

# Základy klinické onkologie

## 05 –Leukémie (s důrazem na dětské AL jako model)

Zitterbart K., Domanský, J.

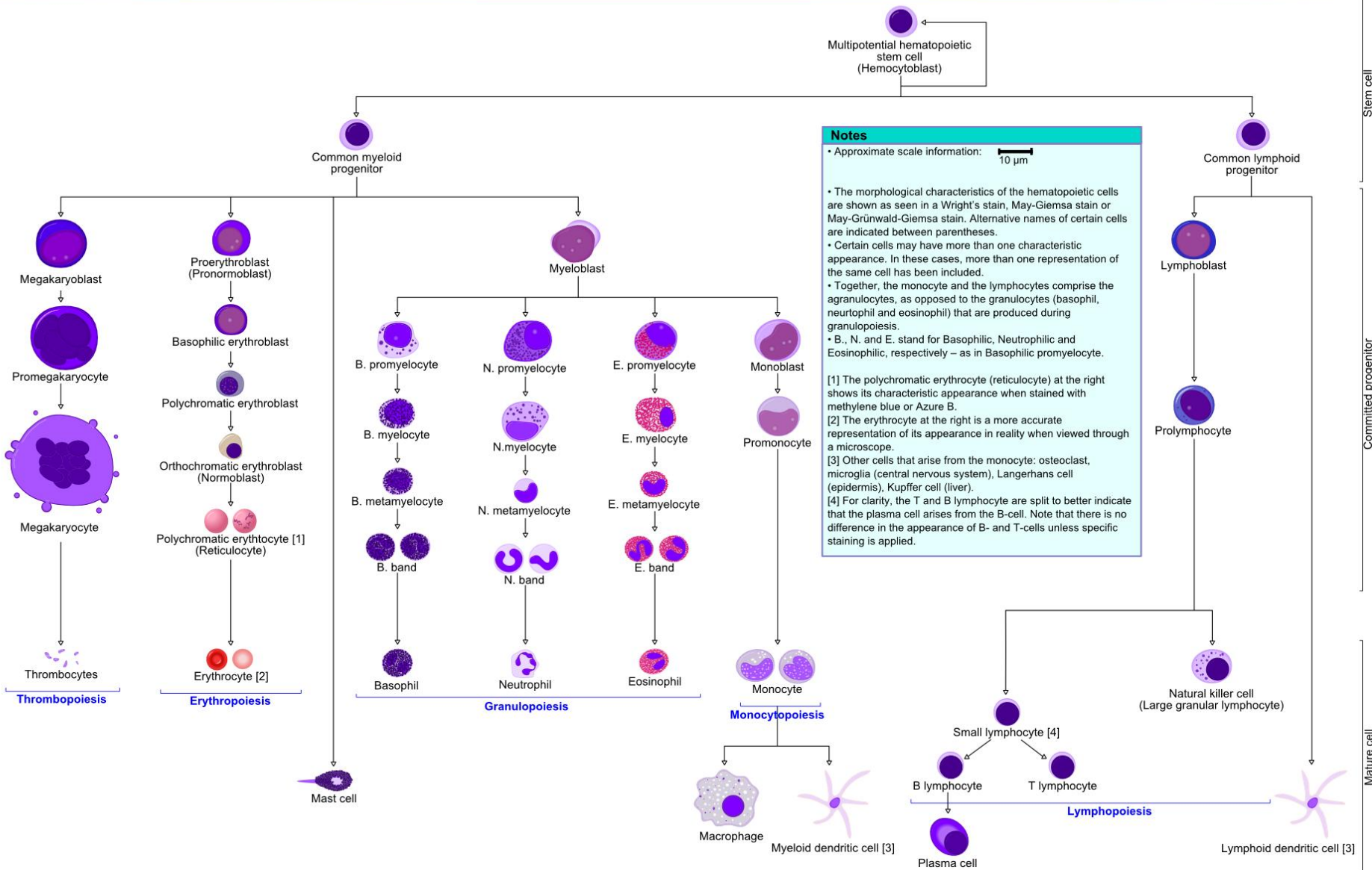
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno



