INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ
Tato prezentace je spolufinancována Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

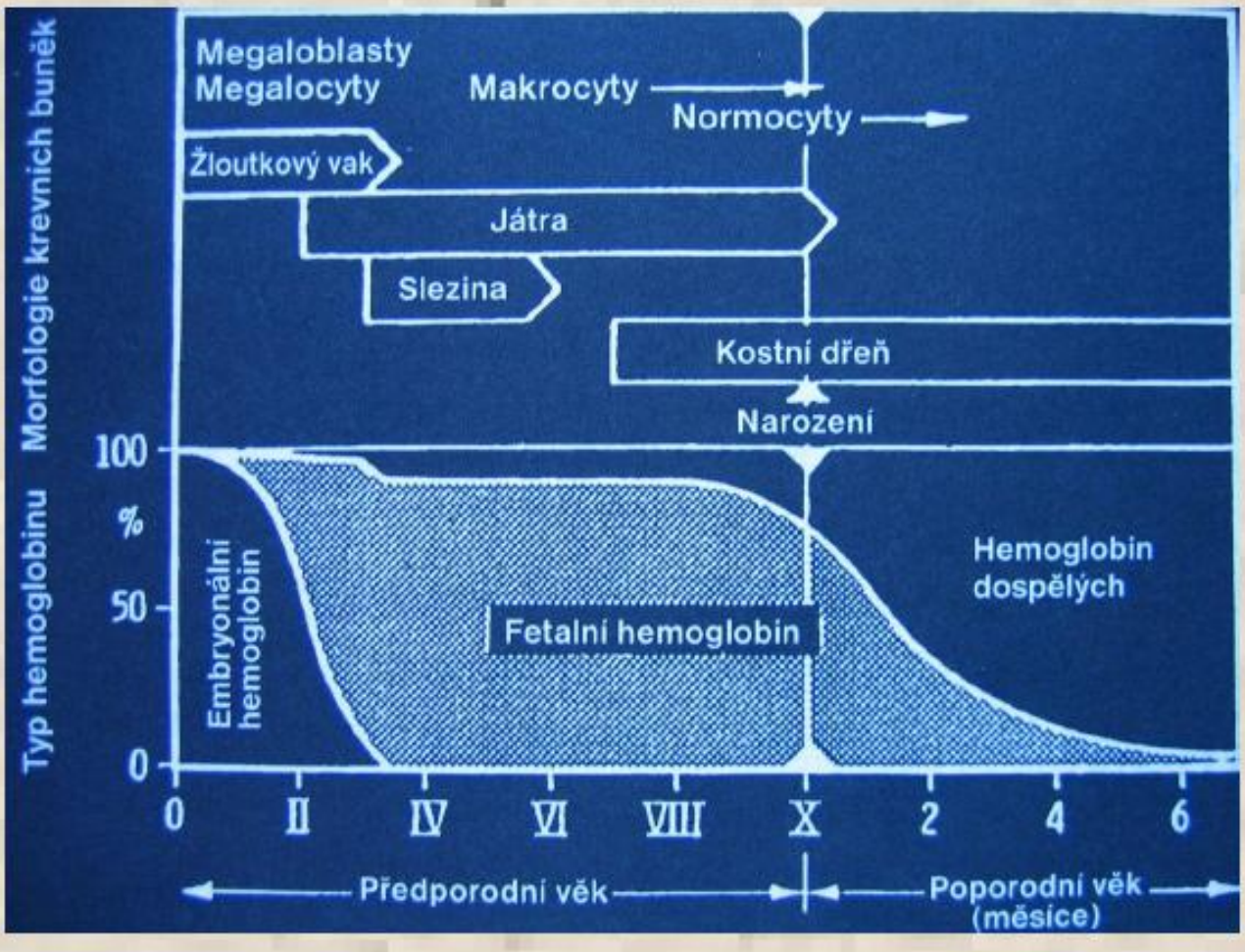
Základy klinické onkologie

05 –Leukémie
s důrazem na dětské akutní leukémie
jako model;

