

Chronická myeloidní leukemie (CML)

Autor: Zuzana Čermáková, **Školitel:** prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.

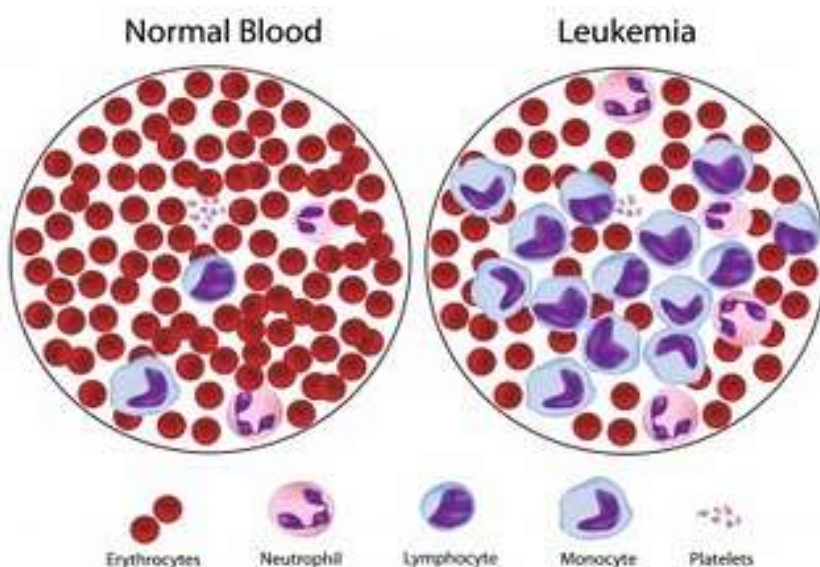
Leukemie je nádorové onemocnění krvetvorby, které *postihuje bílou krevní řadu*. Vyznačuje se proliferací klonu nezralých bílých krvinek, které neplní svou funkci. Patologické krvinky pak zjistíme v krvi, krevní dření či jiných orgánech pacienta (např. slezina, kosti). V dnešní době popisujeme 4 hlavní druhy leukemie: akutní myeloidní leukemii, chronickou myeloidní leukemii, akutní lymfoblastickou leukemii a chronickou lymfatickou leukemii.

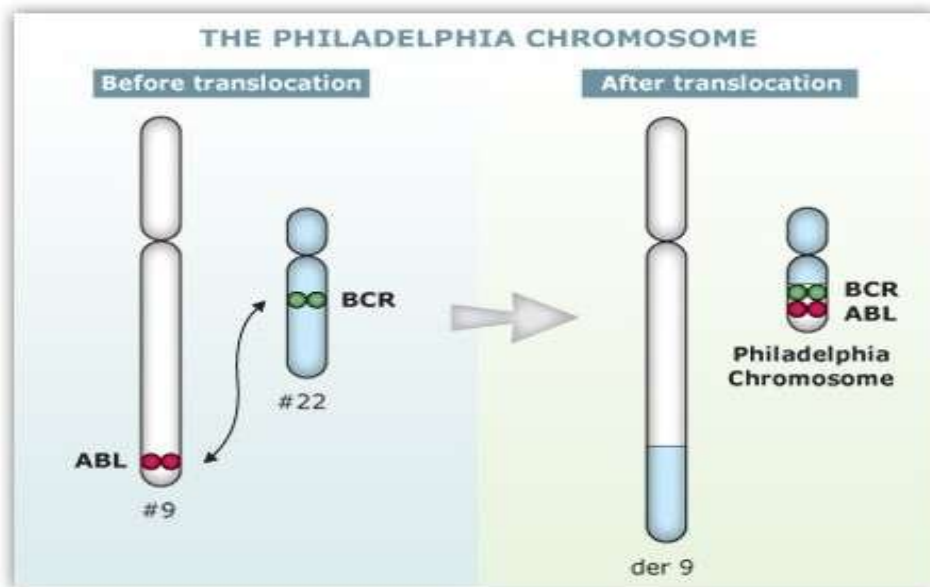
Patogeneze

Podstatou chronické myeloidní leukemie (CML) je nekontrolovatelné zmnožení jednoho typu bílých krevních buněk - *granulocytů*. CML je prvním lidským nádorovým onemocněním, jehož vznik byl popsán v souvislosti se specifickou chromozomovou změnou. Hlavním znakem leukemických buněk je přítomnost tzv. *chromozom Philadelphie (Ph)*, který vzniká translokací mezi chromozomy 9 a 22.