EVROPSKÁ UNIE



# Hematopoiesis in humans



Bone marrow

Blood

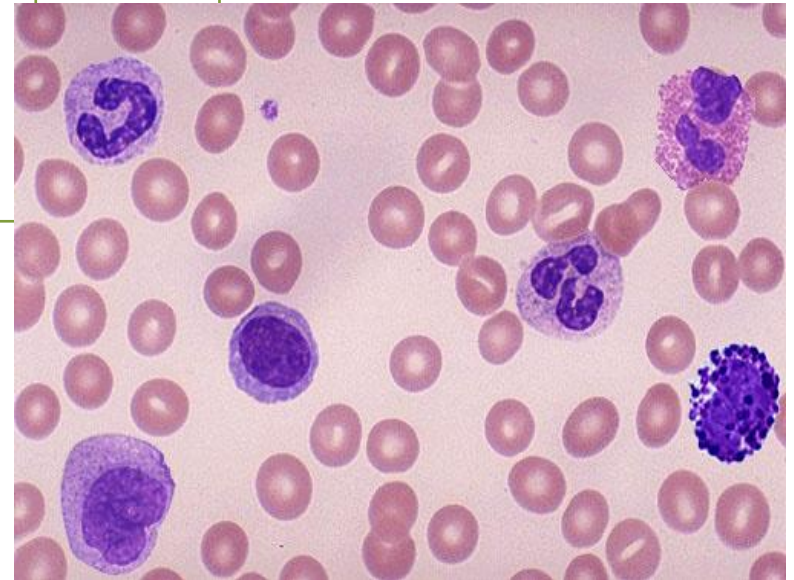
Tissue

**Fysiologické hodnoty periferního krevního obrazu dospělých :**

<b>Parametr</b>	<b>Jednotka</b>	<b>Muž</b>	<b>Žena</b>
Počet leukocytů ( <b>WBC</b> )	$\times 10^9/l$	4,0 - 10,0	4,0 - 10,0
Počet erytrocytů ( <b>RBC</b> )	$\times 10^{12}/l$	4,5 - 6,5	3,8 - 5,8
Hemoglobin ( <b>HGB</b> )	g/l	130 - 170	120 - 160
Hematokrit ( <b>HCT</b> )	1	0,40 - 0,54	0,35 - 0,47
Střední objem erytrocytů ( <b>MCV</b> )	fl	76,0 - 97,0	
Obsah Hb v 1 erytrocytu ( <b>MCH</b> )	pg	25,0 - 33,0	
Koncentrace Hb v ery. ( <b>MCHC</b> )	g/l	320 - 370	
Distribuční šíře erytrocytů ( <b>RDW</b> )	%	11,6 - 15,2	
Počet trombocytů ( <b>PLT</b> )	$\times 10^9/l$	140 - 440	
<b>NEUTROFILY</b> - relativní počet	1	0,34 - 0,73	
<b>LYMFOCYTY</b> - relativní počet	1	0,19 - 0,53	
<b>MONOCYTY</b> - relativní počet	1	0,02 - 0,14	
<b>EOZINOFILY</b> - relativní počet	1	0,01 - 0,07	
<b>BAZOFILY</b> - relativní počet	1	0,00 - 0,02	

## Diferenciální rozpočet – závislost na věku

	Věk od - do	Referenční meze		
<b>Lymfocyty</b>	0 dní - 1 den	0,20	0,35	
	1 den - 1 týden	0,35	0,45	
	1 týden - 1 rok	0,50	0,75	
	1 rok - 6 let	0,40	0,70	
<b>Monocyty</b>	0 dní - 1 měsíc	0,00	0,14	
	1 měsíc - 6 let	0,01	0,10	
<b>Granulocyty</b>	0 dní - 1 den	0,45	0,75	
	1 den - 1 týden	0,30	0,55	
	1 týden - 4 roky	0,20	0,40	
	4 roky - 6 let	0,20	0,50	



K zapamatování:

**relativní lymfocytosa malých dětí**

## Nomenklatura změn počtu buněk v KO

<b>Buněčný typ</b>	Vzestup	Pokles
<b>Erytrocyty</b>	<a href="#"><u>polyglobulie</u></a> / <a href="#"><u>polycytémie</u></a>	<a href="#"><u>anémie</u></a>
<b>Leukocyty</b>	<a href="#"><u>leukocytóza</u></a>	<a href="#"><u>leukopenie</u></a>
lymfocyty	<a href="#"><u>lymfocytóza</u></a>	<a href="#"><u>lymfocytopenie</u></a>
granulocyty	<a href="#"><u>granulocytóza</u></a>	<a href="#"><u>granulocytopenie</u></a> až <a href="#"><u>agranulocytóza</u></a>
neutrofily	<a href="#"><u>neutrofilie</u></a>	<a href="#"><u>neutropenie</u></a>
eozinofily	<a href="#"><u>eozinofilie</u></a>	<a href="#"><u>eozinopenie</u></a>
<b>Trombocyty</b>	<a href="#"><u>trombocytóza</u></a>	<a href="#"><u>trombocytopenie</u></a>
<b>Všechny řady</b>	–	<a href="#"><u>pancytopenie</u></a>

