

VLIV ČASNÉ BASOFILIE NA PROGNÓZU CML

Autoři: Lucie Benešová, Barbora Maiwaldová

Výskyt

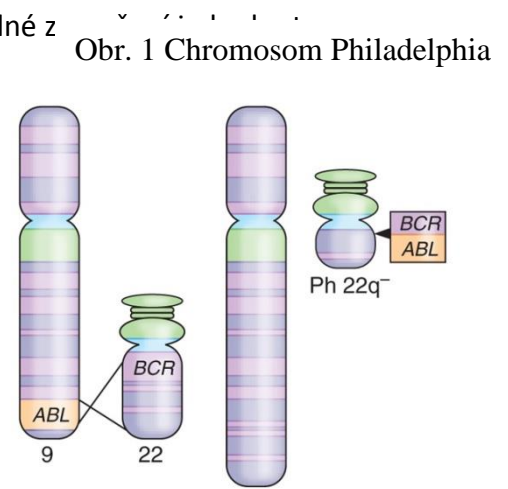
Chronická myeloidní leukémie je nejčastěji se vyskytujícím myeloproliferativním onemocněním. Obvykle se udává, že CML představuje asi 15-20 % všech leukémií. Incidence (výskyt nových případů) je asi 0,6 – 2,0 nových případů na 100 000 obyvatel za rok. Nových případů výrazněji nepřibývá, což naznačuje jen malý vliv civilizačních faktorů životního prostředí nebo výživy. Prevalence (výskyt všech případů nemoci v populaci v daný moment) CML stoupá díky úspěšnosti moderní léčby. Výskyt onemocnění narůstá s věkem, choroba je vzácná v dětství, kdy tvoří asi 3% dětských leukémií a u starších dětí a adolescentů tvoří 10% ze všech druhů leukémií. Bývá zachycena mezi 45. a 65. rokem věku.

Etiologie

Jediným etiologickým faktorem, o kterém máme dostatečné důkazy, je působení ionizujícího záření. Byl pozorován zvýšený výskyt nemoci u osob, které přežili výbuch atomové bomby nebo únik radioaktivního záření z poškozené jaderné elektrárny. Leukémie se také může projevit u pacientů, kteří v minulosti podstoupili onkologickou léčbu dávkami ionizujícího záření. Většinou však původ onemocnění neznáme.

Patogeneze

Podstatou chronické myeloidní leukémie (CML) je nekontrolovatelné z
bílých krvinek – granulocytů. CML je prvním lidským nádorovým onemocněním, jehož vznik byl popsán v souvislosti se specifickou chromosomovou změnou. Hlavním znakem leukemických buněk je přítomnost tzv. chromosomu Philadelphia (Ph), který vzniká translokací (tedy přemístěním části chromosomu) mezi chromosomy 9 a 22. Výsledkem této strukturální přestavby je fúzní gen BCR-ABL, je to tzv. molekulární marker pro CML. Aktivita tohoto genu ukazuje na aktivitu leukemického klonu. Měření hladiny BCR-ABL je možno dobře sledovat stav onemocnění a odpověď na používanou léčbu.



http://www.nature.com/nm/journal/v15/n10/fig_tab/nm1009-1153_F1.html, cit. 6.4 2017

Hlavní příznaky

Klinický obraz CML je rozmanitý a liší se podle fáze, v níž se choroba nachází. Rozlišujeme 3 fáze nemoci: chronickou, akcelerovanou a blastický zvrát. Ve třetině případů se CML zjistí náhodně při vyšetření krevního obrazu např. v rámci preventivní prohlídky nebo předoperačního vyšetření.

Tab. 1 Kritéria akcelerované fáze a blastického zvratu.

	Kritéria podle WHO	Kritéria podle ELN
Akcelerovaná fáze		
blasty v periferní krvi	10-19%	15–29 % blastů / ≥ 30 % blastů a promyelocytů
basofily v periferní krvi	$\geq 20\%$	$\geq 20\%$
trombocyty	$< 100 \times 10^9/l$ nezávisle na léčbě nebo $> 1\,000 \times 10^9/l$ neovlivnitelné léčbou	$< 100 \times 10^9/l$ nezávisle na léčbě
přídavné chromosomální abnormality	u pacientů v průběhu léčby	u pacientů v průběhu léčby
Blastický zvrát		
blasty v periferní krvi	$\geq 20\%$	$\geq 30\%$
proliferace blastů	extramedulární infiltrace	extramedulární infiltrace

Swerdlow, et al., 2008 a Baccarani, et al., 2013

Chronická fáze: Stádium trvá měsíce až roky. Je to pomalu postupující fáze, kdy jsou příznaky mírné a nespecifické. Mezi nespecifické příznaky patří *únava, ztráta výkonnosti, hubnutí, bolesti za hrudní kostí, zvýšená teplota, bolesti svalů a kloubů, bolesti břicha, potíže s dýcháním*. Pacient je většinou schopen běžných aktivit bez omezení.

Akcelerovaná fáze: V této fázi je počet leukocytů vyšší a rychleji narůstá, nádorové kmenové buňky se stávají agresivnější, ztrácí citlivost na léčbu. Trvá 3-6 měsíců. Pacienti pociťují nové příznaky – pocit tlaku pod levým žeberním ze zvětšené sleziny, noční poty, výrazný úbytek na váze, bolesti kostí. V tomto stádiu už pacient není schopen vykonávat běžné fyzické aktivity.

Blastický zvrat: Nemoc přestává reagovat na léčbu a v kostní dřeni převládá tvorba nejméně zralých buněk (blastů), které jsou vyplavovány do krevního oběhu. S měnícím se počtem krevních buněk nastupují nové příznaky. Díky poklesu krevních destiček dochází ke krvácivým projevům, nízký počet normálních bílých krvinek je příčinou oslabení imunity a častějších infekcí.