Typickým molekulárním markerem CML je fúzní gen BCR-ABL. Aktivita tohoto genu ukazuje na aktivitu leukemického klonu. Měřením hladiny BCR-ABL je možno dobře sledovat stav onemocnění a odpověď na používanou léčbu. Pokles hladiny BCR-ABL, její nízká hladina nebo negativita ukazuje na dobrou odpověď na léčbu. Naproti tomu vysoká hladina BCR-ABL nebo její nárůst ukazuje na nedostatečnou citlivost k léčbě, případně progresi onemocnění.

Obrázek 1.: Patologické zmnožení buněk u CML





CML probíhá obvykle ve 3 fázích:

Chronická fáze:

- v tomto stádiu je diagnostikována většina pacientů
- stádium trvá měsíce až roky
- je to pomalu postupující fáze
- příznaky jsou mírné a nespecifické (únava, snížený apetit, hubnutí, zvýšená teplota)
- pacient je většinou schopen běžných aktivit bez omezení
- léčbou můžeme poměrně lehce snížit počet patologických krevních buněk

Akcelerovaná fáze:

- počet leukocytů je vyšší a rychleji narůstá
- přes pokračující léčbu trvá 3-6 měsíců
- přestává reagovat na běžnou léčbu, je nutno změnit léky
- objevují se nové příznaky: zvětšená slezina, noční poty, výrazný úbytek na váze, bolesti kostí (např. hrudní)
- pacient není schopen vykonávat běžné fyzické aktivity
- asi u 5 % pacientů je nemoc zachycena až v tomto stádiu a po podání adekvátní léčby se může dostat zpět do fáze chronické
- u většiny pacientů je po zvládnutí akcelerované fáze nezbytné provést transplantaci kostní dřeně

Blastický zvrát:

- nemoc přestává reagovat na léčbu

- v kostní dřeni převládá tvorba nejméně zralých buněk (blastů), které jsou dále vyplavovány do krevního oběhu
- přidávají se komplikace jako infekce, krvácení a intenzivní bolesti kostí
- terapii volíme na základě klinického stavu, ale možnosti jsou značně omezené – u mladších pacientů v dobrém klinickém stavu je možné kombinací chemoterapie a cílené léčby dosáhnout na krátkou dobu opět chronickou fázi, v níž je nezbytné provést transplantaci kostní dřeně

U všech onkologických onemocnění se užívají pojmy *remise* a *relaps*. Remise znamená, že v krvi ani kostní dřeni pacienta nejsou při opakovaných kontrolách nalezeny leukemické buňky. U CML rozlišujeme tyto stavy: *hematologickou remisi* (normalizace krevního obrazu, jsou přítomny pouze zralé formy bílých krvinek, tj. ty, které očekáváme u zdravého člověka), *cytogenetickou remisi* (vymizení nebo úbytek krevních buněk s patologickým Ph chromozomem v kostní dřeni pacienta), *molekulární remisi* (k jejímu potvrzení se musí použít nejcitlivější metody molekulární genetiky). Relaps je návrat nemoci po období remise - v těle pacienta (krev, kostní dřeň, mízní uzliny aj.) se znovu objeví leukemické buňky.

Prognóza

Prognóza pacientů s CML diagnostikovanou v chronické fázi se výrazně zlepšila se zavedením tyrozinkinázových inhibitorů (u nás dostupné imatinib, dasatinib a nilotinib). Dříve se střední doba přežití pohybovala kolem 3-5 let, zatím co dnes pacienti *přežívají i více než 25 let* po stanovení diagnózy CML. Přežití pacientů po dosažení remise, s dosaženou kompletní cytogenetickou odpovědí (úplné vymizení buněk s Ph chromozomem) a velkou molekulární odpovědí (pokles hladiny BCR/ABL 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 vycházíme jednak ze vstupních vyšetření a jednak z dosažených odpovědí v průběhu prvních měsíců léčby. Speciální kategorií je pak odhad prognózy pro pacienty, kteří podstupují transplantaci krvetvorných buněk.

Prognózu pacientů v době stanovení diagnózy zásadně ovlivňuje fáze onemocnění. Pacienti diagnostikovaní v blastické krizi měli dříve střední dobu přežití několik málo měsíců, tyrozinkinázové inhibitory šanci na delší přežití výrazně zvýšily. Význam pro prognózu ve smyslu kratšího přežití může mít výskyt přídatných cytogenetických abnormalit v Ph-positivních buňkách, tedy dalších patologických změn kromě vlastního Ph chromozomu.

