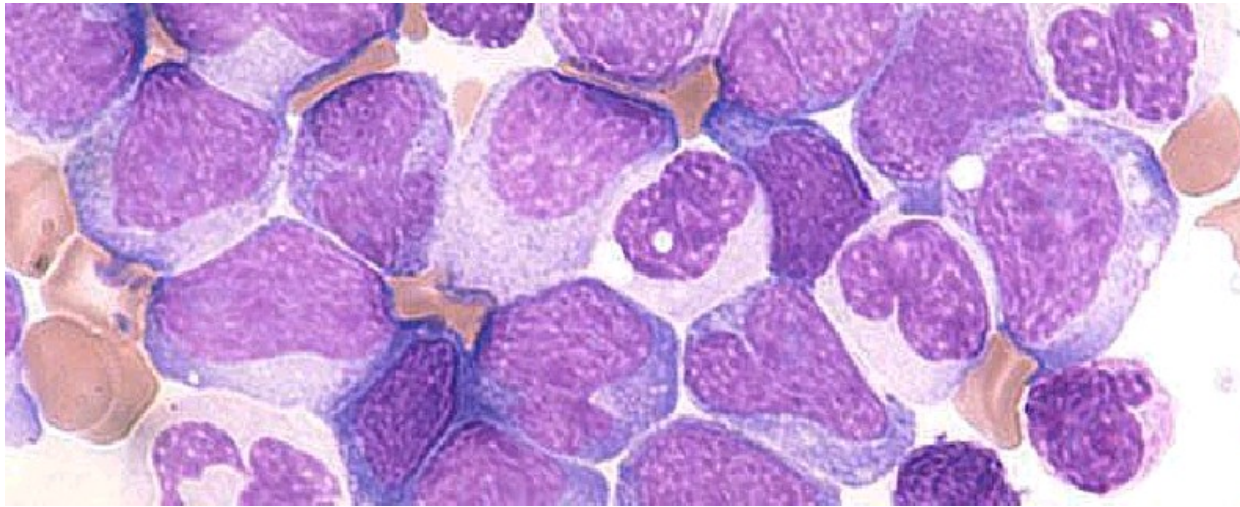
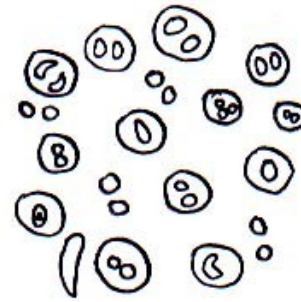
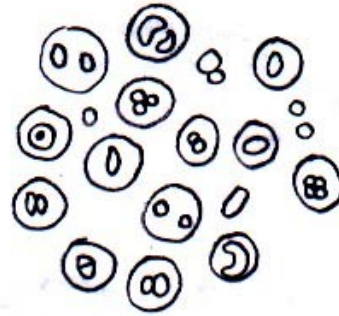
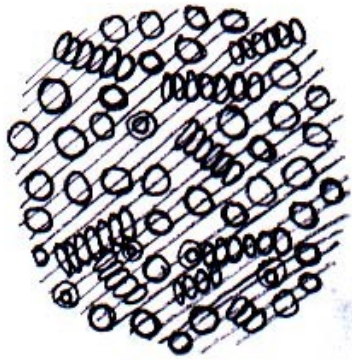
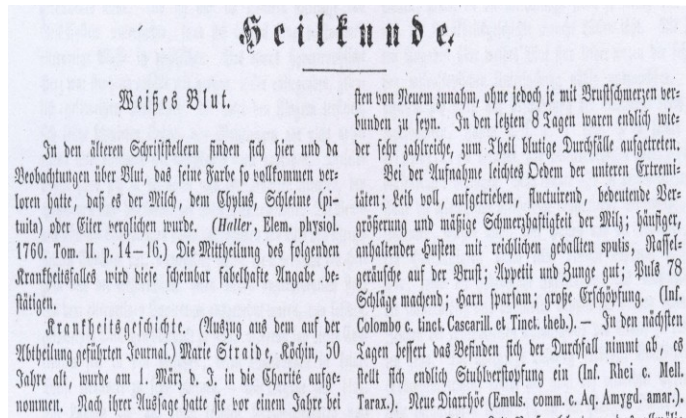


# LEUKEMIE A MYELOPROLIFERACE





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



## 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

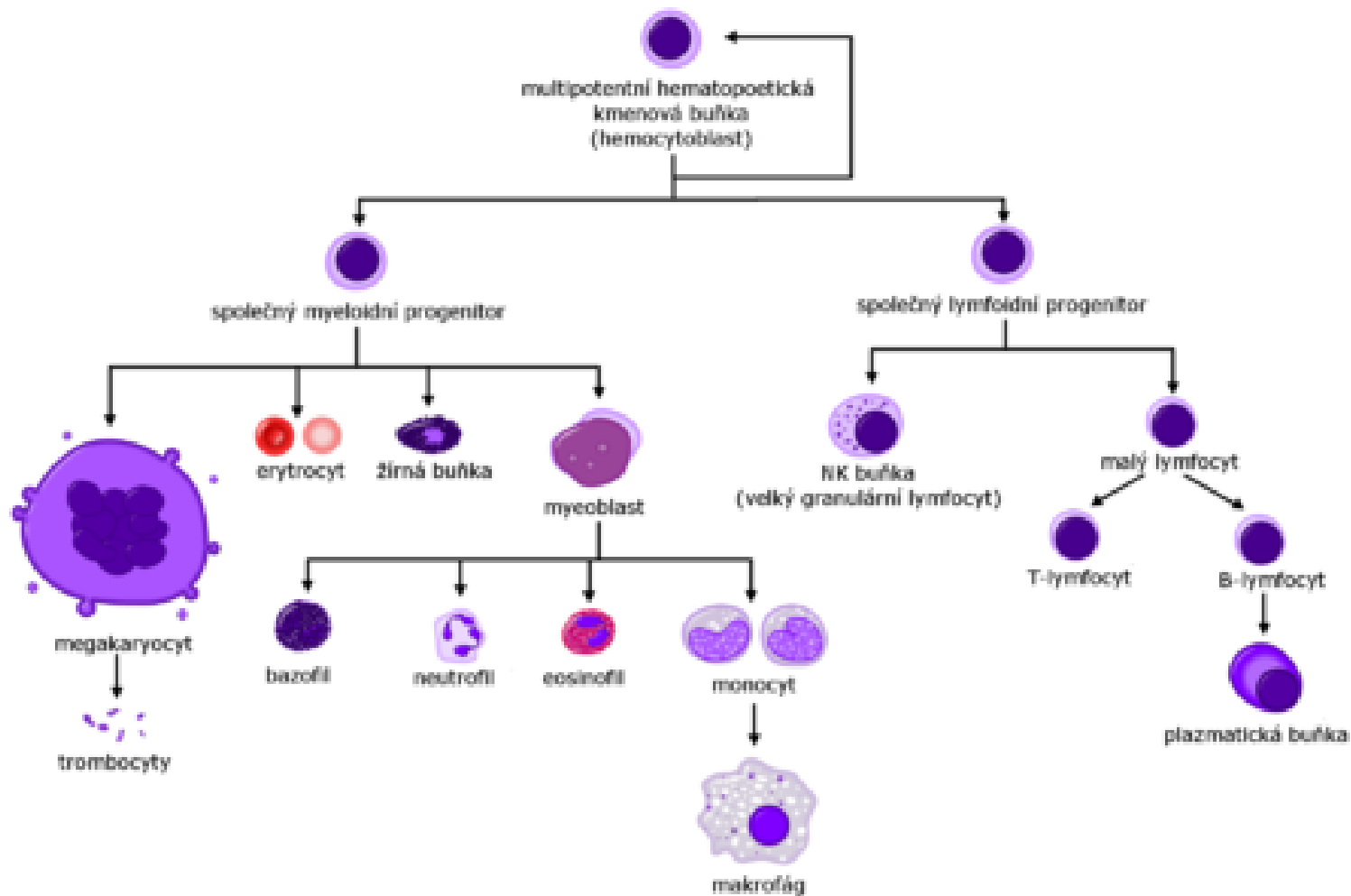


Rudolf Virchow: Weisses Blut. Frorieps Notizen, 36, s. 152 – 156, 1845

# 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**

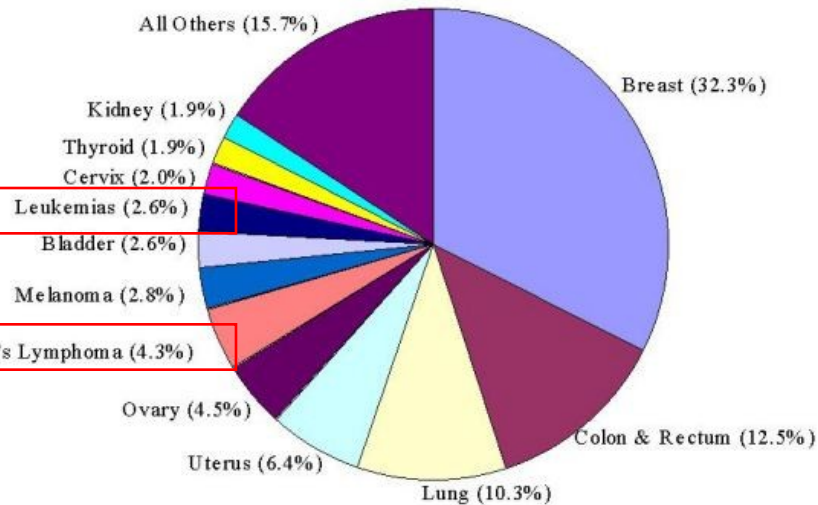
**V porovnání ze 70. lety 20. století  
mírně vzestupná tendence.**

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

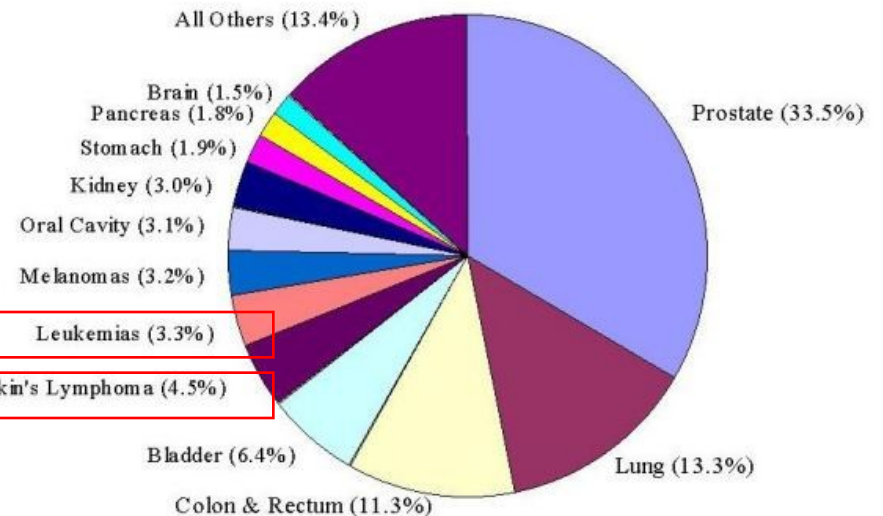
## Myelodysplastické syndromy

**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**

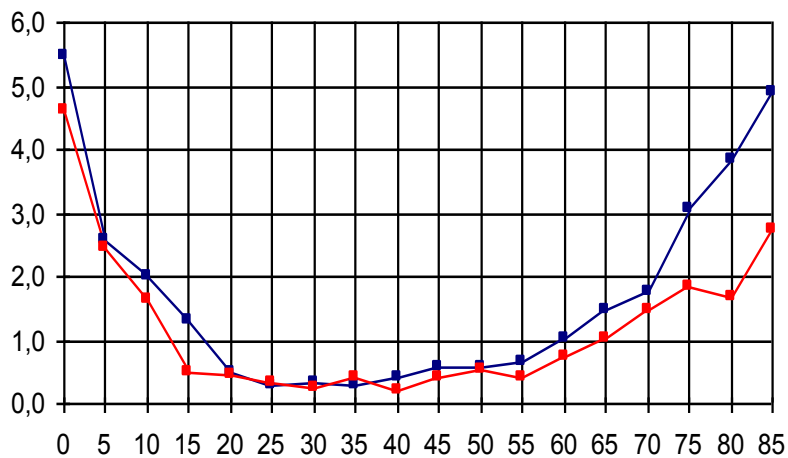




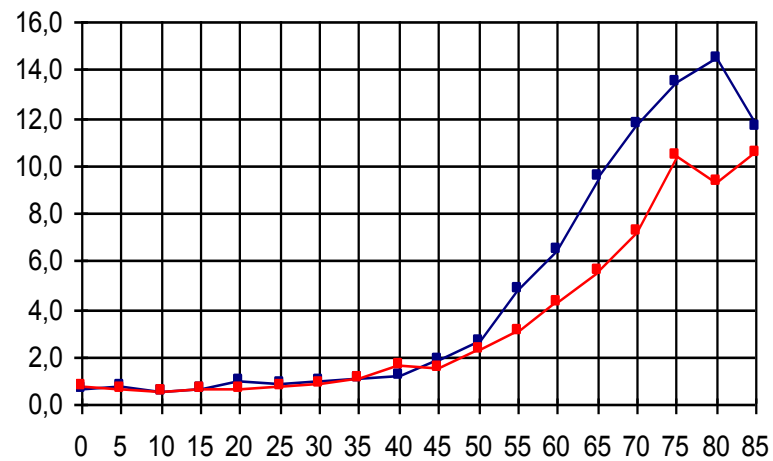
# ALL

počet /100 000

# AML



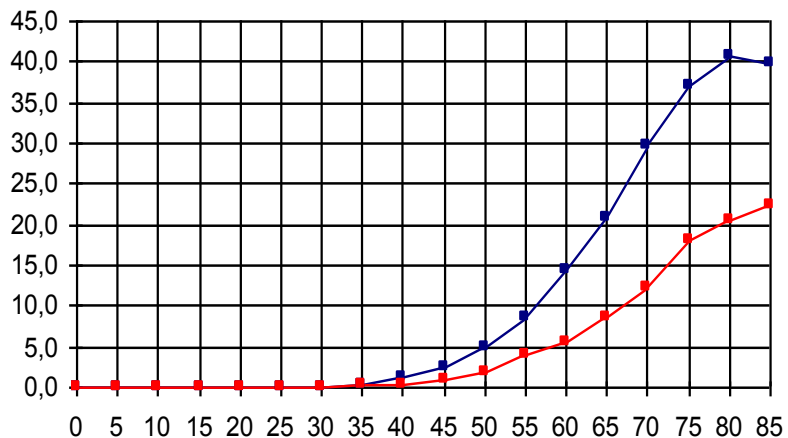
Muži Ženy



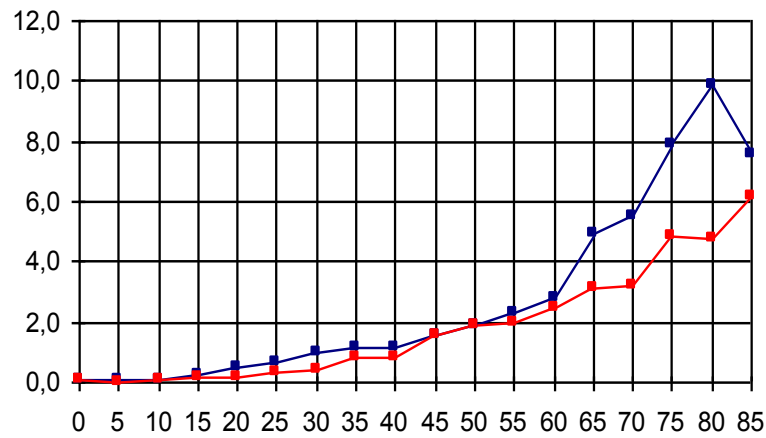
Muži Ženy

# CLL

# CML

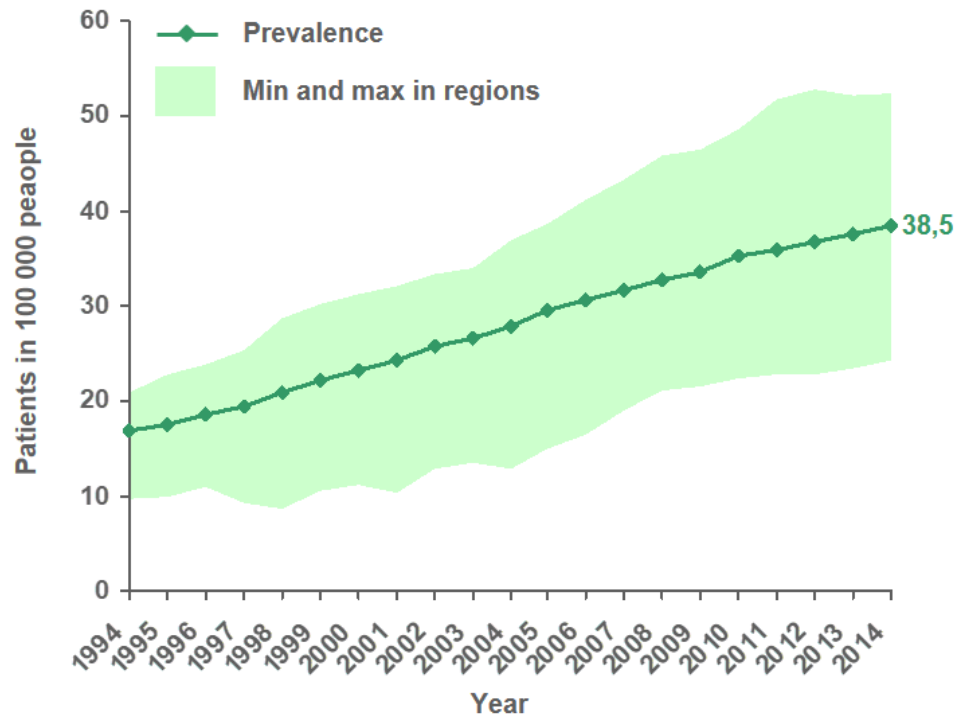
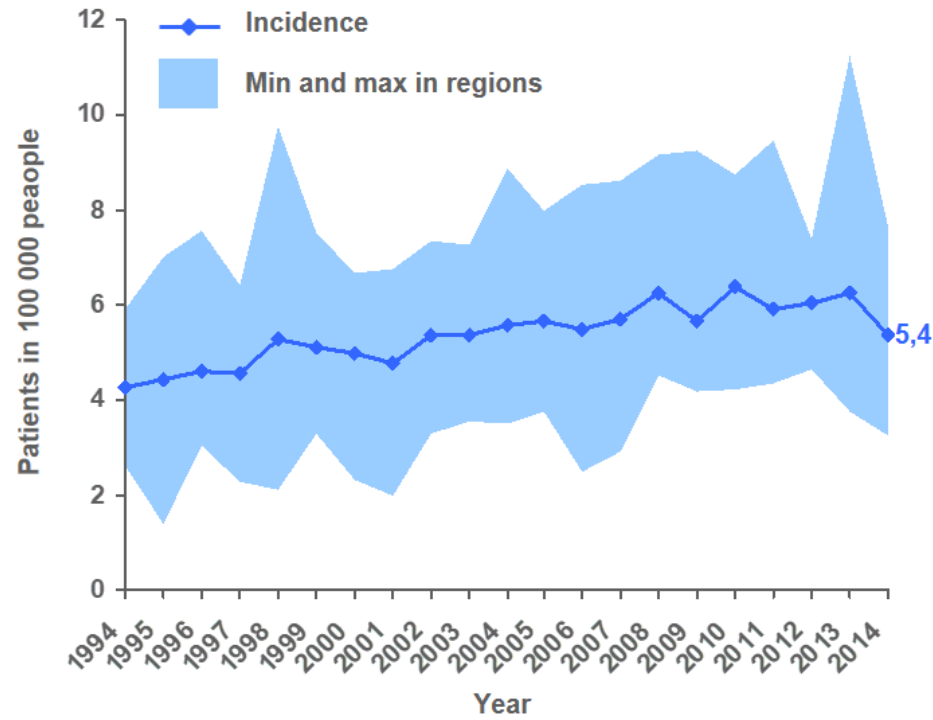