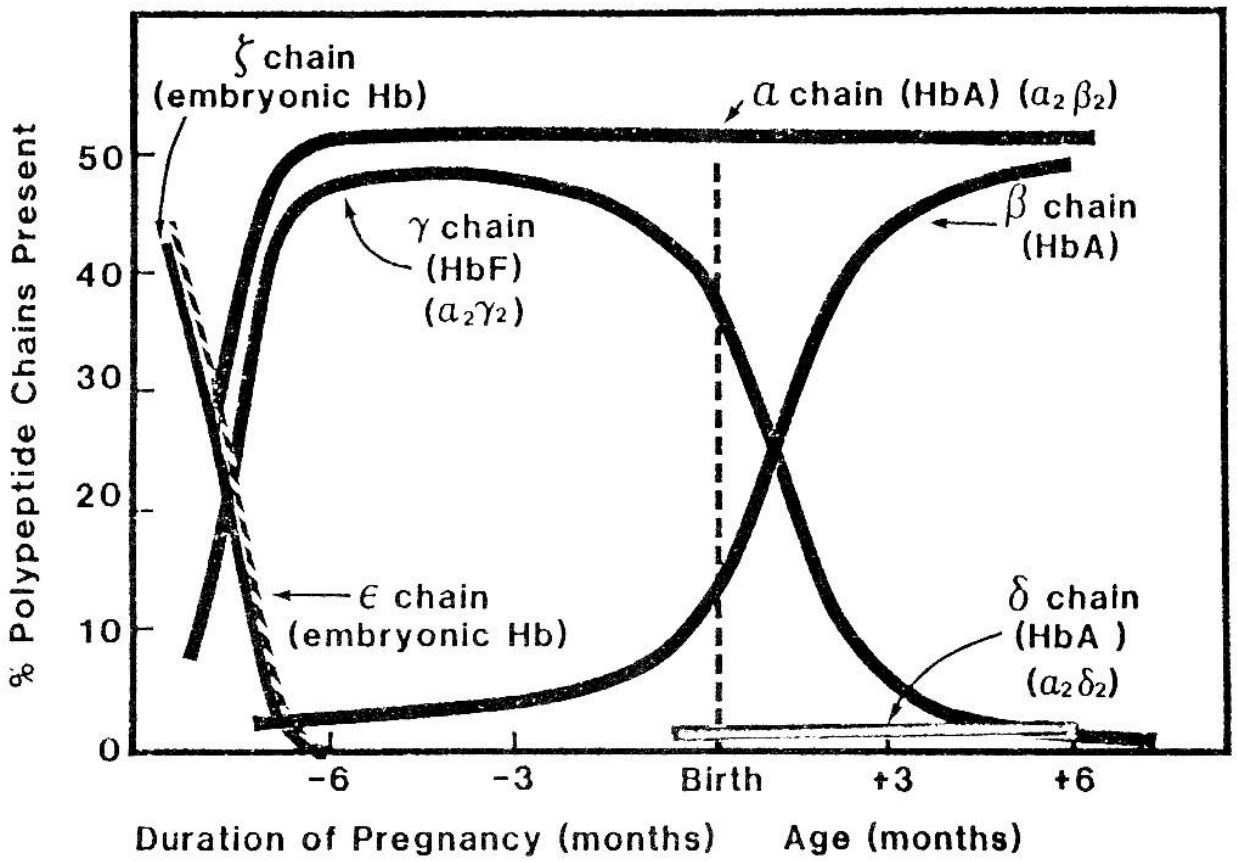
Zitterbart, K., Domanský, J.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