# Leukémie

**Heterogenní skupina maligních chorob postihující hematopoetický systém**

**Vznikají maligní transformací kmenové hematopoetické buňky**



**Odchylná hematopoetická proliferace a maturace buněk a/nebo apoptosy**

**Řada podskupin s různým buněčným původem, klinickým a laboratorním nálezem**

# Leukemie

## AKUTNÍ (AL)

**Akutní lymfoblastická leukémie (ALL)** 1,2 / 100 tis., děti; > 60 let

## **Akutní myeloidní leukémie (AML)**

2-4 / 100 tis; > 65 let incidence 15 / 100 tis.

- Prudký nástup příznaků
- Rychlý průběh onemocnění

## CHRONICKÉ

**Chronická B-lymfocytární leukémie (CLL)** 5,8 / 100 tis.

medián věku při dg 72 let; 70 % náhodný záchyt

**Chronická myeloidní leukémie** 0,6-2 / 100 tis.

- Fáze chronická
- Fáze akcelerace
- Fáze blastická

Poznámka: existují i AL

- bifenotypické (hybridní) = blasty nesou znaky lymfoidní i myeloidní
- bilineární = se dvěmi populacemi blastů

# Myeloproliferativní choroby

## **FAB klasifikace (1995):**

Chronická myeloidní leukémie

Polycytemia vera

Esenciální trombocytémie

Primární myelofibróza

## **WHO klasifikace myeloproliferativních chorob (1999, 2001, 2008)**

Chronická myeloidní leukémie Ph1 chromozom pozitivní

( t(9;22) (q34;q11) *BCR/ABL* pozitivní )

Chronická granulocytární (neutrofilní) leukémie

Chronická eosinofilní leukémie a hypereosinofilní syndrom

Chronická primární myelofibróza

Pravá polycytémie

Esenciální trombocytémie

Chronická myeloproliferativní choroba, neklasifikovatelná

## ***Myelodysplastické/myeloproliferativní choroby***

Chronická myelomonocytární leukémie

Atypická CML

Juvenilní myelomonocytární leukémie



# AL – etiopatogeneza:

vznikají zástavou diferenciaci prekurzoru v KD, který neztrácí nebo naopak posiluje schopnost proliferace

Menší část případů souvisí s genetickou predispozicí

vrozené poruchy chrom. výbavy např. Downův sy, syndromy chromozomální instability (Fanconiho anémie, ataxie teleangiektazie, Nijmegen breakage sy), vrozené poruchy obranyschopnosti (Wiskott-Aldrich sy, kombinované imunodeficience)

expozice kancerogenům (především AML) : ionizační záření, inhibitory topoizomerázy II ... sekundární AML, většinou se vyvíjejí cestou tzv. myelodysplastického syndromu (delece chrom. 5, 7, 11q)

**teorie dvou mutací** u dětských AL (ALL) 1. prenatálně, 2. nejčastěji důsledkem běžných virových infekcí (mezi 2. a 5. rokem věku je nezralý imunitní systém zatěžován častými ) vir. infekty - nejčastější výskyt dětských ALL)

**fúzní geny** (zlomy a následné fúze 2 genů) – jejich proteinové produkty mění proliferaci a diferenciaci buňky

# AL – klinické příznaky

- **nespecifické**, často z plného zdraví
- únava, zhoršení spánku/ospalost, nechutenství, úbytek na váze, bledost, horečka, na ATB pomalu nebo vůbec reagující infekce, opakující se infekce, mukositis
- **„leukemická trias“** – hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, krvácivé projevy na kůži a sliznicích
- u 1/3 **bolesti kostí a kloubů** (zvláště DKK), – v diff dg revmatoidní artritida – th kortikoidy !!!
- **postižení CNS** – sy intrakraniální hypertenze, strabismus, diplopie, obrna n. VII
- **mediastinální masa** (T-ALL) – dyspnoe, kašel, sy HDŽ
- **testes** – nebolestivé zvětšení varlat (většinou u relapsů)
- **„leukemia cutis“** – tmavě modré, podkožní, nad niveau vystupující infiltráty (kongenitální a kojenecké leukémie)
- hyperviskózní sy při hyperleukocytoze (leukostaza) – CNS, plíce, priapismus

