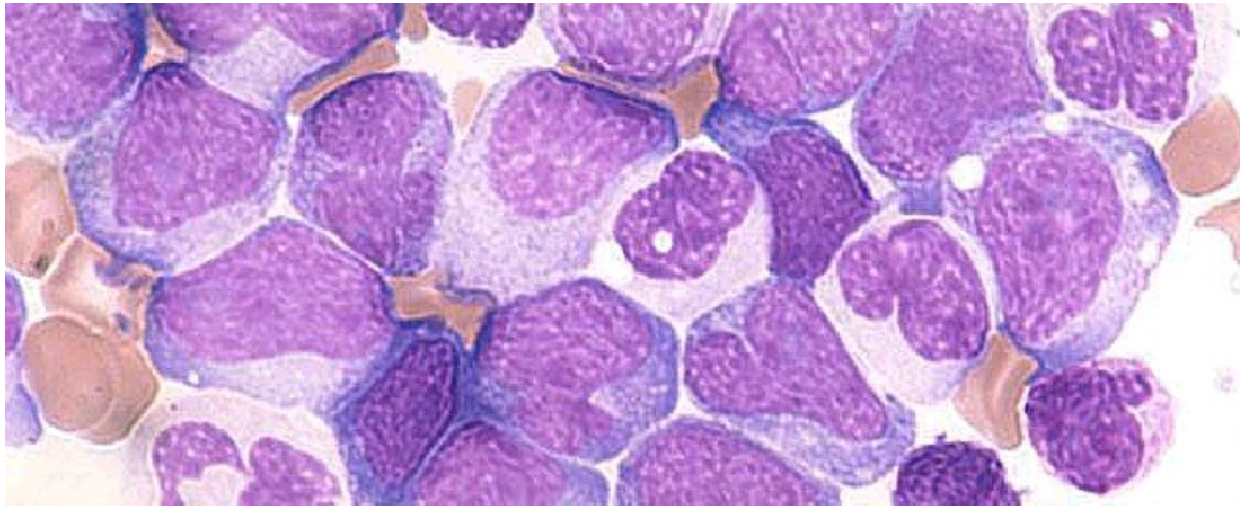
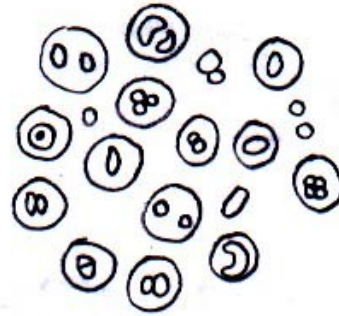
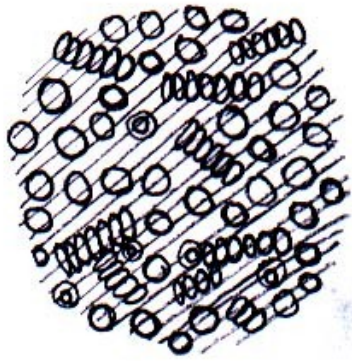


LEUKEMIE A MYELOPROLIFERACE





John Hughes Bennett: Two Cases of Disease and Enlargement of the Spleen, in which death took place from presence of purulent matter in the blood, 1845

Heilkunde.

Weißes Blut.

In den älteren Schriftstellern finden sich hier und da Beobachtungen über Blut, das seine Farbe so vollkommen verloren hatte, daß es der Milch, dem Chylus, Schleime (pituita) oder Eiter verglichen wurde. (Haller, Elem. physiol. 1760. Tom. II. p. 14–16.) Die Mittheilung des folgenden Krankheitsfalles wird diese scheinbar fabelhafte Angabe bestätigen.

Krankheitsgeschichte. (Anzug aus dem auf der Abtheilung geführten Journal.) Marie Straide, Köchin, 50 Jahre alt, wurde am 1. März d. J. in die Charité aufgenommen. Nach ihrer Aussage hatte sie vor einem Jahre bei

sten von Neuem zunahm, ohne jedoch je mit Brustschmerzen verbunden zu seyn. In den letzten 8 Tagen waren endlich wieder sehr zahlreiche, zum Theil blutige Durchfälle aufgetreten.

Bei der Aufnahme leichtes Ödem der unteren Extremitäten; Leib voll, aufgetrieben, fluctirend, bedeutende Vergrößerung und mäßige Schmerzhaftigkeit der Milz; häufiger, anhaltender Husten mit reichlichen geballten sputis, Naselgeräusche auf der Brust; Appetit und Zunge gut; Puls 78 Schläge machend; Harn sparjam; große Erschöpfung. (Inf. Colombo c. linet. Casarill. et Tinct. theb.). — In den nächsten Tagen bessert das Befinden sich der Durchfall nimmt ab, es stellt sich endlich Stuhlverstopfung ein (Inf. Rhei c. Mell. Tarax.). Neue Diarrhöe (Emuls. comm. c. Aq. Amygd. amar.).

II. Weißes Blut (Leukämie).

Es giebt gewisse Wahrheiten, welche sich in der Wissenschaft nur sehr langsam und schrittweise Geltung verschaffen. So scheint es meinen Mittheilungen über weißes Blut (d. h. eine Vermehrung der farblosen Blutkörperchen in dem Maasse, daß die rothe Farbe des Blutes dadurch in eine röthlich-, gelblich- oder grünlichweiße verwandelt wird) und dem Zusammenhang desselben mit chronischen Milzanschwellungen zu ergeben. Bei der ersten Veröffentlichung des von mir beobachteten Falls (Froriep's N. Notiz. 1845. No. 780.) hob ich schon diesen Zusammenhang hervor und zeigte den Unterschied dieser Blutveränderung von der sogenannten pyämischen. Trotzdem übergeht Bischoff (Müller's Archiv 1846. Jahrb. p. 135.) in seinem Referat den ersteren ganz und bemerkt nur, daß eine chemische Untersuchung nicht angestellt sei und daß der Fall mit anderen, unter dieser Bezeichnung aufbewahrten Fällen nur die Aehnlichkeit des äußeren Ansehens

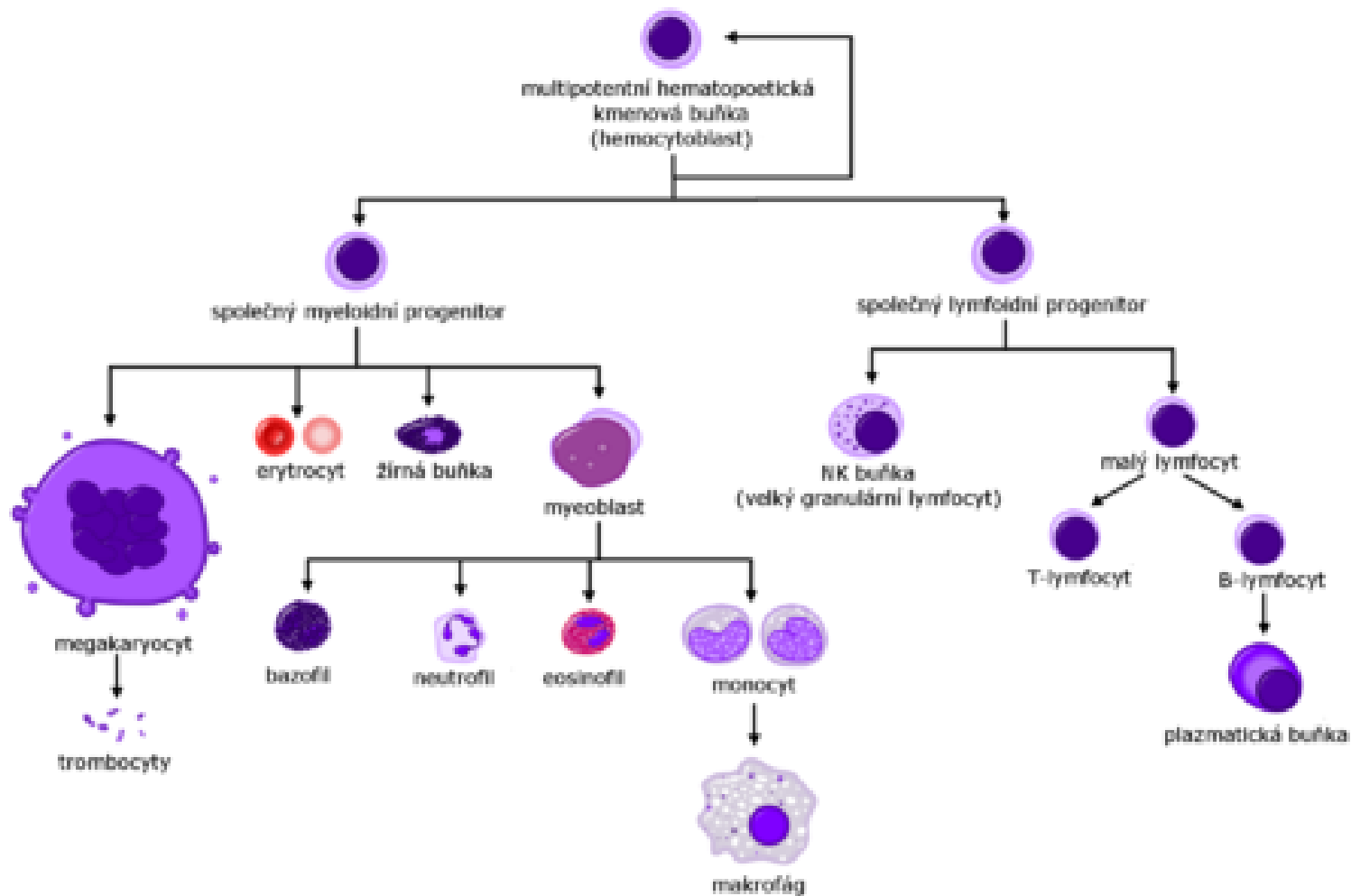


Rudolf Virchow: Weisses Blut. Frorieps Notizen, 36, s. 152 – 156, 1845

O jaké jde nemoci?

Klonální onemocnění krvetvorby, nejčastěji vznikající poruchou kmenových buněk krvetvorby (AML, ALL, CML, myeloproliferace) nebo buněk na určitém stupni diferenciaci (CLL – paměťové B buňky).

Klonální – buňka získává růstovou výhodu, nadměrné množení bez vyžívání (AL) nebo porucha apoptózy (MPN, chronické leukemie)



Co to jsou leukemie?

- **Mimořádně rozdílné choroby**
- **Historický název, hromadění bílých krvinek**
- **Ne každý takový stav je ale leukemie**
 - leukemoidní reakce
 - leukemizace lymfomu
- **Akutní a chronické**
- **Myeloidní a lymfatické**

Základní společné patofyziologické prvky leukemií

- **Hromadění bílých krvinek**
 - **prekurzory (myelo-, lymfo-)blasty – akutní leukemie**
 - **různých typů buněk myeloidní řady – CML**
 - **zralých lymfocytů (CLL)**
- **Velmi často bývá leukocytóza (CML, CLL)**
- **Ale i normální počty leukocytů nebo leukopenie**
- **Téměř vždy je patologický diferenciální krevní obraz (a již navádí na typ leukemie)**
- **Je patologická infiltrace kostní dřeně**

Incidence leukemií

Všechny leukemie

13/100 000 M 10/100 000 Ž

**V porovnání ze 70. lety 20. století
mírně vzestupná tendence.**

**40 % CLL, 25 % AML, 15 % CML, 11 % ALL,
2 % HCL, 7 % ostatní**

Myelodysplastické syndromy

1-2/100 000 (u starých osob až 20/100 000)

Figure S.2: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Females 1992-1996

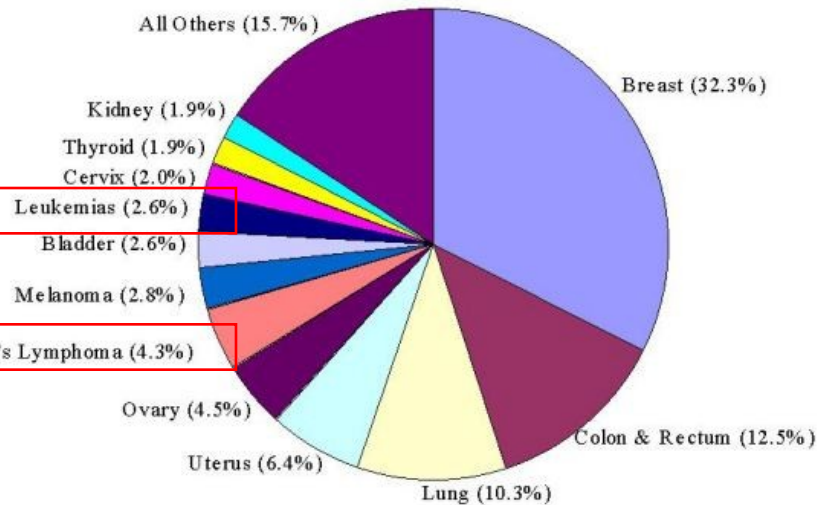
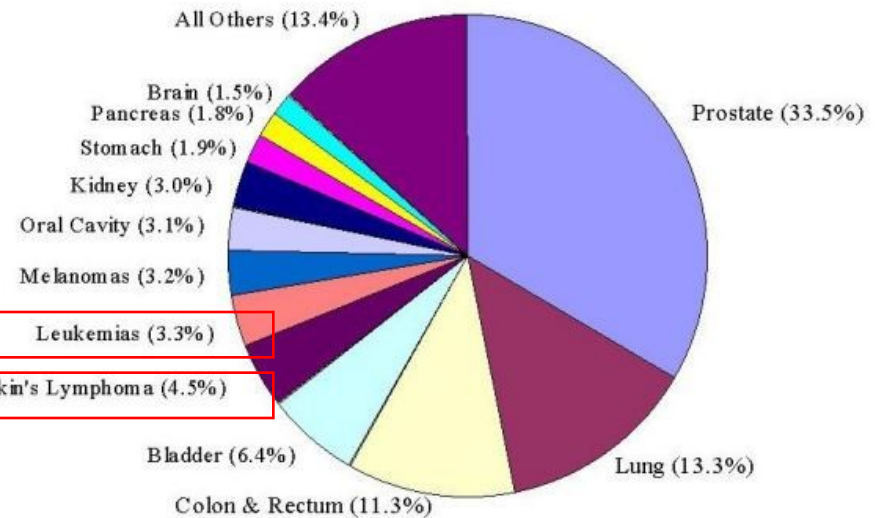


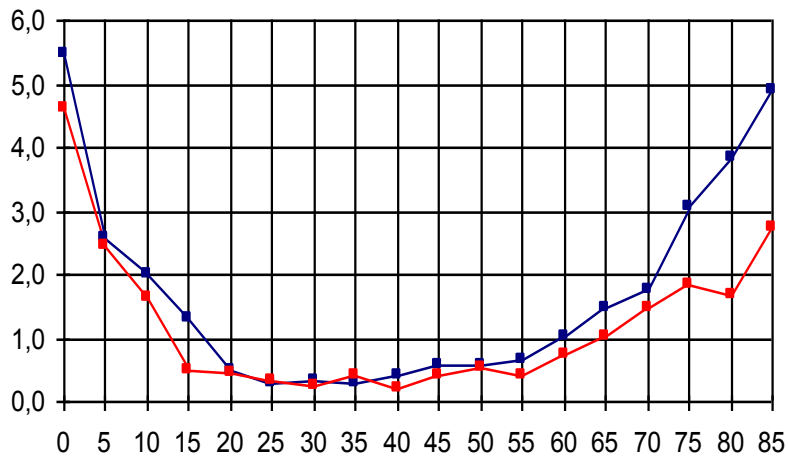
Figure S.1: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Males 1992-1996



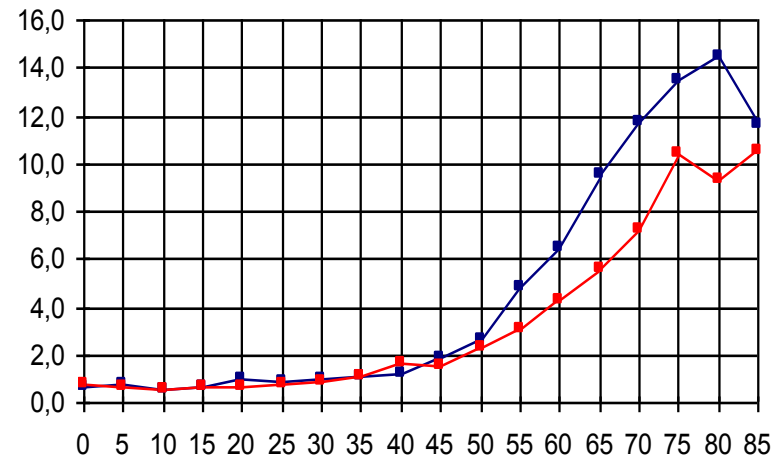
ALL

počet /100 000

AML



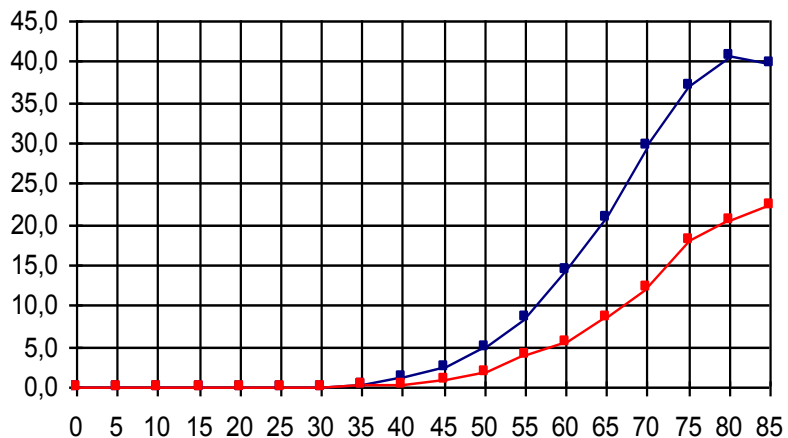
Muži Ženy



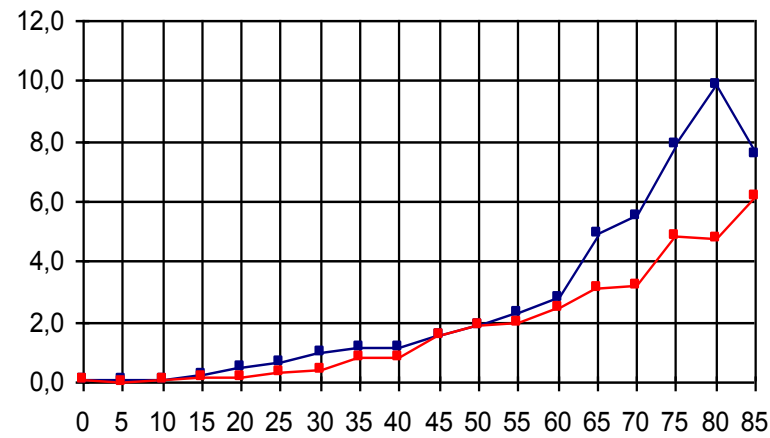
Muži Ženy

CLL

CML

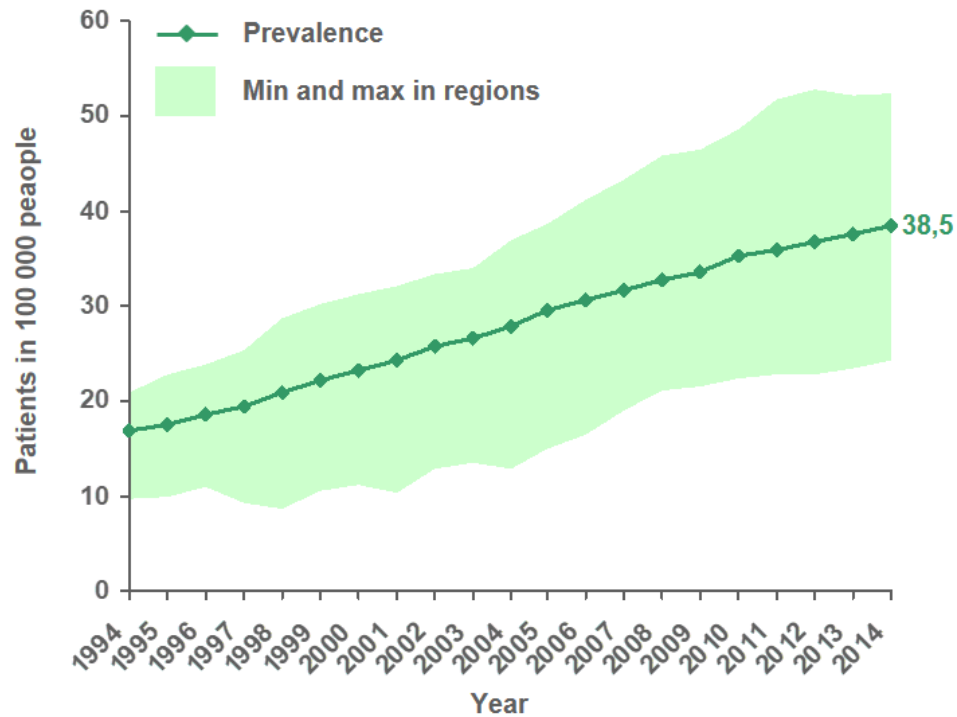
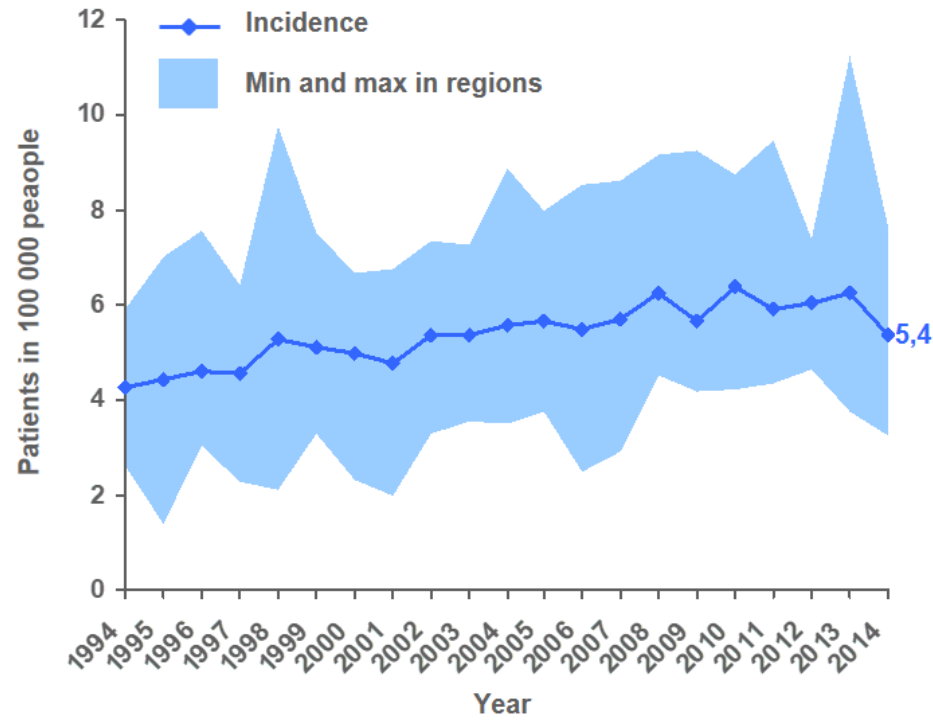


Muži Ženy



Muži Ženy

Incidence a prevalence – příklad CLL



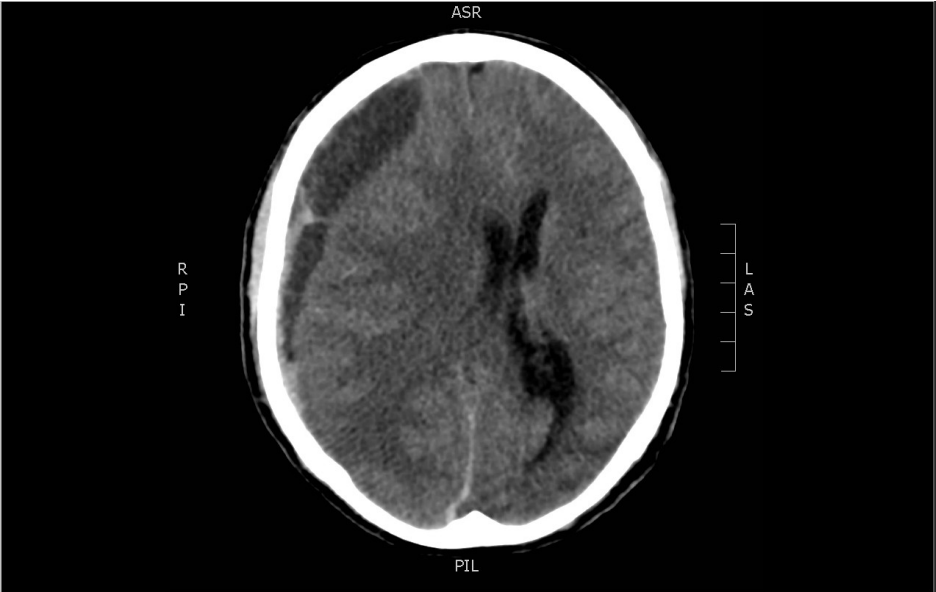
Příznaky hematologických chorob

Příklad ALL

Symptom	Výskyt
Infekce, horečky	36 %
Krvácení	33 %
Zvětšení uzlin	57 %
Splenomegalie	56 %
Hepatomegalie	47 %
Mediastinální tumor	14 %
Postižení CNS	7 %
Postižení dalších orgánů	9 %

Příznaky nespecifické. KO určitě vyšetřit zejména u pacientů dosud zdravých, u nichž potíže (infekční) spontánně neustupují či nemizí po zahájení terapie (ATB). Nezelehčovat obtíže nemocného.











