

**Postupy diagnostiky a léčby leukemií
a jejich infekčních komplikací
u dospělých pacientů.
Doporučení České leukemické skupiny –
pro život (CELL)**

2013

Editori: Michael Doubek a Jiří Mayer



Vydání monografie finančně podpořila Nadace pro transplantace kostní dřeně (<http://www.kostnidren.cz/nadace>).

Autoři (abecedně):

MUDr. Yvona Brychtová, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Eduard Cmunť, CSc.

1. interní klinika – klinika hematoonkologie,

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.

Národný onkologický ústav a Lekárska fakulta Univerzity Komenského,

Bratislava

MUDr. František Folber

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

MUDr. Jan Haber, CSc.

1. interní klinika – klinika hematoonkologie,

Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

MUDr. Hana Klamová, CSc.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

4. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. et. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Jan Vydra

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

MUDr. Daniela Žáčková

Interní hematologická a onkologická klinika,

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice, Brno

Doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.

4. interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Obsah

1. Úvodní slovo	7
2. Akutní myeloidní leukemie	9
3. Akutní promyelocytární leukemie	23
4. Akutní lymfoblastová leukemie	32
5. Chronická myeloidní leukemie	50
6. Chronická lymfocytární leukemie	80
7. Prolymfocytární leukemie.....	99
8. Vlasatobuněčná leukemie.....	107
9. Myelodysplastické syndromy	112
10. Empirická antibiotická léčba febrilní neutropenie.....	129
11. Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie	137
12. Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí u hematologických nemocných	143
13. Léčba invazivní aspergilózy.....	150
14. Léčba invazivní kandidózy.....	154

1. Úvodní slovo

Vážení kolegové, čtenářky a čtenáři těchto doporučení,

dovolujeme si Vám předložit nové vydání monografie, která je věnována doporučeným postupům týkajícím se diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů. Jde o aktualizovaný soubor kapitol, na nichž se znovu podíleli přední odborníci věnující se těmto problematikám především v rámci České leukemické skupiny pro život (CELL; www.leukemia-cell.org).

S prvním vydáním doporučení jste se měli možnost setkat roku 2011. Nynější aktualizace vychází s dvouletým odstupem, což je podle nás ideální časový interval pro zpracování všech podstatných novinek a změn, které se na poli leukemií objevily, do textu monografie. Naším předsevzetím je i příští aktualizace připravovat vždy po dvou letech, abychom Vám tak mohli i nadále zprostředkovávat aktuality ve sledované oblasti. Postupně bychom chtěli navíc rozšiřovat spektrum monografie.

Nové vydání doporučení už vznikalo snáze než vydání první. Je to dáno nejen tím, že autoři doporučení vycházeli ze svých původních textů, ale i tím, že své příspěvky připravovali s vědomím, že dělají věc, která má smysl.

Již v úvodu prvního vydání monografie jsme připomněli, že leukemie nejsou jednotnou skupinou nemocí, a proto se kapitoly věnované konkrétním leukemiím svou skladbou i rozsahem liší. Je tomu tak i nyní, nicméně v budoucnu se budeme snažit styl kapitol sjednocovat.

Doufáme, že aktualizovaná verze našich doporučení se setká se stejně vřelým přijetím u hematologů i nehematologů z nejrůznějších pracovišť, jako tomu bylo v případě prvního vydání. Kladné ohlasy na předešlé vydání nám byly motivací při přípravě vydání současného a představují pro nás velký závazek do budoucna.

Zároveň ale musíme opět upozornit, že diagnostické a léčebné postupy v naší monografii uvedené jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných postupovat. Autoři nenesou žádnou zodpovědnost za volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného, která je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.

Za autory a Českou leukemickou skupinu – pro život

Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., editor

Prof. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D.,
místopředseda České leukemické skupiny – pro život

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.,
editor a předseda České leukemické skupiny – pro život

2. Akutní myeloidní leukemie

2.1. Úvod

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní klonální onemocnění hematopoézy, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekurzorů v kostní dřeni. Důsledkem tohoto procesu je selhání krvetvorby s anemií a trombocytopenií, u většiny pacientů je v době stanovení diagnózy přítomna leukocytóza, nebo u některých leukopenie. U části pacientů je stav iniciálně komplikován hyperviskózním syndromem, koagulopatií, infekcemi nebo postižením extramedulárních orgánů.

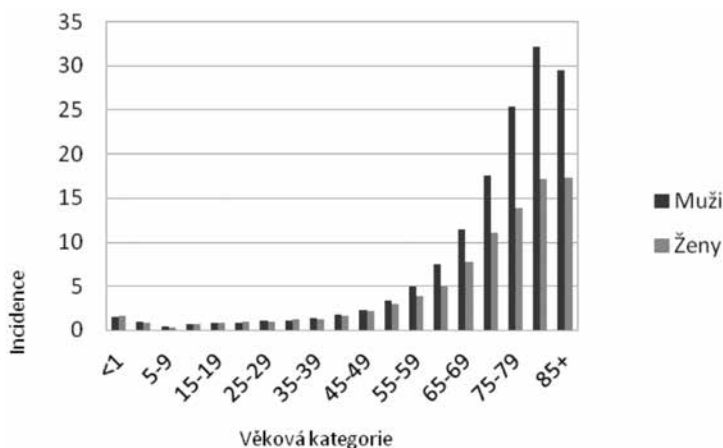
Incidence AML stoupá s věkem: u dětí je 2–3/100 000, u starších dospělých pak 15/100 000. Medián věku pacientů v době diagnózy AML je 67 let (obrázek 2.1). Díky stárnutí populace tak celkově přibývá případů AML.

Tato kapitola se vzhledem k odlišné léčbě a prognóze nezabývá akutní promyelocytární leukemií (APL).

2.2. Stanovení diagnózy AML

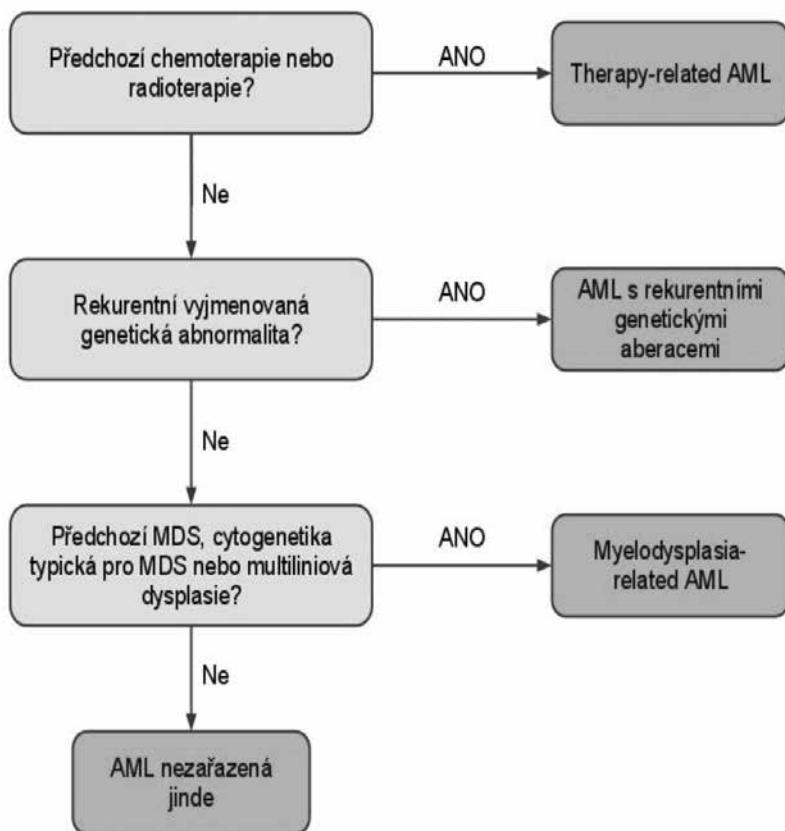
Schéma hematologických a genetických vyšetření indikovaných při iniciální diagnostice AML zobrazují tabulky 2.1 a 2.2.

Diagnóza AML je stanovena na základě nálezů $\geq 20\%$ myeloidních blastů v aspirátu kostní dřene nebo v periferní krvi, v případě monocytárních akutních leuke-



Obrázek 2.1. Incidence akutní myeloidní leukemie (počet případů na 100 000 obyvatel a rok podle věkových kategorií).

mií se jako ekvivalent blastu počítá i promonocyt. V případě průkazu charakteristických cytogenetických abnormalit $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ nebo $t(16;16)$ je diagnóza AML stanovena i při nižším počtu blastů. Myeloidní nebo monocytární diferenciace blastů je ověřena pomocí průtokové cytometrie a cytochemie. Moderní klasifikace AML (WHO 2008) je založena na multiparametrickém přístupu, který integruje klinicky relevantní znaky klinické, morfologické, imunofenotypové, cytogenetické a molekulárně genetické. AML a příbuzné nádory jsou dle klasifikace WHO 2008 členěny do 7 skupin, které jsou sumarizovány v tabulce 2.3. Postup při klasifikaci AML podle WHO 2008 zobrazuje obrázek 2.2.



Obrázek 2.2. Postup při klasifikaci akutní myeloidní leukemie podle WHO, 2008.

Tabulka 2.1. Vyšetření při iniciační diagnostice akutní myeloidní leukemie (AML). Vysvětlivky viz text.

Skupina pacientů	Pacienti < 65 let, k intenzivní léčbě	„Šedá zóna“ 65–75 let, rozhodnutí o léčbě na základě cytogenetiky a komorbidit	Pacienti > 75 let, s vážnými komorbiditami, intenzivní léčba nebude zvažována
Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů mikroskopicky	✓	✓	✓
Cytologie kostní dřeně	✓	✓	individuálně
Cytochemie	✓	✓	✓
Průtoková cytometrie	✓	✓	✓
Konvenční cytogenetika	výsledek do 3 týdnů	výsledek do 1 týdne, rozhodnutí o léčbě	
FISH dle FAB morfologie *	✓	✓	individuálně**
PCR PML/RARα statim u suspektní APL	✓	✓	✓
Molek. genetika **	✓	✓	individuálně **
* FISH vyšetření dle morfologie: M2: RUNX1-RUNX1T1, M3: PML/RARα, M4: inv(16), t(16;16), ostatní: FISH MLL genu ** Ve vyjimečných případech u aktivních „fit“ pacientů bez komorbidit, se suspekci na CBF AML.			

2.3. Prognostické faktory

Při plánování léčebného postupu bereme v úvahu věk pacienta, jeho celkový stav, komorbiditu a charakteristiku jeho onemocnění – zejména cytogenetiku, molekulární genetiku a předchozí onkologickou léčbu.

Cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření jsou klíčové pro určení prognózy onemocnění pacientů léčených intenzivní terapií s kurativním záměrem (tabulka 2.4 a 2.5). Samotné změny karyotypu stratifikují pacienty do skupin s příznivým rizikem s 5letým přežitím 55–65%, intermediárním rizikem (5leté přežití 25–40%) a nepříznivým rizikem (5leté přežití 5–14%). Řada studií v po-

Tabulka 2.2. Molekulárně genetická vyšetření u akutní myeloidní leukemie (AML). Vysvětlivky viz text.

- ✧ PCR PML/RAR α statim u suspektní APL
- ✧ Při FISH pozitivitě nebo místo FISH při susp. morfologii: PCR RUNX1-RUNX1T1 a CBF β /MYH
- ✧ U pacientů s normální cytogenetikou: mutace FLT3, NPM1 a CEBPA
- ✧ U AML s t(8;21), inv(16) nebo t(16;16): mutace c-KIT

Tabulka 2.3. Klasifikace akutní myeloidní leukemie podle WHO, 2008. Vysvětlivky viz text.

- ✧ **AML s rekurentními genetickými aberacemi**
 - AML s t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - AML s inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBF β -MYH11
 - Akutní promyelocytární leukémie s t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
 - AML s t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 - AML s t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
 - AML s inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
 - AML s mutací NPM1 (provizorní jednotka)
 - AML s mutací CEBPA (provizorní jednotka)
- ✧ **AML s myelodysplastickými změnami**
- ✧ **AML v důsledku předchozí terapie**
- ✧ **AML nezařazená jinde**
- ✧ **Myeloidní sarkom**
- ✧ **Myeloidní proliferace u Downova syndromu**
 - Přechodná abnormální myelopoesa
 - Myeloidní leukémie asociovaná s Downovým syndromem
- ✧ **Nádor z blastických plasmacytoidních dendritických buněk**

sledních letech potvrdila v rámci nepříznivé prognostické skupiny extrémně nízkou šanci na přežití pacientů s tzv. monozomálním karyotypem, definovaným jako přítomnost monozomie dvou a více autozomálních chromozomů nebo jedné monozomie v kontextu komplexní přestavby karyotypu. Očekávané 4leté přežití těchto pacientů je 3–7%.

Skupina pacientů s intermediálním cytogenetickým rizikem je poměrně heterogenní a zahrnuje jak pacienty s normálním karyotypem, tak pacienty se změnami karyotypu, které nepatří mezi vyjmenované „příznivé“ a „nepříznivé“ změny. Molekulárně genetická vyšetření u těchto pacientů umožňují identifikovat mutace, které mají další dopad na prognózu onemocnění. Mezi ně patří zejména mutace genů *FLT3*, *NPM1* a *CEBPA*.

Tabulka 2.4a. Cytogenetické a molekulární prognostické skupiny – doporučení European LeukemiaNet (Döhner et al., 2010).

Prognostická skupina	Cytogenetika / molekulární genetika
Příznivá	inv(16) nebo t(16;16) t(8;21) Mutace NPM1 bez FLT3-ITD s normálním karyotypem Mutace CEBPA s normálním karyotypem
Intermediární I	Normální karyotyp + - mutace NPM1 a FLT3-ITD - bez mutace NPM1 a bez FLT3-ITD - bez mutace NPM1 ale s FLT3-ITD
Intermediární II	Cytogenetické abnormality jiné než v kategorii „příznivé“ a „nepříznivé“
Nepříznivá	inv(3)(q21q26.2) nebo t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL přestavba -5 or del(5q);-7; abnl(17p); komplexní karyotyp

Tabulka 2.4b. Cytogenetické a molekulární prognostické skupiny – NCCN guidelines, 2013.

Prognostická skupina	Cytogenetika	Molekulární abnormality
Příznivá	inv(16) nebo t(16;16) bez c-KIT mutace t(8;21) bez c-KIT mutace; nezávisle na přídatných cytogenetických nálezech t(15;17)	Normální cytogenetika s mutací NPM1 nebo izolovanou double mutací CEBPA při absenci FLT3-ITD
Intermediární	Normální karyotyp +8 t(9;11) Ostatní aberace	t(8;21), inv(16); t(16;16) s mutací c-KIT
Nepříznivá	Komplexní (≥3 klonální abnormality) -5, 5q-, -7, 7q- translokace 11q23 kromě t(9;11) t(6;9) t(9;22)	Normální cytogenetika s FLT3-ITD mutací

Tabulka 2.5. Cytogenetické rizikové skupiny akutní myeloidní leukemie – podle různých kooperativních skupin.

Pracovní skupina	Prognostické skupiny	Karyotyp
MRC	Příznivá	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)
	Intermediární	Normální karyotyp nebo odchylky nezařazené mezi příznivé / nepříznivé
	Nepříznivá	abn(3q) [kromě t(3;5)(q21~25;q31~35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), add(5q), del(5q), -5, -7, add(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [kromě t(9;11)(p21~22;q23) a t(11;19)(q23;p13)] t(9;22)(q34;q11), -17/abn(17p) Komplexní změny (> 3 nesouvisející abnormality)
SWOG, ECOG	Příznivá	inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) s nebo bez dalších aberací; t(8;21) bez del(9q) a bez komplexního karyotypu
	Intermediární	Normální, +8, +6,-Y, del(12p)
	Nepříznivá	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) a komplexní změny karyotypu (více než 2 nesouvisející abnormality)
	Standardní riziko	Ostatní
HOVON/SAKK	Příznivé riziko	Abnormality CBF
	Střední riziko	Ostatní změny
	Nepříznivé	Komplexní změny karyotypu (více než 2 změny), del(5q), del(7q), -5, -7, abnormality 3 (q21;q26), t(6;9)(p23;q34), t(9;22)(q34;q11.2), nebo abnormality 11q23
	Velmi nepříznivé	Monosomální karyotyp

Mutace *NPM1* bývá zachycena u 50 % případů AML s normálním karyotypem, část pacientů má současně mutaci *FLT3-ITD*. Samostatná mutace *NPM1* je spojena s vyšší šancí na dosažení kompletní remise po indukční chemoterapii a vyšším celkovým přežitím ve srovnání s ostatními pacienty s normálním karyotypem. Prognóza pacientů s normálním karyotypem a samostatnou mutací *NPM1* je podobná pacientům s příznivými cytogenetickými aberacemi, stejně je tomu u pacientů s bialelickou mutací *CEBPA*.

Interní tandemová duplikace genu *FLT3* (*FLT3-ITD*) se nachází u asi 30 % pacientů s AML s normálním karyotypem a má naopak negativní dopad na prognózu onemocnění, zejména pokud je přítomna v obou alelách. Pacienti s mutací *FLT3-ITD* a současně *NPM1* nebo *CEBPA* mají prognózu podobnou pacientům s izolovanou mutací *FLT3-ITD*. *FLT3-ITD* tedy do značné míry neguje pozitivní prognostický dopad těchto mutací. Mutace genu *FLT3* v tyrosinkinázové doméně (*FLT3-TKD*) jsou méně časté a jejich prognostický význam je méně jasný.

Mutace v genech *NPM1*, *FLT3* a *CEBPA* jsou v současné době brány v potaz při určování strategie léčby AML a jejich průkaz patří do základního diagnostického panelu u pacientů s AML s normálním karyotypem. Řada publikací v posledních letech popsala prognostický dopad řady dalších změn (mutace *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3a*, *RAS*, *TET2*, *RUNX1*). Jejich vyšetření je v současné době vhodné realizovat v kontextu klinického výzkumu. Často dochází k různým kombinacím molekulárních abnormalit a jejich prognostický význam je proto v současné době kontroverzní.

Část pacientů s AML s prognosticky příznivou cytogenetikou – t(8;21), inv(16), t(16;16) – má současně mutaci genu *c-KIT*, jejíž přítomnost výrazně zvyšuje riziko relapsu choroby. Mutace *c-KIT* se vyskytuje u asi 20 % pacientů s CBF AML (*core binding factor* AML, AML s t(8;21) nebo s inv(16)).

Kalendářní věk je kontinuální proměnnou a průběh fyziologického stárnutí vykazuje značnou interindividuální variabilitu, proto nelze v klinické praxi stanovit obecně platnou věkovou hranici pro léčbu intenzivní chemoterapií s kurativním záměrem a pro paliativní léčbu. V případě klinických studií je ale situace opačná, za účelem získání homogenní studijní populace je často nutné arbitrární věkovou hranici stanovit. Publikované výsledky klinických studií pak budí zdání existence věkové hranice podpořené důkazy. Za „starší pacienty s AML“ jsou v odborné literatuře považováni pacienti starší než 60–65 let. Léčbu starších pacientů je třeba volit individuálně s přihlédnutím ke komorbiditám, celkovému stavu, cytogenetice a preferencím pacienta. Vyčkání výsledku cytogenetiky („statim“ do 1 týdne) u sporných případů může přispět k odhadu šance na dosažení kompletní remise, aniž by to negativně ovlivnilo výsledek léčby na rozdíl od situace u mladších pacientů.

2.4. Léčba AML u mladších pacientů

Léčba AML s kurativním záměrem začíná jedním až dvěma cykly indukční chemoterapie, jejichž cílem je dosažení kompletní remise choroby. Kompletní remise zahrnuje výrazné snížení počtu nádorových buněk a obnovu normální hematopoézy. Po dosažení kompletní remise následují 3–4 cykly konsolidační chemoterapie nebo 1–2 cykly konsolidační chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk v závislosti na cytogenetickém a molekulárním profilu choroby. Cílem konsolidační léčby je eradikovat residuální leukémii.

Standardním indukčním režimem je kombinace „3+7“ zahrnující 3 dávky antracyklinu (obvykle daunorubicin nebo idarubicin) a 7 dnů podávání cytarabinu v kontinuální infuzi. Eskalovaná dávka daunorubicinu 90 mg/m² denně po 3 dny vede ke zvýšení šance na dosažení kompletní remise (CR) a lepšímu celkovému přežití (OS, *overall survival*) oproti dříve používané dávce 45 mg/m², zejména u pacientů s příznivým nebo intermediálním cytogenetickým rizikem a u pacientů mladších 50 let. Eskalace dávky daunorubicinu nevede k podstatnému ovlivnění OS pacientů s nepříznivou cytogenetikou. Idarubicin v dávce 12 mg/m² po 3 dny má srovnatelný efekt s eskalovaným daunorubicinem. Optimální dávka cytarabinu v indukci je 100–200 mg/m²/den. Vysoké dávky cytarabinu v indukci (v některých publikacích celková dávka až 24g/m²) vedou ve srovnání se standardními dávkami k lepšímu antileukemickému účinku. Tento příznivý efekt je však nepříznivě vyvážen vyšším rizikem mortality a morbidity v průběhu indukce. Eskalace dávek cytarabinu je proto součástí konsolidačních chemoterapií, kde bývá pacienti lépe snášena.

První zhodnocení efektu indukční chemoterapie je prováděno mezi 14.–17. dnem indukční chemoterapie. V této době je v případě dobré odpovědi na léčbu kostní dřeň hypocelulární s méně než 5–10 % blastů. V případě, že kostní dřeň není aplastická a obsahuje vyšší počet blastů než 10 %, je indikováno podání 2. indukční chemoterapie. V případě nejistoty a hraničního nálezu je vhodné vyšetření kostní dřeně opakovat po týdnu. Časová souslednost a složení 2. indukční chemoterapie se v různých protokolech liší a zahrnuje jak standardní tak eskalované dávky cytostatik. V případě jasné rezistence choroby bývá podávána záchranná léčba režimy s vysokodávkovaným cytarabinem. V případě příznivého nálezu 15. den terapie je definitivní zhodnocení dosažení CR provedeno po regeneraci krvetvorby.

Pacienti, kteří nedosáhnou CR po 2 cyklech indukce, mají špatnou prognózu, nicméně někteří mohou dosáhnout CR vysokodávkovanými režimy nebo mohou být léčeni myeloablativní alogenní transplantací krvetvorných buněk v případě dostupnosti dárce.

Postremisní terapie pacientů s AML je volena na základě prognostických faktorů: cytogenetiky, molekulární genetiky, stavu pacienta a komorbidit, sekundární etiologie AML a podle odpovědi na indukční léčbu. Pacienti se špatnou prognosou je vhodné léčit v rámci klinických studií.

Postremisní léčba pacientů s AML s příznivým cytogeneticko-molekulárním profilem (tabulka 2.4) je založena na podání 3–4 cyklů vysokodávkovaného cytarabinu nebo 1–2 cyklů vysokodávkovaného cytarabinu a autologní transplantaci kostní dřeně. Pacienti s intermediálním cytogeneticko-molekulárním rizikem profitují z alogenní transplantace, při nedostupnosti dárce jsou pak léčeni 3–4 cykly vysokodávkovaného cytarabinu nebo 1–2 cykly konzolidační chemoterapie následovanými autologní transplantací krvinek.

Pacienti s nepříznivým prognostickým rizikem jsou indikováni k alogenní transplantaci krvinek.

2.5. Léčba AML starších pacientů

Vzhledem ke špatným výsledkům léčby AML u starších pacientů je vhodné tyto pacienty léčit v rámci klinických studií. Starší pacienti schopní indukční chemoterapie (bez limitujících komorbidit, *performance status* /PS/ 0–2, mladší 70–75 let, soběstační, bez geriatrických syndromů) mohou profitovat z jejího podání. Pozitivní efekt na celkové přežití je podmíněn dosažením CR. Standardní indukce vede u starších pacientů k nižšímu procentu CR ve srovnání s mladšími pacienty. Šance na přežití indukční chemoterapie a dosažení kompletní remise je ovlivněna komorbiditami, celkovým stavem pacienta, věkem, cytogenetikou. Predikční algoritmus vytvořený skupinou AMLCG/SAL na základě klinických údajů dostupných při prvním vyšetření pacienta (před znalostí cytogenetiky) je možné najít na stránkách www.aml-score.org a může posloužit jako vodítko v klinickém rozhodování.

Daunorubicin ve vysoké dávce 90 mg/m² x 3 dny (vs. 45 mg/m² x 3 dny) zlepšil ve studii skupiny HOVON/SAKK výsledky léčby u pacientů ve věku 60–65 let a u pacientů s příznivou cytogenetikou; v celé skupině pacientů starších 60 let ale neměla eskalace dávky daunorubicinu pozitivní efekt. Idarubicin v dávce 12 mg/m² x 3 dny vedl ve studii ALFA-9801 k vyššímu počtu CR než daunorubicin v dávce 80 mg/m² x 3 dny; vliv na OS a *event.-free survival* (EFS) však nebyl potvrzen.

Postremisní léčba u starších pacientů může zahrnovat chemoterapii, autologní transplantaci nebo u přísně selektovaných pacientů alogenní transplantaci s redukováným přípravným režimem v závislosti na stavu pacienta, cytogenetické rizikové skupině a dostupnosti dárce.

Tabulka 2.6. Vyšetření před zahájením léčby akutní myeloidní leukemie.

- EKG
- RTG plic
- CT nebo MRI mozku u symptomatických pacientů
- Lumbální punkce u symptomatických pacientů s negativním CT/MRI
- Sonografie břicha
- Echokardiografie
- Krevní obraz, diferenciál; PT, APTT, Fibrinogen, D-dimery
- Imunohematologické vyšetření
- Mineralogram, urea, kreatinin, osmolarita, clearance, glykemie, albumin, celková bílkovina, elektroforéza séra, moč chemicky + sediment, jaterní testy (LDH, ALT, AST, ALP, GMT)
- TSH, fT4
- Serologie hepatitid (HbSag, anti-HbS, anti-HbE, anti-HCV)
- Kultivace sputa, výtěry krk, nos, kultivace moči, hemokultury
- Serologie HIV, CMV, HSV, VZV
- HLA typizace pacienta a jeho sourozenců u kandidátů pro alogenní transplantaci

Ve studii ALFA-9803 vedlo 6 cyklů ambulantní konzolidační chemoterapie (1 ávka daunorubicinu 45 mg/m² nebo idarubicinu 9 mg/m² s 5 dny cytarabinu 60 mg/m²/12hod. podkožní infuzí, vše á 28 dnů) k lepšímu *disease-free survival* (DFS) (28% vs. 17% po 2 letech) ve srovnání s jedním cyklem intenzivní konzolidační chemoterapie, který byl identický s indukcí (cytarabin ve standardní dávce 200 mg/m² x 7 dnů s daunorubicinem nebo idarubicinem). Tento přístup nebyl randomizovaně srovnán s podáním jednoho cyklu vysokodávkovaného cytarabinu (1–1,5 g/m²), který je vhodné zvážít u pacientů s dobrým PS (*performance status*), normální funkcí ledvin a příznivým nebo standardním cytogenetickým rizikem.

2.6. Paliativní léčba

Standardem paliativní léčby je léčba nízkými dávkami cytarabinu (20 mg s.c. po 12 hodinách x 10 dnů, opakovat po 28 dnech) s podpůrnou léčbou transfuzemi a antibiotiky. Léčba cytarabinem vede k 18 % CR a delšímu OS ve srovnání s hydroxyureou nebo samotnou podpůrnou léčbou. Ve skupině pacientů léčených hydroxyureou nejsou pozorovány kompletní remise. Pozitivní vliv cytarabinu na celkové přežití je ale omezen na skupinu pacientů s příznivým nebo středním cytogenetickým rizikem. Přidání ATRA (*all-trans* retinové kyseliny) k cytarabinu nemá další pozitivní efekt.

Místo cytarabinu lze nemocným nabídnout i 5-azacytidin (AZA). AZA vede u pacientů s AML s 20–30 % blastů k pozitivnímu vlivu na přežití ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou nebo nízkodávkovaným cytarabinem, medián OS je u AZA

24,5 měsíce vs. 16 měsíců u konvenčních režimů (podpůrná léčba/nízkodávkový cytarabin/indukční chemoterapie). Použití AZA ale limituje enormně vysoká cena a to, že byl efekt zatím studován jen u malé podskupiny pacientů s AML (dříve MDS RAEB-t). Decitabin, lék příbuzný AZA, vedl ve studii fáze II k 29 % CR. Za léčbu „střední intenzity“ může být považován klofarabin, který ve studii fáze II vedl k 45 % CR/CRp u pacientů s AML a nepříznivými prognostickými znaky.

2.7. Prognóza

V posledních desetiletích nedošlo v léčbě AML (s výjimkou APL) k radikálnímu posunu k lepšímu. Prognóza pacientů se zlepšuje pozvolna. Na zlepšení má zásluhu především pokrok v podpůrné léčbě. Celkově je stále špatná a proto je ideální co nejvíce pacientů léčit v rámci klinických studií.

2.8. Literatura

1. Al-Ali HK, Brand R, Biezen A van, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Leukemia* 2007, 21: 1945–1951.
2. Altekruse S. SEER Cancer Statistics Review. Bethesda, MD; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/sections.html.
3. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. IARC Lyon 2008, 440 s.
4. Balducci L, Elsher W, de Gaetano G (Eds.). *Blood Disorders in the Elderly*. Cambridge University Press 2008, 497 s.
5. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma* 1998, 28: 315–327.
6. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007, 109: 1114–1124.
7. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, DiPersio JF. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010, 28: 556–561.
8. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003, 21: 4642–4649.

9. Deschler B, Witte T de, Mertelsmann R, Lübbert M. Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. *Haematologica* 2006, 91: 1513–1522.
10. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010, 115: 453–474.
11. Falini B, Tiacci E, Martelli MP, et al. New classification of acute myeloid leukemia and precursor-related neoplasms: changes and unsolved issues. *Discovery Med* 2010; 10: 281–292.
12. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010, 28: 562–569.
13. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009, 10: 223–232.
14. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009, 361: 1249–1259.
15. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* 2007, 109: 5129–5135.
16. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007, 136: 624–627.
17. Goldstone AH. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001, 98: 1302–1311.
18. Grimwade D. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001, 98: 1312–1320.
19. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010, 116: 354–365.
20. Hiddemann W, Kern W, Schoch C, et al. Management of Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3569–3576.
21. Kantarjian HM, Erba HP, Claxton DF, et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol* 2010, 28: 549–555.

22. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer* 2006, 107: 116–124.
23. Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults. *Oncologist* 2009, 14: 222–232.
24. Krug U, Röhlig C, Koschmieder A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*. 2010, 376: 2000–2008.
25. Löwenberg B. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1994, 12: 1268–1274.
26. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, Putten W van, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1235–1248.
27. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011, 364: 1027–1036.
28. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998, 16: 872–881.
29. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, et al. Use of Recombinant Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor During and After Remission Induction Chemotherapy in Patients Aged 61 Years and Older With Acute Myeloid Leukemia (AML): Final Report of AML-11, a Phase III Randomized Study of the Leukem. *Blood* 1997, 90: 2952–2961.
30. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989, 7: 1268–1274.
31. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994, 331: 896–903.
32. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010, 28:1878–1887.
33. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid leukemia, NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2011.
34. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with

- acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010, 28: 808–814.
35. Pulsoni A, Pagano L, Latagliata R, et al. Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004, 89: 296–302.
 36. Röllig C, Thiede C, Gramatzki M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood* 2010, 116: 971–978.
 37. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004, 103: 479–485.
 38. Sekeres MA. Treatment of older adults with acute myeloid leukemia: state of the art and current perspectives. *Haematologica* 2008, 93: 1769–1772.
 39. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Survival* 2009, 113: 28–36.
 40. Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989, 73: 263–270.
 41. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96: 4075–4083.
 42. Suciu S, Mandelli F, Witte T de, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003, 102: 1232–1240.
 43. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996, 88: 2841–2851.

3. Akutní promyelocytární leukemie

3.1. Úvod

Akutní promyelocytární leukemie (APL) je maligní klonální onemocnění krvetvorby charakterizované blokem vyžívání granulocytů na úrovni promyelocytů a provázené akumulací promyelocytů a blastů v kostní dřeni. Důsledkem je selhání krvetvorby provázené anémií a trombocytopenií. Přibližně třetina pacientů má v době diagnózy leukopenii, u poloviny pacientů zjišťujeme normální počet leukocytů a méně jak 20% pacientů bývá diagnostikováno s leukocytózou nad $10 \times 10^9/l$. Stav je typicky provázen neutropenií a koagulopatií (viz dále), takže pacienty k lékaři dovede a diagnóze předchází v naprosté většině případy infekce či různé krvácivé projevy, nezřídka závažné. Těžká koagulopatie je pro APL typická a fatální krvácení je zdaleka nejčastější příčinou úmrtí pacientů v době diagnostiky a zahájení léčby.

Celkově je prognóza APL zdaleka nejlepší ze všech akutních leukemií dospělého věku. Nedosažení remise po indukční terapii je zcela raritní (méně jak 1% pacientů) a naprostá většina pacientů dosáhne během konsolidační léčby molekulární remise. Incidence relapsů je rovněž velmi nízká a při dostatečné intenzitě léčby podle mezinárodních doporučení (pracovní skupiny GIMEMA nebo PETHEMA) dosahuje v prvních 3 letech od diagnózy méně jak 10%. Transplantace krvetvorby z těchto důvodů není u APL až na výjimky při primární léčbě indikována a omezuje se na léčbu relapsů. Při včasném zachytu relapsu dosahuje pravděpodobnost dosažení druhé kompletní remise téměř 80% a většina pacientů s relapsem APL tak může být zařazena do transplantačního programu. Časná mortalita (do 14 dnů od stanovení diagnózy) se bohužel stále pohybuje okolo 10%.

Incidence APL v ČR odpovídá asi 8% případů akutní myeloidní leukemie (AML), což představuje asi 20 nových APL v ČR ročně. Medián věku pacientů v době diagnózy APL je 40 let, oproti ostatním typům AML (medián věku 67 let) se APL více vyskytuje u mladších pacientů.

3.2. Stanovení diagnózy APL

K podezření na APL má být vysloveno u všech případů nejasné pancytopenie, protože tento klinický obraz je pro APL poměrně typický. Leukemické promyelocyty se přitom do periferie vyplavují téměř výhradně jen u pacientů s leukocytózou. Další typickou známkou APL je přítomnost koagulopatie s excesivní fibrinolýzou, podíl konsumpční koagulopatie stoupá s leukocytózou. Zjišťujeme prodloužený protrombinový čas (Quick), APTT bývá normální nebo jen lehce prodloužené, antitrombin je v mezích normy, typická je hypofibrinogenémie

(obvykle < 1,5 g/l) a výrazně zvýšené D-dimery (>20 µg/ml). Koagulopatie u APL je důvodem nejvyšší hematologické urgency v případě podezření na toto onemocnění, protože kdykoli hrozí fatální – nejčastěji intrakraniální – krvácení. Vzhledem k jinak velmi dobré prognóze pacientů s APL je kladen na rychlost diagnostiky a zahájení léčby ten největší důraz, protože – jak už bylo řečeno – rezistence k indukční terapii založené na kombinaci antracyklinu a tretinoinu (kyseliny transretinové; ATRA) je naprostou raritou a relapsů je při správně vedené léčbě pod 10%.

Diagnostika APL je založena především na průkazu přítomnosti fúzního genu PML/RAR α . Zcela raritně (1 % případů) se u APL vyskytují i jiné fúzní geny (PLZF/RAR α , NUMA/RAR α , NPM/RAR α , Stat5b/RAR α), kdy jsou ostatní charakteristiky onemocnění (morfologický obraz, typická koagulopatie) konzistentní s diagnózou akutní promyelocytární leukemie. Z hlediska morfologie odpovídá myelogram nejčastěji AML M3 dle FAB klasifikace, méně často vidíme variantu M3v. APL s fúzním genem PML/RAR α však může mít jakýkoli morfologický obraz. WHO klasifikace na rozdíl od FAB zahrnuje pod subtyp AML s translokací t(15;17) pouze a právě jen ty AML, u kterých je tato translokace cytogeneticky nebo molekulárně prokazatelná.

Typický obraz FAB AML M3 vidíme v případě, že v myelogramu je převaha buněk charakteru atypických promyelocytů. V nadpoloviční většině případů je možné v nátěru najít tzv. „*faggot cells*“, tj. buňky s otýpkami či snopci Auerových tyčí, event. s mnohočetnými Auerovými tyčemi, přičemž za „*faggot cell*“ je považována buňka obsahující alespoň 3 Auerovy tyče. Nález „*faggot cells*“ sice není zcela patognomonický, avšak při zachycení většího počtu těchto buněk se jedná o diagnózu APL s více jak 95% pravděpodobností. Obecná podmínka pro ostatní AML, tedy nález $\geq 20\%$ myeloidních blastů v aspirátu kostní dřeně nebo v periferní krvi nemusí být v případě APL splněna. Variantní forma AML M3, tedy AML M3v, se morfologicky poněkud liší, především jsou relativně vzácné buňky se silnou granulací a buňky obsahující Auerovy tyče („*faggot cells*“). Jádro téměř každé buňky je dvojlaločné, multibilobické, nebo ledvinovité, ale většina buněk je buď zcela prosta granulace anebo obsahuje jen málo jemných azurofilních granul. Nicméně ale v myelogramu nalezneme několik buněk se všemi cytoplazmatickými rysy typické M3.

Imunofenotyp APL je velmi typický a u AML znamená zachycení kombinace CD33⁺, HLA-DR⁺ diagnózu APL se spolehlivostí > 90%. Naprosto patognomonický je průkaz fúzního genu PML/RAR α , nejlépe pomocí RT-PCR (ale lze použít i fluorescenční *in situ* hybridizaci – FISH). Pro diagnostiku APL lze rovněž použít hodnocení rozložení PLM tělísek, histochemicky nebo imunofluorescenčně, ale

tato metoda se v ČR standardně nevyužívá. Srovnání specifity a rychlosti záchytu APL (podle Schwarze a kol.) je uvedeno v tabulce 3.1.

Tabulka 3.1. Srovnání specifity a rychlosti záchytu akutní promyelocytární leukemie (APL).

Metoda	Nález svědčící pro APL	Čas od náběru (h)	Specifita (odhad %)	Nevýhody
Morfologie nátěru kostní dřeně	typický nález M3 dle FAB + nutný průkaz faggot cells	½–1	80–95	jen typické případy, M3v a atypické nelze
Imunofenotyp	DR-,CD33+ (CD13+, CD117-, Pgp-)	2	95	
Standardní cytogenetika	t(15;17)	24–48	100	jen ze dřeně, často nejsou mitózy, kryptická t(15;17) falešně negativní
FISH	t(15;17)	24	100	jen ze dřeně
Rozložení PML proteinu	jemné rozprostření PML (ne nukleární tělíska)	2–3	100	raději ze dřeně, pro sledování MRD bude stejně nutná RT-PCR
Dvoukroková RT-PCR	<i>PML/RARα</i>	8–9	100	specializovaná pracoviště
Jednokroková RT-PCR	<i>PML/RARα</i>	5–6	100	specializovaná pracoviště

Na základě vstupního rizika se pacienti stratifikují do 3 skupin, které odpovídají míře časného rizika a dlouhodobé prognóze. Skupinu **vysokého rizika** představují pacienti se vstupní leukocytózou nad $10 \times 10^9/l$. Nejlepší prognózu (**nízké riziko**) mají pacienti se vstupní koncentrací leukocytů pod $10 \times 10^9/l$ (podle některých pra-

cí pod $5 \times 10^9/l$) a současně trombocytů nad $40 \times 10^9/l$. Ostatní pacienti (leukocyty $< 10 \times 10^9/l$ a trombocyty $< 40 \times 10^9/l$) řadíme do skupiny **středního rizika**.

3.3. Léčba APL

3.3.1. Indukční léčba

Standardně doporučenou indukční léčbou APL je režim nazývaný AIDA, což je ATRA v dávce $45 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (rozděleno do dvou denních dávek) perorálně ode dne 1 do dosažení remise v kombinaci s idarubicinem v dávce 12 mg/m^2 v den 2, 4, 6 a 8. U pacientů mladších 20 let se doporučuje podávání ATRA v redukované dávce $25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, protože vyšší dávka u naprosté většiny mladých pacientů vede k syndromu benigní nitrolební hypertenze (pseudotumor cerebri), který je provázen silnými bolestmi hlavy. U pacientů ve věku nad 70 let je naproti tomu doporučeno podat pouze 3 dávky idarubicinu (tedy v den 2, 4 a 6). Dávky léčiv redukuje rovněž při těžké obezitě ($\text{BMI} > 40$) a dávku idarubicinu je vhodné snížit na 75 % při hyperbilirubinémii ($> 80 \mu\text{mol/l}$).

Pro dosažení remise je velmi důležité dodržet intenzitu indukce a zejména podávání ATRA lze přerušit pouze krátce a ze závažných důvodů: těžký syndrom nitrolební hypertenze, rozvoj závažného ATRA syndromu (diferenciační syndrom, obdoba leukostázy, viz dále), vzestup jaterních testů či bilirubinu během podávání ATRA nad 5ti násobek horní hranice normy.