Vyšetření

Lékař pacientovy provádí fyzikální vyšetření, kdy hmatá velikost sleziny, zvětšené uzliny, všímá si bledé kůže a sliznic z důvodu anémie (nedostatek krevního barviva v červených krvinkách). Podezření vzniká na základě vyšetření krevního obrazu, kdy se hodnotí počet bílých krvinek (leukocyty), červených krvinek (erytrocyty) a krevních destiček (trombocyty). Pak se dodělavá tzv. diferenciál, to znamená, že se počítá zastoupení jednotlivých nezralých a zralých forem leukocytů. U CML je právě typické zvýšení bílých krvinek (leukocytóza). Dále provádíme vyšetření kostní dřeně. Diagnózu potvrdíme cytogenetickým nebo molekulárním vyšetřením na přítomnost Ph chromosomu nebo BCR-ABL genu.

Tab. 2 Diagnostika CML

Diagnostika
<p>Podezření na myeloproliferativní onemocnění:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. leukocytóza 2. hepatosplenomegalie 3. neurčité subjektivní potíže (slabost, únava)
<p>Upřesňující vyšetření:</p> <p>diferenciální rozpočet leukocytů v periferní krvi (posun doleva k nevyzrávajícím formám granulocytů, zastoupena všechna vývojová stádia)</p>
<p>Potvrzení diagnózy CML:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vyšetření kostní dřeně (zmnožení granulopoézy, event. megakaryocytární řady, posun doleva) 2. cytogenetický průkaz Ph chromosomu 3. molekulárně genetické vyšetření – translokace BCR-ABL 4. další vyšetření (trepanobiopsie, biochemie, UZ vyšetření, koagulace)

Léčba

V současnosti se leukémie považuje za vyléčitelné onemocnění. Volbu léčby ovlivňuje řada faktorů (např. zdravotní stav pacienta, stádium nemoci). Léčbu vede hematolog. Cílem léčby CML je zpočátku úleva od obtěžujících příznaků rozvinutého onemocnění a normalizace krevního obrazu a velikosti sleziny. Dále se snažíme co nejvíce redukovat počet buněk nesoucí Ph chromosom, respektive BCR-ABL gen a dosáhnout remise. Léčebné možnosti CML: chemoterapie, imunoterapie, tyrosinkinázové inhibitory, transplantace krvetvorných buněk.

Na začátku léčby většina pacientů podstupuje tzv. cytoredukční léčbu, buď formou leukaferézy nebo hydroxyureou (cytostatikum). Leukaferéza je metoda mimotělní separace a sběru leukocytů.

Základem léčby jsou dnes tyrosinkinázové inhibitory (TKI). Ty blokují funkci proteinu bcr-abl (produkt fúzního genu BCR/ABL), tím množení buněčných linií CML a způsobují buněčnou smrt nádorových buněk. Nejdéle dostupným lékem je imatinib, ale v současnosti jsou k dispozici i TKI 2. generace dasatinib a nilotinib. Tyto léky výrazně prodlužují život pacientů s CML, ti pak můžou vést normální život bez výrazných onemocnění. Léčba je dlouhodobá a pravidelná. TKI by se neměli vysazovat, hrozí pak recidiva onemocnění, protože inhibitory nedokážou definitivně zlikvidovat leukemické buňky.

Z hlediska odpovědi na léčbu u CML rozlišujeme:

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.

Praktické rady pro pacienta

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.

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 nebytné 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.

Životospóra

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 nevadí, 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, sevilských 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.

Seznam použité literatury

Odborné publikace

Faber E., Indrák K. et al.: *Chronická myeloidní leukemie*, 1.vyd. Praha: Galén, 2010. 234 s. ISBN 978-80-7262-680-9.

Češka R. a kol.: *Interna*, 2.vyd. Praha: Triton, 2015. 909 s. ISBN 978-80-7387-895-5

Internetové zdroje

- 1 *Chronická myeloidní leukémie*, 2017 [on-line], [cit. 8. 4. 2017], Dostupné na [www: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Chronick%C3%A1_myeloidn%C3%AD_leukemie >](http://www.wikiskripta.eu/index.php/Chronick%C3%A1_myeloidn%C3%AD_leukemie).
- 2 *FABER, E., JAROŠOVÁ, M., INDRÁK, K., Chronická myeloidní leukémie*, 2000 [on-line], [cit. 8. 4. 2017], Dostupné na [www: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/chronicke-myeloidni-leukemie-126796>](http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/chronicke-myeloidni-leukemie-126796).
- 3 *PETRUŽELKA, L., 2007* [on-line], [cit. 8. 4. 2017], Dostupné na [www: <http://www.ordinace.cz/clanek/chronicka-myeloidni-leukemie/>](http://www.ordinace.cz/clanek/chronicka-myeloidni-leukemie/).
- 4 *Chronic myeloid leukemia*, 2006 [on-line], [cit. 8. 4. 2017], Dostupné na [www: <https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/index_eng.html>](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/project_info/index_eng.html).

Seznam obrázků, fotografií, tabulek a grafů

Tab. 1 Kritéria akcelerované fáze a blastického zvratu.

Swerdlow SH, et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. In: WHO Classification of Tumours, vol. 2. Geneva: World Health Organization, 2008.

Baccarani M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.

Tab. 2 Diagnostika CML

Češka R. a kol.: *Interna*, 2.vyd. Praha: Triton, 2015. 909 s. ISBN 978-80-7387-895-5

Obr 1. Chromosom Philadelphia

http://www.nature.com/nm/journal/v15/n10/fig_tab/nm1009-1153_F1.html