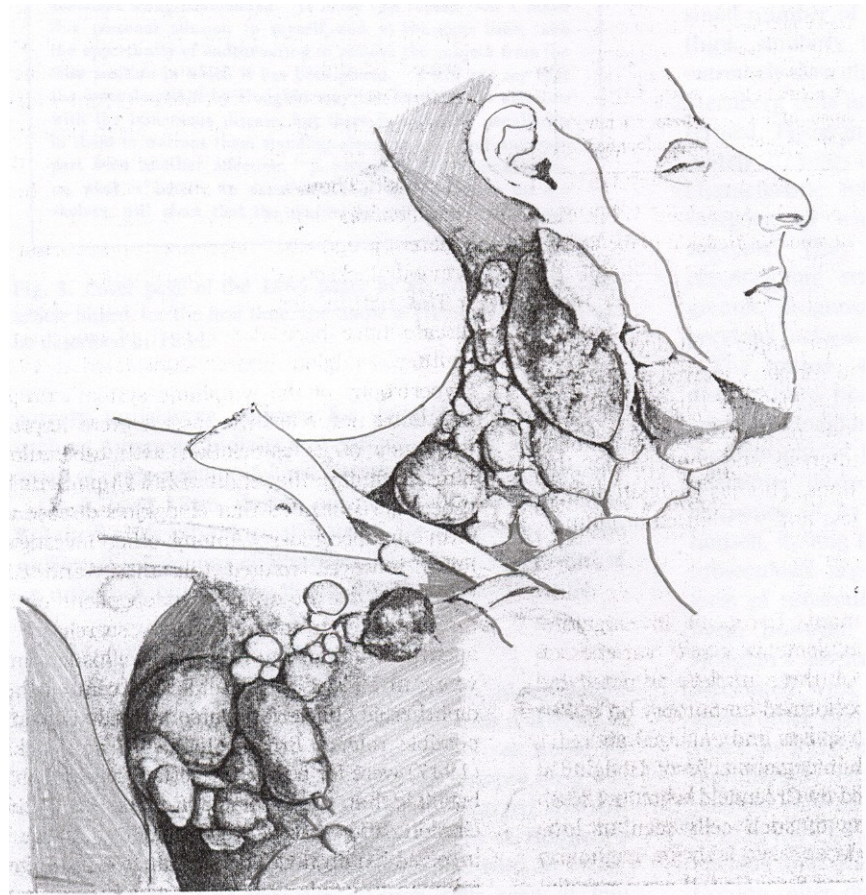
ON SOME
MORBID APPEARANCES
OF
THE ABSORBENT GLANDS
AND
SPLEEN.

BY DR. HODGKIN.

PRESENTED
BY DR. R. LEE.

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

The morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many









Doba od prvních příznaků do stanovení diagnózy

TABLE II. Time from the First Symptoms (Analysis Only Performed Among Patients that Presented Symptoms) and from the First Medical Visit to a Definitive Diagnosis

	ALL	AML	APL	CLL	CML	HCL	Acute leukemias	Chronic leukemias	Total
Time from the first symptoms to a definitive diagnosis ^a									
No. of analyzed pts.	90	305	59	125	68	22	454	215	669
Days—median (range)	25 (3–194)	22 (0–226)	14 (3–90)	27 (3–274)	21 (1–256)	34.5 (4–370)	21 (0–226)	27 (1–370)	22 (0–370)
Days—25–75% interval	14–43	12–36	8–22	14–52	11.5–48	14–77	12–35	13–60	12–42
Time from the first medical visit to a definitive diagnosis									
No. of analyzed pts.	106	366 ^b	74	293	123	41	546	457	1003
Days—median (range)	9 (0–108)	7 (0–171)	5.5 (0–71)	12 (0–343)	6 (0–119)	20 (0–355)	7 (0–171)	10 (0–355)	8 (0–355)
Days—25–75% interval	3–16	3–16	2–12	4–22	2–16	8–36	3–15	3–23	3–19

LEUKEMIE

Jaký je rozdíl mezi akutní a chronickou leukemií?

LEUKEMIE – ETIOLOGIE

Genetická dispozice

- M. Down, FA, ataxia telangiectasia
- germinální mutace – *ETV6*, *RUNX1*

Léky (cytostatika)

Ionizující záření (ne CLL)

Socioekonomické podmínky (ALL dětí)

Viry (EBV, HTLV I, HIV)

Benzen, toluen

LEUKEMIE – ETIOLOGIE

Poškození	Autonomní buněčná proliferace	Blok diferenciace	Porucha apoptózy	Zvýšená sebeobnova	Ztráta kontroly buněčného cyklu	Diseminace maligních buněk
Molekulární léze	Aktivační mutace FLT3, JAK2, c-kit. Inaktivace NF1.	PML-RAR α , PZLF-RAR α , AML1-ETO (RUNX1-MTG8), CBF β -MYH11, translokace MLL genu. Mutace Pu1, C/EBP α .	Mutace p53 a NPM. Nadměrná exprese Bcl-2.	Aktivace a mutace cateninu.	Dysfunkce P15 a P16.	Sekrece TNF. Vysoká exprese selektinů, kadherinů a intergrinů.

LEUKEMIE – ETIOLOGIE

Nejdůležitější somatické mutace u leukemií a myeloproliferací:

BCR-ABL

TP53

PML-RAR α

JAK2

LEUKEMIE

**Co najdeme v KO
(leukocyty, erytrocyty, trombocyty)?**

Co najdeme v kostní dřeni?

Vyšetření při podezření na hematologickou malignitu

Krevní obraz s diferenciálním počtem leukocytů

Kostní dřeň

**Imunofenotypizace periferní krve a kostní dřeně
(ALL, CLL, LGL, PLL)**

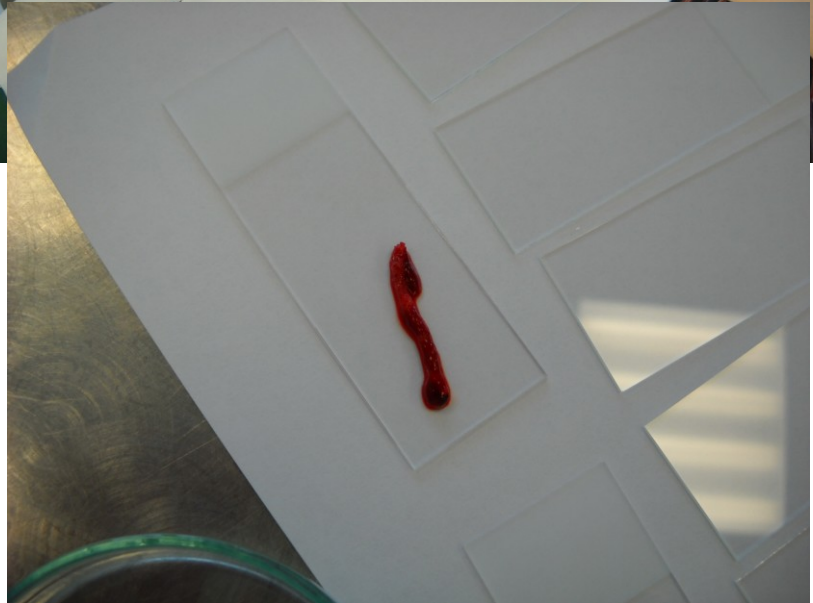
Cytogenetické vyšetření (CML, AL, MDS, CLL)

Molekulárně genetické vyšetření (CML, APL)

Cytologie a cytochemie kostní dřeně

Histologie dřeně (myeloproliferace, CLL - ?)





Vyšetření při podezření na hematologickou malignitu

Biochemické vyšetření

Koagulace – DIK, trombofilní stavy

fibrinogen, aPTT, PT, AT III, DD, EGT

Další

(fokusy infekce, RTG, sono břicha,
ECHO srdce, serologie – CMV...)

VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ Z HEMATOLOGIE

Pacient: [REDACTED]

Datum a čas odběru: [REDACTED]

Vyšetření	Hodn. Výsl.	Jedn.	Meze/koment.
Leukocyty	<.>	8.75 x10 ⁹ /l	(4 - 10)
Erytrocyty	<.>	3.80 x10 ¹² /l	(3.8 - 5.4)
Hemoglobin	<L>	115.0 g/l	(120 - 160)
Hematokrit	<L>	0.320 l/l	(0.35 - 0.46)
Střední objem ERY	<L>	83.6 fL	(84 - 96)
Trombocyty	<.>	163.0 x10 ⁹ /l	(150 - 350)
Stř. množství HGB v	<.>	30.2 pg	(28 - 34)
Prům. koncentrace HG	<.>	362.0 g/l	(320 - 370)
Šíře distribuce ERY	<.>	13.5 %	(10 - 15.2)
Střední objem trombo	<L>	7.05 fl	(7.8 - 11)
Trombocytový hematok	<L>	1.15 ml/l	(1.21 - 3.5)
Šíře distribuce trom	<.>	17.00 %	(15.5 - 17.1)
Neutrofily %	<L>	19.80 %	(50 - 70)
Lymfocyty %	<.>	22.40 %	(20 - 40)
Monocyty %	<H>	57.00 %	(2 - 12)
Eosinofily %	<.>	0.28 %	(0 - 5)
Basofily %	<.>	0.60 %	(0 - 1)
Neutrofily (absolutn	<L>	1.73 x10 ⁹ /l	(2 - 7)
Lymfocyty (absolutní	<.>	1.96 x10 ⁹ /l	(0.8 - 4)
Monocyty (absolutní	<H>	4.99 x10 ⁹ /l	(0.08 - 1.2)
Eosinofily (absolutn	<.>	0.02 x10 ⁹ /l	(0 - 0.5)
Basofily (absolutní	<.>	0.05 x10 ⁹ /l	(0.01 - 0.1)
Neutrofily mikroskop	<L>	20.0 %	(50 - 70)
Tyče mikroskopicky	<.>	0.0 %	(0 - 4)
Lymfocyty mikroskopi	<.>	23.0 %	(20 - 40)
Monocyty mikroskopic	<.>	2.0 %	(2 - 12)
Eosinofily mikroskop	<.>	0.0 %	(0 - 5)
Basofily mikroskopic	<.>	0.0 %	(0 - 1)
Metamyelocyty mikros	<H>	1.0 %	(0 - 0)
Myelocyty mikroskopi	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Promyelocyty mikrosk	<.>	0.0 %	(0 - 0)
BLASTY mikroskopicky	<H>	54.0 %	(0 - 0)
Prolymfocyty mikrosk	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Plazmatické buňky	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Nedif.buňky	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Nedif.blasty	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Normoblasty mikrosko	< >	5.0 /100 bb	
Hodnocení morfologie	< >		
Hodnocení morfologie	< >		hypersegmentace neutrofilů,
Morfologie ERY	< >		:
Morfologie PLT	< >		mírná anizo PLT,
KOMENTAR	< >		Změna oproti předešlému.
Neznamé vyšetření	< >		NRBC/100WBC :0.00

Diferenciální diagnostika

LEUKOPENIE

akutní leukemie (ALL, APL, sekundární AL)

myelofibróza

MDS (RA, RC, RCMD, RARS, RAEB)

vlasatobuněčná leukemie

LEUKOCYTÓZY

CML, CLL

ET, PV

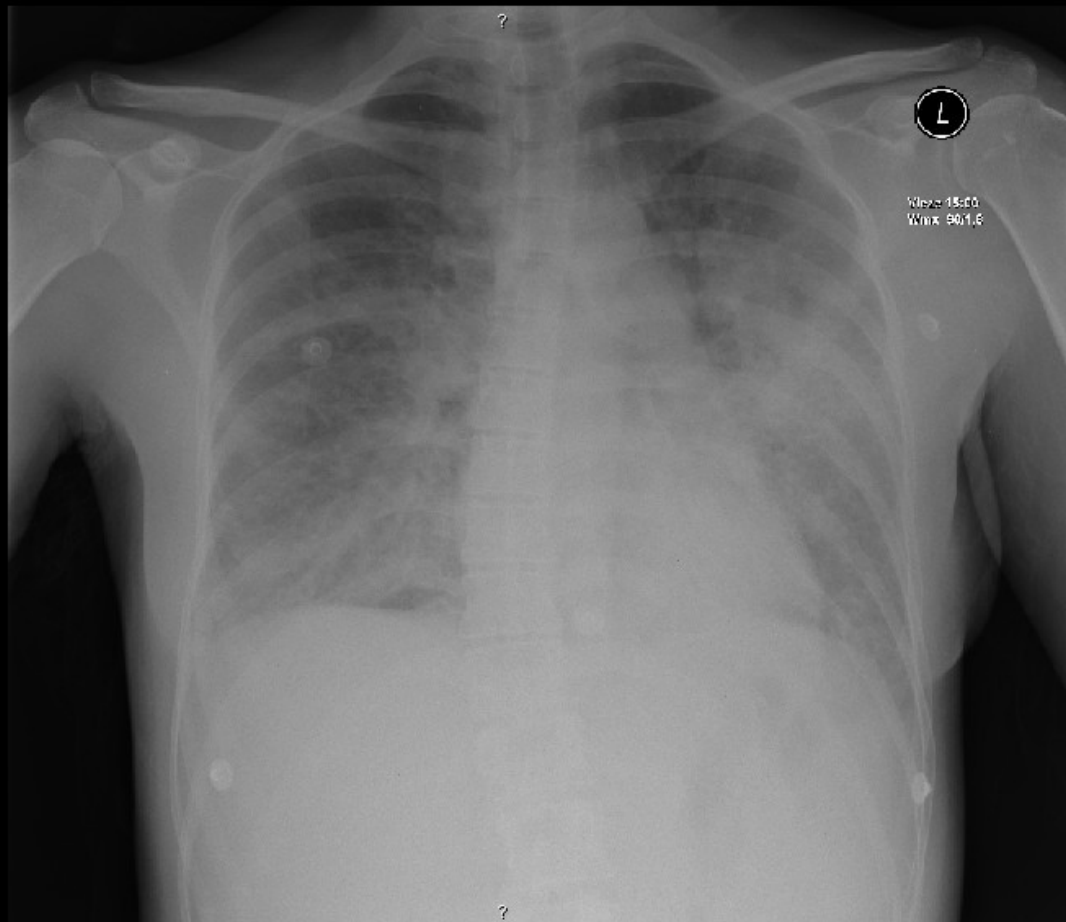
variantní vlasatobuněčná leukemie,

akutní leukemie (horší prognóza)

Hyperleukocytární syndrom – u AML nad $100 \times 10^9/l$,
u CML nad $300 \times 10^9/l$, , u CLL nad $700 \times 10^9/l$.

Hyperleukocytární syndrom – u AML nad $100 \times 10^9/l$,
u CML nad $300 \times 10^9/l$, , u CLL nad $700 \times 10^9/l$.





Diferenciální diagnostika

SPLENOMEGALIE

Myelofibróza, HCL
CLL, CML

UZLINOVÝ SYNDROM

CLL, ALL
(CML, AML)

Diferenciální diagnostika

TROMBOCYTÉMIE

myelofibróza, ET, PV, CML
MDS (5q-), MDS/MPS

TROMBOCYTOPENIE

ALL, AML, HCL, MDS
myelofibróza
CLL (autoimunita)
CML (akcelerace, blastický zvrát)

Klasifikace leukemií a dalších hematologických malignit

FAB (1982)

Dělení podle morfologie.

WHO (1999 - 2016)

Dělení podle morfologie, cytogenetiky, imunofenotypizace, molekulární genetiky.

Akutní myeloidní leukemie (AML)

samostatní kapitola WHO klasifikace

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

prekurzorové B a T neoplázie

Chronická myeloidní leukemie (CML)

chronické myeloproliferativní stavy

Chronická lymfatická leukemie (CLL)

zralé B buněčné neoplázie

- **Další vzácnější typy:**
 - **chronická myelomonocytární leukemie**
 - **prolymfocytární leukemie**
 - **vlasatobuněčná leukemie**

CLL

Leukemie bílého etnika, jediná leukemie, u níž nebyla zjištěna přímá souvislost s radiokativním zářením i jinými zevními vlivy.

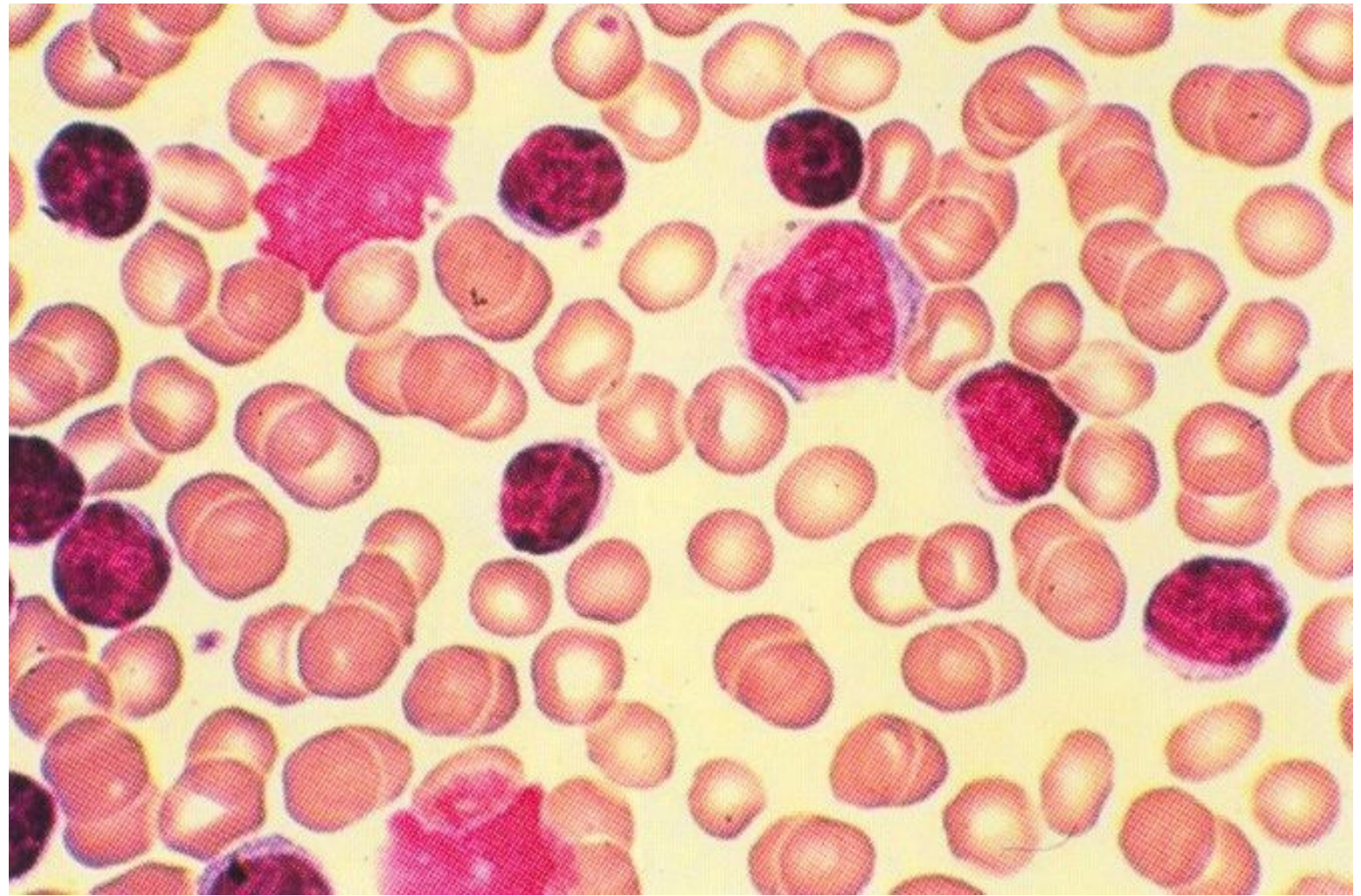
Nejčastější leukémie u nás.