Remisi hodnotíme z myelogramu až po normalizaci krevního obrazu (trombocyty $> 100 \times 10^9/l$, neutrofilů $> 1,5 \times 10^9/l$) a nikdy ne dříve než po 28 dnech od zahájení indukce, protože to může vést k zavádějícímu výsledku.

3.3.2. Úvodní podpůrná léčba a komplikace

Nedílnou, neopomenutelnou a velmi podstatnou součástí indukční léčby APL je především v prvních 10–14 dnech intenzivní podpůrná léčba, zaměřená především na prevenci krvácení při těžké koagulopatii provázející toto onemocnění, a na prevenci a event. léčbu diferenciačního syndromu (ATRA syndrom). Základem podpůrné léčby je masivní substituce trombocytů tak, aby jejich koncentrace v žádném případě neklesla pod $30\text{--}50 \times 10^9/l$ (více je lépe) a to za podmínky kontroly krevního obrazu každých 8–12 hodin. Vzhledem k patofyziologii koagulopatie a extenzivní fibrinolýze podáváme pacientům kyselinu tranexámovou (100 mg/kg/den) v kontinuální infuzi až do poklesu D-dimerů pod $5 \mu\text{g/ml}$, koncentraci fibrinogenu udržujeme vyšší než $1,2\text{--}1,5 \text{ g/l}$.

Díky efektu ATRA dochází na sice jedné straně k odeznívání koagulopatie (ATRA snižuje na leukemických buňkách expresi annexinu II, což je velmi významný

kofaktor tkáňového aktivátoru plazminogenu), ale na jedné straně dochází k rychlému nástupu diferenciacie maligních blastů a promyelocytů. Diferenciace a vyplavování dozrávajících granulocytárních elementů do oběhu může vést k leukocytóze i k rozvoji syndromu leukostázy, neboli diferenciačního syndromu či ATRA syndromu. Klinicky se ATRA syndrom projevuje především dušností, retencí tekutin s otoky, pleurálním a perikardiálním výpotkem, nespecifickými a někdy migrujícími plicními infiltráty, hypotenzí a poruchou vědomí. Neléčený nebo nezvládnutý ATRA syndrom rychle progreduje do respiračního selhání s nutností umělé plicní ventilace a obvykle končí fatálně pod obrazem multiorgánového selhání nebo intrakraniálním krvácením. Pravděpodobnost rozvoje diferenciačního syndromu se zvyšuje s koncentrací leukocytů, ale leukocytóza není podmínkou jeho vzniku. Léčbou diferenciačního syndromu je podávání dexamethasonu (i.v. 2,5 mg/m² á 12 h). Vzhledem k tomu, že je diferenciační syndrom zatížen významnou morbiditou a především mortalitou, je doporučeno nasadit dexamethason preventivně na 14 dní u všech pacientů, u kterých zjistíme koncentraci leukocytů v periferní krvi > 5 x 10⁹/l, ať už vstupně, nebo v průběhu prvních dvou týdnů indukční léčby.

3.3.3. Postremisní léčba

Na indukční terapii, která prakticky bez výjimky vede k remisi onemocnění, mají navazovat nejlépe tři cykly konsolidační chemoterapie kombinující ATRA s idarubicinem či mitoxantronem, u pacientů s vysokým rizikem (vstupní leukocyty > 10 x 10⁹/l) se navíc doporučuje přidat cytosinarabinosid (ve středních až vyšších dávkách). Základním cílem konsolidační léčby je dosažení molekulární remise onemocnění (která je dosahována u naprosté většiny pacientů, pokud je dodržena intenzita konsolidační léčby). Pacienti s jiným než nízkým vstupním rizikem profitují dále z udržovací terapie (denně 6-merkaptopurin, jednou týdně metotrexát, čtvrtletně 15 dní ATRA), která se podává dva roky a zejména ve skupině pacientů s vysokým rizikem zejména snižuje incidenci relapsů. Z posledních prací se však zdá, že pro pacienty s nízkým vstupním rizikem nemá udržovací terapie žádný přínos. Vysokodávkovaná chemoterapie, resp. transplantace krvetvorby není v primární léčbě běžné APL s pozitivitou PML/RARα (99 % pacientů) indikovaná. U ostatních a tedy raritních typů APL, s výjimkou APL s fúzním genem PLZF/RARα, není k dispozici dostatek údajů k jednoznačnému závěru stran prognózy a případnému doporučení transplantační léčby a v těchto vzácných případech je lépe se přiklonit k alogenní transplantaci. PLZF/RARα pozitivní APL má špatnou prognózu, nereaguje uspokojivě na standardní léčbu a alogenní transplantace je v tomto případě indikovaná.

U pacientů s vysokým vstupním rizikem je v období postremisní léčby velmi důležité pravidelně kontrolovat, zda nedochází k návratu onemocnění. Vzhledem k dosažení molekulární remise u naprosté většiny pacientů s APL je doporučeno, aby se vyšetřovala případná pozitivita PLM/RARα pomocí PCR techniky, přičemž je nutné provádět toto vyšetření z aspirátu kostní dřeně, protože vzorek periferní krve není pro tyto účely dostatečně reprezentativní.

U pacientů s vysokým vstupním rizikem je doporučeno vyšetřit PML/RARα z aspirátu kostní dřeně každé 2 měsíce během prvních 6 měsíců po ukončení konsolidační léčby, dále každé 3 měsíce po dobu prvních 2 let a poté každých 6 měsíců po nejméně další 2 roky. Při pozitivitě PML/RARα je nutné vyšetření zopakovat nejpozději do 14 dnů a při potvrzení relapsu zahájit adekvátní léčbu (viz níže).

U pacientů s APL je relativně vysoká pravděpodobnost extramedulárního relapsu, zejména v CNS. V případě protrahovaných bolestí hlavy, nevysvětlitelných závratí či jiných poruch podezřelých z možného postižení CNS neváháme s vyšetřením mozkomíšního moku na pozitivitu PML/RARα.

3.3.4. Záchranná léčba a léčba relapsu

Záchranná léčba je určená pro pacienty, kteří nedosáhnou po konsolidační léčbě molekulární remise a pro pacienty s molekulárním či hematologickým relapsem APL. Incidence relapsů je v případě APL velmi nízká a ve skupině pacientů standardního a nízkého rizika je ve třech letech od diagnózy menší než 5%. Ve skupině vysokého rizika (pacienti se vstupní leukocytózou $>10 \times 10^9/l$), však do 3 let stále relabuje až 20 % pacientů. Zařazení cytosinarabinosidu do konsolidační terapie u pacientů s vysokým vstupním rizikem slibuje snížení incidence relapsů na 10 %, ale výsledky posledních studií ještě nejsou vyhodnoceny. Při doporučené terapii relapsu je naděje na dosažení druhé remise, resp. molekulární remise okolo 80%, a pokud jsou pacienti dále léčeni alogenní transplantací, autologní transplantací nebo dlouhodobou postremisní terapií, pak po relapsu APL dlouhodobě přežívá přibližně 50 % pacientů.

Léčbou volby při nedosažení molekulární remise a při relapsu APL je oxid arsenitý (As_2O_3), v dávce 0,15 mg/kg/den. Shrnutí evropských doporučení pro záchrannou léčbu relapsu akutní promyelocytární leukemie (APL) z roku 2007, včetně dávkovacích schémat, je dostupné na internetových stránkách www.leukemia-net.org a nebylo by účelné jej do tohoto textu opisovat. Základní doporučení jsou následující: 1) relaps APL má být konfirmován pomocí genetické diagnostiky, 2) oxid arsenitý (ATO) je pro jednoznačně doporučen pro indukční i konsolidační léčbu relapsu APL, 3) po konsolidační léčbě je nezbytné vyšetření

přítomnosti zbytkové nemoci, 4) během dalšího sledování pacienta je doporučené průběžné monitorování zbytkové nemoci a 5) remisi je potřeba stabilizovat následující post-konsolidační léčbou.

Možností post-konsolidační léčby je několik a odvisí od stavu a věku pacienta a na tom, zda byla dosažena molekulární remise: 1) autologní transplantace krvevotvorby, 2) alogenní transplantace krvevotvorby, 3) intenzivní chemoterapie a 4) udržovací léčba. Udržovací léčba může zahrnovat různé kombinace ATRA, ATO a nízké-dávkované chemoterapie.

V případě relapsu v CNS je vhodné využít efekt cytosinarabinosidu – nejlépe formou opakované intratekální aplikace liposomální formy cytosinarabinosidu v kombinaci s vyššími dávkami systémově podávaného cytosinarabinosidu. Systémové podání cytosinarabinosidu je výhodné kombinovat při postižení CNS s idarubicinem, která má u APL vysokou účinnost a navíc jeho metabolit proniká do CNS (na rozdíl od ostatních antracyklinů). Data o průniku oxidu arsenitého do CNS jsou kontroverzní a koncentrace oxidu arsenitého jsou v CNS a mozkomíšním moku při standardním podávání u většiny pacientů pravděpodobně nedostatečné pro účinnou léčbu APL v CNS.

3.4. Literatura

1. Adés L, Chevret S, Raffoux E et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006, 24: 5703–5710.
2. Avvisati G, ten Cate JW, Buller HR, Mandelli F. Tranexamic acid for control of haemorrhage in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1989, 8655: 122–124.
3. Au WY, Tam S, Fong BM, Kwong YL. Determinants of cerebrospinal fluid arsenic concentration in patients with acute promyelocytic leukemia on oral arsenic trioxide therapy. *Blood* 2008; 112: 3587–90.
4. Barbui T, Finazzi G, Falanga A: The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998, 91: 3093–3102.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol* 1980, 44: 169–170.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976, 33: 451–458.
7. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999, 94: 1192–1200.
8. Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene

- breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol* 1998, 102: 1035–1041.
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting--Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000, 1: 53–66.
 10. Kořístek Z, Mayer J. Leukemogeneza a léčba akutní promyelocytární leukemie: cesta od nejhoršího k nejpříznivějšímu typu akutní myeloidní leukemie. *Vnitř Lék* 2008, 54(7&8): 701–727.
 11. Kořístek Z, Mayer J. Leukemogeneza a léčba akutní promyelocytární leukemie: cesta od nejhoršího k nejpříznivějšímu typu akutní myeloidní leukemie. *Vnitř Lék* 2008, 54(7&8): 701–727.
 12. Kořístek Z, Žák P. Koagulopatie a diferenční syndrom: hlavní komplikace úvodní léčby akutní promyelocytární leukemie. *Vnitř Lék* 2008, 54(7&8): 745–750.
 13. Knipp S, Gattermann N, Schapira M et al. Arsenic in the cerebrospinal fluid of a patient receiving arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia with CNS involvement. *Leuk Res.* 2007; 31: 1585–7.
 14. Lengfelder E, Reichert A, Schoch C et al. Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. German AML Cooperative Group. *Leukemia* 2000, 14: 1362–1370.
 15. Lo Coco F, Diverio D, Falini B et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999, 94: 12–22.
 16. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G et al. Molecular remission in PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997, 90: 1014–1021.
 17. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999, 340: 994–1004.
 18. Niu C, Yan H, Yu T et al. Studies on Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With Arsenic Trioxide: Remission Induction, Follow-Up, and Molecular Monitoring in 11 Newly Diagnosed and 47 Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Patients. *Blood* 1999, 94: 3315–3324.
 19. Paietta E, Andersen J, Gallagher R et al. The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG study. *Leukemia* 1994, 8: 1108–1112.
 20. Sanz MA, Lo Coco F. Standard practice and controversial issues in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2005, 90: 840–845.
 21. Sanz MA, Martín G, Gonzáles M et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004, 103: 1237–1243.
 22. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005, 105: 3019–3025.

23. Schwarz J, Kačírková P, Marková J et al. Urgentní stav v hematologii: akutní promyelocytární leukemie – principy diagnostiky. *Vnitř Lék* 2008, 54(7&8): 728–744.
24. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001, 19: 3852–3860.
25. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoid acid syndrome. *Blood* 2000, 95: 90–95.
26. Talmann MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002, 100: 4298–4302.
27. Vahdat L, Maslak P, Miller WH et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemias: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RARA α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994, 84: 3843–3849.

4. Akutní lymfoblastová leukemie

4.1. Úvod

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) patří mezi prekursorová maligní lymfoproliferativní onemocnění. Je nejčastějším nádorovým onemocněním v dětském věku s incidencí 7,7/100000 obyvatel ve věkové skupině 1–5 let. Výskyt této nemoci klesá v pozdním dětském věku, tedy u adolescentů a mladých dospělých. Incidence v dospělé populaci je relativně nízká, činí 1,2 případu na 100 000 obyvatel. V dospělosti představuje ALL jen 1 % nádorových onemocnění a tvoří asi 20 % všech akutních leukemií. Druhý vrchol incidence pak přichází u nemocných starších 50 let. S poměrem 1,4 : 1 lehce převažují muži nad ženami.

Léčba ALL je velmi komplexní, zahrnuje systémovou chemoterapii, cílenou léčbu, intrathékalní chemoterapii, radioterapii, vzhledem k velké intenzitě léčby je zatížena řadou toxických komplikací. Zásadní je dodržení dávkové intenzity i časového plánu, neboť každý odklad léčby a redukce dávek jsou spojeny s nárůstem rizika relapsu onemocnění. Z těchto důvodů je péče o kurativně léčené pacienty soustředěna do hematologických center, která mají dostatečné zkušenosti s léčbou tohoto vzácného onemocnění a kde jsou aktivovány klinické studie s nejnovějšími léčivy.

4.2. Stanovení diagnózy ALL

Klinické příznaky pacientů bývají většinou značně nespecifické, podobně jako u jiných leukemií. Nejčastějšími potížemi jsou slabost, únava a dušnost z anémie, kožní a slizniční krvácení při těžké trombocytopenii, recidivující akutní infekty obtížně reagující na antibiotika, bolesti břicha při hepatomegalii nebo splenomegalii, zvětšené lymfatické uzliny či bolesti svalů a kloubů. Mohou být slabě vyjádřeny tzv. B příznaky (horečky, váhový úbytek, noční poty). Nápadný

Tabulka 4.1. Nejčastější příznaky akutní lymfoblastové leukemie v době diagnózy.

lymfadenopatie	57 %
splenomegalie	56 %
hepatomegalie	47 %
infekce, teploty	36 %
krvácení	33 %
tumor mediastina	14 %
infiltrace orgánů	9 %
infiltrace CNS	7 %

CNS = centrální nervový systém

je rychlý rozvoj a potíže zhoršující se během několika dnů. Může se objevit i postižení jiných orgánů než krve a kostní dřeně – hepatomegalie a splenomegalie, mediastinální tumor (častěji u T-ALL), infiltrace jiných orgánů (častěji u B-ALL) nebo postižení centrálního nervového systému (CNS). Výjimečně se mohou objevit i kožní infiltráty. Výskyt těchto příznaků shrnuje tabulka 4.1.

V **periferní krvi** nacházíme anémii a trombocytopenii různého stupně s větší či menší leukocytózou, nápadnou neutropenií a lymfocytózou. Diferenciální rozpočet leukocytů odhalí přítomnost lymfoblastů. Není však výjimkou nález normálního počtu všech krvinek, samotné lymfocytózy nebo i pancytopenie.

Vyšetření **kostní dřeně** prokáže infiltraci lymfoblasty. Arbitrárním kritériem Světové zdravotnické organizace (WHO) pro stanovení diagnózy akutní leukemie je infiltrace kostní dřeně blasty v počtu alespoň 20 %. Pro ALL je však charakteristická enormní infiltrace dřeně nádorovými blasty, která nezřídka přesahuje 95 %. Starší morfologické dělení klasifikace FAB (francouzsko-americko-britská) na lymfoblasty typu L1 (malé, uniformní, s velkým poměrem jádro/cytoplazma, bazofilní cytoplazmou, nenápadným jadérkem), L2 (heterogenní, nepravidelné jádro s heterogenním chromatinem a různými jadérky) a L3 (velké, uniformní, se silně se barvící vakuolizovanou cytoplazmou) již není používáno, protože mezi L1 a L2 není klinicky významný rozdíl a L3 byla překlasifikována na leukemii/lymfom Burkittova typu. V cytochemickém vyšetření je reakce PAS (*periodic acid – Schiff*) pozitivní a reakce POX (myeloperoxidáza) negativní.

Zásadní význam v diagnostice ALL má **vyšetření průtokovou cytometrií**, které lze provést i z krve a je schopné stanovit velmi rychle (v řádu hodin) konečnou diagnózu. Umožní určit konkrétní fenotyp blastů, který má prognostický význam a je v současnosti rutinně využíván pro sledování léčebné odpovědi (minimální reziduální nemoc, MRN). Imunologická klasifikace vypracovaná skupinou EGIL je uvedena v tabulce 4.2.

Cytogenetické vyšetření a FISH (fluorescenční *in situ* hybridizace) odhalí asi u tří čtvrtin pacientů patologickou chromosomální aberaci. Prognostický význam má zejména přítomnost filadelfského (Ph) chromosomu při translokaci t(9;22) a změny zahrnující gen *MLL* na lokusu 11q23; obě jsou prognosticky nepříznivé. Výskyt cytogenetických aberací u ALL dospělých ukazuje tabulka 4.3. Na rozdíl od ALL u dětí mají numerické chromosomální aberace (hyperdiploidie, haploidie, hypodiploidie, pseudodiploidie) nižší výskyt a malý prognostický význam.

Metody **molekulární genetiky** umožňují odhalit výše uvedené translokace s daleko vyšší přesností a citlivostí. Používají se především k detekci fúzního genu *BCR-ABL* a fúzí genu *MLL*. Zásadní význam v moderní léčbě ALL má sledo-

Tabulka 4.2. Imunologická klasifikace akutní lymfoblastické leukemie podle Evropské skupiny pro imunofenotypizaci leukémií (EGIL).

B-ALL			76 %
CD19+ a/nebo CD79a + a/nebo CD22+			
B-I	(pro-B)	TdT+, CD10–, cμ–, slg–	11 %
B-II	(common B)	TdT+, CD10+, cμ–, slg–	51 %
B-III	(pre-B)	TdT+, CD10+, cμ+, slg–	10 %
B-IV	(zralá B)	TdT–, slg+	4 %
T-ALL			24 %
CD3+ (cytoplazmatická nebo membránová pozitivita), někdy CD10+			
T-I	(pro-T)	TdT+, CD7+CD2–CD5–CD8–CD1a–	6 %
T-II	(pre-T)	TdT+, CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+, CD1a–	
T-III	(thymická-T)	TdT+, CD1a+, mCD3+ nebo –	18 %
T-IV – skupina A – skupina B	(zralá T)	TdT+/-, mCD3+,CD1a– anti-TCR αβ+ anti-TCR γδ+	

vání minimální reziduální nemoci (MRN) pomocí specifických přestaveb genů pro imunoglobuliny a receptory T-buněk (Ig/TCR).

4.3. Diferenciální diagnostika

V úvodu vyšetřování lze jistě zvažovat diferenciální diagnostiku febrilií, lymfadenopatie, hepatosplenomegalie, krvácivých stavů a dalších nespecifických příznaků akutní leukemie. Morfologické, cytochemické a imunofenotypizační vyšetření periferní krve a kostní dřeně však diagnózu leukemie stanoví rychle a spolehlivě. Rozpaky přicházejí v případech hraničních stavů mezi podobnými onemocněními:

- lymfoblastický lymfom – diagnóza je stanovena z histologie infiltrátu, jinak ale nenaplnuje kritéria akutní leukemie (> 25 % blastů v kostní dřeni);
- lymfoblastický zvrát chronické myeloidní leukemie (CML) – na tuto jednotku lze usuzovat z předchorobí, rychlosti rozvoje onemocnění, typu *BCR-ABL* přestavby a přítomnosti splenomegalie, někdy však nelze od ALL odlišit;
- akutní leukemie se smíšeným fenotypem (MPAL) – je nutno splnit diagnostická kritéria příslušnosti k více řadám (tabulka 4.4);
- akutní myeloidní leukemie a jiné leukemie – obvykle rozhodne podrobné imunofenotypizační vyšetření.

Tabulka 4.3. Cytogenetické aberace u dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií.

aberrace	výskyt
t(9;22) <i>BCR-ABL1</i>	28 %
t(11;v), přestavba <i>MLL</i> genu	10 %
přestavba genů pro TCR	10 %
t(1;19) <i>TCF3-PBX1</i> (<i>E2A-PBX1</i>)	5 %
t(12;21) <i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	4 %
t(8;v), přestavba <i>MYC</i> genu	4 %
jiná	24 %
žádná	15 %

TCR = receptor T lymfocytů

Tabulka 4.4. Kritéria určení liniové příslušnosti dle EGIL.

	řada B	řada T	myeloidní řada
2 body	CD79a clgM cCD22	CD3 TCR	MPO
1 bod	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5 bodu	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

K přiřazení buněk k určité linii (B-lymfoidní, T-lymfoidní, myeloidní) je potřeba skóre >2 bodů.

4.4. Vstupní vyšetření

U nemocných s ALL by měla být provedena tato vyšetření:

- 1) Anamnéza** (je vhodné pátrat i po familiárním výskytu podobných onemocnění)
- 2) Fyzikální vyšetření** (se zaměřením na hepatomegalii, splenomegalii a lymfadenopatii, event. infiltraci varlat)
- 3) Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů** (provedeno mikroskopicky)
- 4) Biochemické vyšetření** (urea, kreatinin, minerály, kyselina močová, bilirubin, jaterní testy, laktátdehydrogenáza, CRP)

- 5) **Morfologické a cytochemické vyšetření** aspirátu kostní dřeně (myelogram, POX)
- 6) **Vyšetření průtokovou cytometrií** – periferní krev i kostní dřeň (s upozorněním na podezření na akutní leukemii nebo ALL)
- 7) **Cytogenetické vyšetření** kostní dřeně (karyotyp, FISH)
- 8) **Molekulárně genetické vyšetření** preferenčně z kostní dřeně (minimálně screening fúzních genů *BCR-ABL* a přestavb *MLL* genu)
- 9) Vzorek kostní dřeně, event. periferní krve, k identifikaci specifických **přestavb Ig/TCR** za účelem pozdějšího vyšetřování minimální reziduální nemoci (MRN)
- 10) **Rentgenový snímek hrudníku** k vyloučení mediastinální lymfadenopatie a **ultrazvukové vyšetření břicha** k popisu event. hepatomegalie, splenomegalie a lymfadenopatie); při suspekci na mediastinální tumor či ložiskové poškození nitrobřišních orgánů pak i **CT**, event. **PET/CT**
- 11) **Vyšetření mozkomíšního moku** – cytologické, biochemické a průtokovou cytometrií (průkaz infiltrace CNS)

Při diferenciálně diagnostických rozpacích je vhodné nejprve provést pouze diferenciální rozpočet leukocytů a imunofenotypizační vyšetření periferní krve. Výsledky těchto vyšetření jsou obvykle k dispozici do druhého dne a suspekci na ALL s vysokou mírou spolehlivosti potvrdí nebo vyloučí. Provedení aspirace kostní dřeně je s ohledem na pacienta vhodné přenechat specializovanému hematologickému centru, neboť je třeba zajistit i další specializovaná vyšetření (cytogenetická, molekulárně genetická, podrobné imunofenotypizační vyšetření k identifikaci specifického leukemického fenotypu – tzv. LAIP). Vyhneme se tak nutností opakovaných sternálních punkcí před zahájením léčby.

4.5. Prognostické faktory

K hlavním prognostickým faktorům se řadí věk, imunofenotyp, cytogenetický nálezn a dynamika iniciální terapeutické odpovědi. Význam počtu leukocytů v době diagnózy při současných intenzivních protokolech klesá. Uvedená vstupní vyšetření a iniciální odpověď na léčbu umožňují nemocné rozdělit do tří rizikových skupin. Rizikovou stratifikaci užívanou ve studiích německé skupiny GMALL ukazuje tabulka 4.5.

Výsledky léčby ALL se zhoršují s **věkem**. Tento trend odráží častější výskyt rizikových faktorů a nižší toleranci intenzivní léčby u starších nemocných. Prognosticky nepříznivou skupinu pacientů představují starší dospělí ve věku >55 let, kteří dosahují tříletého přežití jen ve 20 %.

Imunofenotyp definující standardní prognostickou skupinu u B-ALL je charakterizován pozitivitou „common“ antigenu CD10. Pro-B fenotyp, který je často spojen s přítomností translokace t(4;11), a leukémie s pozitivitou Ph chromosomu (přítomen fúzní gen *BCR-ABL*) definují nepříznivou prognostickou skupinu. Malignity se zralým fenotypem s přítomností monotypického povrchového imunoglobulinu slg+ jsou označovány jako leukémie/lymfomy Burkittova typu a jsou spojeny s dobrou odpovědí na intenzivní chemoterapii. U T-ALL definuje příznivou prognostickou skupinu přítomnost znaku CD1a+ (kortikální neboli thymická T-ALL), zatímco pro-, pre- nebo zralý fenotyp (CD1a-, CD3-/CD3+) určují skupiny s vyšším rizikem.

Z **cytogenetických odchylek** se v dospělém věku vyskytují nejčastěji filadelfský chromozom t(9;22)(q34;q11) a translokace t(4;11)(q21;q23) či jiná přestavba *MLL* genu. Obě odchylky jsou nepříznivými prognostickými ukazateli.

Hodnocení **doby do dosažení remise** určí prognosticky příznivou skupinu pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise po prvním léčebném cyklu, tedy v průběhu 3–5 týdnů od zahájení léčby. Nejsilnějším prognostickým faktorem hodnotícím individuální odpověď na léčbu, je hodnocení molekulární odpovědi (MRN).

Počet leukocytů v době diagnózy odráží nádorovou nálož a proliferační aktivitu. Většina pracovních skupin považuje za rizikový faktor počet leukocytů $>30 \times 10^9/l$ u B-prekursorové ALL a $>100 \times 10^9/l$ u T-ALL.

4.6. Léčba ALL

Vzhledem k nízkému výskytu ALL je doporučeno léčit pacienty podle multicentrických, event. i mezinárodních léčebných protokolů velkých pracovních skupin, jako jsou např. středoevropská CELG, česká a středoevropská CELL, evropská EWALL, německá GMALL, francouzská GRAAL, polská PALG, španělská PETHEMA nebo britská UK ALL pracovní skupina.

Základní léčebné schéma je společné: indukční chemoterapie, následovaná několika cykly chemoterapie konsolidační a zakončení udržovací léčbou, autologní nebo alogenní transplantací krvetvorby. V léčbě se užívají v kombinaci **cytostatika** obvyklá pro lymfoidní malignity: alkylační látky (cyklofosfamid), antracykliny (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin), alkaloidy (vinkristin, vindesin, etoposid), nukleotidová analoga (cytarabin, fludarabin, 6-merkaptopurin, thioguanin), antimetabolity (metotrexat) a kortikoidy (prednison, dexamethason). Specifickým lékem pro ALL je enzym **asparagináza**, který vyvolává depleci neesenciální aminokyseliny asparaginu, který si však nádorové buňky ALL z důvodu nižší hladiny asparaginsyntetázy nejsou schopny vytvořit. Přidání monoklonální protilátky **rituximabu** do kombinace s chemoterapií je indikováno v případě přítomnosti antigenu CD20 na povrchu $>20\%$ lymfoblastů.

Tabulka 4.5. Riziková stratifikace ALL dospělých (dl německé pracovní skupiny GMALL).

riziko	B-ALL	T-ALL
standardní	remise po I. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $<30 \times 10^9/l$ common-B fenotyp (CD10+) nepřítomnost t(4;11) / <i>MLL-AF4</i> nepřítomnost t(9;22) / <i>BCR-ABL</i>	remise po I. indukčním cyklu thymická T-ALL
vysoké	remise až po II. indukčním cyklu leukocyty při diagnóze $>30 \times 10^9/l$ pro-B fenotyp, event. t(4;11) / <i>MLL-AF4</i> nepřítomnost t(9;22) / <i>BCR-ABL</i>	remise až po II. indukčním cyklu časná (early) T-ALL zralá (mature) T-ALL
velmi vysoké	t(9;22) / <i>BCR-ABL</i>	

Pro zařazení do skupiny standardního rizika musí být splněny všechny uvedené parametry, pro vysoké riziko stačí jen jeden.

Cílem **indukční léčby** je navození kompletní remise. Té je za použití současných protokolů dosaženo u > 90 % pacientů se standardním rizikem a > 75 % pacientů s vysokým rizikem. Většina pracovních skupin používá schéma indukční léčby sestávající z prefáze a dvou indukčních cyklů. Prefázi tvoří kortikosteroidy, někdy v kombinaci s nízkými dávkami cyklofosfamidu. Umožňuje redukcii nádorové masy před zahájením intenzivní chemoterapie, definuje příznivou prognostickou skupinu pacientů dobře odpovídajících na léčbu prednisonem a poskytuje čas na provedení řady specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika. Základními stavebními kameny prvního indukčního cyklu jsou vinkristin, prednison a antracyklinové chemoterapeutikum, které bývají doplněny asparaginázou a cyklofosfamidem. Prednison může být nahrazen dexamethasonem pro vyšší aktivitu v centrálním nervovém systému, nicméně zvyšuje riziko systémových infekcí v neutropenickém období. Klasická asparagináza je s výhodou nahrazována pegylovanou formou pro delší účinnost i menší výskyt alergických reakcí. Intenzivní první indukční cyklus nese vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, a vyžaduje proto účinnou podpůrnou léčbu. Kombinovaná antiinfekční léčba může být doplněna konkomitantní stimulací granulopoezy růstovými faktory.

Druhý indukční cyklus kombinuje cyklofosamid, cytarabin a merkaptopurin, u pacientů v neremisním stavu bývá nahrazen intenzivnějším protokolem. Para-

Tabulka 4.6. Pětileté celkové přežití ve studiích německé pracovní skupiny GMALL.

Riziko	Kompletní remise		Pětileté přežití	
	všichni	do 55 let	všichni	do 55 let
SR	80 %	93 %	56 %	64 %
HR	78 %	88 %	36 %	50 %
VHR	77 %	86 %	18 %	42 %

SR – standardní riziko, HR – vysoké riziko, VHR – velmi vysoké riziko

lelně probíhá profylaktická **terapie centrálního nervového systému**. Spočívá v intrathékální aplikaci cytostatik (metotrexat, cytarabin a dexamethason, k dispozici je i liposomální cytarabin – Depocyte'), radioterapii neurokrania (v dávce zpravidla 24 Gy) nebo v kombinaci obou metod.

Standardem **konzolidační léčby** je 6 až 8 chemoterapeutických cyklů, které kombinují podání vysokodávkovaného metotrexatu ($1\text{--}3\text{ g/m}^2$), cytarabinu ($1\text{--}3\text{ g/m}^2$) a asparaginázy. Jeden či dva konsolidační cykly kopírují schéma indukčních bloků (tzv. reindukce). U rizikových skupin ALL je součástí konsolidační léčby transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Po skončení konzolidační léčby následuje zpravidla dva roky trvající perorální **udržovací terapie** sestávající z denního podávání merkaptopurinu a týdenního podávání metotrexatu. Udržovací léčba je dle některých protokolů periodicky intenzifikována podáním vincristinu či prednisonu.

Mimo profylaktického ozáření hlavy je možno provádět i terapeutickou **radio-terapii mediastina** dávkou 24–36 Gy. Přichází v úvahu zejména u T-ALL při reziduálním ložiskovém postižení mediastina přetrvávajícím i po skončení indukční léčby.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je metodou volby pro pacienty vysokého (HR) a velmi vysokého (VHR) rizika nebo při nedostatečné léčebné odpovědi. Zdrojem krvetvorných buněk může být HLA shodný sourozenec i nepříbuzný dárce. Z myeloablativních režimů je možno použít kombinaci cyklofosfamidů a TBI (celotělové ozáření) v dávce 10–12 Gy nebo etoposidu a TBI. Lze však podat i nemyeloablativní přípravný režim, například FLAMSA-RIC-TBI/Cy (fludarabin, cytarabin, cyklofosfamid a 4 Gy TBI) nebo fludarabin s busulfanem. Imunosupresivní léčba k prevenci reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) se liší dle jednotlivých režimů. Používá se cyklosporin A, mykofenolát mofetil, metotrexat, antithymocytární globulin (ATG) nebo kortikoidy.

Autologní transplantace je indikována u pacientů se standardním (SR) a vysokým rizikem (HR) při negativitě MRN jako alternativa časově náročnější konsolidační léčby či jako alternativa rizikovější alogenní transplantace při nenalezení

vhodného dárce. Zdrojem krvetvorných buněk může být jak kostní dřev, tak kmenové buňky získané z periferní krve po mobilizaci chemoterapií a leukocytárnými růstovými faktory. Vhodným přípravným režimem je opět cyklofosfamid a TBI v dávce 10–12 Gy, etoposid a TBI nebo melfalan a TBI. Po autologní transplantaci by měla vždy následovat udržovací léčba kombinací několika cytostatik, nejčastěji merkaptopurinu a metotrexatu, případně i s vinkristinem a prednisonem, která by měla trvat jeden až dva roky.

Obecné doporučení pro léčbu první linie v ideální situaci shrnuje tabulka 4.7.

4.7. Některé zvláštní podskupiny ALL

Ph+ ALL (ALL s fúzním genem *BCR-ABL*) je považována za leukémii s velmi vysokým rizikem (VHR). V dospělosti představuje cca 20 % všech ALL. Její incidence narůstá s věkem, u pacientů starších 50 let představuje více než polovinu případů ALL. V éře inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) došlo k zásadní změně prognózy těchto pacientů. Začleněním imatinibu (preparát Glivec®) do kombinované léčby spolu s chemoterapií došlo k navýšení kompletních remisí ze

Tabulka 4.7. Doporučení léčby akutní lymfoblastické leukemie v první linii.

Riziko	Úvodní léčba	MRD po úvodní léčbě	Další léčba	Udržovací léčba (maintenance)
SR	indukce + 1–2 cykly konsolidace	negativní	další cykly konsolidace autologní transplantace	ano
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie další cykly konsolidace	po samotné konsolidační léčbě
HR	indukce + 1–2 cykly konsolidace	negativní	alogenní transplantace autologní transplantace	po autologní transplantaci
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie	ano
VHR	indukce + 1–2 cykly konsolidace + TKI	negativní	alogenní transplantace autologní transplantace?	ne
		pozitivní	alogenní transplantace klinická studie	TKI?

SR – standardní riziko, HR – vysoké riziko, VHR – velmi vysoké riziko, MRD – minimální zbytková nemoc, TKI – tyrozinokinázový inhibitor

75 % na 90 %. Procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo desetinásobně z 5 % na 50 %. Významně stoupl podíl pacientů, kteří dospěli k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk (alo-HSCT). Standardem léčby Ph+ ALL je chemoterapie kombinovaná s kontinuálním podáváním TKI (imatinibu nebo dasatinibu), a to od zjištění *BCR-ABL* pozitivity až do alogenní transplantace krvetvorby. Po transplantaci je podávání TKI omezeno na klinické studie nebo pro případ relapsu či pozitivitu MRN.

Zralá B-ALL je označována jako **leukémie/lymfom Burkittova typu** a dle WHO klasifikace z roku 2008 se řadí do skupiny zralých B-buněčných neoplázií. Představuje 1–2 % všech lymfomů. O leukemii se hovoří, je-li přítomna > 25% infiltrace kostní dřeně a leukemizace. Vyznačuje se typickou morfologií blastů (L3 blasty), imunofenotypem (povrchový imunoglobulin) i genetickým nálezem (mutace zasahující gen *MYC* na chromosomu 8q24). Standardem léčby je sekvenční podání vysokodávkované chemoterapie v rychlém sledu 6–8 cyklů. Z chemoterapeutik se používá

cyklofosfamid, ifosfamid, metotrexatu a cytarabinu. Po přidání rituximabu ke každému cyklu došlo k navýšení celkového přežití až na 80 %. Vzhledem k vysoké incidenci postižení CNS u tohoto typu leukémie je součástí protokolů intrathékální chemoterapie a radioterapie CNS, a to i profylakticky. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

Adolescenti a mladí dospělí profitují z intenzivní léčby podle protokolů na léčbu ALL dětského věku. V současné době je však již většina léčebných protokolů pro dospělé natolik inspirována pediatrickými protokoly a intenzita léčby tak vysoká, že ji není možno velmi zvyšovat. V hraničních věkových kategoriích (15–20 let) je na zvážení konzultace centra dětské onkologie.

Zahájení intenzivní léčby **starších pacientů** (nad 60–65 let) bývá často limitováno jejich komorbiditami a celkovým stavem. Postupy zahrnující podání vysokých dávek cytostatik a asparaginázy a alogenní transplantaci krvetvorby jsou pak často kontraindikovány. Navíc se v této věkové skupině kumulují prognosticky horší varianty onemocnění (Ph+ ALL a další nepříznivé cytogenetické abnormality). Léčbu je v těchto případech nutno považovat od počátku za paliativní, s vysokým rizikem relapsu a krátkým přežitím bez leukemie.

4.8. Komplikace léčby

Syndrom nádorového rozpadu (*tumor lysis syndrome*) patří mezi nejzávažnější komplikace úvodu léčby, zvláště u nemocných s velkou nádorovou náloží, kterým je podána intenzivní protinádorová léčba bez kortikoidní prefáze. V těchto případech hrozí metabolický rozvrat s hyperkalémií, hyperfosfatémií, hypokal-

cémií, metabolickou acidózou, hyperurikémií, selháním ledvin a koagulopatií. Proto by takto riziková pacienta měla být v úvodu léčby hospitalizována na jednotce intenzivní péče, kde je zajištěna adekvátní podpůrná léčba: zavedení centrálního žilního katétru (CŽK), monitorace vnitřního prostředí, krevního obrazu a koagulace 2–3krát denně, intenzivní hydratace, forsírovaná diuréza a alkalizace moči, podání alopurinolu, případně i rasburikázy a užití kontinuálních eliminačních technik (CVVH). Teprve při zabezpečení těchto opatření může být zahájena protinádorová léčba nízkými dávkami kortikoidů s jejich postupným navyšováním. Až po několika dnech, dle vývoje stavu, může být zahájena terapie dle léčebného protokolu.

Infekční komplikace v důsledku imunosuprese, neutropenie a kortikoterapie provázejí přibližně 30 % cyklů chemoterapie. Nebývají však zpravidla život ohrožující a odezní po podání širokospektré empirické antibiotické, antivirové či antimykotické léčby. Většina protokolů obsahuje doporučení k profylaxi závažných infekcí. Jedná se o prevenci pneumocystové pneumonie (cotrimoxazol), herpesvirových infekcí (acyklovir a pravidelná monitorace cytomegaloviru pomocí PCR technik) a mykotických infekcí (flukonazol, itraconazol či amfotericin B, sledování galaktomannanu v séru). Neutropenii je možno zkrátit přidáním leukocytárních růstových faktorů (filgrastim, G-CSF) podávaných paralelně s chemoterapií.

Po vyšších dávkách metotrexátu lze očekávat rozvoj závažné **mukozitidy** gastrointestinálního traktu, nejčastěji ve formě stomatitidy anebo kolitidy. Tyto si někdy vynutí i přechodné podávání parenterální výživy a opioidní analgézie. Adekvátní podpůrná opatření (alkalizace a leukovorin rescue, léčba infekce, podpora G-CSF, dostatečná nutrice a hydratace, analgetika, lokální léčba) umožní snížit výskyt nebo alespoň zkrátit trvání této pro pacienta velmi nepříjemné komplikace.

Podání **asparaginázy** může být doprovázeno hepatotoxicitou (elevace bilirubinu a jaterních testů, časté ranní hypoglykémie), pankreatopatií (zvýšení amylázy), koagulopatií s rizikem zejména trombotických komplikací (pokles antitrombinu III), neurotoxicitou (různé stupně poruchy vědomí až po kóma) a alergickými reakcemi (kožní vyrážka až anafylaktický šok). Přestože tyto komplikace nejčastěji vůbec nenastanou nebo odezní v řádu několika dnů nebo málo týdnů, vyžadují velkou pozornost, neboť mohou vést k orgánovým selháním. Je třeba dbát na kontraindikace asparaginázy (plicní embolie, akutní pankreatitida v anamnéze), redukovat dávky u rizikových skupin (BMI > 30 kg/m², hepatotoxicita, trombóza při zavedeném CŽK). Pokud se nežádoucí účinky asparaginázy objeví, je třeba rychlý zásah v podobě podání hepatoprotektiv, parenterální výživy, trans-

fúze plazmy, vysazení hepatotoxických léků, substituce koagulačních faktorů a další podpůrné léčby. Preventivní substituce koagulačních faktorů při klinicky němě koagulopatii se nedoporučuje.

Hepatopatie může provázet také léčbu vinkristinem, merkaptopurinem, metotrexatem nebo imatinibem. Nebývá však tak závažná jako po asparagináze a s přiměřenou léčbou postupně odezní.