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, Hasfordovo a EUTOS rizikové skóre*. Na základě vypočtené hodnoty lze pacienty rozdělit do skupin dle míry rizika. Pacienti s nízkým rizikem ve velkém procentu dobře reagují na léčbu a mají vysokou pravděpodobnost přežití. U pacientů s vysokým rizikem nemusí být odpověď na léčbu optimální, nebo v některých případech může dokonce dojít k jejímu selhání. Přežití pacientů ve skupině s vyšším rizikem je proto vůči pacientům s rizikem nízkým horší.

Tabulka 1.: Výpočet rizikových skóre d Sokala, Hasforda, EUTOS

	Sokalovo skóre	Hasfordovo skóre	EUTOS skóre
Výpočet	$\text{Exp}[0.0116 (\text{věk}-43,4) + 0,0345 (\text{velikost sleziny} - 7,51) + 0,188 ((\text{trombocyty}:700)^2 - 0,563) + 0,0887 (\text{blasty} - 2,1)]$	$(0,666 \times \text{věk [0 pokud je věk < 50 let, jinak 1]} + 0,042 \times \text{velikost sleziny (cm pod žeberní oblouk)} + 0,0584 \times \text{blasty [\%]} + 0,0413 \times \text{eozinofily [\%]} + 0,2039 \times \text{bazofily [0 pokud jsou bazofily < 3 \%, jinak 1]} + 1,0956 \times \text{trombocyty [0 pokud jsou trombocyty < 1500 x 109/l, jinak 1]}) \times 1000$	$7 \times \text{bazofily (\%)} + 4 \times \text{velikost sleziny (cm)}$
Nízké riziko	< 0,8	< 780	< 87
Střední riziko	0,8 – 1,2	780 - 1480	nemá střední riziko
Vysoké riziko	>1,2	>1480	> 87

Zdroj: vlastní tvorba

Etiologie

Příčinu vzniku leukemie ve většině případů neznáme. Vznik většiny leukemií je pravděpodobně výsledkem kumulace řady faktorů, jako je stres, nevhodný životní styl, radiační záření, stav imunitního systému, prodělané virové infekce apod. Také se zvažuje dědičný podíl na vzniku nemoci, i když je výskyt více případů leukemie v jedné rodině poměrně vzácný. Dále se pak může leukemie projevit u pacienta, který byl v minulosti léčen na jiné onkologické onemocnění.

Incidence, prevalence

Incidence (výskyt nových případů) se pohybuje kolem 0,6 -2,0 nových případů na 100 000 obyvatel za rok. *Výskyt onemocnění narůstá s přibývajícím věkem*, v dětství tvoří CML asi 3 % všech leukemií, u starších dětí a adolescentů

10 %, tedy většina nemocných je dospělého věku. Bývá zachycena mezi 45 až 65. rokem věku, je tedy jednou z nejčastěji se vyskytujících leukemií dospělého věku.

Prevalence (výskyt všech případů v populaci v daný moment) vzhledem k úspěšnosti moderní léčby stoupá. Dnes CML představuje asi 25% všech leukemií dospělého věku.

Hlavní příznaky

Příznaky v počátečních stádiích CML bývají *mírné a nespecifické*. U 30 % nemocných se CML zjistí jako náhodný nález při vyšetření krevního obrazu. Mezi nespecifické příznaky patří *únava, ztráta výkonnosti, nechutenství, hubnutí, bolesti za hrudní kostí, zvýšená teplota, bolesti svalů a kloubů, bolesti břicha, dechové potíže*. Tyto se během několika měsíců zhoršují a nastupují příznaky, které mají souvislost s měnícím se počtem krevních buněk. V souvislosti s nedostatkem krevních destiček se dostávají *krvácivé komplikace*. Dále bývá také redukován počet červených krevních buněk (rozvoj chudokrevnosti, anémie).

Je důležité zdůraznit, že tato *nemoc není přenosná*, takže pacienti nemusí omezovat sociální kontakt

Vyšetření

Lékař pacientovi provádí *fyzikální vyšetření*, kdy hmatá slezinu, která může být zvětšená, dále si všímá bledé kůže a sliznic z důvodu anemie (chudokrevnost, nedostatek krevního barviva v červených krvinkách), zvětšení mízních uzlin.