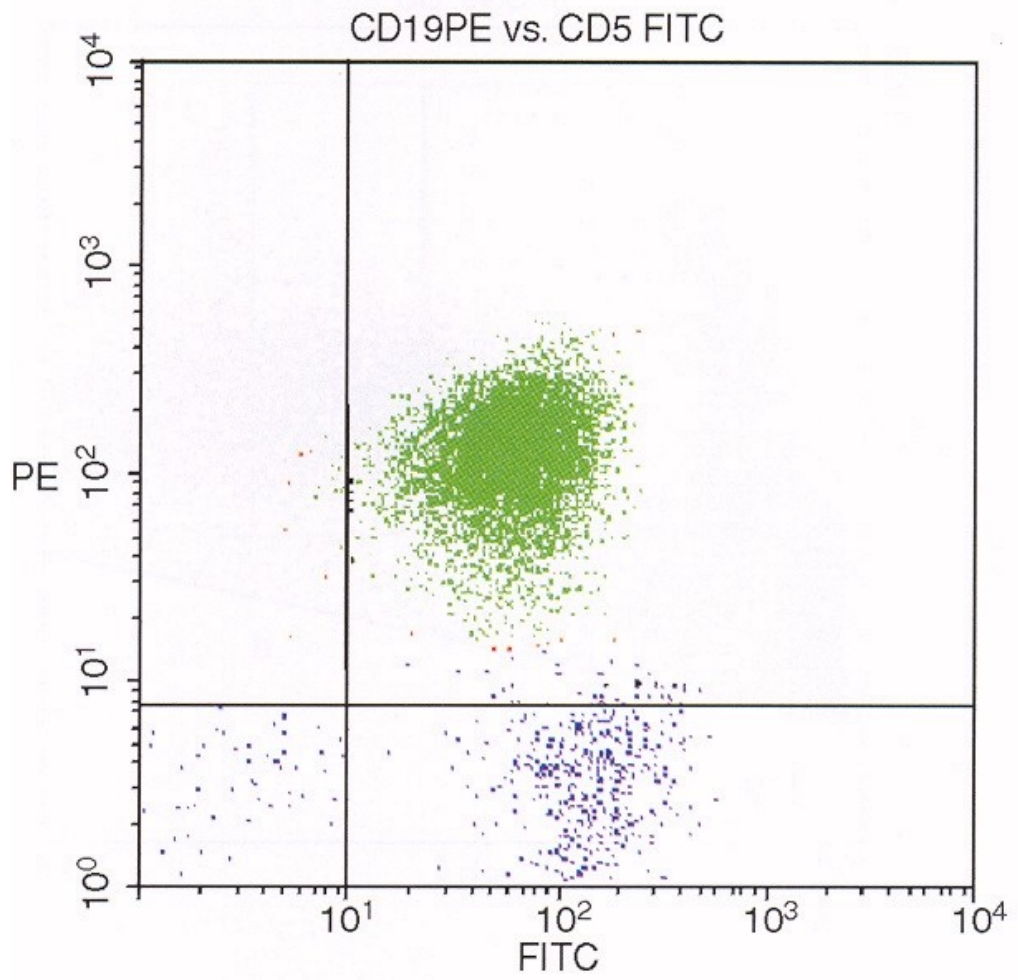
**Leukocytóza (výrazná lymfocytóza),
lymfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie,
anémie, trombocytopenie, často autoimunitní.**

Prognóza – různá,

např. mutovaný IgVH a del 13q14 - velmi dobrá.

Medián přežití nemocných s CLL je 8 – 10 let.





Clinical stage (Rai)	Risk	Median survival
0 (lymphocytosis)	Low	>150 months
I (lymphocytosis + lymphadenopathy)	Intermediate	101
II (lymphocytosis + splenomegaly)	Intermediate	71
III (lymphocytosis + anemia Hb < 110 g/l)	High	19
IV (lymphocytosis + thrombocytopenia < 100x10 ⁹ /L)	High	19
Clinical stage (Binet)		
A (involvement <3 regions)	Low	Not reached
B (involvement ≥ 3 regions)	Intermediate	84
C (anemia and thrombocytopenia)	High	24

+/- B symptom

CLL

Léčba

První linie:

FCR, BR, R-chlorambicil

Další linie:

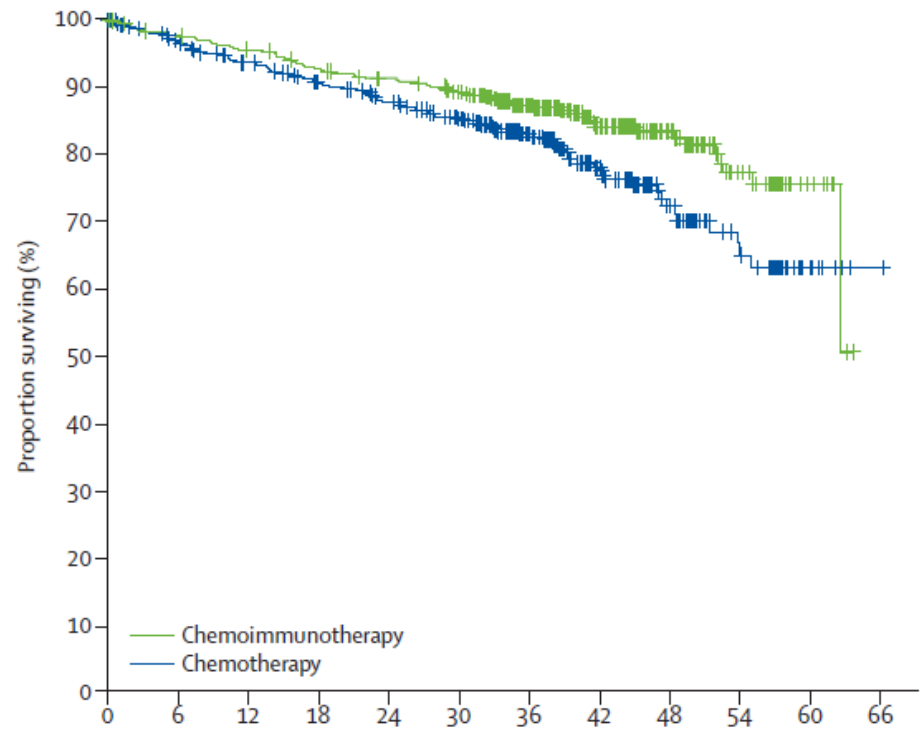
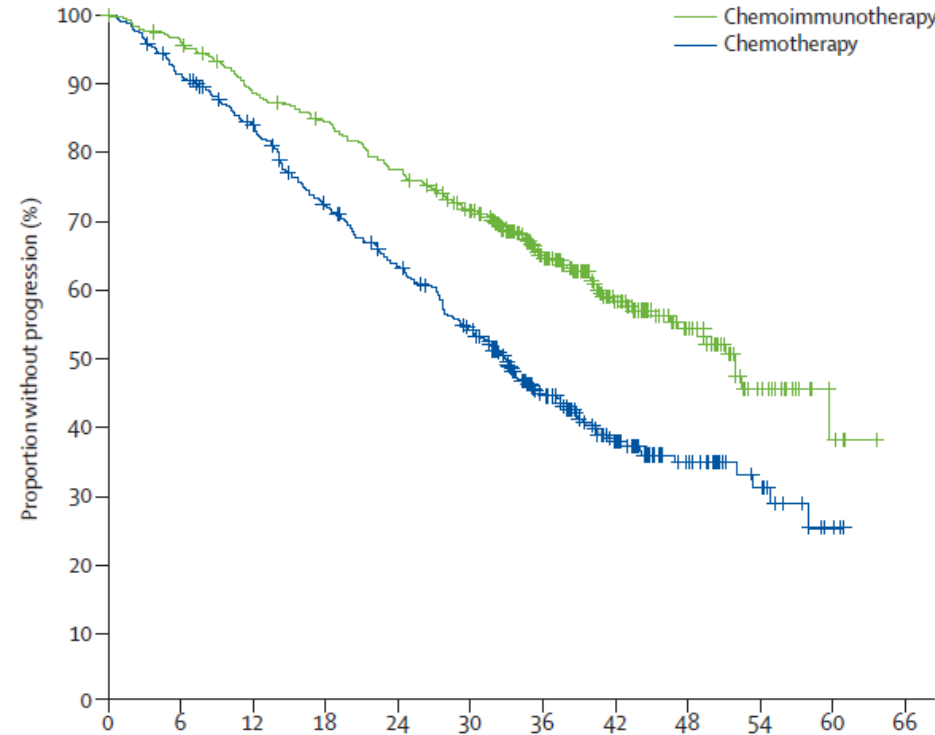
FCR, BR, R-kortikoidy

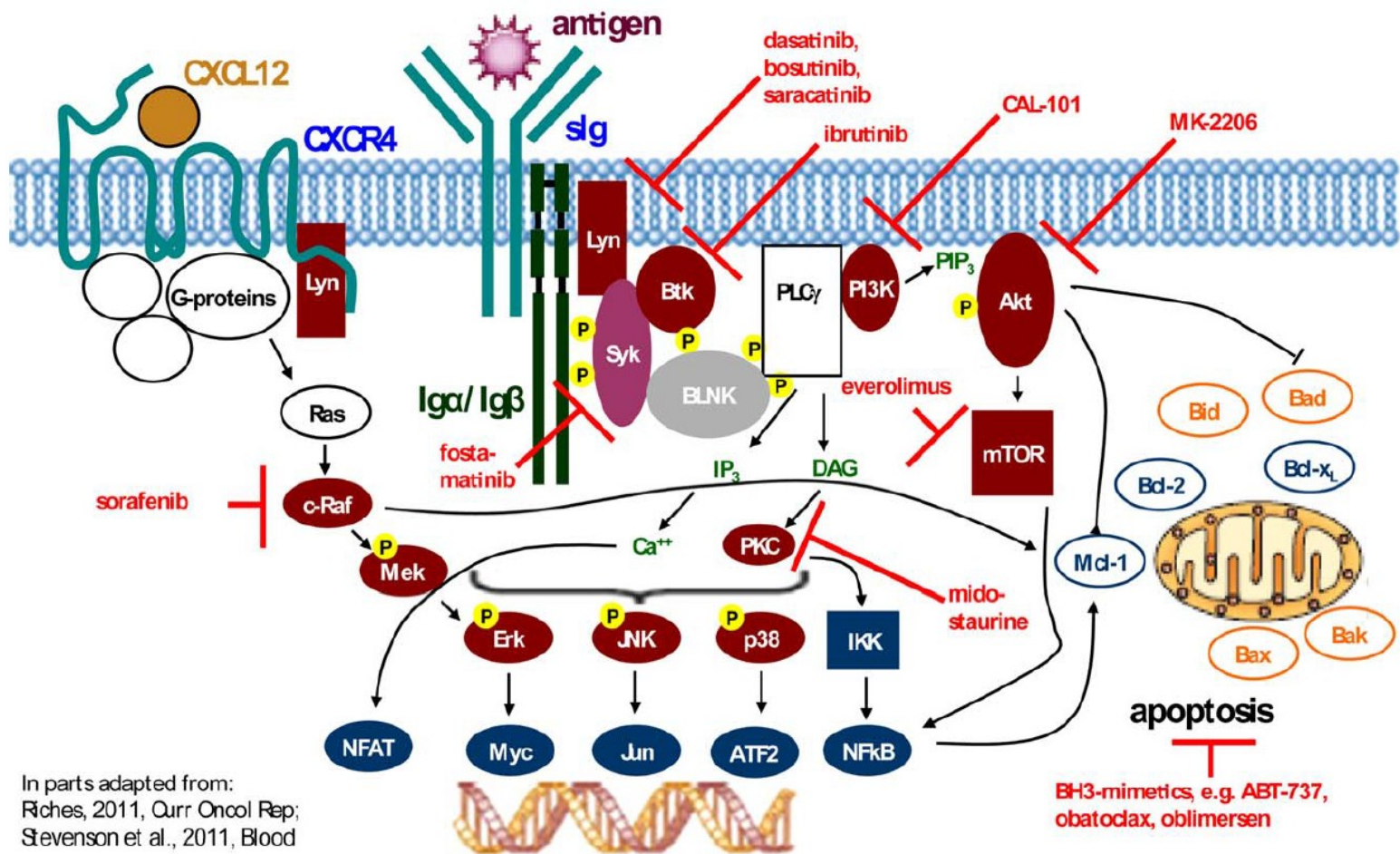
ibrutinib

idelalisib

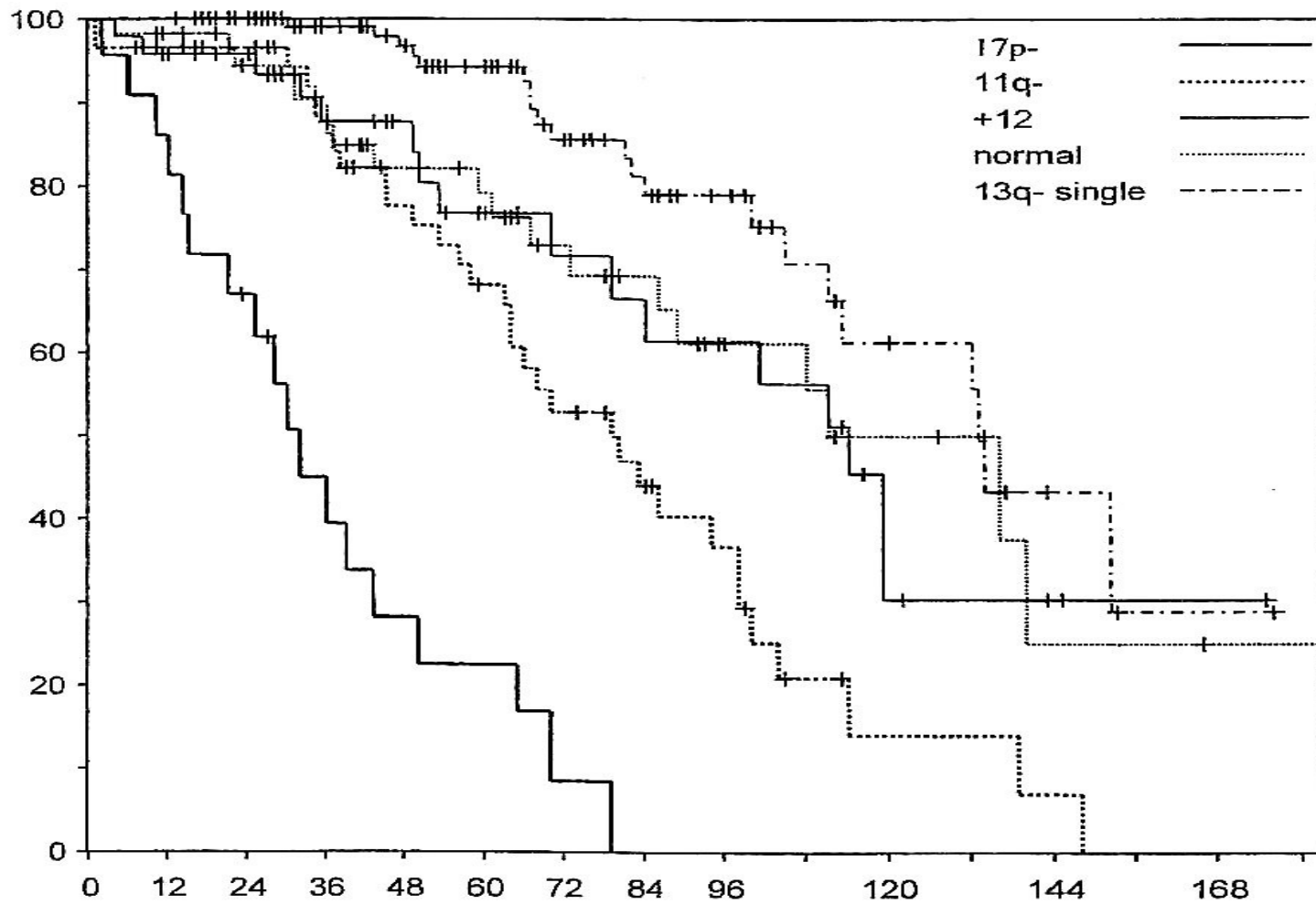
venetoklax

CLL – léčba režimy FC a FCR



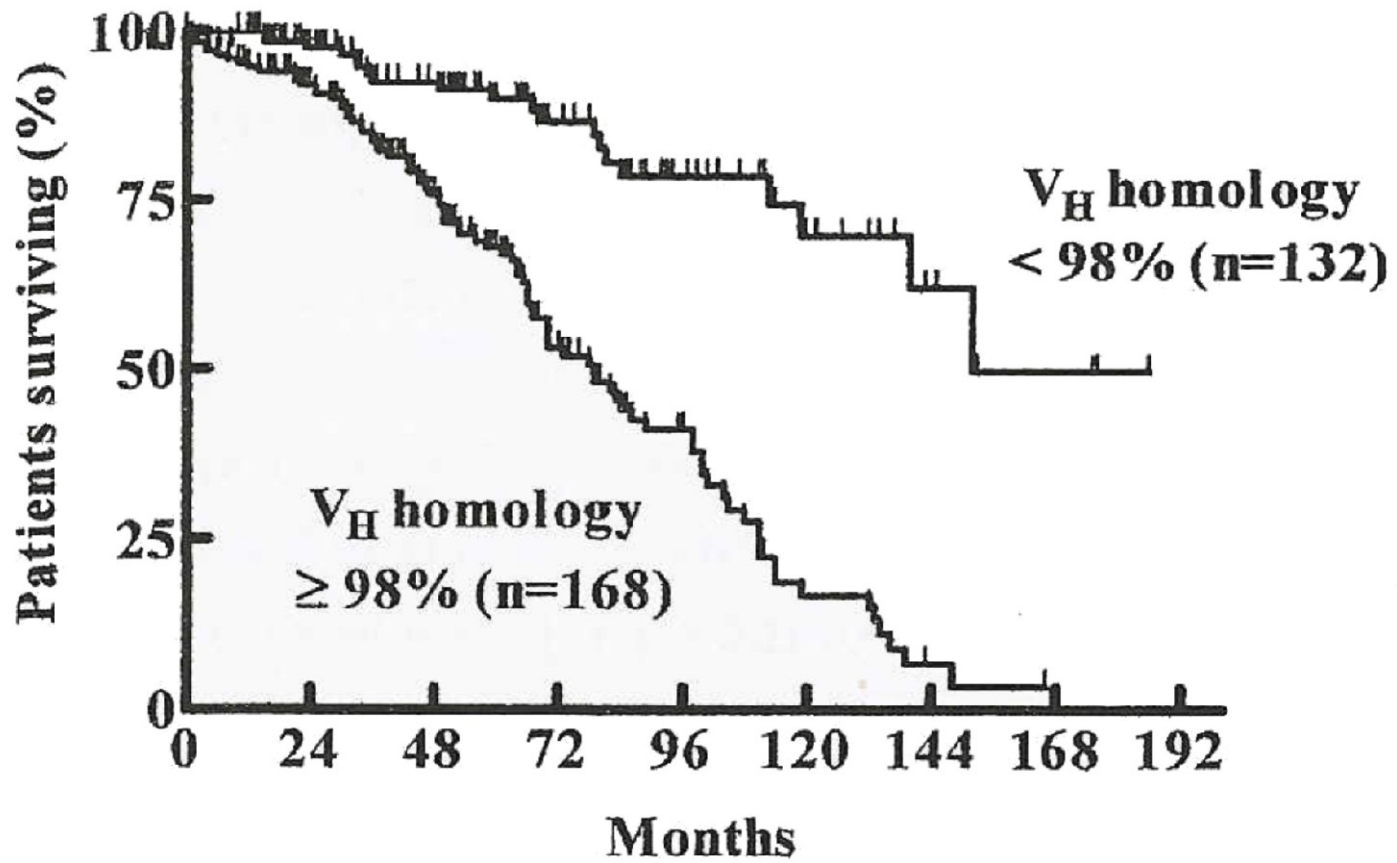


In parts adapted from:
 Riches, 2011, Curr Oncol Rep;
 Stevenson et al., 2011, Blood



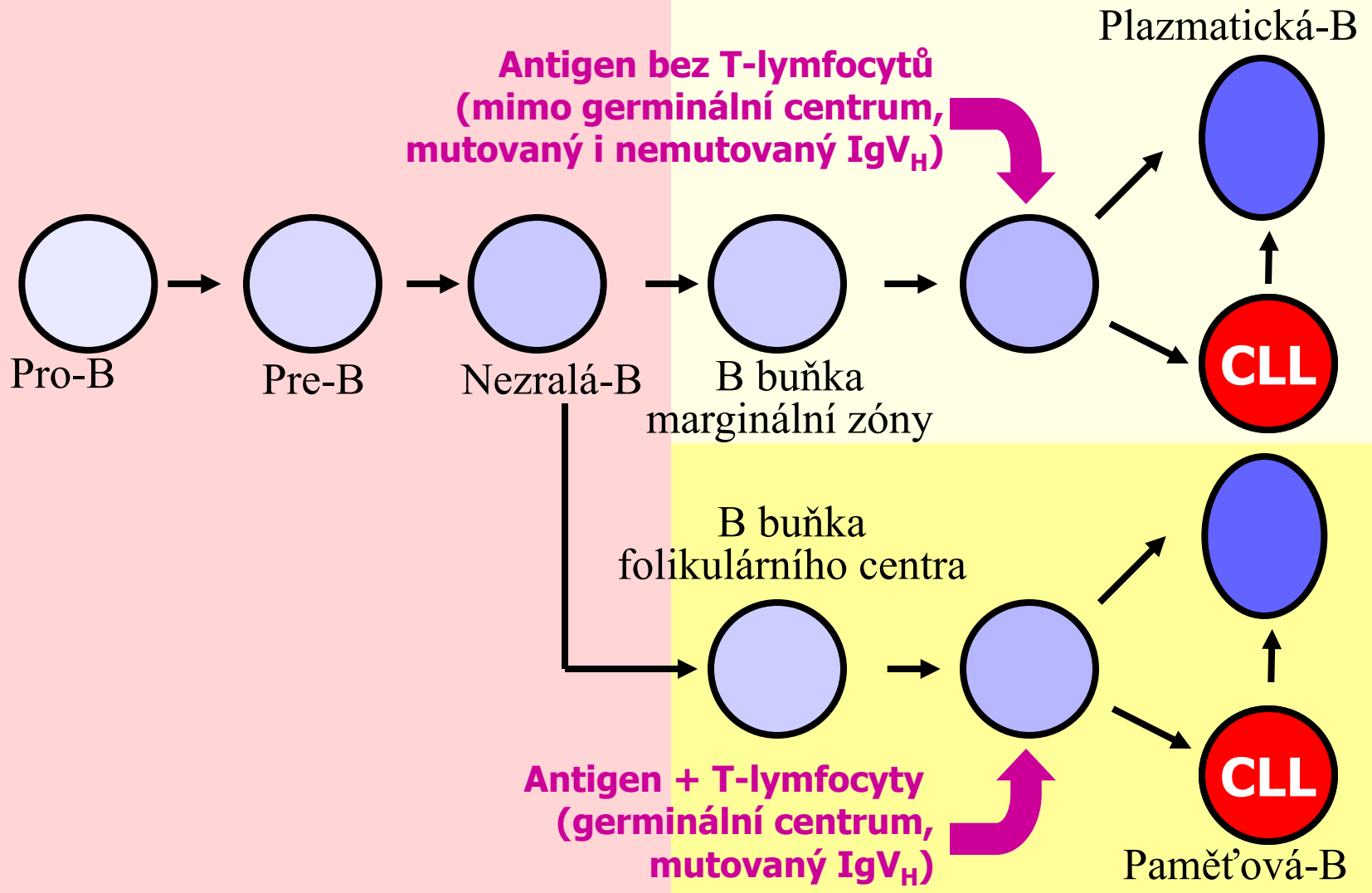
Overall survival (months)