# Leukemia cutis



# Rozdělení ALL

## 1) dle morfologie (FAB klasifikace), bez prognostického významu, historické :

- L1 (70-80%)
- L2 (20-25%) – u T-ALL
- L3 (2%) – zralá B-ALL

## 2) dle imunofenotypu

### **B-ALL CD19+ a/nebo CD79+ a/nebo CD22+ (76-80%)**

- proB (5-11%)
- common-B ALL (51-75%) CD10+ (CALLA)
- preB (10-20%) cytoplasmatické IgM
- mature (zralá) B-ALL (2-4%) – leukemizovaná forma Burkittova lymfomu, cytoplasmatické nebo povrchový kappa nebo lambda řetězec

### **T-ALL CD3+ (20-24%)**

- pro-T (CD7+)
- pre-T (CD2+/CD5+/CD8+/CD4+)
- cortical T-ALL (CD1a+)
- zralá T-ALL (povrchové CD3+, CD1a-, TCR alfa/beta n-. TCR gamma/delta)

# ALL - děti

Fenotyp leukémie	Chromozomální aberace	gen	Výskyt	Prognóza dle protokolu léčby – 5–ti letý EFS BFM 90                      St. Jude 91	
B–ALL, Burkitt–Type NHL	t (8;14)(q24;q32)	C–MYC	3%	88% (NHL BFM 86,90,95)	83,6%
	t (8;22)(q24;q11)	C–MYC	3%		
	t (2;8)(p12;q24)	IgK	3%		
Ph1– pozitivní ALL	t (9;22)(q34;q11)	BCR/ABL	3%	33%	26,8%
Pre–B–ALL	t (1;19)(q23;p13)	E2A/PBX1	5%	93%	89,5%
T–ALL	t (11;14)(p13;q11)	TTG1/TTG2	5–10%		68,6%
T–ALL	t (1;14)(p32;q11)	TAL1/SCL/TCL5			
pro B –ALL	t (4;11)(q21;q23)	AF4/MLL	4%	30%	26,7%
common ALL	t (12;21)(p13;q22)	TEL/AML1	22%	95%	87,5%
Common ALL	hyperploidní > 50		25%	86%	88,3%
Proměnlivé jsou translokace a delece 12. chromozómu					
DNA–aneuploidie se vyskytuje u 40% dětských ALL					

# Diagnostika AL

- anamnéza a klinické příznaky
- **KO+diff+mikroskopické** vyšetření nátěru
- **vyšetření aspirátu kostní dřeně**
  - morfologické a cytochemické vyšetření
  - imunofenotypické vyšetření - průtoková cytometrie – panel monoklonálních PI proti nejčastějším povrch. antigenům blastů
  - cytogenetické vyšetření
  - molekulárně genetické vyšetření (fúzní geny) – sledování MRD
- biochemie (kyselina močová, K, P – tumor lysis syndrom? ) , koagulace
- vyšetření mozkomíšního moku
- RTG s+p, UZ břicha a testes, MRI mozku, oční, kardiologie, neurologie