Tvorba buněk a Hb, vývoj krvetvorby

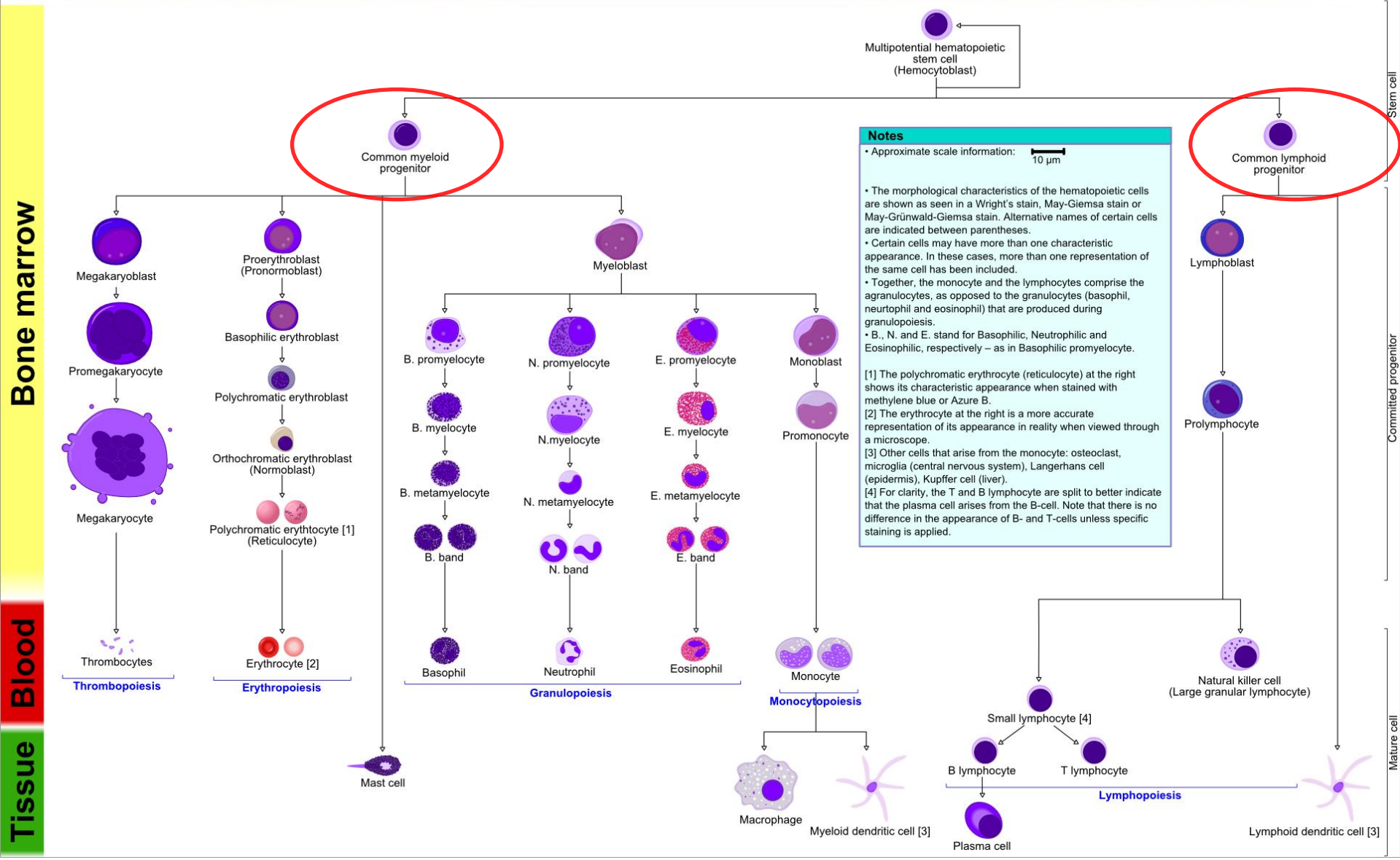


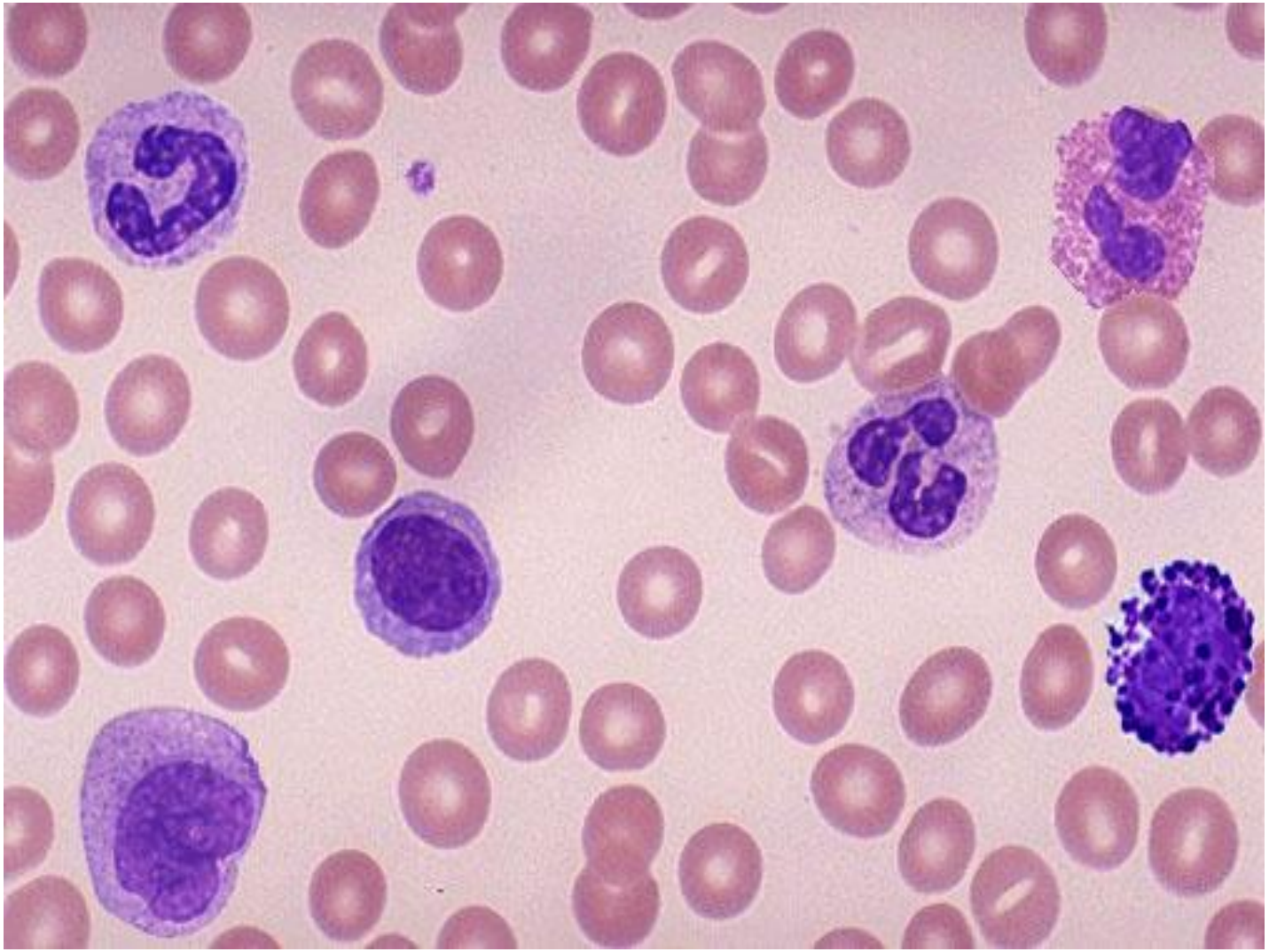
Koehlerová, Blatný 2012



switching globinů: syntéza zeta a epsilon globinů (HbGower 1), následně exprese