A



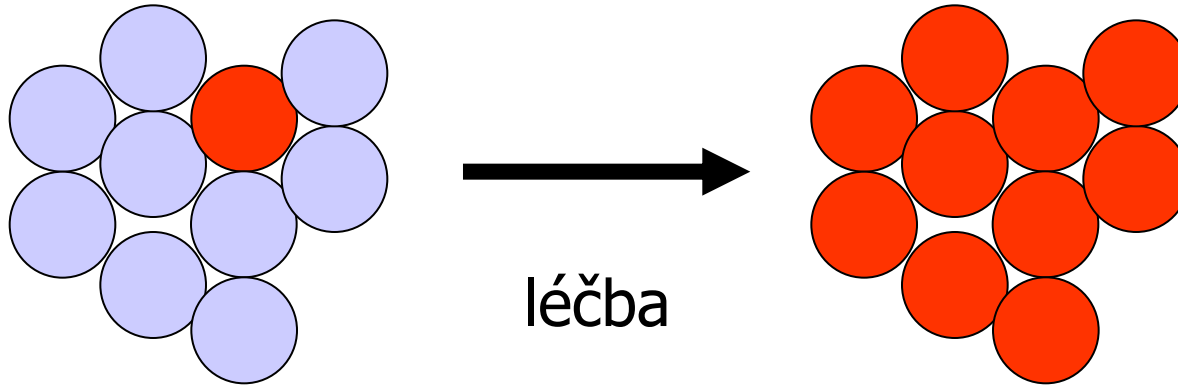
Kostní dřeň

Sekundární lymfatické orgány



Zrání B lymfocytů

Prognóza pacientů s CLL – *TP53* a další



Malé množství
mutovaných
buněk nebylo
dříve zjistitelné

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Podezření na myeloproliferaci plynoucí z

- 1) leukocytózy,
- 2) hepatosplenomegalie,
- 3) celkové slabosti a nykčnosti

U přesňující vyšetření: diferenciální rozpočet leukocytů (neutrofilie, přítomnost vývojových stadií neutrofilů, myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, bazofilie, přítomnost blastů jen ve stadiu akcelerace nebo v blastickém vzratu)

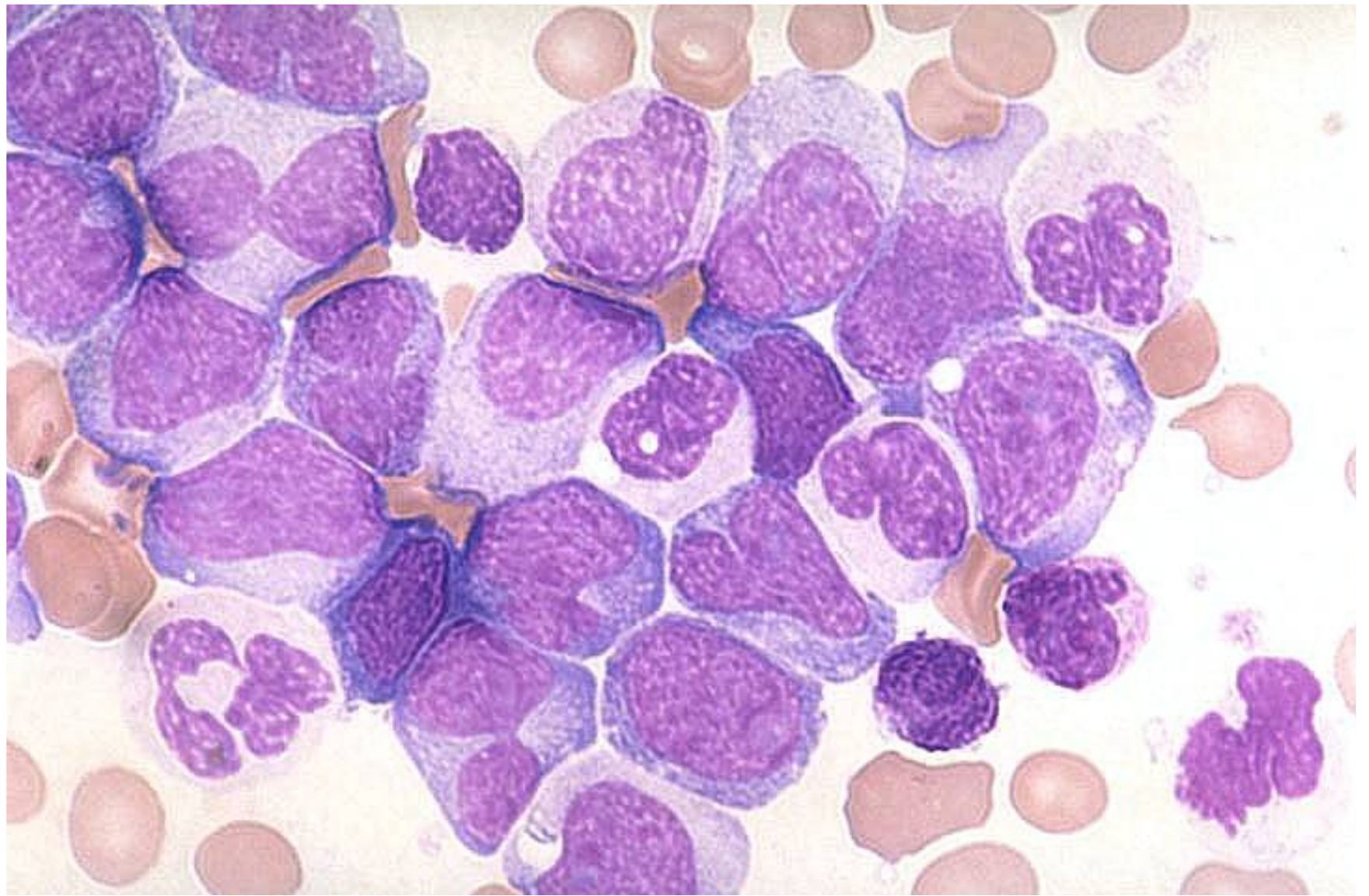
Potvrzení diagnózy CML:

- 1) vyšetření koštní dřně,
- 2) cytogenetický průkaz Ph1 chromozomu nebo PCR průkaz translokace BCR/ABL,
- 3) případně další vyšetření

CML

Stádia

Chronická fáze, akcelerace, blastický zvrát

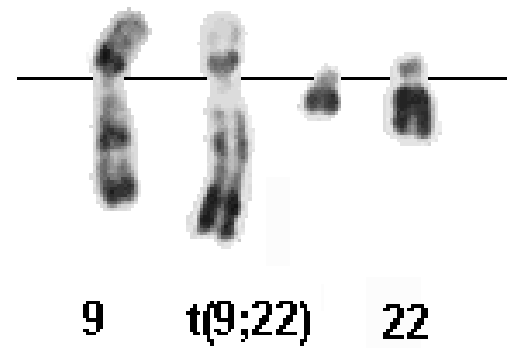
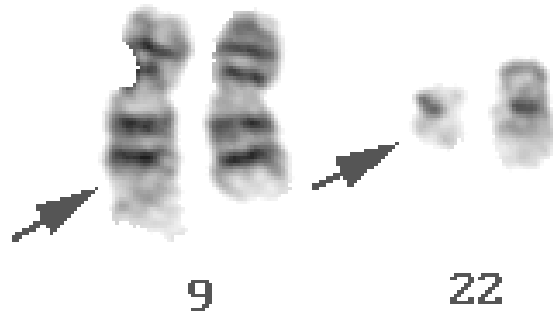
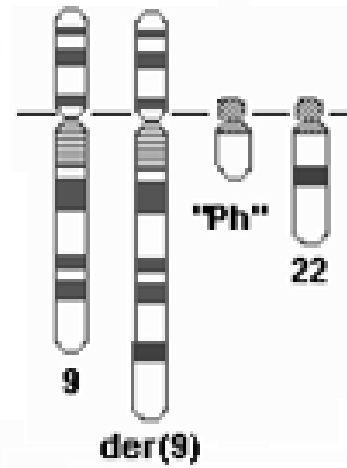
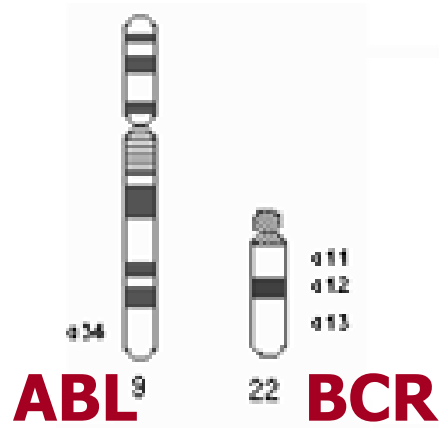


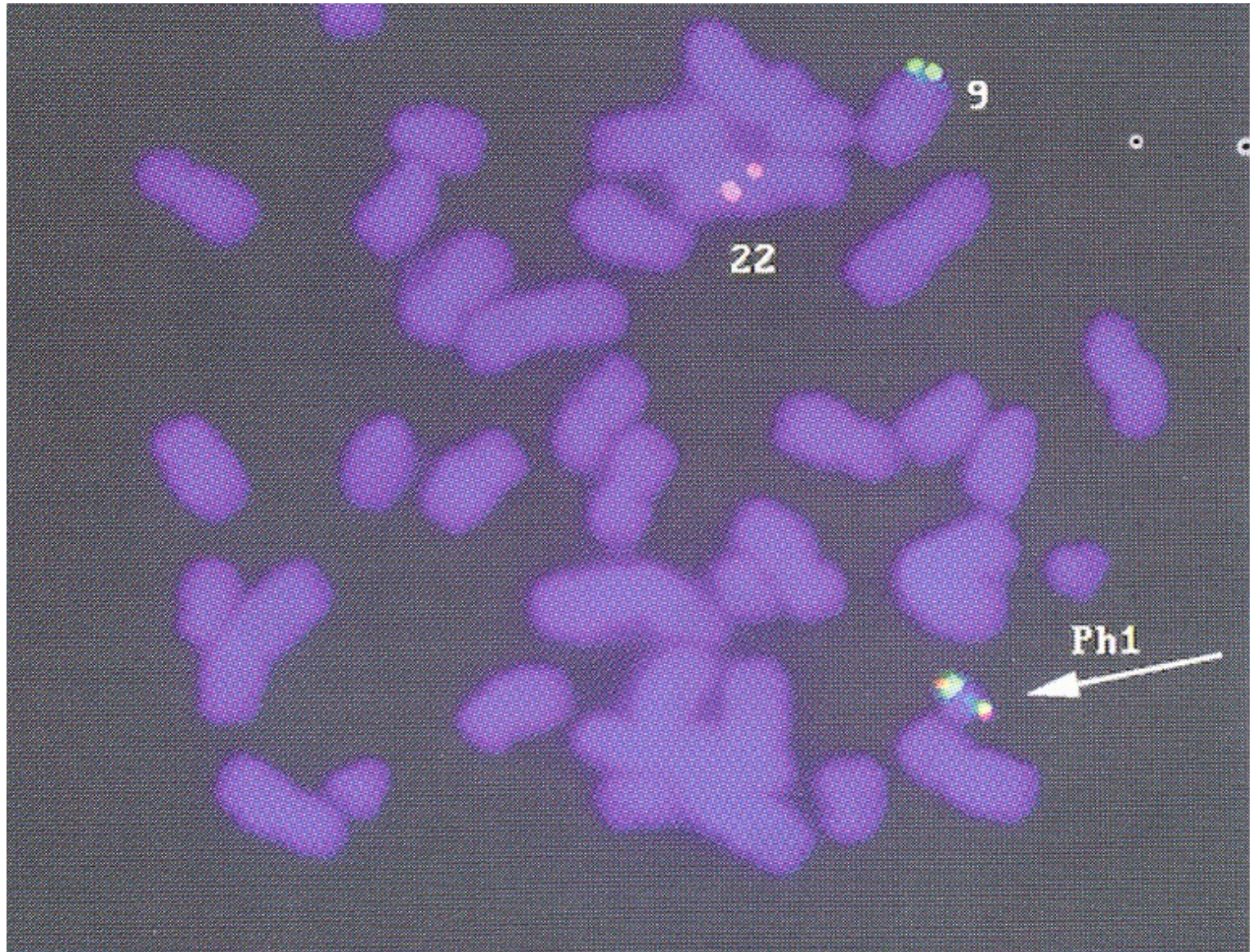
BCR-ABL, t(9;22)(q34;q11), Ph chromozóm

- nekontrolovaná fosforylace řady proteinů různých signálních drah, například produkty onkogenů MYC a RAS – aktivace proliferace, porucha apoptózy a porucha kontaktní inhibice růstu

CML – dif. dg. od dalších myeloproliferací

ALL – zde ale většinou jiný typ fúze genů





Monitorování minimální zbytkové nemoci

Relaps

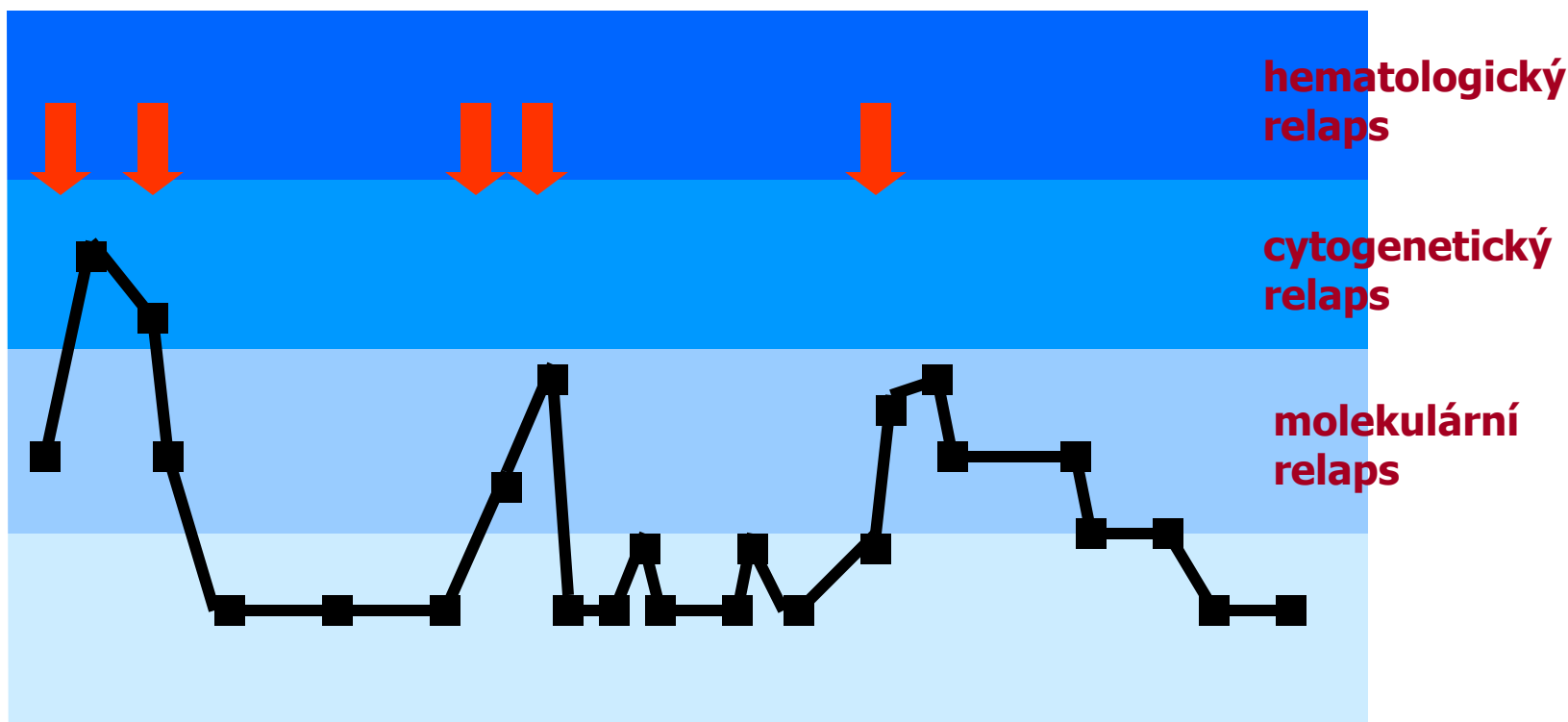
- Hematologický
- Cytogenetický
- Molekulární

Citlivost

- Cytologie 1 - 10 %
- Cytogenetika (FISH) 0,1 %
- RQ PCR 0,0001 %

Monitorování minimální zbytkové nemoci

Důležitost průběžného monitorování



II. Zwei Fälle von Leucaemie.

Mitgetheilt

von
Dr. **Lissauer** in Bendorf.

Der in Nr. 31. dieser Wochenschrift von Dr. Valentiner mitgetheilte Fall von Leucaemie, bei welcher zur Coupirung des Fiebers Liq. arsenic. Fowler. angewandt wurde, brachte mir zwei Fälle derselben Krankheit in Erinnerung, die ich kurz nach einander im Landkrankenause in Cassel zu beobachten Gelegenheit hatte, von welchen bei einem Liq. arsen. Fowler. eine Zeit lang versuchsweise von gutem Erfolge war. Ich theile beide Fälle hier kurz mit, theils als einen kleinen Beitrag zur Kenntniss dieser im Ganzen immer noch selten diagnosticirten Krankheit, theils, um zur weiteren Anwendung obigen Mittels anzuregen.

N. N., 32 Jahre alt, weiblichen Geschlechts, wurde im October v. J. aufgenommen. Sie gab an, früher stets gesund, mit 17 Jahren regelmässig menstruiert gewesen zu sein, und vor ungefähr einem Jahre ein uneheliches Kind geboren zu haben, das bald nach der Geburt gestorben sei. Von ihrem Liebhaber, der ihr die Ehe versprochen, hintergangen, habe sie sich sehr ge- grämt und viel Sorgen gemacht. Zugleich will sie seit dieser

¹⁾ Malgaigne l. c. p. 1004. *Revue médic. chirurg.*, 1849, T. V., p. 246.

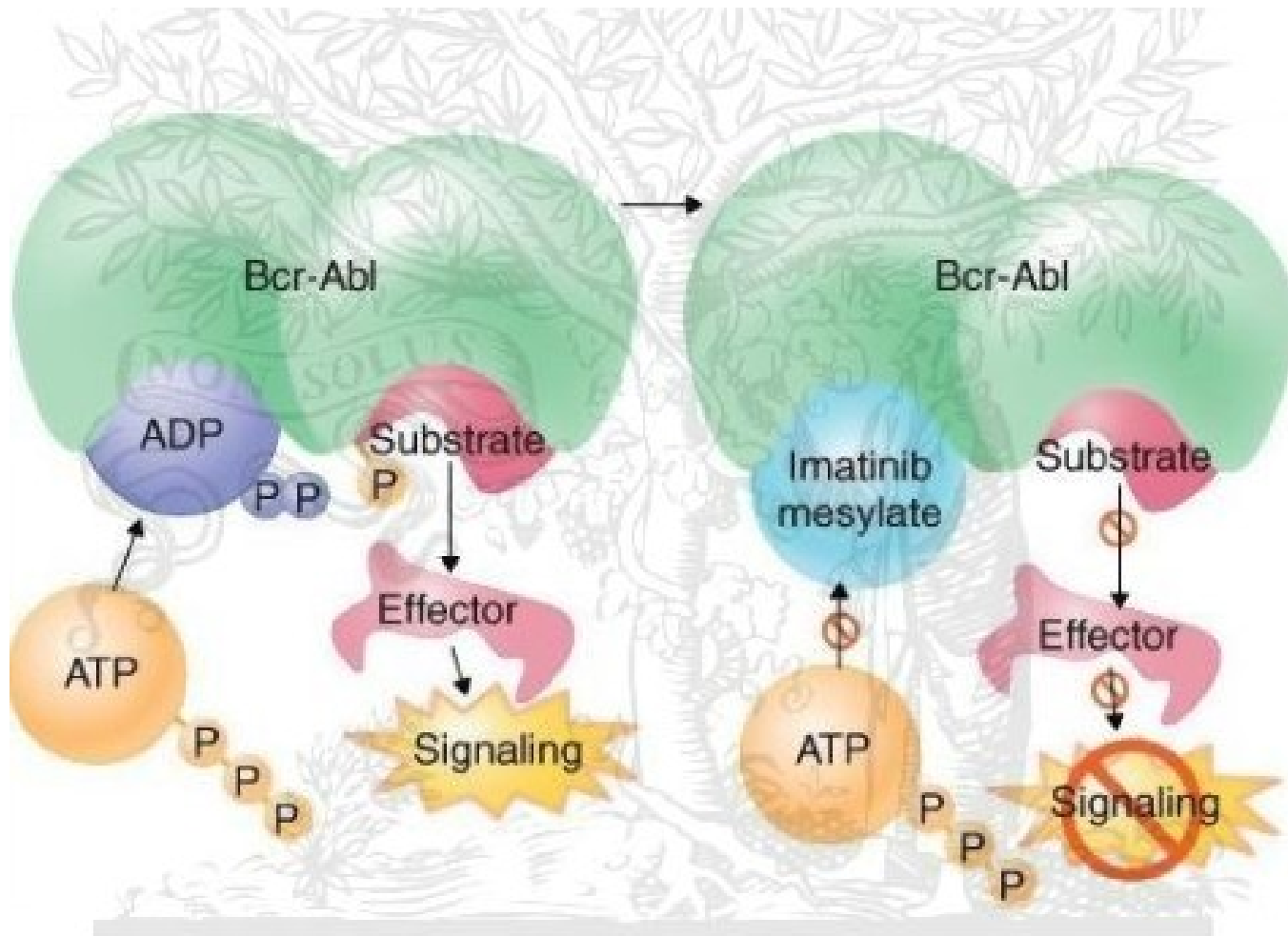
Arsenik – oxid arseničitý

Lissauer: Zwei Fälle von Leucaemie.