Podezření na CML vzniká na základě vyšetření krevního obrazu, v němž je hodnocen počet bílých krvinek (leukocyty), červených krvinek (erytrocyty) a krevních destiček (trombocyty). U bílých krvinek se v mikroskopu počítá zastoupení jednotlivých nezralých a zralých forem leukocytů, zvaný diferenciál. V diferenciálu převažují bílé krvinky zvané neutrofilů a jejich nezralé formy. Vzhledem k abnormálnímu množství leukocytů je utlačena tvorba ostatních krevních buněk. V souvislosti s nízkým počtem erytrocytů *bývá přítomna anemie*. Počet krevních destiček může být normální i zvýšen.

Dále provádíme *cytologické vyšetření kostní dřeně* pro odlišení jednotlivých fází choroby. Její buněčnost je zvýšená. Čím je pokročilejší stádium onemocnění, tím je vyšší prostoupenost (infiltrace)

kostní dřeně blasty (nezralé formy bílých krvinek). Diagnóza CML se musí v každém případě potvrdit cytogenetickým nebo molekulárním vyšetřením na přítomnost Ph chromozomu nebo BCR/ABL genu. *Neplatí však, že kdo má vysoký počet leukocytů, trpí leukémií. Takový krevní obraz najdeme u řady jiných nemocí, například u onemocnění zánětlivých, jiných onkologických chorob nebo infekčních nemocí.*

Léčba

Leukemii už dnes můžeme nazvat vyléčitelným onemocněním, avšak velice záleží na typu leukemie a stádiu, ve kterém byla nemoc zachycena. Léčbu provádí specialista, hematooonkolog, který bere v úvahu všechny faktory, které léčbu ovlivňují. Nezapomínejme také, že každý člověk je jiný, a tak se průběh choroby i léčby různých pacientů může více či méně lišit.

Výběr vhodné léčby je tedy založen na posouzení mnoha faktorů, jako je věk pacienta, fyzická kondice a doprovodné choroby. Hlavním cílem je zmírnit, ideálně odstranit příznaky choroby a dosáhnout remise. K léčbě onemocnění je užívána:

- **chemoterapie**
- **imunoterapie**
- **tyrozinkinázové inhibitory (TKI)**
- **transplantace krvetvorných buněk**

Chemoterapie:

Chemoterapií nazýváme podávání léků (cytostatik), kterými redukuje počet patologických buněk. U CML je nejčastěji podáván lék hydroxyurea ve formě tablet. Tato bývá nejčastěji podána pouze na začátku terapie, kdy potřebujeme snížit počet leukemických buněk. Dávkování určuje lékař na základě krevního obrazu. Podávání chemoterapeutik vede ke snížení počtu patologických buněk, avšak nikdy nevede k dosažení cytogenetické nebo molekulární odpovědi.

Imunoterapie

Imunoterapie využívá k léčbě pacientův imunitní systém. Pacientům se podávají laboratorně vyrobené bílkoviny (interferon). Tento je podáván ve formě injekcí. Interferon znamenal v léčbě CML důležitý mezník, protože to byl první lék, kterým šlo zcela vymýtit leukemické buňky z kostní dřeně a krve bez nutnosti transplantace kostní dřeně. Interferon v současnosti není u většiny nemocných pro léčbu CML vhodný, protože lepší výsledky jsou dosahovány s méně závažnými nežádoucími účinky pomocí tyrozinkinázových inhibitorů. V individuálních případech však interferon s těmito léky kombinujeme nebo můžeme použít při jejich selhání u pacientů, u kterých z různých důvodů nemůžeme provést transplantaci.

Tyrozinkinázové inhibitory

Nejdéle dostupným lékem tohoto druhu je imatinib, ale v současnosti lze u nás použít k léčbě CML také dasatinib nebo nilotinib (inhibitory 2. generace). Tyto léky jsou základem léčby ihned po stanovení diagnózy (imatinib nebo nilotinib) a také u pacientů, u nichž selže lék první linie (dasatinib nebo nilotinib). Jsou s nimi dosahovány nejlepší výsledky, a proto jsou ostatní metody léčby indikovány pouze u vybraných pacientů.

Imatinib je používán v léčbě všech fází CML. Podává se ve formě kapslí, v chronické fázi se nejčastěji předepisuje

400 mg/den, tj. kapsle po 100 mg 4 krát denně. V akcelerované a blastické fázi může lékař dávku navýšit až na 800 mg/den. Imatinib je většinou dobře snášen, zřídka se objeví nežádoucí účinky. Podle studií imatinib výrazně prodlužuje celkové přežití pacientů, ti jsou schopni vést kvalitní život bez výraznějších omezení. Terapie však musí být pravidelná a dlouhodobá, nedoporučuje se lék vysazovat, protože imatinib ve většině případů není schopen definitivně zlikvidovat leukemické buňky a tím pádem hrozí po jeho vysazení recidiva nemoci.

