaná od roku 2001 rozlišuje mnohem více jednotek. WHO klasifikace akutních myeloidních leukemií vychází z klasických cytochemických a imunofenotypických znaků a je doplněna o znaky cytogenetické a molekulárně biologické, detekce prognosticky a diagnosticky významných fúzních genů nebo mutací – *RUNX1/MTG8*, *AML1/ETO*, *CBFβ/MYH11*, *PML/RARα*, *FLT3-ITD*, fúzní geny s *MLL*. Souvislost výskytu některých fúzních genů, cytogenetických změn a FAB klasifikace uvádí tabulka 2.3.

Z hlediska léčebného postupu je důležité vyčlenit promyelocytární leukemii (AML M3), která je léčena zásadně odlišně od ostatních typů. Rozlišení ostatních typů již nemá tak zásadní terapeutickou konsekvenci.

Pro AML M4 a M5 je charakteristická častá infiltrace orgánů (jater, sleziny, kůže a CNS) blasty monocytárního původu. Charakteristiku akutních mye-

Tab. 2.1 Původní FAB subklasifikace akutních leukemií dle cytochemických znaků (BENNETT, 1985)

FAB klasifikace	Panoptické barvení		Cytochemie		
	Granula	Auerovy tyčky	PAS	POX	NES
M1, M2	+	+	-	+	+
M3	++	++	-	++	+
M4	+	(+)	-	+	++
M5	-	-	-	-	++
M6	(+)	-	-	(+)	-
L1, L3	-	-	+	-	-
L2	-	-	-	-	-

(M1–M6 – formy akutní myeloidní leukemie, L1, L2, L3 – formy akutní lymfatické leukemie, PAS – reakce s jodovaným kyselým Schiffovým roztokem (periodic- acid Schiff reaction), POX – myeloperoxidáza, NES – nespecifická esteráza)

loidních leukemií dle starší klasifikace FAB, která je však pro orientaci jednodušší, uvádí tabulka 2.4, novou klasifikaci WHO pak tabulka 2.5.

2.4.4 Diferenciální diagnostika

Následující stavy mohou mít podobné či shodné klinické příznaky:

- akutní lymfatická (lymfoblastická) leukemie,
- myelodysplastický syndrom (MDS), u MDS je počet blastů v kostní dřeni $\leq 20\%$,
- aplastická anémie,
- paroxysmální noční hemoglobinurie,
- infiltrace kostní dřene buňkami karcinomů, které způsobí leukemoidní reakci v periferní krvi,
- lékově podmíněné poškození kostní dřene,
- infekční mononukleóza.

Tab. 2.2 Morfologická klasifikace akutních myeloidních leukemií dle FAB klasifikace a jejich asociace se specifickými chromozomálními a dalšími znaky (BENNETT, 1985; VON SCHILLING, 1996)

FAB subtyp	Morfologie	Cytogenetika	Další znaky
M0	Nediferencované blasty	t(3; 21)(q26; q22)	Myeloidní imunofenotyp
M1	Nediferencované myeloblasty		
M2	Diferencované myeloblasty	t(8; 21)(q22; q22)	Auerovy tyčky
M3	Hypergranulární promyelocyty	t(15; 17)(q22; q11–12)	Auerovy tyčky
M3 variant.	Mikrogranulární promyelocyty	t(5; 17)(q22; q11–12)	Abnormální eozinofilie
M4	Myelomonocytární		
M4 eozin.	Myelomonocytární s eozinofilii	t/ inv. (16)(p13; q22)	
M5a	Monoblasty		
M5b	Promonocytární-monocytární	t(9; 11)(p21–22; q23) a jiné translokace (11;q23)	
M6	Erytroblasty		Expres glykoforinu A
M7	Megakaryoblasty		Destičkový a megakaryotární imunofenotyp

Tab. 2.3 Nejčastější chromozomální aberace u akutní myeloidní leukemie (DEMPKE, W. Lehrbuch Hämato-Onkologie. Huber Verlag, 2006.)

Aberace	Fúzní gen	FAB subtyp	Incidence (%)
t(8;21)(q22;q22)	AML-1-ETO	M1/M2	8–12
inv(16)(p13;q22)	CBFbeta-MYH11	M4Eo	8–12
t(15;17)(q22;q12)	PML-RARA	M3/M3v	4–6
t(9;11)(p22;q23)	AF9-MLL	M5a	1–3
t(6;9)(q21;q26)	DEK-CAN	M1/M2	Výjimečně
inv(3)(q21;q26)			
+8	-	-	5–10
+11	-	M1/M2	1
Komplexní aberantní karyotyp	Různé	Různé	10–20

Tab. 2.4 Charakteristika akutních myeloidních leukemií dle FAB klasifikace (DEMPKE, W. Lehrbuch Häma-to-Onkologie. Huber Verlag, 2006.)