# Léčba ALL dětí – historie

počátek 60. let – 100% úmrtnost

polovina 60. let – kombinovaná CHT (VCR, Prednison,

6-MP, MTX) - 90% dětí hematolog. remise, relaps velmi časně

počátek 70. let – velmi intenzivní kombinovaná CHT (indukce

+ reindukce) a profylaxe CNS (ozáření krania a i.th. MTX) – 50%

počátek 80. let – rozdělení do rizikových skupin

90. léta – individualizace léčby dle časně léčebné odpovědi

# Léčba ALL dětí - současnost

- **standardizované protokoly** (BFM skupina)
  - Polychemoterapie – kortikoidy, alkylancia (cyclophosphamide), antracykliny (daunorubicin, doxorubicin) , analoga (6MP, TG), antimetabolity (metotrexát) , asparagináza, inhibitory topo II (etoposid)
  - Ph1+, BCR/ABL – TKI imatinib, případně dasatinib
- 
- \* individualizace léčby dle hladiny MRN v určitých časových bodech th
  - \* rozdělení do **rizikových skupin** (SR/IR, HR)
  - \* děti SR/IR léčba kontinuální, s minimálními přestávkami
  - \* děti HR – rotace krátkých, velmi intenzivních bloků
  - \* celková doba th je 2 roky, z toho intenzivní th 8 měsíců, udržovací th (p.o.)
  - \* **4 fáze** : indukce – kortikoidní předfáze + měsíc CHT, remise u 98%
    - konsolidace – několik měsíců
    - pozdní intenzifikace – cca 6 měsíců od dg
    - udržovací léčba
  - \* **prevence leukemické infiltrace CNS** – i.th. MTX, někteří ozáření neurokrania v rámci udržovací terapie
  - \* **podpůrná terapie** (ATB, antimykotika, antivirotika, imunogloboliny, růstové faktory, parenterální výživa, CVK)
  - \* **tranplantace kostní dřeně** – v přísně indikovaných případech
  - \* **vyléčení v 80% (SR více jak 90%, HR 45%)**



# Prognostické faktory ALL u dětí

- **věk** v době dg (horší prognosa u kojenců a dětí nad 10 let)
- **pohlaví** (chlapci horší prognosa)
- **iniciální počet leukocytů**
- T-ALL horší prognosa
- imunofenotypické charakteristiky blastů (cALL lepší než zralá B)
- molekulárně genetické charakteristiky blastů
  - t(9;22), t(4;11) horší prognosa, t(12;21) dobrá prognosa
- velikost hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, mediastin. masy
- iniciální infiltrace CNS
- **odpověď na léčbu** (D+8 blasty v periférii, D+33 blasty v KD)

# Léčba ALL dospělých

- **standardizované protokoly podobné těm pro léčbu dětí**

Pozn . antiCD20 - - ritiximab

Alogenní transplantace u vysoce rizikových (HR) a velmi vysoce rizikových (VHR)

rozdělení do **rizikových skupin** (SR/HR, VHR) dle BCR/ABL (VHR – 20% procent ALL dospělých) a MLL/AF4 statutu, imunofenotypu (jiné než pro-B jsou HR, jiné než thymic-T jsou HR ), rychlosti dosažení remise (do D+26)