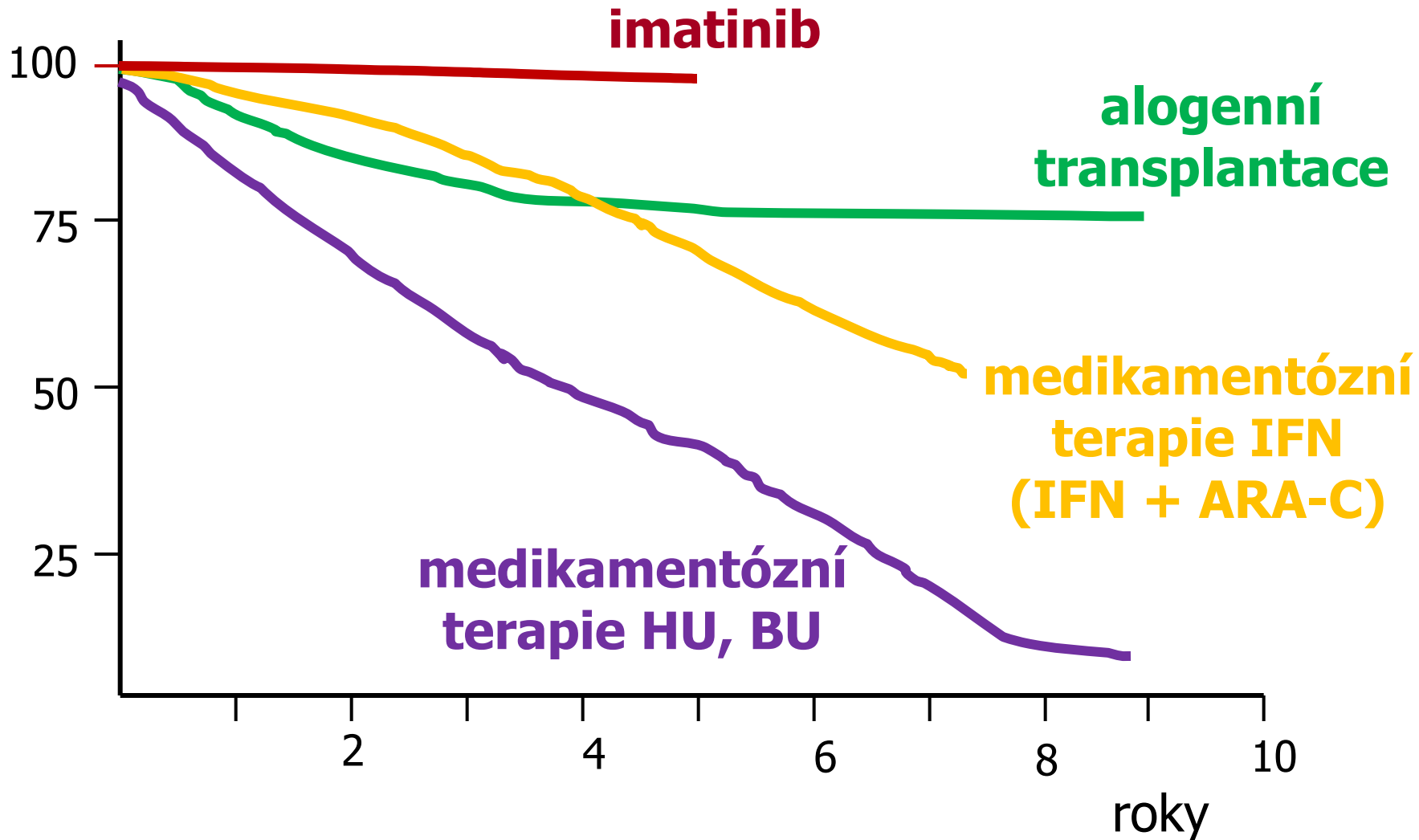
Berlin. Klin. Wochenschrift, 2, 1865, s. 403 - 404

CP-CML	Léčebná strategie
<u>1. linie:</u>	<ul style="list-style-type: none"> •Imatinib 400 mg
<u>2. linie:</u>	
IM-intolerance	<ul style="list-style-type: none"> •DASATINIB nebo NILOTINIB
IM-selhání	<ul style="list-style-type: none"> •DASATINIB nebo NILOTINIB •aloTKB (progrese do AP/BC, T315I)
IM-suboptimální odpověď	<ul style="list-style-type: none"> •IM stejná dávka •IM navýšení dávky •DASATINIB nebo NILOTINIB

Působení imatinib mesylate



Prognóza pacientů s CML

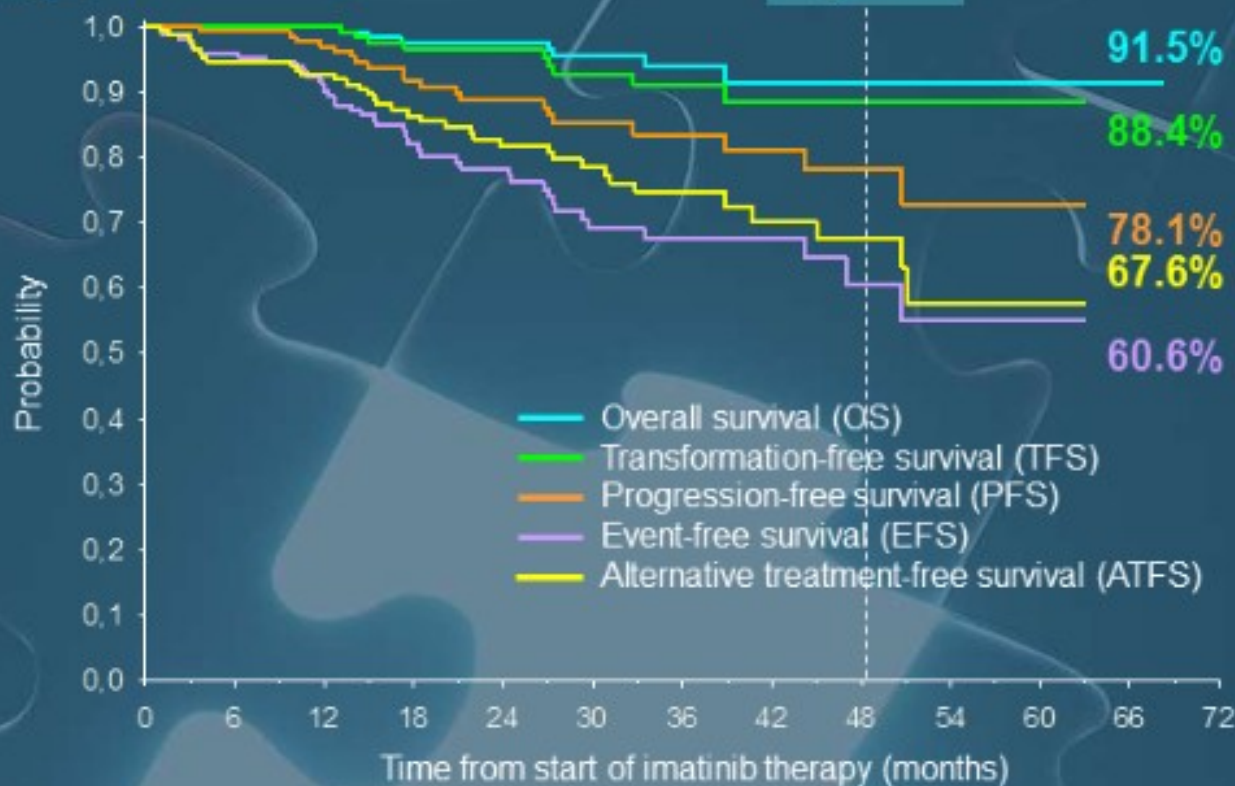


Long-term outcomes of IM

Comprehensive set of time-to-event analyses

N = 152

4 y. est.



AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

Většinou velmi rychlý průběh (dny až týdny) i když jsou známy i případy bez progresse měsíce až roky.

Léčba

- razantní chemoterapie a transplantace kostní dřeně (do 65 let) – naděje na vyléčení**
- redukováná chemoterapie (nad 65 let) – malá naděje na vyléčení**
- paliativní a symptomatická léčba (nad 75-80 let), chemoterapie zhoršuje kvalitu života**

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

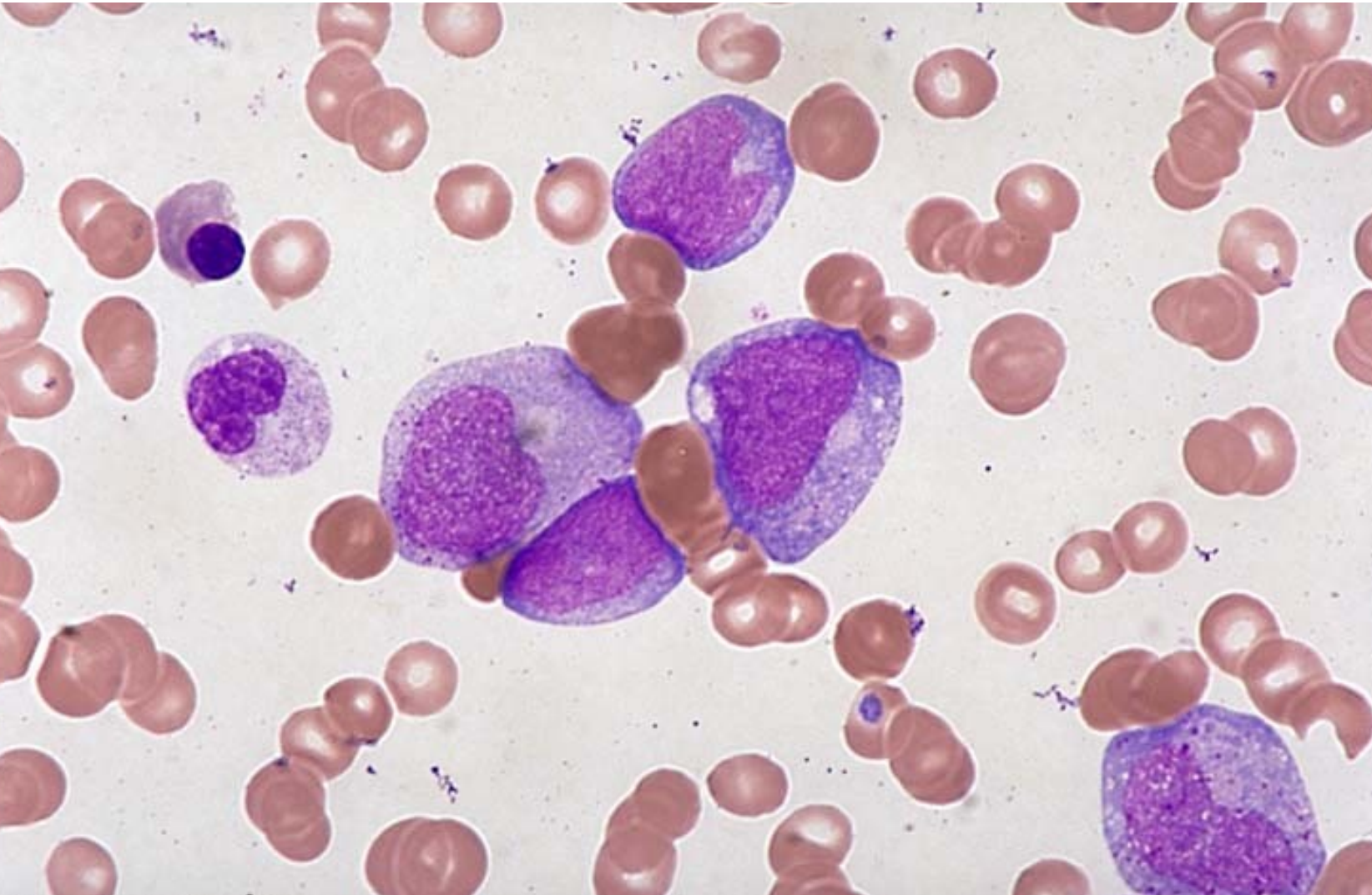
Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

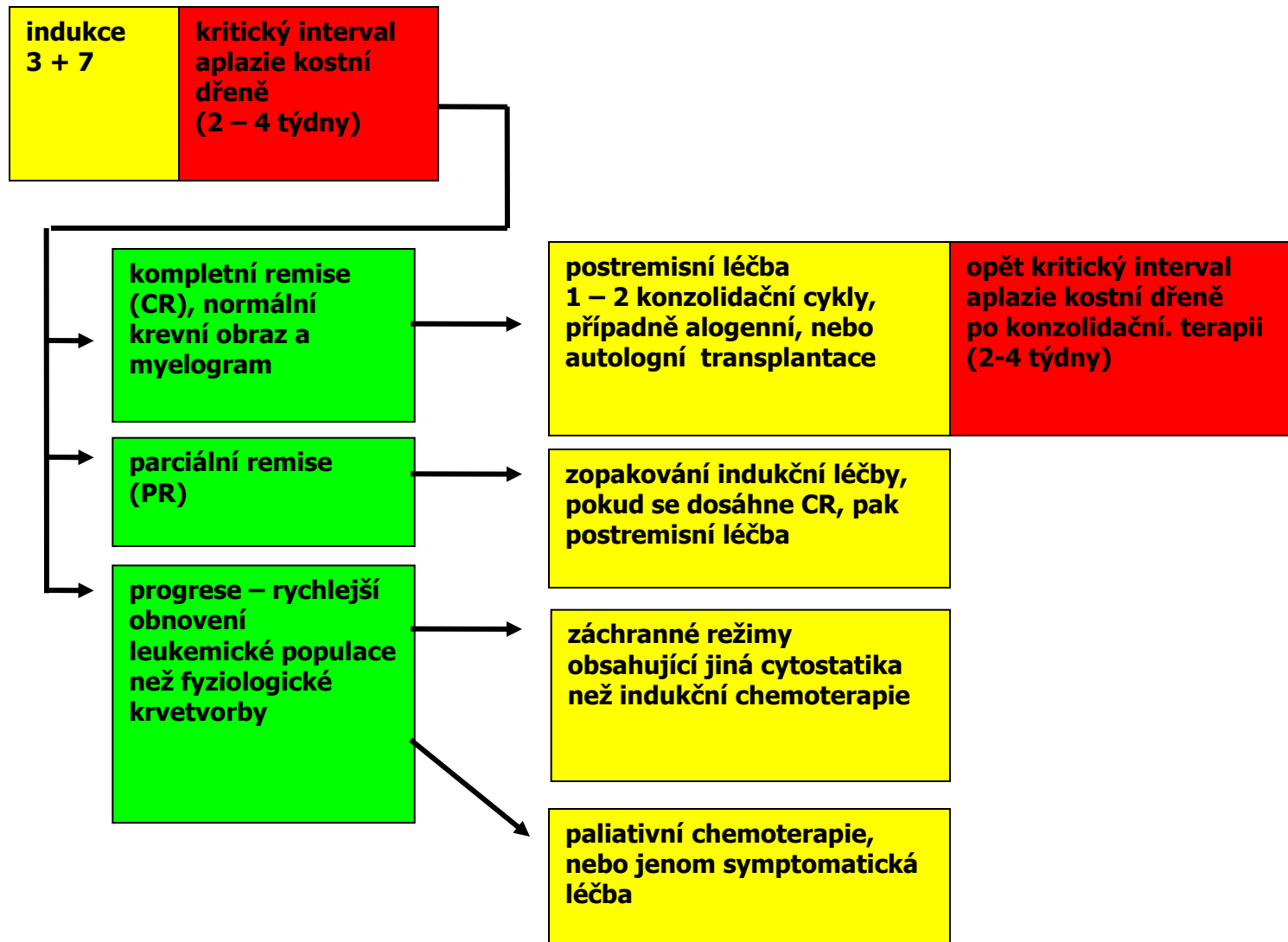
Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome



Algoritmus terapie AML



APL, AML M3

Dříve špatná prognóza, nyní výborná.

DIK, krvácení.

ATRA + IDA nebo ATO

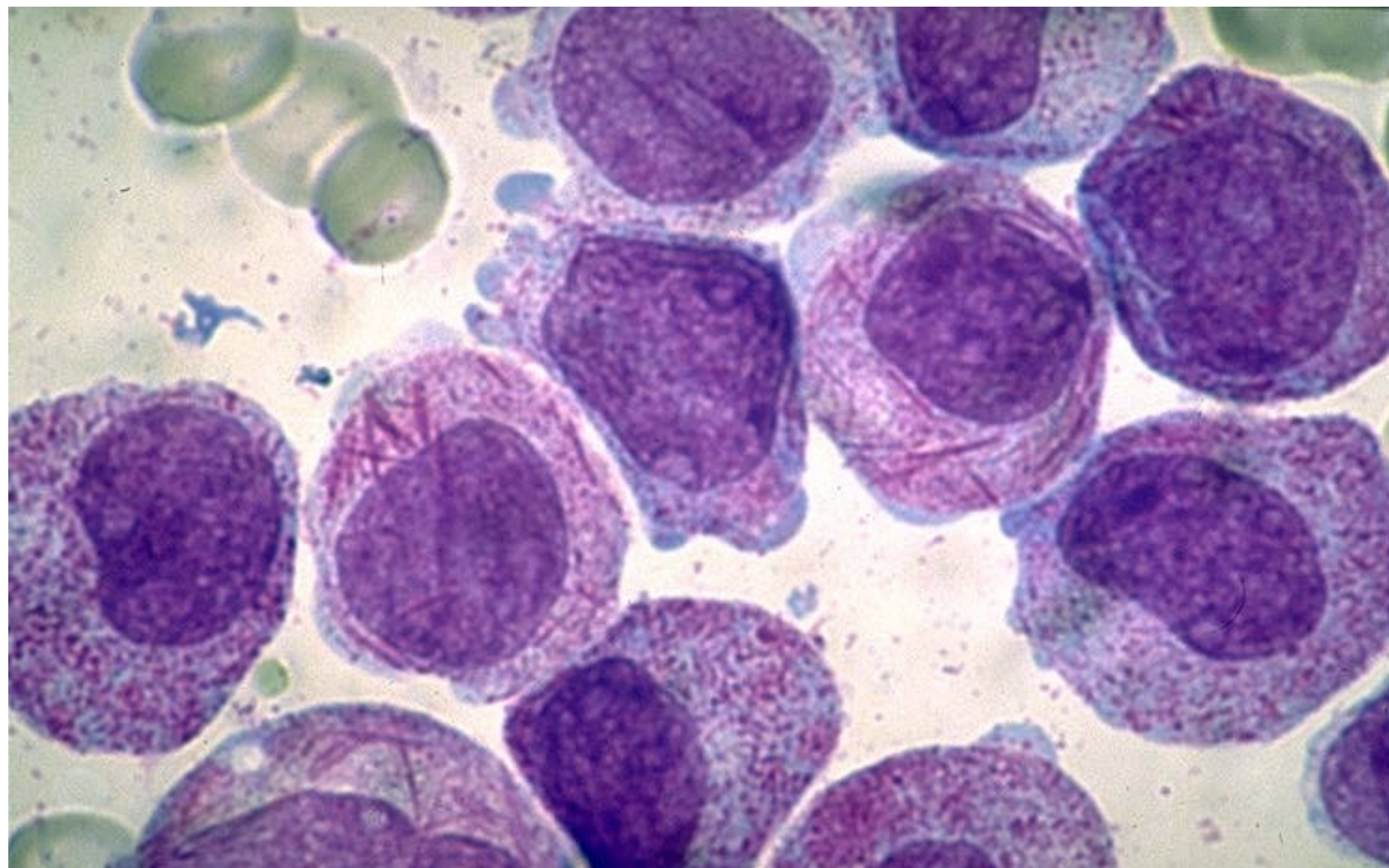
t(15,17) – PML/RAR α

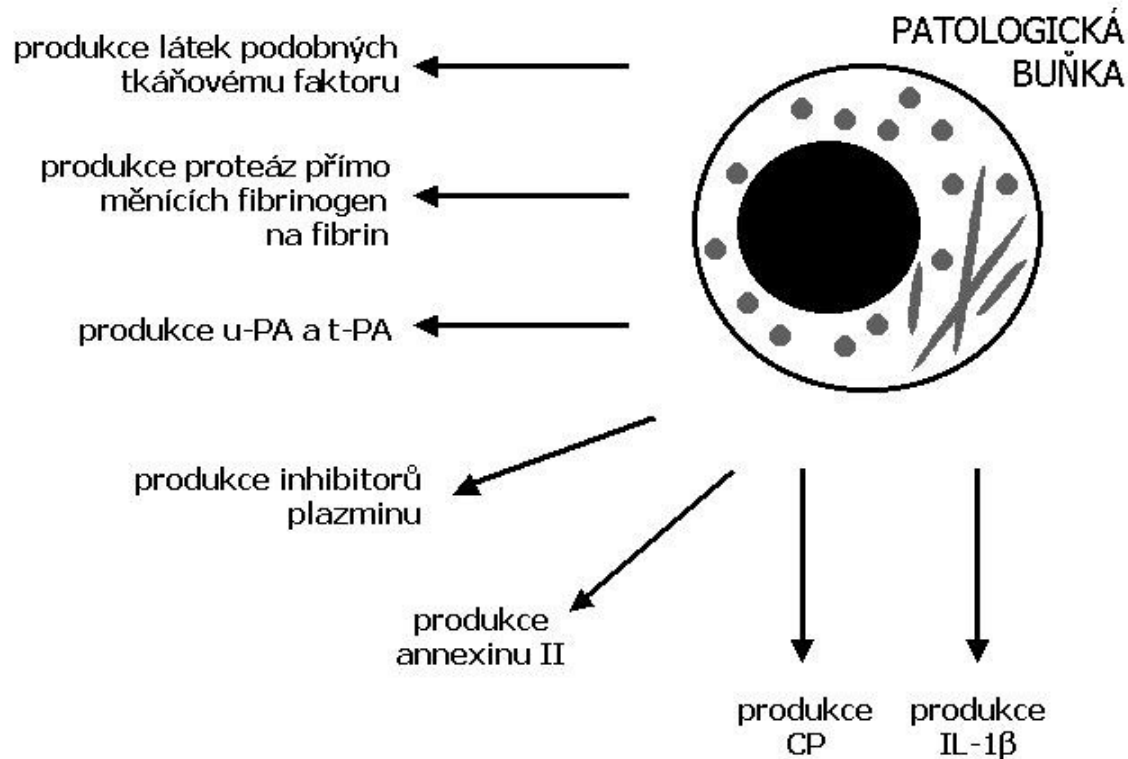
t(11,17)

t(5,17)

Netransplantuje se.