Typ akutní leukemie	FAB subtyp	Četnost	Speciální příznaky	Charakteristické nálezy
Akutní myeloidní leukemie s minimální diferenciací	AML M0	< 5 %		Blasty (obvykle > 30 %) nedávají cytochemickou reakci na myeloperoxidázu, lze ji však v nich prokázat protilátkou proti myeloperoxidáze, nejsou Auerovy tyčky, je pozitivita CD34 v koexpresi s CD13 nebo méně CD33
AML myeloblastová bez vyzrávání	AML M1	15 %	Spolu s M2 nejčastější typ v dospělosti	Obvykle +8, -7, -5, pozitivita CD34+, HLA-DR+ CD13+ CD33+ výjimečně CD11+ a CD15+ blasty > 90 %
AML myeloblastová s vyzráváním	AML M2	30 %	Pacienti s t(8;21) mají často splenomegalii a CR u 60 %, inv(3) je asociovaná s trombocytózou, t(6;9) s bazofilní diferenciací	t(8;21) u 20 %, inv(3), t(6;9), počet blastů 20–89 %, Auerovy tyčky > 70 % případů, ve 30 % eozinofilie
	AML M3 AML M3v	5 %	Závažná koagulopatie M3v promyelocyty nemají výrazná granula = mikrogranulární forma	t(15;17), výjimečně t(11;17) a (5;17) HLA-DR neg., počet blastů > 20 %, Auerovy tyčky u > 50 %, silná pozitivita CD33
	AML M4 AML M4 Eo	Celkem 20 %, AML M4 Eo 3%	Častá extramedulární manifestace	Myeloidní a monocytární komponenta, M4Eo eozinofilie > 5 % při inv(16), abnormální granulace eozinofilů.
Monoblastová leukemie	AML M5 a AML M5b	30 %	Hyperplazie dásní, kožní infiltráty, postižení CNS, koagulopatie (DIC), chlorózy	Výrazná pozitivita nespecifické esterázy, aberace obvykle t(9;11) a t(8;16), markantní erytrofagocytóza, M5a monoblasty > 80 % mononukleárních buněk, M5b monoblasty < 80 % všech mononukleárních buněk
Erytroblastová leukemie	AML M6	< 5 %	Častěji sekundární leukemie z MDS, často delší prodromální fáze	Erytroblasty > 50 % jaderných buněk v kostní dřeni, pozitivita glycoforinu A a CD71 (transferinový receptor) erytroblasty dávají poz. PAS reakci, není to ale patognomická vlastnost M6
	AML M7	< 1 %	Není vysoký počet blastů, nepříznivá prognóza, vysoké LD obvykle punktio sicca při fibróze kostní dřene, časté u Downova syndromu	Blasty obvykle nad 20–30 %, průkaz faktoru VIII, CD41 CD61, a trombocytární peroxidázy, vyzrálé formy dávají také pozitivitu PAS reakce
Kritéria minimální myeloidní diferenciace: POX průkaz s pomocí monoklonální protilátky a pozitivita CD13 a CD33. Důležité pro odlišení M0 a M1!				

Tab. 2.5 Klasifikace akutních myeloidních leukemií dle WHO (Jaffe, 2001)