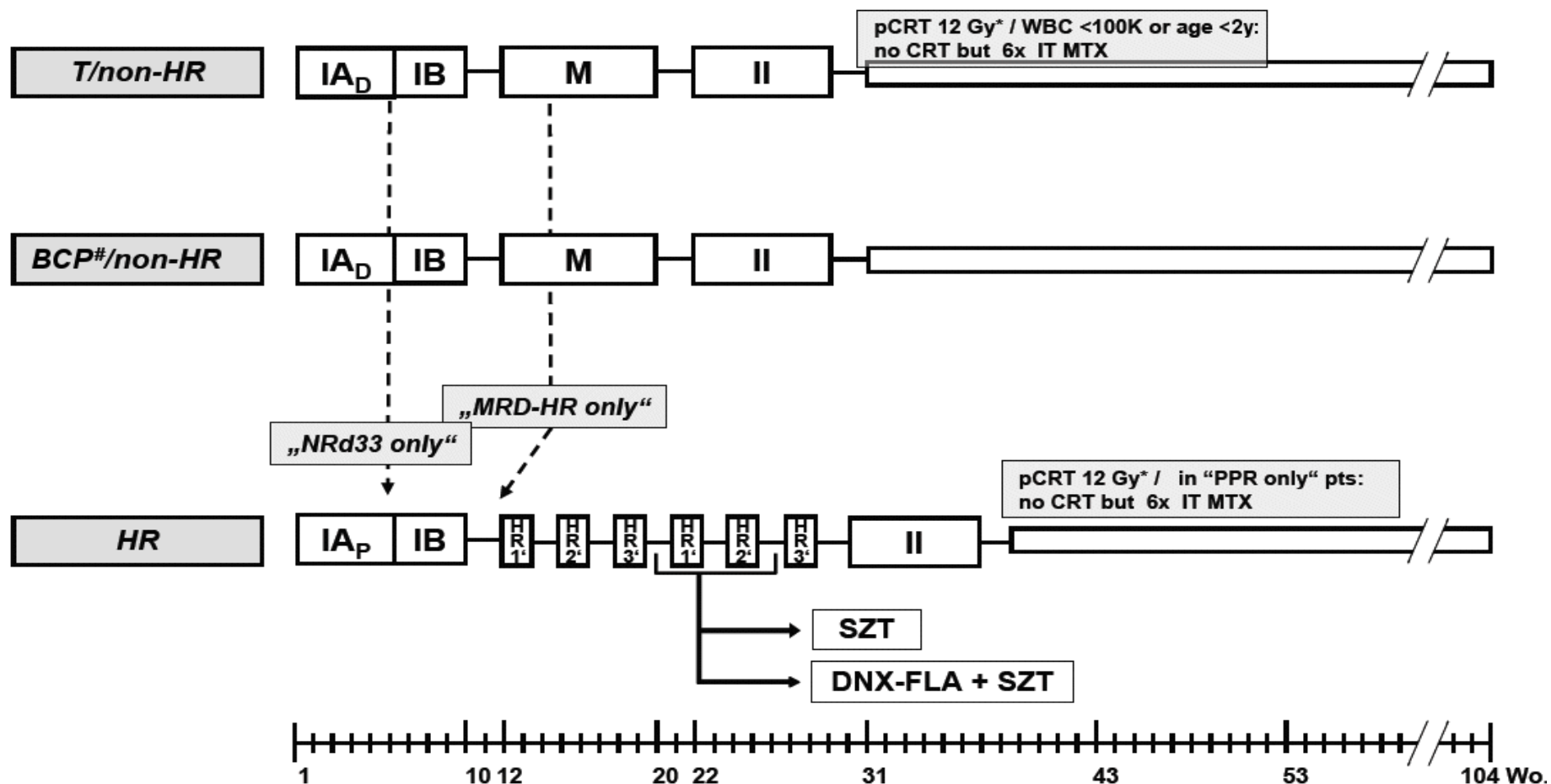
**Prognosa ALL dospělých :**

**SR 5-y OS : cca 60 %**

**HR : 36 – 50 %**

**VHR : 18 – 42 %**

# Příklad léčebného protokolu: Interim AIEOP-BFM 2000



# or unknown immunphenotype

\* all patients with initial CNS-disease (CNS 3) receive CRT with 12 Gy or 18 Gy (Dose age-dependent)

# Komplikace léčby ALL :

- \* Syndrom akutní lýzy nádorových buněk
- \* hyperviskózní sy (CNS, plíce)
- \* pancytopenie
- \* infekce, mukositida
- \* krvácení, trombóza
- \* hepatotoxicita
- \* steroidní diabetes melitus
- \* anafylaxe

# Relaps ALL :

- \* u 20-25 % dětí
- \* časný X pozdní
- \* dřeňový X mimodřeňový (CNS 5%, testes 5%) X kombinovaný
- \* časný dřeňový relaps 5-10 % šance na vyléčení
- \* kombinované a mimodřeňové (testes 70%) lepší prognosa
- \* 1/3 dětí s relapsem ALL se vyléčí (intenzivní chemoterapie s transplantací kostní dřeně)

# Dlouhodobé následky léčby :

- \* mírná porucha růstu
- \* opoždění puberty (chlapci), předčasný nástup puberty (dívky)
- \* poškození zárodečných buněk gonád
- \* pozdní kardiotoxicita – vzácně (snížená kontraktilita)
- \* sekundární malignity (do 1%) – nádory CNS (až 10 let po dg),  
maligní lymfomy, AML
- \* aseptická kostní nekrosa (2-5%) – u dětí nad 10 let při dg  
- kyčelní a kolenní kloub

# AML dětí – klinické příznaky :

- \* **nespecifické**, kratší anamnéza než u ALL
- \* anémie, horečka, krvácení do kůže a podkoží, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie
- \* leukemia cutis, infiltrace kůže a retroorbitálních oblastí (častěji u dětí do 2 let)
- \* infiltrace CNS (5%)
- \* **myelosarkom** – izolovaný mimodřeňový projev bez postižení kostní dřeně (vzácný)

# Rozdělení AML :

**FAB** klasifikace (morfologické a cytochemické znaky) :

- **M1** – z myeloblastů bez vyžívání
- **M2** – z myeloblastů s vyžíváním
- **M3** – promyelocytární
- **M4** – myelomonocytární
- **M5a** – monoblastová
- **M5b** – monocytární (u dětí do 2 let tvoří 49%)
- **M6** – erytroleukemie
- **M7** – megakaryocytární (u dětí do 2 let ve 13%, Down. sy)
- **M0** – nediferencovaná leukémie (AUL)