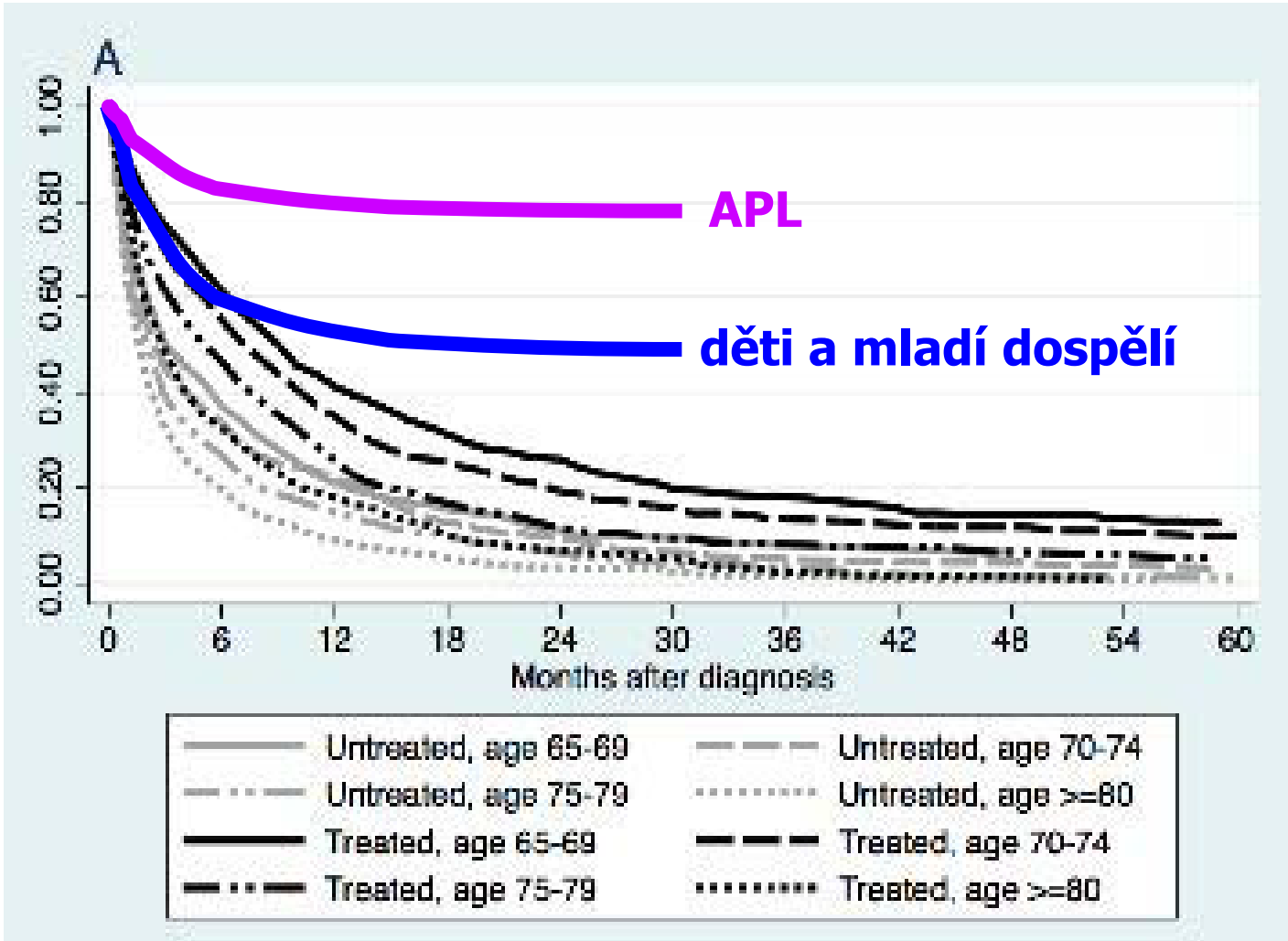


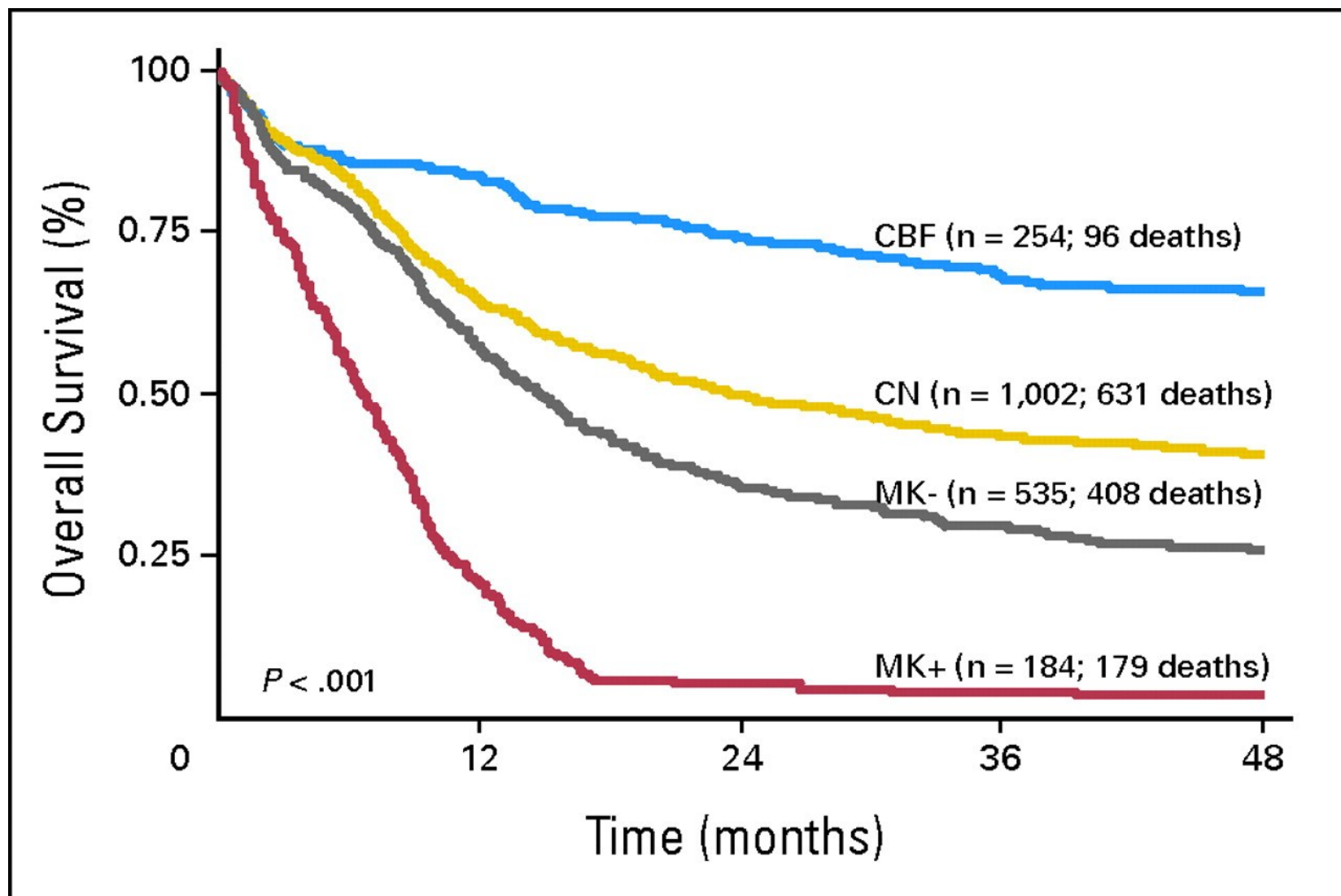


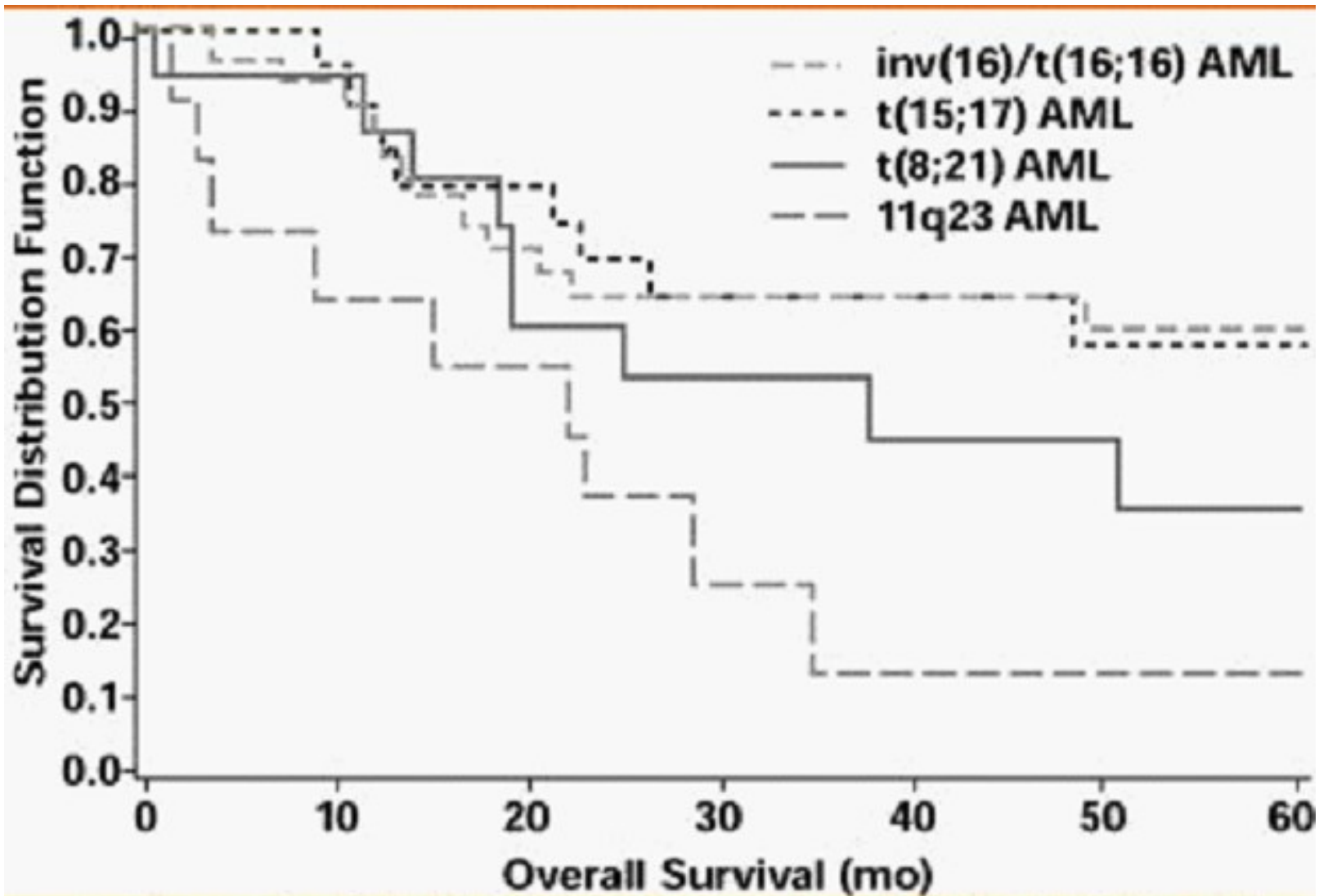


Faktory způsobující krvácivou diatézu u akutní promyelocytární leukemie.

CP – *cancer procoagulant* (nádorové prokoagulans), IL-1 β – interleukin 1 β , t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu, u-PA – urokináza.







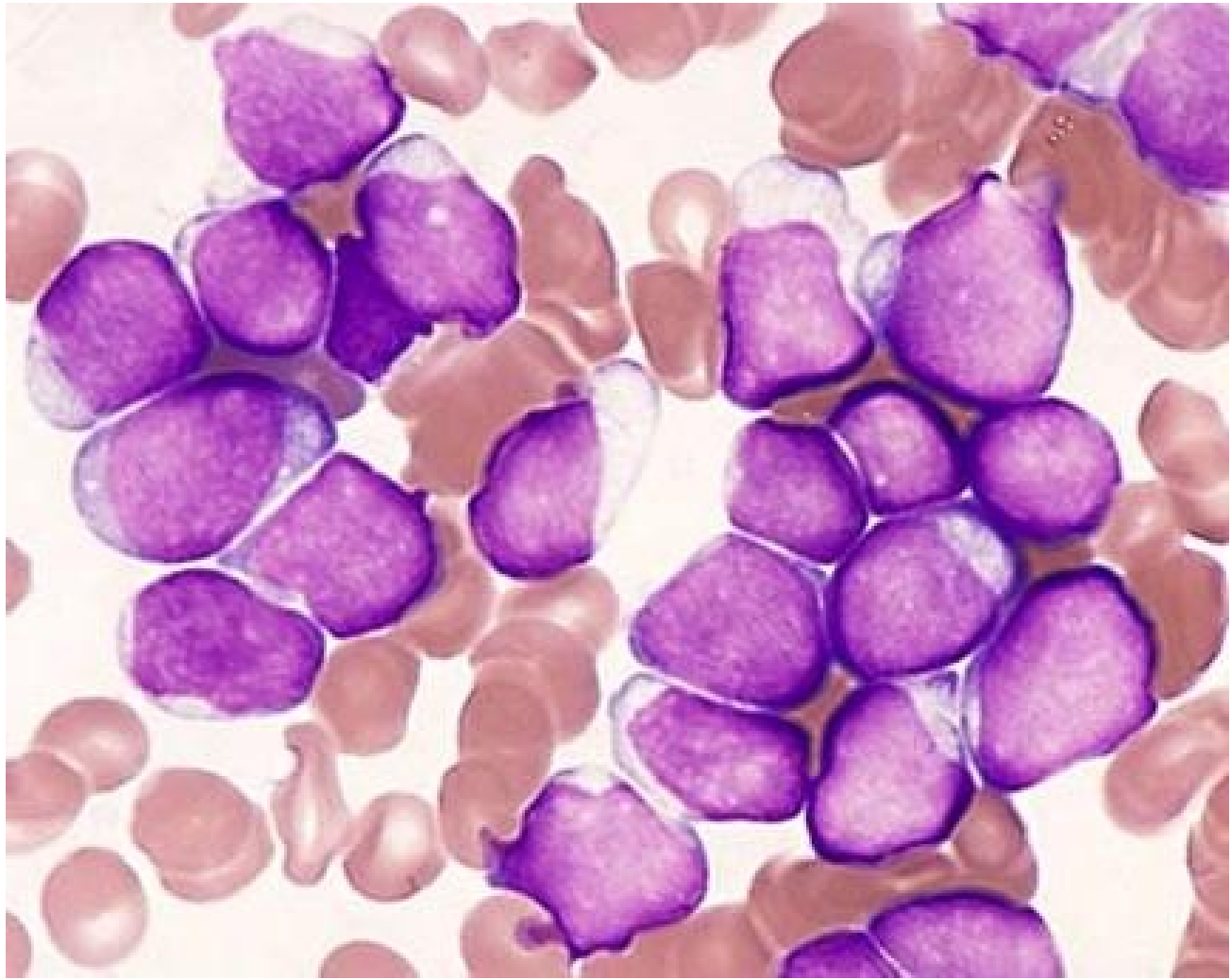
AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKEMIE

Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

Nejčastější dětská leukemie, u nichž (kromě kojenců) má výbornou prognózu (80 % trvale vyléčených). U dospělých je prognóza mnohem horší.

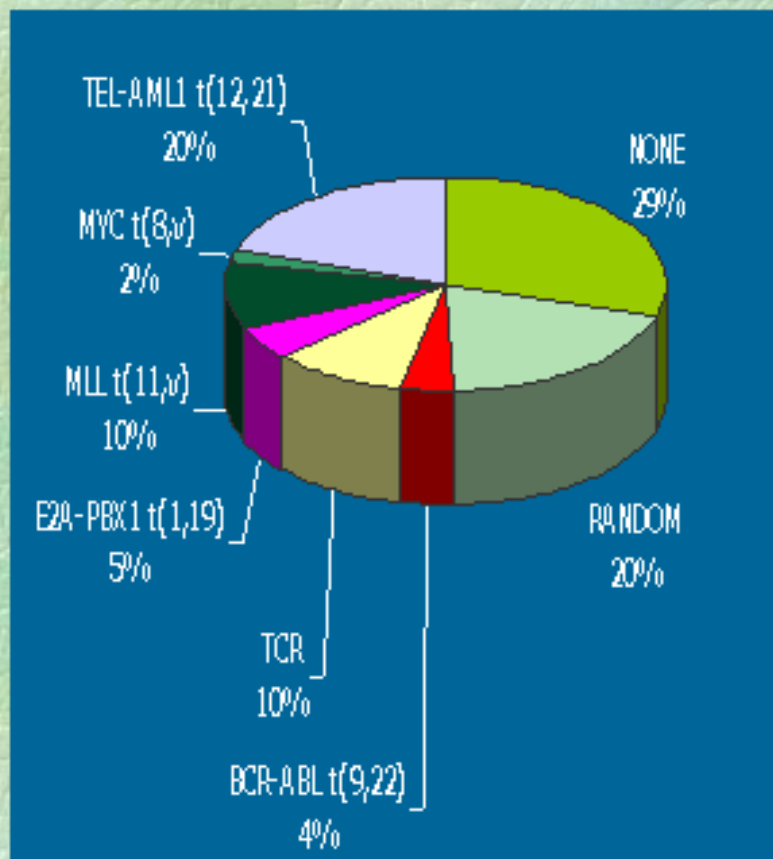
Léčba:

Razantní dlouhodobá chemoterapie (až 2 roky). V případě nepříznivé prognózy transplantace kostní dřeně.

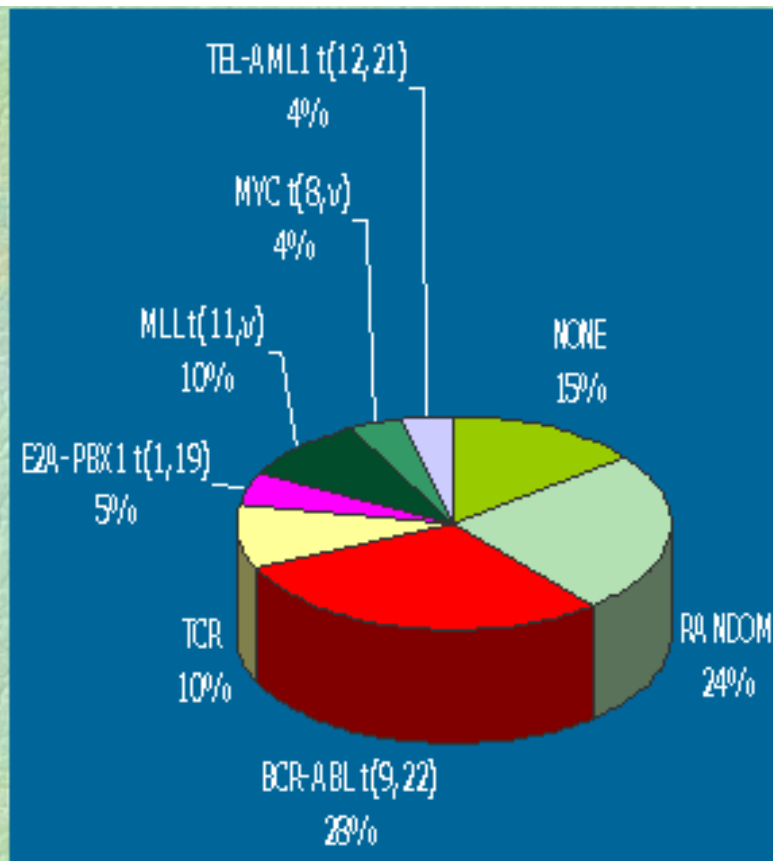


Chromozomální translokace u ALL

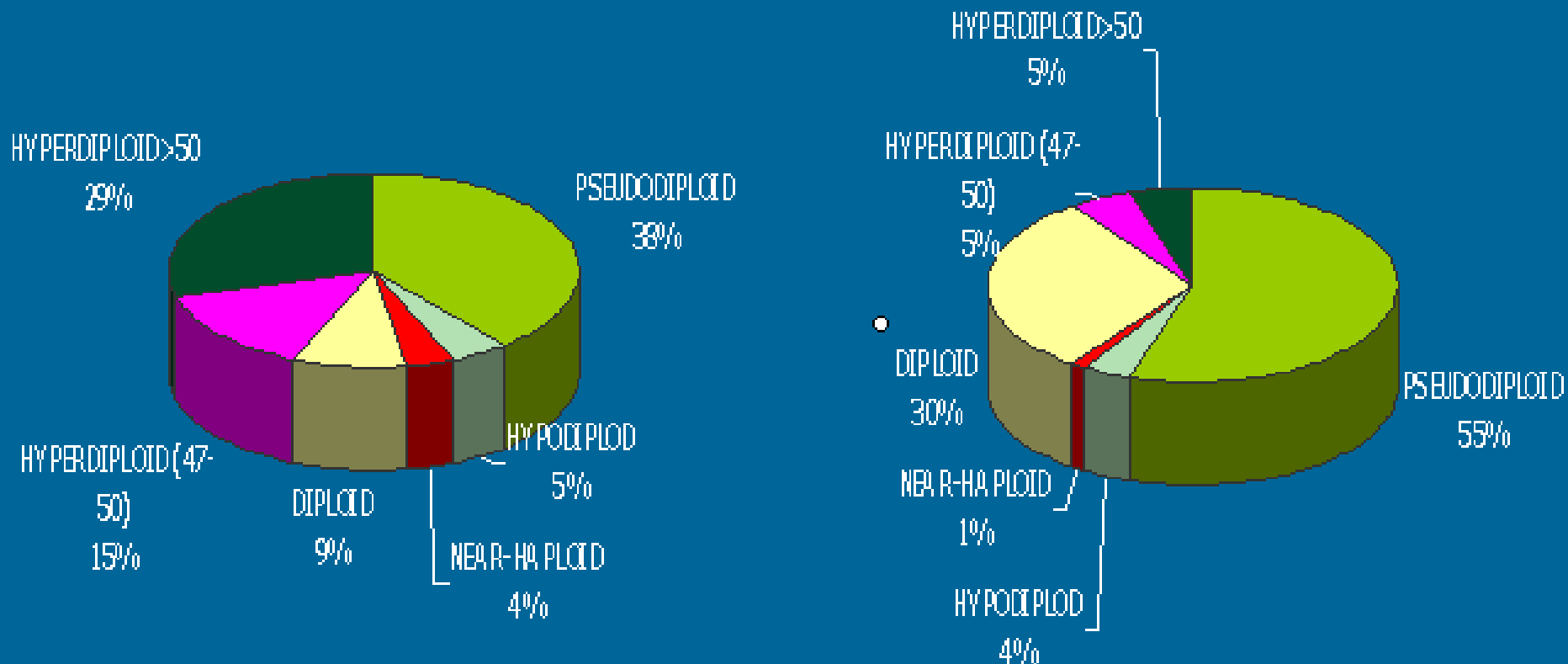
děti



dospělí



Numerické chromozomální aberace u ALL



SP – monitorace MDR

(dny)

0 (stanovení dg.)