4.9. Sledování

Během léčby probíhá sledování léčebné odpovědi vyšetřením periferní krve a kostní dřeně v důležitých časových bodech dle jednotlivých protokolů, obvykle po restituci krvetvorby po každém cyklu chemoterapie. Po ukončení léčby jsou pak pacienti sledováni v pravidelných intervalech několika měsíců, později let.

Zásadní význam ve sledování pacienta má sledování průběhu minimální reziduální nemoci (MRN). Pozdní MRN odpověď či perzistující MRN pozitivita jsou nezávislými prognostickými faktory pro relaps. Ke sledování MRN se nabízejí tři metody:

- 1) analýza a kvantifikace klonálních přestaveb imunoglobulinů a receptorů T-buněk (Ig/TCR);
- 2) analýza a kvantifikace specifických fúzních genů a
- 3) detekce specifického leukemického imunofenotypu pomocí multiparametrické průtokové cytometrie.

Senzitivita těchto metod zpravidla dosahuje řádu 10^{-4} ; u PCR technik je z principu metody o 0,5 až 1,0 logaritmus vyšší než u průtokové cytometrie.

Pro použití hodnot MRN v klinické praxi (zejm. při rozhodování o intenzifikaci léčby ve smyslu indikace alogenní transplantace krvetvorby) je absolutním předpokladem stanovení MRN standardizovanými metodami v laboratořích, které pravidelně podstupují mezinárodní kontroly kvality v dané metodice. V tomto kontextu je problematické stanovení MRN metodou průtokové cytometrie, jejíž standardizace je stále problematická. Nejvyššího stupně standardizace dosáhla metoda kvantifikace specifických přestaveb Ig/TCR.

4.10. Relaps onemocnění

Relaps onemocnění postihne téměř polovinu pacientů s ALL. Pokud je v období sledování po ukončení léčby diagnostikován **molekulární relaps**, je v naprosté většině případů následován i relapsem hematologickým. Cílem léčby relapsu dosažení druhé kompletní remise (CR2) pomocí záchranné chemoterapie a následně provedení alogenní transplantace. Pravděpodobnost navození CR2 je však mnohem nižší a výsledky léčby mnohem horší. Pětileté celkové přežití je nižší než 10%.

V léčbě relapsu se používají záchranné režimy postavené na vysokých dávkách metotrexátu, cytarabinu, vincristinu, asparaginázy, mitoxantronu, fludarabinu či jejich kombinaci. Vzhledem k neuspokojivým výsledkům záchranné léčby je snahou zařadit relabujícího pacienta do klinických studií s novými léčebnými agens. Z nich jsou největším příslibem nukleosidový analog nelarabin v léčbě T-ALL a bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19/CD3 blinatumomab nebo monoklonální protilátka anti-CD22 konjugovaná s cytostatikem kalicheamicinem (inotuzumab ozogamicin) v léčbě B-ALL. Při relapsu Ph+ ALL je indikováno vyšetření mutací fúzního genu *BCR-ABL*, jež může ovlivnit volbu konkrétního TKI v záchranné léčbě.

Možné scénáře a doporučení léčby druhé linie shrnuje tabulka 4.8.

Tabulka 4.8. Doporučení léčby akutní lymfoblastické leukemie při relapsu.

molekulární relaps	klinická studie sledování
hematologický relaps	klinická studie záchranná chemoterapie + alogenní transplantace
relaps po autologní transplantaci	klinická studie záchranná chemoterapie + alogenní transplantace
relaps po alogenní transplantaci	klinická studie redukce imunosuprese podání DLI retransplantace
<i>BCR-ABL</i> pozitivita	klinická studie TKI 2. generace
špatný stav pacienta	paliativní léčba

DLI – infúze dárcovských lymfocytů, TKI – tyrozinkinázový inhibitor

4.11. Prognóza

Prognóza pacientů s ALL je závislá na věku. Ve skupině mladých dospělých do 30 let je celkové přežití až 60 %, ve skupině 30–60 let klesá na 40–50 %, u pacientů starších 60 let je jen 15 %. Prognóza relabujícího onemocnění je velice špatná.

4.12. Pracovní neschopnost, lázeňská péče

Intenzivní cytostatická léčba vyžaduje vždy dlouhodobou pracovní neschopnost. Trvá-li déle než jeden rok, je možno podat žádost o invalidní důchod. Tato eventualita se tedy týká většiny pacientů s ALL v produktivním věku. Po léčbě

samotnou konsolidační chemoterapií a ukončení udržovací léčby lze pracovní činnost opět povolit. V případě transplantace krevetvorby závisí posuzování na stavu konkrétního pacienta a jeho chronických komplikacích.

Dle platné vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR č. 267/2012 Sb. je možno u pacientů v kompletní remisi do 12 měsíců od ukončení protinádorové léčby individuálně zvážit lázeňskou léčbu. Její vhodnost posuzuje hematolog nebo klinický onkolog.

4.13. Literatura

1. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009, 113: 4153–4162.
2. Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy leukemia group protocol 09/00. *J Clin Oncol* 2010, 28(22): 3644–3652.
3. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011, 29: 532–543.
4. Bene MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 2009, 94: 891–893.
5. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006, 107: 1116–1123.
6. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010, 24: 521–535.
7. Deremer DL, Ustun C, Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther* 2008, 30: 1956–1975.
8. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012, 119(1): 34–43.
9. Doubek M, Folber F, Koristek Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion. *Ann Hematol* 2009, 88: 881–887.
10. Doubek M, Maaloufová J, Žák P, et al. Pokroky v léčbě Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukemie dospělých. *Transfúze Hematol dnes* 2008, 14: 55–61.
11. Dworzak MN, Gaipa G, Ratei R, Veltroni M, Schumich A, Maglia O, et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease evaluation in acute lymphoblastic leukemia: Multicentric assessment is feasible. *Cytometry B Clin Cytom* 2008, 74(6): 331–340.

12. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. *Cancer* 2010, 116: 1165–1176.
13. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007, 109: 944–950.
14. Fielding AK, Goldstone AH. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41: 447–453.
15. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: Results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009, 113(19): 4489–4496.
16. Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010, 95: 8–12.
17. Folber F, Létalová E, Doubek M. Akutní lymfoblastická leukemie dospělých. *Postgrad Med* 2011, 3: 278–285.
18. Folber F, Šálek C, Doubek M, et al. Léčba dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií dle protokolu GMALL 07/ 2003 a její výsledky – první zkušenosti v České republice. *Vnitř Lék* 2010, 56: 176–182.
19. Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant* 2010, 45: 1095–1101.
20. Gökbüget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011, 118(13): 3504–3511.
21. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008, 111: 1827–1833.
22. Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: An evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, 12(1): 1–30.
23. Hoelzer D, Gokbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2012, 26(1): 25–32.
24. Iacobucci I, Lonetti A, Messa F, et al. Expression of spliced oncogenic Ikaros isoforms in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: implications for a new mechanism of resistance. *Blood* 2008, 112: 3847–3855.

25. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006, 108: 465–472.
26. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009, 114(25): 5136–5145.
27. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007, 109: 3189–3197.
28. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010, 115: 206–214.
29. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008, 113: 2097–2101.
30. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007, 110: 2309–2315.
31. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007, 109: 2068–2076.
32. Pfeifer H, Lange T, Wystub S, et al. Prevalence and dynamics of bcr-abl kinase domain mutations during imatinib treatment differ in patients with newly diagnosed and recurrent bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2012 Jan 9.
33. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007, 109: 910–915.
34. Ram R, Wolach O, Vidal L, et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012, 87(5): 472–478.
35. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, Ferrajoli A, et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011, 118(14): 3818–3823.
36. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009, 27: 469–471.
37. Ribera JM, Oriol A, González M, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010, 95: 87–95.

38. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: Results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005, 106(12): 3760–3767.
39. Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients. *Bone Marrow Transplant* 2008, 42: 105–112.
40. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2007, 92: 612–618.
41. Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and leukemia Group B studies. *Blood* 2008, 112: 1646–1654.
42. Šálek C, Šponerová D, Soukupová Maaloufová J. Akutní lymfoblastová leukémie: historie a současnost. *Vnitř Lék* 2012; 58(Suppl 2): 2520– 2526.
43. Šmardová L, Vášová I, Navrátil M, et al. Burkittův lymfom: přehled patofyziologie, diagnostiky a terapie. *Transfuze Hematol dnes* 2008, 14: 131–139.
44. Thomas DA, Kantarjian H, Faderl S, et al. Update of the modified hyper-CVAD regimen with or without rituximab as frontline therapy of adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LL). *Blood* 2007, 110: 831a.
45. Topp MS, Kufer P, Gokbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011, 29(18): 2493–2498.
46. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008, 93: 1877–1885.
47. Troeger A, Glouchkova L, Ackermann B, et al. High expression of CD40 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia blasts is an independent risk factor associated with improved survival and enhanced capacity to up-regulate the death receptor CD95. *Blood* 2008, 112: 1028–1034.
48. Van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: Guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007, 21(4): 604–611.
49. Van Der Velden VH, Wijkhuijs JM, Van Dongen JJ. Non-specific amplification of patient-specific Ig/TCR gene rearrangements depends on the time point during therapy: implications for minimal residual disease monitoring. *Leukemia* 2008, 22: 641–644.
50. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the

- Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood 2007, 109: 3676–3678.
51. Wassmann B, Pfeifer H, Gökbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL). Blood 2006, 108: 1469–1477.

5. Chronická myeloidní leukemie

5.1. Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je myeloproliferativní klonální nemocnění, které je charakterizováno přítomností tzv. Filadelfského chromosomu (Ph) – vzniklého reciprokou translokací mezi chromosomy 9 a 22 – a fúzního genu *BCR-ABL1* z translokace rezultujícího. Konstitutivně aktivovaná tyrozinkináza Bcr-Abl, která je kódována genem *BCR-ABL1*, je zodpovědná za nekontrolované množení krvetvorných buněk a z toho vyplývající projevy onemocnění. Poznání unikátní molekulární podstaty CML vedlo k intenzivnímu výzkumu, jehož výsledkem byl vývoj a následně v roce 2001 i uvedení do klinické praxe specifického inhibitoru patologické tyrozinkinázy, imatinibu. Imatinib doslova revolučním způsobem změnil dosavadní léčebný přístup k pacientům s CML, a rovněž tak jejich prognózu. Předpokládaný medián přežití pacientů diagnostikovaných v chronické fázi (*chronic phase*; CP) je odhadován na více než 25 let.

Přes vynikající účinnost imatinibu zejména u pacientů v CP-CML existuje nezanedbatelná menšina pacientů (cca 30 %), u nichž není dosaženo kýžené léčebné odpovědi (tzv. **primární rezistence**) nebo je dosažena odpověď následně ztracena (tzv. **sekundární rezistence**) nebo lék není tolerován z důvodu neznatelných nežádoucích účinků. Studium mechanismů rezistence vůči imatinibu podnítilo vývoj nových, ještě účinnějších tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) 2. generace, přičemž 2 z nich – dasatinib a nilotinib – byly po úspěších v klinickém zkoušení schváleny pro užití v klinické praxi pro případy rezistence vůči imatinibu či jeho intolerance. V roce 2010 pak byly nejprve nilotinib a následně i dasatinib schváleny americkou „*Food and Drug Administration*“ (FDA) a „*European Medicines Agency*“ (EMA) jako léky první linie pro pacienty s nově diagnostikovanou CML v CP.

Ve výčtu léčebných možností nelze opomenout alogenní transplantaci krvetvorných buněk (*allogeneic stem cell transplantation*; alo-SCT), která ač posunuta do další léčebné linie, představuje stále jedinou prokázanou možnost úplné eradikace CML, resp. jejího vyléčení. Je však vhodná jen pro vybranou skupinu mladších nemocných v dobré kondici a s dostupným dárce a je zatížena nezanedbatelným rizikem morbidita a mortality.

S novou érou léčby CML je kladen velký důraz na řádné hodnocení a monitorování léčebné odpovědi nejen co do její hloubky ale i z hlediska časového horizontu, v jakém je dosažena. Ukázalo se, že zmíněné faktory – tedy požadovaná úroveň léčebné odpovědi v určitém časovém bodu – mají význam pro prognózu pacientů, a tudíž optimální načasování eventuální změny terapie v případě

neúčinnosti či intolerance té předchozí. V roce 2006 byla publikována doporučení pro diagnostiku, léčbu a sledování pacientů s CML, navržená panelem expertů Evropské leukemické sítě (*The European LeukemiaNet*, ELN). V téže roce vyšla neméně důležitá doporučení pro optimální způsob molekulárního vyšetřování pacientů s CML. Vzhledem k narůstajícím důkazům, potvrzujícím dlouhodobou účinnost TKI, ale i rozkrývajícím další otázky spojené s dlouhodobou terapií, např. problematiku rezistence, ovlivnění kvality života nežádoucími účinky nebo možnost úplného vysazení TKI při trvalé kompletní či velké molekulární odpovědi, byla doporučení v roce 2009 revidována a obohacena o nové poznatky. V době aktualizace předkládaných „Doporučení CELL“, tj. v roce 2013 vyvstává jednoznačně potřeba další aktualizace ELN doporučení, která se v nejbližší době očekává. Flexibilnější stran implementace nových poznatků jsou doporučení „*National Comprehensive Cancer Network*“ (NCCN), nyní dostupná ve verzi 4.2013, která například již počítá s TKI 2. generace do první linie léčby CML či s bosutinibem a ponatinibem jako alternativou pro druhou a další linii léčby pacientů s rezistencí či intolerancí na úvod zvoleného TKI.

Následující text si klade za cíl syntetizovat dostupné a aktuální poznatky a předložit tak čtenáři souhrn platných doporučení, který by posloužil ke snadné a důkazy podložené orientaci v postupech diagnostiky, léčby a sledování pacientů s CML.

5.2. Stanovení diagnózy CML

Podezření na CML je zpravidla vysloveno na základě patologického krevního obrazu (KO) a diferenciálního rozpočtu leukocytů (dif). V KO dominuje leukocytóza, pohybující se v širokém rozmezí, obvykle mezi $20\text{--}500 \times 10^9/\text{l}$. Může být přítomna trombocytémie, někdy i velmi významná, vzácněji pak trombocytopenie. Rovněž v červených krvinkách můžeme nacházet odchylku ve smyslu erytrocytózy či naopak většinou mírné až středně těžké anémie. V diferenciálním rozpočtu leukocytů nacházíme tzv. posun doleva s vyplavením všech vývojových stádií granulocytů. Typicky bývá přítomna eozinofilie a bazofilie. Vyšetření aspirátu kostní dřeně (KD) odhalí zvýšenou buněčnost se zvýšením podílu bílé složky na úkor erytroidní linie (G:E 10:1 až 25:1). Dominují granulocyty různého stupně zralosti, je přítomna eozinofilie a bazofilie. Pro CML nejsou typické dysplastické změny. Výše popsany nález přísluší nejčastější chronické fázi CML; obraz v akcelerované fázi (*accelerated phase*; AP) a blastické krizi (*blast crisis*; BC) bude uveden níže. V klinickém obraze bývá přítomna splenomegalie a z ní plynoucí subjektivní obtíže (bolesti v levém podžebří, pocity plnosti po jídle), dále můžeme být svědky projevů zvýšeného metabolismu (pocení, únava, sub- až febrilie, váhový úbytek), mohou být přítomny krvácivé projevy. Asi 40 % pacientů

se však nevyznačuje žádnými symptomy onemocnění, které je u nich většinou zachyceno náhodně, např. při vyšetření KO z jiného důvodu.

Zásadním pro potvrzení diagnózy CML je průkaz Ph chromosomu cytogenetickým vyšetřením KD. U asi 5 % pacientů nelze Ph chromosom detekovat; v tom případě je možno prokázat gen *BCR-ABL1* pomocí fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) buněk KD nebo periferní krve (PK) nebo transkript *BCR-ABL1* pomocí kvalitativní polymerázové řetězcové reakce s využitím reverzní transkriptázy (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*; RT-PCR) rovněž v obou kompartmentech, tedy KD i PK.

5.2.1. Doporučená vstupní vyšetření při stanovení diagnózy CML

- 1) Anamnéza
- 2) Fyzikální vyšetření (změření velikosti sleziny v cm přesahujících levý žeberní oblouk v diagonální čáře; změření velikosti jater v cm přesahu přes pravý žeberní oblouk v medioklavikulární čáře; vyšetření periferních lymfatických uzlin, kůže,...)
- 3) KO + dif
- 4) Biochemické vyšetření PK (urea, kreatinin, ionty, bilirubin, jaterní testy, laktát dehydrogenáza, kyselina močová, glykémie)
- 5) Vyšetření kostní dřeně (aspirát na cytologické vyšetření, konvenční cytogenetické vyšetření, FISH, kvalitativní RT-PCR; imunocytoologie jen v případě suspektní BC k určení fenotypu blastů); histologie KD z trepanobiopsie není nezbytně nutná, někdy však nelze jinak v případě obtížné aspirace, tzv. suché punkce
- 6) Kvalitativní RT-PCR z PK (stejně jako z KD, určí typ transkriptu – b2a2, b3a2,...)
- 7) Kvantitativní RT-PCR (*real-time quantitative reverse transcriptase PCR*; RQ RT-PCR) není nezbytně nutná, určí nám vstupní množství transkriptu *BCR-ABL1*
- 8) Ultrazvuk břicha se zaměřením na játra a slezinu (v případech obtížně diferencovatelné organomegalie při klinickém vyšetření)
- 9) EKG vyšetření, eventuálně echokardiogram srdce před zahájením terapie TKI (zvláště u indikovaných případů s preexistujícím kardiálním onemocněním)
- 10) HLA typizace I. a II. třídy, uvažujeme-li o alo-SCT

5.3. Stanovení fáze onemocnění

Klinický průběh CML je trifázický: rozlišujeme chronickou fázi (CP), ve které je diagnostikováno 90 % pacientů, dále pak akcelerovanou fázi (*accelerated phase*; AP) a blastickou krizi (*blast crisis*; BC), označované jako tzv. pokročilé fáze

Tabulka 5.1. Definice klinických fází chronické myeloidní leukemie (chronické, akcelerované a blastické) dle *European LeukemiaNet* (ELN) doporučení.

Chronická fáze (CP)
Blastů < 15% v KD nebo PK Blastů + promyelocytů ≤ 30% v KD nebo PK Bazofilů ≤ 20% v PK Trombocytů ≥ 100 x 10⁹/l
Akcelerovaná fáze (AP)
Blastů 15% – 29% v KD nebo PK Blastů + promyelocytů > 30% v KD nebo PK Bazofilů > 20% v PK Perzistující trombocytopenie (<100 x 10⁹/l) nezpůsobená léčbou
Blastická krize (BC)
Blastů ≥ 30% v KD nebo PK Extramedulární blastická infiltrace

choroby. Kritéria sloužící k odlišení jednotlivých fází onemocnění, akceptovaná panelem expertů ELN, jsou uvedena v tabulce 5.1. Tabulka 5.2 shrnuje kritéria pro definici AP a BC, jak byla navržena *World Health Organization* (WHO).

5.4. Prognostické faktory

Vstupní prognostické faktory (v době diagnózy). Prognózu pacientů v době stanovení diagnózy CML zcela zásadně ovlivňuje **fáze onemocnění**. Medián celkového přežití pacientů v myeloidní BC se v souvislosti se zavedením imatinibu do terapie CML prodloužil pouze na necelých 8 měsíců. V časně CP jsou důležité prognostické informace odvozeny z klinických a laboratorních parametrů, které tvoří tzv. **rizikové skóre dle Sokala a dle Hasforda**. Na základě hodnoty rizikového skóre jsou pacienti stratifikováni do skupiny nízkého, středního a vysokého rizika. Ukázalo se, že ač původně vztažena k jiným léčebným modalitám, zůstávají skóre validní i v éře TKI, se statisticky signifikantními rozdíly v procentu dosažených odpovědí i v parametrech přežití mezi jednotlivými rizikovými skupinami. Způsob výpočtu rizikových skóre je uveden v tabulce 5.3. Ke snadnému zařazení pacientů do jednotlivých rizikových skupin slouží řada automatických kalkulátorů, např. <http://www.pharmacoepi.de/cgi-bin/cmlscore.cgi> nebo

Tabulka 5.2. Definice klinických fází chronické myeloidní leukemie (akcelerované a blastické) dle *World Health Organization* (WHO) kritérií.

Akcelerovaná fáze (AP) – jedno či více z následujících kritérií je přítomno:
Blastů 10% – 19% v KD nebo PK Bazofilů $\geq 20\%$ v PK Perzistující trombocytopenie ($<100 \times 10^9/l$) nezpůsobená léčbou nebo perzistující trombocytóza ($> 1000 \times 10^9/l$) nereagující na terapii Zvětšující se slezina a narůstající počet leukocytů při léčbě Klonální evoluce (tj. přídatné cytogenetické změny)
Blastická krize (BC) – jedno či více z následujících kritérií je přítomno:
Blastů $> 20\%$ v KD nebo PK Extramedulární blastická infiltrace Velká ložiska nebo shluky blastů v biopsii KD

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/. Recentně bylo publikováno nové prognostické skóre, tzv. **EUTOS skóre** (*The European Treatment and Outcome Study for CML*, EUTOS), které bylo vyvinuto a testováno na početné populaci pacientů léčených imatinibem v první linii a které až zjednodušeno na hodnocení počtu bazofilů a velikosti sleziny velmi silně predikuje pravděpodobnost dosažení kompletní cytogenetické odpovědi a přežití bez progresu. Automatický výpočet je k dispozici na adrese: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/. Přítomnost **přídavných cytogenetických abnormalit v Ph-pozitivních buňkách** (*clonal chromosomal abnormalities*; CCA/Ph+) v době diagnózy je spojena s horší prognózou ve smyslu kratšího přežití bez progresu (*progression-free survival*; PFS) a celkového přežití (*overall survival*; OS). Vysoké rizikové skóre dle Sokala a Hasforda a dále pak přítomnost CCA/Ph+ v době stanovení diagnózy CML figurují jako tzv. varovné známky dle doporučení ELN, viz dále podkapitulu 3.5.

Prognostické faktory spjaté s léčbou imatinibem. Ukázalo se, že u pacientů v CP-CML léčených imatinibem v první linii má dosažení určité hloubky léčebné odpovědi na hematologické, cytogenetické a molekulární úrovni v daném časovém horizontu rovněž prognostický význam. **Nedosažení kompletní hematologické odpovědi** (*complete hematologic response*; CHR) po 3 měsících terapie imatinibem je spjato s významně nižší pravděpodobností 5letého PFS. Pacienti, kteří po 3, resp. 6 měsících terapie imatinibem **nedosáhli žádné cytogene-**

Tabulka 5.3. Výpočet rizikových skóre dle Sokala a Hasforda.

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

tické odpovědi, měli signifikantně nižší pravděpodobnost dosažení následné kompletní cytogenetické odpovědi (*complete cytogenetic response*; CCgR) a velké molekulární odpovědi (*major molecular response*; MMolR). **Dosažení CCgR** do 12 měsíců od zahájení léčby imatinibem je spojeno s významně vyšším 5letým PFS a OS než dosažení částečné cytogenetické odpovědi (*partial cytogenetic response*; PCgR) a rovněž dosažení PCgR přináší výhodu oproti nedosažení tohoto stupně odpovědi ve 12 měsících. CCgR dosažená v 18 měsících přináší signifikantní prospěch v PFS i OS oproti PCgR. Jednou dosažená CCgR pak dokáže eliminovat negativní vliv vysokých rizikových skóre na prognózu pacientů s CML. Zatímco význam **dosažení MMolR** z hlediska dlouhodobých výsledků není zcela jednoznačný – někteří autoři prokázali signifikantní prospěch z dosažení MMolR, jiní tento vliv nepotvrdili – v poslední době přibýlo důkazů o významu **časné molekulární odpovědi** pro další osud pacientů. Ukázalo se, že jak v případě léčby imatinibem, tak i dasatinibem a nilotinibem pacienti, kteří dosáhnou po 3 měsících terapie poklesu hladiny *BCR-ABL1* transkriptů $\leq 10\%$, mají signifikantně vyšší pravděpodobnost dosažení CCgR, MMolR a vyšší předpokládaný PFS i OS ve srovnání s těmi, jejichž hladina transkriptů zůstává vyšší než 10%. Toto zjištění již našlo svůj odraz i v léčebných doporučeních NCCN, kdy ve verzi 4.2013 figuruje nedosažení poklesu hladiny transkriptů pod 10% jako stav, kdy je doporučena změna léčby. Negativní prognostický význam z hlediska dlouhodobých výsledků byl potvrzen pro **ztrátu CHR nebo CCgR**. Výskyt mu-

Tabulka 5.4. Výpočet Gratwohllova (EBMT) skóre pro odhad rizika alogenní transplantace krvetvorných buněk a pravděpodobnost 5letého přežití pacientů dle jeho hodnoty.

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

tací *BCR-ABL1* kinázové domény a jejich prognostický význam bude probrán níže. Objevení se **CCA/Ph+** během léčby imatinibem je spjato s horší léčebnou odpovědí a kratším přežitím. Prognostický význam klonálních cytogenetických abnormalit v Ph-negativních buňkách (**CCA/Ph-**) během léčby imatinibem není zcela jasný, zdá se, že jejich výskyt prognózu nezhoršuje, jiná práce naopak poukázala na nižší PFS u pacientů s CCA/Ph-.

Prognostické faktory u alo-SCT. K odhadu transplantačního rizika slouží tzv. Gratwohllovo (*The European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT*) skóre (viz tabulka 5.4). Předchozí léčba imatinibem výsledky následné alogenní transplantace negativně neovlivnila.

5.5. Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika CML je zásadně vymezena nutností průkazu positivity Ph-chromosomu v cytogenetickém vyšetření buněk KD a/nebo *BCR-ABL1* genu pomocí FISH buněk KD či PK nebo průkazu transkriptu *BCR-ABL1* pomocí metody PCR rovněž v buňkách KD či PK. Ostatní případy leukocytózy *BCR-ABL1* negativní mohou zahrnovat:

- atypickou CML (*BCR-ABL1* negativita, chybění bazofilie, dysplastické změny ve vývojových řadách buněk KD)
- myeloproliferativní onemocnění typu polycytemia vera, esenciální trombocytémie nebo chronická primární myelofibróza (*BCR-ABL1* negativita, typický obraz v histologickém vyšetření KD, pozitivita mutace JAK-2)
- akutní leukemii (jasný nález $\geq 20\%$ blastů v KD a/nebo PK, krom zralých elementů chybění jednotlivých vývojových buněčných stadií, *BCR-ABL1* negativita, vyjma případů Ph-pozitivní akutní lymfoblastické leukemie – Ph+ALL)
- chronickou myelomonocytární leukemii (CMMol) (*BCR-ABL1* negativita, monocytóza $> 1 \times 10^9/l$, dysplastické změny, chybění bazofilie)
- jiné příčiny leukocytózy (infekce, záněty,...)

5.6. Léčba CML a monitorování jejího efektu

5.6.1. Cytoredukce a podpůrná léčba

Hydroxyurea

Hydroxyurea je perorální cytostatikum, které působí jako inhibitor ribonukleotid reduktázy. Slouží k redukci symptomatické leukocytózy a/nebo trombocytémie. Užívá se zejména v úvodu terapie CML, dále pak v paliativní indikaci, jsou-li vyčerpány všechny léčebné možnosti nebo není-li jiná léčba indikována či možná. Úvodní dávka se pohybuje mezi 30–40 mg/kg/den p.o. a dále se upravuje dle míry myelosuprese.

Anagrelid

Anagrelid, účinný perorální přípravek, sloužící k selektivní redukci zvýšeného počtu trombocytů v rámci potvrzeného myeloproliferativního onemocnění, se užívá zejména v úvodu terapie CML, k redukci výrazné, symptomatické či rizikové trombocytózy. Úvodní dávka se pohybuje mezi 0,5–1 mg/den, následné úpravy se řídí dynamikou poklesu počtu trombocytů a tolerancí přípravku (bolesti hlavy, palpitace,...).

Leukaferéza, event. trombocytaferéza

Přístrojová cytoredukční metoda sloužící k rychlému a relativně bezpečnému snížení významné a symptomatické leukocytózy a/nebo trombocytémie. Užívá se zejména v úvodu terapie CML, před zahájením specifické terapie TKI.

Podpůrná léčba

Od zahájení léčby CML až do normalizace počtu leukocytů je doporučeno podání alopurinolu jako prevence hyperurikémie. Důležitá je dostatečná hydratace, monitorování a případná korekce parametrů vnitřního prostředí.

5.6.2. Tyrozinkinázové inhibitory

Imatinib

Imatinib, první klinicky dostupný TKI, jehož mechanismem účinku je kompetitivní inhibice tyrozinkinázy Bcr-Abl zabráněním vazby ATP, se na základě výborné účinnosti v rámci klinického zkoušení stal v historii nejrychleji schváleným protinádorovým lékem a od roku 2001 byl uveden do klinické praxe pro léčbu pacientů s CML, u nichž selhala předchozí terapie. Záhy na to se imatinib na základě vynikajících výsledků ve studii IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571*), srovnávající jeho účinnost s do té doby používanou konzervativní léčbu pro pacienty s CML – interferonem- α a nízko-dávkovaným cytosinarabinosidem, stal novým zlatým standardem pro léčbu nově diagnostikovaných pacientů s CP-CML. Dlouhodobé výsledky studie IRIS s odhadovaným PFS a OS v 6 letech 93 % a 88 % potvrdily trvalou a zlepšující se účinnost imatinibu v první linii léčby CP-CML. Analýza výsledků léčby imatinibem mimo klinické studie, v podmínkách každodenní klinické praxe ve specializovaných centrech, potvrdila výbornou účinnost imatinibu v této indikaci.

Ve snaze zlepšit výsledky první léčby imatinibem se výzkumné týmy v klinických studiích zabývaly možností užití imatinibu v kombinaci s jinými, již zavedenými léčivy, např. interferonem- α nebo cytosinarabinosidem nebo navýšením dávky imatinibu na 600–800 mg/den. V současné době na základě výsledků výše uvedených studií není obhájeno užití imatinibu v kombinaci či vyšší dávce v úvodní léčbě nově diagnostikované CP-CML.

Dasatinib

Dasatinib, od imatinibu strukturálně odlišný duální inhibitor Abl a Src kináz, se v testech in vitro ukázal být 325x účinnější než imatinib v inhibici nemutované Bcr-Abl kinázy i celé řady jejich mutovaných variant. Svou účinnost v léčbě pacientů s CML všech fází na imatinib rezistentních či imatinib netolerujících potvrdil ve výsledcích klinických studií, na jejichž základě byl v roce 2006 schválen pro klinické užití v této indikaci. V randomizovaném porovnání pacientů s CP-CML na imatinib rezistentních dosáhl dasatinib v dávce 2 x 70 mg denně signifikantně lepších výsledků než imatinib v dávce 800 mg/den. Na základě výsledků studie fáze 3 byla modifikována doporučená úvodní dávka dasatinibu v léčbě CP-CML na imatinib rezistentní či ho netolerující na 100 mg jednou denně, protože ve srovnání s ostatními dávkovacími režimy při srovnatelné účinnosti vykazovala signifikantně nižší výskyt trombocytopenie st. 3/4 a pleurálních výpotků všech stupňů závažnosti. Analogicky byla pro léčbu pacientů v AP a BC shledána jako optimální výchozí dávka 1x 140 mg denně. Účinnost a bezpečnost dasatinibu v dávce 100 mg jednou denně v první linii léčby pacientů s nově diagnos-

tikovanou CP-CML byla porovnána s imatinibem (400 mg/den) v multicentrické randomizované studii a na základě statisticky významně lepších výsledků co do procenta a rychlosti dosažení CCgR a MMoR byl dasatinib v říjnu 2010 schválen FDA pro klinické užití v této indikaci.

Nilotinib

Nilotinib je TKI 2. generace strukturálně odvozený od imatinibu, na rozdíl od něj ale selektivnější a účinnější v inhibici Bcr-Abl tyrozinkinázy jak v její nemutované podobě, tak i většiny mutovaných forem. Po úspěších v klinickém zkoušení byl nilotinib v dávce 2 x 400 mg denně schválen v roce 2007 pro podání u pacientů s CML v CP a AP na imatinib rezistentních nebo ho netolerujících. Rovněž nilotinib byl porovnán s imatinibem v multicentrické randomizované studii fáze III v první linii léčby u nově diagnostikovaných pacientů s CP-CML, a sice ve dvou dávkovacích schématech – 300 mg a 400 mg 2 x denně. Nilotinib v obou dávkovacích režimech statisticky významně předčil imatinib v procentu dosažených MMoR a CCgR ve 12. měsíci terapie a stejně tak ve snížení rizika progresu do pokročilé fáze. Výsledky této studie vedly v roce 2010 ke schválení nilotinibu v dávce 300 mg 2 x denně pro léčbu pacientů s nově diagnostikovanou CP-CML.

Ponatinib

Ponatinib představuje nový perspektivní lék z řady TKI vyšší generace, který *in vitro* prokázal schopnost inhibice nejen nemutované Bcr-Abl kinázy, ale rovněž všech jejích mutovaných variant včetně polyrezistentní mutace T315I. Velmi povzbudivě vyzněly i výsledky studie PACE (*Ponatinib Ph+ ALL and CML Evaluation*) u pacientů s CML v CP, AP či BC, kteří byli rezistentní na všechny dostupné TKI či byli nositeli mutace T315I. Na základě jejích výsledků byl ponatinib v roce 2012 schválen americkou FDA k léčbě Ph+ALL či CML ve všech fázích v případě rezistence či intolerance předchozí léčby výše uvedenými TKI. V současné době je ponatinib testován rovněž v první linii léčby.

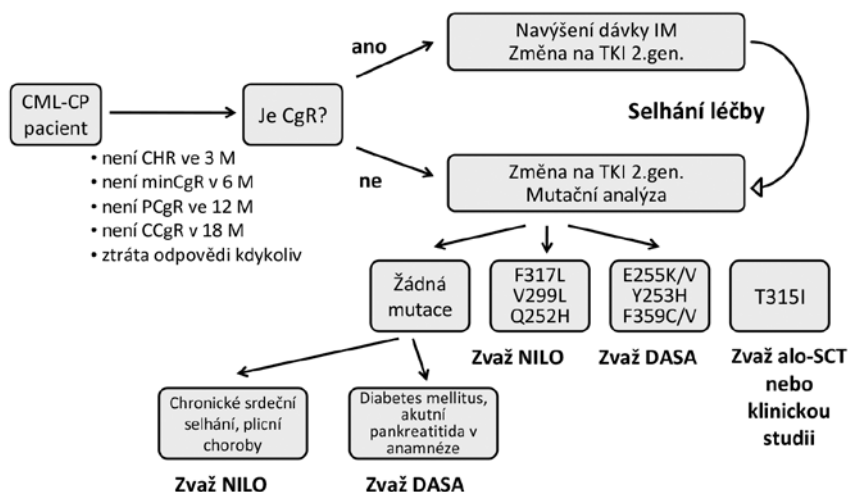
Bosutinib

Bosutinib je podobně jako dasatinib duálním inhibitorem kináz Abl a Src. *In vitro* i v klinických studiích prokázal účinnost v situacích, kdy selhávala předchozí léčba TKI. Rovněž bosutinib byl v roce 2012 schválen FDA ve stejné indikaci jako ponatinib. V současné době probíhá studie fáze III BELA (*Bosutinib Efficacy and safety in chronic myeloid Leukemia*) porovnávající bosutinib s imatinibem v první linii léčby.

Rezistence vůči TKI

Rezistenci vůči TKI je možno definovat jako nedosažení požadované léčebné odpovědi (na úrovni hematologické, cytogenetické či molekulární) v určitém ča-

sovém horizontu nebo její ztrátu po prvotním dosažení. Mechanismy rezistence jsou intenzivně studovány a extenzivně revidovány v odborném písemnictví. Nejlépe prostudovaným mechanismem rezistence jsou mutace *BCR-ABL1* kinázové domény, které se vyskytují u 40–90 % imatinib rezistentních pacientů, přičemž incidence narůstá s pokročilostí fáze onemocnění. Klinický význam, resp. prognostická závažnost výskytu jednotlivých mutací se různí. Přehled jednotlivých mutací a výsledků *in vitro* testů jejich citlivosti vůči jednotlivým klinicky dostupným TKI je uveden v tabulce 5.5. Klinické studie s TKI 2. generace do značné míry potvrdily *in vitro* data, kdy mutace T315I/A, F317I/L/V/C a V299L vykazovaly nízkou citlivost na dasatinib a T315I, Y253H, E255K/V a F359V/C na nilotinib, projevující se horší léčebnou odpovědí na příslušné TKI. Záchyt některé z těchto tzv. klinicky relevantních mutací u rezistentních pacientů může napomoci v rozhodování o volbě vhodného alternativního TKI 2. generace (viz obrázek 5.1).



Obrázek 5.1. Rozhodovací algoritmus u pacienta v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP-CML).

Toxicita TKI

Toxicita léčby TKI je hodnocena dle *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.0) (<http://ctep.cancer.gov>), i když v souvislosti s nutností dlouhodobé terapie TKI s mnohdy perzistujícími a obtěžujícími

Tabulka 5.5. *In vitro* citlivost nemutované *BCR-ABL* kinázové domény a jejich nejčastějších mutací na imatinib, nilotinib a dasatinib.

Typ mutace	Rozmezí IC 50 (ng/ml)		
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
Nemutovaný <i>BCR-ABL</i>	153–400	< 5–13	0,4–0,9
M244V	944–1829	20,1–20,6	0,7
L248V	1101–5900	26–486	4,7
G250E	796 – > 11800	25–116	0,9–4,1
Q252H	433–1841	8–37	1,7–2,8
Y253F	1114–5274	30–66	0,7–1,5
Y253H	> 3800–10442	238–698	1,3–10
E255K	1873 – > 5900	63–299	2,8–6,6
E255V	3605–5282	96–384	3,2–5,6
D276G	677	19	1,3
E279K	1104	19–40	1,5
V299L	319–480	13	8–9,1
F311L	283–767	12	0,7
T315I	> 3800– > 11800	369 – > 5300	69,3– > 500
T315A	448	NA	63
F317L	620–4425	21–48	3,7–9,1
F317V	207–295	185	27
F317C	708	NA	NA
M351T	519–2891	4,1–20,1	0,6–0,8
E355G	1404	NA	NA
F359V	826–1077	48–93	1,1–1,4
F359C	708	NA	NA
V379I	590–962	27	0,4
L384M	398–1652	21–22	2
L387M	590–649	26	1
H396R	1032–3186	22–29	0,7–1,5
H396P	850–2537	22–23	0,3–1
F486S	1609–5369	17–46	2,8

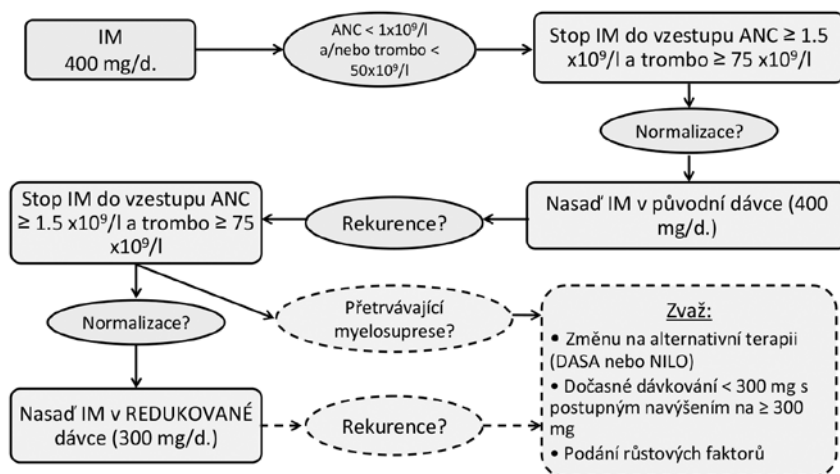
Vysvětlivky: IC 50, 50% inhibiční koncentrace, tj. koncentrace léku, která inhibuje 50% růstu buněk transfekovaných s nemutovaným genem *BCR-ABL* a jeho nejčastějšími mutantními variantami v buněčných kulturách BaF3; NA, *not applicable*;

Poznámka: Plazmatické hladiny imatinibu při dávce 400 mg/den 978 ± 530 ng/ml – 2500 ng/ml; při dávce imatinibu 2x 400 mg/den medián 2770 ng/ml, nilotinibu při dávce 2 x 400 mg/den minimální plazmat. koncentrace (medián) 899 ng/ml, dasatinibu při dávce 100 mg 1x denně 2,69–66,85 ng/ml, dasatinibu při dávce 2x70 mg/den 3,86–94,09 ng/ml

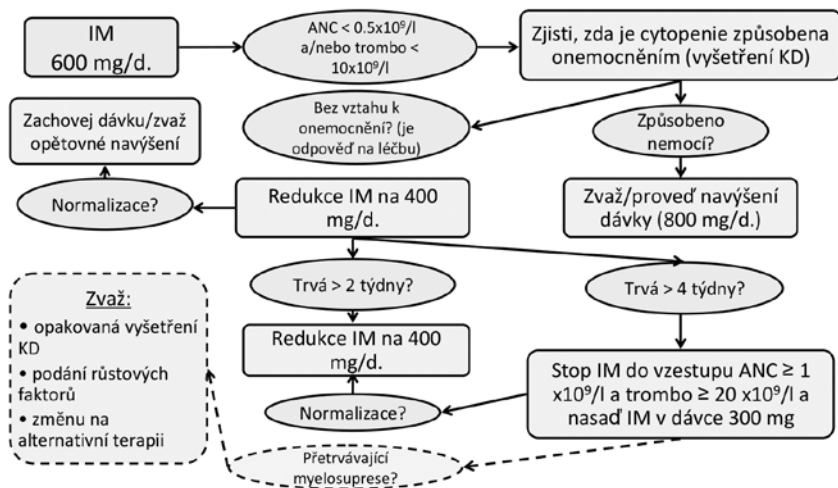
nežádoucími účinky (NÚ) stupně 1–2 jsou diskutována jiná, vhodnější měřítka tolerance chronické léčby se zaměřením na ovlivnění kvality života pacientů. Obecně lze říci, že některé druhy NÚ jsou společné pro všechny dostupné TKI (tzv. *class effects*), i když se liší mírou jejich výskytu a závažnosti, např. myelosuprese, iontové dysbalance, raš, jiné NÚ jsou naopak více méně specifické pro příslušný TKI, např. elevace pankreatických enzymů způsobená nilotinibem nebo pleurální výpotky po dasatinibu. Nejčastěji referované nehematologické NÚ imatinibu jsou: gastroenterologické obtíže (průjem, nauzea), otoky, kožní raš a muskuloskeletální obtíže (křeče svalů, bolesti svalů a kloubů). Z iontových dysbalancí dominuje hypofosfatémie. Nejčastějšími NÚ dasatinibu jsou retence tekutin včetně pleurálních a perikardiálních výpotků, dušnost, infekce, bolesti hlavy, průjem, únava, bolesti břicha a bolesti v pohybovém aparátu. Nejčastějšími projevy intolerance nilotinibu jsou kožní raš, nauzea, bolesti hlavy, únava, z laboratorních pak elevace lipázy, amylázy, bilirubinu, transamináz a glykémie. Následující doporučení pro management jednotlivých NÚ TKI jsou stručnou syntézou publikovaných dat.