1. Akutní myeloidní leukemie s přítomnými genetickými abnormalitami
• Akutní myeloidní leukemie s t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO) • Akutní myeloidní leukemie s abnormálními eozinofily kostní dřeně inv.(16)(p13q22) nebo t(16;16)(p13;q22) (CBFβ/MYH11) • Akutní promyelocytární leukemie s t(15;17)(q22;q12) (PML/RARα) a varianty • Akutní myeloidní leukemie s 11q23 (MLL) abnormalitami
2. Akutní myeloidní leukemie s dysplazií více buněčných linií
• Následující myelodysplastický syndrom, nebo myelodysplastický/myeloproliferativní syndrom • Bez předchozího myelodysplastického syndromu
3. Akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom související s předchozí léčbou
• Související s léčbou alkylačními cytostatiky • Související s léčbou inhibitory topoizomerázy II (některé mohou být lymfoidní) • Jiné typy
4. Akutní leukemie jinak nekategorizované
• Akutní myeloidní leukemie minimálně diferencovaná • Akutní myeloidní leukemie bez maturace • Akutní myeloidní leukemie s maturací • Akutní myelomonocytární leukemie • Akutní monoblastická a monocytická leukemie • Akutní erytroidní leukemie • Akutní megakaryocytární leukemie • Akutní bazofilní leukemie • Akutní panmyelosis s myelofibrózou • Myeloidní sarkom
5. Akutní leukemie nejasných linií (acute leukaemia of ambiguous lineage)
• Nediferencovaná akutní leukemie • Bilineální akutní leukemie • Bifenotypická akutní leukemie

2.5 Obecná léčebná strategie

2.5.1 Použití prognostických faktorů při rozvaze o typu léčby

Jakmile je stanovena diagnóza, je nutno rozhodnout o způsobu léčby, zda léčba s kurativním cílem či jen s paliativním záměrem. Při zahájení léčby je také nutno stanovit, zda je léčbu nutno začít okamžitě v den stanovení diagnózy, nebo zda je možno zahájení léčby odložit o několik dní nutných k došetření prognostických znaků, celkového zdravotního stavu pacienta a případně nutných k tomu, aby si pacient v soukromém životě zařídil vše nezbytné.

Neodkladné zahájení léčby je nutné v případech

akutní promyelocytární leukemie s vyšším počtem leukocytů $> 50 \cdot 10^9/l$, nebo s rozvinutou diseminovanou intravaskulární koagulací. U těchto nemocných je velmi vysoké riziko akutního úmrtí na krvácení do CNS.

Neodkladné zahájení léčby je nutné dále ve všech případech, kdy jsou poškozeny orgány hyperleukocytárním syndromem nebo infiltrací, což je možné při počtech blastů $> 100 \cdot 10^9/l$, nebo při typu AML M4 a AML M5 dle FAB klasifikace.

U hyperleukocytárních leukemií je indikována akutní leukaferéza před vlastním zahájením chemoterapie.

V ostatních případech lze vyčkat došetření prognostických znaků nemoci a vybrat z následujících základních možností:

- standardní chemoterapie obsahující indukční a konsolidační fázi léčby,
- standardní chemoterapie s cílem provedení alogenní transplantace po indukční a konsolidační fázi léčby,
- paliativní chemoterapie,
- pouze symptomatická léčba,
- experimentální léčba novými léky.

2.5.2 Kurativní léčba akutních myeloidních leukemií

Kurativní léčba akutních myeloidních leukemií má dvě fáze.

1. Indukční fáze. Jejím cílem je navodit (indukovat) kompletní remisi nemoci, to znamená zmenšit leukemickou populaci až pod hranici morfologic-

kého stanovení a dosáhnout regenerace fyziologické krvetvorby a normalizace krevního obrazu.

2. Postremisní fáze. Jejím cílem je zničení zbytkové nemoci a snaha o vyléčení. Do této postremisní léčby lze zařadit několik odlišných postupů. Obecně je lze nazvat „konsolidační léčba“, což je intenzivní chemoterapie, případně vysokodávkovaná chemoterapie s alogenní transplantací kostní dřeně nebo kmenových krvetvorných buněk získaných z periferní krve.

Cytostatika (obvykle cytosinarabinosid a antracykliny) jsou podávána v rámci této indukční fáze po dobu 3–7 dnů. Po nich následuje fáze dřeňové aplazie s hlubokou pancytopenií (počet leukocytů $<1.10^9/l$ a trombocytů $<20.10^9/l$), která trvá 2–3 týdny. Tato doba je pro pacienta kritická, během ní může zemřít na infekční nebo krvácivé komplikace.