11

24

44

71

B-prekurzorová, T- ALL, 15 – 65 let

Pacienty ve věku 55 – 65 let zařazovat do studie podle klinického stavu

Donor search

PRE-FÁZE
INDUKCE I

INDUKCE II
OZÁŘENÍ CNS

KONZOLIDACE I

POKUD JE CR SBĚR PBSC

Stratifikace I podle rizikových faktorů

SP – monitorace MDR

(týdny)

16

STANDARDNÍ RIZIKO

VYSOKÉ A VELMI VYSOKÉ RIZIKO

KONZOLIDACE II
HDMTX/ASP

DÁRCE NENALEZEN

DÁRCE NALEZEN

RANDOMIZACE

KONZOLIDACE II
IFO/ARA-C

KONZOLIDACE II
FLAG-IDA

ALLO
MUD

AUTO

DLT
podle
MRD a GvHD

REINDUKCE

KONZOLIDACE III - IV

KONZOLIDACE V - VI

EXPERIMENTÁLNÍ
TERAPIE
pro
Ph/bcr-abl pozitivní

22

30

41

52

Stratifikace II podle MRD

MRD negativní

MRD pozitivní

KONEC
TERAPIE

SCT
1. ALLO
2. AUTO
3. MUD

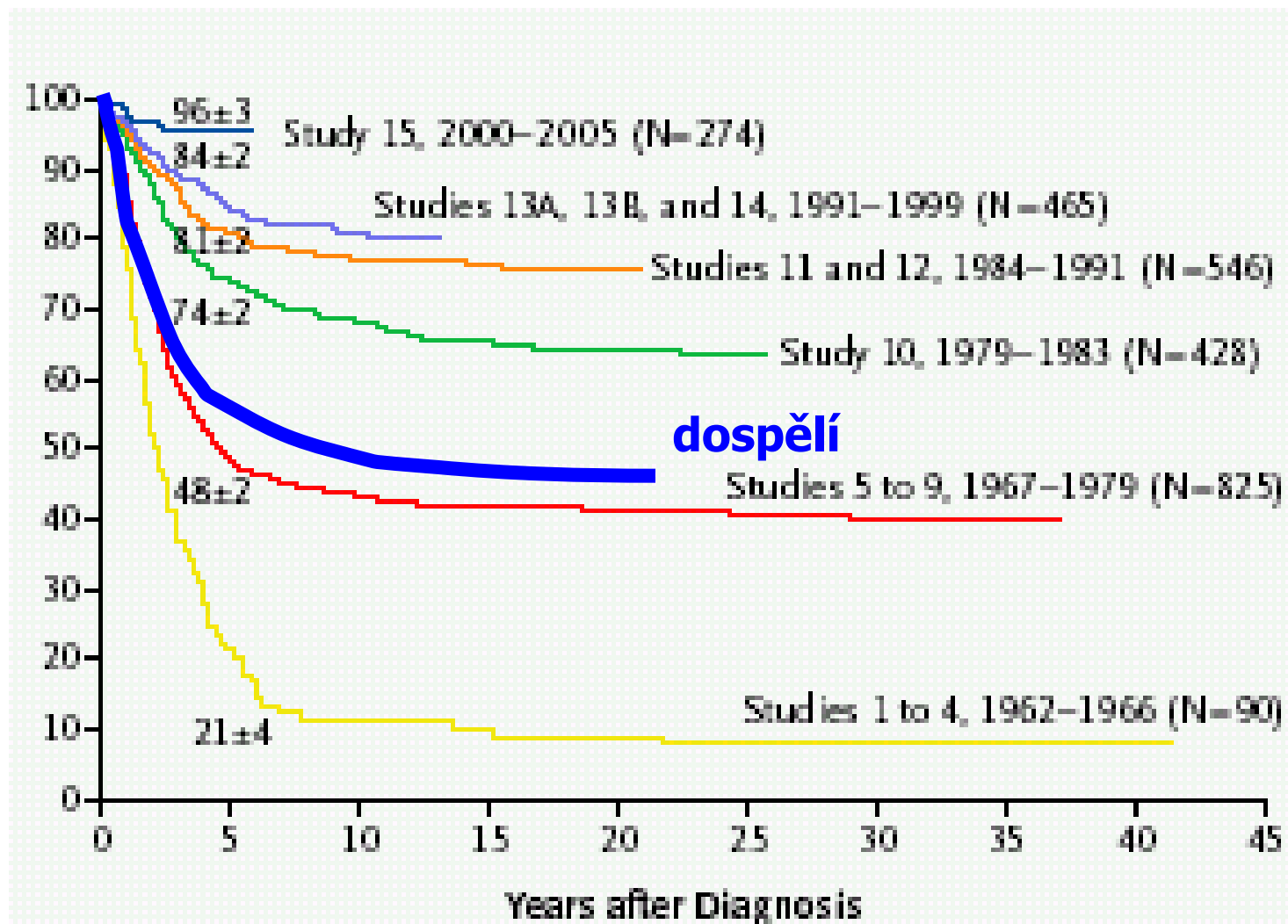
INTENZIFIKOVANÁ
UDRŽOVACÍ
TERAPIE

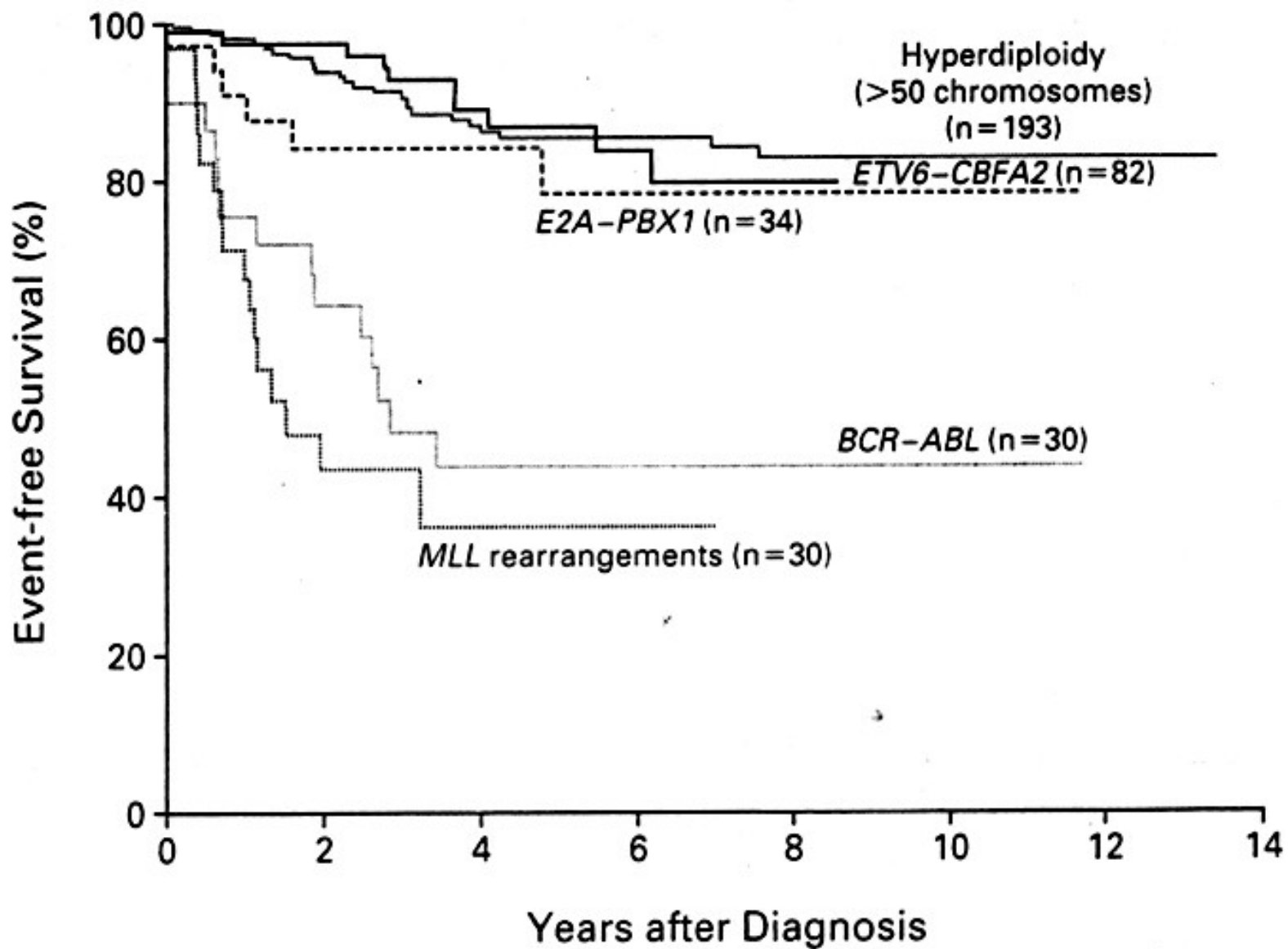
EXPERIMENTÁLNÍ
TERAPIE

SP-MRD

po 2-3 měsících

Přežívání nemocných - ALL





MYELOUDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

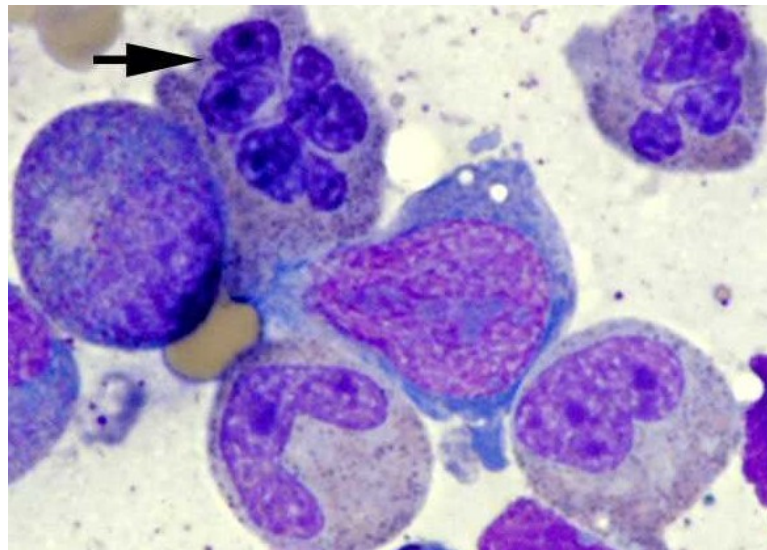
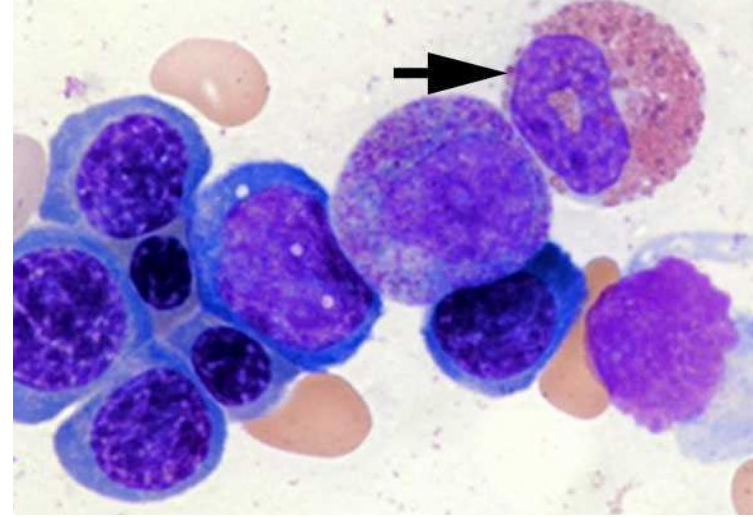
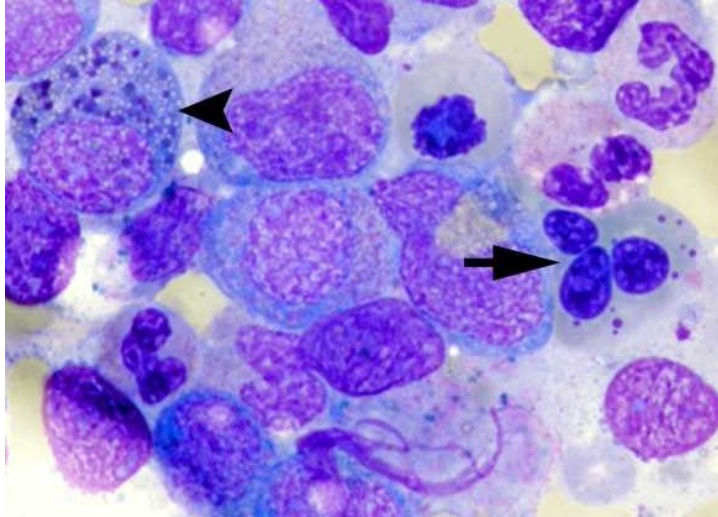
Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

„Preleukemický stav“ – většinou bohatá dřeň s dysplastickými rysy a pancytopenie.

Jediná kurativní metoda je transplantace kostní dřeně.

**Mnoho léků, mnoho studií, ale výsledky nejednoznačné.
Často jen léčba symptomů.**

MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY



MDS - klasifikace

název	dysplázie	cytopenie	prstečité sideroblasty	blasty v PK	blasty v KD	cytogenetika konvenční analýzou
MDS s dysplázií jedné řady (MDS-SLD)	1	1 nebo 2	<15%, < 5%*	< 1%, žádné Auerovy tyče	<5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli mimo del(5q)
MDS s dysplázií více řad (MDS-MLD)	2 nebo 3	1 až 3	<15%, < 5%*	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli mimo del(5q)
MDS s prstenčitými sideroblasty (MDS-RS)						
MDS-SLD-RS	1	1 nebo 2	≥ 15%, ≥ 5%*	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli mimo del(5q)
MDS-MLD-RS	2 nebo 3	1 až 3	≥ 15%, ≥ 5%*	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli mimo del(5q)
MDS s izolovanou del(5q)	1-3	1-2	žádné nebo málo	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	del(5q) nebo 1 další mimo -7 nebo del(7q)

cytopenie je definována: hemoglobin < 100g/l, trombocyty < 100G/l, neutrofilů < 1,8G/l
počet monocytů musí být < 1x10⁹/L

* je-li přítomna mutace SF3B1

MDS - klasifikace

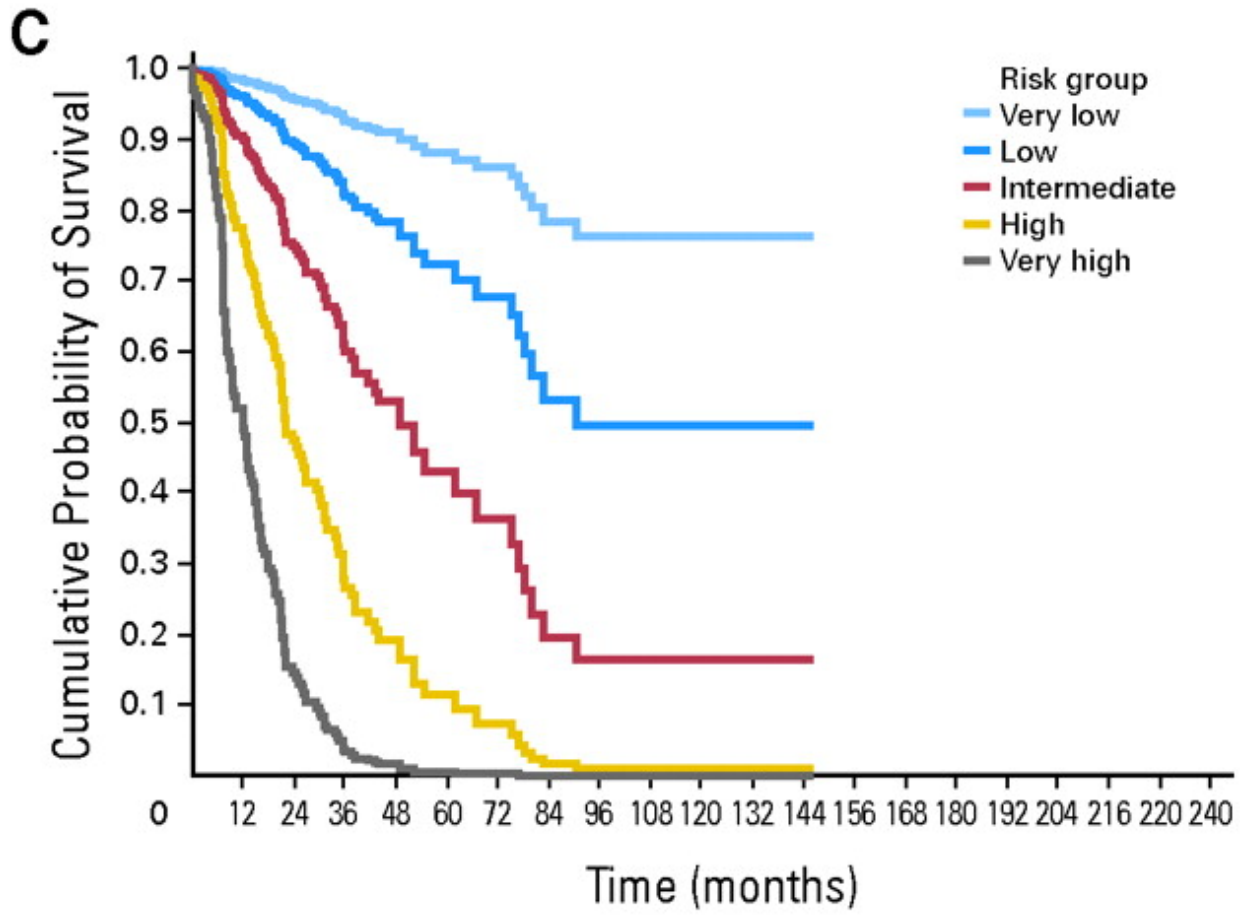
název	dysplázie	cytopenie	prstečité sideroblasty	blasty v PK	blasty v KD	cytogenetika konvenční analýzou
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)						
MDS-EB-1	0-3	1-3	žádné nebo málo	2-4%, žádné Auerovy tyče	5-9%, žádné Auerovy tyče	jakákoli
MDS-EB-2	0-3	1-3	žádné nebo málo	5-19%, nebo Auerovy tyče	10-19%, nebo Auerovy tyče	jakákoli
MDS neklasifikovatelný (MDS-U)						
s 1% blastů v PK	1-3	1-3	žádné nebo málo	1%*, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli
s dysplázií 1 řady a pancytopenií	1	3	žádné nebo málo	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	jakákoli
určeno cytogenetickou abnormitou	0	1-3	< 15% ⁺	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	změna definující MDS
Refrakterní cytopenie v dětství	1-3	1-3	žádné	< 2%	< 5%	jakákoli

* 1% procento blastů musí být zjištěno nejméně 2x z různých odběrů

⁺případy s vyšší hodnotou jsou klasifikovány jako MDS-RS-SLD

	Skóre				
Prognostický ukazatel	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Počet blastů v kostní dřeni (%)	< 5	5–10		11–20	21–30
Karyotyp*	Příznivý	Střední	Špatný		
Cytopenie	0/1	2/3			

Skóre	IPSS podskupina	Medián přežití (roky)
0	Nízký	5.7
0.5 – 1.0	Int-1	3.5
1.5 – 2.0	Int-2	1.2
> 2.5	Vysoký	0.4

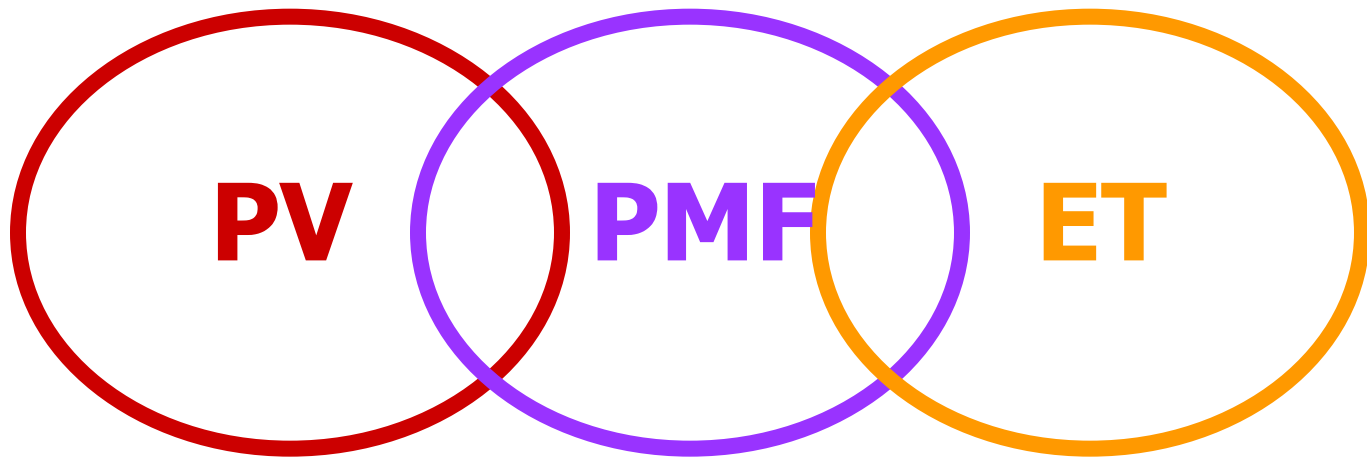


Terapeutické možnosti MDS



- Nejlepší podpůrná péče, včetně chelatace
- Hematopoetické růstové faktory
- Imunosupresivní terapie
- Diferenciační terapie
- Imunomodulační terapie
- Arsenic trioxide
- Nízkodávkovaná chemoterapie
- Epigenetická léčba
- Inhibitory farnesyltransferasy
- Intenzivní chemoterapie
- Allo-SCT