Doporučení pro řešení NÚ imatinibu

- Hematologická toxicita – viz obrázek 5.2 a 5.3. Přerušení léčby v případě neutropenie či trombocytopenie stupně 1–2 není indikováno. Anémie jakého-



Obrázek 5.2. Řešení hematologické toxicity při léčbě pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie (CP-CML) a akcelerací chronické myeloidní leukemie (AP-CML) imatinibem.



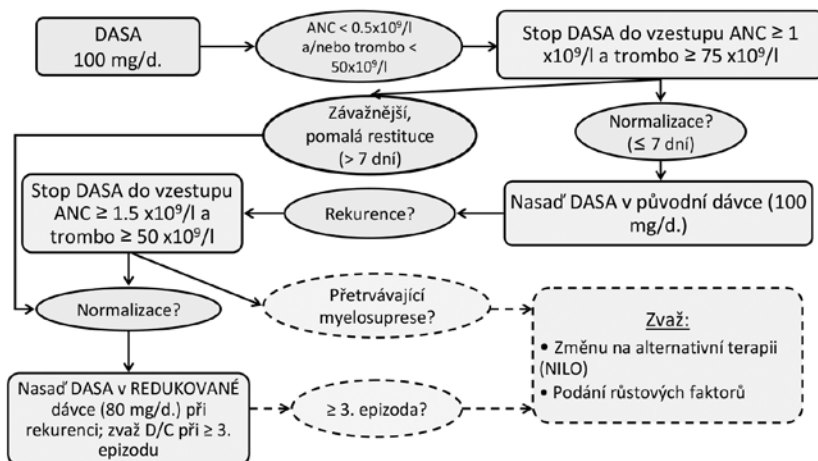
Obrázek 5.3. Řešení hematologické toxicity při léčbě pacientů s blastickou krizí chronické myeloidní leukémie (BC-CML) imatinibem.

koliv stupně není indikací k přerušení léčby, ale v některých případech chronické anémie je možno zvolit redukci dávky.

- Symptomatické řešení: průjem (loperamid, podpůrná péče, dávka imatinibu podaná večer), otoky (diuretika, podpůrná péče), otoky víček (lokálně steroidy), nevolnost (požití léku s jídlem a zapití velkou sklenicí vody), svalové křeče (přípravky magnézia a kalcia, tonik), raš (steroidy lokálně či systémově, antihistaminika)
- Úprava dávkování: stupeň 2–3 (symptomatické řešení – viz výše, není-li efekt, postup jako u stupně 4), stupeň 4 (vysazení imatinibu do snížení závažnosti NÚ na stupeň 1, návrat v o 25–33 % redukované dávce – ne méně než 300 mg – zvážení změny na nilotinib či dasatinib)
- Jaterní toxicita: stupeň 2 (vysazení imatinibu, pokud je stupeň ≤ 1, návrat v o 25–33 % redukované dávce – ne méně než 300 mg, revize případné hepatotoxické medikace, zvážení změny na nilotinib či dasatinib), stupeň 3–4 (zvážení změny na nilotinib či dasatinib)

Doporučení pro řešení NÚ dasatinibu

- Hematologická toxicita – viz obrázek 5.4.
- Symptomatické řešení: retence tekutin (diuretika, podpůrná péče), pleurální/perikardiální výpotky (diuretika, přerušení dasatinibu, kortikoidy, torakocentéza),



Obrázek 5.4. Řešení hematologické toxicity při léčbě pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie (CP-CML) dasatinibem.

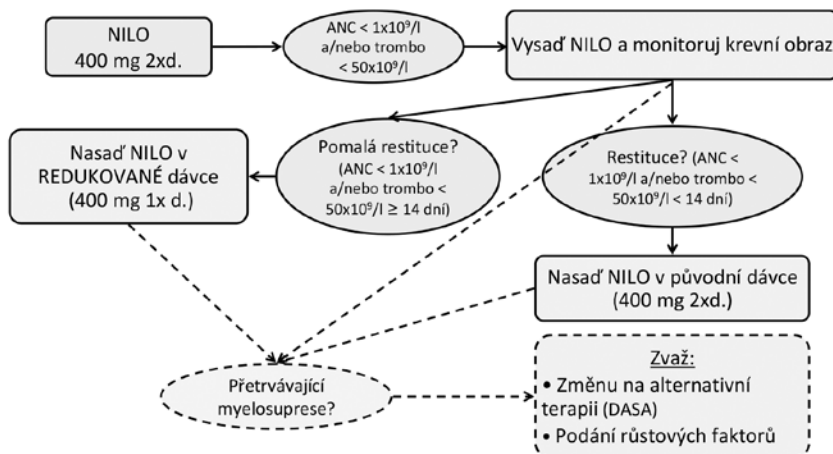
- bolest hlavy (analgetika), nevolnost (požití léku s jídlem a zapití velkou sklenicí vody), průjem (loperamid), raš (steroidy lokálně či systémově, antihistaminika)
- Nehematologické NÚ stupně 2–3 (symptomatické řešení – viz výše, není-li efekt, postup jako u stupně 4), stupeň 4 (vysazení dasatinibu do snížení závažnosti NÚ na stupeň 1, po té nasazení redukované dávky či zvážení změny na nilotinib či imatinib)

Doporučení pro řešení NÚ nilotinibu

- Hematologická toxicita – viz obrázek 5.5.
- Symptomatické řešení: analgie jako výše pro imatinib a dasatinib; pacienti by měli být lační 2 hodiny před a 1 hodinu po požití dávky nilotinibu
- Proloužení QTc intervalu: > 480 ms (vysadit nilotinib, korekce hladiny kalia a magnézia), pokud QTc < 450 ms do 2 týdnů (návrat v původní dávce), pokud QTc 450–480 ms po 2 týdnech (návrat v redukované dávce), pokud opět QTc > 480 ms (vysazení nilotinibu)
- Elevace lipázy, amylázy, bilirubinu a/nebo transamináz stupně ≥ 3 (vysazení nilotinibu do snížení závažnosti na stupeň ≤ 1, návrat v redukované dávce 400 mg 1x denně)

5.6.3. Interferon-α a omacetaxin

Rekombinantní interferon-α byl do léčby CML zaveden v ranných 80. letech a téměř 20 let představoval standardní terapii pro pacienty, kteří nebyli léčeni alo-SCT.



Obrázek 5.5. Řešení hematologické toxicity při léčbě pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie (CP-CML) a akcelerací chronické myeloidní leukemie (AP-CML) nilotinibem.

Mechanismus jeho antileukemického účinku stále není zcela objasněn, předpokládá se, že je založen na bázi modulace imunitních reakcí. Od roku 2001 byl interferon- α v léčbě CML nahrazen imatinibem a v současnosti ho lze doporučit jen ve zcela ojedinělých případech, například v graviditě nebo u pacientů, pro které by v důsledku komorbidit či užívané medikace byla léčba TKI nevhodná, eventuálně při selhání či intoleranci všech dostupných TKI a nemožnosti provedení alo-SCT. Omacetaxin (původně nazývaný homoharringtonin) je alkaloidem z čínské keře *Cephalotaxus harringtonia* a mechanismem jeho účinku je inhibice proteosyntézy. V preklinických studiích omacetaxin prokázal svou schopnost inhibice Bcr-Abl kinázy včetně varianty s mutací T315I. Na základě výsledků klinických studií fáze II byl omacetaxin schválen v roce 2012 FDA k léčbě pacientů s CML v CP či AP rezistentní na 2 a více TKI v předchozí léčbě.

5.6.4. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Současná doporučení pro vyhledávání dárců a následnou alo-SCT u CML jsou shrnuta v tabulce 5.6.

5.6.5. Monitorování efektu léčby pacientů s CML

Monitorování efektu léčby TKI je zacíleno na hodnocení úrovně hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi. Definice léčebných odpovědí a doporu-

Tabulka 5.6. Doporučení pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk (alo-SCT).

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

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

Zkratky: alo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*; AP, *accelerated phase*; BC, *blast crisis*; TKI, tyrozin kinázové inhibitory; EBMT, *The European Group for Blood and Marrow Transplantation*

čení pro jejich monitorování v CP-CML při léčbě imatinibem dle ELN jsou uvedeny v tabulce 5.7. Kvantitativní molekulární analýza hodnotící hladinu *BCR-ABL1* transkriptů pomocí RQ RT-PCR by měla být prováděna z buněk PK a výsledky by měly být vyjádřeny jako poměr *BCR-ABL1* ku *ABL1* (či jinému kontrolnímu genu) x 100 %, převedeno na mezinárodní škálu. Monitorování efektu ostatních TKI je analogické, ke zvážení je časnější a častější testování vzhledem rychlejšímu dosažení léčebné odpovědi. Nejdoporučovanější metodou pro mutační analýzu je přímá sekvence, jejíž citlivost se pohybuje mezi 10 a 25 %.

Doporučení pro hodnocení hematologické odpovědi na léčbu pacientů v pokročilé fázi CML není jednoznačně stanoveno, pro potřeby této publikace je tedy

Tabulka 5.7. Definice léčebných odpovědí a doporučení pro jejich monitorování během léčby pacientů s chronickou fází chronické myeloidní leukemie (CP-CML) imatinibem v první linii dle ELN.

Léčebná odpověď	Definice	Monitorování
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	Leukocyty $< 10 \times 10^9/l$ Trombocyty $< 450 \times 10^9/l$ Dif z PK: žádné myelocyty, promyelocyty či myeloblasty Basofily $< 5\%$ v PK Nehmatná slezina	Při dg., a pak á 2 týdny či častěji do dosažení CHR, dále alespoň á 3 M není-li jinak specifikováno (PK)
Cytogenetická odpověď (CgR)¹	- Kompletní (CCgR): 0 Ph+ buněk - Parciální (PCgR): 1–35% Ph+ bb. - Malá: 36–65% Ph+ bb. - Minimální: 66–95% Ph+ bb. - Žádná: $> 95\%$ Ph+ bb.	Při dg., ve 3 a 6 M; dále á 6 M do dosažení CCgR, dále alespoň á 12 M, pokud nemůže být zajištěno pravidelné molekulární sledování; vždy při selhání léčby nebo nejasné cytopenii (KD)
Molekulární odpověď (MoR)	- Kompletní (CMoR): nedetekovatelné transkripty <i>BCR-ABL</i> pomocí RQ RT-PCR a/nebo nested PCR² - Velká (MMoR): poměr <i>BCR-ABL/ABL</i> (či jiný kontrolní gen) $\leq 0,1\%$ IS	Á 3 M do potvrzení MMoR, pak alespoň á 6 M (PK); mutační analýza v případě selhání či suboptimální odp.; vždy před změnou terapie na jiný TKI či další typy léčby

Zkratky: CHR, *complete hematologic response*; CCgR, *complete cytogenetic response*; PCgR, *partial cytogenetic response*; CMoR, *complete molecular response*; MMoR, *major molecular response*; IS, *international scale*; ELN, *The European LeukemiaNet*

¹Cytogenetická odpověď by měla být monitorována pomocí konvenční cytogenetické analýzy nejméně 20 buněk KD v metafázi. Nelze-li provést konvenční cytogenetickou analýzu, je možné hodnotit CgR na základě I-FISH z PK, provedené pomocí *BCR-ABL 1 extrasignal, dual color, dual fusion* nebo *in situ hybridization* sond, s hodnocením nejméně 200 jader.

²Nested PCR negativní ve 2 následujících vzorcích PK dostatečné kvality, citlivost metody $> 10^4$

odvozeno z metodiky klinických studií fáze II s dasatinibem u pacientů s CML-AP a CML-BC rezistentních či netolerujících imatinib a je uvedeno v tabulce 5.8.

Na základě stupně dosažené léčebné odpovědi na úrovni hematologické, cytogenetické a molekulární a na základě časového intervalu od zahájení léčby imatinibem k jejímu dosažení byly panelem expertů ELN definovány 3 varianty léčebných odpovědí: **optimální**, **suboptimální** a **selhání**, a jako prvek modí-

Tabulka 5.8. Hodnocení hematologické odpovědi u chronické myeloidní leukemie v akceleraci a blastickém zvratu (AP/BC).

MaHR = Major hematologic response (veliká hematologická odpověď)	CHR = kompletní hematologická remise	- Počet leukocytů ne vyšší než horní limit normy - Absolutní počet neu (ANC) $\geq 1 \times 10^9/l$ v PK - Trombocyty (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ v PK - Žádné blasty či promyelocyty v PK $\leq 5\%$ blastů v KD $< 5\%$ myelocytů + metamyelocytů v PK $< 20\%$ bazofilů v PK i KD - Žádné extramedulární postižení včetně hepato- a splenomegalie
	NEL = no evidence of leukemia (nepřítomnost leukemie)	- Stejně jako CHR kromě ANC a PLT, tedy alespoň jedno z následujících kritérií: $20 \times 10^9/l \leq PLT < 100 \times 10^9/l$ v PK $0,5 \times 10^9/l \leq ANC < 1,0 \times 10^9/l$ v PK
MiHR = minor hematologic response (malá hematologická odpověď)		$< 15\%$ blastů v KD a PK $< 30\%$ blastů + promyelocytů v KD a PK $< 20\%$ bazofilů v KO - Žádné extramedulární postižení kromě hepato- a splenomegalie

fikující management navíc definována kategorie zvaná **varování** – viz tabulka 5.9. Zařazení pacienta do příslušné kategorie má své konsekvence v přístupu k jeho léčbě a monitorování jejího efektu:

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

Tabulka 5.9. Definice optimální, suboptimální léčebné odpovědi, selhání a varovných signálů u pacientů s chronickou myeloidní leukemií v časně chronické fázi (CP) léčby imatinibem 400 mg/den dle ELN.

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

Zkratky: NA, *not applicable*; CHR, *complete hematologic response*; CCgR, *complete cytogenetic response*; PCgR, *partial cytogenetic response*; MMolR, *major molecular response*; CCA/Ph⁺, *clonal chromosomal abnormalities in Ph positive cells*; CCA/Ph⁻, *clonal chromosomal abnormalities in Ph negative cells*; IM, imatinib; ELN, *The European LeukemiaNet*.

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

²Citlivost mutací na IM – viz tabulka 5.5.

Provizorní definice léčebných odpovědí na TKI 2. generace ve 2. linii léčby u imatinib rezistentních pacientů v CP-CML jsou uvedeny v tabulce 5.10. Na rozdíl od ELN doporučení, v NCCN Guidelines chybí definice suboptimální odpovědi a varovných známek a spíše jsou definovány cílové léčebné odpovědi v jednotlivých časových bodech. Liší se i v doporučeních pro monitorování léčebné odpovědi, jak je uvedeno v tabulce 5.11. Odlišnosti v definicích cílových odpovědí dle NCCN oproti ELN doporučením jsou obsahem tabulky 5.12.

5.7. Doporučení léčby pacientů s CML

Po stanovení diagnózy CML je v úvodu léčby možno docílit redukce symptomatické či výrazné leukocytózy a/nebo trombocytémie pomocí časově omezené-

Tabulka 5.10. Provizorní definice léčebných odpovědí na TKI 2. generace ve 2. linii léčby po selhání imatinibu v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP-CML).

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

Zkratky: TKI, *tyrosine kinase inhibitors*; NA, *not applicable*; CCgR, *complete cytogenetic response*; PCgR, *partial cytogenetic response*; MMolR, *major molecular response*; CCA/Ph+, *clonal chromosomal abnormalities in Ph positive cells*

¹Mutace BCR-ABL kinázové domény málo citlivé k TKI (tabulka 5.5.)

ho podání hydroxyurey a/nebo anagrelidu. Dlouhodobé podávání hydroxyurey je vyčleněno pro ojedinělé případy, kdy podání TKI není možné či vhodné, například v indikaci paliativní léčby. Interferon- α je léčbou volby u těhotných žen a v některých specifických situacích, jak bylo popsáno výše v podkapitole 5.6.3. Vyjma těchto případů je standardní léčbou pacientů v CP-CML imatinib v dávce 400 mg 1x denně nebo dasatinib v dávce 100 mg 1x denně nebo nilotinib v dávce 300 mg 2x denně. Jak již bylo zmíněno v úvodu tohoto textu, platná ELN doporučení z roku 2009 „zaostávají“ za pravidelně aktualizovanými NCCN doporučeními a vyjma imatinibu v první linii v prve zmíněných jiné léčebné alternativy nefigurují. Volba toho kterého přípravku je ovlivněna mnoha faktory a neexistuje jasné stanovisko, který z nich upřednostnit. Kromě medicínských aspektů, jakými jsou specifické nežádoucí účinky a s nimi případně kolidující komorbidity pacienta či existující mutace, nelze opomenout ekonomické hledisko, které se ještě zvýrazní po vypršení patentu pro Glivec a nástupu generického imatinibu. V ČR je v době psaní tohoto textu schválena úhrada pro imatinib a nilotinib v první linii, nikoliv však pro dasatinib. Léčba je podávána dlouhodobě, po dobu trvání optimální odpovědi. Kontrolované vysazování léku je nyní předmětem klinických studií, v klinické praxi jej nelze doporučit. V případě jiné než optimální léčebné odpovědi či intolerance imatinibu je doporučena změna léčebného přístupu, jak je uvedeno v tabulce 5.13. Otázka volby mezi dvěma v ČR

Tabulka 5.11. Doporučení pro monitorování léčebné odpovědi na TKI u pacientů v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP-CML) dle NCCN.

Léčebná odpověď	Doporučený interval monitorování
Hematologická	• Při dg.
Cytogenetická	• Při dg • Ve 3. měsíci, není-li Q-RT-PCR dostupné • Ve 12. M není-li CCgR nebo MMolR • V 18. M, není-li CCgR nebo MMolR ve 12. M • Při nárůstu <i>BCR-ABL1</i> o 1 log, není-li MMolR
Molekulární	• Při dg • Každé 3 měsíce • Po dosažení CCgR každé 3 měsíce po 3 roky, pak každých 3–6 měsíců • Při nárůstu <i>BCR-ABL1</i> o 1 log je-li MMolR, opakovat za 1–3 měsíce
Mutační analýza	• Není-li dosaženo PCgR nebo poklesu transkriptů $\leq 10\%$ ve 3 M, či CCgR ve 12 a 18M • Při ztrátě odpovědi na léčbu • Progrese do AP/BC

Zkratky: NCCN, *National Comprehensive Cancer Network* ; Q-RT-PCR, *real-time quantitative reverse transcriptase PCR* ; CCgR, *complete cytogenetic response*; PCgR, *partial cytogenetic response*; MMolR, *major molecular response*; AP, *accelerated phase*; BC, *blast crisis*

dostupnými TKI 2. generace ve 2. linii – dasatinibem a nilotinibem – je podobná, jako bylo zmíněno v kontextu první linie léčby. Co do účinnosti dosahované v klinických studiích jsou oba přípravky analogické; volbu mezi nimi je možno opřít jednak o výsledky mutační analýzy (viz výše podkapitolu Rezistence vůči TKI), jednak o specifický profil nežádoucích účinků obou TKI 2. generace a s nimi případně kolidující přidružená onemocnění konkrétních pacientů – viz obrázek 5.1. Situace může být v blízké budoucnosti dále modifikována, neboť FDA v roce 2012 schválila do druhé linie léčby rovněž ponatinib a bosutinib a pro případ rezistence na 2 a více TKI rovněž i omacetaxin. Jejich nová role je již zohledněna ve verzi 4.2013 NCCN doporučení, avšak v ČR toho času není k dispozici žádný z uvedených přípravků.

Léčba pokročilých fází CML jak v době diagnózy onemocnění tak v rámci progrese z CP je shrnuta v tabulce 5.14. Doporučení pro léčbu pokročilých fází CML dle ELN a NCCN nejsou jednoznačná a kromě v tabulce 5.14 uvedeného postupu je ve verzi 4.2013 NCCN doporučení v léčbě BC navržena indukční chemoterapie volená dle typu blastů - jako pro akutní myeloidní leukemii (AML)

Tabulka 5.12. Rozdíly v definicích cílových odpovědí na léčbu TKI u pacientů v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP-CML) mezi doporučeními ELN a NCCN^{a,b}.

Doba hodnocení	Optimální odpověď	Suboptimální odpověď	Selhání	Varování ^c
V době diagnózy ^c	NA	NA	NA	Vysoké riziko (Sokal, Hasford), CCA/Ph+
3 měsíce	CHR a alespoň malá CgR <i>BCR-ABL1</i> ≤ 10% či PCgR	Žádná CgR NA	< CHR <i>BCR-ABL1</i> > 10% či < PCgR	NA
6 měsíců	Alespoň PCgR NA	< PCgR NA	Žádná CgR NA	NA
12 měsíců	CCgR	< CCgR ^c	< PCgR ^c	< MMolR
18 měsíců	MMolR CCgR	< MMolR NA	< CCgR	NA
Kdykoliv	Stabilní či zlepšující se MMolR ^c	Ztráta MMolR ^c , mutace citlivá na IM ^c	Ztráta CHR, ztráta CCgR, mutace necitlivá na IM ^c , CCA/Ph+ ^c	CCA/Ph- ^c , vzestup hladiny transkriptů ^c

Zkratky: viz výše legenda k tabulce 5.9.

^aELN kritéria platí pro imatinib v 1. linii léčby CML v CP. NCCN kritéria platí pro imatinib, nilotinib i dasatinib v první linii léčby CML v CP.

^bNCCN definice odlišující se od ELN definic jsou zvýrazněny tučným písmem

^cplatí pouze pro ELN doporučení

v případě myeloblastického zvratu nebo akutní lymfoblastickou leukemii (ALL) v případě lymfoblastického zvratu, kombinovaná s TKI – v první linii imatinibem v dávce 600–800 mg/den nebo ve druhé linii dasatinibem v dávce 140 mg/den. Je-li proveditelná, měla by následovat alo-SCT. Doporučení pro indikaci a provedení alo-SCT jsou více rozvedena v tabulce 5.6.

5.7.1. Doporučení pro léčbu CML v těhotenství

Preklinické studie s imatinibem, nilotinibem i dasatinibem poukázaly na jejich potenciální teratogenicitu a embryotoxicitu a z omezených klinických zkušeností u gravidních žen léčených imatinibem pak i přes většinou fyziologický průběh gravidity a stav novorozence nelze riziko pro plod vyloučit. Z těchto dů-

Tabulka 5.13. Doporučení pro léčbu pacientů v chronické fázi chronické myeloidní leukemie (CP-CML).

Specifikace (linie léčby/výchozí stav)	Doporučení léčby
První linie	
Všichni nově diagnostikovaní pacienti	Imatinib 400 mg 1x denně <i>nebo Nilotinib 300 mg 2x denně nebo Dasatinib 100 mg 1x denně*</i>
Druhá linie	
Intolerance imatinibu	Dasatinib 100 mg 1x denně nebo nilotinib 2x 400 mg denně
Suboptimální odpověď na imatinib	Pokračování v imatinibu 400 mg/den, ke zvážení vyšší dávka imatinibu 600–800 mg/den, dasatinib nebo nilotinib
Selhání imatinibu	Dasatinib 100 mg 1x denně nebo nilotinib 2x 400 mg denně; alo-SCT v případě progresu do AP/BC a v případě přítomnosti mutace T315I
Třetí linie	
Suboptimální odpověď na dasatinib nebo nilotinib	Pokračování v dasatinibu nebo nilotinibu se zvážení alo-SCT u pacientů s varovnými známkami (tj. předchozí hematologická rezistence na imatinib, mutace) a u pacientů s hodnotou EBMT skóre ≤ 2
Selhání dasatinibu nebo nilotinibu	Alo-SCT

Zkratky: alo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*; EBMT, *The European Group for Blood and Marrow Transplantation*

**Doporučení pro TKI 2. generace v 1. linii léčby u nově diagnostikovaných pacientů dle „National Comprehensive Cancer Network“ (NCCN) version 4.2013*

vodů je doporučeno ženy ve fertilním věku před zahájením terapie TKI o potenciálním riziku pro plod informovat a doporučit jim užívání spolehlivé antikoncepce. V případě, že dojde k otěhotnění, je doporučeno přerušení terapie TKI se zvážení možnosti ukončení těhotenství. Obecně je v u gravidních žen s CML lékem volby interferon-α. Při symptomatické leukocytóze, např. při stanovení diagnózy CML u již těhotné ženy, je možno provést leukaferézu. Opětovné nasazení TKI je možné záhy po porodu. Kojení u žen užívajících TKI není doporučeno z důvodu vylučování imatinibu i dasatinibu do mateřského mléka.

Tabulka 5.14. Doporučení pro léčbu pacientů s akcelerací chronické myeloidní leukemie (AP-CML) a blastickou krizí chronické myeloidní leukemie (BC-CML).

Specifikace (linie léčby/výchozí stav)	Doporučení léčby
První linie	
Pacienti, kteří dosud neužívali TKI	Alo-SCT předcházená imatinibem 600–800 mg/den, v případě mutací rezistentních na imatinib dasatinibem 140 mg 1x denně či nilotinibem 2x 400 mg/den ¹
Druhá linie	
Pacienti předlčení imatinibem	Alo-SCT, předcházená dasatinibem 140 mg 1x denně či nilotinibem 2x 400 mg/den ^{1*}

Zkratky: alo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*; TKI, tyrozinkinázové inhibitory
¹pro léčbu BC ve druhé linii je schválen pouze dasatinib (dle NCCN guidelines i ponatinib a bosutinib)

**Dle NCCN doporučení (verze 4.2013) je alternativou pro léčbu progresu do AP rovněž bosutinib 50 mg 1x denně nebo ponatinib 45 mg 1x denně nebo omacetaxin (selžou-li alespoň 2 předchozí TKI)*

5.8. Prognóza

Předpokládaný medián přežití pacientů diagnostikovaných v chronické fázi je odhadován na více než 25 let. Jinými slovy lze říci, že léčbou dobře kontrolované onemocnění nezkracuje přirozenou délku života svého nositele.

5.9. Závěr

I přes převratné změny v léčbě a průběhu CML díky zavedení TKI do klinické praxe se minorita pacientů potýká s problémy, které snižují šanci na dlouhodobě optimální výsledky (např. rezistentní onemocnění, vznik mutace T315I, pokročilá fáze CML, nesnášenlivost všech 3 TKI a pod). Intenzivně jsou však vyvíjeny a zkoušeny nové léčebné možnosti ve snaze zvýšit podíl nemocných s dlouhodobě optimálně kontrolovaným onemocněním a normální kvalitou života. Současně, spolu s rozšiřujícím se spektrem účinné terapie a narůstajícím podílem pacientů dosahujících hluboké molekulární odpovědi, je ve studiích testováno kontrolované vysazování TKI jako alternativa k jejich dlouhodobému podávání. V rámci snah o úplné vyléčení z CML bez nutnosti užívání terapie jsou rovněž vyvíjeny postupy směřující k eradikaci leukemických kmenových buněk jako potenciálního zdroje návratu onemocnění.

5.10. Literatura

1. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007, 8(11): 1018–1029.
2. Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007, 8(12): 1116–1128.
3. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009, 27: 6041–6051.
4. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. *Blood* 2009, 113(19): 4497–4504.
5. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006, 108: 1809–1820.
6. Boccia M., Lauria F. Immunotherapy of chronic myeloid leukemia. – In: Cortes J, Deininger M. *Chronic myeloid leukemia*, New York: Informa Healthcare 2007, 95–108.
7. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009, 114(27): 5426–5435.
8. Burgess MR, Skaggs BJ, Shah NP, et al. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *Proc Natl Acad Sci* 2005, 102(9): 3395–3400.
9. Buliková A. Morfologická diagnostika. – In: Mayer J., Starý J. a kol. *Leukemie*. Praha: Grada publishing 2002; 37–56.
10. Chen Y, Hu Y, Michaels S, Segal D, Brown D, Li S. Inhibitory effects of omacetaxine on leukemic stem cells and BCR-ABL-induced chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia in mice. *Leukemia*. 2009; 23(8):1446–54.
11. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400mg versus 800mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol* 2010, 28(3): 424–430.
12. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, et al. Rationale and Insight for Gleevec High-Dose Therapy (RIGHT) Trial Study Group. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol* 2009, 27(28): 4754–4759.
13. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007, 109(8): 3207–3213.
14. Cortes JE, Talpaz M, Gilda F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003, 101: 3794–3800.

15. Cortes J, Goldman JM, Hughes T. Current issues in chronic myeloid leukemia: monitoring, resistance, and functional cure. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10 Suppl 3:S1–S13.
16. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008, 26: 3358–3363.
17. Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. *Cancer* 2007, 110(7): 1509–1519.
18. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006, 355: 2408–2417.
19. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996, 2(5): 561–566.
20. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001, 344(14): 1031–1037.
21. Golas JM, Arndt K, Etienne C, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res*. 2003; 63(2):375–81.
22. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998, 352: 1087–1092.
23. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007, 109(10): 4143–4150.
24. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003, 21(11): 2138–2146.
25. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012, 26(9):2096–2102.
26. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90(11): 850–858.
27. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; 118:686–692.
28. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007, 370: 342–350.

29. Hehlmann R, Saussele S, Laussek M, et al. Randomized clinical trial for the optimization of imatinib therapy by combination, dose escalation and transplantation. Designed first interim analysis of the German CML Study IV. *Haematologica* 2009, 94[suppl.2]: 193, abstract 0478.
30. Hochhaus A, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008, 19 Suppl 2: 63–64.
31. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007, 109(6): 2303–2309.
32. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009, 23(6): 1054–1061.
33. Hughes TP, Branford S, White DL, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood* 2008, 112(10): 3965–3973.
34. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006, 108: 28–37.
35. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003, 349: 1423–1432.
36. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011, 25(2): 201–210.
37. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes JE. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2010, 24(1): 6–12.
38. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosome negative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2007, 110(8): 2991–2995.
39. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007, 110(10): 3540–3546.
40. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer* 2008; 112: 837–845.

41. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009; 115(18): 4136–4147.
42. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362(24): 2260–2270.
43. Kim DD, Lee H, Kamel-Reid S, Lipton JH. BCR-ABL1 transcript at 3 months predicts long-term outcomes following second generation tyrosine kinase inhibitor therapy in the patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase who failed Imatinib. *Br J Haematol.* 2013; 160(5):630–639.
44. Klamová H., Voglová J. Chronická myeloidní leukemie. *Transfuze Hematol dnes* 2010, 16: 17–20.
45. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008, 111(4): 1834–1839.
46. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008, 112(12): 4437–4444.
47. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012; 20;30(3):232–238.
48. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood.* 2012; 120(2):291–294.
49. Mauro MJ, Deininger MW. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009, 22(3): 409–429.
50. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.0) (<http://ctep.cancer.gov>)
51. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 4.2013, www.nccn.org
52. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003, 348: 994–1004.
53. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurlik G, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002, 100: 1628–1633.
54. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;16(5):401–412.

55. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007, 109(4): 1782–1789.
56. Pinilla-Ibarz J, Cortes J, Mauro MJ. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Definitions and clinical implications. *Cancer* 2011, 117(4): 688–697.
57. Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006, 107: 4250–4256.
58. Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008, 111(12): 5505–5508.
59. Rousselot P, Preudhomme C, Guilhot J, et al. Molecular responses of the SPIRIT Phase III Trial of the French CML Group comparing imatinib 400 mg to higher dose imatinib or combination with interferon or cytarabin for the treatment of newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Haematologica* 2009, 94[suppl.2]: 441, abstract 1093.
60. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010, 362(24): 2251–2259.
61. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002, 99(10): 3530–3539.
62. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008, 26(19): 3204–3212.
63. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984, 63(4): 789–799.
64. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006, 12(24): 7374–7379.
65. Vardiman JW, Hartus NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002, 100: 2292–2302.
66. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005, 7(2): 129–141.
67. Zackova D, Klamova H, Dusek L, et al. Imatinib as the first-line treatment of patients with chronic myeloid leukemia diagnosed in the chronic phase: Can we compare real life data to the results from clinical trials? *Am J Hematol* 2011, 86(3): 318–321.

6. Chronická lymfocytární leukemie

6.1. Úvod

Chronická lymfocytární leukemii (CLL) je opakovaně v české medicínské literatuře věnována pozornost, viz například v roce 2010 publikované supplementum Transfuze a hematologie dnes o CLL. V letech 2010 a 2013 byla rovněž připravena i česká doporučení diagnostiky a léčbu CLL, která vydala Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii, sekce České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. Smyslem našich doporučení není opakovat publikované práce, ale doplnit je o rozšířenější souhrn, který by lékařům, starajícím se o nemocné s CLL, usnadnil rozhodování k jejich každodenní praxi, aniž bychom si ale kladli za cíl podávat doslovný návod, který je třeba ctít za každých okolností a který využívá k hodnocení kvality důkazů a odstupňování síly doporučení kritéria Center pro kontrolu a prevenci nemocí (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC, <http://www.cdc.gov>) nebo jim podobná.

CLL je nejčastější leukemií u bělochů v dospělé populaci. Její incidence v české populaci se pohybuje od 5,8 do 6,2 případů na 100000 obyvatel a rok. Medián věku pacientů při stanovení diagnózy CLL je 65–72 let. Onemocnění se jen zcela zřídka vyskytuje u lidí mladších 35 let.

6.2. Stanovení diagnózy CLL

Kritéria diagnózy CLL byla publikována *National Cancer Institute-Sponsored Working Group* (NCI-WG) v roce 2008 a jsou uvedena v tabulce 6.1. Stanovení diagnózy CLL se opírá o provedení **krevního obrazu s manuálním diferenciálním rozpočtem a průtokové cytometrie periferní krve**. Vzhledem k tomu, že maligní klon je možno jednoznačně identifikovat v periferní krvi, není pro stanovení diagnózy CLL nutné vyšetření kostní dřeně či mízní uzliny. Vyšetření kostní dřeně je zpravidla prováděno k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie, případně k posouzení transformace do agresivnější lymfoproliferace (Richterův syndrom, prolymfocytární transformace). Exstirpace a histologické vyšetření

Tabulka 6.1. Diagnostická kritéria chronické lymfocytární leukemie podle *National Cancer Institute-Sponsored Working Group*.

Morfologicky zralé B-lymfocyty v periferní krvi $> 5 \times 10^9/l$
$< 55\%$ atypických buněk (např. prolymfocyty)
Typický imunofenotyp

mízní uzliny je indikováno v případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné více maligní lymfoproliferace (Richterův syndrom).

Diagnóza CLL je potvrzena, najdeme-li v periferní krvi **více než $5 \times 10^9/l$** lymfocytů **typického fenotypu**, který prokazuje klonalitu onemocnění. Buňky CLL exprimují typickou kombinaci antigenů CD5, CD19 a CD23. Expres povrchových imunoglobulinů je nízká, stejně tak je nízká i exprese antigenů CD20 a CD79b. Buňky CLL zpravidla neexprimují antigen FMC7 (tabulka 6.2).

Tabulka 6.2. Skórovací systém pro stanovení diagnózy chronické lymfocytární leukemie (CLL) průtokovou cytometrií. Většina případů CLL má skóre 4–5, naopak většina ostatních lymfoproliferací skóre 1–2 (Matutesová a kol. 1994).

Znak	Body	
	1	0
CD5	pozitivní	negativní
CD23	pozitivní	negativní
slg	slabě	silně
CD79b	slabě	silně
FMC7	negativní	pozitivní

6.3. Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnosticky je třeba od CLL odlišit zejména prolymfocytární leukemii, leukemizovaný lymfom z plášťových buněk, leukemii z vlasatých buněk, leukemizovaný folikulární lymfom a další indolentní lymfoproliferace. K tomu slouží skóre založené na expresi CD5, CD23, FMC7, povrchového imunoglobulinu M (slgM) a CD79b (tabulka 6.2). Zatímco CLL má zpravidla skóre 4–5, většina ostatních lymfoproliferací má zpravidla skóre 1–2.

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) má identický imunofenotyp jako CLL. Jediným rozdílem od CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL.

6.4. Monoklonální B-lymfocytóza

V případě záchytu klonu B-lymfocytů **pod hranici $5 \times 10^9/l$ a zároveň nepřítomnosti cytopenie, lymfadenopatie či splenomegalie** nejde o CLL, ale o monoklonální lymfocytózu z B-lymfocytů (MBL). Pouze část z těchto nemoc-

ných progreduje do CLL (zhruba 1 – 2 % ročně). Podle Rawstrona a kol. (2002) 3,5 % dospělých a 8 % lidí starších než 70 let má MBL. Fenotyp MBL je často shodný s fenotypem CLL, ale ne vždy. Klasifikaci MBL a její odlišení od CLL a SLL uvádí tabulky 6.3 a 6.4. V případě MBL, která nemá fenotyp CLL (CD5-), je vhodné pátrat po jiném lymfoproliferativním onemocnění (na zváženou je provedení biopsie kostní dřeně, CT vyšetření či vyšetření t(11;14)).

Tabulka 6.3. Klasifikace monoklonální B lymfocytózy (MBL).

MBL CD5+ (fenotyp CLL)	CD5+23+	Odpovídá typické chronické lymfocytární leukemii (CLL)
	CD5+23-	Odpovídá atypické chronické lymfocytární leukemii (CLL)
MBL CD5-	CD5-	Odpovídá non-CLL lymfoproliferaci

6.5. Vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CLL

U nemocných s CLL by měla být provedena tato vyšetření:

- 1) **Anamnéza** (je vhodné pátrat i po familiárním výskytu lymfoproliferativních onemocnění)
- 2) **Fyzikální vyšetření** (s dvourozměrným změřením lymfatických uzlin v každé oblasti –submandibulární, cervikální, supraklavikulární, infraklavikulární, axilární, inguinální, femorální; a dále vyšetření jater, sleziny a Waldayerova mizního okruhu)
- 3) **Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů** (provedeno manuálně) a s **retikulocyty**
- 4) **Biochemické vyšetření** periferní krve (minerály, urea, kreatinin, jaterní enzymy, celkový bilirubin, laktát dehydrogenáza, β 2-mikroglobulin, kvantitativní vyšetření imunoglobulinů)
- 5) **Přímý a nepřímý antiglobulinový (Coombsův) test**
- 6) Vyšetření **protilátek proti trombocytům** (u nemocných s trombocytopenií)
- 7) **Stanovení klinického stádia** (podle Raije či podle Bineta) na základě vyšetření uvedených výše. Klinická stádia ukazuje tabulka 6.5.

6.6. Vyšetření prognostických faktorů CLL

Vzhledem k mimořádné variabilitě průběhu nemoci u pacientů s CLL, a to i v rámci jednoho klasického klinického stádia (Rai, Binet), je vhodné u zvážít provedení diagnostických testů, umožňujících individuální prognózu jednotlivých pacientů zpřesnit. Z moderních prognostických faktorů CLL se jako nejvý-

Tabulka 6.4. Rozlišení chronické lymfocytární leukemie (CLL), monoklonální B lymfocytózy (MBL) a lymfomu z malých lymfocytů (SLL).