Muži Ženy



Muži Ženy

# Incidence a prevalence – příklad CLL



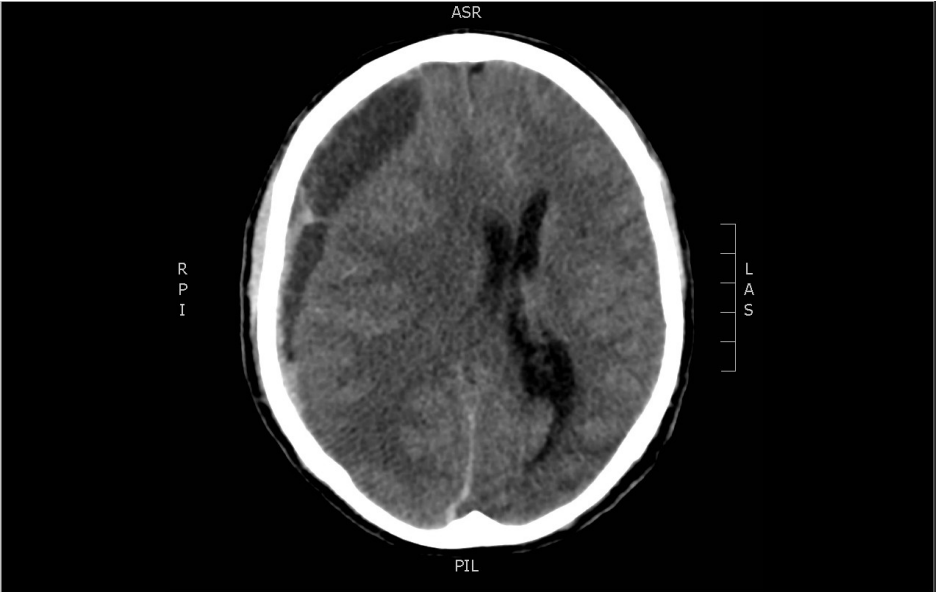
# Příznaky hematologických chorob

## 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.**













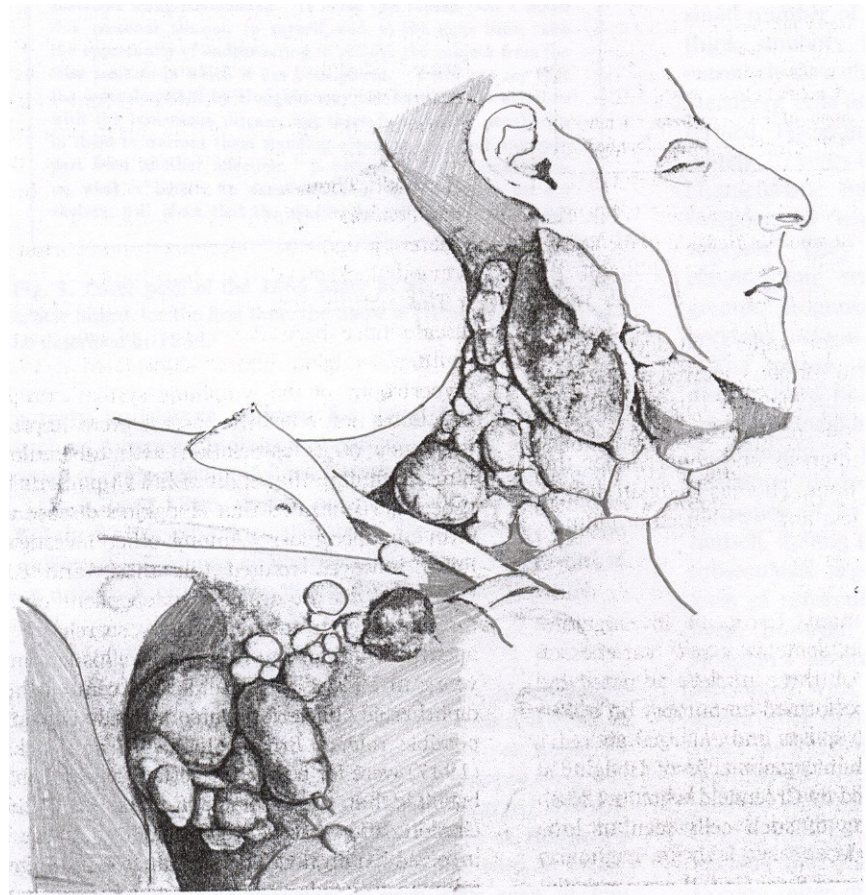
ON SOME  
MORBID APPEARANCES  
OF  
THE ABSORBENT GLANDS  
AND  
SPLEEN.

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 <sup>a</sup>									
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 <sup>b</sup>	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 $\alpha$ , PZLF-RAR $\alpha$ , AML1-ETO (RUNX1-MTG8), CBF $\beta$ -MYH11, translokace MLL genu. Mutace Pu1, C/EBP $\alpha$ .	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 $\alpha$***

***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)**

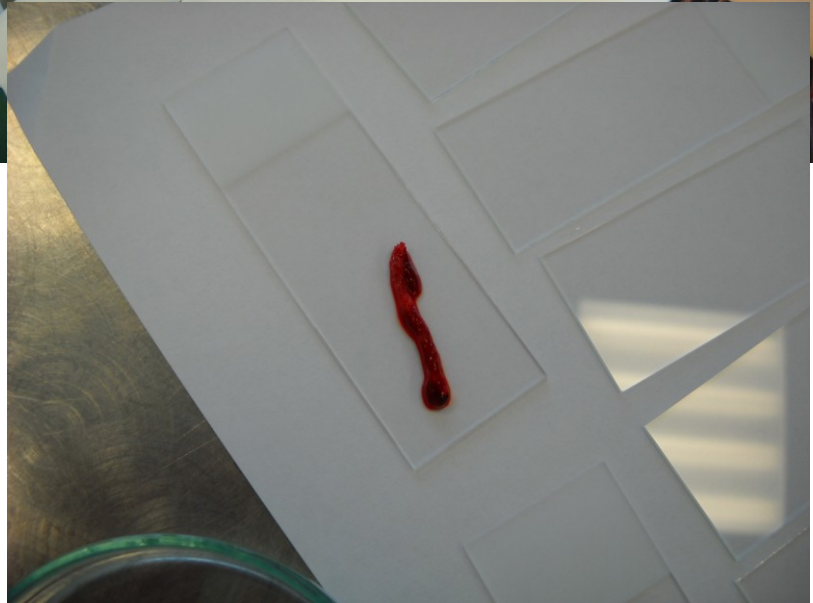
**Cytogenetické vyšetření (CML, AL, MDS, CLL)**

**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 <sup>9</sup> /l	(4 - 10)
Erytrocyty	<.>	3.80 x10 <sup>12</sup> /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 <sup>9</sup> /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 <sup>9</sup> /l	(2 - 7)
Lymfocyty (absolutní	<.>	1.96 x10 <sup>9</sup> /l	(0.8 - 4)
Monocyty (absolutní	<H>	4.99 x10 <sup>9</sup> /l	(0.08 - 1.2)
Eosinofily (absolutn	<.>	0.02 x10 <sup>9</sup> /l	(0 - 0.5)
Basofily (absolutní	<.>	0.05 x10 <sup>9</sup> /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 mikroskopíc	<.>	2.0 %	(2 - 12)
Eosinofily mikroskop	<.>	0.0 %	(0 - 5)
Basofily mikroskopíc	<.>	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,

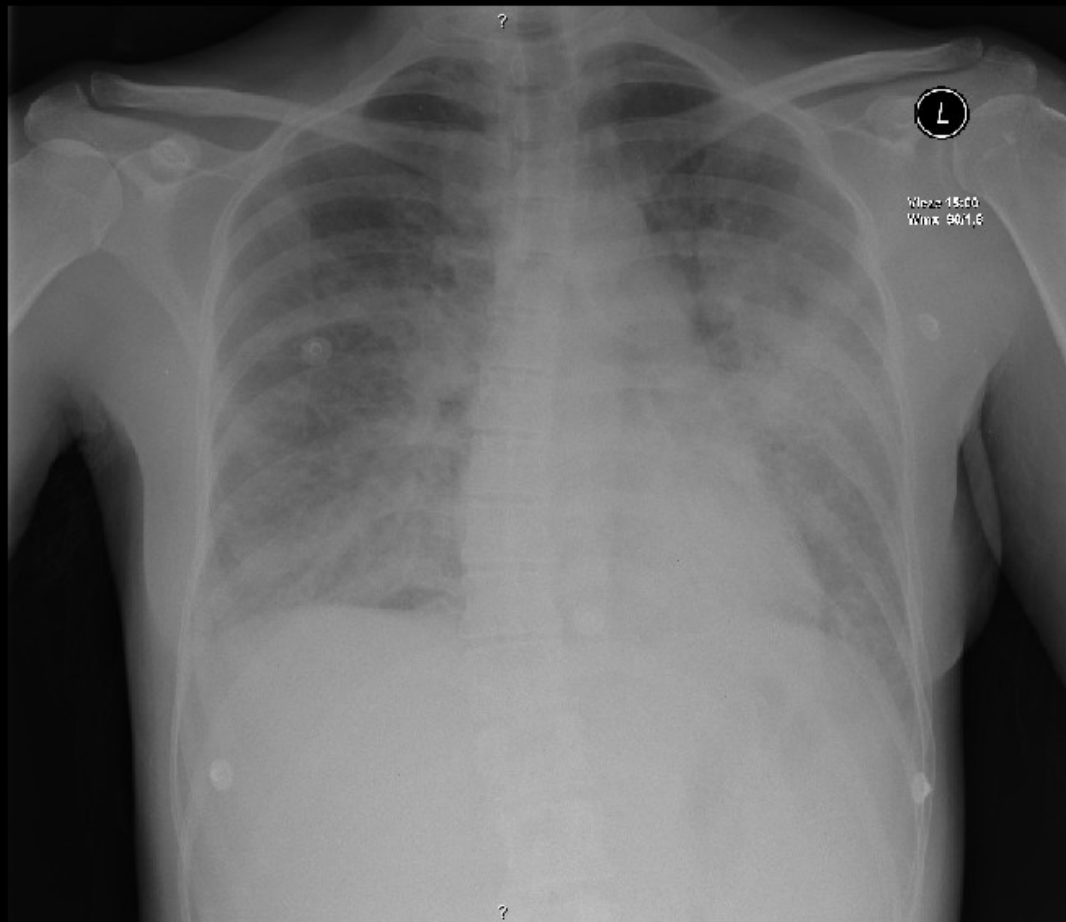
akutní leukemie (horší prognóza)



**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.**

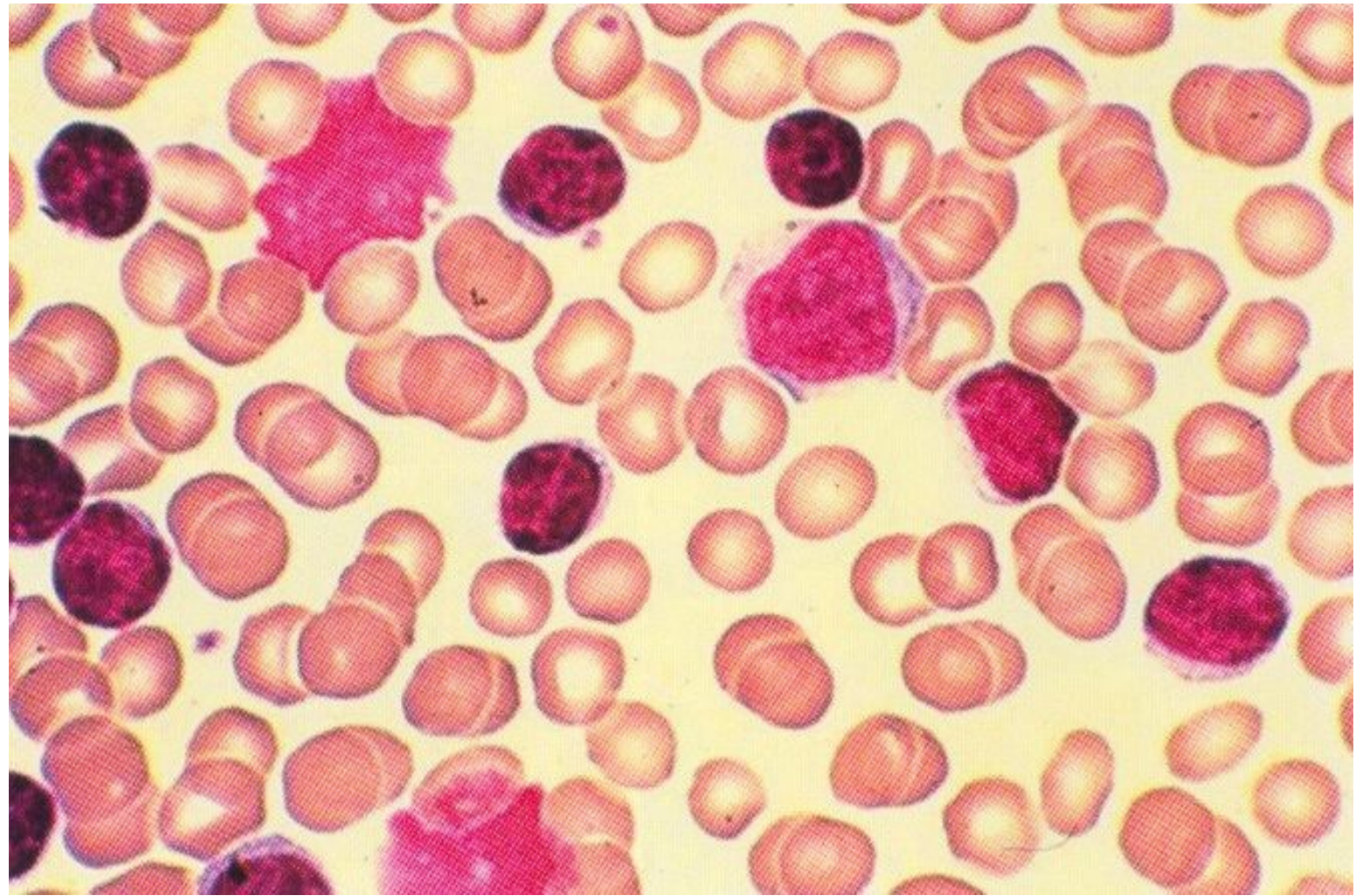
**Leukocytóza (výrazná lymfocytóza),  
lymfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie,  
anémie, trombocytopenie, často autoimunitní.**

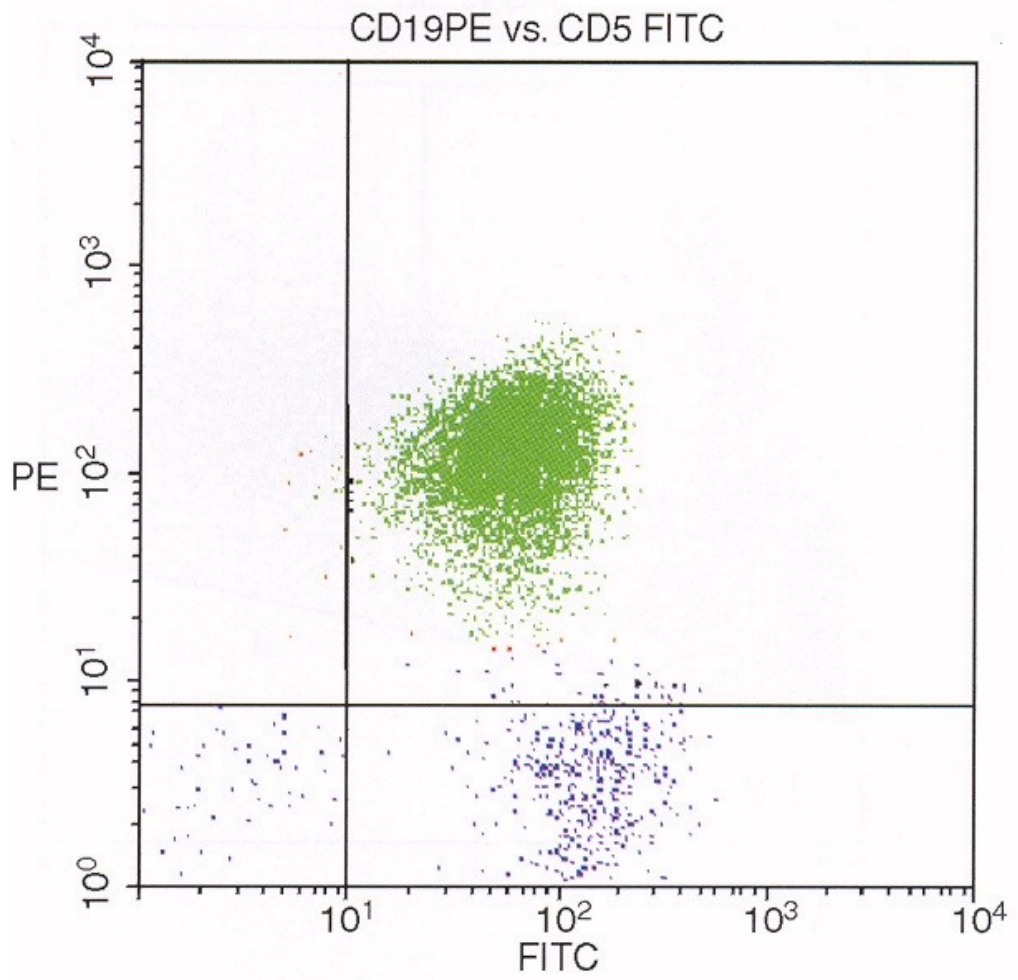
Prognóza – různá,

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

Medián přežití nemocných s CLL je 8 – 10 let.