Transplantace krvetvorných buněk

Při provedení transplantace dosáhneme největšího protileukemického účinku tím, že zničíme všechny leukemické buňky v organismu a obnovíme krvetvorbu. Krvetvorné buňky získáme buď přímo transplantací kostní dřeně, nebo z periferní krve dárce (žilní krev), pak se jedná o tzv. periferní kmenové buňky. Podle dárce rozdělujeme transplantace na syngenní (od jednovaječného dvojčete nemocného), autologní (krvetvorné buňky od pacienta samého, které byly odebrány před agresivní terapií a následně byly zmrazeny) a alogenní (dárce je jiná osoba- příbuzný, nebo dobrovolný dárce).

Praktické rady pro pacienty

Cestování

Při pobytech v zahraničí není pacient nijak limitován. Je však vhodné si zřídit dostatečné cestovní pojištění a zcela nutné si s sebou vzít dostatečné množství léků. Při slunění by měl pacient dodržovat zásady bezpečného opalování a také nezapomínat na pitný režim.

Vliv léčby na neplodnost

Intenzivní léčba chemoterapií a radioterapií může zapříčinit neplodnost pacienta. Proto je každému, kdo se s touto onkologickou nemocí léčí, doporučena konzultace s lékařem. Během léčby CML pomocí TKI je zásadní rozdíl, zda jde o muže nebo ženu. Zatímco u mužů plodnost a možnost početí zdravého dítěte není během léčby ovlivněna, u žen v plodném věku se během léčby TKI doporučuje

antikoncepce, protože u všech TKI hrozí při jejich užívání během těhotenství riziko vzniku abnormalit plodu. Na druhé straně pokud žena s CML otěhotní, nebo se u těhotné ženy stanoví diagnóza CML, není důvod, aby těhotenství bylo uměle přerušováno. Plody lze donosit a nikdy u nich nedochází k leukemickému postižení. Těhotné mohou být léčeny odběrem bílých krvinek pomocí přístroje zvaného separátor krvinek nebo interferonem.

Zaměstnání

Pokud byla nemoc zachycena ve fázi časnější a pacient nemá žádné závažné potíže, pak může být léčba od samého počátku vedena ambulantně a pacient je schopen normálně pracovat. Je však nutné počítat s tím, že v začátcích léčby může dojít ke vzniku nežádoucích projevů léčby nebo ke změnám v krevním obrazu, které pak mohou vést k práceneschopnosti. Pokud je nemoc diagnostikována v pokročilejší fázi, je často zpočátku nezbytné pacienta krátce hospitalizovat k zajištění iniciální léčby a následně je na místě pracovní neschopnost. Časem by se situace měla ustálit a pacient by měl být schopen vrátit se do pracovního provozu, s výjimkou fyzicky náročných povolání.

Životospráva

Když pacient nemá žádné výrazné problémy, nemusí se omezovat v žádných tělesných aktivitách, spíše naopak, pohyb je velice žádoucí. Není nutno výrazně měnit stravovací návyky, ale doporučujeme jíst 5-6 krát denně po malých porcích, s každou porcí jídla konzumovat zeleninu a ovoce a jíst vyváženě. Nezbytné je dodržovat pitný režim s příjmem alespoň 2-3 litrů tekutin denně. Malé množství alkoholu nevede, avšak je důležité zanechat kouření, které je jednak výrazně kancerogenní, a také může negativně ovlivnit průběh léčby. Dále je vhodné vyvarovat se během užívání TKI konzumace grapefruitů, sevillských pomerančů, karamboly a čajů z třezalky tečkované, neboť mezi používanými léky a uvedenými potravinami vznikají nežádoucí interakce, které mohou negativně ovlivnit průběh léčby. V neposlední řadě by měl pacient dbát na spánkovou hygienu.

Použitá literatura:

1. Faber E., Indrák K. et al.: Chronická myeloidní leukemie, FN Olomouc 2010
2. Vorlíček J., Protivánková M.: Chronická myeloidní leukemie, FN Brno 2001
3. Žáčková D.: Chronická myeloidní leukemie pro pacienty a jejich blízké, Česká leukemická skupina pro život, Brno 2012