	Imunofenotyp CLL	Morfologicky zralé B-lymfocyty v periferní krvi > 5 x 10⁹/l	Lymfadenopatie a hepatosplenomegalie	Nález v kostní dřeni
CLL	Ano	Ano	Ano i ne	Vyšetření kostní dřene není nezbytné pro stanovení diagnózy CLL a MBL
MBL	Ano	Ne	Ne	
SLL	Ano	Ne	Ano	

znamnější jeví vyšetření mutačního stavu imunoglobulinů (upřesňuje prognózu nemoci) a zejména vyšetření funkce genu *TP53* (upřesňuje prognózu nemoci a ovlivňuje i výběr léčby nemocných).

Mezi prognostické markery, jejichž vyšetření u nemocných s CLL můžeme indikovat patří:

- 1) **Vyšetření genetických aberací fluorescenční *in situ* hybridizací** z periferní krve (FISH – delece 13q, 11q, 17p, trisomie 12, případně delece 6q). Cytogenetické léze jsou pomocí FISH zjistitelné u přibližně 80 % nemocných

Tabulka 6.5. Klinická stádia chronické lymfocytární leukemie podle Rai a podle Bineta). HB – hemoglobin; PLT – trombocyty.

	Riziko	Medián přežití (měsíce)
Klinické stadium (Rai a kol.)		
0 (lymfocytóza)	Nízké	>150
I (lymfocytóza + lymfadenopatie)	Střední	101
II (lymfocytóza + splenomegalie)	Střední	71
III (lymfocytóza + anemie HB < 110 g/l)	Vysoké	19
IV (lymfocytóza + trombocytopenie (PLT < 100 x 10 ⁹ /l)	Vysoké	19
Klinické stadium (Binet a kol.)		
A (postižení < 3 oblastí)	Nízké	nedosažen
B (postižení ≥ 3 oblastí)	Střední	84
C (anemie nebo trombocytopenie)	Vysoké	24

s CLL. Prognosticky nejvýznamnější lézí je delece 17p, která s sebou nese zkrácení celkového přežití a rezistenci na standardní terapii.

- 2) **Stanovení mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (IgVH).** Prognóza nemocných s CLL a nemutovaným IgVH genem je horší ve srovnání s nemocnými s mutovaným IgVH.
- 3) **Vyšetření exprese znaku CD38 a kinázy ZAP-70.** Imunofenotypizační analýza exprese znaku CD38 a exprese kinázy ZAP-70 má prognostický význam. Vyšší exprese znaku CD38 prognózu zhoršuje, stejně tak zvýšená exprese ZAP-70.
- 4) **Další prognostické faktory.** K dalším markerům, u nichž byl prokázán prognostický význam, patří: **solubilní CD23, sérová tymidinkináza a β2-mikroglobulin.**

Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na období bez léčby, období do progresu a celkové přežití. V současné době považujeme za povinné u nemocných vhodných k intenzivním léčebným modalitám (kombinované fludarabinové režimy, alemtuzumab, alogenní transplantace) vyšetřit FISH před zahájením 1. linie léčby a také každou novou linií léčby. Vyšetření mutačního stavu IgVH a sekvenační či funkční vyšetření p53 je u stejné skupiny nemocných velmi vhodné. Význam zobrazovacích vyšetření u CLL není dosud zcela jasný, avšak vzhledem k častému výskytu zejména nitrobřišní lymfadenopatie a jejímu nepříznivému prognostickému významu je vhodné v rámci stagingu před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi zvážit ultrasonografii břicha, u mladších nemocných eventuálně CT hrudníku a břicha.

6.7. Vyšetření kostní dřeně u nemocných s CLL

U nemocných s CLL bývá v kostní dřeni nalézáno více než 30 % lymfoidních buněk. Difúzní nebo modulární infiltrace kostní dřeně buňkami CLL sice reflektuje množství nádorových buněk v organismu nemocného, ale podle dat z poslední doby tato informace nemá takovou prognostickou hodnotu, jako vyšetření ostatních prognostických faktorů (viz výše).

Vyšetření kostní dřeně tak u nemocných s CLL není doporučováno s výjimkou následujících situací: je vhodné u nemocných s CLL a významnými cytopeniemi a u nemocných s podezřením na transformaci nemoci do lymfoproliferace vyšší malignity.

6.8. Histologické vyšetření lymfatických uzlin u nemocných s CLL

Histologické vyšetření lymfatických uzlin u nemocných s CLL není nutné s výjimkou diagnostických nejasností či podezření na transformaci do lymfoproliferace vyšší malignity.

6.9. Vyšetření zobrazovacími metodami u nemocných s CLL

Význam zobrazovacích vyšetření u CLL není dosud zcela jasný, avšak vzhledem k častému výskytu zejména nitrobřišní lymfadenopatie a jejímu nepříznivému prognostickému významu je vhodné v rámci *stagingu* a při hodnocení léčebné odpovědi (před a po léčbě) zvážit ultrasonografii břicha, u mladších nemocných eventuálně CT hrudníku a břicha. Při podezření na Richterovu transformaci je vhodné zvážit provedení PET/CT, jinak tato metoda nemá v diagnostice CLL význam.

6.10. Léčba CLL

Léčba pacientů s CLL mimo klinické studie je **individuální** s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, přidruženým onemocněním, přáním pacienta a podobně. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby a vzhledem k mnoha nejasnostem, které v léčbě CLL panují, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL **na-bídnuta účast v některé z klinických studií** probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry intenzivní hematologické péče (CIHP). Do CIHP by měl být odeslán každý nemocný schopný absolvovat intenzivní léčbu (např. fludarabinový režim), velice důležité je včas odesílat zejména mladší nemocné s relabovanou/refrakterní CLL ke zvážení alogenní transplantace.

6.10.1. Indikace k léčbě CLL

Řídíme se podle obecně uznávaných kritérií NCI-WG. **Nemocní s pokročilým onemocněním (stádium III a IV podle Raie nebo stádium C podle Bineta) jsou indikováni k zahájení léčby.** Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezahajovat a pečlivě monitorovat, i když formálně kritéria pro léčení splňují. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I, II či Binet B) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL.

K **definici aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit alespoň jedno z následujících kritérií:

- (1) Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie
- (2) Masivní (tj. > 6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie
- (3) Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie

- (4) Progresivní lymfocytóza se vzestupem > 50 % po dobu 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod $50 \times 10^9/l$ je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
- (5) Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.
- (6) Minimálně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
 - a) Nechtěný úbytek hmotnosti $\geq 10\%$ v průběhu předchozích 6 měsíců
 - b) Významná únava (tj. výkonnostní stav například podle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti; viz tabulka 6.6)
 - c) Horečky nad $38,0^\circ\text{C}$ po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
 - d) Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

Indikace k léčbě CLL shrnuje tabulka 6.7.

Výše uvedená indikační kritéria ukazují, že léčba CLL v běžné praxi není indikována u nemocných s výraznou leukocytózou (projevy leukostázy jsou u CLL extrémně vzácné), ani u pacientů s nepříznivou prognózou (nemutované IgVH geny, delece 17p), nejsou-li naplněny další podmínky pro léčbu.

Tabulka 6.6. Výkonnostní stav podle *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG.

Stupeň	Definice ECOG
0	Plně aktivní, schopen všech činností bez omezení jako v období před nemocí
1	Omezen ve výkonu fyzicky náročné práce, schopen lehké práce či „sedavé“ práce (například lehké domácí práce, práce v kanceláři)
2	Schopen ambulantních kontrol, plně schopen sebeobsluhy, ale neschopen jakékoliv práce. Během dne tráví v křesle nebo na lůžku maximálně 50 % času
3	Jen částečně je schopen se obsloužit a pečovat o sebe. Během dne tráví v křesle nebo na lůžku více než 50 % času
4	Plně invalidizován. Neschopen sebeobsluhy. Celý den tráví v lůžku nebo křesle
5	Smrt

Tabulka 6.7. Indikace k léčbě chronické lymfocytární leukemie. Podle Halleka a kol. (2008). Definice aktivní nemoci viz text.

Stádium nemoci	Léčba	
	Běžná praxe	Klinické studie
Rai 0	Neindikována	Indikována, je-li indikace předmětem otázky studie
Binet A	Neindikována	Indikována, je-li indikace předmětem otázky studie
Rai I a II nebo Binet B	Indikována v případě známek aktivity	Indikována v případě známek aktivity
Rai III a IV nebo Binet C	Indikována	Indikována
Známky aktivní nemoci	Indikována	Indikována
Bez známek aktivní nemoci	Neindikována	Indikována, je-li indikace předmětem otázky studie

Autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie

Autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikoterapií, případně kortikoidy s rituximabem. Až v návaznosti na imunosupresivní terapii může být podána terapie cytoredukční.

Hypogamaglobulinemie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinémie

Hypogamaglobulinemie a monoklonální/oligoklonální paraproteinémie nejsou samy o sobě důvodem zahájení léčby.

Tato kritéria platí stejně pro indikace k léčbě první linie jako i dalších linií.

6.10.2. Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby (i opakované) je doporučeno provést vždy tato vyšetření:

- 1) Fyzikální vyšetření.
- 2) Vyšetření výkonnostního stavu nemocných (například kritéria ECOG, viz tabulka 6.6). Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění je velice důležité pro stanovení cílů léčby. Kalendářní věk takovéto posouzení umožňuje jen omezeně. Kromě stanovení výkonnostního stavu podle ECOG je vhodné je však také určit skóre přidružených onemocnění, např. *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS). Obecně lze rozdělit nemocné do tří skupin: a) **nemocní v dobrém stavu bez závažných přidružených one-**

mocnění, b) nemocní s přidruženými onemocněními, ale v uspokojivém stavu, c) nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami.

- 3) Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby: základní biochemické ukazatele, Coombsův test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza (LDH), retikulocyty, haptoglobin). U nemocných s aktivní hemolýzou není zpravidla použití fludarabinu doporučováno. Samotná pozitivita Coombsova testu bez aktivní hemolýzy však není důvodem fludarabin nepoužít. Velmi důležité je stanovení funkce ledvin vzhledem k renálnímu vylučování řady cytostatik, zejména fludarabinu a cyklofosfamidu. Lze použít např. vypočtenou clearance kreatininu podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice (tabulka 6.8).

Tabulka 6.8. Cockcroftova-Gaultova rovnice pro výpočet kreatininové clearance před zahájením léčby chronické lymfocytární leukemie (Cockroft a Gault 1976).

Kreatininová clearance = (140 – věk) x hmotnost (kg) x konstanta / kreatinin v séru (μmol/l)
<i>Konstanta: 1,23 pro muže a 1,04 pro ženy</i>

- 4) Virologie: sérologie hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B či C. Vyšetření sérologie cytomegaloviru před alogenní transplantací kostní dřeně, vyšetření cytomegaloviru kvantitativně molekulárně geneticky před zahájením léčby alemtuzumabem. Vhodné je také vyšetření sérologie viru lidského imunodeficitu (HIV).
- 5) Rentgenové vyšetření hrudníku (nebylo-li provedeno CT vyšetření). CT vyšetření hrudníku a břicha (případně ultrazvukové vyšetření břicha) je vhodné zejména u mladších nemocných, nejde ale o vyšetření nezbytné.
- 6) Vyšetření kostní dřeně je indikováno u nemocných s cytopeniemi nebo podezřením na transformaci do lymfoproliferace vyšší malignity.
- 7) Vyšetření histologie lymfatické uzliny je vhodné jen při podezření na transformaci nemoci do lymfoproliferace vyšší malignity.
- 8) Vyšetření prognostických faktorů. Z těchto vyšetření je vhodné provést zejména před opakovanou terapií vyšetření těch faktorů, které se v průběhu onemocnění mohou měnit: funkce genu *TP53* (FASAY, mutace *TP53*, delece 17p pomocí FISH), exprese znaků CD38 a ZAP-70.

6.10.3. Léčba 1. linie mimo klinické studie

Před zahájením léčby pacienta s CLL je potřeba vzít v úvahu přání nemocného. Cíle lékaře a nemocného se nemusí vždy shodovat, proto je důležité s nemoc-

ným prodiskutovat všechny vhodné možnosti léčby a podrobně vysvětlit výhody a nevýhody jednotlivých postupů.

Na základě výsledků randomizované studie CLL-8 je v současné chemoimunoterapie kombinující **fludarabin, cyklofosamid a rituximab (FCR)** považována za standard léčby u nemocných v dobrém stavu a bez závažných přidružených onemocnění. Studie CLL8 prokázala, že režim FCR je účinnější ve srovnání s režimem fludarabin + cyklofosamid (FC). Přežití bez progresu nemoci bylo u nemocných léčených režimem FCR delší o 19 měsíců než u skupiny léčené režimem FC. 3 roky po randomizaci přežívalo 87,2% nemocných v rameni FCR a 82,5% nemocných v rameni FC.

6.10.3.1. Alternativní možnosti léčby 1. linie mimo klinické studie

Vzhledem ke klinické variabilitě a častým komorbiditám u nemocných s CLL je často nutno léčbu individualizovat. K dispozici jsou další léčebné možnosti:

- a) Fludarabin + cyklofosamid v redukováných dávkách v kombinaci s rituximabem u starších či komorbidních nemocných s CLL, u kterých by protokol FCR v plných dávkách byl nepříjemně toxický (například nemocní se sníženou kreatininovou clearance; viz výše).
- b) Rituximab v monoterapii, zejména u nemocných, kteří mají masivní postižení dřeně a kvůli komorbiditám nemohou absolvovat chemoterapii, či u nemocných s autoimunitní cytopenií nereagující na 1.linii léčby.
- c) Kombinace rituximabu s chemoterapií (COP, CHOP) u nemocných s aktivní CLL splňující kritéria léčby, kteří však nemohou být léčeni fludarabinovými režimy (renální insuficience, aktivní autoimunitní hemolytická anémie).
- d) Bendamustin nebo kombinace bendamustinu s rituximabem; bendamustin je od roku 2013 dostupný pro nemocné s CLL, kteří nemohou dostávat fludarabinový režim.
- e) Chlorambucil je stále možností terapie pro komorbidní a staré nemocné s CLL jako 1. linie. Léčebná schémata jsou různá, ale výhodnější se zdá pulsní podání léku.
- f) Alemtuzumab u nemocných, u kterých není možno použít fludarabinové režimy či u nemocných s inaktivací genu *TP53*.
- g) Kombinace rituximabu s kortikoidy (režim rituximab + dexametazon) u nemocných se závažnou hemolytickou anémií nebo autoimunní trombocytopenií a zároveň progresí CLL.

6.10.4. Léčba relapsu CLL mimo klinické studie

V léčbě relapsu CLL se nabízí mnoho možností, jejichž volba musí vycházet ze situace konkrétního nemocného:

- a) Je možné **zopakovat původní léčbu**, trvala-li léčebná odpověď **minimálně 12 měsíců** (u kombinovaných fludarabinových režimů 24 měsíců). Na základě randomizované studie REACH je základní možností léčby relapsu CLL režim FCR, zejména pokud léčebná odpověď na předchozí linii trvala méně než 12 měsíců a nemocný nebyl dosud léčen fludarabinovým režimem s výjimkou fludarabinu v monoterapii.
- b) **Alemtuzumab** je základní možností léčby u nemocných, u kterých selhal fludarabinový režim. Je indikován i u nemocných s inaktivací genu *TP53*.

6.10.4.1. Další možnostmi léčby relapsu CLL mimo klinické studie

Dalšími možnostmi relapsu CLL mimo klinické studie jsou:

- a) Vysokodávkované kortikoidy (dexametazon, metylprednisolon) v monoterapii či kombinaci s dalšími léky (rituximab, alemtuzumab) zejména u refrakterních nemocných a u nemocných se závažnou autoimunní hemolytickou anémií a autoimunní trombocytopenií. Na tuto léčbu je po útlumu hemolýzy či autoimunní trombocytopenie navázat terapií FCR.
- b) Alemtuzumab v kombinaci s fludarabinem u pacientů s vysoce rezistentní a agresivní chorobou s krátkými intervaly do relapsu (3. a další linie).
- c) Fludarabin + cyklofosamid v redukováných dávkách v kombinaci s rituximabem u starších či komorbidních nemocných s CLL, u kterých by chemoterapie v plných dávkách byla nepříjemně toxická.
- d) Rituximab v monoterapii, zejména u nemocných, kteří mají masivní postižení dřeně a kvůli komorbiditám nemohou absolvovat chemoterapii, či u nemocných s autoimunitní cytopenií nereagující na 1. linii léčby.
- e) Ofatumumab v monoterapii u nemocných s CLL refrakterních na fludarabinový režim i alemtuzumab.
- f) Kombinace rituximabu s chemoterapií (COP, CHOP) u nemocných s aktivní CLL splňující kritéria léčby, kteří však nemohou být léčeni fludarabinovými režimy (renální insuficience, aktivní autoimunitní hemolytická anémie).
- g) Chlorambucil.
- h) Alemtuzumab v monoterapii u nemocných s refrakterní a život ohrožující autoimunitní hemolytickou anémií a autoimunitní trombocytopenií.
- ch) Kombinace rituximabu se záchrannými režimy na bázi platiny typu DHAP, ESAP u refrakterních nemocných v dobrém stavu.
- i) Radioterapie se u CLL uplatňuje ve specifických situacích jako léčba symptomatická a paliativní: léčba symptomatické masivní lymfadenopatie, léčba masivní splenomegalie (nízkodávkovaná radioterapie, zpravidla 2–4 Gy).

- j) Chirurgická léčba CLL. U nemocných s refrakterní autoimunní hemolytickou anemií nebo trombocytopenií lze provést splenektomii.

Léčebné možnosti CLL v 1. a dalších liniích představuje tabulka 6.9.

Tabulka 6.9. Možnosti léčby chronické lymfocytární leukemie (CLL). Blíže viz text.

		Hlavní léčebná možnost	Další možnosti
1. linie	Nemocní v dobrém stavu	FCR	Alemtuzumab R + vysokodávk. kortikoidy R ± chemoterapie
	Významně komorbidní	Chlorambucil	Bendamustin Nízkodávkovaný FCR Alemtuzumab R ± chemoterapie
Relaps CLL (PFS ≥ 12 měs.)		Zopakování původní léčby	
Refrakterní CLL, + relaps s PFS ≤ 12 měs.	Nemocní v dobrém stavu	Alemtuzumab	BR
		Ofatumumab	R-CHOP
		R + vysokodávk. kortikoidy Alogenní transplantace	Platinové režimy
	Významně komorbidní	Alemtuzumab Ofatumumab	BR Nízkodávkovaný FCR R + vysokodávk. kortikoidy R ± chemoterapie

6.10.5. Transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk by měla být včas nabídnuta každému nemocnému s CLL s **nepříznivým klinickým průběhem**, zejména **se-lhal-li fludarabinový režim**.

Použití nemyeloablativního přípravného režimu (režimy kombinující fludara-bin, busulfan, cyklofosfamid, antitymocytární globulin a celotělové ozáření) přináší nižší peritransplantační mortalitu a možnost jejího provést transplantaci u nemocných do 65 (respektive 70) let. Tato metoda je v současné praxi upřed-nostňována před klasickým myeloablativním přístupem (nejčastěji režim cyk-lofosfamid + celotělové ozáření). Mortalita nemocných se u myeloablativních alogenních transplantací pohybuje v rozmezí 17–48 %. Mortalita u nemyeloab-lativních transplantací kolísá mezi 15–26 %. Počty kompletních remisí po alo-genních transplantacích krvetvorných buněk přesahují 80 % (více než 50 % molekulárních kompletních remisí). Celkové přežití nemocných po alogenních transplantacích kolísá podle typu transplantace a stavu onemocnění mezi 32–72 %. Relapsy CLL se po transplantaci objeví u 7–48 % nemocných.

Při indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk je zapotřebí brát v úva-hu řadu faktorů. Indikace alogenní transplantace by měla být tedy záležitostí lékařů center intenzivní hematologické péče (CIHP).

Vysokodávkovaná chemoterapie s **autologní transplantací** periferních kmenových buněk byla v současné době pro neuspokojivé výsledky **prakticky opuštěna**.

6.10.6. Minimální reziduální nemoc

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leu-kemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemic-ké elementy (minimální reziduální nemoc, MRN) mohou být zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progresu a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo negativity MRN. Sledování MRN (pomocí vícebarevné průtokové cytometrie s citlivostí až 10^{-4} nebo polymerázové řetězové reakce s individuálně připravenými primery s citlivostí až 10^{-5}) je tedy vhodné zvážit u nemocných léčených intenzivní léčbou (např. kombinované fludarabinové režimy, alemtuzumab, alogenní transplanta-ce). Dosud se nejedná o vyšetření povinné, ale význam MRN v budoucnu prav-děpodobně významně vzroste.

6.10.7. Transformace CLL (Richterův syndrom)

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji difúzního velkobuněčné-ho lymfomu, je prognosticky vysoce nepříznivý jev a týká se v průběhu času

asi 3–10 % nemocných s CLL. Na transformaci CLL je nutno pomyslet při následujících nálezech: významné zvýšení laktát dehydrogenázy, progresí lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progresí při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT. K potvrzení Richterovy transformace je ale rozhodující exstirpace mizní uzliny s histologickým vyšetřením (viz výše). U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba pro agresivní lymfomy (chemoimunoterapie využívající rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) a musí být zvažována alogenní transplantace krvetvorných buněk.

6.10.8. Podpůrná léčba

Podávání podpůrné léčby je individuální závisí na typu terapie, pokročilosti onemocnění i věku pacienta. Podpůrné léčbě u CLL je věnováno mnoho samostatných prací. Zde zmíníme jen ty základní možnosti podpůrné terapie.

K podpůrné terapii řadíme:

- a) **Antiinfekční profylaxe.** U každého nemocného léčeného protokoly obsahujícími fludarabin či kortikoidy by měla být zvážena kombinovaná antiinfekční profylaxe (sulfametoxazol + trimetoprim, eventuálně antivirotika či antimykotika). U nemocných léčených alemtuzumabem je nutné podávat antiinfekční profylaxi podle jasně daných pravidel. Obecně také platí, že čím více je nemocný předléčený, tím více je nutné antiinfekční profylaxi posilovat.
- b) **Substituce intravenózními imunoglobuliny.** U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou koncentrací IgG pod 5 g/l by měla být individuálně zvážena substituce intravenózními imunoglobuliny.
- c) **Prevence syndromu lýzy tumoru.** Zejména v úvodu léčby purinovými analogy a monoklonálními protilátkami je doporučena adekvátní nitrožilní hydratace nemocných, podávání alopurinolu v dávce 300–600 mg denně a pravidelné sledování biochemických parametrů během léčby.
- d) **Léčba hyperglykémie.** U nemocných léčených vysokými dávkami kortikoidů je nezbytné pravidelné a časté sledování hladin krevního cukru a případně terapie hyperglykémie.
- e) **Léčba anémie.** U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie (nehemolytická anémie), je indikována substituce transfuzními přípravky podle obecných pravidel léčby anémie, nebo léčba erytropoézu stimulujícími proteiny (erytropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními. U nemocných s těžkou imunosupresí (po léčbě fludarabinovými režimy, alem-

tuzumabem, alogenní transplantací) musí být transfúzní přípravky ozářeny k prevenci trasfúzní GvHD.

- f) **Léčba neutropenie.** Vzhledem k tomu, že intenzivní léčebné protokoly, zejména protokoly obsahující fludarabin či alemtuzumab, jsou spojeny s vysokým rizikem febrilní neutropenie, je možné na základě individuálního rizika zvážit primární profylaxi febrilní neutropenie pomocí granulocytárního kolonie stimulujícího faktoru (G-CSF), nicméně jednoznačná data z klinických studií na tento postup nemáme. V případě výskytu těžké neutropenie při léčbě je také vhodné zvážit podání G-CSF.
- g) **Léčba trombocytopenie.** Substituce transfúzními trombocytárními přípravky se řídí obecnými pravidly. U nemocných s CLL je nutné vždy v diferenciální diagnostice trombocytopenií vyloučit autoimunní trombocytopenii. U nemocných s těžkou imunosupresí (po léčbě fludarabinovými režimy, alemtuzumabem, alogenní transplantací) musí být transfúzní přípravky ozářeny k prevenci trasfúzní GvHD.

6.11. Hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s CLL

Standardní hodnocení léčebné odpovědi se opírá o **důkladné fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu** s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobrazovacími metodami.

Po léčbě může být dosaženo kompletní remise, parciální remise, může dojít k progresi nemoci, nebo onemocnění může být stabilní.

Kompletní remise (CR) – musí být naplněny všechny následující podmínky: lymfocytóza v periferní krvi pod $4 \times 10^9/l$, absolutní počet neutrofilů nad $1,5 \times 10^9/l$, hemoglobin nad 110 g/l a trombocyty nad $100 \times 10^9/l$; periferní uzliny menší než 1,5 cm v průměru a nehmатná slezina a játra; nepřítomny B symptomy. Hodnocené parametry musí být stabilní **nejméně 2 měsíce** po ukončení terapie.

Podskupinu nemocných s kompletní remisí tvoří ti, kteří dosáhli **kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi)**. Její kritéria jsou stejná jako kritéria CR s výjimkou nižšího hodnot absolutního počtu neutrofilů a/nebo hemoglobinu a/nebo trombocytů.

Parciální remise (PR) – musí být naplněny všechny následující podmínky: pokles lymfocytózy v po terapii o 50 % a více; zmenšení rozměru lymfatických uzlin o 50 % a více, aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %); zmenšení jater a sleziny o 50 % a více; v periferní krvi dosažení aspoň jednoho z těchto parametrů: absolutní počet neutrofilů nad $1,5 \times 10^9/l$ (bez aplikace G-CSF), hemoglobin nad

110 g/l a trombocyty nad $100 \times 10^9/l$. Hodnocené parametry musí být stabilní **nejméně 2 měsíce** po ukončení terapie.

Progresivní onemocnění (PD) – pro PD je nutné naplnění aspoň jedné z těchto podmínek: zvětšení lymfatických uzlin o 50 % a více oproti stavu před léčbou, zvětšení jater nebo sleziny o 50 % a více, progresse lymfocytózy o 50 % a více (hodnota klonálních B-lymfocytů v periferní krvi musí přesahovat $5 \times 10^9/l$), transformace do lymfoproliferace vyšší malignity, nově vzniklá cytopenie způsobená CLL (absolutní počet neutrofilů pod $1,5 \times 10^9/l$, pokles hemoglobinu o 20 g/l nebo pod 110 g/l, počet trombocytů pod $100 \times 10^9/l$).

Stabilní onemocnění (SD) – stav, kdy nejsou naplněna kritéria CR, PR, ale ani PD.

6.12. Relaps a refrakterita

Relaps je definován jako stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR, dojde za dobu 6 měsíců a delší k progresi nemoci (viz definice PD výše).

Refrakterita je definována jako selhání léčby, tedy nedosažení CR nebo PR, či relaps do 6 měsíců od ukončení léčby.

6.13. Prognóza

CLL je onemocnění s heterogenní prognózou. Podle analýzy České leukemické skupiny pro život publikované roku 2010, potřebuje terapii méně než 50 % nemocných. Lze předpokládat, že u nemocných, kteří léčbu CLL nevyžadují, nezkracuje tato nemoc jejich přežití. Naopak přežití nemocných s defektem p53 je velmi špatné a pohybuje se podle typu defektu p53 v rozmezí 12–41 měsíců. Horší prognózu mají muži, u nichž se častěji vyskytuje nemutovaný IgVH, nebo nemocní s výraznějšími komorbiditami, tedy starší nemocní.

6.14. Literatura

1. Bergmann MA, Eichhorst BF, Busch R, et al. Prospective evaluation of prognostic parameters in early stage chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the CLL1-Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007, 110: 625.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981, 48: 198–206.
3. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005, 105: 49–53.

4. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov, navštíveno 17. 7. 2011.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16: 31–41.
6. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003, 348: 1764–1775.
7. Döhner H, Stilgenbauer S, Banner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000, 343: 1910–1916.
8. Doubek, M. (ed.): Chronická lymfocytární leukemie. *Transf hematol dnes* 16 (suppl. 1), 2010: 120 s.
9. Doubek M, Mayer J, Obrtlíková P, et al. Modern and conventional prognostic markers of chronic lymphocytic leukaemia in the everyday haematological practice. *Eur J Haematol* 2011, 87: 130–137.
10. Eichhorst BF, Fischer K, Fink AM, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood* 2011, 117(6): 1817–1821.
11. Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 20 (suppl 4), 2009, iv102–iv104.
12. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, et al. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *J Clin Pathol* 1998, 51: 364–369.
13. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM, et al. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves response rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2008, 112: 325a.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 111, 2008: 5446–5456.
15. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al. Unmutated IgV(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999, 94: 1848–1854.
16. Hamblin TJ, Orchard JA, Gardiner A, et al. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood* 2000, 95: 2455–2457.
17. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009, 10: 4378–4384.
18. Kozák T, Lysák D, Mayer J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL). Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii, sekce České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. 2010, <http://www.hematology.cz/doporučení-klinik-cast.php>

19. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood* 2009, 114: 5307–5314.
20. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994, 8: 1640–1645.
21. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982, 5: 649–655.
22. Panovská A, Brychtová Y, Mayer J, Doubek M. Chronická B-lymfocytární leukemie. *Postgrad. Med* 2011, 13: 294–301.
23. Panovská A, Doubek M, Brychtová Y, Mayer J. Chronic lymphocytic leukemia and focusing on epidemiology and management in everyday hematological practice. Recent data from the Czech Leukemia Study Group for Life (CELL). *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2010, 10(4): 297–300.
24. Panovská A, Smolej L, Lysák D, et al. Original The Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients who Relapsed after Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab. *Eur J Haematol* 2013, doi: 10.1111/ejh.12106, E-pub ahead of print.
25. Rai K, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975, 46: 219–234.
26. Rawstron AC, Green MJ, Kuzmicki A, et al. Monoclonal B lymphocytes with the characteristics of “indolent” chronic lymphocytic leukemia are present in 3.5% of adults with normal blood counts. *Blood* 2002, 100: 635–639.
27. Robak T, Moiseev SI, Dmoszynska A, et al. Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide (R-FC) prolongs progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: final results from the International randomized phase III REACH trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008, 112: abstract 1.
28. Shanafelt TD, Ohta P, Kanada MC, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia* 2010, 24: 512–520.
29. Smolej L. Modern concepts in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2009, 14: 249–254.
30. Smolej L, Doubek M, Panovská A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2012, 36: 1278–1282.
31. Smolej L, Doubek M, Špaček M, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Transf Hematol dnes* 2013, 19: 61–68.
32. Smolej L, Špaček M, Belada D, et al. Nízkodávkovaný fludarabin a cyklofosfamid v kombinaci s rituximabem v léčbě starších a komorbidních nemocných s chronickou lymfocytární leukémií/lymfomem z malých lymfocytů (CLL/SLL): projekt Q-lite České skupiny pro CLL. XXIV. olomoucké hematologické dny. *Sborník abstrakt; 2010: abstrakt 1740.*

33. Swerdlow SH, Campo E, Hartus NL, et al. (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, Ženeva 2008, 440 s.
34. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008, 112: 975–980.
35. Trbusek M, Smardova J, Malcikova J, et al. Missense mutations located in structural p53 DNA-binding motifs are associated with extremely poor survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011, 29: 2703–2708.
36. Tvarůžková Z, Pavlová Š, Doubek M, et al. Lymfoproliferativní onemocnění u pacientů s autoimunitními a infekčními onemocněními: význam antigenní stimulace a zánětlivých procesů. *Čas Lék čes* 2011, 150: 161–168.

7. Prolymfocytární leukemie

7.1. Úvod

Prolymfocytární leukemie (PLL), poprvé popsané v sedmdesátých letech 20. století, jsou vzácná lymfoproliferativní onemocnění B- a T- typu s rozdílnými vlastnostmi a agresivním klinickým průběhem. Byly identifikovány onkogeny – *TP53* v případech B-PLL resp. *TCL-1* gen (*T-cell leukemia-1*) a *ATM* gen (*ataxia telean-*

Tabulka 7.1. Diferenciální diagnostika B a T prolymfocytární leukemie (PLL).

	B-PLL	T-PLL
Medián věku při diagnóze	69	61
Poměr muži : ženy	1,6 : 1	2 : 1
Medián celkového přežití	3 roky	7 měsíců konvenční terapie 20 měsíců alemtuzumab monoterapie 48 měsíců alemtuzumab + alogenní transplantace
Počet lymfocytů	Vysoký	Velmi vysoký
Morfologie periferní krve	> 55 % (obvykle > 90 %) prolymfocytů s prominentním jedním jádrem, 2x větší než CLL lymfocyty	Bazofilní prolymfocyty s cytoplazmatickými výběžky („blebs“)
Imunofenotypizace	CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD22 ⁺ , CD79a ⁺ , CD5 ^{+/+} , FMC7 ⁺ , Smlg ⁺⁺	CD2 ⁺ , CD3 ⁺ , CD5 ⁺ , CD7 ⁺⁺ , CD4/8 variabilně, CD1a ⁻ , TdT ⁻ , CD25 ^{+/+}
Cytogenetika	Del13q, del11q, del17p, del6q, vzácně <i>c-MYC</i> , častá del/mutace <i>TP53</i>	t(14,14), inv14, t(X,14), trizomie 8, změny <i>TCL-1</i> , <i>MTCP-1</i> , <i>ATM</i>
Histologie dřeně a sleziny	Nodulární/intersticiální infiltrace kostní dřeně, nejsou proliferativní centra. Slezina infiltrace červené a bílé pulpy prolymfocyty	Směšený typ (difúzní a intersticiální) infiltrace kostní dřeně, retikulární fibróza. Slezina – expanze červené i bílé pulpy s atrofií folikulárních center.
Diferenciální diagnóza	CLL/PLL, T-PLL, MCL (leukemická fáze), SMZL, HCL-v	B-PLL, T-LGL leukemie, ATLL, SS

giectasia mutated) v případech T-PLL, které hrají důležitou roli v patogenezi těchto chorob. Přes pokroky v poznatcích o biologii a patogenezi prognóza těchto chorob zůstává špatná s časnými relapsy a krátkým přežíváním

7.2. B-prolymfocytární leukemie

B-PLL je nádorové onemocnění vycházející z B-prolymfocytů postihující periferní krev, kostní dřeň a slezinu. Prolymfocyty tvoří > 55 % lymfoidních buněk v periferní krvi.

B-PLL je extrémně vzácná choroba (odpovídající zhruba 1 % lymfatických leukemií) s agresivním průběhem, refrakterností k chemoterapii a mediánem přežití 3 roky. Většina pacientů je starších 60 let s mediánem věku 69 let. Postižení obou pohlaví je zhruba stejné s mírnou převahou mužů.

Pacienti často přichází s B-symptomy, masivní splenomegalií a vysokou leukocytosou; nebývá výrazná lymfadenopatie, výpotky či postižení centrálního nervového systému (CNS).

7.2.1. Stanovení diagnózy B-PLL

Základní kritérium pro diagnózu B-PLL je přítomnost > 55 % (ale většinou > 90 %) prolymfocytů v periferní krvi. Prolymfocyty jsou větší buňky (zhruba dvojnásobně větší než malé lymfocyty u chronické lymfocytární leukemie, CLL) s kulatým jádrem, středně kondenzovaným jaderným chromatinem, často výrazným centrálně uloženým jadérkem a relativně malým množstvím slabě bazofilní cytoplazmy, která může obsahovat vakuoly či několik azurofilních granul. Na rozdíl od vzácnější variantní *hairy cell* leukemie (viz kapitola 7) je cytoplazma maligních buněk u PLL jemnější.

K imunofenotypizační diagnostice B-PLL je používáno skóre dle Matutesové (viz tabulka 5.2 v kapitole 5, Chronická lymfocytární leukemie). Nacházíme silnou expresi B-antigenů (CD19, CD20, CD22, CD79a i b, FMC7, CD11c) a povrchových IgM a/nebo IgD. Většina případů B-PLL je CD5 negativní (70–80 %), ale část může být CD5 pozitivní - tyto případy mohou pak být obtížně odlišitelné od leukemizovaného lymfomu z plášťových buněk (MCL, *mantle cell lymphoma*). Znak CD23 je pozitivní jen u 20–30 % případů. ZAP-70 bývá exprimován u cca 55 % a CD38 u cca 45 % případů B-PLL, nemají však prognostický význam.

Vzhledem k vzácnosti choroby a malému počtu prolymfocytů v metafázi je jen málo údajů týkajících se cytogenetiky B-PLL. Jsou popisovány komplexní změny karyotypu, delece 13q14, 17p, monoalelické delece 11q23, vzácné jsou trizomie 12. U více než 50 % případů B-PLL je přítomná mutace genu *TP53*, která je zřejmě zodpovědná za rezistenci k terapii.

V biopsii kostní dřeně bývají výrazné intersticiální či nodulární infiltráty s intertrabekulární distribucí, spojené s retikulinovou fibrotizací; ostatní hemopoéza je redukována.

Diagnosticky přínosná může být biopsie sleziny. Nachází se rozšířené noduly v bílé pulpě a infiltrace červené pulpy středně velkými až velkými buňkami s větším množstvím cytoplasmy a nepravidelným či kulatým jádrem s centrálně uloženým eozinofilním jadérkem.

Biopsie lymfatické uzliny má malý význam, pokud je vůbec možná.

7.2.2. Diferenciální diagnostika B-PLL

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišení různých variant MCL (leukemizovaného, splenomegalické formy) s t(11;14), která sice byla dříve popisována i u B-PLL, ale šlo spíše o případy leukemizovaného MCL; podobně i průkaz cyklinu D1 či SOX11. Dále je nutno odlišit splenický lymfom marginální zóny a CLL se zvýšeným počtem prolymfocytů. K tomu slouží hlavně skóre podle Matutesové (tabulka 5.2). Rovněž je nutné odlišit variantní formu HCL (kapitola 8).

7.2.3. Vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou B-PLL

U nemocných s PLL by měla být provedena tato vyšetření:

- 1) **Anamnéza a fyzikální vyšetření** běžné u hematologických chorob
- 2) **Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů** (mikroskopicky a retikulocyty)
- 3) **Biochemické vyšetření** periferní krve (minerály, kreatinin, kyselina močová, jaterní enzymy, celkový bilirubin, laktát dehydrogenáza, β -2-mikroglobulin, thymidinkináza)
- 4) **Immunofenotypizace periferní krve**
- 5) **Vyšetření genetických aberací fluorescenční *in situ* hybridizací** z periferní krve (FISH): del 17p, del 13q, del 11q, t(11;14)(q13;q32). Cytogenetické změny jsou pomocí FISH zjistitelné až u 80 % nemocných s B-PLL. Prognosticky nejvýznamnější lézí je podobně jako u CLL del 17p, která s sebou nese zkrácení celkového přežití a resistenci na standardní terapii.

7.2.4. Léčba B-PLL

7.2.4.1. Indikace k léčbě B-PLL

Podobně jako u indolentních lymfoidních malignit není v počátku choroby u asymptomatických pacientů léčba doporučována. Nicméně v případě B-PLL choroba vždy progreduje.

7.2.4.2. Léčba

Vzhledem k vzácnosti onemocnění nejsou k dispozici data žádných randomizovaných studií porovnávající efektivitu jednotlivých léčebných režimů u B-PLL.

Použitím purinových analog (fludarabin, kladribin (2-chlorodeoxydanozin; CdA) a pentostatin (2-deoxycoformycin) lze dosahovat léčebné odpovědi u maximálně 50% pacientů, včetně možnosti dosažení kompletní remise. Účinnost purinových analog lze obvykle předpovědět záhy po zahájení léčby: pokud rychle klesá počet leukocytů, je prognóza dobrá. Nejúčinnější ze tří uvedených purinových analog se zdá být pentostatin, po kterém bylo pozorováno 40–50% léčebných odpovědí a až 10% kompletních remisí. Průměrné celkové přežití pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise, je však pouze 14,8 měsíce. Při užití kombinace fludarabinu s cyklofosfamidem bylo dosaženo příznivých odpovědí u 50% pacientů s mediánem přežití 32 měsíců.

U B-PLL je doporučováno použít spolu s chemoterapií rituximab (např. v kombinaci s bendamustinem a mitoxantronem) případně s alemtuzumabem. Zatím nejsou zprávy o použití dalších monoklonálních anti-CD20 protilátek (ofatumumab, GA101), ale lze předpokládat podobnou účinnost jako u rituximabu. U B-PLL lze očekávat i účinnost nových inhibitorů Brutonovy kinázy (ibrutinib). U pacientů s B-PLL má dobrý léčebný potenciál alemtuzumab včetně těch pacientů s defektem p53, kde purinová analoga nebývají účinná. Popsána byla rovněž úspěšná kombinovaná léčba alemtuzumabem s následnou alogenní transplantací kostní dřeně.

U pacientů s masivní splenomegalií může být indikována splenektomie – jednak je odstraněna nádorová masa, jednak dochází k zlepšení projevů hypersplenismu a usnadnění další léčby. U některých pacientů může po splenektomii nastati i normalizace krevního obrazu. U starších nemocných s kontraindikací splenektomie je možné slezinu ozářit.