alfa a gama globinů = fetální HbF; u dospělého HbA a HbA2; clustry genů na 16. a 11 chromosomu

Hematopoiesis in humans

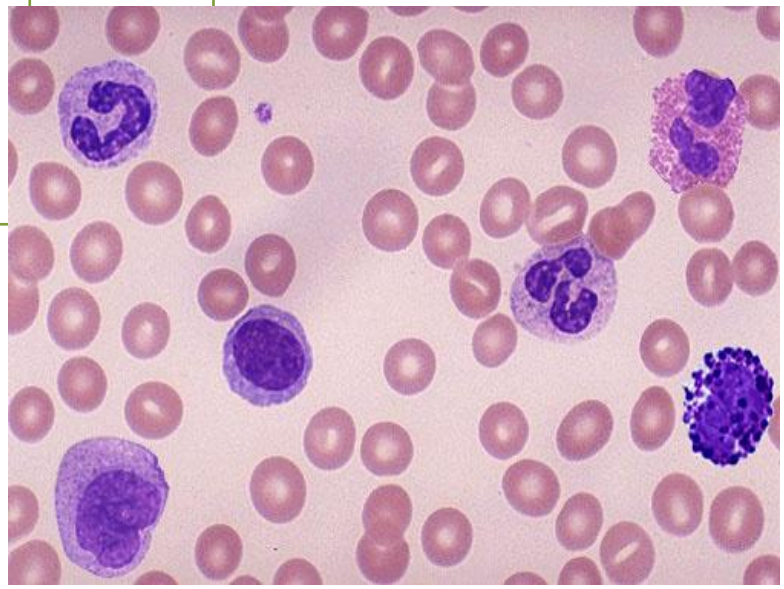




Fysiologické hodnoty periferního krevního obrazu dospělých :