# Diagnostika AML :

- \* klinické vyšetření a anamnéza
- \* KO + diff + mikroskop
- \* aspirace kostní dřeně (morfologické, cytochemické, imunofenotypické, cytogenetické a molekulárně genetické vyš.)
- \* biochemie, koagulace (AML M3 !!!), RTG s+p, UZ břicha, MR mozku, neurologie, kardiologie, oční
- \* vyšetření mozkomíšního moku

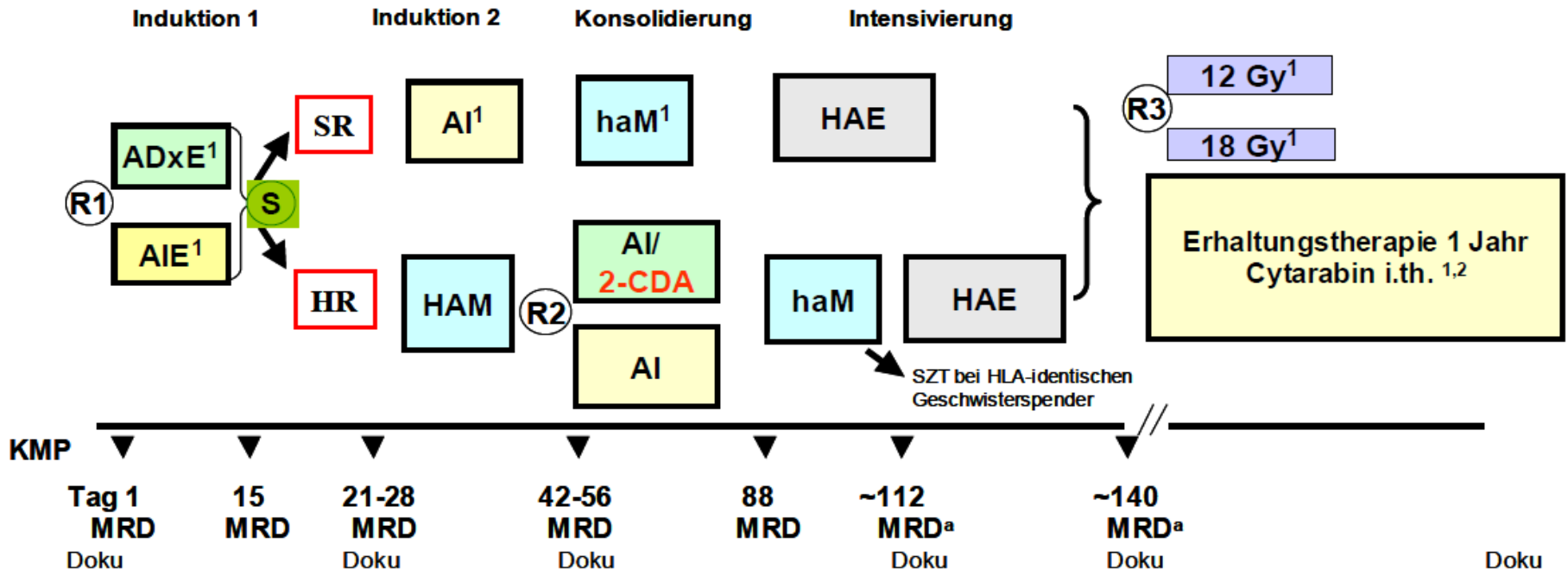
# Prognostické faktory AML :

- \* **iniciální leukocytosa nad 100 tis./ul** (časné smrti na krvácení nebo leukostasu)
- \* **časná odpověď na léčbu**
- \* t(8;21), t(15;17), inv(16) – příznivá prognosa (u 28% dětí; 70% šance vyléčení)
- \* komplexní karyotyp (mnohočetné přestavby chromozomů).  
monosomie 7 – nepříznivá prognosa (u 20% dětí; 30% šance vyléčení)
- \* děti s Down. sy lepší výsledky léčby, vyšší toxicita (redukce dávek)

# Léčba AML :

- \* **podle standartních protokolů** (např. AML BFM 04)
- \* velmi intenzivní kombinovaná chemoterapie (indukce, konsolidace, intenzifikace, udržovací léčba)
- \* **profylaxe CNS** (i.th. léčba)
- \* délka léčby 1-1,5 roku
- \* u myelosarkomu radioterapie na původní postižené oblasti
- \* **allogenní transplantace kostní dřeně** – u dětí s vysokým rizikem
  - zlepšuje přežití, snižuje výskyt relapsů
- \* u **M3 AML** k chemoterapii **ATRA (kyselina all-*trans*-retinová)**
  - mění blasty ve zralé granulocyty
- \* **podpůrná léčba**
- \* **zcela se vyléčí cca 50% dětí**

# AML-BFM 2004



<sup>1</sup> Sonderregeln für Kinder mit **AML bei Down Syndrom/AML FAB M3** beachten!