U mladších pacientů je možné po úvodní léčbě uvažovat o alogenní transplantaci kostní dřeně. Morbidita a mortalita spojená s alogenní transplantací je nicméně u této diagnózy výrazná. Bylo popsáno i použití autologní transplantace u agresivně probíhající B-PLL.

Určitých příznivých výsledků (většinou parciálních, vzácněji kompletních remisí až u jedné třetiny pacientů) je dosahováno kombinačními režimy (například cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin a prednison – režim CHOP).

Malý význam má použití alkylačních léků (např. chlorambucil).

7.2.5. Prognóza

B-PLL je považována za nevléčitelné onemocnění, odpovídá špatně na terapii a medián přežití nemocných je 30–50 měsíců.

7.3. T-prolymfocytární leukemie

V klasifikaci Světové zdravotnické organizace (WHO) je T-PLL popisována ve dvou morfologických variantách, které mají podobný klinický průběh a identické molekulárně genetické nálezy. Jde o agresivní leukemii vycházející z T-prolymfocytů a postihující periferní krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezinu a kůži. Jedná se opět o vzácnou chorobu odpovídající zhruba 2 % zralých lymfatických leukemií u dospělých s mediánem věku při diagnóze 61 let. Na rozdíl od B-PLL je T-PLL dvakrát častější u mužů než u žen.

7.3.1. Stanovení diagnózy T-PLL

Nejčastější nález při diagnóze je splenomegalie. Bývá přítomna až u 2/3 pacientů. Zhruba polovina nemocných má hepatomegalii a/nebo lymfadenopatii, která však nebývá výrazná. U T-PLL není neobvyklé poškození kůže (asi 20 % pacientů), projevující se jako kožní uzlíky, makulopapulózní rash, vzácně jako erythrodermie. Relativně často se mohou objevovat periferní otoky, periorbitální nebo konjunktivální. Malá část pacientů (cca 15 %) může být v době diagnózy asymptomatická, tato fáze může trvat několik měsíců až let.

V laboratorním vyšetření je asi u poloviny pacientů přítomna anemie a trombocytopenie, absolutní počet lymfocytů je obvykle $> 100 \times 10^9/l$, až u poloviny pacientů i $> 200 \times 10^9/l$. V nátěrech periferní krve je převaha malých až středně velkých lymfoidních buněk s intenzivně bazofilní cytoplazmou bez granul, kulatým či oválným jádrem s jedním zřetelným jadérkem. Typickou morfologickou známkou je přítomnost cytoplasmatických protruzí či bublinek („blebs“).

U T-PLL bývá zvýšená hladina laktátdehydrogenázy (LDH) a nebývá hyperkalcémie obvyklá u HTLV-1 pozitivních T-buněčných leukemií/lymfomů dospělých.

Morfologické vyšetření kostní dřeně a lymfatické uzliny je málo přínosné a není pro stanovení diagnózy nijak zásadní. V biopsii sleziny je nalézáno rozšíření jak bílé tak červené pulpy a atrofie folikulárních center.

V lymfatických uzlinách je difúzní infiltrace buňkami T-PLL hlavně v parakortikálních oblastech, folikuly mohou být zachovány.

Imunofenotypizace buněk T-PLL ukazuje charakteristický posttymický immunofenotyp – pozitivita exprese CD2, CD5, CD7, CD4 a/nebo CD8, silná exprese CD7 a CD52. U 60 % pacientů nacházíme CD4+ CD8- lymfocyty, u 25 % pacientů je nalézána koexprese znaků CD4 a CD8, T-PLL však mohou být i CD4-/CD8+ (15 %). Více než 2/3 případů exprimuje CD3 a TCR- β . Specifická pro T-PLL se zdá být exprese onkogenu *TCL1*, negativní je exprese terminální deoxynukleotidyl transferázy (TdT).

Až u 80 % pacientů nacházíme cytogeneticky inv14q(q11;q32), nacházeny jsou často (v 70 – 80 % případů) abnormality chromozomu 8 (trizomie, amplifikace a zvýšení exprese genu *c-MYC* v případech s iso8q), u 10 % pacientů bývá prokázána translokace t(14;14)(q11;q32).

Ačkoliv abnormality 11q23 jsou cytogeneticky nacházeny u T-PLL jen zřídka, molekulární analýza často detekuje abnormality *ATM* genu.

7.3.2. Diferenciální diagnostika T-PLL

Diferenciálně diagnosticky musíme odlišit hlavně *T-cell large granular* leukemii (T-LGL) a Sezaryho syndrom nebo T-buněčný lymfom/leukemii dospělých (ATLL).

7.3.3. Vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou T-PLL

Vyšetření se neliší od vyšetření pacientů s B-PLL – viz výše.

7.3.4. Léčba T-PLL

Podobně jako u CLL a B-PLL je léčba indikována až v případě progresu choroby. Indolentní fáze nemoci je různě dlouhá, většinou však netrvá déle než 1–2 roky. Častěji pacienti přichází už s agresivním klinickým obrazem a choroba bývá rezistentní ke konvenční chemoterapii.

Vzhledem k vysoké expresi CD52 na povrchu T-prolymfocytů je lékem volby alemtuzumab v obvyklém dávkování – po úvodní eskalaci dávky 3x týdně 30 mg po dobu 12 týdnů. Lepších výsledků se dosahuje při podání alemtuzumabu intravenózně – celková odpověď bývá až 90% (až 81% kompletních remisí) proti 38% při podání subkutánním. U T-PLL je proto doporučováno podání intravenózní. Po léčbě alemtuzumabem rychle ustupují i kožní projevy nemoci. Alemtuzumab je možné použít i jako konzolidaci po úvodní léčbě fludarabinem s cyklofosfamidem a mitoxantronem – tato konzolidace zvyšuje celkovou odpověď i procento kompletních remisí.

Riziko infekčních komplikací při léčbě alemtuzumabem je u T-PLL nižší než u CLL, nicméně monitorace nálože cytomegaloviru (CMV) je nutná, stejně jako profylaxe infekce *pneumocystis jirovecii*. Hematologická toxicita bývá (kromě protrahované lymfopenie) minimální.

Při postižení centrálního nervového systému (CNS) je nutná buď léčba trojkombinací metotrexát s cytarabinem a hydrokortisonem nebo dexamethasonem intratekálně, či vysokou dávkou metotrexátu (3g/m²) intravenózně; rutinní profylaxe CNS ale doporučována není.

U pacientů, kteří dosáhli příznivé léčebné odpovědi, by měla být zvážena konzolidace alogenní transplantací kostní dřeně. Myeloablativní transplanta-

ce však není často možná vzhledem k pokročilejšímu věku nemocných, jejich celkovému stavu a komorbiditám. Jistou nadějí pro tyto nemocné je alogenní transplantace po režimech s redukovanou intenzitou. Alogenní transplantace u T-PLL nicméně bývá spojena s řadou komplikací.

Alkylační látky i kombinovaná chemoterapie (například režim CHOP) vykazují nízký počet léčebných odpovědí s krátkým trváním, nicméně je možné je použít například u starších nemocných.

O prognostických faktorech T-PLL je dostupných jen nemnoho informací. Zdá se, že biologické parametry jako imunofenotyp, cytogenetický či molekulárně biologický nález nemají významný vliv na délku přežívání či odpověď na léčbu. Prognostický význam má samotná odpověď na léčbu alemtuzumabem

7.3.3. Podpurná léčba

Viz kapitola 5.10.8. Podpurná léčba u CLL.

7.4. Literatura

1. Adam Z, Klabusay M, Krejčí M. Buněčná prolymfocytární lymfatická leukemie (B-PLL) In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J (Eds.): Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí. Grada Publishing, Praha 2008: 198–200.
2. Aggio MC. Splenic irradiation as initial therapy for prolymphocytic leukemia. Eur J Haematol 1992, 49: 46–47.
3. B-prolymfocytární leukemie. In: Kačírková E, Campr V, et al. Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně. Grada Publishing, Praha 2007, 170–171.
4. Catovsky D, Müller-Hermelink HK, Raifkiaer E. T-cell prolymphocytic leukaemia in: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. 2007, 270–271.
5. Cmunt E. Prolymfocytární leukemie, Postrgradual Med 2011, 13: 316–322.
6. Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. Hematology, 2012: 645–651.
7. Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia, Blood, 2012, 120: 538–551
8. De Lavallade H, Faucher C, Furst S, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukaemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. Bone Marrow Transplant 2006, 37: 709–710.
9. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. Blood 2003, 101: 3413–3415.
10. Gardenet L, Bittencourt H., Kaliski A, et al. Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Eur J Haematol 2001, 66: 137–139.

11. Herold M., Spohn C., Schlag et al.: Fludarabine/cyclophosphamide chemotherapy for B-prolymphocytic leukaemia. Blood, ASH Abstracts 2003, 102: abstrakt 2499
12. Hopfinger G, Kandler G, Koller E, et al. T-PLL protocol of the German CLL study group (GCLLSG) – a prospective phase 2 trial of fludarabine phosphate, mitoxantrone and cyclophosphamide (FMC) followed by alemtuzumab consolidation as first line treatment in T-PLL. Blood 2003, 102: 647a, abstrakt 2495.
13. Chaar BT, Petruska PJ. Complete response to alemtuzumab in a patient with B prolymphocytic leukemia. Am J Hematol 2007, 82: 417.
14. Krishnan B, Cazin B, Ireland R, et al. Improved survival for patients with T-cell prolymphocytic leukaemia receiving alemtuzumab therapy followed by stem cell transplantation. IWCLL. Leuk Lymphoma 2007, 48(suppl 1): S180.
15. Krishnan B, Else M, Tjonnford GE, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. Br J Haematol 2010, 149: 907–910.
16. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia 1994, 8: 1640–1645.
17. Mourad YA, Taher A, Chehal A, et al. Successful treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with monoclonal anti-CD20 antibody. Ann Hematol 2004, 83: 319–321.
18. Nakashima H, Saito B, Ariizumi H, et al. Splenic irradiation as a successful treatment for an elderly patient with B-cell prolymphocytic leukemia. Rinsho Ketsueki 2008, 49: 1619–1622.
19. Pagano I, Barbera EO, Voso MT, et al. Salvage chemotherapy with pentostatin in prolymphocytic leukemia. Haematologica 1994, 79: 542–545.
20. Shvidel L, Shtalrid M, Klepfish A, et al. Successful autologous stem cell transplantation in aggressive prolymphocytic leukemia. Am J Hematol 2000, 63: 231–232.
21. T-prolymfocytární leukemie. In: Kačírková E, Campr V, et al. Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně. Grada Publishing, Praha 2007, 217–218.
22. Weide R, Pandorf A, Heymanns J, et al. Bendamustine/Mitoxantrone/Rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemo-immunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. Leuk Lymphoma 2004, 45: 2445–2449.

Progresivní čeština byla použita s pasivním svolením autora kapitoly.

8. Vlasatobuněčná leukemie

8.1. Úvod

Vlasatobuněčná leukemie (*hairy cell leukemia*, HCL) je méně časté indolentní B lymfoproliferativní onemocnění. Leukemické buňky jsou značně diferencované a v mnohých rysech jsou podobné paměťovým B lymfocytům. Nádorové buňky charakteristicky infiltrují predilekčně kostní dřeň, slezinu a játra. Méně často, obvykle v pokročilých stádiích onemocnění, jsou zvětšené nitrobršíšní uzliny.

8.2. Stanovení diagnózy

Pacient je obvykle vyšetřován pro únavu, krvácivé projevy, opakované infekce a tlaky v levém podžebří. Již fyzikální vyšetření prokáže splenomegalii. Vyšetření krevního obrazu zachytí cytopenii (obvykle pancytopenii), v diferenciálním rozpočtu je přítomna granulocytopenie a monocytopenie.

Diagnostika nemoci může být obtížná. Leukemické buňky jsou vyplavovány do obvodové krve v malém množství nebo mohou zcela chybět. Obtížná bývá aspirace kostní dřeně, kdy se opakovaně nedaří nasát buňky, které pevně lnou ke zmnožené retikulární síti. Nicméně diagnózu HCL obvykle spolehlivě potvrdí trepanobiopsie s histologickým a imunohistochemickým vyšetřením kostní dřeně.

Studium genových mutací asociovaných s HCL odhalilo u pacientů HCL přítomnost mutace genu *BRAF* V600E. Vyšetření se provádí sekvenací ze separovaných buněk periferní krve nebo specifickými protilátkami z fixované tkáně v parafinu (kostní dřeň nebo slezina). Podle různých prací je u HCL prokázána přítomnost mutace *BRAF* V600E v 71 – 100 % případů HCL.

8.3. Diagnostická vyšetření

Vyšetření k potvrzení diagnózy HCL:

- 1) krevní obraz a manuální diferenciální rozpočet
- 2) trepanobiopsie – imunohistochemie (CD20, DBA.44), aspirát kostní dřeně na cytologické a imunofenotypizační vyšetření (CD11c, CD25, CD103)
- 3) Ultrazvukové vyšetření břicha – splenomegalie.

8.4. Kritéria pro stanovení diagnózy HCL

- a) Přítomnost typických leukemických buněk v obvodové krvi a kostní dřeň. Leukemické buňky mají nesegmentované oválné jádro s jemným chromatiem a světle modrou cytoplasmu. Buněčný okraj je po celém obvodu buňky neostrý a místy vybíhá v jemné výběžky. Imunofenotypizační vyšetření

je charakteristické jednak expresí B lymfoidních znaků a dále silnou pozitivitou CD11c, CD25 a CD103.

- b) Kostní dřev je infiltrována leukemickými buňkami (lze zachytit fokální, intersticiální i difúzní typ infiltrace). Charakteristické je, že nedochází k překryvání leukemických buněk a obvykle lze vidět jádro s dobře ohraničeným okrajem cytoplazmy (obraz „fried egg“). Dalším charakteristickým rysem je zmnožení retikulinových vláken. Imunohistochemie prokáže středně silnou pozitivitu CD20 a silnou pozitivitu DBA.44.

(U splenektomovaných pacientů je typická leukemická infiltrace červené pulpy, atrofie bílé pulpy a tvorba pseudosinusů. V minulosti byl využíván průkaz tartarát rezistentní kyselé fosfatázy v leukemických buňkách.)

8.5. Diferenciální diagnostika

Nejčastěji je nutné odlišit především vzácnou **variantní formu HCL** (vHCL) a **splenický lymfom s vilózními lymfocyty** (SLVL). Znaky umožňující diferencovat výše uvedené jednoty jsou shrnuty v tabulce 8.1.

8.6. Léčba

Přibližně 10 % nemocných, převážně starších mužů s nevelkým zvětšením sleziny, nikdy nevyžaduje terapii.

Terapie je indikována při (aspoň jednom z těchto nálezů):

- poklesu absolutního počtu granulocytů pod $1,0 \times 10^9/l$
- hodnotě hemoglobinu pod 110 g/l
- poklesu krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$

Mezi méně časté indikace při kterých by měla být zahájena terapie dále patří: leukemická forma HCL, symptomatická splenomegalie a lymfadenopatie, opakované infekce, autoimunní projevy (vaskulitida, autoimunní hemolytická anémie, autoimunní trombocytopenická purpura).

8.6.1. Standardní léčba

K léčbě pacientů s HCL jsou v prvním přístupu užívána nukleosidová analoga 2-chlorodeoxyadenosin (**kladribin**, 0,1 mg/kg/d v kontinuální infúzi po 7 dnů) a deoxycoformycin (**pentostatin**, 2–4 mg/m² á 2 týdny). Oběma léky byly dosaženy srovnatelné léčebné výsledky.

Kompletní remise (CR) je dosahováno u 75–100 % léčených, nicméně v průběhu 5 let je popisován relaps HCL u 24–29 % pacientů. V České republice je k dispozici derivát kladribinu (preparát Litak[®]), který je podáván podkožně v dávce 0,14 mg/kg/den po 5 dnů.

8.6.2. Terapie pozdního relapsu

Při difúzní infiltraci kostní dřeně bez známek závažné myelodysplazie lze opakovat léčbu nukleosidovými analogy.

8.6.3. Rezistentní forma a časný relaps HCL po léčbě nukleosidovými analogy

V tomto případě je doporučena revize diagnózy. Opakování léčby stejným nukleosidovým analogem nevede k léčebnému efektu a navíc hrozí riziko rozvoje myelodysplazie. Podání pentostatinu místo cladribinu vedlo k parciální odpovědi jen u malé části pacientů.

V této fázi léčby je doporučováno podání **rituximabu** 375 mg/m² týdně, celkem 4–8 podání. Lze očekávat příznivou léčebnou odpověď u 50–85 % nemocných.

8.6.4. Experimentální léčba a další možnosti terapie

BL22, rekombinantní imunotoxin složený z protilátky antiCD22 a pseudomonádového endotoxinu, je léčebně účinný u stavů rezistentních na nukleosidová analoga. U nás ale zatím není běžně dostupný.

Tabulka 8.1. Vybrané charakteristické známky užívané v diferenciální diagnostice vlasatobuněčné leukemie (HCL), variantní vlasatobuněčné leukemie (vHCL) a splenické-ho lymfomu s vilózními lymfocyty (SLVL).

Nálezy	HCL	vHCL	SLVL
Periferní lymfadenopatie	cca 5 %	cca 80 %	cca 25 %
Monocytopenie	Ano	Ne	Ne
Cytoplazmatické výběžky buněk	Ano	Ano	Ano na pólech
Struktura chromatinu	Jemná Jadérko ne	Hrubá Jadérko ano	Hrubá Jadérko +/-
Infiltrace sleziny	ČP	ČP	BP
CD5	-/*	+	-/*
CD11c	++	+/-	+/-
CD20	++	++	++
CD25	++	-	-/*
CD103	++	+/-	-/*
TRAP	++	-/*	-/*
Mutace <i>BRAF</i> V600E	71-100%	ne	ne

++ = silná pozitivita, + = slabá pozitivita, +/- = méně častá pozitivita nebo přítomnost jevu, - = není pozitivita, -/* = pozitivita je přítomna zcela ojediněle, Ano = přítomna, Ne = nepřítomna, ČP = červená pulpa, BP = bílá pulpa, TRAP = tartrát rezistentní kyselá fosfatáza.

Moxetumomab je protilátka s vysokou afinitou CD 22, byla zahájena studie fáze 1 BRAF inhibitory, které mají efekt prodloužení přežití u solidních nádorů (např. vemurafenib) vyžadují studium

Další možnosti léčby publikované v literatuře:

Účinnost v léčbě HCL může mít také alemtuzumab či bendamustin.

Splenektomie je velmi účinná léčebná modalita, která řeší především cytopenii a expanzi v dutině břišní. Dříve byla jedinou léčebnou metodou, dnes může být zvážena při selhání terapie nukleosidovými analogy a rituximabem.

Interferon alfa vede k částečné úpravě parametrů krevního obrazu. Po vysazení dochází k relapsu a progresi HCL. Dnes je interferon alfa užíván výjimečně. Lze jej podat v úvodu terapie u nemocných s těžkou dřeňovou insuficiencí nebo závažnými infekčními komplikacemi před vlastní terapií purinovými analogy.

8.7. Prognóza

Zavedení kladribinu a pentostatinu do léčby HCL vedlo k dosažení vysokého počtu CR (více než 70 % léčených). Relaps je popisován přibližně u 25 % pacientů v prvních 5 letech po podání chemoterapie.

8.8. Literatura

1. Andrulis M, Penzel R, Weichert W et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antipody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36: 1796–1800.
2. Basso K, Liso A, Tiacci E, et al. Gene expression profiling of hairy cell leukemia reveals a phenotype related to memory B cells with altered expression receptors. *J Exp Med* 2004; 199: 59–68.
3. Bethel KJ, Sharpe RW. Pathology of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 15–31.
4. Else M, Osuji N, Giudice ID, et al. Pentostatin and cladribin in hairy cell leukemia – a retrospective comparison of a large series with long follow up. *Blood* 2004; 104: 964a, abstrakt 3472.
5. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med* 1978; 89: 677–683.
6. Chrobák, L. Leukémie s vlasatými buňkami. Galén, Praha 1994, 104 s.
7. Kreitman RJ, Willson WH, Bergeron K, et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2001; 345: 241–247.
8. Pettit AR, Zuzel M, Cawley JC. Hairy cell leukemia: Biology and management. *Br J Haematol* 1999; 106: 2–8.
9. Naik RR, Saven A. My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 67–76.

10. Ravandi F. Chronic lymphoid leukemias other than CLL. In: Neoplastic hematology and medical oncology, diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings, Rochester 2008: 143–146.
11. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood 2003, 102: 3906–3911.
12. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF Mutations in Hairy Cell Leukemia. N Engl J Med 2011, 364: 2305–2315.
13. Žák P. Vlasatobuněčná leukemie a přínos 2-chlorodeoxyadenosinu v léčbě. Nucleus HK, Hradec Králové 2006, 110 s.

9. Myelodysplastické syndromy

9.1. Úvod

Myelodysplastické syndromy (MDS) představují skupinu chorob vycházejících z poškození kmenové krvetvorné buňky. Pro MDS jsou charakteristické: přítomnost cytopenie v jedné či více krvetvorných řadách, dysplazie v jedné či více krevních řadách, inefektivní krvetvorba a zvýšené riziko transformace do akutní myeloidní leukemie (AML). V časně fázi onemocnění vede prvotní mutace kmenové krvetvorné buňky k vystupňované proliferaci časných forem krvetvorby spolu se zvýšeným zánikem (apoptózou) zralejších forem k cytopenii v periferní krvi. Zvýšená nestabilita genomu vede k akumulaci dalších mutací postihujících zejména onkogeny a tumor supresorické geny. Porucha regulace proliferace a diferenciacie spolu se sníženým stupněm apoptózy vede k postupnému nárůstu mladých elementů krvetvorby a k leukemizaci procesu. Tzv. **sekundární MDS**

Tabulka 9.1. Nejčastější morfologické dysplastické změny.

Dyserythropoeza
Jádro jaderné pupence mezijaderné můstky karyorhexe vícejadernost hyperlobulizace jádra megaloidie Cytoplasma prsténčité sideroblasty vakuolizace PAS pozitivita
Dysgranulopoeza
makrocytóza či makrocytória hypolobulizace jádra (pseudo Pelger-Huetova anomálie) nepravidelná hypersegmentace hypogranulární či agranulární formy pseudo Chediak-Higashiho granula Auerovy tyče
Dysmegakaryopoéza
mikromegakaryocyty hypolobulizace jader vícejadernost

vznikají nejčastěji po léčbě zářením či kombinací chemoterapie a záření (t-MDS; *therapy related MDS*)

Tento přehled navazuje na Doporučení České hematologické společnosti pro léčbu MDS (2010) a představuje pouze orientační návod, jak postupovat v diagnostice a léčbě nemocných s MDS podle recentních obecně přijatých doporučených postupů vzniklých na bázi klinických studií, jejichž validita je označena obecně přijímanými stupni úrovně důkazů (tabulka 11.1).

9.2. Stanovení diagnózy MDS

Kriteria pro diagnostiku MDS byla recentně zpracována ve WHO klasifikaci nádorů krvetvorné a lymfatické tkáně z roku 2008 a opírají se o nálezy v periferní krvi a kostní dřeni.

9.2.1. Periferní krev

V periferní krvi bývá nalézána cytopenie v jedné či více řadách; současný Mezinárodní prognostický skórovací systém pro MDS (IPSS) považuje za prognosticky nepříznivé hodnoty hodnoty hemoglobinu (Hb) < 100 g/l, absolutní počet neutrofilů (ANC) < $1.8 \times 10^9/l$ a počet trombocytů (PLT) < $100 \times 10^9/l$. Revidovaná forma tohoto skórovacího systému (IPSS-R) přináší ještě detailnější prognostické rozdělení hodnot krevního obrazu (viz tabulky 9.6). Krom toho mohou být i v periferní krvi vyjádřeny dysplastické změny v jednotlivých krevních řadách (viz níže) a přítomny nezralé formy jednotlivých vývojových řad.

9.2.2. Kostní dřeň

Morfologické a cytochemické vyšetření

Kostní dřeň může být různě buněčně bohatá s přítomností dysplastických změn v jedné či více řadách. Souhrn základních dysplastických rysů krvetvorby je uveden v tabulce 9.1. Podle současných doporučení musí být dysplastické změny přítomny ve $\geq 10\%$ elementů jednotlivých krevních řad (při posuzování megakaryocytární dysplazie musí být hodnoceno nejméně 30 megakaryocytů). Diferenciální rozpočet kostní dřene by měl být proveden nejméně na 500 buněk. Součástí vyšetření kostní dřene je i cytochemické vyšetření, především barvení na přítomnost zásobního železa (prsténčité sideroblasty) a barvení PAS reagens (PAS pozitivní erytroblasty).

Nezbytnou součástí vyšetření kostní dřene je provedení trepanobiopsie, která umožňuje posouzení buněčnosti kostní dřene, topických dysplastických změn včetně přítomnosti okrsků nezralých elementů (ALIP) a přítomnosti a stupně fibrózy dřene.

Cytogenetické vyšetření

Vyšetření karyotypu má diagnostický a prognostický význam a může sloužit i jako marker minimální zbytkové nemoci, dnes se krom klasické cytogenetiky doporučuje provést i vyšetření pomocí metod molekulární cytogenetiky, minimálně pro zjištění možné přítomnosti aberací chromosomů 5, 7, 8, event. 11 a 20. V tabulce 9.2. jsou uvedeny nejčastější změny karyotypu u nemocných s MDS.

Vyšetření průtokovou cytometrií

Vyšetření kostní dřeně pomocí průtokové cytometrie může pomoci k určení počtu nezralých elementů krvetvorby. V současné době jsou zkoumány kombinace znaků, jež by mohly mít diagnostický a prognostický význam pro nemocné s MDS, jednotný panel dosud nebyl oficiálně stanoven.

Vyšetření exprese genů a genových přestavb.

Vzhledem k tomu, že v patogenezi MDS se zřejmě uplatňuje poškození řady skupin genů, nebyl dosud stanoven jednotný soubor genů, jejichž vyšetření by

Tabulka 9.2. Nejčastější abnormality karyotypu u myelodysplastických syndromů (MDS) a jejich molekulárně genetický podklad.

Aberace	Frekvence u MDS (%)	Geny tvořící podklad abnormality
Nebalancované		
+8	10	neznámé
-7 nebo del(7q)	10, 50 u t-MDS	neznámé (u myši RRAS2)
-5 nebo del(5q)	10, 40 u t-MDS	kandidátní – RPS14, SPARC, RBM 22, CTNNA1, miR145, miR146a
del(20q)	5–8	neznámé
-Y	5	?
i(17q) nebo t(17p)	3–5	TP53
-13 nebo del(13q)	3	neznámé
del(11q)	3	kandidátní – CBL
del(12p) nebo	3	ETV6 u některých nemocných
t(12p)	1–2	neznámé
del(9q)	1–2	neznámé
idic(X)(q13)		neznámé
Balancované		
t(11;16)(q23;p13.3)	3 u t-MDS	MLL, CREBBP
t(3;21)(q26.2;q22.1)	2 u t-MDS	RUNX1, MDS1-EVI1
t(1;3)(q36.3;q21.2)	< 1	PDRM16, MDS1-EVI1
t(2;11)(p21;q23)	< 1	miR-125b-1
inv(3)(q21;q26.2)	< 1	MDS1-EVI1, RPN1 regulační elementy
t(6;9)(p23;q34)	< 1	DEK-NUP214

mělo zásadní prognostický význam, přestože je intenzivně studována řada kandidátních genů.

Na základě vyšetření periferní krve a kostní dřeně bylo postupně vytvořeno několik klasifikací MDS. Tabulka 9.3. srovnává původní Francouzsko-americko-britskou (FAB) klasifikaci a dvě WHO klasifikace z roku 2001, resp. 2008. V tabulce 9.4. jsou uvedena diagnostická kritéria pro jednotlivé podskupiny MDS podle recentní WHO klasifikace z roku 2008.

9.3. Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice MDS je třeba odlišit zejména jiné poruchy postihující kmenovou krvetvornou buňku.

U těžké formy **aplastické anémie** by měla být buněčnost dřeně snížena pod 30 % normy a neměly by být přítomny dysplastické změny, chromozomální aberace, fibróza dřeně či zmnožení blastů. Nicméně odlišení aplastické anémie zejména od hypoplastické formy MDS je obtížné a často diagnózu určíme až dle průběhu onemocnění. Pro **paroxysmální noční hemoglobinurii** (PNH) je typická přítomnost deficitu CD59 a CD55 antigenů na erytrocytech a granulocytech, u tzv. PNH-like MDS nalézáme většinou do 15 % kompletně CD59 deficitních erytrocytů, nemocní mají většinou jen laboratorní známky mírné hemolýzy bez klinických příznaků. U řady onemocnění (autoimunní choroby, některé endokrinní onemocnění, některé nádory, sarkoidóza) mohou být přítomny tzv. reaktivní dysplastické změny, přechodné dysplastické změny mohou být přítomny v krevním obraze u řady infekcí – zejména virových. V tabulce 9.5. jsou shrnuta doporučená diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření u MDS.

9.4. Prognóza nemocných s MDS

V minulosti byla vypracována celá řada prognostických schémat pro nemocné s MDS, v současné době je stále nejvíce užíván tzv. Mezinárodní prognostický systém (IPSS). Viz tabulky 9.6. Tento systém zařazuje nemocné s MDS na základě nálezů v periferní krvi a v kostní dřeni do čtyř podskupin s různou předpokládanou délkou přežití a různým rizikem přechodu do AML. Obecně platí, že nemocní s časnou formou choroby, s nižším či středním-1 rizikem přežívají déle a leukemizují v nižším procentu než nemocní se středním-2 či vysokým rizikem, kteří mají nepříznivou prognózu a kteří jsou obecně indikováni k intenzivní léčbě a k transplantaci krvetvorných buněk (SCT). Revidovaný IPSS (IPSS-R) dělí nemocné na základě detailnější prognostické cytogenetické klasifikace a podrobnějšího hodnocení změn v periferním krevním obraze nemocné s MDS do 5 prognostických skupin (tabulky 9.6). Prognostický skórovací systém na bázi

Tabulka 9.3. Srovnání FAB klasifikace s WHO 2001 a WHO 2008 klasifikacemi. Viz text.

FAB	WHO 2001	WHO 2008
Refrakterní anémie (RA)	Refrakterní anémie (RA) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplasií (RCMD) MDS s izolovanou delecí 5q (5q- syndrom) MDS neklasifikovatelný (MDS-U)	Refrakterní cytopenie s dysplasií v jedné řadě (RCUD): Refrakterní anémie (RA), Refrakterní neutropenie (RN), Refrakterní trombocytopenie (RT) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplasií (RCMD) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplasií a prsténčitými sideroblasty (RCMD-RS) MDS s izolovanou delecí 5q (5q- syndrom) MDS neklasifikovatelný (MDS-U)
Refrakterní anémie s prsténčitými sideroblasty (RARS)	Refrakterní anémie s prsténčitými sideroblasty (RARS) Refrakterní cytopenie s multilineární dysplasií a prsténčitými sideroblasty (RCMD-RS)	Refrakterní anémie s prsténčitými sideroblasty (RARS) RARS s trombocytózou ve skupině myelodysplastických-myeloproliferativních syndromů
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů (RAEB)	Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-1 (RAEB-1) 5–9% blastů Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-2 (RAEB-2) 10–19% blastů	Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-1 (RAEB-1) 5–9% blastů Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-2 (RAEB-2) 10–19% blastů

Refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci (RAEB-T)	Akutní myeloidní leukemie s multilineární dysplazií (AML)	Akutní myeloidní leukemie s multilineární dysplazií (AML)
Chronická myelomonocytní leukemie (CMML)	CMML ve skupině myelodysplastických-myeloproliferativních syndromů	CMML ve skupině myelodysplastických-myeloproliferativních syndromů

Tabulka 9.4. Diagnostická kritéria pro WHO klasifikaci myelodysplastických syndromů (MDS) z roku 2008. Viz text.

jednotka	periferní krev	kostní dřeň
Refrakterní cytopenie s dysplasií v jedné řadě (RCUD) refrakterní anémie (RA) refrakterní neutropenie (RN) refrakterní trombocytopenie (RT)	cytopenie v jedné či dvou řadách blasty < 1%	dysplazie v jedné řadě (ve > 10% buněk) < 5% blastů < 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	anémie blasty < 1%	pouze erytroidní dysplazie < 5% blastů > 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní cytopenie s dysplazií ve více řadách (RCMD)	1 či více cytopenií blasty < 1% monocyty < $1 \times 10^9/l$ nejdou Auerovy tyče	dysplazie ve ≥ dvou řadách (ve > 10% buněk) < 5% blastů ± 15% prstenčitých sideroblastů nejdou Auerovy tyče
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-1 (RAEB-1)	1 či více cytopenií blasty < 5% monocyty < $1 \times 10^9/l$ nejdou Auerovy tyče	dysplazie v jedné či více řadách 5-9% blastů nejdou Auerovy tyče
Refrakterní anémie s nadbytkem blastů-2 (RAEB-2)	1 či více cytopenií blasty 5-19% monocyty < $1 \times 10^9/l$ Auerovy tyče ±	dysplazie v jedné či více řadách 10-19% blastů Auerovy tyče ±
MDS neklasifikovaný (MDS-U)	1 či více cytopenií blasty < 1%	dysplazie v < 10% v jedné či více řadách se současnou přítomností cytogenetické aberace typické pro MDS blasty < 5%
MDS izolovanou delecí 5q	anémie blasty < 1%	izolovaná cytogenetická abnormalita del(5q) četnější megakaryocyty s hypolobulovaným jádrem blasty < 5% nejdou Auerovy tyče

Tabulka 9.5. Doporučená vyšetření pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku myelodysplastického syndromu (MDS).

Diagnostika MDS	Diferenciální diagnostika MDS
Periferní krevní obraz Kostní dřeň sternální punkce: morfologie cytochemie (Fe, PAS, peroxidáza) cytogenetika imunofenotypizace trepanobiopsie dřeně	Biochemická vyšetření: urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy + LDH, minerály v séru, glykémie Fe, feritin, EPO, B12, kyselina listová T3, T4, TSH ANF, anti dsDNA, CRP, onkomarkery Virologická vyšetření: HBsAg, HCV, B19, HIV Testy na PNH (CD59 neg. RBC a WBC) Imunohematologické vyšetření: protilátky proti erytrocytům protilátky proti trombocytům Celkové klinické vyšetření nemocného

Tabulka 9.6a. Mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS) pro myelodysplastické syndromy (MDS).

Body	0	0.5	1	1.5	2
% blastů ve dřeni	< 5	5–10	-	11–20	21–30
Počet cytopenií	0/1	2/3			
Karyotyp	příznivý	intermediální	nepříznivý		

Karyotyp: příznivý – normální, del(5q), del(20q), -Y

nepříznivý - komplexní změny (≥ 3 abnormality), abnormality chromosomu 7

intermediální – ostatní nálezy

Kritéria cytopenie: neutrofily $< 1,8 \times 10^9/l$, trombocyty $< 100 \times 10^9/l$, Hb $< 100 \text{ g/l}$

Tabulka 9.6b. Revidovaný Mezinárodní prognostický systém pro MDS (IPSS-R).

Body	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Karyotyp	Velmi příznivý		Příznivý		Střední	Nepříznivý	Velmi nepříznivý
% blastů ve dřeni	≤ 2		2–5		5–10	> 10	
Hemoglobin (g/dl)	≥ 10		8–10	< 8			
Počet trombocytů	≥ 100	50–100	< 50				
Počet neutrofilů ($\times 10^9/l$)	$\geq 0,8$	$< 0,8$					

Tabulka 9.6c. Prognostické rizikové skupiny (výpočet na základě bodových hodnot z tabulek 9.6a a 9.6b).

RIZIKO	SKÓRE
Velmi nízké	≤ 1,5
Nízké	> 1,5–3
Střední	> 3–4,5
Vysoké	> 4,5–6
Velmi vysoké	> 6

Tabulka 9.6d. Prognostický význam karyotypu.

Karyotyp	Cytogenetické abnormality
Velmi příznivý	-Y, del(11q)
Příznivý	Normalní, del(5q), del(12p), del(20q), 2 abnormality zahrnující del(5q)
Střední	del(7q), +8, +19, i(17q), jakýkoli další jeden či 2 nezávislé klony
Nepříznivý	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 abnormality zahrnující -7/del(7q), komplexní: 3 abnormality
Velmi nepříznivý	Komplexní: >3 abnormality

WHO klasifikace (WPSS) je založen na hodnocení WHO podskupiny MDS, cytogenetického nálezu a dependence na transfuzích (tabulka 9.7).

9.4. Léčba nemocných s MDS s nižším rizikem (nízké a střední-1 riziko dle IPSS)

9.4.1. Observace

Observace je doporučována pouze pro nemocné s nepříliš závažnou cytopenií, bez transfuzní dependence, se stabilní chorobou, bez přítomnosti blastů a nepříznivých chromozomálních aberací (*stupeň doporučení D*).

9.4.2. Podpůrná terapie

Transfuze erytrocytů

Účelem transfuze je odstranění symptomů vyplývajících z anémie, rizika poškození orgánů ischemií a zlepšení kvality života. Není jednotně stanovena kritická hladina Hb, při níž je třeba podat transfuzi erytrocytů, obecně je doporučeno transfundovat nemocné se závažnější anemií (Hb < 80 g/l) a při anemických symptomech nemocné s Hb 80–90 g/l (*stupeň D*). Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme.

Tabulka 9.7. Prognostický skórovací systém na bázi WHO klasifikace (WPSS).

WHO - Based Prognostic Scoring System (WPSS)				
Skupiny	Počet bodů 0 1 2 3			
WHO podtypy	RA, RARS, 5q-	RCMD, RC- MD-RS	RAEB I	RAEB II
Závislost na transfuzích	Ne	Ano		
Karyotyp (IPSS)	Příznivý	Intermediální	Nepříznivý	
WPSS rizikové skupiny	Skóre			
Velmi nízké	0			
Nízké	1			
Střední	2			
Vysoké	3–4			
Velmi vysoké	5–6			

Závislost na transfuzích: ≥ 1 TU erytrocytární masy za 8 týdnů.

Transfuze trombocytů

Účelem je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombokoncentrátů, obecně je doporučeno podat trombokoncentrát při přechodném poklesu počtu trombocytů pod $10 \times 10^9/l$, u nemocných se současnou aktivací koagulačního systému (infekce, febrilie) již při poklesu počtu trombocytů pod $20 \times 10^9/l$, nemocní s dlouhodobě nízkými počty trombocytů bez výraznějších výkyvů v jejich počtu a bez krvácivých projevů často nemusejí dostávat profylaktické transfuze destiček, přístup však musí být přísně individuální (*stupeň D*). Podáváme de leukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme.

Podávání antibiotik a antimykotik

Podávání antibiotik a antimykotik se řídí doporučenými postupy pro podpůrnou léčbu hematologických nemocných. Profylaktické podávání antibiotik (chinolony, cotrimoxazol) a antimykotik (itrakonazol, flukonazol) je doporučováno u nemocných s dlouhodobou granulocytopenií (neutrofily $< 0.5 \times 10^9/l$), zejména při současném podávání imunosupresiv (*stupeň D*).

9.4.3. Chelatační léčba

Chelatační léčba má být zahájena u nemocných s hladinou feritinu v séru $> 1000 \mu g/l$ (přibližně po podání 20–25 transfuzních jednotek (TU) erymasy),

u nichž je předpokládána déletrvající závislost na podávání transfuzí a kteří mají stabilní chorobu bez komorbidit limitujících přežití (*stupeň B*). Deferioxamine je aplikován nejlépe v kontinuální či minimálně 10–12 hodin trvající i.v. či s.c. infuzi v dávce 25 mg/kg/den, dle efektu je možno dávku zvyšovat až na 60 mg/kg/den. Deferasirox je indikován tam, kde je léčba deferioxaminem kontraindikována či není dostatečně účinná, dávka činní 20 – 30 mg/kg/den a může být modifikována dle účinku a snášenlivosti nemocného (*stupeň B*). Deferiprone není pro užití u nemocných s MDS registrován, je ho možno použít individuálně za pravidelné kontroly krevního obrazu v případě nesnášenlivosti či kontraindikace podávání deferasiroxu (renální insuficience) v dávce 75–100 mg/kg/den v monoterapii či v kombinaci s deferioxaminem při přetížení železem těžkého stupně (*stupeň C*).

9.4.4. Růstové faktory

Erytropoézu stimulující proteiny (ESP)

Léčba ESP je indikována u nemocných s hladinou Hb < 90 g/l nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anemie, hladinou erythropoetinu (EPO) v séru < 500 IU/l (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO < 150–200 IU/l) a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně (*stupeň A*). Iničiální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týden, pro darbopoetin 150 – 300 µg/týden (*stupeň B*). Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s filgrastimem (G-CSF) v dávce 300 µg/l/týden ve 2–3 dílčích dávkách (vzhledem k tomu, že u tohoto postupu byl prokázán příznivý vliv na délku přežití, je nyní upřednostňován před zvyšováním dávek ESP v monoterapii) (*stupeň A*). Pokud není zaznamenán terapeutický efekt po dalších 4–8 týdnech, má být léčba ukončena, i když v ojedinělých případech byl prokázán i pozdní nástup efektu ESP.