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

Diferenciální rozpočet – závoslost na věku				
	Věk od - do	**Referenční meze**		
Lymfocyty	0 dní - 1 den 1den - 1 týden 1 týden - 1 rok 1 rok - 6 let	0,20 0,35 0,50 0,40	0,35 0,45 0,75 0,70	
Monocyty	0 dní - 1 měsíc 1 měsíc - 6 let	0,00 0,01	0,14 0,10	
Granulocyty	0 dní - 1 den 1 den - 1 týden 1 týden - 4 roky 4 roky - 6 let	0,45 0,30 0,20 0,20	0,75 0,55 0,40 0,50	



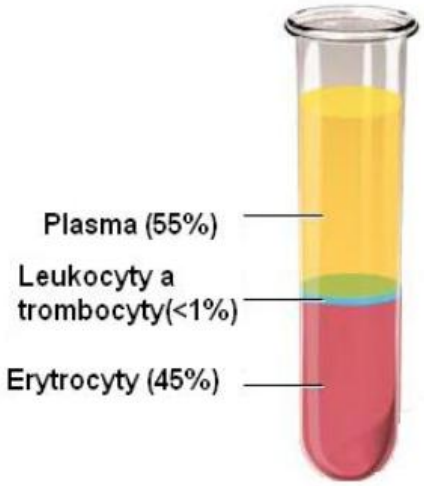
K zapamatování:

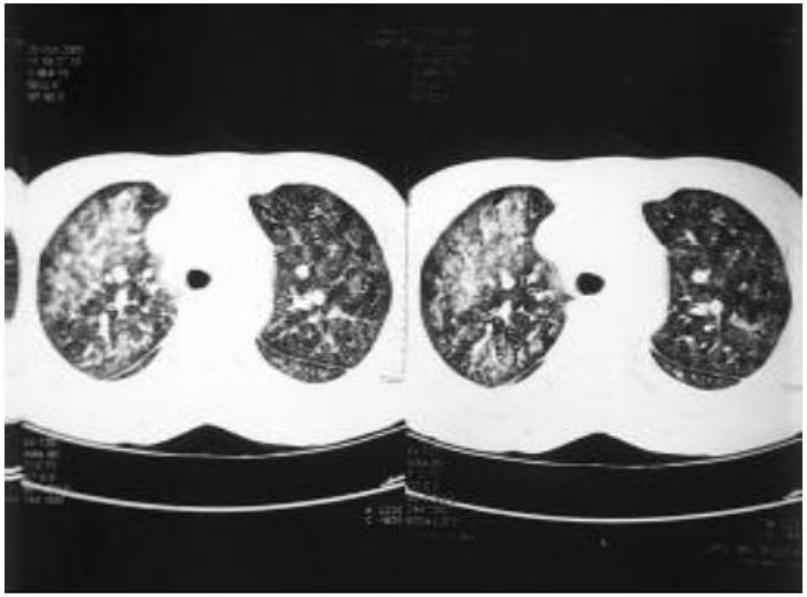
relativní lymfocytosa malých dětí

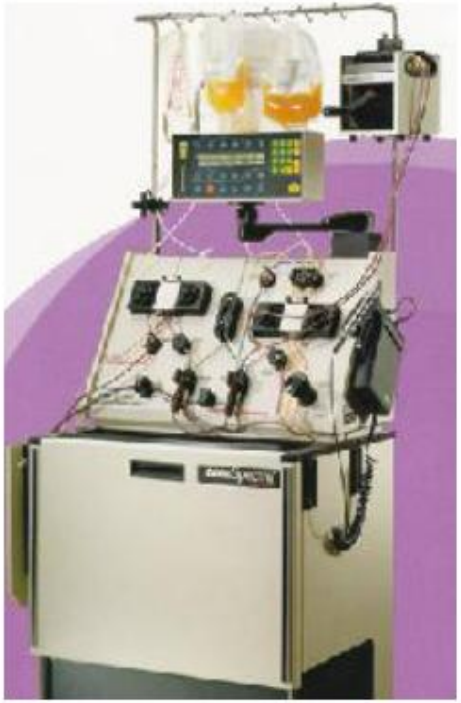
Age	Hemoglobin (g/dL)		Hematocrit (%)		Red Cell Count (10^{12}/L)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Mean	–2 SD	Mean	–2 SD	Mean	–2 SD	Mean	–2 SD	Mean	–2 SD	Mean	–2 SD
Birth (cord blood)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1 to 3 days (capillary)	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 week	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 weeks	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 month	14.0	10.0	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 months	11.5	9.0	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3 to 6 months	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5 to 2 years	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2 to 6 years	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6 to 12 years	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12 to 18 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
Male	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18 to 49 years												
Female	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Male	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