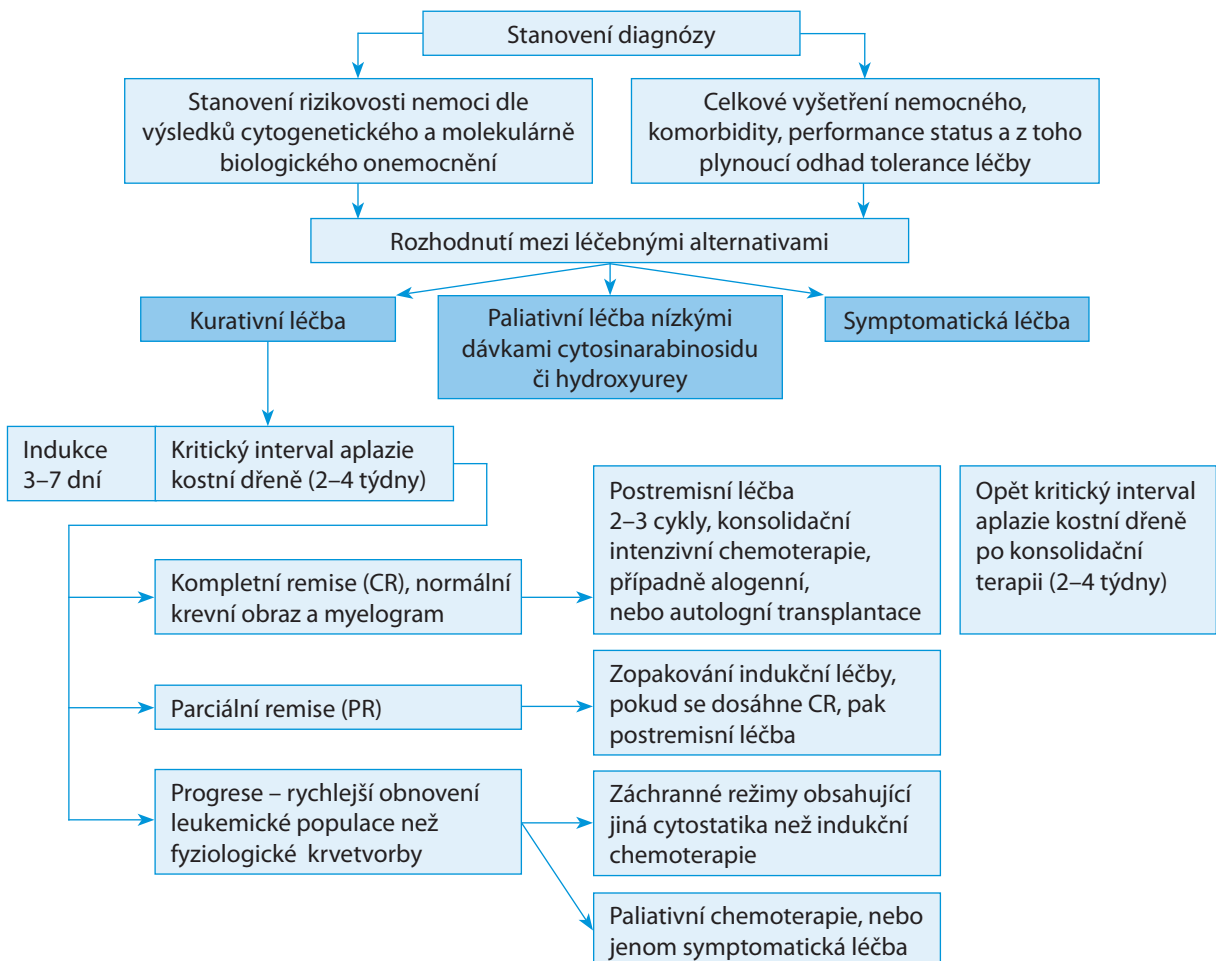


Schéma 2.2 Zjednodušený léčebný postup u akutních myeloidních leukemií

Po fázi aplazie se očekává regenerace fyziologické krvetvorby, která ovšem nebývá pravidlem. V termínu předpokládané obnovy krvetvorby po indukční léčbě se opět vyšetřuje kostní dřeň s cílem zjistit, zda došlo k obnovení fyziologické krvetvorby (remise) nebo leukemické proliferace (parciální remise nebo recidiva nemoci).

U pacientů mladších 60 let se podávají 1–2 cykly indukční chemoterapie a pokud se dosáhne remise, následuje postremisní léčba. Léčbu zobrazuje schéma 2.2.

Pacienti ve věku nad 60 let tolerují agresivní chemoterapii hůře. Obecně lze konstatovat, že se zvyšujícím věkem se doporučuje snižovat agresivitu chemoterapie.

2.5.3 Vysokodávkovaná chemoterapie s alogenní transplantací

Vysokodávkovaná chemoterapie s alogenní transplantací připadá v úvahu v kompletní remisi anebo v parciální remisi po indukční chemoterapii, zvláště u pacientů s nepříznivým cytogenetickým nálezem, a dále pokud předcházela myelodysplastický syndrom nebo blíže nediagnostikovaná porucha krvetvorby.