<b>Clinical stage (Rai)</b>	<b>Risk</b>	<b>Median survival</b>
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 <sup>9</sup> /L)	High	19
<b>Clinical stage (Binet)</b>		
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:**

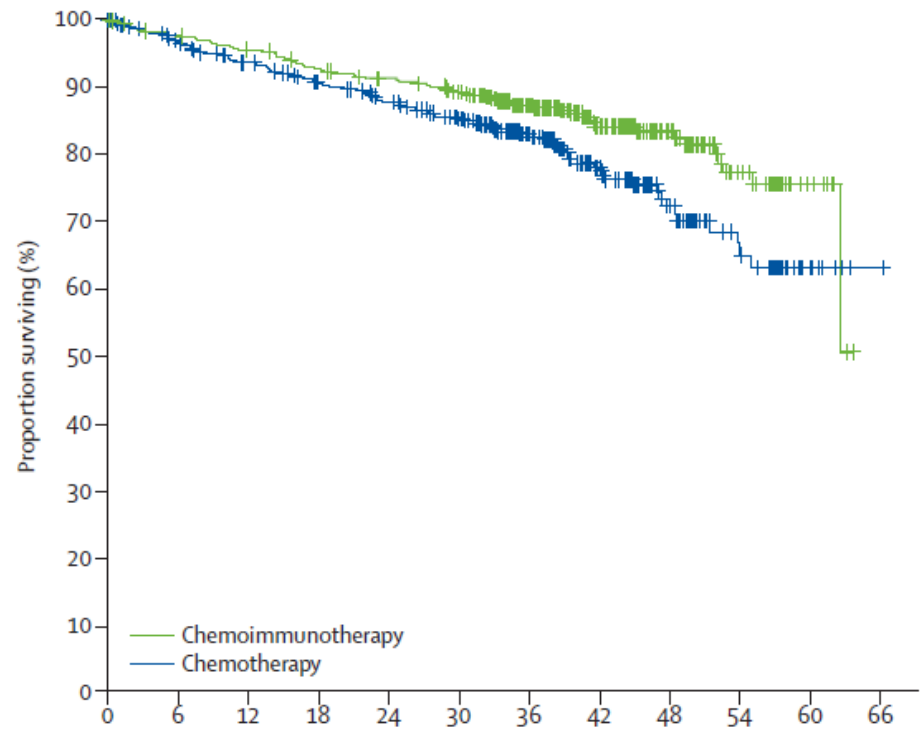
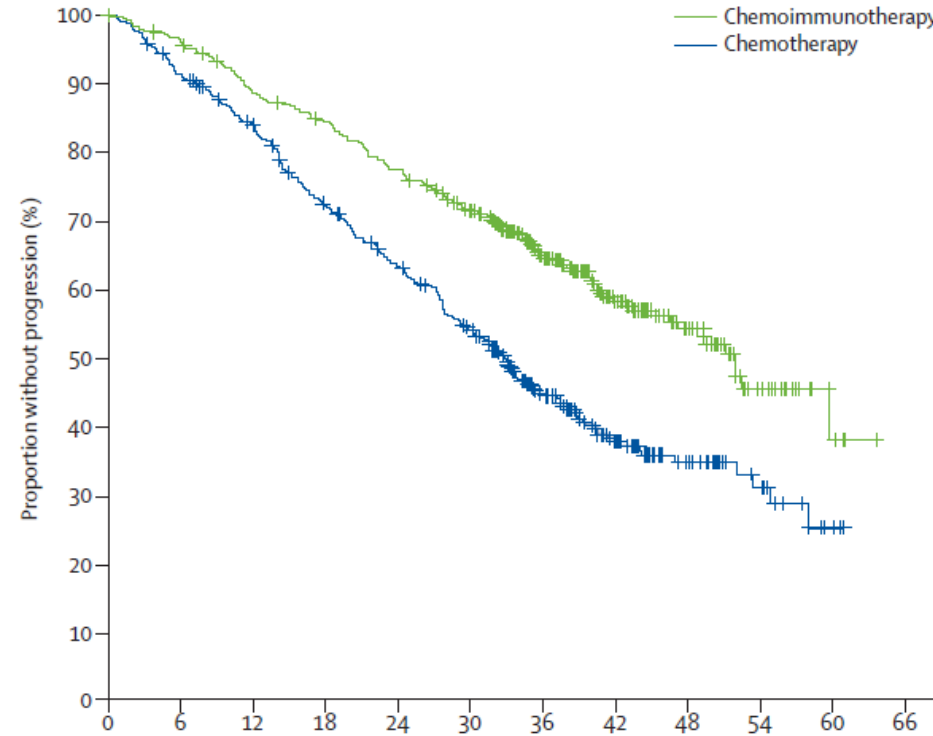
FCR, BR, R-kortikoidy

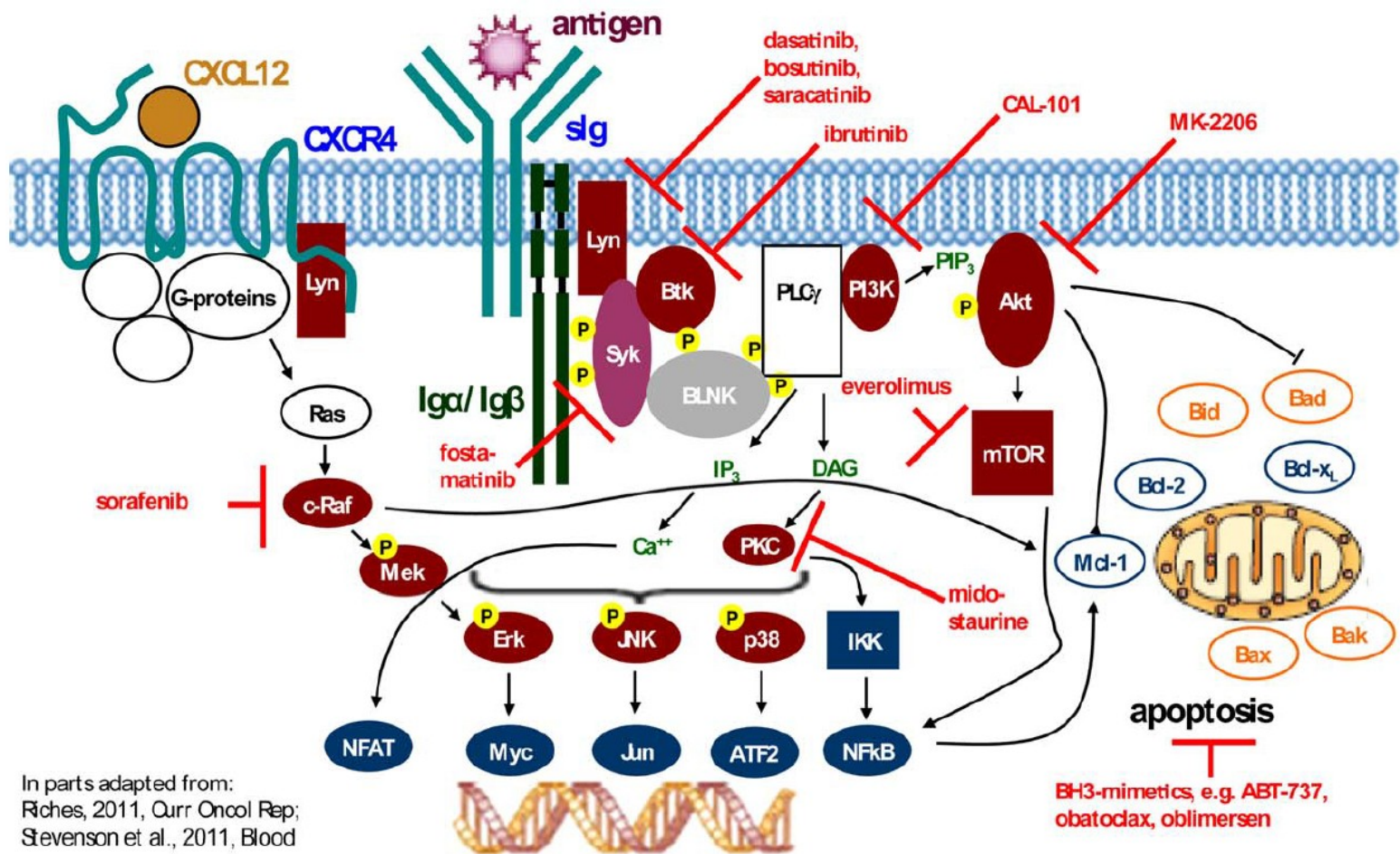
ibrutinib

idelalisib

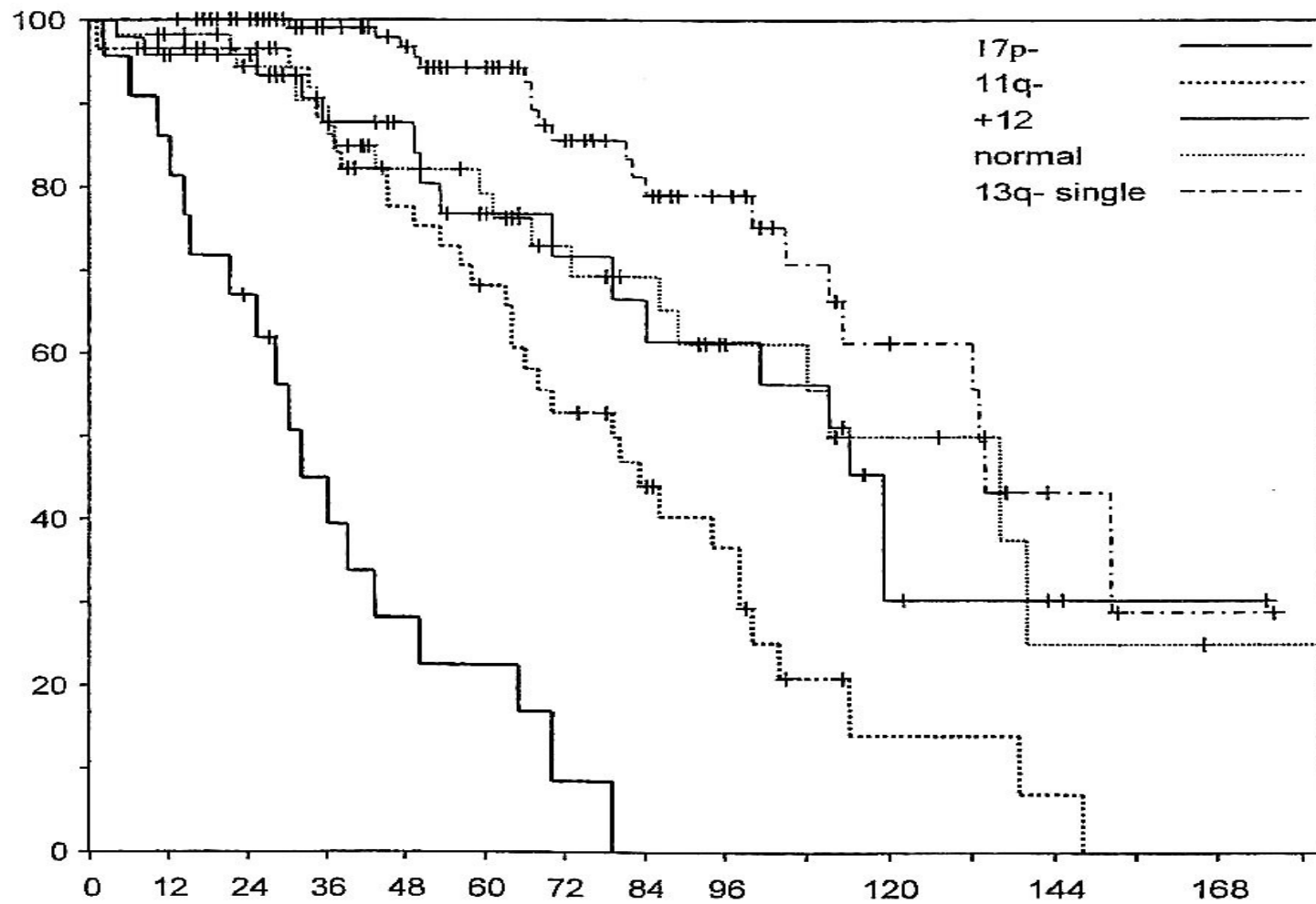
venetoklax

# CLL – léčba režimy FC a FCR



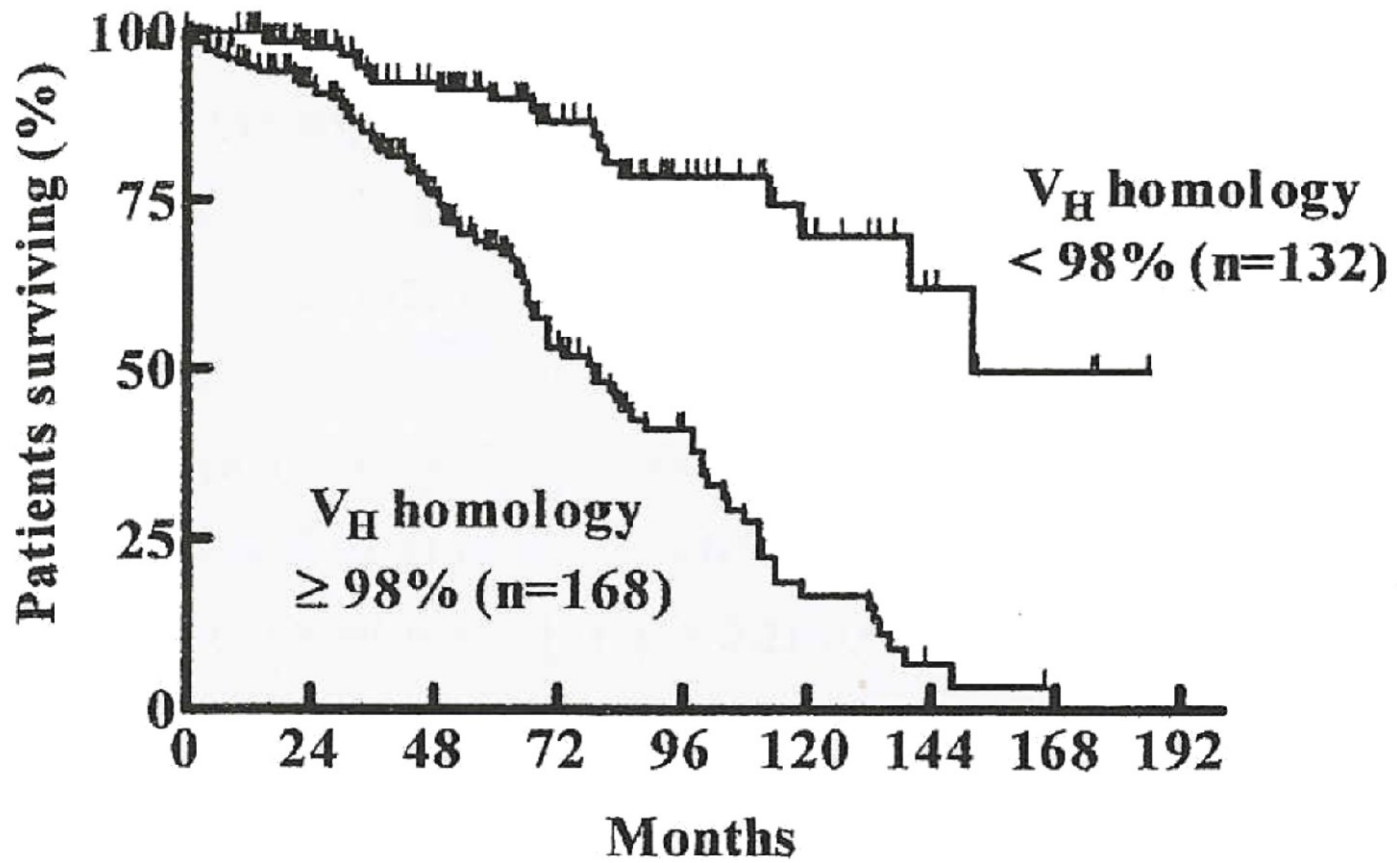


In parts adapted from:  
 Riches, 2011, Curr Oncol Rep;  
 Stevenson et al., 2011, Blood



Overall survival (months)