<sup>2</sup> 1x /Woche 4 Wochen am Anfang der Dauertherapie

(R) Randomisierung  
 A: ARA-C; Cytarabin  
 Dx: liposomales Daunorubicin; L-DNR  
 I: Idarubicin  
 E: Etoposid-Phosphat  
 2-CDA: 2-Chloro-2-desoxyadenosin  
 HA: Hochdosis Cytarabin  
 M: Mitoxantron  
 ha: mittelhochdosiertes Cytarabin

(S) Stratifizierung  
 HAE: Hochdosis Cytarabin/ Etoposid-Phosphat  
 SR: Standardrisikogruppe  
 HR: Hochrisikogruppe  
 MRD: Minimal residual disease  
 KMP: Knochenmarkpunktion  
 Doku: obligatorische Dokumentation des Therapieelements

# Komplikace léčby AML :

- \* infekce
- \* krvácení
- \* leukostasa
- \* urátová nefropatie
- \* aplasie kostní dřeně
- \* neurotoxicita
- \* hepatotoxicita

# Relaps AML :

- \* u 35-40% dětí
- \* v 60% se manifestuje již v 1. roce od dg (2. remise v 10-30%; úplné vyléčení do 15%)
- \* v případě, je-li relaps po 1 roku od dg, 2. remise ve 40-70%; dlouhodobé přežití 30%

# AML

Karyotyp	Genetická změna	Predominantní morfologický podtyp dle FAB	Frekvence %
t(8;21) (q22;q22)	AML1–ETO	M2, eozinofilie	12 – 15
11q23 abnormalita	MLL přeskupení	M4, M5	10 – 15
t(9;11) (p21–22;q23)	MLL–AF9	M5	6 – 8
t(15;17) (q22;q12–22)	PML–RAR $\alpha$	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBF $\beta$ –MYH11	M4 Eo	6 – 8
t(10;11)(p13;q21)	AF10–CALM	Diverzní	2
t(6;9)(p23;q34)	DEK–CAN	M2, bazofilie	1
t(8;16) (p11;p13)/ inv(8) (p11q13)	MOZ–CBP/TIF2	M4, M5	1
t(1;22) (p13;q13)	RBM15–MKL1	M7	<1
t(3;5) (q25;q34)	NPM–MFL1	M2	<1
t(9;22) (q34;q11)	BCR–ABL	M1	<1
t(11;20) (p15;q11)	NUP98–TOP1	–	<1
Monozomie 7, delece 7q		Dysplazie	2
Trizomie 8		Diverzní	2
Trizomie 21		M7	2
Komplexní abnormality ( $\geq 3$ )		Diverzní	10 – 15
Normální		Diverzní	20 – 25

# CML :

## poznámky:

- \* u dětí vzácné onemocnění (1-3% hematolog. malignit)
- \* medián věku při dg je 13 let, méně jak 25% dětí je mladší 10 let
- \* **klinické příznaky** : zvětšující se břicho (splenomegalie), únava, hubnutí, nechutenství, subfebrilie
- \* **diagnostika** : KO+diff – hyperleukocytosa nad 100 tis./ul, trombocytémie s rizikem paradoxního krvácení; trepanobiopsie kostní dřeně - Ph chromozom – t(9;22)
- \* **průběh** : chronická fáze (3-4 roky)
  - fáze akcelerace – narůstá leukocytosa, splenomegalie
  - blastický zvrát (2/3 myeloblastický, 1/3 lymfoblastický)
- \* **léčba** : **imatinib (Glivec)** – blokuje bcr/abl tyrosinovou kinasu  
allogenní transplantace kostní dřeně (70% vyléčení, relaps 10%)



**Graf 1.** Celkové přežití nemocných zařazených do různých prospektivních studií německé CML kooperativní skupiny (upraveno podle (7))