Alogenní transplantace krvetvorné tkáně (kostní dřeň nebo kmenových buněk krvetvorby získaných z periferní krve) má četná rizika. Přesto použití alogenní transplantace u pacientů s akutní myeloidní leukemií jednoznačně prodlužuje jejich dlouhodobé přežití.

2.5.4 Léčba biologicky starších pacientů

Léčba AML ve vyšším věku, u pacientů starších 65 let, má velmi neuspokojivé výsledky. Neúspěch léčby těchto nemocných má dvě příčiny. Příčinou ze strany vlastního onemocnění jsou specifické vlastnosti leukemických buněk starších nemocných. Tyto buňky vykazují větší rezistenci k používaným léčivům a odpovídá tomu i nepříznivý cytogenetický nálezh.

Příčinou ze strany nemocných je pak snížená hematopoetická rezerva kostní dřeň (výraznější a delší dřeňový útlum po stejném typu léčby než u mladších) a komorbidita.

Autoři z MD Anderson Cancer Center udávají, že u pacientů starších 60 let se indukční léčbou podaří dosáhnout remise jen u 45 % nemocných, tato remise má však kratší trvání a dlouhodobé bezpříznakové přežití se podaří dosáhnout jenom u 20 % pacientů,

kterí dosáhli remise, tedy u méně než 10 % všech léčených. Mortalita související s léčbou dosahuje přitom 30–50 %.

Pokud věk pacientů přesáhl 75 let, byl přítomen nepříznivý karyotyp, zhoršený celkový stav (performance status) a došlo k dysfunkci alespoň jednoho orgánu, mortalita související s léčbou v prvních 8 týdnech léčby ve výše uvedeném špičkovém centru přesahovala 50 % a roční přežití takto léčených nemocných bylo pod 10 %. Pokud nebyl přítomen u nemocných starších 60 let ani jeden z uvedených faktorů, tak počet CR dosahoval 60 %, 8týdenní mortalita 10 % a roční přežití přesáhlo 50 %.

Tato čísla zde uvádíme proto, abychom doložili, že u nemocných starších 60 let je nutné velmi pečlivě analyzovat veškeré prognostické údaje charakterizující pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi (vlastnosti maligního klonu) a pravděpodobnost úmrtí nemocného na nežádoucí účinky léčby (komorbidita a celkový stav nemocného). Při nepříznivé prognóze se doporučuje upřednostnit léčbu paliativní (nízké dávky cytosinarabiosidu, či hydroxyureu). To znamená kvalitně diagnostikovat onemocnění, stanovit prognostické znaky leukemie, stanovit další případná onemocnění a na základě těchto informací doporučit další léčebný postup, standardní kurativní schéma, redukované schéma s kurativním záměrem nebo pouze paliativní a symptomatickou léčbu.

2.5.5 Podpůrná léčba

Pacienti s akutní leukemií mají extrémně narušenou specifickou i nespecifickou imunitní obranu, a proto zvláště po dobu neutropenií jsou extrémně náchylní k infekčním komplikacím. Při vzestupu teploty je u nich nutno postupovat dle doporučení pro řešení febrilní neutropenie nejvíce rizikové skupiny. Je nutno intenzivně pátrat pro mykotické infekci a při neúspěchu kombinované antibakteriální léčby dle publikovaných doporučení pro tuto vysoce rizikovou skupinu použít také empirickou léčbu antimykotiky.

Léčba infekčních komplikací je velmi náročná, pacienti se velmi lehce při infekci dostávají do sepsu a septického šoku.

Důležitá je také hormonální eliminace menstruační, která v době trombocytopenie může být ohrožující.

Do podpůrné léčby dále patří náhrada deficitu trombocytů a erytrocytů transfuzemi.

U pacientů alogenně transplantovaných se doporučuje krevní produkty před aplikací ozářit (preven-

ce *graft versus host disease* způsobené lymfocyty obsaženými v transfuzi).

Deleukotizované krevní přípravky jsou doporučovány v případě CMV negativního dárce i příjemce. Snížení počtu granulocytů v transfuzi snižuje pravděpodobnost přenosu CMV infekce.

Deleukotizované transfuzní přípravky jsou dále podávány těm nemocným, kteří měli potransfuzní alergickou reakci a mají antileukocytární protilátky.