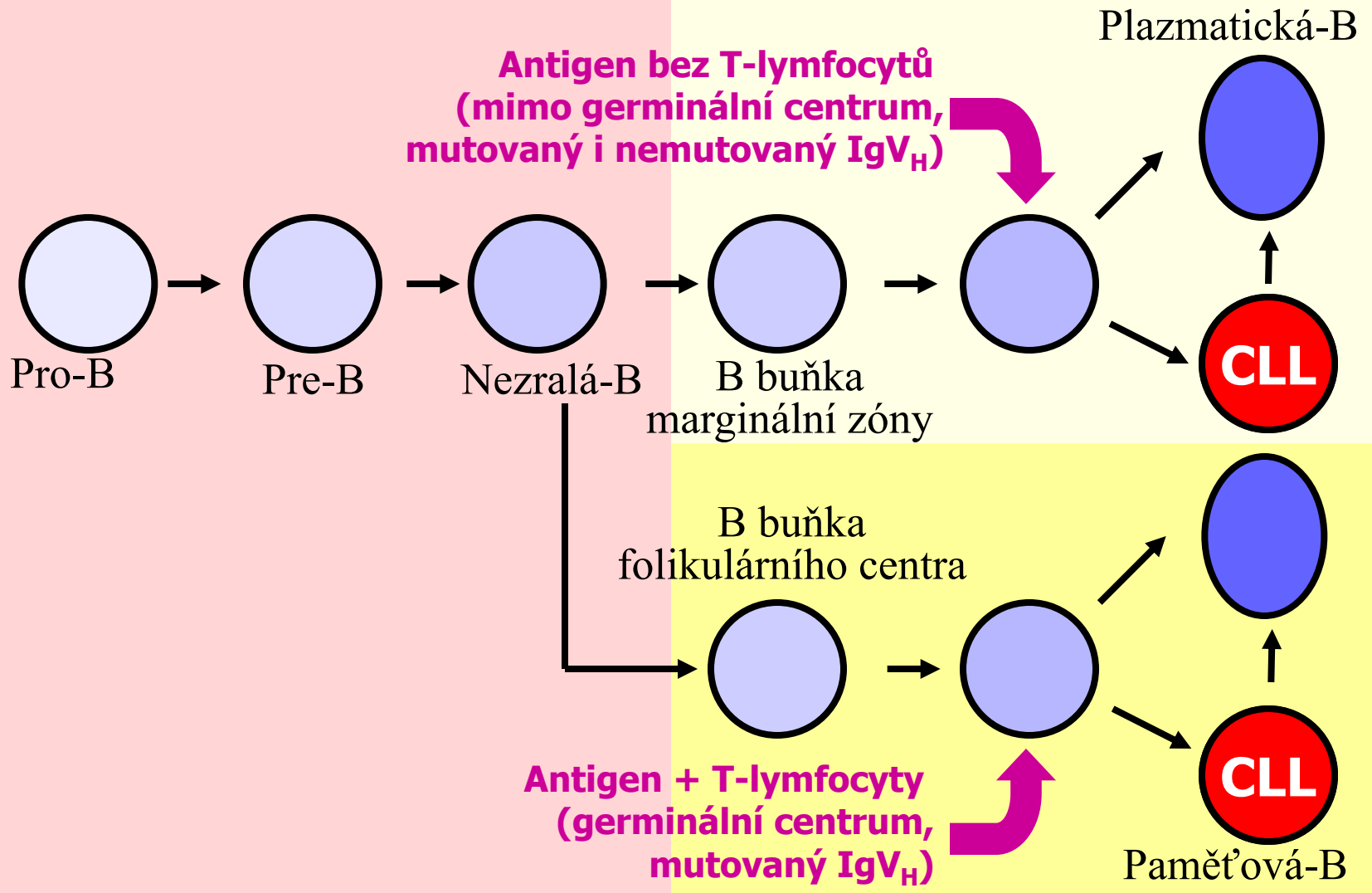
**A**





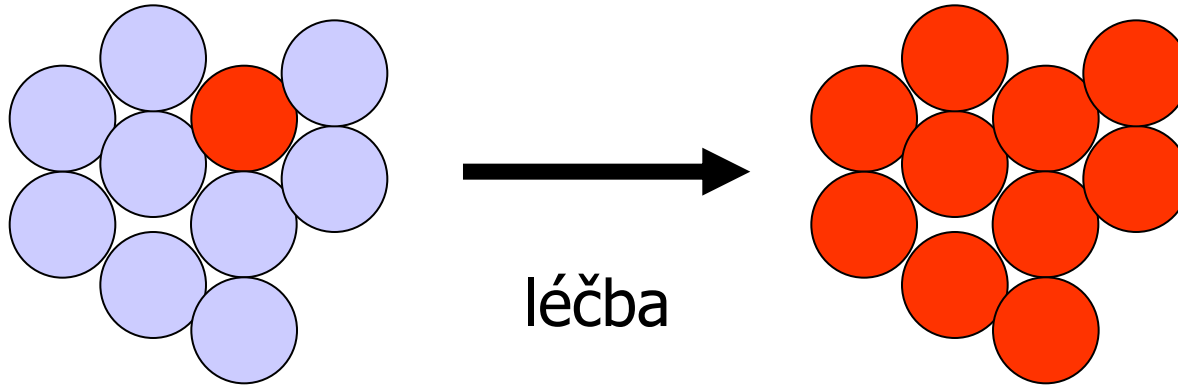
# Kostní dřeň

# 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 zvratu

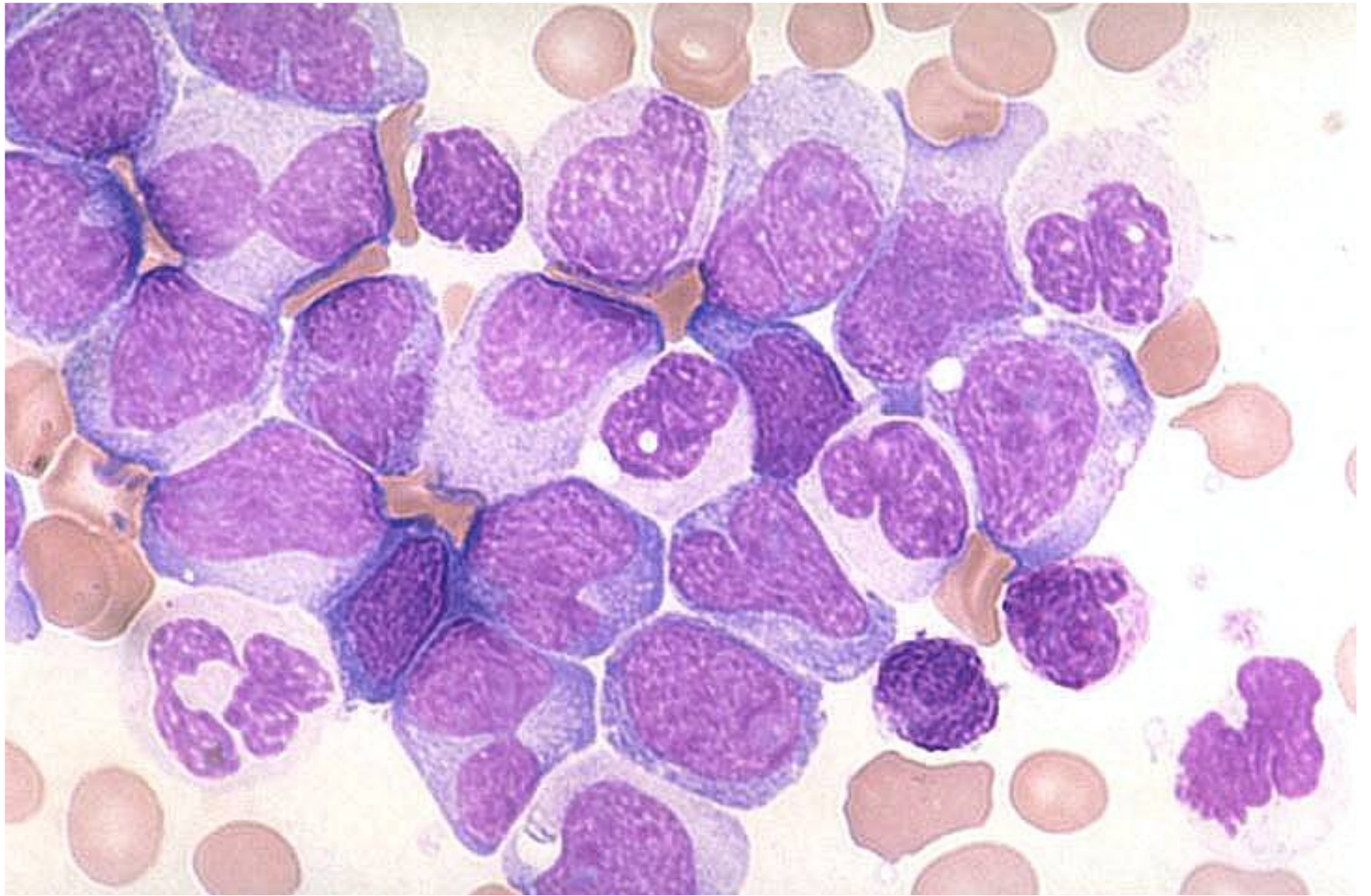
**Potvrzení diagnózy CML:**

- 1) vyšetření koštní dřve
- 2) cytogenetický pūkaz Ph1 chromozomu nebo PCR pūkaz translokace BCR/ABL,
- 3) případe další vyšetření

# CML

## **Stádia**

Chronická fáze, akcelerace, blastický zvrát

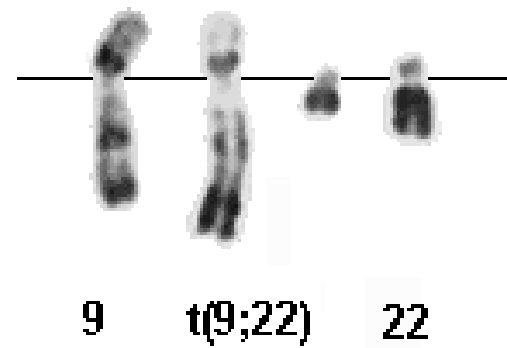
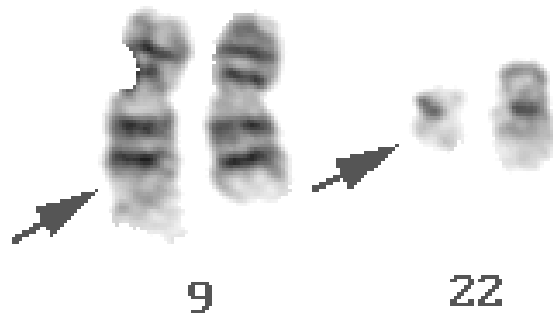
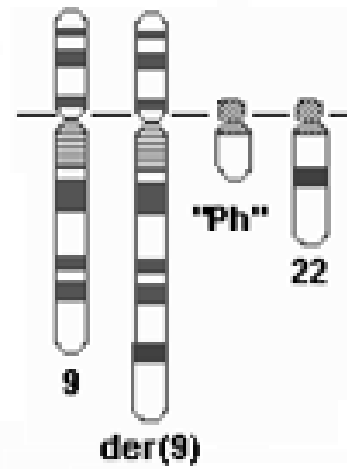
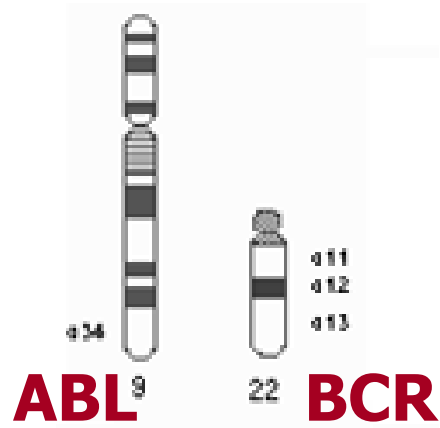


## **BCR-ABL, t(9;22)(q34;q11), Ph chromozóm**

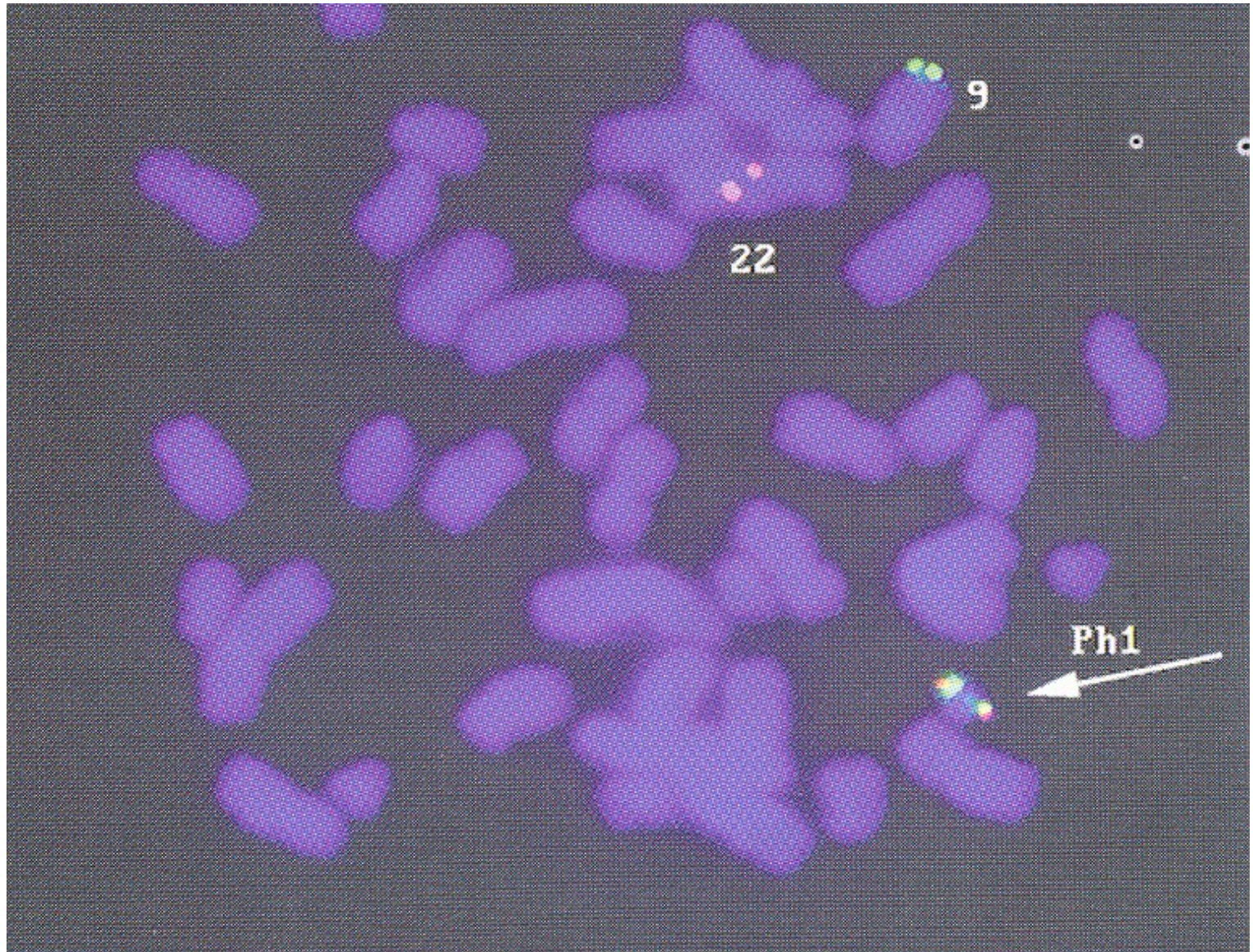
- nekontrolovaná fosforylace řady proteinů různých signálních drah, například produkty onkogenů MYC a RAS – aktivace proliferace, porucha apoptózy a porucha kontaktní inhibice růstu

**CML – dif. dg. od dalších myeloproliferací**

**ALL – zde ale většinou jiný typ fúze genů**







# Monitorování minimální zbytkové nemoci

## Relaps

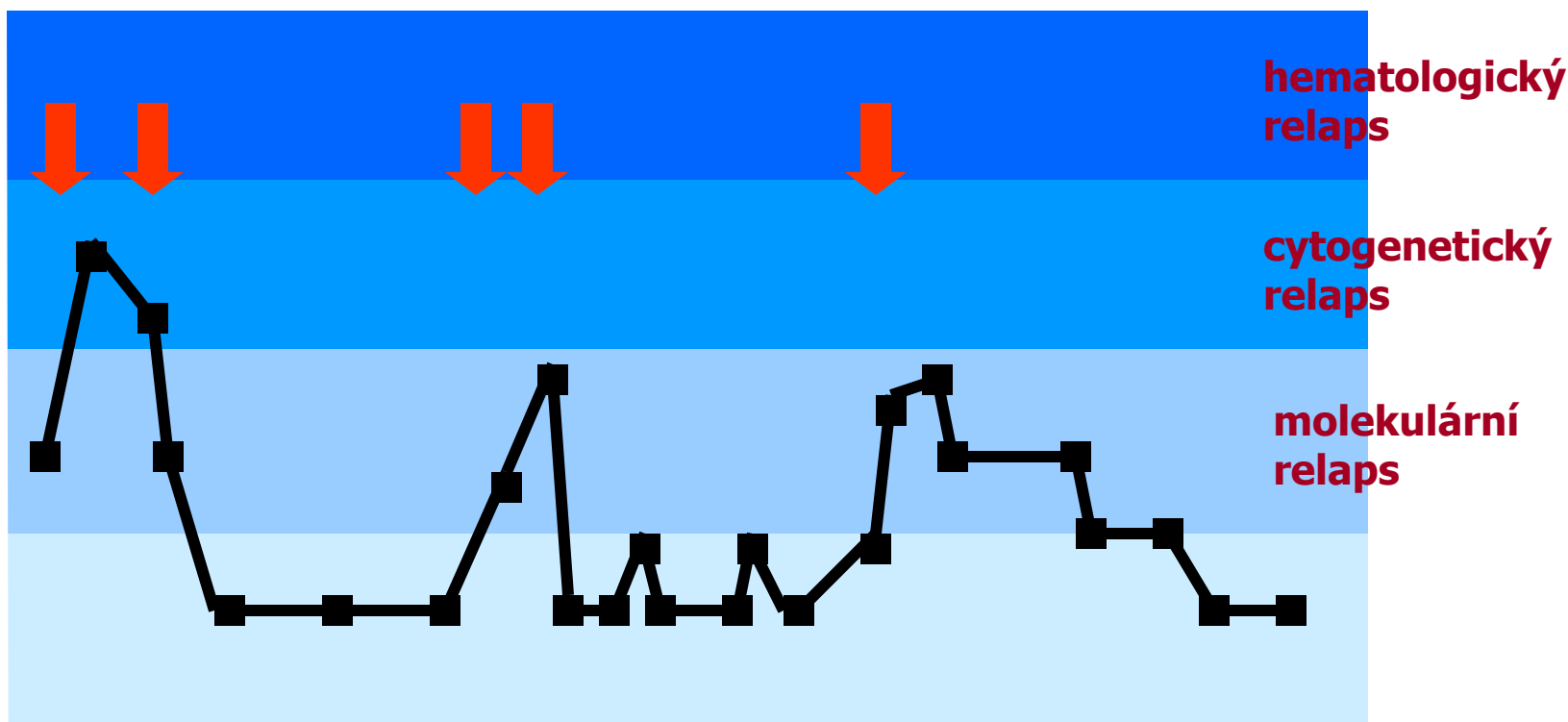
- Hematologický
- Cytogenetický
- Molekulární

## 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

---

<sup>1)</sup> Malgaigne l. c. p. 1004. Revue médic. chirurg., 1849, T. V., p. 246.

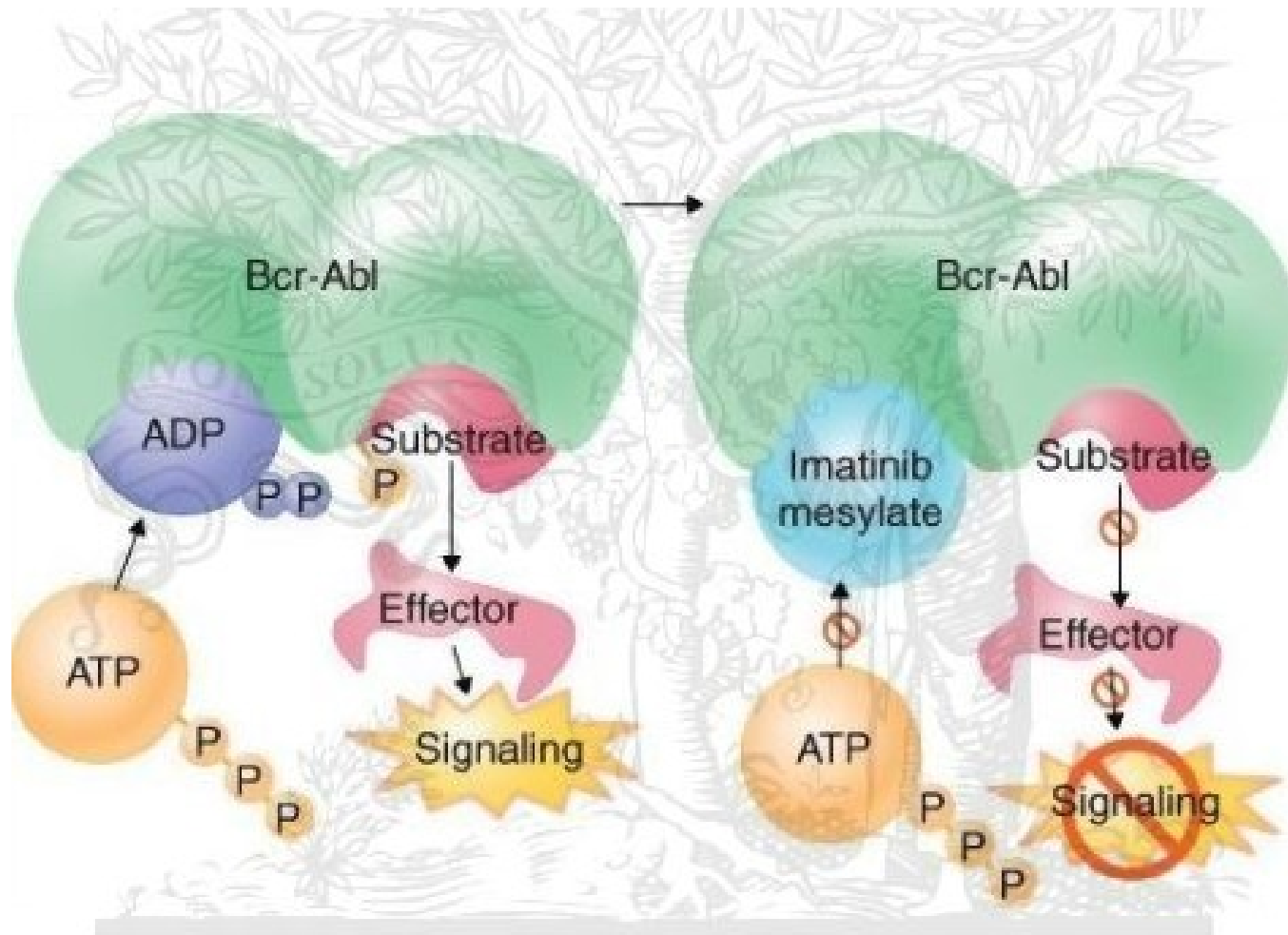
Arsenik – oxid arseničitý

Lissauer: Zwei Fälle von Leucaemie.