Granulopoézu stimulující proteiny

Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s RARS (refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty) s hladinou Hb < 100 g/l, hladinou EPO v séru < 500 IU/l a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně od počátku léčby, u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše) (*stupeň A*). U nemocných s RCUD (refrakterní cytopenie s dysplazií jedné řady) s těžkou granulocytopenií je možno podávat G-CSF intermitentně za účelem udržení počtu neutrofilů > 0.5 x 10⁹/l (*stupeň D*). Pegylované formy G-CSF nejsou pro podávání u MDS registrovány.

Podávání jiných růstových faktorů je doporučováno pouze v rámci klinických studií. Stejně tak je tomu zatím s trombopoézu stimulujícími přípravky (romiplostim, L-trombopag).

9.4.5. Imunosupresivní látky

Imunosupresivní léčba je indikována u nemocných s cytopenií vyžadující léčbu, kteří nejsou kandidáty pro alogenní transplantaci krevetvorných buněk (SCT) či pro podávání růstových faktorů. Hlavními prediktivními faktory účinku jsou udávány věk < 65 let, normální karyotyp a závislost na podávání transfuzí erytrocytů < 2 roky (*stupeň B*). Dalšími faktory s možným prediktivním významem jsou: hypoplastická forma MDS, přítomnost PNH klonu, HLA-DR 15 fenotyp, přítomnost přídavného 8. chromosomu, doba trvání choroby a přítomnost dalších autoimunních fenoménů (*stupeň C*).

Antithymocytární globulin (ATG) je doporučován zejména u hypoplastické formy MDS v dávce 3,75 mg/kg/den 5 dní (králíčí) a 40 mg/kg/den 4 dny (koňský) v kombinaci s prednisone 1–2 mg/kg/den 14 dní (přičemž druhý týden může být dávka redukována na polovinu) a následným dlouhodobým podáváním cyklosporinu A (CS-A) (iniciální dávka činí 3–5 mg/kg/den a je upravována dle hladiny CS-A v séru a přípravek je podáván nejméně 12 měsíců). Při nedostatečném efektu může být léčba opakována, ne však dříve než za 3 měsíce po prvním cyklu (*stupeň B*).

U některých nemocných (zejména tam, kde jsou přítomny další autoimunní fenomény a při přítomnosti PNH klonu) může mít efekt samotná kombinace methylprednisolonu (0,5–1 mg/kg/den) s CS-A 3–5 mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A či monoterapie CS-A ve stejných dávkách (*stupeň B*). Podávání některých monoklonálních protilátek (např. alemtuzumab) je dosud vyhrazeno jen pro klinické studie.

9.4.6. Imunomodulační látky

Lenalidomide v dávce 10 mg/den x 21 dní v měsíčních cyklech se ukázal být efektivní zejména u nemocných s izolovanou delecí 5q a závislostí na transfuzích erytrocytů nereagujících na podávání ESP (*stupeň B*). Přípravek není pro tuto indikaci v Evropě registrován a pro jeho podávání u nemocných s MDS jsou zatím vyhrazeny klinické studie. Možný účinek thalidomidu dosud nebyl potvrzen v randomizovaných klinických studiích.

9.4.7. Alogenní SCT

Alogenní SCT je indikována u mladších nemocných s opakovanými závažnými komplikacemi vyplývajících z těžkého stupně cytopenie, jež nemohou být zvládnuty jiným léčebným přístupem. Dalšími faktory pro indikaci SCT mohou být současná těžká hypoplasie dřene či přítomnost fibrózy a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radioterapii. U nemocných se středním 1 rizikem je transplan-

tace indikována při přítomnosti $> 5\%$ blastů v kostní dřeni či prognosticky nepříznivého karyotypu dle IPSS (*stupeň B*). Není jednoznačná shoda ohledně zdroje štěpu pro SCT, zejména u hypoplastické formy MDS bývá někdy upřednostňováno obdobně jako u aplastické anémie podání kostní dřeně, výhoda užití redukováného přípravného režimu nebyla zatím u nemocných s MDS s nižším rizikem jednoznačně potvrzena (*stupeň B*). U nemocných s $\leq 10\%$ blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předlčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5–10% blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů.

9.4.8. Další léčebné postupy

U nemocných s excesivní trombocytózou (např. RARS-T) je při počtech trombocytů $> 1000 \times 10^9/l$ indikováno podání anagrelidu (*stupeň D*). U trombocytopennických nemocných, kde se na trombocytopenii podílí imunitní složka, může mít určitý efekt danazol (*stupeň D*). Užití jiných přípravků je mimo jejich registrované indikace a je vyhrazeno pro klinické studie.

9.5. Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední-2 či vysoké riziko dle IPSS)

9.5.1. Kombinovaná chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie je obecně indikována u nemocných mladších 65 let s $> 10\%$ blastů v kostní dřeni a bez závažnějších přidružených onemocnění, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT. U nemocných, kteří mají vhodného dárce pro alogenní SCT, se ukazuje předlčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*), avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrnujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT zatím chybí. U nemocných bez vhodného dárce jsou po dosažení kompletní remise kombinovanou chemoterapií podávány 2–3 cykly konsolidační léčby. I když je efekt samotné kombinované chemoterapie bez následné SCT většinou limitován relapsem choroby, nebyl zatím prokázán významnější efekt jiného terapeutického režimu (hypometylační látky, nízkodávkovaná chemoterapie) na prodloužení celkového přežití netransplantovaných nemocných ve srovnání s kombinovanou chemoterapií (*stupeň B*).

K léčbě je většinou používána kombinace anthracyklinů (idarubicin, daunorubicin) se standardními dávkami cytosin arabinosidu ($100\text{--}200 \text{ mg/m}^2$) v léčeb-

ných schématech identických s postupy při léčbě AML. v konsolidaci jsou užívány obdobné kombinace s vysokými dávkami cytosinarabinosidu (2–3 g/m²).

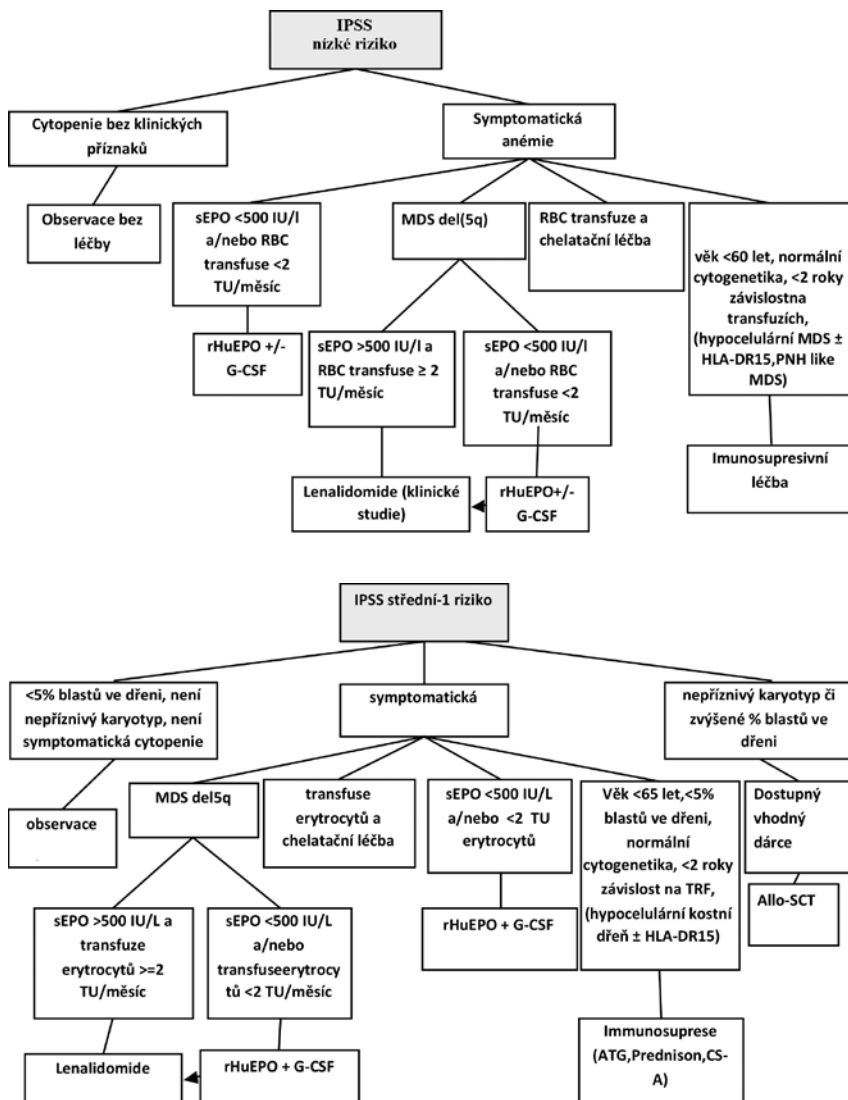
9.5.2. Alogenní SCT

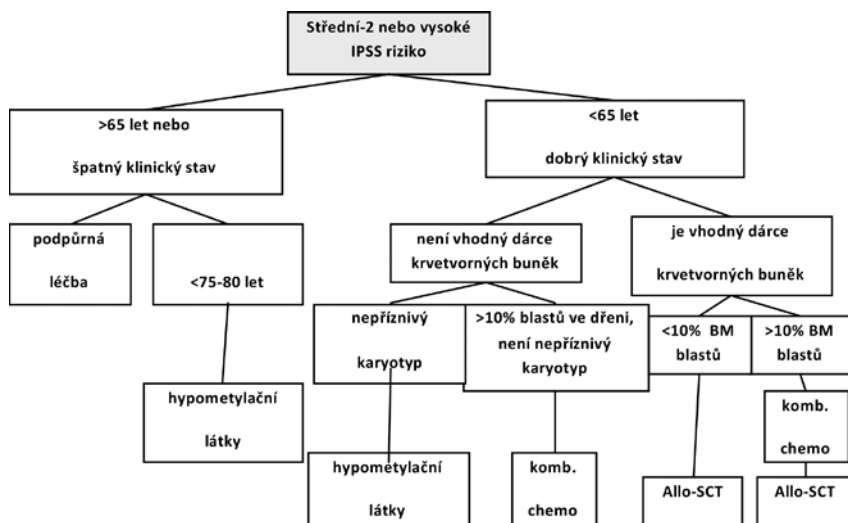
Alogenní SCT je obecně indikována u nemocných mladších 65 let s > 10 % blastů ve dřeni a bez přidružených chorob, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT (*stupeň B*). Předléčení kombinovanou chemoterapií se ukazuje jako významný faktor ovlivňující incidenci relapsů po SCT u nemocných s > 10 % blastů v kostní dřeni – viz výše (*stupeň B*). U nemocných s pokročilými formami MDS je spíše dávana přednost štěpu PBSC (*stupeň B*), ve výsledcích SCT při užití štěpu od HLA identického sourozence či HLA identického nepříbuzného dárce nebyl u MDS rozdíl (*stupeň B*). Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi různými typy myeloablativních přípravných režimů (*stupeň B*). Nemocní, u nichž díky přidruženým chorobám není indikován myeloablativní přípravný režim, může být SCT provedena s redukováním přípravným režimem, jenž snižuje riziko peritransplantační mortality, celkové přežití se však u nemocných s MDS neliší od SCT s myeloablativním přípravným režimem díky vyšší incidenci relapsů po SCT (*stupeň B*). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován (*stupeň B*).

9.5.3. Hypometylační látky a inhibitory histon deacetylázy

Podávání hypometylačních látek a inhibitorů histon deacetylázy vede k reverzi vyhasínání funkce některých tumor supresorických genů, což může být spojeno s inhibicí proliferace a navozením diferenciace časných prekurzorů ve zralější formy. K léčbě hypometylačními látkami jsou indikováni nemocní se středním-2 či vysokým rizikem, event. se středním-1 rizikem a nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS či nemocní s CMML 2, kteří nejsou indikováni ke kombinované terapii a alogenní SCT, nebo kteří nemají vhodného dárce pro SCT (*stupeň A*). V léčbě je používán 5-azacytidine v dávce 75 mg/m²/den x 7 dní v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2–4 cyklech podávání, v případě efektu dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové progresy choroby. U přípravku byl prokázán signifikantní efekt na prodloužení celkové délky přežití a prodloužení doby do leukemizace procesu oproti nízkodávkované chemoterapii či podpůrné léčbě. Decitabine je používán v dávkách od 45 mg/m²/den x 3 dny, přes 20 mg/m²/den x 5 dní až po 10 mg/m²/den x 10 dní; lék je dnes už i v Evropě registrován pro použití v běžné klinické praxi. Podávání inhibitorů histon deacetylázy (kyselina valproová, vorinostat) a jejich kombinace s hypometylačními

Tabulka 9.8. Algoritmy léčby nemocných s myelodysplastickými syndromy (MDS).





látkami je vyhrazeno pro klinické studie, stejně jako podávání hypometylačních látek jako udržovací léčba po kombinované chemoterapii či SCT, nebo jejich užití v cytoreduktivní terapii před SCT.

9.5.4. Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosinarabiosidu ($20 \text{ mg/m}^2/\text{den} \times 14 \text{ dní}$) je možnou alternativou k podávání hypometylačních látek, které však mají signifikantně lepší účinek na celkové přežití, zejména u nemocných s nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS (*stupeň B*). Kombinace nízkých dávek cytosin arabinosidu s dalšími látkami je vyhrazena pro klinické studie. Není dostatečně dokladováno, že by podávání monoterapie perorálními cytostatiky (hydroxyurea, melphalan, merkaptopurin) mělo významný vliv na celkové přežití nemocných ve srovnání s podpůrnou léčbou (*stupeň C*). Výjimku může tvořit určitý efekt hydroxyurey u CMML (chronická myelomonocytární leukemie) a jiných forem MDS/MPD (myelodysplastický/myeloproliferační syndrom) (*stupeň D*) a efekt imatinibu u nemocných s CMML a t(5,12) 5q33 – a fusí genu PDGFRbeta/Tel (*stupeň C*).

Nemocní s CMML, kteří splňují kritéria pro SCT (viz výše), jsou indikováni k provedení alogenní transplantace krvetočných buněk, nemocní s CMML 2, kteří nemohou být transplantováni, jsou kandidáti pro léčbu 5-azacytidinem (při počtech leukocytů $> 25 \times 10^9/\text{l}$ se doporučuje před podáním azacytidinu redukce počtu leukocytů podáváním hydroxyurey) (*stupeň B*).

9.5.5. Podpůrná léčba

Podávání podpůrné léčby se řídí stejnými pravidly jako u nemocných s nižším rizikem. K podpůrné léčbě jako jediné metodě léčby jsou indikováni většinou velmi staří nemocní a nemocní v těžkém stavu s řadou komorbidit. Chelatační léčba není u nemocných s vysokým rizikem paušálně indikována, výjimku mohou tvořit nemocní indikovaní k SCT, způsob chelatace a dávkování přípravků u této skupiny nemocných však zatím není jednoznačně stanoven.

V tabulce 9.8. jsou shrnuty doporučené algoritmy léčby nemocných s MDS s různým stupněm rizika dle IPSS.

9.6. Literatura

1. Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, et al. Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002, 87: 1286–1306.
2. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med* 2011, 364: 2496–2506.
3. Bennett JM. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2008, 83: 858–861.
4. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, et al.: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982, 51: 189–199.
5. Bowen D, Culligan D, Jowitt S, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003, 120: 187–200.
6. Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In: WHO Classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds.) WHO Press, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2008: 86–93.
7. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004, 104: 579–585.
8. Čermák J, Jonášová A, Kooperativní skupina pro MDS. Doporučené postupy – myelodysplastický syndrom. *Transfuze Hematol dnes* 2010, 16(Suppl. 3): 38–44.
9. Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009, 10: 223–232.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997, 89: 2079–2088.
11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2012, 120:2454–2465.
12. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical

- advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3835–3839.
13. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995, 89: 67–71.
 14. Jonášová A, Neuwirthová 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: 309–314.
 15. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006, 355: 1456–1465.
 16. Loosdrech AA van de, Ireland R, Kern W et al. Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia & Lymphoma*, 2013, 54: 472–475.
 17. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007, 25: 3503–3510.
 18. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006, 108: 836–846.
 19. Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, et al. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997, 99: 699–705.
 20. Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. *Br J Haematol* 2002, 119: 144–154.
 21. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. A new comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncology*. 2012; 30:820–9.
 22. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002, 100: 1997–2004.

10. Empirická antibiotická léčba febrilní neutropenie

10.1. Úvod

Neutropenie (granulocytopenie) je jedním z nezávislých rizikových faktorů infekčních komplikací v onkologii. Délka a hloubka neutropenie jsou podstatné pro určení stupně rizika. Přibližně 50 % pacientů s febrilní neutropenií má horečku jako jediný projev infekce, jen u poloviny nemocných se podaří infekci klinicky a mikrobiologicky dokumentovat (určí se příčina pneumonie, močové infekce, infekce kůže a měkkých tkání a to s nebo bez identifikace vyvolávajícího patogena). U přibližně 15–20 % pacientů s hlubokou neutropenií ($< 100/\text{mm}^3$) se zjistí bakteriémie. Mortalita na iniciální infekci je v současnosti relativně nízká, jedna z posledních studií EORTC u rizikových neutropenických pacientů s hematologickými malignitami popisuje při antibiotické léčbě celkovou mortalitu 5–7 % a infekční mortalitu 1–2 %.

Vzhledem ke specifickým neutropenického pacienta je plně akceptovaný postup tzv. iniciální empirické léčby. Jejím principem je okamžité nasazení širokospektrých antibiotik (ATB) po provedení relevantní mikrobiologické diagnostiky.

10.2. Definice

Febrilní neutropenie (FN) je klinický syndrom pacientů s horečkou a s počtem neutrofilů (granulocytů) $< 500/\text{mm}^3$ nebo $< 1000/\text{mm}^3$ s předpokladem poklesu pod $500/\text{mm}^3$. Definice horečky se různí, standardně je ale možné za horečku považovat tělesnou teplotu nad 38°C trvající minimálně 1 hodinu nebo 2 nezávislé teplotní špičky nad 38°C v průběhu 12 hodin nebo jednu teplotní špičku nad $38,5^\circ\text{C}$.

Ojediněle nemusí infekce při neutropenii horečku způsobit.

10.3. Etiologie FN

Poznání původu infekce u neutropenického pacienta je klíčovým faktorem pro nastavení iniciální terapie. Jiné než bakteriální patogeny jsou příčinou infekce jen zřídka. V polovině případu FN se ale patogena nepodaří identifikovat a nezdaří se ani lokalizace infekce. Pozitivní hemokultura bývá zjištěna u 15–20 % pacientů s vysokým rizikem (viz dále). V současnosti je zastoupení grampozitivních (G+) a gramnegativních (G-) bakterií jako původců bakteriemií přibližně vyrovnané, respektive s mírnou převahou G+. G- bakterie jsou ale zodpovědné za většinu dokumentovaných infekcí s výjimkou bakteriemií a mortalita infekcí vyvolaných G- patogeny je u neutropenických hematologických pacientů vysoká. Proto v iniciální empirické terapii dominují preparáty se silným působením

ním proti G- bakteriím. U dětí je epidemiologie FN obdobná jako u dospělých. V době rezistence nemocničních patogenů je třeba myslet i na možnost infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi.

10.4. Stratifikace pacientů s FN

Jelikož skupina nemocných s FN je značně heterogenní, je třeba ji rozdělit podle míry rizika vážných komplikací. Existuje více možností dělení nemocných podle rizikových faktorů, z nichž jen některé byly ověřeny prospektivně a mají snahu vyčlenit skupinu pacientů, u nichž je možné bezpečně podávat ATB perorálně a ambulantně. V hematonekologii lze nemocné s FN rozdělit na **2 základní skupiny** podle hlavních rizikových faktorů: základního hematologického onemocnění a hloubky a délky neutropenie (granulocytopenie).

Tyto skupiny jsou:

1. pacienti s vysokým rizikem morbidity a mortality infekce

- akutní leukemie (indukční a konsolidační léčba)
- alogenní transplantace krvetvorných buněk
- vysokodávkovaná chemoterapie a autologní transplantace krvetvorných buněk
- lymfomy (včetně chronické lymfocytární leukemie)

+ leukopenie/neutropenie 4. stupně podle CTC WHO (pod 500/mm³) delší než 7 dní.

2. pacienti s nízkým rizikem

- pacienti nesplňující kritéria vysokého rizika

Ke každému konkrétnímu pacientovi s FN je doporučeno přistupovat individuálně, individuálně posoudit neutropenii, protinádorovou léčbu (očekávaná délka a hloubka neutropenie) a její specifický dopad na výskyt infekcí (např. purinová analoga, alemtuzumab), předcházející infekční komplikace, použitou antibakteriální profylaxi, stav základní nemoci (remise vs. aktivní onemocnění), komorbidity a sociální faktory (*compliance*, dostupnost akutní zdravotnické péče).

10.5. Iničiální ATB léčba pacientů s vysokým rizikem

Pacienty s vysokým rizikem komplikací je třeba hospitalizovat. Po vstupních diagnostických vyšetřeních (tabulka 10.1) nasazujeme ATB léčbu. Neodkladné podání intravenózního ATB s protipseudomonádovou aktivitou je pilířem iničiální léčby rizikových nemocných. Výběr vhodného ATB závisí na rizicích nemocného, průběhu infekce (seps, septický šok), případně kolonizace pacienta rezistentními bakteriemi a místní epidemiologické situaci. Doporučená ATB pro iničiální léčbu ukazuje tabulka 10.2. Monoterapie vhodným betalaktamem je stejně

Tabulka 10.1. Vstupní diagnostická vyšetření u pacientů s febrilní neutropenií.

Nevyhnutelná/akutní
• <i>Anamnéza a klinické vyšetření (ložisko infekce)</i> • <i>Hemokultura ze 2 míst (2x z periferní krve (PK) nebo centrálního venózního katetru (CVK) nebo CVK + PK)</i> • <i>RTG plic v předozadní projekci (vždy u pacientů s vysokým rizikem)</i> • <i>Krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů</i> • <i>Kreatinin, bilirubin, jaterní enzymy, moč chemicky</i> • <i>Moč – kultivace (v případě pozitivního nálezu chemického vyšetření moče)</i>
Podmínečná/odložená
• <i>Nos, hrdlo, sputum – kultivace (jen v případech respiračních symptomů nebo lokálních známek infekce)</i> • <i>Stěr z rektu, stolice – kultivace, klostridiový toxin A/B (jen v případě průjmu nebo u pacientů vysokého rizika (hematologické malignity))</i> • <i>Jiné cílené odběr materiálu na mikrobiologické vyšetření podle klinických projevů</i> • <i>HRCT plic (v případě intersticiálního plicního procesu)</i> • <i>Bronchoskopie a výplach z bronchů, BAL (v případě plicní infekce)</i> • <i>Specifická mikrobiologická vyšetření – legionelový antigen, galaktomanan, PCR a jiné podle klinických indikací</i>

Tabulka 10.2. Antibiotika vhodná na iniciační empirickou terapii febrilní neutropenie u pacientů vysokého rizika

Cefepime: 2 g á 8 hod.

Cefoperazon/sulbaktam: 2–4 g á 12 hod.

Ceftazidim: 2 g á 8 hod.

Piperacilin/tazobaktam: 4,5 g á 6–8 hod.

Amikacin: 7,5 mg/kg á 12 hod nebo 15 mg/kg á 24 hod.

Netilmicin: 2,0–3,25 mg/kg á 12 hod nebo 6,5 mg/kg á 24 hod.

Meropenem: 0,5–1,0 g á 8 hod.

Imipenem/cilastatin: 0,5 g á 6 hod.

účinná jako podání kombinované ATB léčby. Empirické přidání aminoglykosidu v iniciačním režimu zvyšuje nefrotoxicitu bez zlepšení účinnosti a bez efektu na infekční mortalitu. Podání aminoglykosidu jednou denně je stejně účinné a méně nefrotoxické než podání vícekrát denně. Empirická kombinace betalaktam + aminoglykosid je opodstatněná v případě předpokládané/suspektní rezistentní G- infekce a/nebo v případě neutropenického pacienta v těžké sepsi nebo septickém šoku. Kombinace dvou betalaktamových ATB nejsou v iniciační léčbě doporučeny.

Eskalační strategie (tj. rozšíření antibiotické léčby po 24–72 hodinách) je vhodná jen u pacientu s nekomplikovaným průběhem infekce, bez rizikových faktorů pro rezistentní patogeny a v centrech, kde je výskyt rezistentních patogenů zřídka. V ostatních případech je doporučovaný de-eskalační přístup (ECIL-4, BII). Vhodné antibiotika pro de-eskalační strategii jsou např. kombinace betalaktamu s aminoglykozidem, případně podání karbapenemu v první linii. Karbapenemy by měli být rezervou pro pacienty v septickém šoku a s pneumonií; pro případy se známou kolonizací rezistentními G-negativními bakteriemi a s produkcí širokospektrých betalaktamáz (ESBL); pro centra s vysokou prevalencí uvedených patogenů u pacientů s neutropenií (ECIL -4, BII).

V případě karbapenem-rezistentních infekcí je nutné zvážit přidání kolimicinu nebo tigecyklinu nebo aminoglykozidu do kombinace s betalaktamem, Intenzivní komunikace s mikrobiologem je nevyhnutelností.

Podání vankomycinu v úvodní kombinaci je doporučeno jen v případě známé kolonizace meticilin-rezistentním stafylokokem, v případě hypotenze a šoku, nebo případně při známkách infekce kůže, měkkých tkání nebo katetrové infekce. Na některých pracovištích je navíc vankomycin podáván v první linii pacientům s akutní leukémií léčeným vysokodávkovaným cytozinarabinozidem, kteří mají mukositu. Evropská doporučení se ale staví proti empirickému podávání vankomycinu v úvodní kombinaci.

10.5.1. Sledování pacienta a modifikace léčby

Po nasazení iniciačního ATB režimu je třeba pacienta důsledně observovat a reagovat na podstatné změny jeho klinického stavu, především na nové známky infekce a hemodynamickou nestabilitu. Přetrvávání horečky v prvních dnech po nasazení ATB terapie bez významných klinických změn neznamena automaticky selhání léčby. Výskyt superinfekcí v tomto období je nízký. Asi polovina neutropenických pacientů se zbaví horečky po 3–5 dnech. Empirické přidání vankomycinu se nedoporučuje, opodstatnění má pouze v případě dokumentované rezistentní G+ infekce a přetrvávání febrilií. Projevy těžké sepse, septického šoku a orgánového selhávání vyžadují sledování na jednotce intenzivní péče. Empirické přidání aminoglykozidu k úvodnímu ATB režimu z důvodu přetrvávání horeček nemá opodstatnění. Podobně nebylo prokázáno, že přidání aminoglykosidu k betalaktamu kvůli dokumentované pseudomonádové infekci zlepšuje výsledky léčby. Pokud byl v úvodní ATB léčbě použit aminoglykosid a nebyla potvrzena rezistentní G- infekce, je v případě dobrého klinického stavu možné aminoglykosid vysadit. V případě, že je pacient s přetrvávající horečkou hemodynamicky nestabilní, je vhodné uvažovat o rozšíření ATB léčby kvůli pokrytí multirezistentních bakterií, anaerobů a mykóz.

Přidání antimykotika po 3–7 dnech peristující horečky u rizikového pacienta s neutropenií je standardním postupem.

Změna či modifikace iniciální ATB léčby by se měla opírat o klinický stav pacienta, dostupné mikrobiologické výsledky ze vstupních a následných vyšetření a o dynamiku počtu granulocytů v periferní krvi. Příčinou perzistentní horečky při neutropenii mohou být i neinfekční příčiny.

10.5.2. Délka ATB léčby

Délka ATB léčby se odvíjí od léčebné odpovědi na použitý ATB režim, od počtu neutrofilů/granulocytů, či od toho, zda byla zjištěna infekce nebo jde o horečku bez záchytu patogena či lokalizace infekce. V případě nedokumentované infekce a nárůstu neutrofilů nad $500/\text{mm}^3$ je možné, v případě příznivého klinického stavu pacienta, ATB léčbu ukončit. Pokud je počet neutrofilů stále nízký ($< 500/\text{mm}^3$), doporučuje se pokračovat v léčbě až do vzestupu neutrofilů na bezpečnou hladinu ($> 500/\text{mm}^3$); formu podávání ATB je ale možné změnit z intravenózní na perorální. Cílená ATB léčba (dokumentované místo infekce, dokumentovaný patogen) se řídí standardními doporučeními a počtem neutrofilů. Je-li infekce mikrobiologicky eradikována a pacient je bez klinických známek infekce a je afebrilní více než 4 dny, je možné po 7 dnech léčbu ukončit (ECIL-4, BIII).

Neúměrně dlouhé podávání ATB může zhoršovat bakteriální rezistenci u konkrétního nemocného i na nemocničním oddělení.

10.5.3. Další intervence

Podání růstových faktorů krvetvorby (G- CSF) a granulocytárních transfuzí v době FN závisí na lokálních zvyklostech a standardních postupech konkrétních pracovišť hematookologické péče. Doporučení se v těchto otázkách různí. Vytažení centrálního žilního přístupu se u neutropenických nemocných doporučuje v případě kandidémie, stafylokokové bakteriémie (vyvolané *S. aureus*) a v tom případě, kdy jsou vyvolavatelé katetrové infekce multirezistentní patogeny, případně kolem vstupu katetru je patrná zjevná infekce.

10.6. Iniciální ATB léčba pacientů s nízkým rizikem

Jestliže nemocný nesplňuje kritéria pro zařazení do skupiny vysocerizikových nemocných, můžeme použít nejen intravenózní podání ATB, ale i perorální. Do skupiny pacientů nízkého rizika patří nemocní s lymfomy po chemoterapii s předpokládaným trváním neutropenie kratším než 7 dní. Základní diagnostika se neliší od pacientů vysokého rizika.

Existuje několik prediktivních modelů, které dokážou zařadit nemocného do skupiny nízkého rizika pomocí jednoduše dostupných faktorů: například Talco-ttův nebo MASCC index. V případě MASCC skóre je výsledná hodnota součtu 21 hranicí mezi nízkým a vysokým rizikem, hranicí bezpečného podání perorální ATB léčby při hodnotě 21 a vyšší (tabulka 10.3). Riziko selhání ATB léčby a morta-

Tabulka 10.3. MASCC (*The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index*) skórovací rizikový index.

Faktor	Body
Žádné nebo minimální symptomy * #	5
Bez hypotenze	5
Bez chronické obstrukční plicní nemoci	4
Solidní nádor nebo bez dokumentované předešlé mykotické infekce	4
Bez dehydratace	3
Středě těžké projevy nemoci * #	3
Ambulantní pacient #	3
Věk < 60 let	2
Maximální součet = 26, skóre > 20 = p.o. antibiotická léčba	

- ne kumulativně

* - t.j. nepřítomnost:

- hypotenze < 90 mmHg nebo potřeby vazopresorů
- respiračního selhávání
- nutnosti hospitalizace na jednotce intenzivní péče
- aktivního krvácení vyžadujícího léčbu nebo diseminované intravaskulární koagulace
- poruchy vědomí nebo mentálního stavu
- srdečního selhání vyžadujícího léčbu
- arytmie/EKG změn vyžadujících léčbu
- renálního selhávání vyžadujícího intervenci (hydratace, dialýza, diuretika...)
- jiných závažných komplikací nebo stavů bránících perorální léčbě

Tabulka 10.4. Antibiotika vhodná na iniciální empirickou terapii febrilní neutropenie pacientů s nízkým rizikem.

Amoxicilin/klavulanát: 1 g á 12 hod. p.o., 625 mg á 8 hod. p.o., 1,2 g á 8 hod. i.v.
Ampicilin/sulbaktam: 375 mg á 8 hod. p.o., 1,5 g á 8 hod. i.v.
Ciprofloxacin: 500–750 mg á 12 hod. p.o., 200 mg á 12 hod. i.v.
Levofloxacin: 500 mg á 24 hod p.o., 500 mg á 24 hod. i.v.
Moxifloxacin: 500 mg á 24 hod. p.o., 500 mg á 24 hod. i.v.
Klindamycin: 300 mg á 6 hod. p.o., 600 mg á 8 hod. i.v.
Ceftriaxon: 2 g á 24 hod. i.v.
Cefotaxim: 2 g á 8 hod. i.v.

Levofloxacin, moxifloxacin vhodné na monoterapii; betalaktamy a klindamycin kombinovat s ciprofloxacinem.

lita FN jsou nižší než u skupiny vysokého rizika. Nicméně i pacienti nízkého rizika by měli být důsledně observováni. Při zhoršení klinického stavu nemocného je nutná hospitalizace a změna terapie. V případě potřeby (dehydratace, poruchy zažívacího traktu ovlivňující vstřebávání ATB) je možné zahájit ATB terapii intravenózně a na perorální podávání přejít až v případě lepšího se stavu nemocného. Podávání ATB terapie u nemocných nízkého rizika je zpravidla kratší než u vysokého rizika, nicméně závisí na klinickém stavu pacienta a trvání neutropenie (tabulka 10.4).

10.7. Cílená léčba

S empirickou léčbou FN souvisí úzce i cílená léčba, t.j. antiinfekční terapie na podkladě klinicky dokumentované a mikrobiologicky potvrzené infekce. V této situaci bychom měli preferovat léky, které nebývají používány v iniciální empirické terapii. Výběr vhodného ATB závisí na patogenu a jeho citlivosti k ATB. V těchto případech je třeba se opřít o spolupráci s mikrobiologem.

10.8. Literatura

1. Akova M, Paesmans M, Calandra T, et al. A EORTC-International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005, 40: 239–245.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe IS, et al. Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 1966, 64: 328–340.
3. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of the febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007, 45: 1296–1304.
4. Cometta A, Kern VW, de Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003, 37:382–389.
5. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Supplements* 2007, 5: 23–31.
6. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Recommendations for the applications. *Ann Oncol* 2009, 20(Suppl 4): 162–165.
7. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, et al. The need for aminoglycosides in combination with betalactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer Supplements* 2007, 5: 13–22.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 730–751.

9. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004, 39: S32–S37.
10. Klastersky J. Why empirical therapy? *J Antimicrob Chemoth* 2009, 63: S14–15.
11. Klastersky J, Paesmans M, Ameye L, et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 30: 51–59.
12. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile, neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3038–3051.
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 49: 1–45.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors in Cancer Treatment. Dostupné na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf
15. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003, 326: 1111–1119.
16. Ráčil Z, Haber J, Drgoňa L., et al. Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie u nemocných s hematologickou malignitou – doporučení odborníků – s podporou CELL, ČHS ČLS JEP, ČOS ČLS JEP, SCHS SLS. *Postgrad Med* 2010, 5(Suppl. 1): 23–25.
17. Segal BH, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. National Comprehensive Cancer Network Practice guidelines in oncology. v.2.2009. dostupné na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf
18. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patient with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992, 10: 316–322.
19. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005, 40: S240–45.
20. <http://www.eortc.org/sites/default/files/ECIL%204%202011%20Bacterial%20resistance%20in%20Haematology.pdf>

11. Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie

11.1. Úvod

Nemocní s hematologickými malignitami, zejména pacienti léčeni pro akutní leukemii nebo podstupující alogenní transplantaci krvetvorné tkáně (HSCT), jsou ve vysokém riziku vzniku invazivních mykotických onemocnění (*invasive fungal disease* = IFD) a to zejména z důvodů hluboké a prolongované neutropenie.

Empirická antimykotická léčba – čili léčba neutropenického nemocného, u kterého přetrvávají horečky (jako jediný marker možné infekce) i přes léčbu širokospektrými antibiotiky, je v současné době standardním léčebným postupem v hematologii. Přesto se však stále častěji setkáváme s tzv. preemptivním postupem, kdy je podání antimykotika zacíleno pouze na nemocné s pozitivitou časných diagnostických markerů (klinických, radiologických, sérologických, molekulárně biologických), které vzbuzují naléhavé podezření na invazivní mykotické onemocnění. Pro jednoznačné zhodnocení výhod těchto přístupů nad čistě empirickým podáním antimykotik jsou však nezbytné další studie.

Předkládaná doporučení vycházejí z aktuálních guidelines ECIL (*European Conference on Infection in Leukemia*: ECIL 1–4). Kvalita a síla doporučení je pak vyjád-

Tabulka 11.1. Kvalita důkazů a síla doporučení dle CDC (*Center of Disease Control*).

Kvalita důkazů		Síla doporučení	
I	Důkaz minimálně z jedné randomizované studie	A	Silný důkaz pro účinnost a klinický benefit = silně doporučeno
	Důkaz minimálně z jedné dobře designované nerandomizované studie; kohorty nebo „case-control“ studie		Silný nebo středně silný důkaz pro účinnost, ale pouze omezený důkaz pro klinický benefit = všeobecně doporučeno
III	Důkaz na základě názoru respektovaných autorit a to na podkladě klinických zkušeností, deskriptivních studií či reportů z komunity	C	Nedostatečné důkazy pro účinnost nebo účinnost nepřevyšuje možnost nežádoucích příhod (např. léková toxicita nebo interakce) = použití je fakultativní
		D	Středně silný důkaz proti použití nebo pro možnost nežádoucího výsledku léčby = všeobecně není doporučeno
		E	Silný důkaz proti použití nebo pro nežádoucí výsledek léčby = silně nedoporučeno

řena standardním skórovacím systémem CDC (*Center of Disease Controle*), který je uveden v tabulce 11.1.

Tato doporučení mají za cíl stručně shrnout dosavadní informace o empirické antimykotické léčbě febrilní neutropenie (FN) u hematologických pacientů na základě „*evidence based medicine*“.

11.2. Empirická antimykotická léčba

Empirická antimykotická léčba u neutropenických nemocných s perzistující horečkou snižuje incidenci, morbiditu a/nebo mortalitu na IFD (**BII**).

Princip empirické antimykotické léčby u neutropenických nemocných vychází ze znalosti, že jednou z příčin přetrvávající horečky u těchto rizikových neutropenických nemocných může být IFD. Podkladem tohoto konceptu jsou pak dvě randomizované, placebo nekontrolované, otevřené studie z 80. let minulého století, které prokázaly snížení incidence a/nebo mortality na IFD (Pizzo et al. 1982, EORTC 1989). Obě tyto studie však neměly dostatečně reprezentativní vzorek nemocných pro jednoznačný závěr, že tento empirický přístup je výhodnější. Navíc je nutno si uvědomit, že od doby provedení studií se výrazně změnila skladba nemocných, profylaktická opatření/léčba a diagnostické postupy (invazivní i neinvazivní).

K podání empirické antimykotické léčby vede 3–7 denní perzistence horečky u neutropenického nemocného. Nicméně start terapie je ovlivněn řadou faktorů – rizikovost nemocného (základní onemocnění, typ léčby, klinický stav), přítomnost a charakter antimykotické profylaxe, klinický obraz, výsledky vyšetřovacích postupů (HRCT plic, sérologické markery, event. dokumentovaná bakteriální infekce v období před zahájením podávání antimykotika).

11.3. Volba antimykotik

Klinické studie srovnávající použití jednotlivých antimykotik v indikaci empirické antimykotické léčby FN neprokázaly jednoznačný benefit některého z léků ve smyslu účinnosti.

V tabulce 11.2 jsou uvedena jednotlivá antimykotika, úroveň doporučení pro jejich použití v indikaci empirické antimykotické léčby a síla důkazů pro jejich účinnost a bezpečnost v této indikaci.

Lipozomální amfotericin B a kaspofungin mají nejvyšší úroveň doporučení v indikaci empirické antimykotické léčby – **úroveň doporučení A**. Lipozomální amfotericin B ale není v České a Slovenské republice k dispozici.

Vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nefrotoxicity u nemocných po alogenní HSCT) je důvodem doporučení **úrovně B** pro **amfotericin B lipidový komplex (ABLC)** a **amfotericin B koloidní disperzi (ABCD)**.

Tabulka 11.2. Doporučení pro volbu antimykotik v indikaci empirické antimykotické léčby febrilní neutropenie.

Antimykotikum	Denní dávka	Síla doporučení	Kvalita důkazu pro účinnost bezpečnost		Literatura
Lipozomální AMB	3 mg/kg	A	I	I	(10-14)
Kasprofungin	50 mg	A*	I	I	(14)
ABCD	4 mg/kg	B	I	I	(15)
ABLC	5 mg/kg	B	I	I	(12)
Vorikonazol	2 * 3mg/kg i.v.	B*,†,‡,a	I	I	(13)
Mikafungin	100 mg	B*,a	II	II	(9, 16)
C-AMB	0,5–1 mg/kg	B/D ^b	I	I	(6, 7)
Itrakonazol	200 mg i.v.	C*,‡	I	I	(17)
Flukonazol	400 mg i.v.	C*,‡,b,c	I	I	(18)

* není účinný vůči kmenům zygomycet

† nedosáhl 10% noninferiority v randomizované studii při srovnání s lipozomální AMB, ale vzhledem ke snížení IFD vzniklých v průběhu jeho podávání u nejrizikovější podskupiny probandů (akutní leukemie, alogenní HSCT) může být doporučen. Jde však o lék, který je lékem volby pro cílenou a preemptivní léčbu invazivní aspergilózy a měl by být používán zejména v těchto indikacích

‡ účinnost na kmeny *Candida* spp. Může být při předchozím použití azolů v profylaxi snížena

^a není schválen v této indikaci dle SPC

^b B – jestliže nejsou přítomny/ D – jestliže jsou rizikové faktory nefrotoxicity (např. vstupní zhoršení renálních funkcí, současná nefrotoxická medikace včetně cyklosporinu nebo takrolimu, nefrotoxických antibiotik; anamnéze nefrotoxicity nebo zhoršení renálních funkcí)

^c není účinný na kmeny *Aspergillus* spp.