Pro CMV negativní pacienty kandidující na alogenní transplantaci se mají vybírat CMV negativní krevní produkty.

2.6 Prognóza

Prognóza je dána rizikovými faktory. U některých cytogenetických podskupin je prognóza velmi příznivá a vyléčení je možné i standardní chemoterapií bez alogenní transplantace, zatímco u jiných podskupin má nemoc velmi agresivní charakter rezistentní na chemoterapii. Vyjádřit se o prognóze celé skupiny nemocných s akutní myeloidní leukemií je velmi zavádějící, je možné však uvést, že v podskupině nemocných do 55–60 let dosahuje standardní léčba 60–80 % kompletních remisí a celkové 3–5leté přežití se pohybuje kolem 30 %. U pacientů starších 55–60 let je nižší počet kompletních remisí 40–55 % a 3–5leté přežití dosáhne jenom 10–15 %. Při použití

alogenní transplantace kostní dřeně je počet pacientů přežívajících 3 roky vyšší než 50 %. Podrobněji lze prognózu odhadnout dle cytogenetických nálezů, jak ukazuje tabulka 2.6.

U promyelocytární leukemie, definované t(15; 17) se vznikem fúzního genu PML/RAR alfa, která byla původně nejhorším prognostickým typem akutní leukemie, umožňuje cytostatická léčba v kombinaci s retinoidem (ATRA) – dosáhnout kompletní remise v > 90 % případů, čímž se výrazně zvýšil počet pacientů přežívajících tři roky.

Standardní chemoterapeutická léčba u pacientů s příznivými prognostickými znaky, tedy s inverzí chromozomu 16 nebo s translokací mezi chromozomy 8 a 21 t(8;21), má vysokou pravděpodobnost dosáhnout vyléčení.

Menší naději na vyléčení s pomocí standardní chemoterapie mají pacienti s karyotypem odpovídajícím intermediárnímu riziku, pokud není přítomna mutace genu FLT3 nebo MDR1 pozitivita a pokud nepředcházela dlouhodobá porucha krvetvorby, která mohla být nepoznaným MDS. U těchto nemocných je pravděpodobnost vyléčení 30 %.

Malou naději na vyléčení mají nemocní s nepříznivým cytogenetickým nálezem, monozomií chromozomu 5 a/nebo 7 (-5,-7) nebo s delecí dlouhého raménka těchto chromozomů 5q-, 7q- nebo s abnormalitami postihujícími nejméně 3 chromozomy (komplexní karyotyp).

Tab. 2.6 Cytogenetické rizikové skupiny u akutní myeloidní leukemie (JABBOUR, Mayo Clin Proc., 2006, 81, 2, p. 247–260.)

Karyotyp	Frekvence výskytu (%)	Počet kompletních remisí (%)	Bezpríznakové přežití (%)
Příznivý			
t(8;21)	5–10	90	60–70
inv(16)	5–10	90	60–70
t(15;17)	5–10	80–90	70
Intermediární			
-Y, normální karyotyp	40–50	70–80	30–40
Nepříznivý			
-5/-7	20–30	50	5–10
+8	10	60	10–20
11q23, 20q-, komplexní karyotyp	10–20	60	10

Tyto prognosticky nepříznivé cytogenetické nálezy jsou detekovány u 30–40 % všech nemocných, častější jsou ve skupině pacientů starších 50–60 let. V těchto případech často předcházejí dlouhodobější odchylky v krevním obraze.

Nepříznivou prognózu mají také nemocní s intermediárním cytogenetickým nálezem, u nichž dlouhodobě předcházela abnormalita krevního obrazu (nižší počty krvinek některé řady) a dále nemocní s mutací genu FLT3 nebo pozitivitou MDR1.

Ze strany pacienta se za nepříznivé prognostické

faktory považuje závažná komorbidita, vyšší věk anebo špatná celková zdatnost dle klasifikace ECOG 3–4.

Vliv věku a celkové fyzické zdatnosti na výsledky léčby demonstrujeme výsledky ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) v tabulce 2.7.

Kandidáti pro standardní léčbu jsou pacienti s příznivými prognostickými znaky, inverzí chromozomu 16 nebo s translokací mezi chromozomy 8 a 21 – t(8;21), kteří mají vysokou pravděpodobnost vyléčení.