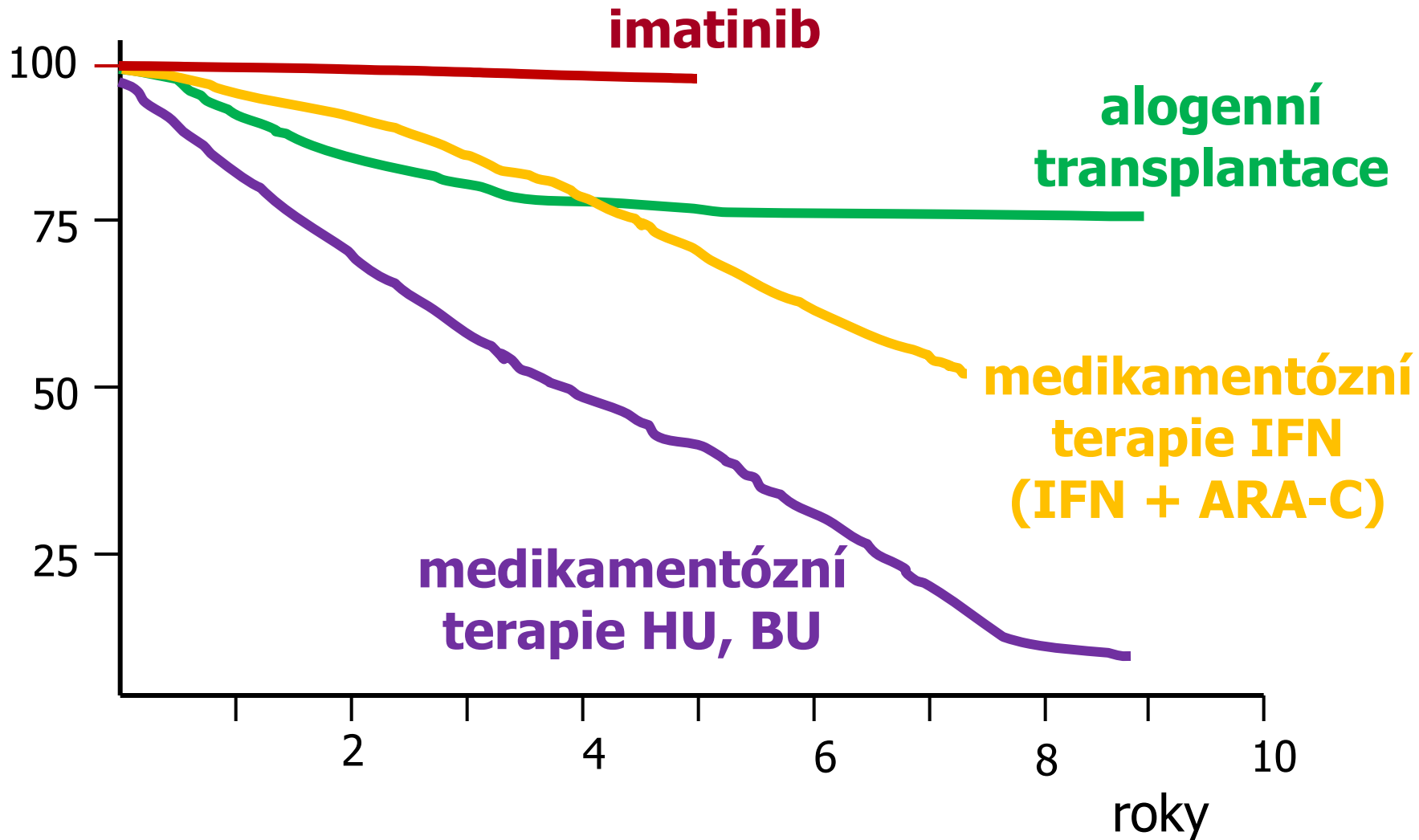
Berlin. Klin. Wochenschrift, 2, 1865, s. 403 - 404

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

# Působení imatinib mesylate



# Prognóza pacientů s CML

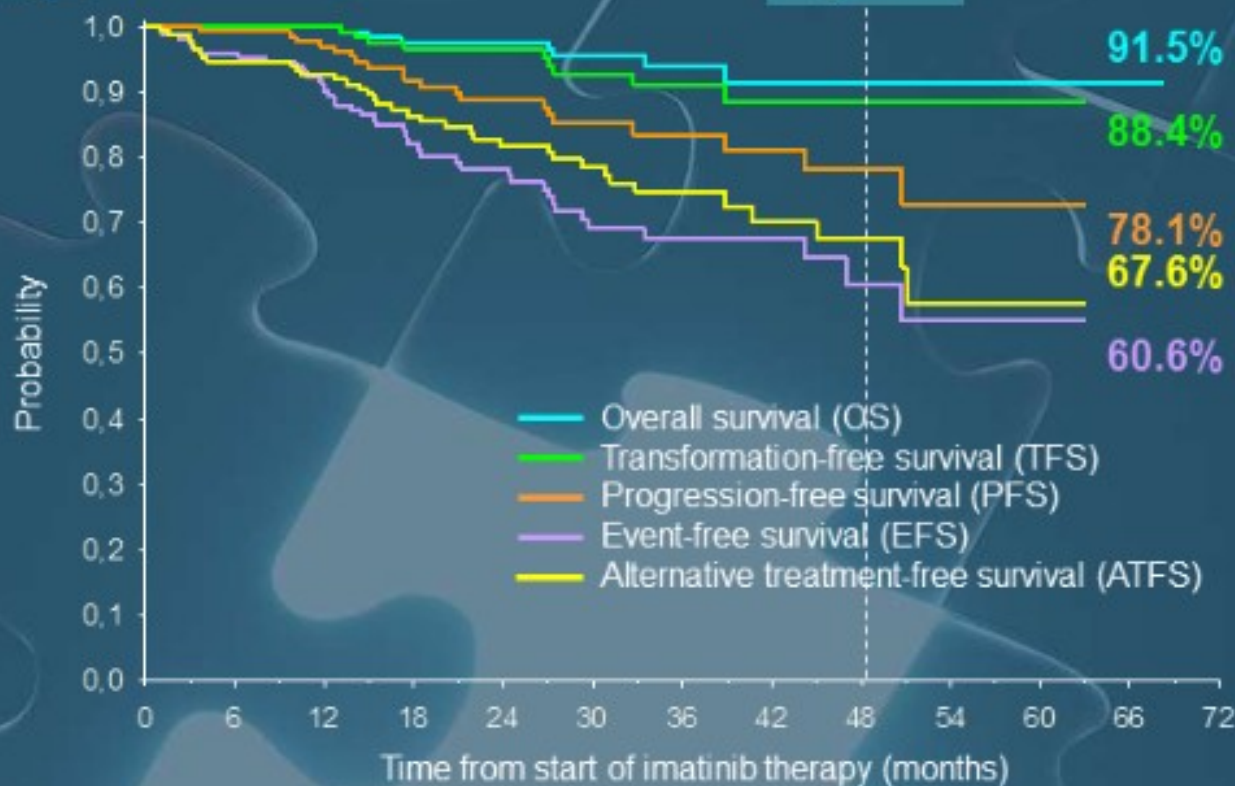


# Long-term outcomes of IM

Comprehensive set of time-to-event analyses

N = 152

4 y. est.





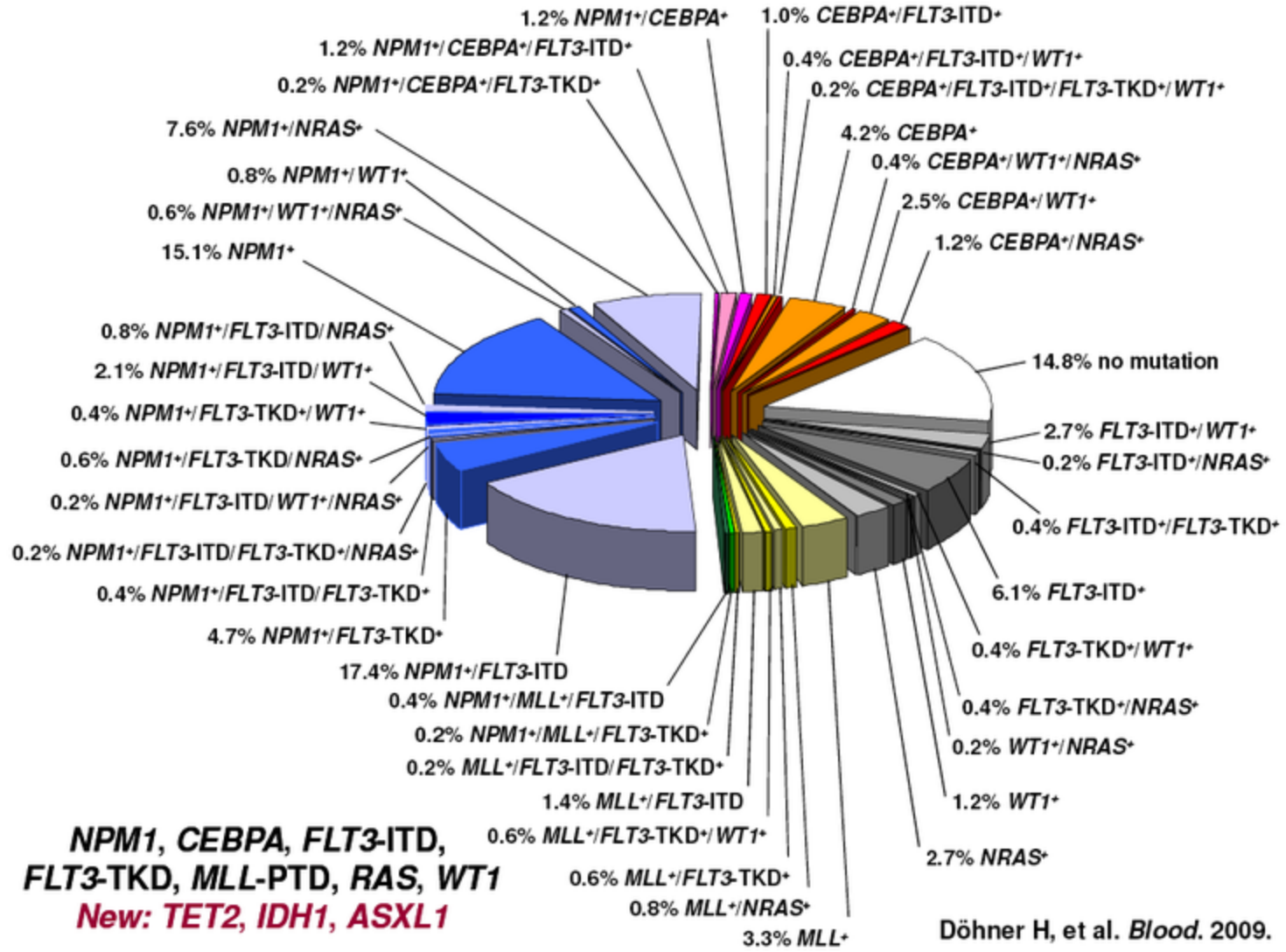
# **AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE**

**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**



Döhner H, et al. *Blood*. 2009.

## 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

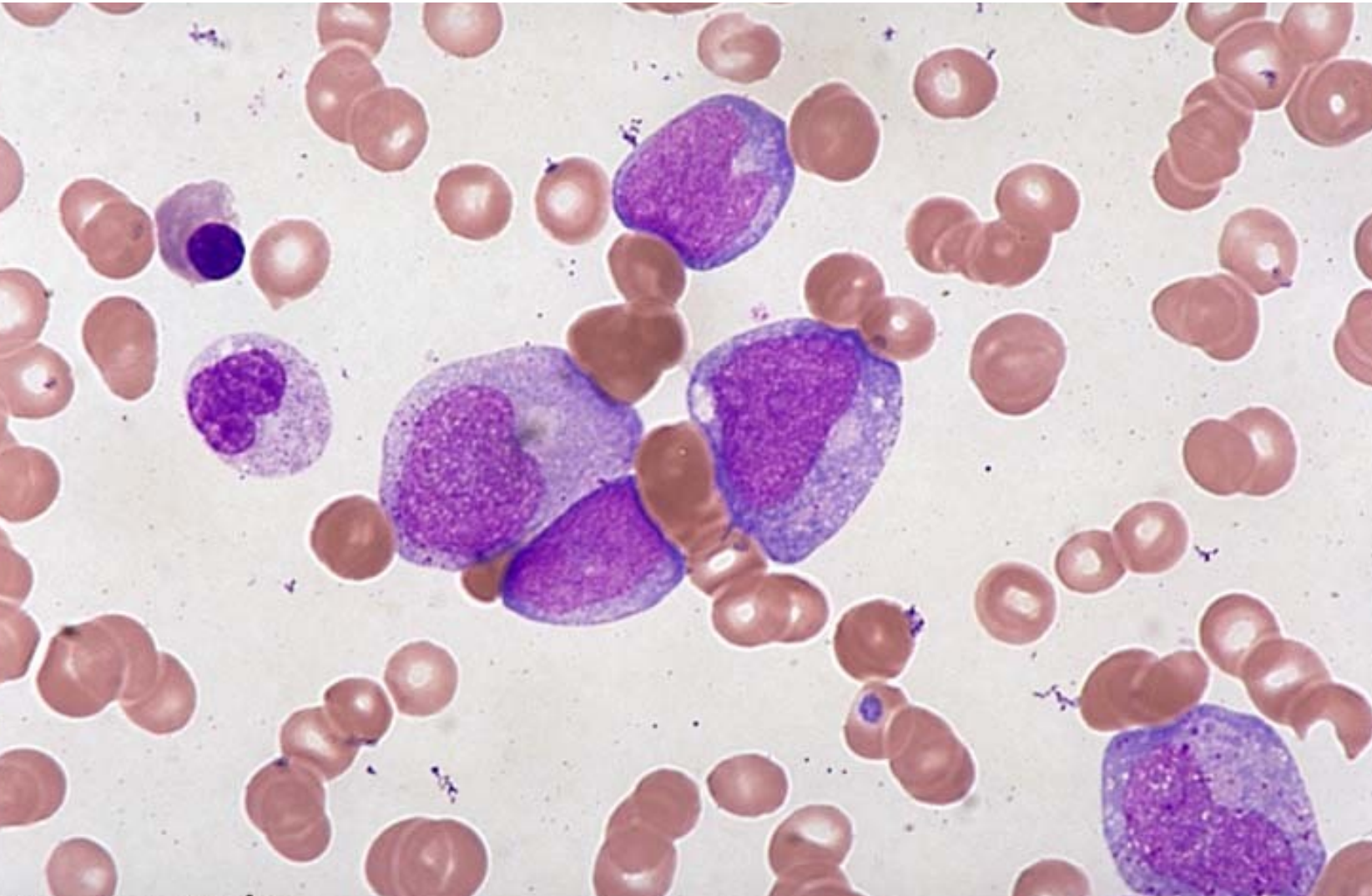
Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

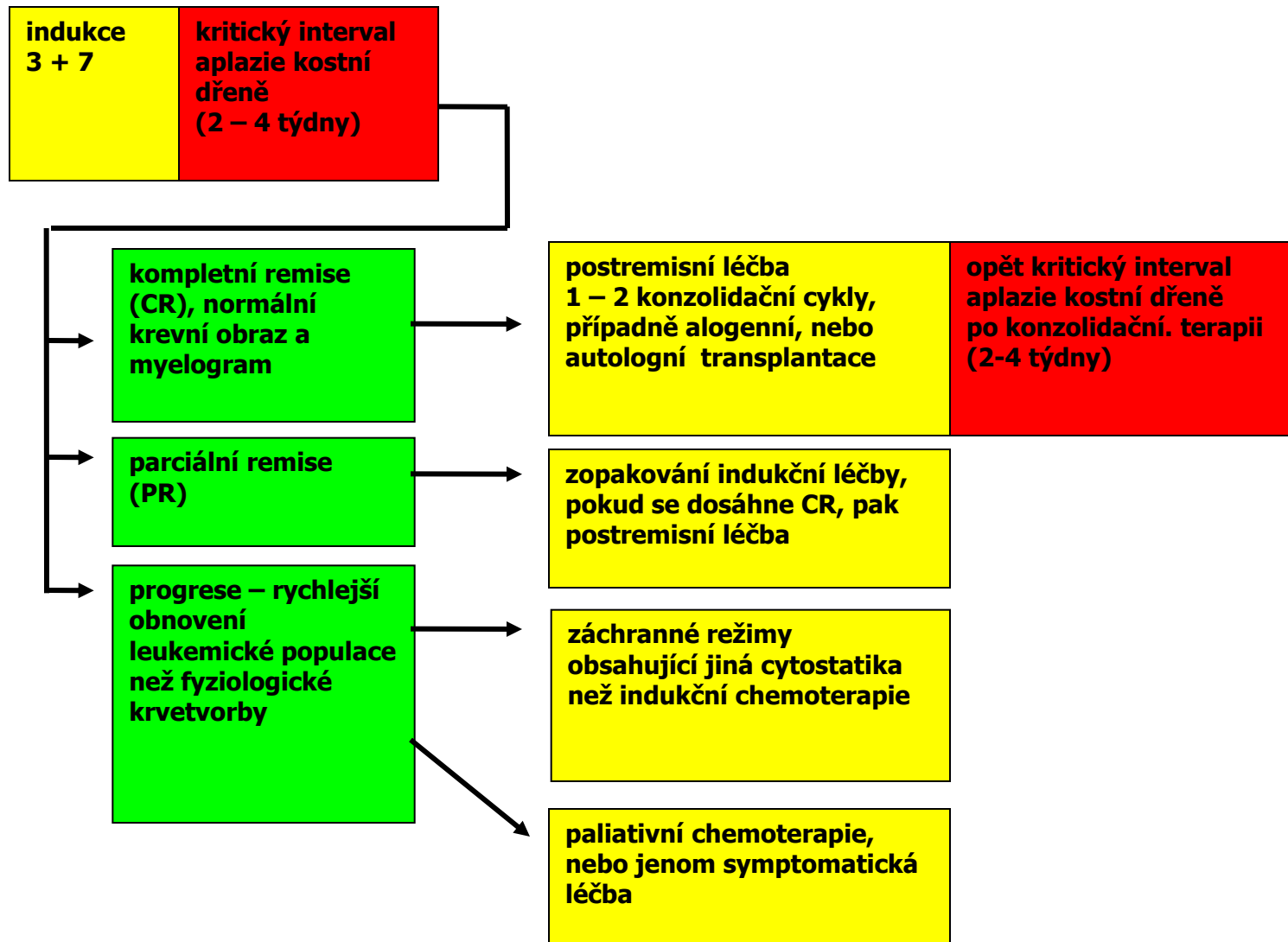
Myeloid proliferations related to Down syndrome

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

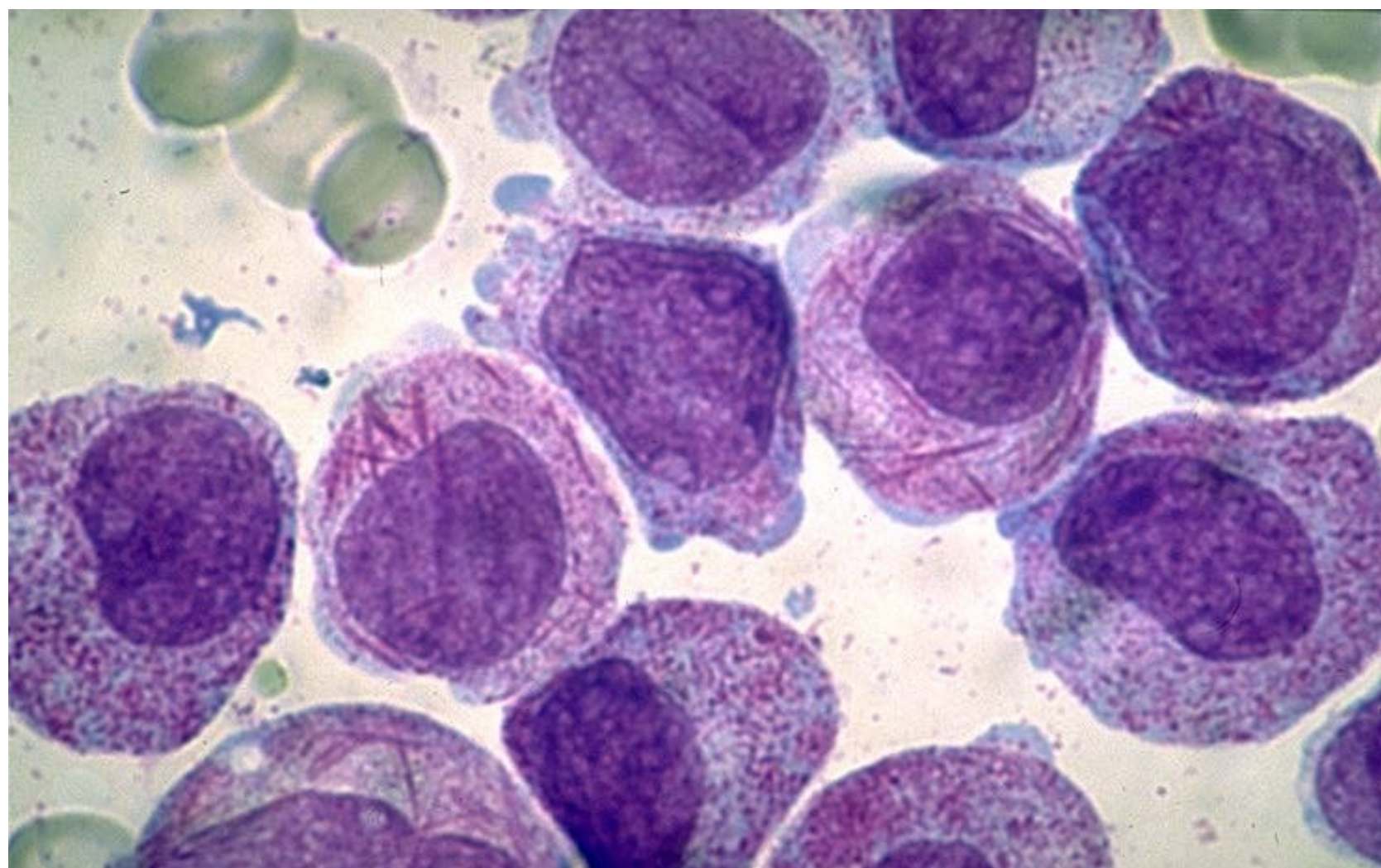
t(15,17) – PML/RAR $\alpha$

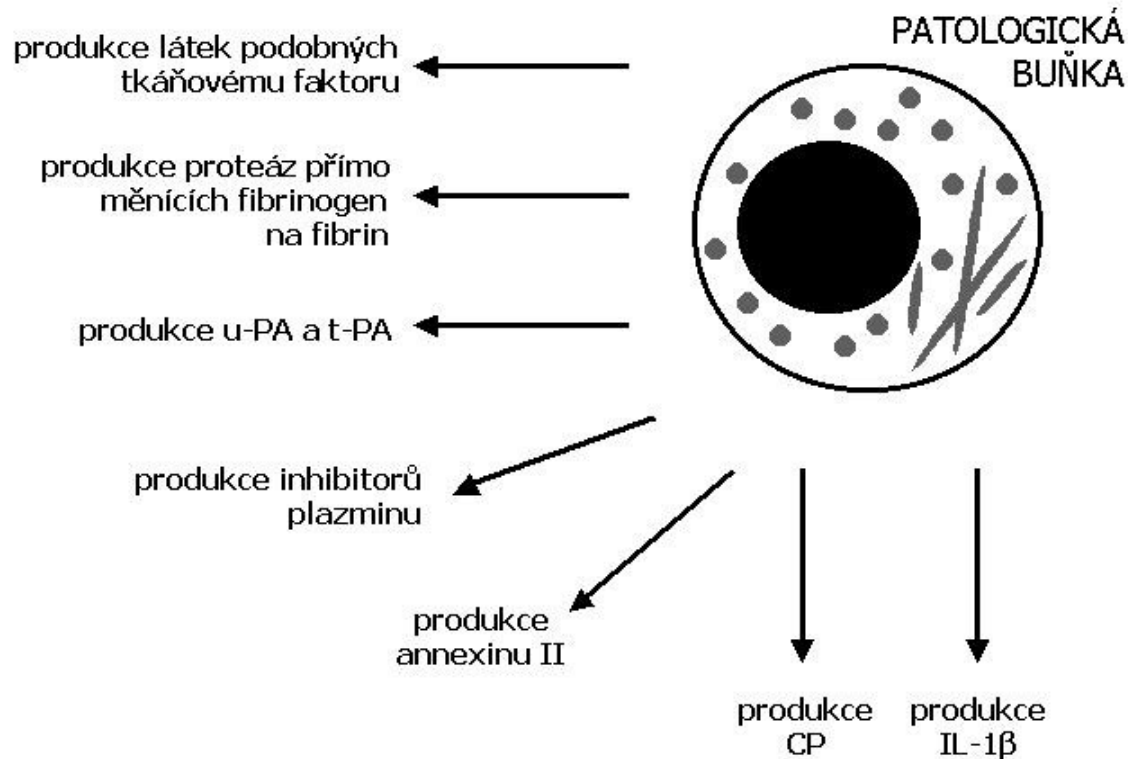
t(11,17)

t(5,17)

Netransplantuje se.