Stejně doporučení- **úroveň B** – má i konvenční **amfotericin B deoxycholát (C-AMB)**. Má stejně široké spektrum účinku jako amfotericiny na lipidovém nosiči (ABLC, ABCD), ale výrazně nižší cenu. Avšak toto doporučení neplatí, pokud by došlo ke kumulaci rizikových faktorů poškozujících ledviny. Zhodnocení je nutné již před zahájením léčby C-AMB (preexistující renální poškození), tak také v průběhu terapie C-AMB (např. současné podávání nefrotoxických látek včetně cyklosporinu a takrolimu, nefrotoxických antibiotik a dalších). V těchto případech je doporučení **úrovně D**. Při podávání C-AMB je nutno dodržovat pravidla vedoucí ke snížení nefrotoxicity a toxicity spojené s infuzí.

Vorikonazol nedosáhl v empirické léčbě v přímém srovnání s lipozomálním amfotericinem B 10% hladiny noninferiority, ale u nejrizikovější podskupiny probandů (akutní leukemie, alogenní HSCT) významně snížil výskyt průlomových IFD vzniklých v průběhu léčby, a proto má doporučení **úrovně B**. Je však nutno brát v úvahu, že vorikonazol je lékem volby pro terapii invazivní aspergílózy a měl by být proto používán zejména v cílené nebo preemptivní léčbě této invazivní mykózy.

Možnost lékových interakcí v případě **itrakonazolu**, žádný efekt vůči kmenům *Aspergillus* spp. při použití **flukonazolu**, a u obou pak navíc riziko infekce rezistentními kmeny *Candida* spp. při předchozí profylaxi azoly, je pak důvodem doporučení **úrovně C** v indikaci empirické antimykotické léčby febrilní neutropénie u obou těchto azolových antimykotik.

Vedle kaspofunginu jsou pak recentně k dispozici i obsáhlá data o účinnosti dalšího echinokandinu – **mikafunginu** – v této indikaci. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie jde o doporučení **úrovně B**, s kvalitou důkazů **II**.

Ostatní systémová antimykotika (posakonazol, anidulafungin) nemají pro tuto indikaci dostupná data.

U vysoce rizikových nemocných je nutno upozornit na možnost infekce kmeny zygomycet. Zde je nutné při volbě empirického antimykotika zvážit fakt, že vorikonazol, itrakonazol, flukonazol, kaspofungin a mikafungin nejsou při léčbě zygomykóz účinné.

S výjimkou zvýšené nefrotoxicity při podávání polyenů u nemocných po alogenní HSCT nelze vydat specifické „evidence-based“ doporučení pro volbu antimykotik v závislosti na základním onemocnění a jeho léčbě, přítomnosti možných klinických známek infekce či předchozí antimykotické profylaxi.

11.4. Literatura

1. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 135: 412–422.
2. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 1042–1051.
3. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989, 86: 668–672.
4. Kubiak DW, Bryar JM, McDonnell AM, et al. Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutro-

- penia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin Ther* 2010, 32: 637–648.
5. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 1242–1250.
6. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutroaenic cancer patients with persistent fever. *European Journal of Cancer Supplements* 2007, 5: 32–42.
7. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empirical antifungal therapy in neutroaenic cancer patients with persistent fever – ECIL – 3 update. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/ECIL%203%20Empirical%20Antifungal%20Therapy%20Update%202009.pdf>, 2009
8. Mayer J, Doubek M, Doubek J, et al. Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. *J Infect Dis* 2002, 186: 379–388.
9. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982, 72: 101–111.
10. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997, 98: 711–718.
11. Ráčil Z, Kocmanová I (Eds.). Empirická a preempitvní antimykotická léčba u nemocných s hematologickými malignitami. *Postgraduální medicína* 2010, Suppl.1
12. Tamura K, Urabe A, Youshida M, et al. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk Lymphoma* 2009, 50: 92–100.
13. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999, 340: 764–771.
14. Walsch TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002, 346: 225–234.
15. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004, 351: 1391–1402.
16. White MH, Bowden RA, Sander ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 296–302.
17. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid

- complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis 2000, 31: 1155–1163.
18. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am J Med 2000, 108: 282–289.

12. Primární profylaxe invazivních mykotických infekcí u hematoonkologických nemocných

12.1. Úvod

Narůstající incidence invazivních mykotických infekcí, zejména invazivní aspergilózy, je jedním z faktorů, který ovlivňuje výsledky léčby nemocných s hematologickou malignitou, včetně výsledků alogenních transplantací krvetvorné tkáně (HSCT).

Primární profylaxe invazivních mykóz je proto jedním z klíčových postupů u těchto vysoce rizikových pacientů.

Toto doporučení vychází z aktuálních guidelines ECIL (*European Conference on Infection in Leukemia*: ECIL 1–4) a doporučení německé hematologické společnosti. Kvalita a síla doporučení je pak vyjádřena standardním skórovacím systémem CDC (*Center of Disease Control*), který je uveden v tabulce 11.1.

Toto doporučení má za cíl být stručným souhrnem dosavadních informací o antimykotické profylaxi u hematoonkologických pacientů vytvořené na základě „evidence based medicine“.

12.2. Profylaxe u nemocných po alogenní HSCT

U pacientů po alogenní HSCT je antimykotická profylaxe jednoznačně indikována. Vliv na snížení mortality byl prokázán po podávání **flukonazolu** v dávce **400 mg/den** perorálně do dne +75 (AI). Vzhledem ke změně epidemiologické situace od doby studií s flukonazolem a ve světle snížení mortality na invazivní fungální infekce (IFI) při podávání posakonazolu (versus flukonazolu) u pacientů s reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD) lze v roce 2009 flukonazol doporučit pouze pro pacienty s nižším rizikem a bez rozvoje GVHD. Navíc je podávání flukonazolu doporučováno kombinovat s diagnostickými postupy směřujícími k časnému zachytu IFI vyvolaných vláknitými houbami (zvláště v případech vysoké incidence těchto infekcí na pracovišti). Pro pacienty s GVHD je lékem volby **posakonazol 600 mg/den** perorálně (AI). Stejná výhrada jako pro flukonazol platí pro **mikafungin**, který ve srovnání právě s flukonazolem prokázal lepší preventivní účinnost, ale šlo o podávání pouze v období neutropenie a data pro období GVHD pro mikafungin chybí (CI). V centrech, která mají zkušenost s bezpečnostním profilem **itrakonazolu** a mají k dispozici měření jeho hladin je tento preparát (**orální soluce 400 mg/den** ode dne +1, s možností změny na i.v. formu) možnou alternativou k posakonazolu. Je třeba ale poznamenat, že kvalita důkazů v odborné literatuře pro itrakonazol je slabší (CI). Na základě recentně prezentovaných dat lze nově **vorikonazol** v dávce **400 mg/den** perorálně (event. 6

Tabulka 12.1. Doporučení pro antimykotickou profylaxi u nemocných po alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Antimykotikum	Dávka	Síla doporučení
Posakonazol suspenze	600 mg/den p.o.	AI*
Itrakonazol soluce	400 mg/den p.o.	CI
Flukonazol	400 mg/den p.o.	AI**
Mikafungin	50 mg/den i.v.	CI***
Vorikonazol	400 mg/den p.o.	AI

* pro pacienty s GVHD

** ne v GVHD období. Při chybění HEPA filtrace nebo na pracovištích se zvýšenou incidencí IFI vyvolaných vláknitými houbami je nutné současně provádět opatření směřující k časné diagnostice těchto infekcí.

*** pouze v období neutropenie do engraftmentu, ne v GVHD období

mg/kg/den intravenózně) doporučit jako profylaxi IFI u nemocných po alogenní HSCT, včetně období GVHD (**AI**). Vzhledem k prezentaci dat dosud pouze ve formě abstraktu je doporučení prozatímní. Pro použití dalších systémových či inalačních způsobů prevence není u pacientů po alogenní HSCT dostatek důkazů. Profylaxi u nemocných po zoogenní HSCT shrnuje tabulka 12.1.

12.3. Profylaxe u nemocných po autologních HSCT

Autologní HSCT se řadí z hlediska mykotických infekcí mezi nízké rizikové léčebné postupy. Primární antimykotická profylaxe u nemocných po autologní HSCT neprokázala vliv na snížení celkové mortality, ani statisticky významné snížení mortality na mykózu. Žádná z prací, včetně metaanalýz, z těchto důvodů pro profylaxi nenachází přesvědčivou argumentaci (**C I**).

Obecně je u těchto nemocných doporučován preemptivní postup s pečlivým klinickým sledováním (mukozitida, projevy horní dysfagie, odynofagie), pravidelným laboratorním monitoringem (opakované hemokultury, sérologická vyšetření, kontrola kolonizace kandidami jak z hlediska přítomného druhu kandidy, tak i kvantifikace ložiska a počtu kolonizovaných ložisek) a s kontrolou zobrazovacími technikami – sonografií (hepatolienální ev. renální kandidóza), CT (plicní a paranasální aspergilóza). Tento monitorovací režim umožní zachycení již počínající mykózy a včasné zahájení empirické léčby (při protrahované neutropenii s mukozitidou) nebo preemptivně při pozitivní sérologii a suspektních CT nálezech a sníží riziko úmrtí při pozdně zahájené léčbě na minimum.

Jen u menší části nemocných po autologní HSCT někteří považují profylaxi spíše za vhodnou, a to u lymfómů a akutních leukemií, u kterých přípravný režim

Tabulka 12.2. Doporučení pro antimykotickou profylaxi u nemocných s neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ déle jak 7 dní).

Antimykotikum	Dávka	Síla doporučení
Posakonazol suspenze	600 mg/den p.o.	AI*
Lipozomální amfotericin B	12,5 mg 2x týdně inhalačně	BI**
Lipozomální amfotericin B	50 mg obden i.v.	CI
Itrakonazol soluce	2,5–7,5 mg/kg/den	CI
Itrakonazol kapsle, intravenózní forma	jakákoliv dávka	CI
Flukonazol	400 mg/den p.o.	CI
Kaspofungin	50 mg/den i.v.	CI
Vorikonazol	jakákoliv dávka a forma	CII
Amfotericin B deoxycholát	jakákoliv dávka a forma	EI

* Data pouze u nemocných s akutní myeloidní leukémií nebo myelodysplastickým syndromem podstupující indukční/reindukční terapii

** Podáván spolu s flukonazolem

(např. fludarabin a chlorodeoxyadenosin) povede k dlouhodobé neutropenii a k poškození sliznic (mukozitidě) (**B III**). To zejména tehdy, nemá-li pracoviště možnost využít moderní diagnostické prostředky a realizovat preemptivní režim. Volba antimykotik je pak stejná jako u ostatních pacientů s dlouhodobou neutropenií (tabulka 12.2).

12.4. Profylaxe u nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) a myelodysplastickým syndromem (MDS)

U nemocných s AML/MDS je indikována antimykotická profylaxe jestliže podstupují indukční/reindukční terapii. V ostatních případech (konsolidační léčba atd.) lze zvážit antimykotickou profylaxi, jestliže přesahuje neutropenie délku více jak 7 dnů. Profylaktická léčba je zahajována již na začátku protinádorové terapie (s výjimkou použití azolů 2. generace, kde začíná až den po ukončení podávání chemoterapie, zejména antracyklinů) a měla by trvat až do vzestupu absolutního počtu neutrofilů $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Lékem volby pro antimykotickou profylaxi během neutropenie u pacientů s AML a MDS podstupující indukční a reindukční léčbu je orální suspenze **posakonazolu** v dávce **600 mg/den (AI)**. Nejenže snižuje incidenci IFI, ale vede také ke snížení mortality na tyto infekce a navíc také ke snížení mortality celkové.

Alternativou může být profylaxe **lipozomálním amfotericinem** intravenózně v dávce **50 mg obden**, který vede ke snížení incidence IFI a mortality na tyto

infekce (CI). Podání **lipozomálního amfotericinu B inhalačně** v dávce **12,5 mg 2krát týdně spolu s flukonazolem** pak sníží incidenci plicních forem invazivní aspergilózy (BII). Tento přípravek však v České republice není k dispozici.

Profylaxe **flukonazolem** v dávce **400 mg/den** může u pacientů s AL snížit incidenci invazivních kandidóz a snížit mortalitu na tyto infekce, ale nesnižuje výskyt invazivních mykóz vyvolaných vláknitými houbami a nesnižuje celkovou mortalitu. Na pracovištích s vyšším výskytem IFI vyvolaných vláknitými houbami (především IA) musí být jeho podávání doprovázeno pravidelným monitoringem zaměřeným na časný záchyt těchto mykóz. Navíc síla průkazu efektu flukonazolu u nemocných s AL je nižší, než je tomu u pacientů po alogenní HSCT (CI).

Itrakonazol v jakékoliv lékové formě neprokázal v randomizovaných studiích, že by u pacientů s AML/MDS snížil incidenci IFI nebo mortalitu (CI). Je-li použita jeho perorální forma, je pak nutno vždy monitorovat účinnou plazmatickou koncentraci.

Dosud nejsou dostatečná data pro použití **vorikonazolu (CII)** a **echinokandinů (CI)** v této indikaci.

Použití **konvenčního amfotericinu B deoxycholátu** není v této indikaci doporučeno, a to v žádné formě (EI).

12.5. Profylaxe u nemocných s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL)

Doporučení pro antimykotickou profylaxi u nemocných s ALL je problematické. Je možné použití **flukonazolu** v dávce **400 mg/den**, ale v případě potřeby prevence IFI vyvolaných vláknitými houbami, může být event. alternativou podání **echinokandinu** či **lipozomálního amfotericinu B (inhalačně či intravenózně v nízkých dávkách)**. Jasná data podporující tento přístup však dostupná nejsou – jasné doporučení tedy nelze stanovit (**bez doporučení**).

12.6. Profylaxe u ostatních hematologických nemocných

Skupina netransplantovaných pacientů s lymfoproliferativními nemocemi (Nehodgkinovy lymfomy, Hodgkinova nemoc, chronická lymfocytární leukémie, vlasatobuněčná leukémie a jiné) a dále aplastickou anémií (AA) je velmi heterogenní. Proto je nezbytné posoudit, v jak velkém riziku IFI se pacient nachází, nebo se po podané léčbě bude nacházet.

Za rizikové situace je u těchto nemocných považována protrahovaná léčba kortikosteroidy (déle než 3 týdny v dávkách vyšších než 0,3 mg/kg/den), protrahovaná neutropenie, absolutní počet granulocytů $< 0,1 \times 10^9/l$, užívání imunosupresivní terapie, selhání ledvin, malnutrice, primární kolonizace houbou a mukozitida, léčba purinovými analogy a monoklonální protilátkou anti-CD52.

Za nejvýznamnější z těchto stavů, lze podobně, jako bylo zmíněno u autologních HSCT považovat neutropenii trvající více než 7 dnů s absolutním počtem neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$, mukozitidu a léčbu purinovými analogy.

Všeobecně není u této skupiny nemocných antimykotická profylaxe doporučována (**CI**). Jen u menší části nemocných lze tuto léčbu zvážit v případě přítomnosti některého z výše zmíněných významných rizikových faktorů (**B III**). A to zejména tehdy, nemá-li pracoviště možnost využít moderní diagnostické prostředky a realizovat preemptivní režim. Volba antimykotik je pak stejná jako u ostatních pacientů s dlouhodobou neutropenií (tabulka 12.2).

12.7. Literatura

1. Antimykotická profylaxe u nemocných s hematologickými malignitami a molekulárně biologická diagnostika invazivních mykotických infekcí. Postgrad Med 9, 2009.
2. Auner HW, Sill H, Mulabecirovic A, et al. Infectious complications after autologous hematopoietic stem cell transplantation: comparison of patients with acute myeloid leukemia, malignant lymphoma, and multiple myeloma. Ann Hematol 2002, 81: 374–377.
3. Barton T, Collis T, Stadmauer E, et al. Infectious complications the year after autologous bone marrow transplantation or peripheral stem cell transplantation for treatment of breast cancer. Clin Infect Dis 2001, 32: 391–395.
4. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer 2002, 94: 3230–3246.
5. Cornely OA, Bohme A, Buchheide D, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. Haematologica 2009, 94: 113–122.
6. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007, 356: 348–359.
7. De Pauw BE. Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. Clin Infect Dis 2005, 41: 1251–1253.
8. De Pauw BE. Preventative use of antifungal drugs in patients treated for cancer. J Antimicrob Chemother 2004, 53: 130–132.
9. De Pauw BE, Rubin RH. Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. Transpl Infect Dis 2006, 8: 1–2.
10. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. J Antimicrob Chemother 2006, 57: 317–325.

11. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992, 326: 845–851.
12. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44: 1887–1893.
13. Huijgens PC, Simoons-Smit AM, Van Loenen AC, et al. Fluconazole versus itraconazole for the prevention of fungal infections in haemato-oncology. *J Clin Pathol* 1999, 52: 376–380.
14. Jantunen E, Salonen J, Juvonen E, et al. Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide study of 1188 transplanted patients. *Eur J Haematol* 2004, 73: 174–178.
15. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000, 89: 1611–1625.
16. Maertens J, Frere P, Lass-Flörl C, et al. Primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. *European Journal of Cancer Supplements* 2007, 5: 43–48.
17. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 1242–1250.
18. Marks D, Kibbler C, Pagliuca A. Voriconazole (VOR) vs Itraconazole (ITR) for Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infection (IFI) in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. 49th ICAAC. San Francisco; 2009:M–1249a.
19. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004, 103: 1527–1533.
20. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, et al. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, 13: 797–804.
21. Martino P, Girmenia C, Venditti M, et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989, 64: 2030–2034.
22. Martino R, Sunita M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002, 81: 233–243.
23. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Gilda FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50: 143–147.
24. Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients

- p>with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group.
- Br J Haematol*
- 1999, 105: 901–911.
25. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 300–305.
 26. Penack O, Schwartz S, Martus P, et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 2006, 17: 1306–1312.
 27. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1401–1408.
 28. Robenshtok E, Barter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007, 25: 5471–5489.
 29. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999, 28: 331–340.
 30. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1995, 172: 1035–1041.
 31. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995, 171: 1545–1552.
 32. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007, 356: 335–347.
 33. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004, 39: 1407–1416.
 34. Vehreschild JJ, Bohme A, Buchheidt D, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect* 2007, 55: 445–449.
 35. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003, 138: 705–713.
 36. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazaru HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993, 118: 495–503.

13. Léčba invazivní aspergilózy

13.1. Úvod

Invazivní aspergilóza (IA) je v současné době stále častější život ohrožující infekcí imunosuprimovaných nemocných. Z této skupiny jsou nejvíce ohroženi pacienti s akutní leukemií a po alogenní transplantaci krvetvorné tkáně. Rovněž se zvyšuje incidence IA u pacientů po transplantaci solidních orgánů (zejména plic), na jednotkách intenzivní péče, nebo léčených novými léky, jakými jsou především monoklonální protilátky (např. alemtuzumab).

Cílem těchto doporučení je tedy konsensus odborníků v pohledu na léčbu invazivních forem aspergilové infekce, a to zejména na podkladě aktuálních guidelineů ECIL (*European Conference on Infection in Leukemia*: ECIL 1–4 a IDSA (*Infectious Disease Society of America*).

Kvalita a síla doporučení je pak vyjádřena standardním skórovacím systémem CDC (*Center of Disease Control*), který je uveden v tabulce 11.1.

13.2. Definice infekce

Pro klasifikaci pravděpodobnosti IA byla využita kritéria *European Organisation for Research in Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG), která rozlišují 3 úrovně jistoty infekce: možná, pravděpodobná a prokázaná IA.

13.3. Vlastní doporučení

13.3.1. Primární léčba IA

Lékem volby v iniciální léčbě plicní formy IA je vorikonazol (**AI**), který je také doporučován jako iniciální terapie u mimoplicních forem IA včetně postižení CNS (**AII**). Léčba by měla být zahájena intravenózní formou (6 mg/kg 2krát denně 1. den, následně 4 mg/kg 2krát denně) a v současné době není dostatek informací týkajících se nejvhodnější doby přechodu na perorální formu léku (200mg 2krát denně). Intravenózní léčba je kontraindikována při renálním selhávání (kumulace SBECD). Především u perorální léčby je nutno zvažovat možnost suboptimálních plazmatických koncentrací vorikonazolu, které mohou vést k nedostatečné léčebné odpovědi IA.

Lipozomální amfotericin B (L-AMB) v dávce 3 mg/kg/den je alternativou vorikonazolu (BI), ale v ČR není k dispozici. Další možností je amfotericin B lipidový komplex (ABLC) v dávce 5 mg/kg/den (**BII**).

Amfotericin B koloidní disperze není všeobecně doporučován pro léčbu IA vzhledem k horší toleranci léku a objektivně nízké léčebné odpovědi (**DI**). Po-

Tabulka 13.1. Síla doporučení a kvalita důkazů pro užití jednotlivých antimykotik nebo jejich kombinací v primární terapii invazivní aspergilózy.

Lék/ kombinace	Skóre	Dávkování	Další doporučení
Vorikonazol	AI	Iniciálně je doporučena intravenózní forma (D1: 6 mg/kg 2krát denně i.v., od D2: 4 mg/kg 2krát denně i.v.); následně možný přechod na perorální formu 200 mg 2krát denně p.o.	Intravenózní forma je kontraindikována u renálního selhání. Především u perorální formy je vhodné měření plazmatických koncentrací.
Lipozomální amfotericin B	BI	3 mg/kg/den i.v.	V České republice není k dispozici
Amfotericin B lipidový komplex	BII	5 mg/kg/den i.v.	
Amfotericin B koloidní disperze	DI	3 mg/kg/den i.v.	
Amfotericin B deoxycholát	DI	1 mg/kg/den i.v.	
Kaspofungin	CII	D1:70 mg/den i.v. následně od D2: 50 mg/den i.v.	
Itrakonazol	CIII	Iniciálně je doporučena intravenózní forma (D1 a D2: 200 mg 2krát denně, od D3 200 mg 1krát denně) a následně možný přechod na perorální formu (200 mg 2krát denně)	Intravenózní forma je kontraindikována u renálního selhání. Především u perorální formy je vhodné měření plazmatických koncentrací.
Kombinovaná terapie kaspofungin s vorikonazolem	CIII^a		
Mikafungin, Anidulafungin, Posakonazol	bez doporučení		

^a možné jen výjimečně ve specializovaných centrech u vysoce rizikových nemocných a po konzultaci specialisty

dobně není doporučován vzhledem k toxicitě a nedostatečnému účinku amfotericin B deoxycholát (C-AMB) (**DI**).

Limitované je použití kaspofunginu v monoterapii IA (**CII**), ale je možné v případech potřeby minimální lékové toxicity. Itrakonazol má omezenou efektivitu v primární léčbě IA, navíc však nejsou k dispozici relevantní data pro hodnocení (**CIII**).

Ostatní echinokandiny a posakonazol nemohou být skórovány pro nedostatečné množství dat.

Kombinovaná léčba kaspofunginem s vorikonazolem v primární terapii IA je možná jen výjimečně ve specializovaných centrech u vysoce rizikových nemocných a to po konzultaci specialisty (**CIII^a**).

Síla doporučení a kvalita důkazů pro užití jednotlivých antimykotik nebo jejich kombinací v primární terapii IA jsou uvedeny v tabulce 13.1.

13.3.2. Záchranná léčba IA

Pokud nebyl vorikonazol indikován v primární léčbě, měl by být použit (**BII**). Alternativou je kaspofungin, posakonazol nebo ABLC (**BII**), eventuálně ABCD nebo L-AMB, u nichž jsou však data omezená (**BIII**). U itraconazolu informace chybí (**CIII**).

Kombinovaná antimykotická léčba kaspofunginem s vorikonazolem, nebo kaspofunginem respektive mikafunginem s amfotericiny na lipidových nosičích, je v případě záchranné terapie možná (**CII**). Viz tabulka 13.2.

13.3.3. Další doporučení

Chirurgická léčba by měla být zvažována přísně individuálně, a to v případech kontaktu plicního ložiska s velkou cévou nebo perikardem, je-li přítomna hemoptýza z izolovaného kavituujícího se ložiska, nebo při solitárním mimoplicním postižení (**CIII**).

Při neutropénii trvající během rozvinuté IA je doporučeno podání leukocytárních růstových faktorů z důvodu zkrácení délky jejího trvání (**BIII**).

V průběhu léčby IA by měla být maximálně minimalizována nebo pokud možno ukončena současná imunosupresivní terapie kortikoidy (**AIII**).

Pokud je kultivačně prokázán rod *Aspergillus* spp. jako původce infekce, je doporučeno zařazení na úroveň druhu, neboť tato informace (při infekci *A. terreus*) může být důležitá pro volbu antimykotik (**CIII**). Rutinní testování citlivosti na antimykotika však není doporučováno (**CIII**).

Vhodné je (pokud je k dispozici) měření plazmatických koncentrací azolových antimykotik, neboť výsledek vyšetření může být jedním z faktorů při rozhodování o selhávání nebo toxicitě zvolené antimykotické léčby (**BIII**).

Tabulka 13.2. Síla doporučení a kvalita důkazů pro použití jednotlivých antimykotik nebo jejich kombinací v záchranné léčbě invazivní aspergilózy.

Lék/ kombinace	Skóre	Další doporučení
Vorikonazol	BII	Nebyl-li použit v primární léčbě
Lipozomální amfotericin B	BII^a	V České republice není k dispozici
Amfotericin B lipidový komplex	BIII^a	
Amfotericin B koloidní disperze	BIII^a	
Kaspofungin	BII^a	
Posakonazol	BII^a	
Itrakonazol	CIII^a	
<i>Kombinovaná antimykotická léčba</i>		
Kaspofungin + vorikonazolem	CII	
Kaspofungin + amfotericiny B na lipidovém nosiči	CII	
Mikafungin + amfotericiny B na lipidovém nosiči	CII	

^a chybí data o použití při selhání vorikonazolu

Optimální délka terapie není známa. Všeobecně se doporučuje, aby účinná antimykotická léčba byla podávána do dosažení kompletní léčebné odpovědi a do vymizení imunodeficientního stavu, který se na vzniku infekce spolupodílel.

13.4. Literatura

1. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002, 34: 7–14.
2. Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. European Journal of Cancer Supplements Guidelines from the First European Conference on Infections in Leukaemia: ECIL1 2007, 5: 49–59.
3. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008, 46: 327–360.

14. Léčba invazivní kandidózy

14.1. Úvod

Doporučené postupy byly v České republice publikovány podrobně už v roce 2008 (Haber a kol.). Postavení jednotlivých antimykotik je založeno na prokázané účinnosti ve srovnávacích klinických studiích (*evidence based*), tj. na kvalitě těchto studií hodnocených podle objektivních kritérií (IDSA – *Infectious Diseases Society of America*) (tabulka 11.1).

Jsme si vědomi, že „doporučené postupy“ jsou jen hrubým návodem k léčbě a nenahrazují klinickou rozvahu. Na druhé straně takové léčebné přístupy, které nerespektují závěry klinických studií, jsou spojeny s vyšší mortalitou na tyto infekce a v některých případech je rozdíl v mortalitě statisticky významný.

Léčebná doporučení se týkají zejména „prokázaného“ a „pravděpodobného“ invazivního mykotického onemocnění (viz níže), i když při empirické indikaci se přístup v zásadě nemění, jen reflektuje aktuální epidemiologickou situaci na daném oddělení.

14.2. Doporučené postupy pro léčbu hematogenní kandidové infekce (kandidémie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní diseminované kandidózy)

Principem je co nejdříve zahájit léčbu invazivního mykotického onemocnění. Včasná léčba snižuje mortalitu stejně tak, jako volba adekvátního antimykotika. Oba tyto faktory vedly jednak k filosofii deeskalační terapie, kdy empiricky zahajujeme antimykotikem se širokým spektrem, nebo kombinací antimykotik a po průkazu agens upravujeme (deeskalujeme) léčbu na antimykotikum s užším spektrem resp. z kombinace sestupujeme na monoterapii.

Mezi léky, které lze na základě klinických studií použít pro léčbu kandidémie a invazivní kandidózy patří polyeny (amfotericin B a formy AmB vázané na tukové vehikulum), triazoly (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol) a echinokandiny (kaspofungin, anidulafungin, micafungin). Nejvýznamnější studie, které se staly základem hodnocení a postavení jednotlivých léčiv, jsou uvedeny v tabulce 14.1. Epidemiologická data svědčí od 90. let 20. století pro absolutní pokles výskytu *C. albicans* a vzestup non-*albicans* kmenů kandid, zejména *C. krusei*, *C. glabrata* a *C. parapsilosis*. *C. krusei* je primárně rezistentní na flukonazol, *C. glabrata* získá rezistenci až v 80%. Jako původce hematogenní kandidové infekce bývá izolována nejčastěji *C. parapsilosis*.

U rizikových (neutropenických) nemocných je proto nevhodné před určením druhu kandidy podat flukonazol. Ten je indikován v případě, že jsou splněna krité-

Tabulka 14.1. Randomizované kontrolované srovnávací studie 1. linie léčby hemato-
genní kandidózy (kandidémie) a invazivního kandidového onemocnění (akutní dise-
minované kandidózy).

Studie (N: počet probandů)	1. lék	2. lék	léčebná odpověď %	Cíle léčby /čas hodnocení efektu léčby	Celková mortalita %	Kvalita studie
Rex 1994 „kandidémie I“ (N: 103 / 103)	C-AMB	FLU	79 / 70	celková (klin + labor) odpověď /až 12 týdnů po léčbě	40 / 33	AI/CIII*
Rex 2003 „kandidémie II“ (N: 112 / 107)	C-AMB +FLU	FLU	69 / 56	1/ čas do selhání 2/ různé, až 12 týdnů	40 / 39	AI
Anaïs 1996 (N: 67 / 75)	C-AMB	FLU	66 / 64	celková (klin + labor) odpověď / ukončení léčby	13 / 12	AI
Phillips 1997 (N: 53 / 50)	C-AMB	FLU	58 / 50	celková (klin + labor) odpověď	21 / 26	AI
Kullberg 2005 (N: 122 / 248)	L-AMB	VORI	44 / 40	celková (klin + labor) odpověď / 12 týdnů	42 / 36	AI/ CIII* ^Đ
Mora-Duarte 2002 (N:115 / 109)	L-AMB	CAS	62 / 73	celková (klin + labor) odpověď / konec i.v. léčby	34 / 30	AI/BII* ^Đ
Reboli 2007 (N: 118 /127)	FLU	ANID	60 / 76	celková (klin + labor) odpověď / konec i.v. léčby	31 / 23	AI/BII*
Kuse 2007 (N: 247 / 247)	L-AMB	MICA	69,9 / 74,1	Celková (klin + labor) odpověď /konec léčby	40 / 40	AI/BII*

FLU: flukonazol; C-AMB: konvenční amfotericin B; CAS: kaspofungin; VORI: vorikonazol; L-AMB: liposomální amfotericin B, ANID: anidulafungin; MICA: mikafungin; N: počet probandů léčených 1. lékem / počet probandů léčených 2. (srovnávaným) lékem; * hodnocení pro neutropenické pacienty; ^Đ hodnocení pro infekce způsobené *C. krusei* a *C. glabrata*

Tabulka 14.2. Srovnání studií s echinokandiny u invazivní kandidózy a kandidémie: počty nemocných s neutropenií (leukocyty $< 0,5 \times 10^9/l$) a výsledky léčby.

Autor	lék a komparátor	leu $< 0,5$ N (%)	úspěšná léčba N	úspěšná léčba %
Mora-Duarte 2002	CAS	14 / 114 (12,3%)	7 / 14	50,0 %
	L-AMB	10 / 115 (8,7 %)	4 / 10	40,0 %
Kuse 2007	MICA	32 / 247 (13 %)	19 / 32	59,4 %
	L-AmB	25 / 247 (10,1 %)	14 / 25	56,0 %
Reboli 2007	ANID	3 / 127 (2,4 %)	nehodnoceno	nehodnoceno
	FLU	4 / 118 (3,4 %)	nehodnoceno	nehodnoceno

N: počet neutropenických nemocných / celkový počet nemocných ve studii, (%): procento neutropenických nemocných z celkového počtu nemocných ve studii

Tabulka 14.3. Doporučení antimykotika u nemocných s hematologickými malignitami s kandidémií při prokázané infekci *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*.

Lék	nemocní s nízkým rizikem ¹⁾ , bez neutropenie	nemocní s hematologickými malignitami, neutropenie
Triazoly		
Flukonazol	<i>C. albicans</i> = AI	<i>C. albicans</i> = CIII
	<i>C. glabrata</i> = CIII	<i>C. glabrata</i> = DIII
	<i>C. krusei</i> = EIII	<i>C. krusei</i> = EIII
Vorikonazol	<i>C. albicans</i> = AI	<i>C. albicans</i> = CIII
	<i>C. glabrata</i> = CIII	<i>C. glabrata</i> = CIII
	<i>C. krusei</i> = BI	<i>C. krusei</i> = CIII
Amfotericiny		
C-AMB	<i>C. albicans</i> = AI ²⁾	<i>C. albicans</i> = CIII ²⁾
	<i>C. glabrata</i> = BI ²⁾	<i>C. glabrata</i> = CIII ²⁾
	<i>C. krusei</i> = BI ²⁾	<i>C. krusei</i> = CIII ²⁾
Lipidové formy AmB	<i>C. albicans</i> = AII	<i>C. albicans</i> = BII
	<i>C. glabrata</i> = BII	<i>C. glabrata</i> = BII
	<i>C. krusei</i> = BII	<i>C. krusei</i> = BII
Echinokandiny		
Kaspofungin	<i>C. albicans</i> = AI	<i>C. albicans</i> = BII
Anidulafungin	<i>C. glabrata</i> = BI	<i>C. glabrata</i> = BII
Mikafungin	<i>C. krusei</i> = BI	<i>C. krusei</i> = BII

C-AMB: konvenční amfotericin B,

¹⁾ hemodynamicky stabilizovaný, bez závažných komorbidit, klinicky tendence ke zlepšení;

²⁾ DIII při současné léčbě nefrotoxickými léky a EIII při renální insuficienci

Tabulka 14.4. Obvyklé dávkování antimykotik.

Lék	Dávkování	Poznámka, doporučení
Flukonazol (Mycamax, Diflucan)	400 (800) mg 1x denně	bez triazolů v profylaxi; ne při infekci <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i>
C-AMB (Amphotericin B)	<i>C. glabrata</i> 0,7 mg/kg/den <i>C. krusei</i> 1,0 mg/kg/den	nelze při renální insuficienci, bez nefrotoických léků
ABLC (Abelcet)	5 mg/kg/den	premedikace ±, hydratace!
Vorikonazol (Vfend)	Iniciálně i.v. forma (D1: 6 mg/kg 2x denně, od D2: 4mg/kg 2 x denně i.v.); dále možno přejít na p.o. formu 200 mg 2x denně	bez triazolů v profylaxi; jinak spíše vyhrazen pro <i>C. krusei</i> a zejména pro 1. linii aspergilózy KI i.v.formy u renálního selhání; doporučeno monitorovat hladiny
Kasprofungin (Cancidas)	D1: 70 mg 1 x denně i.v., od D2: 50 mg/kg 1x denně	KI: při těžké jaterní lézi
Anidulafungin (Ecalta)	D1: 200 mg 1 x denně i.v., od D2: 100 mg/kg 1x denně	bez omezení ani při těžké renální či jaterní lézi
Micafungin (Mycamin)	100 mg denně i.v.	

ria pro aplikaci flukonazolu u „nerizikových“ nemocných, tj. prokázaná infekce *C. albicans*, klinicky stabilizovaný nemocný bez neutropenie, s normálním krevním tlakem a pulsem a klinicky trendem ke zlepšení, bez komplikujících komorbidit. Při časně léčbě hematogenní kandidové infekce a invazivního kandidového onemocnění před určením druhu kandidy jsou indikovány echinokandiny, z dalších pak amfotericiny resp. lipidové formy (ABLC) a z triazolů vorikonazol. Echinokandiny v klinických studiích nemocných (dominantně bez neutropenie) prokázaly stejnou efektivitu, proto byly označeny všechny stupněm **A I**, u neutropenických nemocných stupněm **B II**, neboť počet neutropenických nemocných v uvedených studiích byl malý (tabulka 14.2). Limitem konvenčního amfotericinu B (C-AMB) je nefrotoxicita, proto jej nelze doporučit (stupeň **D III**) při současné léčbě nefrotoickými léky a zásadně nedoporučit (**E III**) při renální insuficienci. Při časně léčbě hematogenní kandidové infekce již se známým agens – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* (tabulka 14.3) jsou lékem volby také echinokandiny. Ve výsledcích klinických studií není mezi nimi rozdíl, volbu mezi jednotlivými

preparáty lze zvažovat jen v mezních situacích (jaterní nebo renální selhání). Pozice C-AMB je oslabena průvodní nefrotoxitou, vorikonazol je alternativou pro infekci *C. krusei*, jinak se doporučuje jej spíše ponechat pro léčbu invazivní aspergilózy, kde je lékem 1. volby.

Současná doporučení pro délku léčby hematogenní kandidózy a invazivního kandidového onemocnění u pacienta bez neutropenie je 14 dní po posledním pozitivním kultivačním nálezu (hemokultuře) za předpokladu odeznění všech klinických známek infekce. Prodloužení léčby se předpokládá při orgánové kandidóze, při hepatosplenické formě nejméně 6 týdnů až několik (12) měsíců, resp. do vymizení nebo do kalcifikace lézí v orgánech.

Tabulka 14.4 je přehledem obvyklého dávkování antimykotik v léčbě hematogenní kandidové infekce a invazivního kandidového onemocnění

14.3. Literatura

1. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, et al. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998, 104: 238–245.
2. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am J Med* 1996, 101: 170–176.
3. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002, 112: 380–385.
4. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 139–144.
5. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997, 25: 43–59.
6. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006, 43: 25–31.
7. Haber J, Ráčil Z, Mayer J, et al. Léčba invazivní kandidózy – doporučení odborných společností. *Vnitř Lék* 2008, 54: 1174–1184.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New Engl J Med* 2002, 347: 408–415.
9. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *Eur J Cancer Suppl* 2007, 5: 49–59.
10. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. 2007 update of the ECIL-1 guidelines for antifungal therapy in leukemia patients. In: 2nd European Conference on Infections in Leukemia; 2007 Juan-les-Pins-France; 2007.

11. Horn D, Neofytos D, Fishman J, et al. Use of the PATH Alliance database to measure adherence to IDSA guidelines for the therapy of candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26: 907–914.
12. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001, 32: 851–854.
13. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005, 366: 1435–1442.
14. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007, 369: 1519–1527.
15. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002, 347: 2020–2029.
16. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49: 3640–3645.
17. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, et al. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2006, 44: 1740–1743.
18. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48: 503–535.
19. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004, 38: 161–189.
20. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, et al. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007, 60: 613–618.
21. Patel M, Kunz DF, Trivedi VM, et al. Initial management of candidemia at an academic medical center: evaluation of the IDSA guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005, 52: 29–34.
22. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microb* 2004, 42: 3142–3146.
23. Phillips P, Shafran S, Garber G, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997, 16: 337–345.
24. Ráčil Z, Mayer J, Kocmanová I, et al. Léčba invazivní aspergilózy – doporučení odborných společností. *Vnitř Lék* 2008, 54: 1187–1194.
25. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007, 356: 2472–2482.
26. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutrope-

- nia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994, 331: 1325–1330.
27. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1221–1228.
 28. Safdar A, Armstrong D. Prospective evaluation of *Candida* species colonization in hospitalized cancer patients: impact on short-term survival in recipients of marrow transplantation and patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transpl* 2002, 30: 931–935.
 29. Safdar A, Armstrong D, Cross EW, et al. Prospective epidemiologic analysis of triazole-resistant nosocomial *Candida glabrata* isolated from patients at a comprehensive cancer center. *Int J Infect Dis* 2002, 6: 198–201.
 30. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001, 45: 2129–2133.

**Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací
u dospělých pacientů. Doporučení České leukemické skupiny – pro život (CELL)**

Editori: Michael Doubek a Jiří Mayer

Obálka: Michael Doubek

Vydala Česka leukemická skupina – pro život

Vydání finančně podpořila Nadace pro transplantace kostní dřeně

Sazba a tisk: Metoda spol. s r. o.

Druhé, přepracované vydání, 2013

162 stran

ISBN 978-80-260-4744-5