Tab. 2.7 Závislosti výsledků léčby na věku a celkovém klinickém stavu (JABBOUR, Mayo Clin Proc., 2006, 81, 2, p. 247–260.)

Věk	Performance status dle ECOG	Počet pacientů	Kompletní remise (%)	Úmrtí (%)	2leté přežití (%)
< 50	0–2	587	74	9	46
< 50	3–4	43	47	44	23
> 50	0–2	1483	52	20	23
> 50	3–4	131	29	64	7

3 Akutní promyelocytární leukemie AML M3

3.1 Definice

Akutní promyelocytární leukemie (APL) představuje v našich podmínkách asi 5 % akutních myeloidních leukemií, v jižní Evropě a Latinské Americe asi 15 %. Zvláštní postavení APL vyplývá z její etiologie, klinického obrazu, způsobu léčby a její úspěšnosti. Patognomická je u APL chromozomální translokace t(15q22;17q21), kterou zjišťujeme u téměř 100 % pacientů, raritně se však mohou vyskytnout i jiné partnerské geny RAR α : PLZF (11q23), NuMA (11q13), NPM (5q35) a STAT5b (17q21). V důsledku vzniku fúzního genu se tvoří protein PML/RAR α , což u APL, jak již název napovídá, vede k charakteristické blokádě diferenciaci granulocytární řady na úrovni promyelocytu. Za fyziologických podmínek je retinoidový receptor RAR α součástí komplexu navázaného na úseky DNA zvané RARE (*retinoid acid response elements*), které se nacházejí v oblasti promotorů řady genů nezbytných pro diferenciaci do granulocytů. Navázání retinoidů mění konfirmaci RAR α a z komplexu se uvolní korepresorické molekuly, což dále vede k acetylaci chromatinu a tedy transkripci daných genů. U APL však RARE obsazuje fúzní protein PML/RAR α , který při fyziologických hladinách retinoidů svoji konfirmaci nemění a korepresorické molekuly neuvolní. DNA genů tak není dostupná pro transkripční mechanismy, dochází k bloku diferenciaci a vyžívání granulocytů končí na úrovni promyelocytu. PML/RAR α ovlivňuje dále funkci nukleárních tělísek a další procesy, podrobnější rozbor však přesahuje zamýšlený rozsah publikace.

Druhým významným znakem APL a hlavní příčinou časně mortality je těžká koagulopatie, ke které vede především masivní exprese annexinu II, ko-faktoru tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA), na povrchu maligních promyelocytů, což vede k ne-

kontrolovatelné produkci plazminu. Výsledkem je závažná fibrinolýza, která se navíc kombinuje s konzumpční koagulopatií typu DIK. Vedle hypofibrinogenemie tak nacházíme trombocytopenii, prodloužení protrombinového a trombinového času, zvýšení fibrin/fibrinogen degradačních produktů. S koncentrací leukocytů se koagulopatie prohlubuje díky akceleraci konzumpce, zvyšující se produkci plazminu a uvolňování elastázy inaktivující α 2-plazmin inhibitor.

Klinický obraz odpovídá jiným AML, tedy většinou několik dnů až týdnů trvající únavnost, nezřídka provázená infekcí v dutině ústní či ORL oblasti. Krvácivé projevy většinou vedou k vyhledání lékaře a bývají často neobvyklého charakteru (do sklivce, do svalů apod.) či rozsahu, což by mělo být pro jakéhokoli lékaře vždy alarmující známkou možného hematologického onemocnění. Kromě koagulopatie nacházíme obvykle leukopenii, leukocytóza bývá přítomná jen u čtvrtiny pacientů. Koncentrace trombocytů je obvykle 20–50.10⁹/l, typická bývá anémie, u žen často i pod 70 g/l hemoglobinu z důvodu metroragií při koagulopatii. V periferní krvi nacházíme atypické promyelocyty, případně i blasty, zralejší elementy chybí. V myelogramu tvoří populace blastů a atypických promyelocytů více než 30 % jader-ných buněk, typická je přítomnost Auerových tyčí, často i ve svazcích (*faggot cells*). Cenné je vyšetření průtokovou cytometrií, protože pro APL je vysoce specifický fenotyp CD9+11b–13+15–33+34–HLA DR–. Diagnózu APL potvrdí stanovení fúzního genu PML/RAR α v krvi či kostní dřeni pomocí PCR.

3.2 Léčba

Podezření na APL patří mezi „*oncological emergency*“ a musí vést k okamžité diagnostice, zahá-