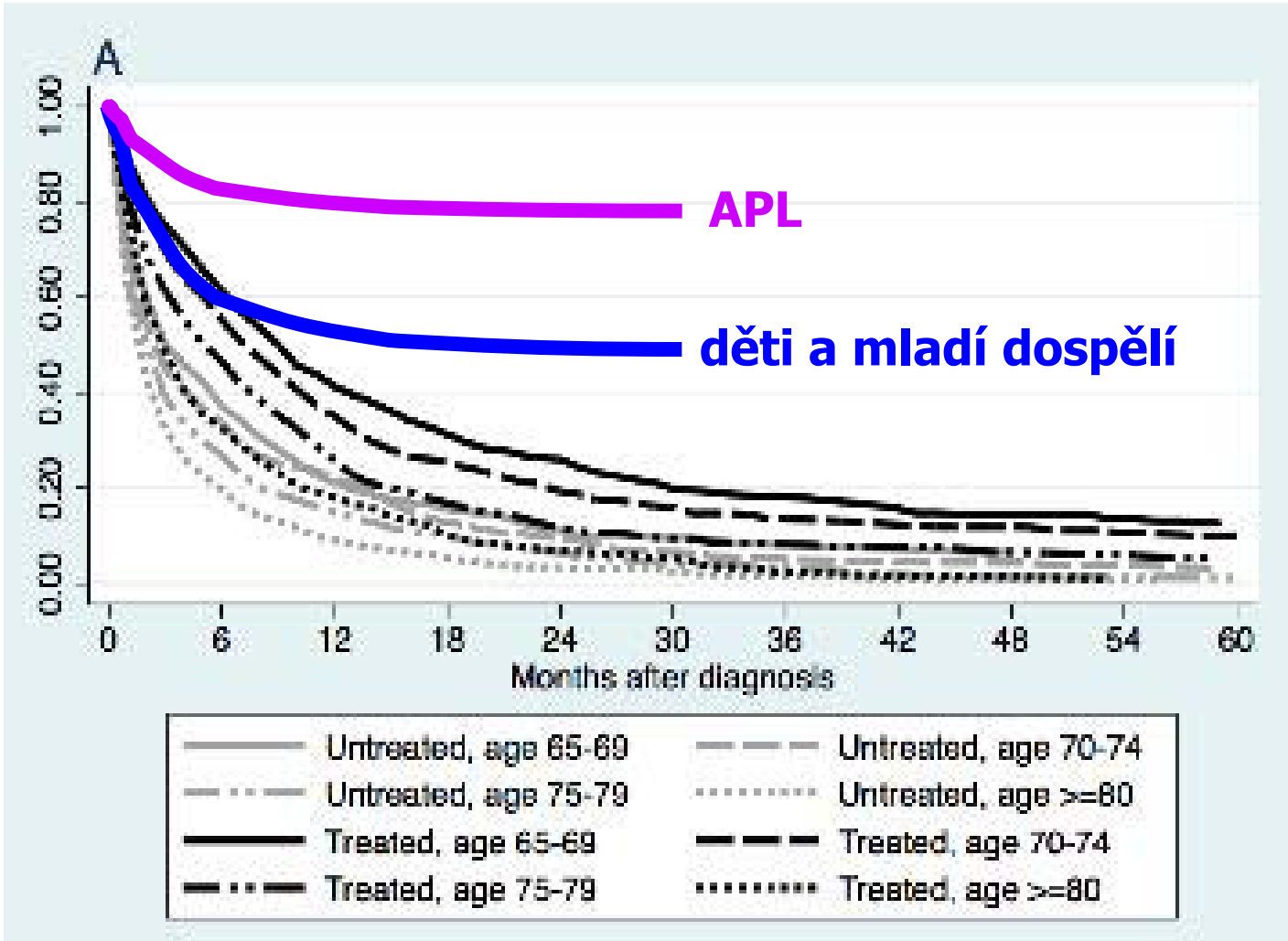


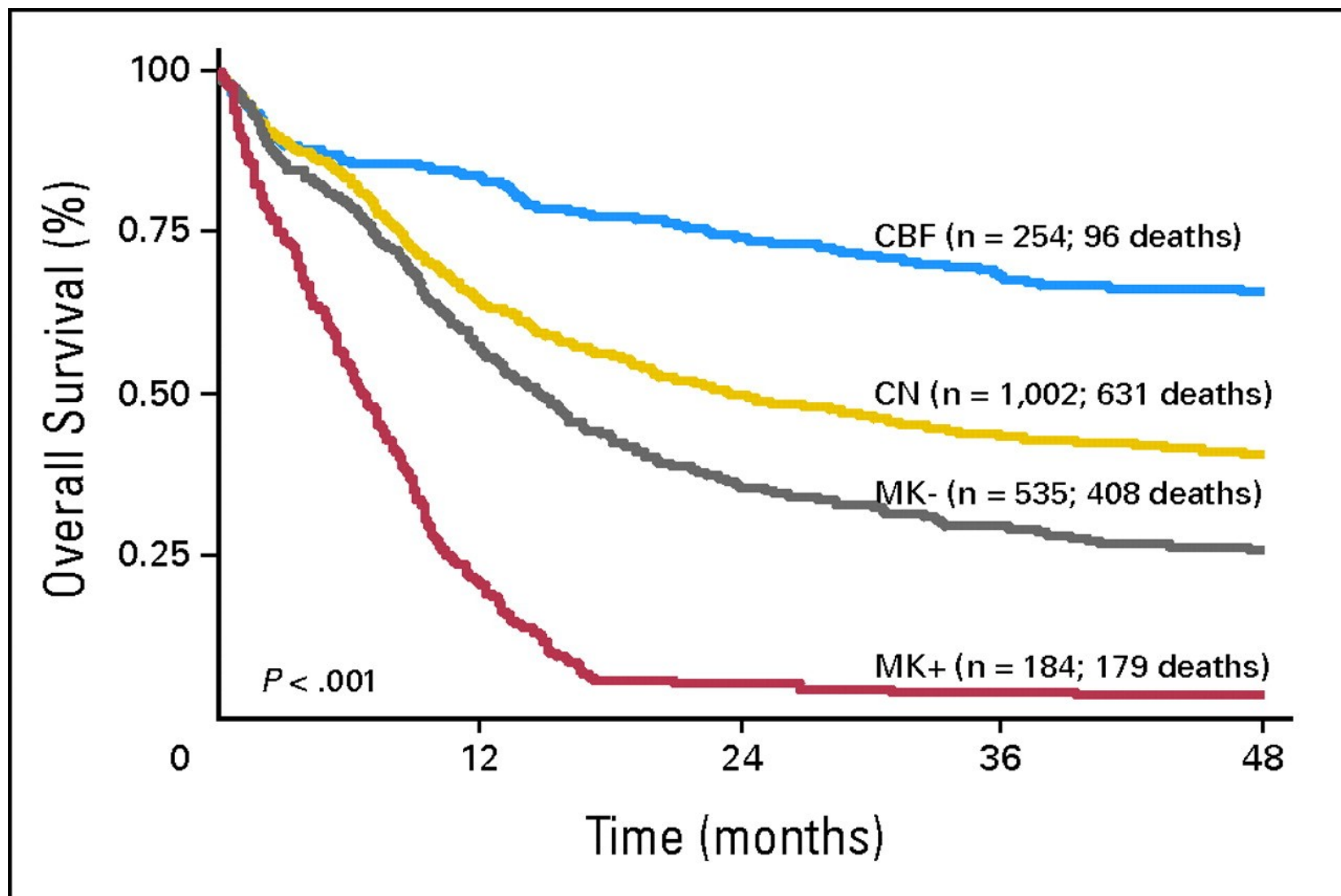


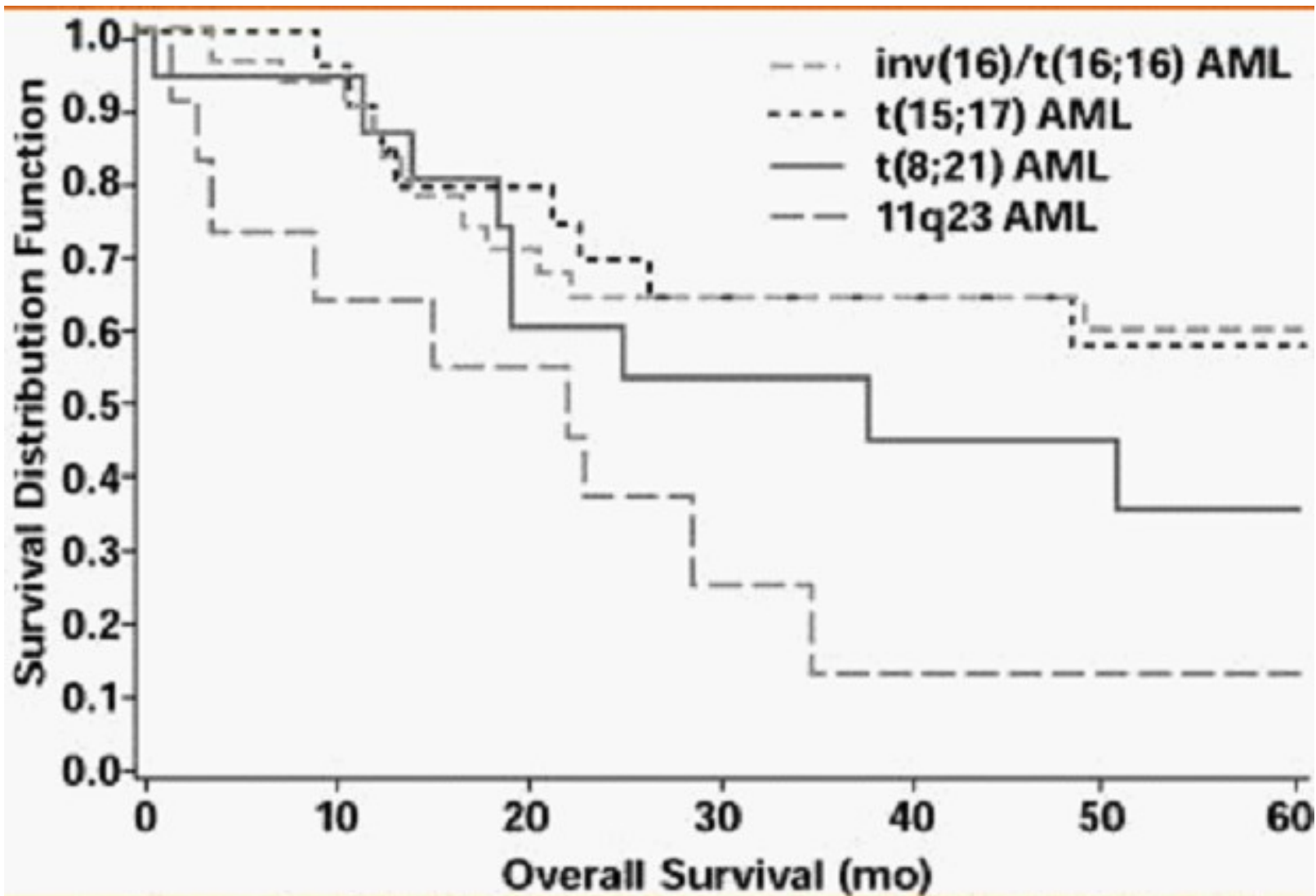
Faktory způsobující krvácivou diatézu u akutní promyelocytární leukemie.

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









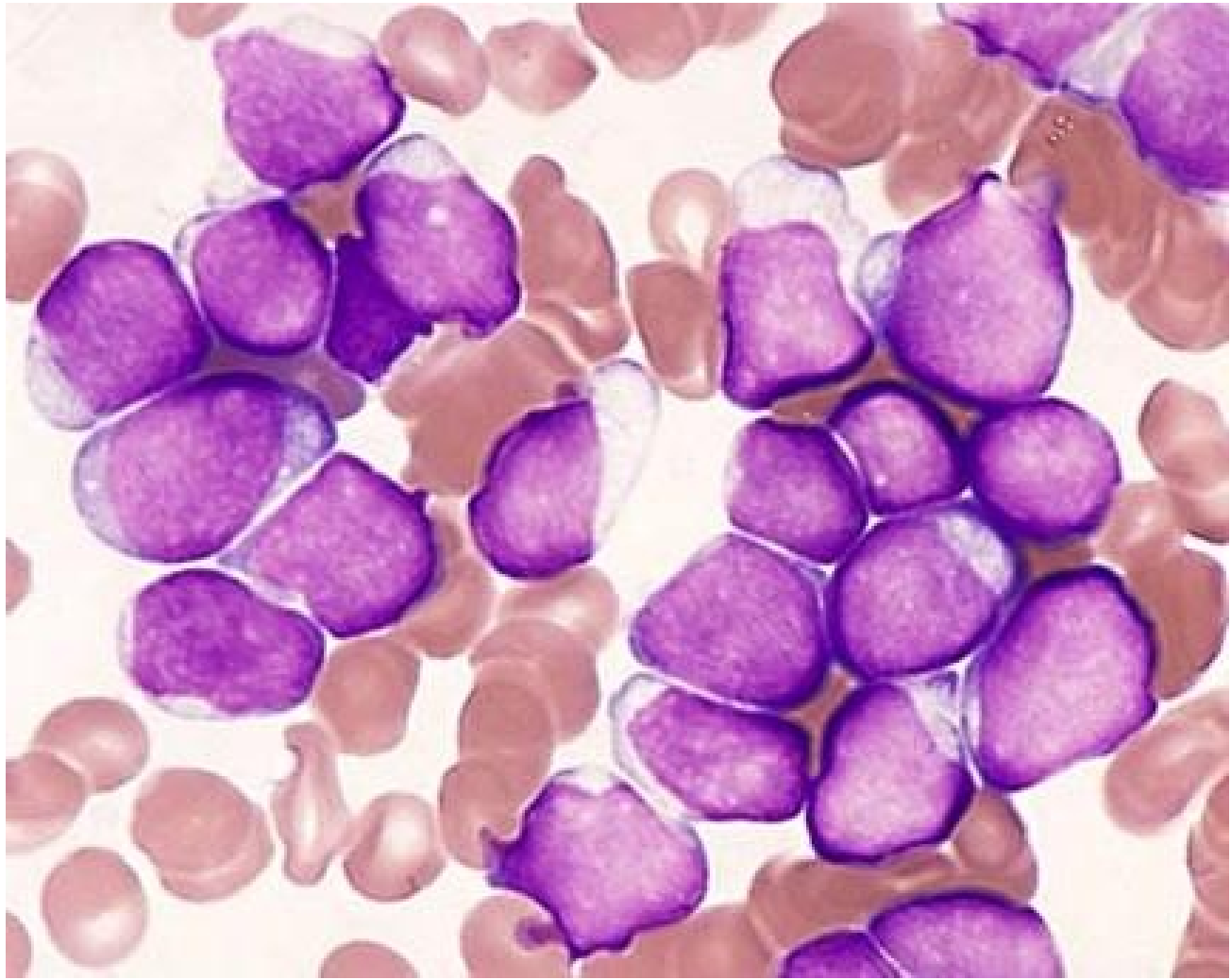
# **AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKEMIE**