MYELOPROLIFERACE



MYELOPROLIFERACE

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of

PDGFRA, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

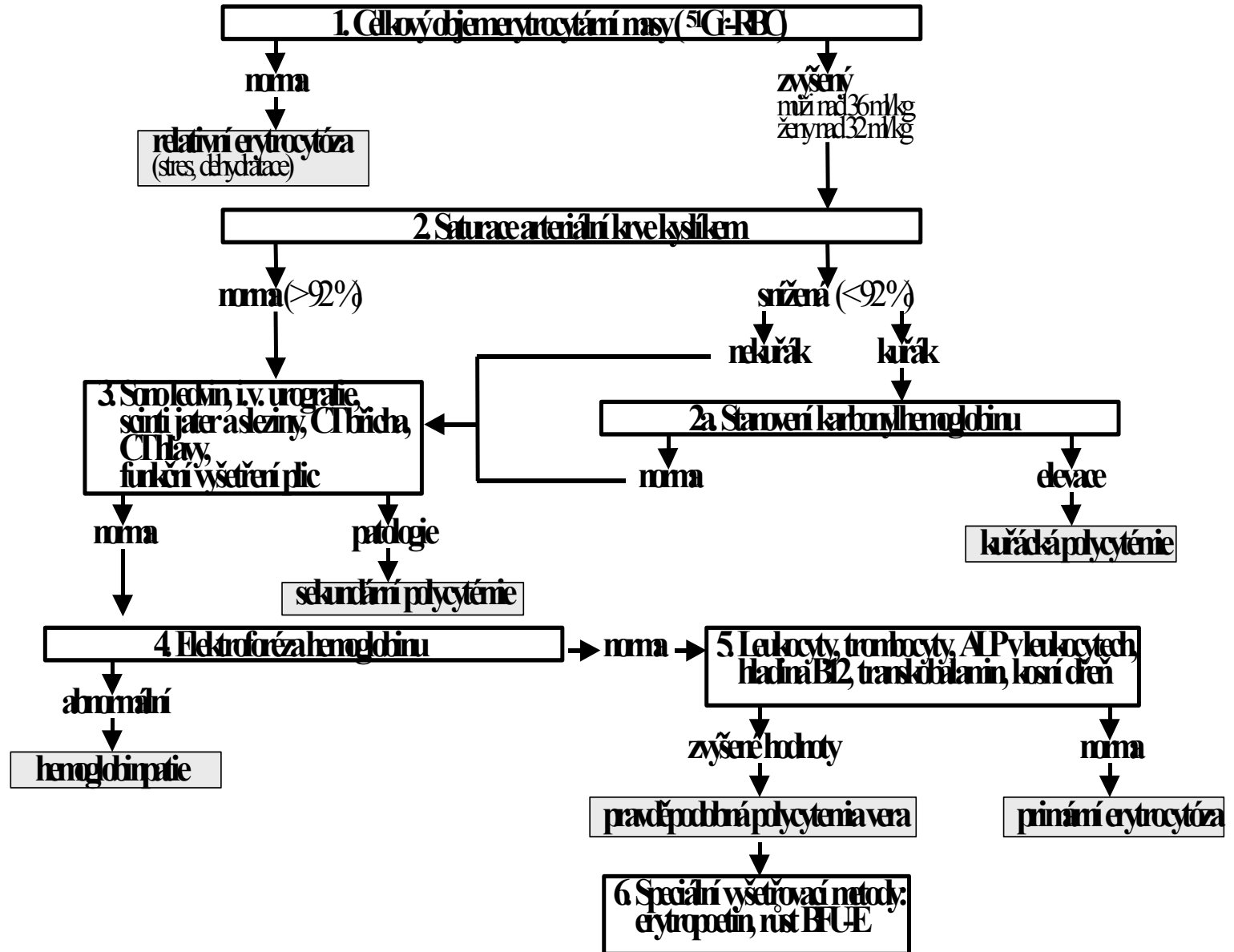
Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2

MYELOPROLIFERACE



POLYCYTÉMIE



MYELOPROLIFERACE

POLYCYTHEMIA VERA

Klonální zmnožení erytrcytů a jejich prekurzorů s mírnějším zmnožením ostatních řad (df. dg. od primárních erytrocytóz).

**Zvláštnosti dg.: mimo uvedených vyšetření i vyšetření celkové erymasy, BFU-E s/bez EPO a JAK2 V617F.
Nutno odlišit od sekundárních polyglobulií.**

Prognóza – medián přežití u lidí léčených konvenčně je 15 let.

Příčiny smrti – myelofibróza, TEN, AL, krvácení.

Algoritmus terapie polycytemia vera

1) **VŠICHNI NEMOCNÍ**

venepunkce k dosažení hematokritu pod 45 %, v případě počtu trombocytů do $1500 \times 10^9/l$ **Anopyrin** 50 - 100 mg/den, v případě trombotických komplikací trvalá **antikoagulační terapie**

2)

**NEMOCNÍ
DO 60 LET**

**NEMOCNÍ
NAD 60 LET**

**INTERFERON
HYDROXYUREA
RUXOLITINIB**

HYDROXYUREA

Transplantace – mladí nemocní, přechod do fibrózy či AL

MYELOPROLIFERACE

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

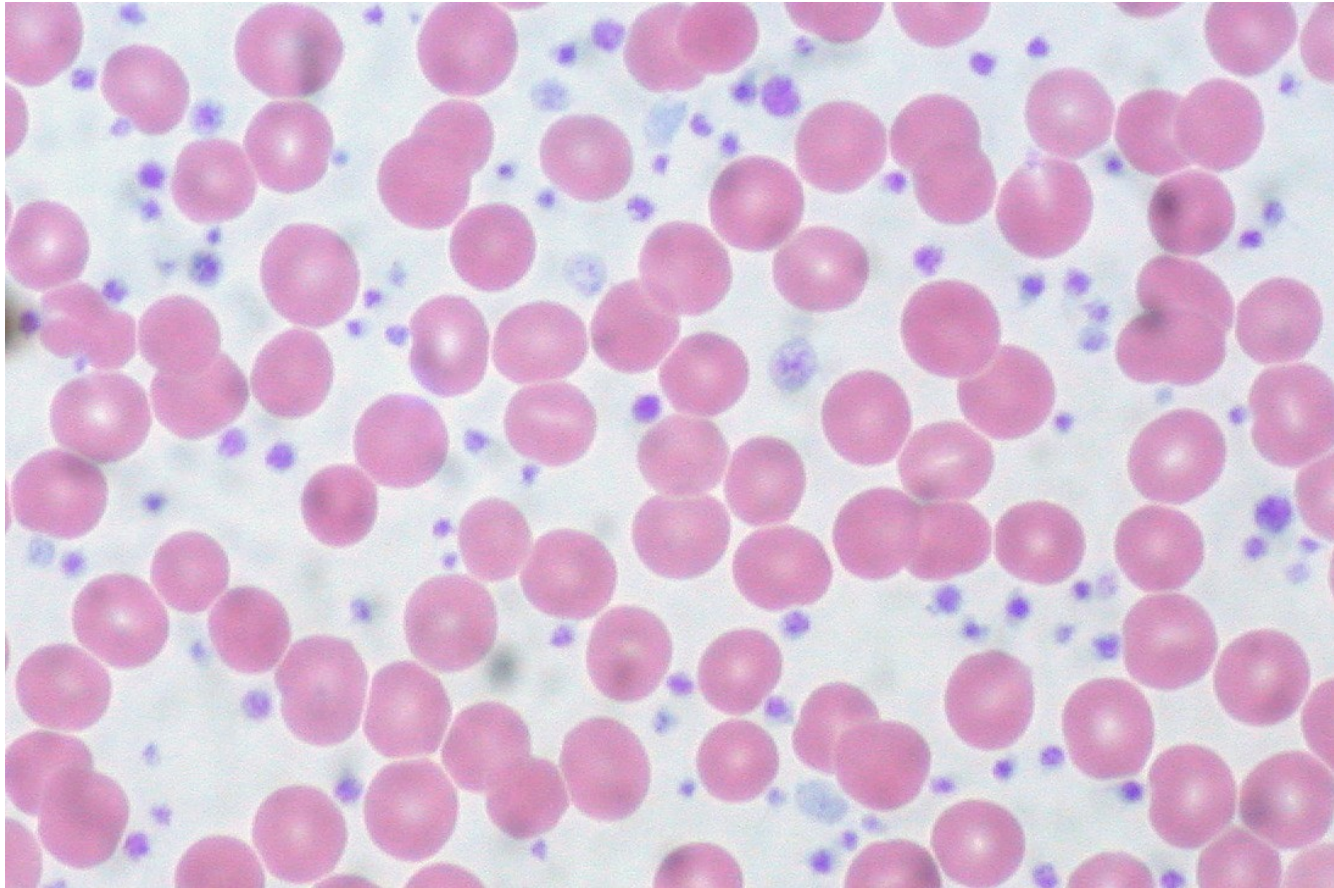
Klonální zmnožení trombocytů a jejich prekurzorů s mírnějším zmnožením ostatních řad.

Zvláštnosti dg.: mimo uvedených vyšetření nutno vyloučit sekundární trombocytémii (sideropenie, chronické záněty, splenektomie, malignity, stav po krvácení či hemolýze).

Vždy vyšetřit déledobé vzestupy destiček nad $600 \times 10^9/l$.
JAK2 V617F u necelých 50 % nemocných. Dále mutace CALR.

Prognóza – dobrá.

Komplikace –TEN, krvácení.



Algoritmus terapie esenciální trombocytémie

Anopyrin 100 mg/den při hodnotách trombocytů pod $1500 \times 10^9/l$

NEMOCNÍ
DO 60 LET



**INTERFERON
ANAGRELID
HYDROXYUREA**

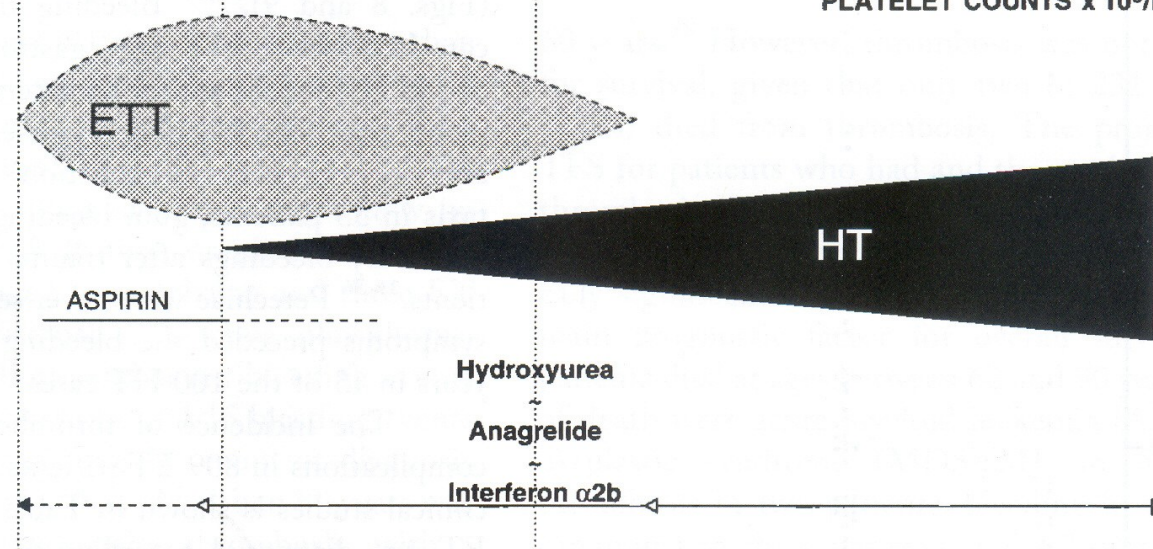
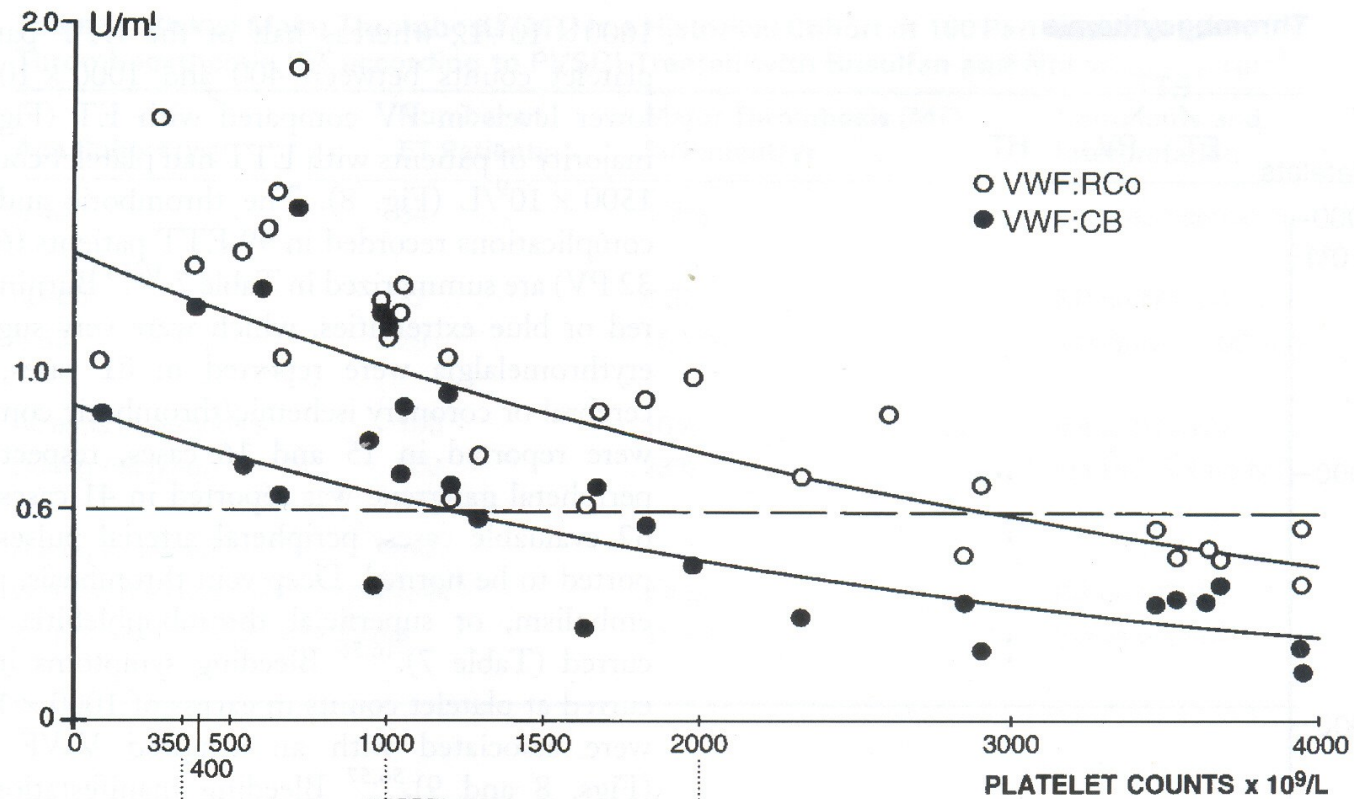
NEMOCNÍ
NAD 60 LET



HYDROXYUREA

Cíl terapie – snížit počet trombocytů pod $400 \times 10^9/l$.

Posouzení míry rizika trombózy!



ETT: ERYTHROMELALGIC THROMBOTIC THROMBOCYTHEMIA
 HT: HEMORRHAGIC THROMBOCYTHEMIA

MYELOPROLIFERACE

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA (PMF)

Hyperplastické stádium - zmnožení prekurzorů trombocytů se mírnějším zmnožením ostatních řad.
Stádium pozdní – fibrotické (mimodřeňová krvetvorba)
– splenomegalie, anémie, trombocytopenie, leukocytóza, kachektizace, pocení.

Mutace **JAK2 V617F** nebo **MPL**.

Prognóza – horší než PV a ET.

Algoritmus terapie PMF

Počáteční stadium

NEMOCNÍ
DO 80 LET

**INTERFERON
ANAGRELID
HYDROXYUREA
RUXOLITINIB**

NEMOCNÍ
NAD 80 LET

**PALIATIVNÍ
POSTUPY
A LÉČBA
SYMPTOMU**

Pozdní stadium

NEMOCNÍ
DO 60 LET

je
příbuzný
dárce
dřeně

NEMOCNÍ
DO 50 LET

TRANSPLANTACE

není
příbuzný
dárce
dřeně

NEMOCNÍ
NAD 50 LET

kontakt registru

**INTERFERON
ANAGRELID
RUXOLITINIB
HYDROXYUREA**

NEMOCNÍ
NAD 60 LET

**HYDROXYUREA
RUXOLITINIB
INTERFERON**

Sekundární eosinofilie I

Mírná eosinofilie: $0,65 - 1,5 \times 10^9/l$

alergická rýma

atopie

astma

**polékové reakce (alopurinol, antibiotika,
antikonvulziva, PAD)**

plicní choroby

malignity

Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida

**kožní nemoci (eosinofilní celulitis (Wells)
a dermatitis, DRESS syndrom)**

dialýza

imunodeficity (hyper IgE, deficit IgA, WAS, HIV)

Sekundární eosinofilie II

Středí eosinofilie: $1,5 - 5,0 \times 10^9/l$

parazitární infekce

astma

polékové reakce

plicní esinofilní syndromy (Churg-Strauss)

polyarteritis nodosa a další choroby pojiva

malignity

eosinofilní fascitidy (Schulman)

Sekundární eosinofilie III

Vysoká eosinofilie: $> 5,0 \times 10^9/l$

viscerální larva migrans (toxocara canis a cati)

parazité – migrace tkáněmi larválních stádií

(ascaris, trichinella)

strongyloides

malignity (Hodgkinova nemoc, T-NHL)

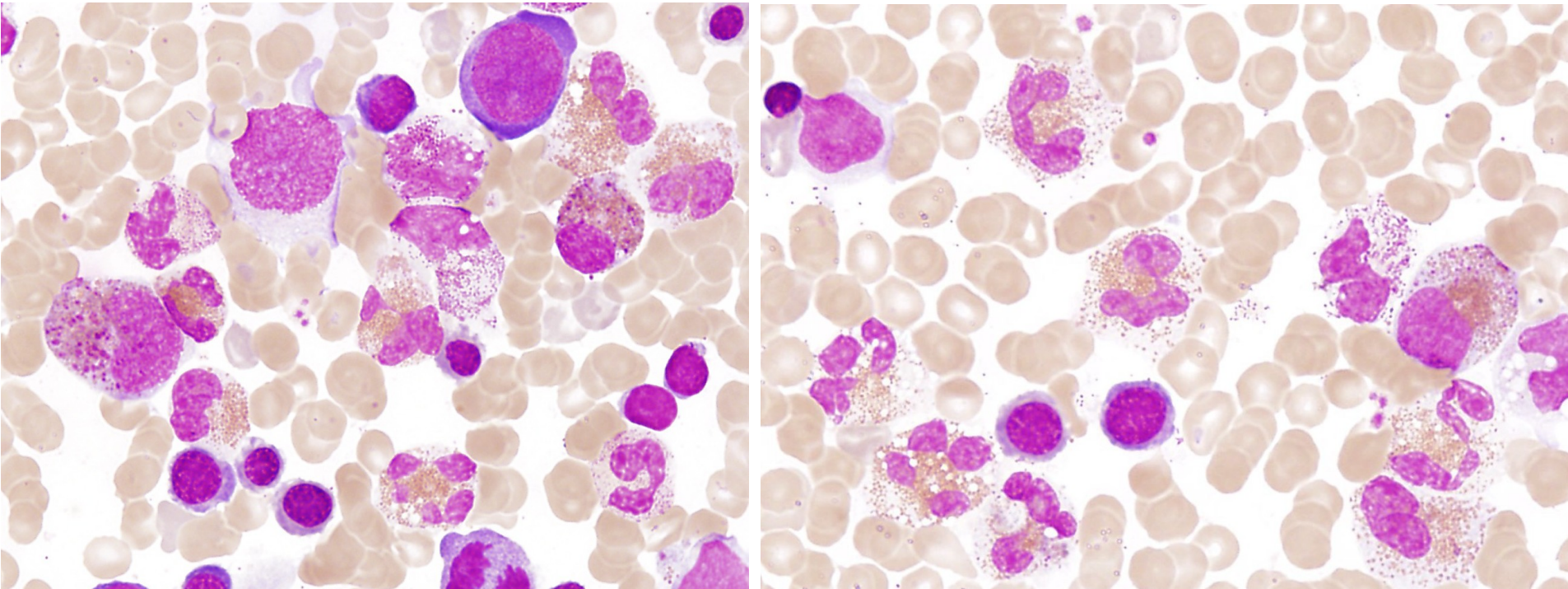
polyarteritis nodosa

polékové

Hematologické příčiny eosinofilie

- HE s typickými molekulárními změnami
- HES
- Idiopatický HES
- CEL-NOS
- Lymfocytární varianta HE
- Mastocytóza

Morfologie



Klonální eosinofilie, aspiráty kostní dřeně –
výrazná proliferace eosinofilní granulopoézy, morfologické atypie, vakuolizace
cytoplasmy, částečná degranulace a hypersegmentace jader

Orgánové postižení

hematologické	leukocytoza s eozinofilii; neutrofilie, basofilie, nezralé granulocyty, nezralé a nebo dysplastické eozinofily; anemie, trombocytopenie or trombocytoza, zvýšený počet blastů ve dřeni, myelofibroza
kardiovaskulární	kardiomyopatie, konstriktivní pericarditis, endomyokarditis, nástěnné tromby, dysfunction chlopní, endomyokardiální fibroza, infarkt myokardu
kožní	angioedem, urticaria, papuly/noduly, svědivá erythrodermie, slizniční vředy, vesikobulozní léze, mikrotromby, vasculitis, Wellsův syndrom
neurologické	tromboembolie, periferní neuropatie, encefalopatie, demence, epilepsie, cerebelární nemoc, eosinofilní meningitis
plicní	plicní infiltráty, efuze, fibroza, syndrom akutní respirační tísně ARDS
splenické	hypersplenismus, infarkt
jaterní	hepatomegalie, fokální nebo difuzní jaterní leze, chronická aktivní hepatitida, hepatální nekroza, Budd-Chiariho syndrom, sklerozující cholangitis, cholecystitis, cholestáza
GIT	ascites, průjem ,gastritis, colitis, pancreatitis
oční	microtromby, choroidální infarkty, retinální arteritis, episcleritis, keratoconjunctivitis sicca,y Adie syndrome (pupillotonia)
muskuloskeletární	arthritis, bursitis, synovitis, Raynaudův fenomén, nekroza prstu, polymyositis/myopatie
renální	akutní renální selhání s Charcot-Leyden krystalurií, nefrotický syndrom, glomerulopatie, glomerulonephritis

Mutace nemusí být vždy špatné



mutace