**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.**

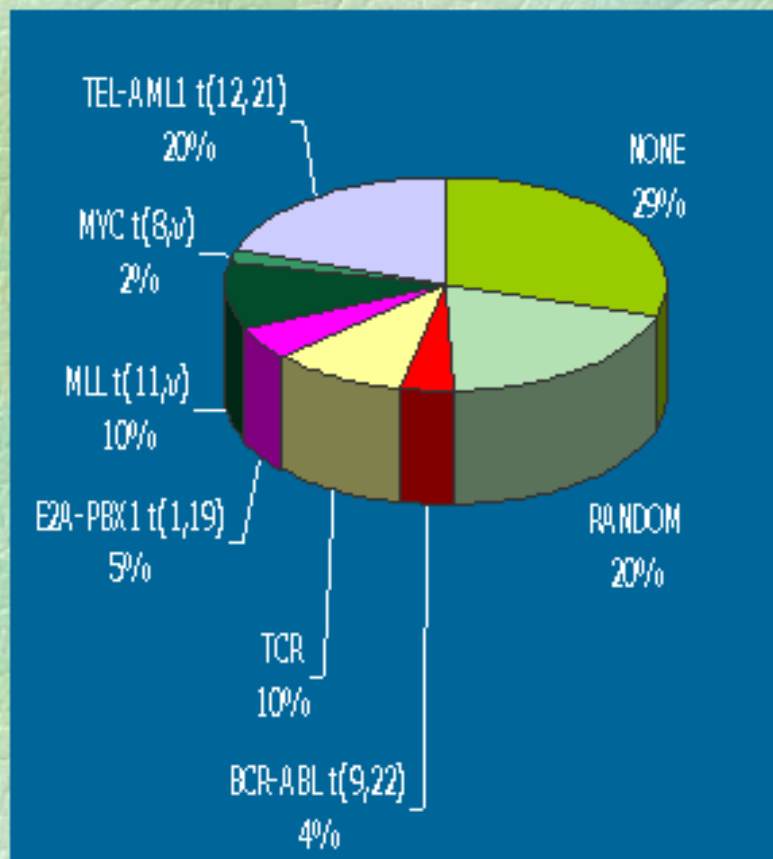
**Léčba:**

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

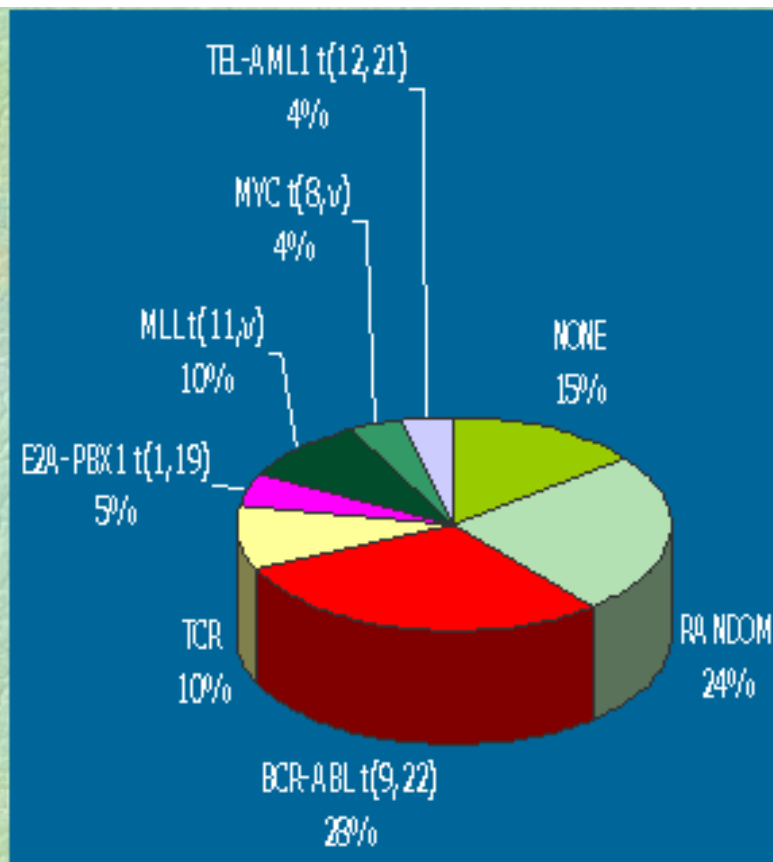


# Chromozomální translokace u ALL

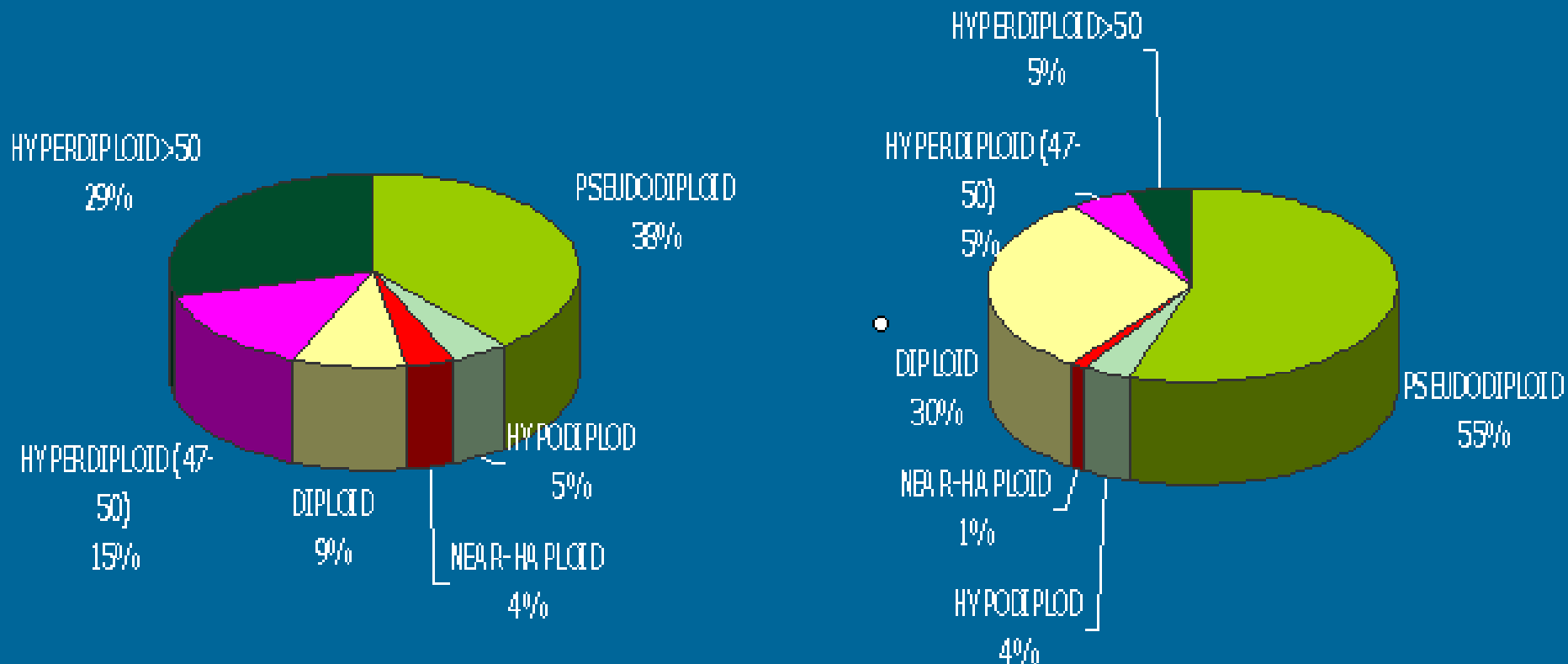
**děti**



**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

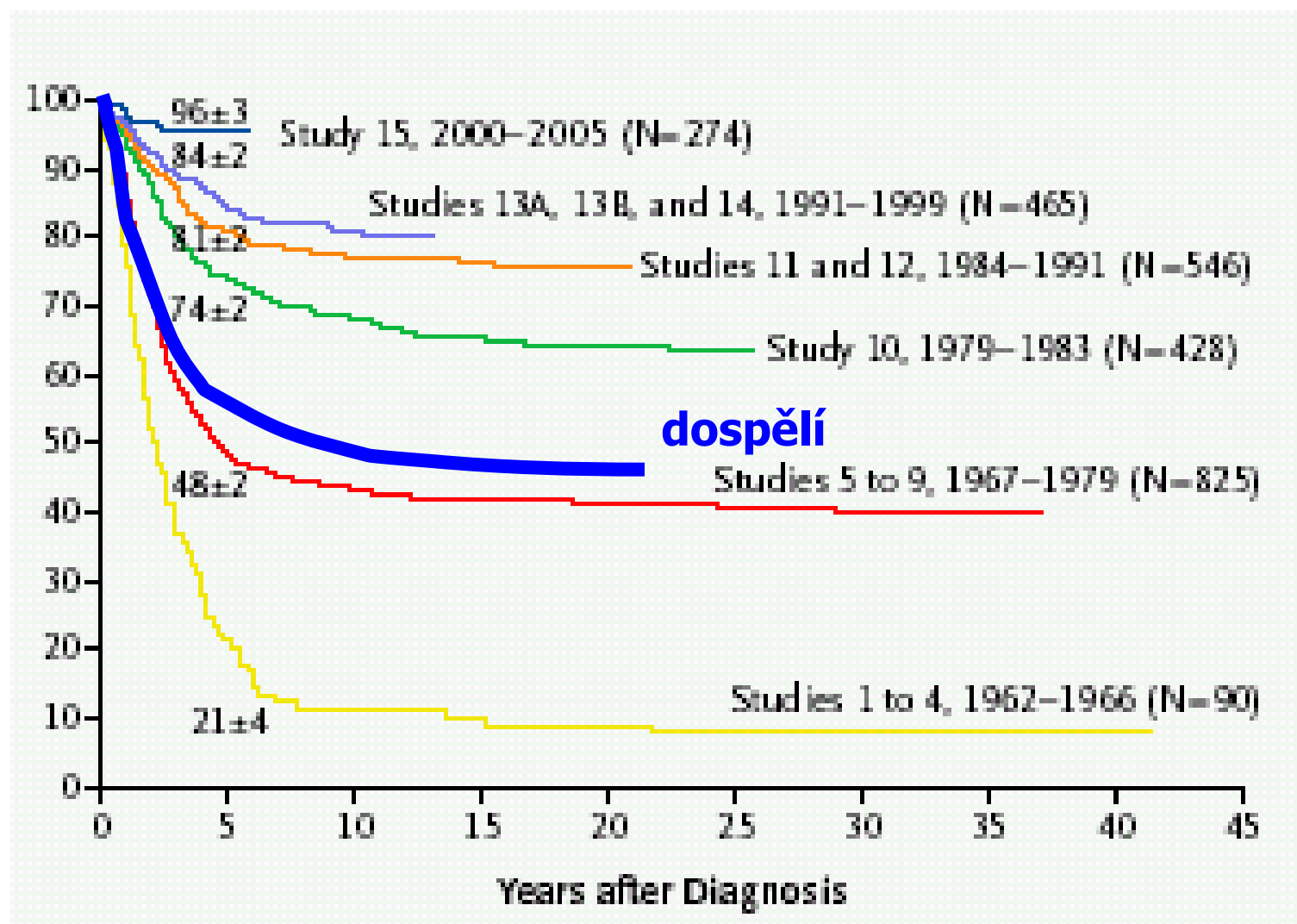
EXPERIMENTÁLNÍ  
TERAPIE

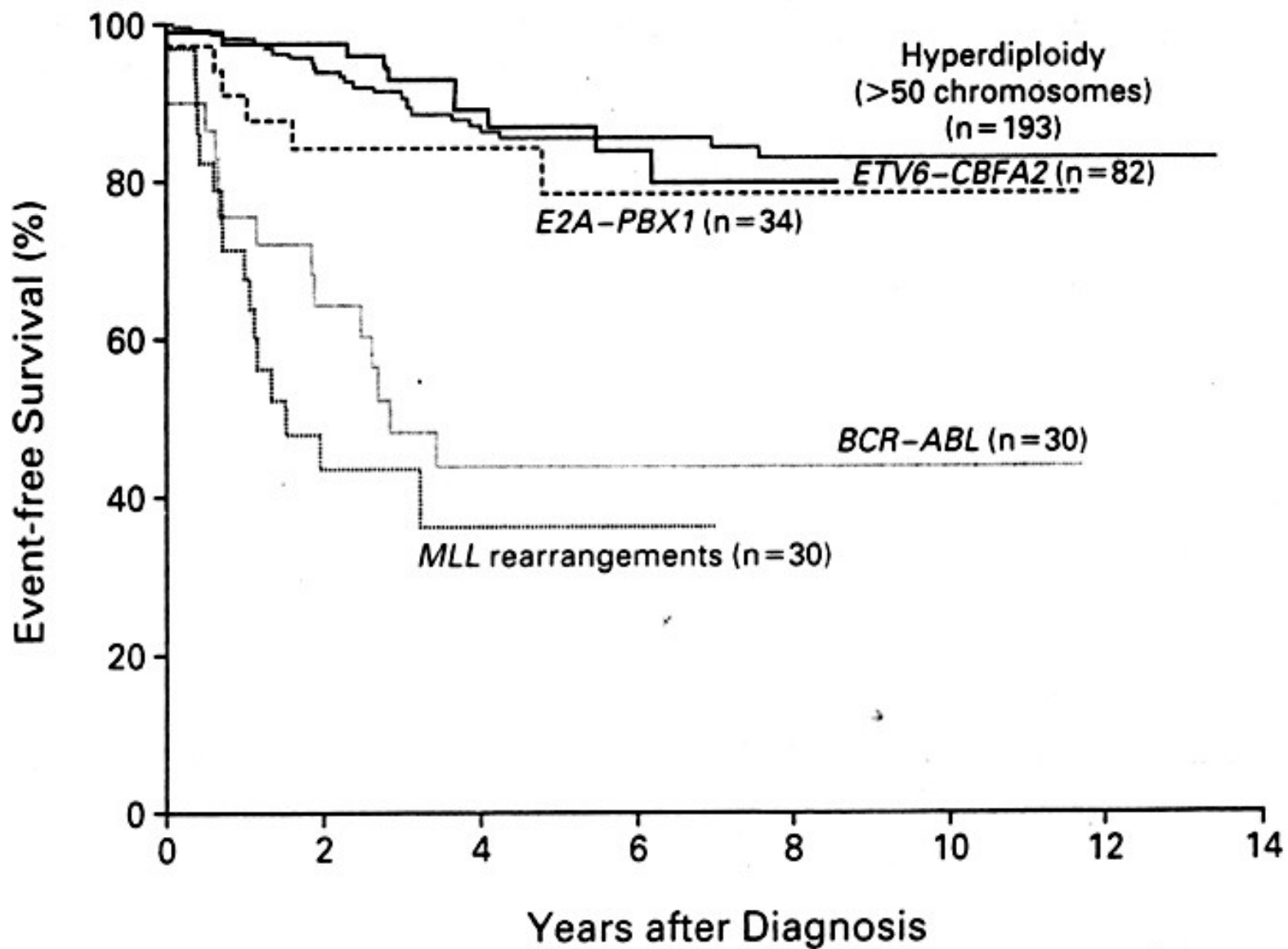
SP-MRD

po 2-3 měsících



# Přežívání nemocných - ALL





# **MYELOUDYSPLASTICKÉ SYNDROMY**

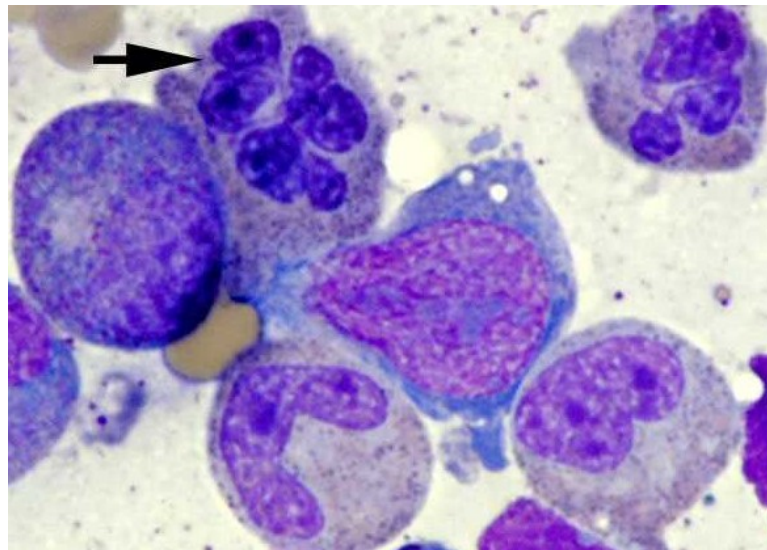
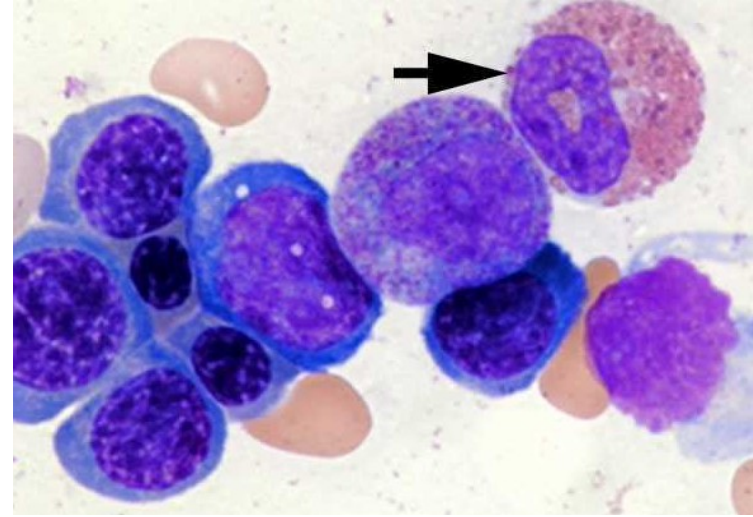
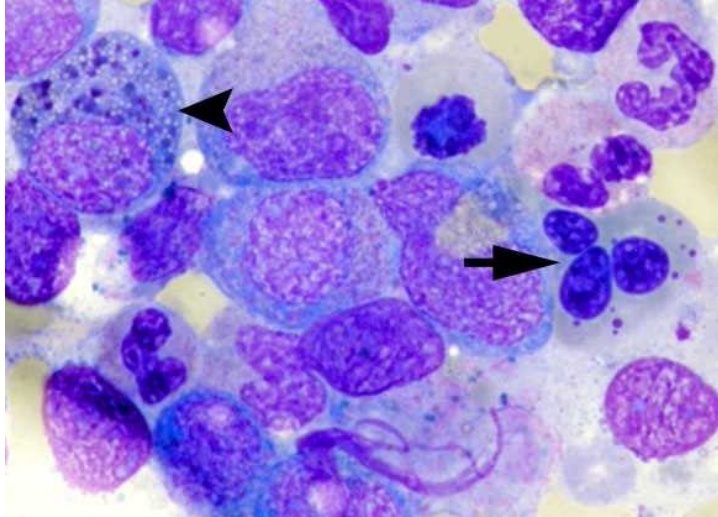
**Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.**

**„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)
<b>MDS s prstenčitými sideroblasty (MDS-RS)</b>						
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 < 1x10<sup>9</sup>/L

\* je-li přítomna mutace SF3B1

# MDS - klasifikace

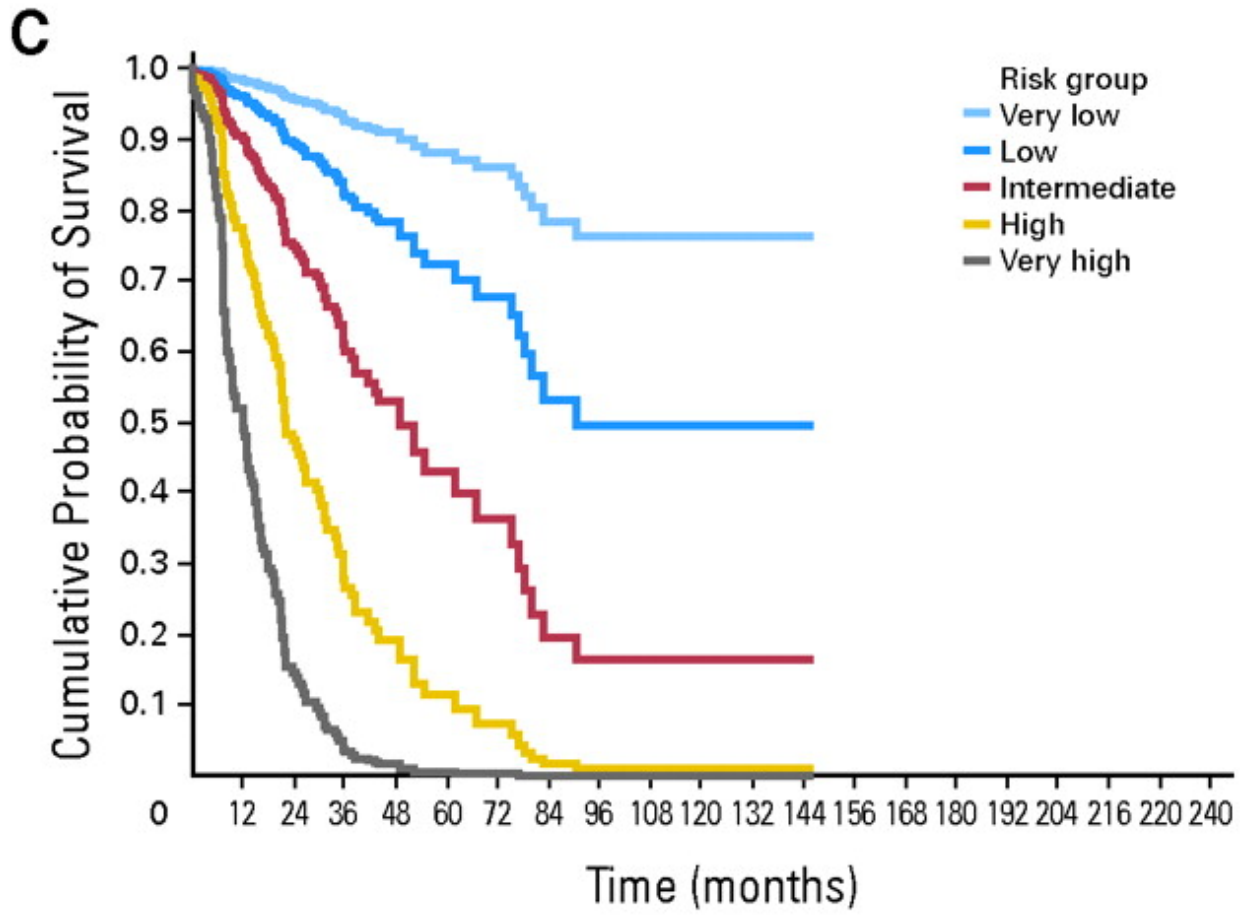
název	dysplázie	cytopenie	prstečité sideroblasty	blasty v PK	blasty v KD	cytogenetika konvenční analýzou
<b>MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)</b>						
MDS-EB-1	0-3	1-3	žádné nebo málo	2-4%, žádné Auerovy tyče	5-9%, žádné Auerovy tyče	jakákoli
MDS-EB-2	0-3	1-3	žádné nebo málo	5-19%, nebo Auerovy tyče	10-19%, nebo Auerovy tyče	jakákoli
<b>MDS neklasifikovatelný (MDS-U)</b>						
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% <sup>+</sup>	< 1%, žádné Auerovy tyče	< 5%, žádné Auerovy tyče	změna definující MDS
<b>Refrakterní cytopenie v dětství</b>	1-3	1-3	žádné	< 2%	< 5%	jakákoli

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

<sup>+</sup>případy s vyšší hodnotou jsou klasifikovány jako MDS-RS-SLD

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

<b>Skóre</b>	<b>IPSS podskupina</b>	<b>Medián přežití (roky)</b>
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



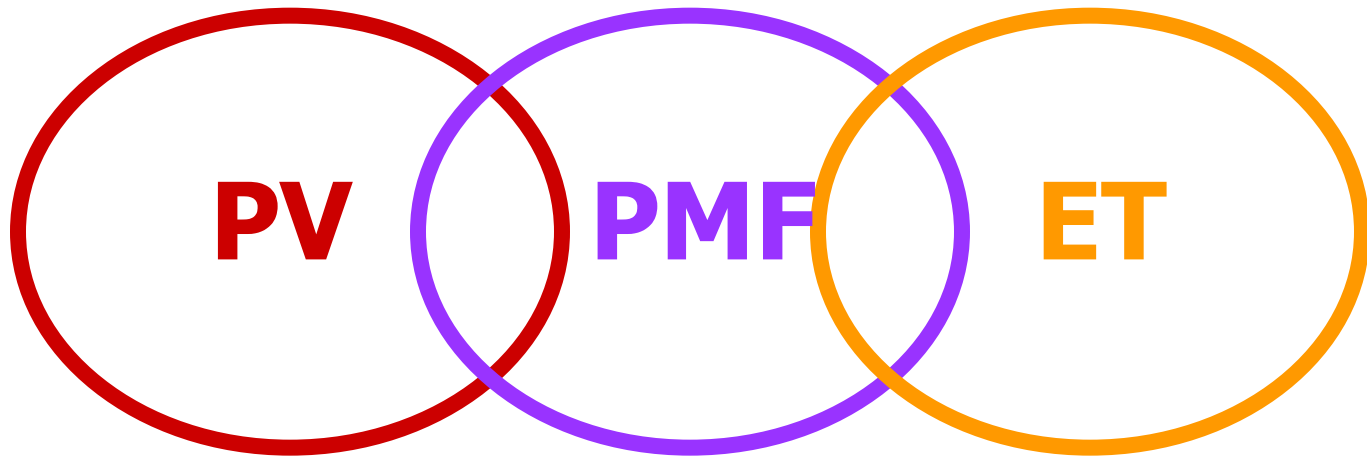


# Terapeutické možnosti MDS



- 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*<sup>+</sup>

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

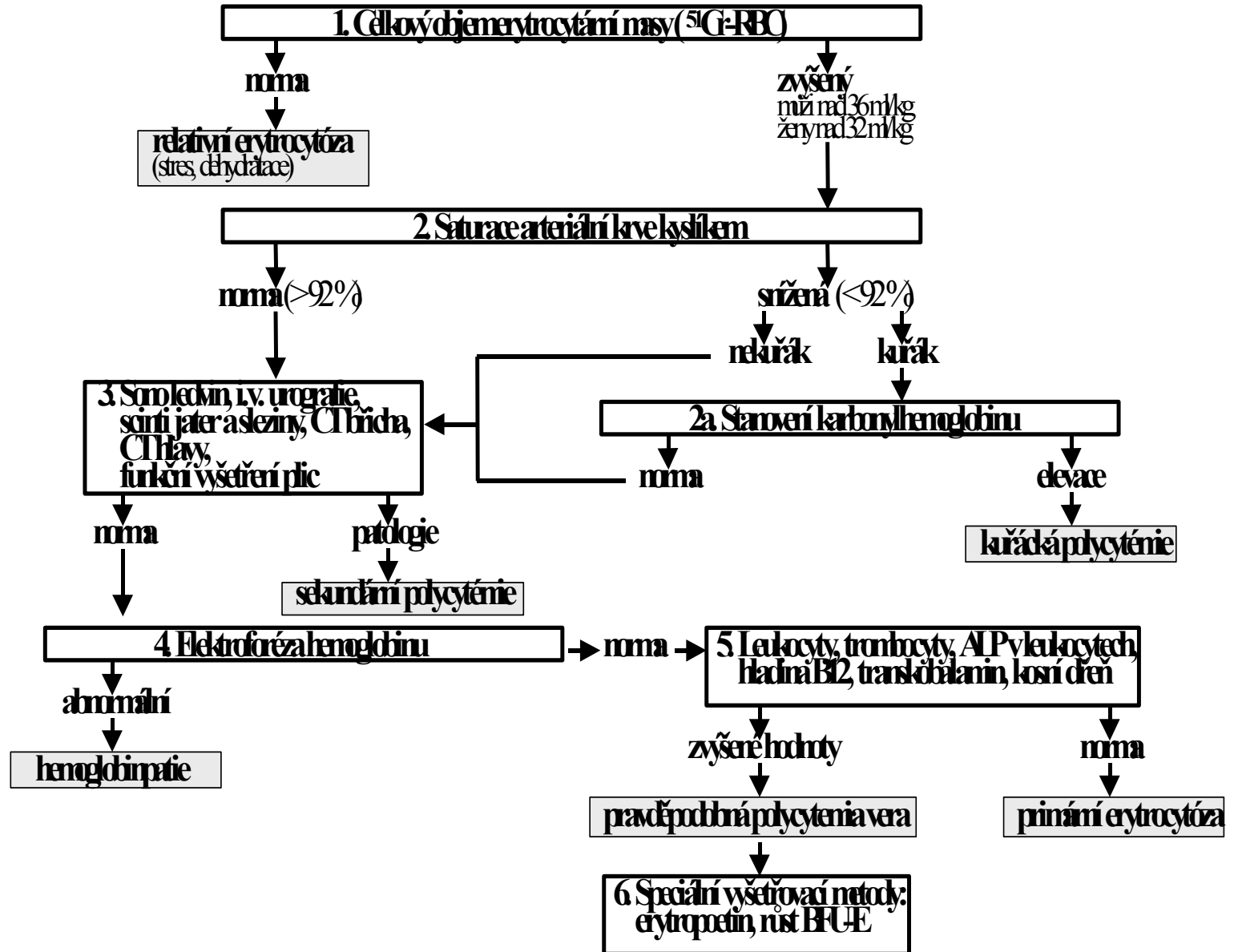
Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

*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.

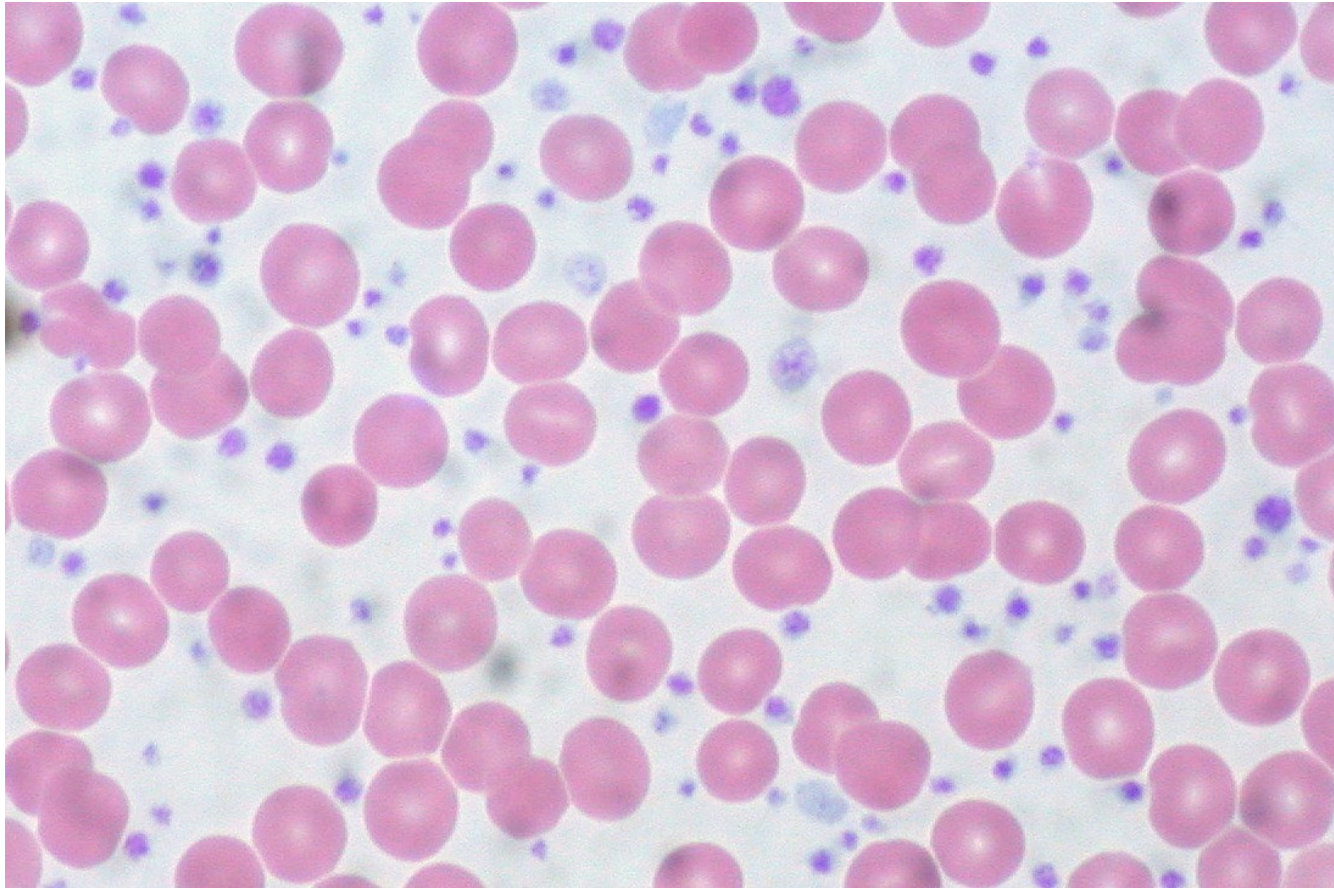
Zvláštnosti dg.: mimo uvedených vyšetření nutno vyloučit sekundární trombocytémii (sideropenie, chronické záněty, splenektomie, malignity, stav po krvácení či hemolýze).

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**

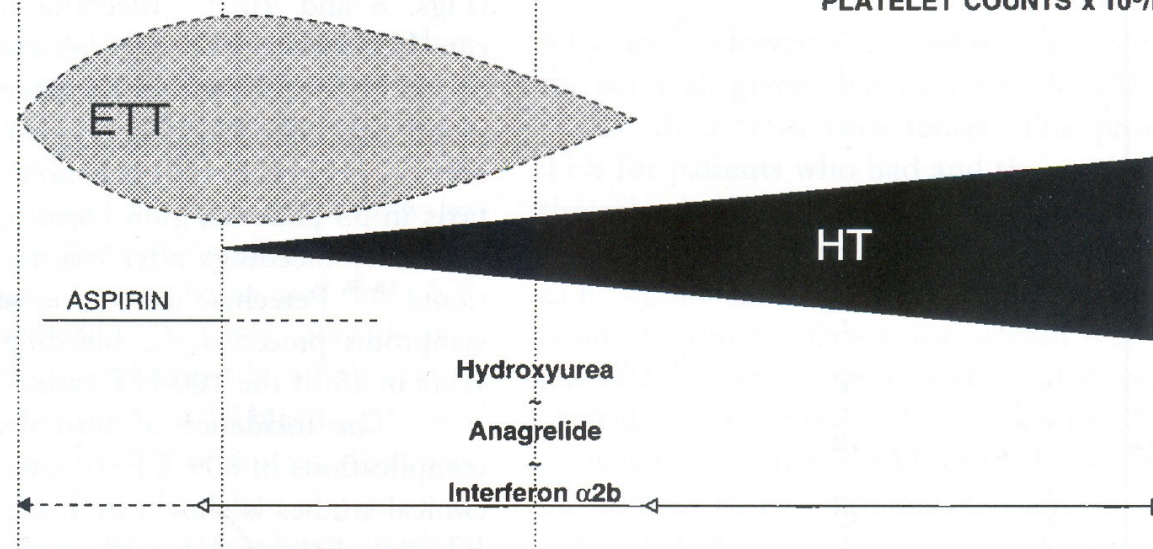
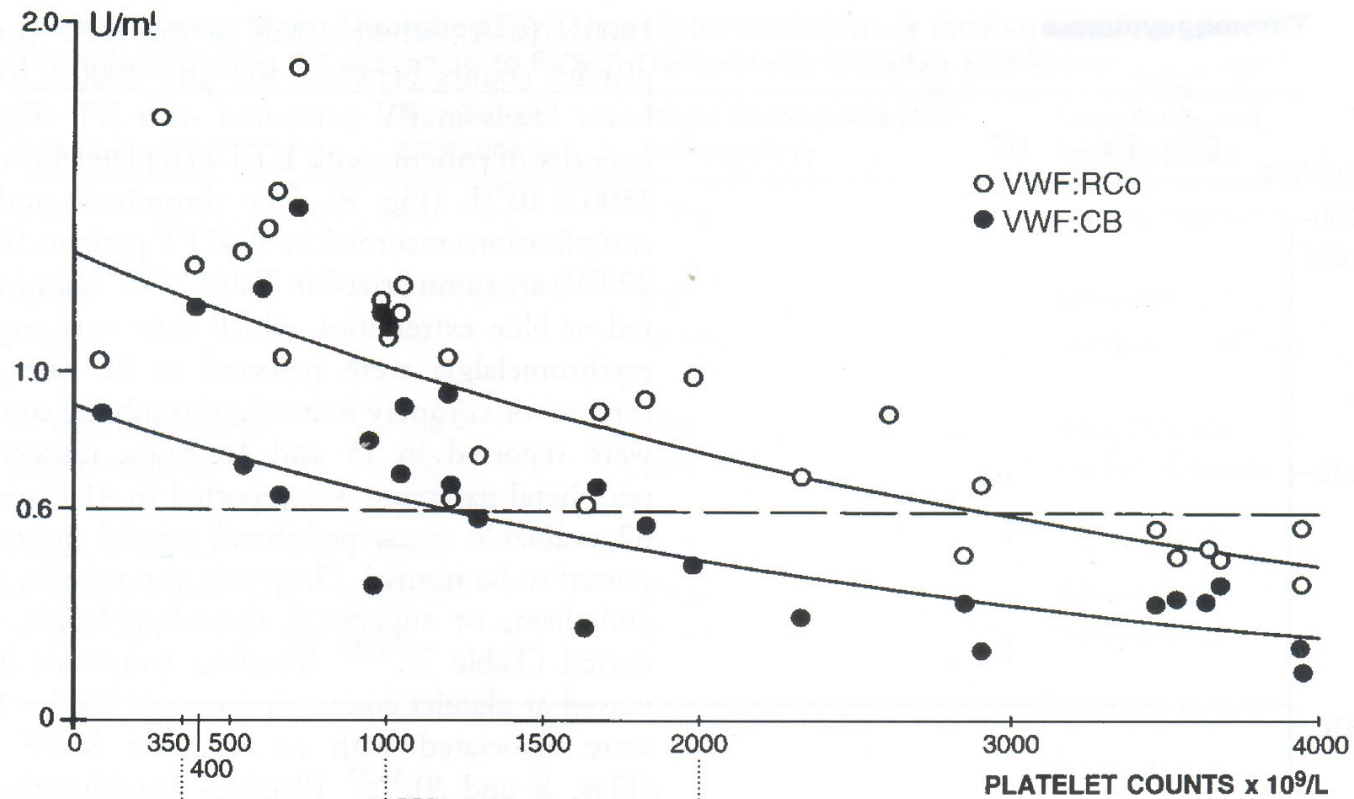
NEMOCNÍ  
NAD 60 LET



**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**

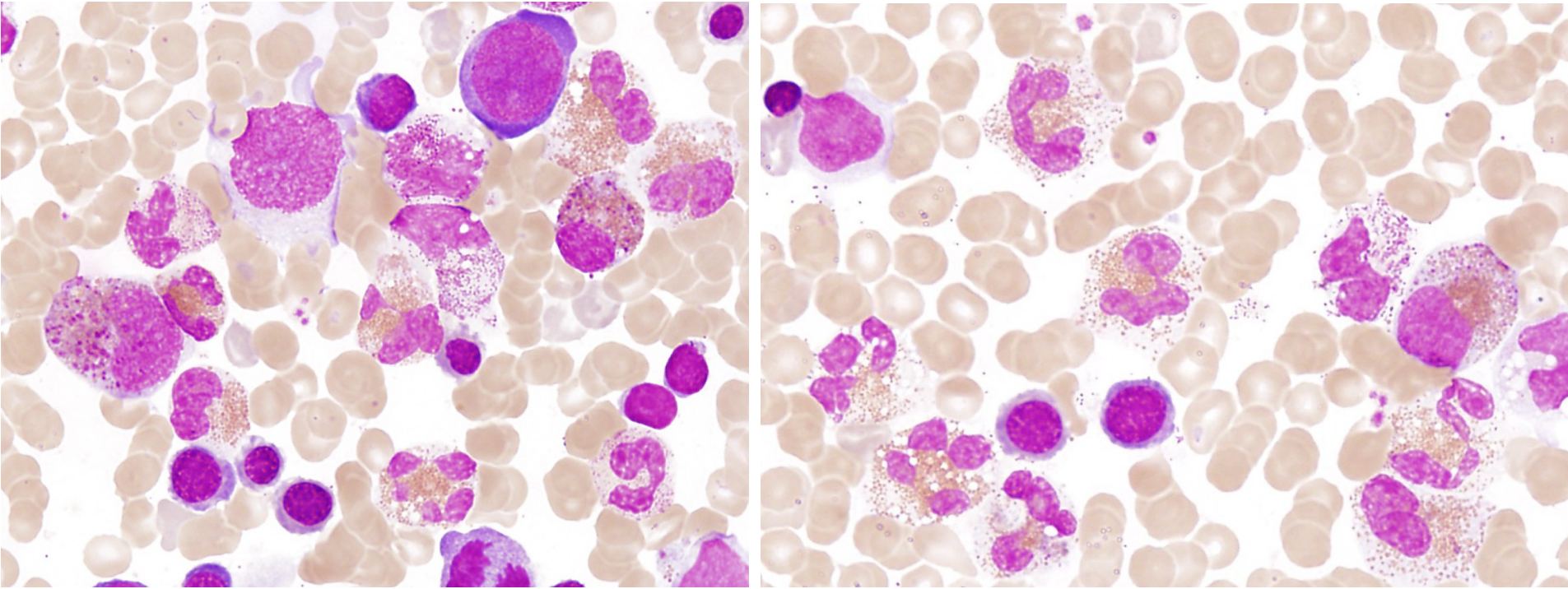
**polékové**



# 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

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

# Mutace nemusí být vždy špatné



mutace