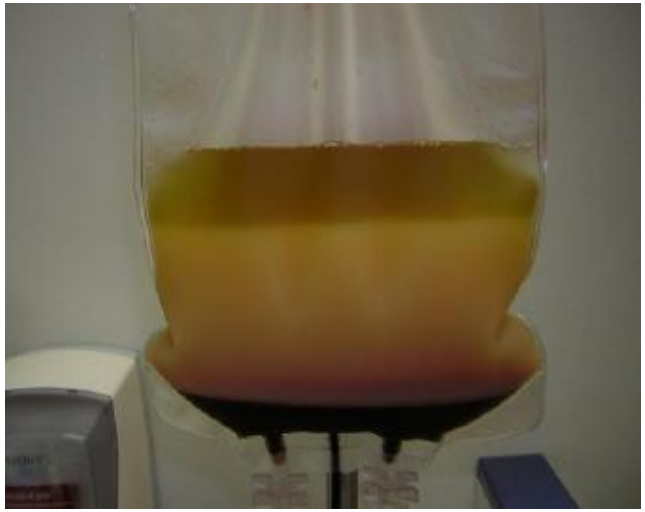
*These data have been compiled from several sources. Emphasis is given to studies employing electronic counters and to the selection of populations that are likely to exclude individuals with iron deficiency. The mean ±2 SD can be expected to include 95% of the observations in a normal population.

From Dallman PR: In Rudolph A (ed): Pediatrics, 16th ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1977, p. 1111.


Plasma (55%)
Leukocyty a
trombocyty(<1%)
Erytrocyty (45%)







Nomenklatura změn počtu buněk v KO

Buněčný typ	Vzestup	Pokles
Erytrocyty	polyglobulie / polycytémie sek. erytrocytosa	anémie
Leukocyty	leukocytóza	leukopenie
lymfocyty	lymfocytóza	lymfocytopenie
granulocyty	granulocytóza	granulocytopenie až agranulocytóza
neutrofily	neutrofilie	neutropenie
eozinofily	eozinofilie	eozinopenie
Trombocyty	trombocytóza	trombocytopenie
Všechny řady	–	pancytopenie

Hematoonkologie

Heterogenní skupina maligních chorob postihující hematopoetický systém

Vznikají maligní transformací <u>kmenové hematopoetické buňky</u>

Odchylná hematopoetická proliferace a maturace buněk a/nebo apoptosy

Řada podskupin s různým buněčným původem, klinickým a laboratorním nálezem

Myeloproliferace: v počátku myeloproliferativních chorob dochází **ke značnému zmnožení krevních elementů jedné řady** a současně většinou k méně výraznému zmnožení krevních buněk dalších řad; na rozdíl od **akutních leukémií**, kde dominují blasty (hiatus leukemicus)

Tab. 40.1. Přehled FAB a WHO klasifikace myeloproliferativních chorob

FAB klasifikace myeloproliferativních chorob (1995)	WHO klasifikace myeloproliferativních chorob (1999, 2001, 2008)
• Chronická myeloidní leukémie • Polycythaemia vera • Esenciální trombocytémie • Primární myelofibróza	• Chronická myeloidní leukémie Ph¹ chromosom [t (9;22)(q34;q11), BCR/ABL] pozitivní (*chronic myelogenous leukaemia, Philadephia chromosome [t (9;22) (q34;q11), BCR/ABL] positive*) • Chronická granulocytární (neutrofilní) leukémie (*chronic neutrophilic leukaemia*) • Chronická eozinofilní leukémie a hypereozinofilní syndrom (*chronic eosinophilic leukaemia and the hypereosinophilic syndrome*) • Chronická primární (idiopatická) myelofibróza (*chronic idiopathic myelofibrosis*) • Pravá polycytémie (*polycythaemia vera*) • Esenciální trombocytémie (*essential trombocythaemia*) • Chronická myeloproliferativní choroba, neklasifikovaná (*chronic myeloproliferative disease, unclasifiable*)
	Myelodysplatické/myeloproliferativní choroby (*Myelodysplastic/Myeloproliferative diseases*)
	Chronická myelomonocytární leukémie (*chronic myelomonocytic leukaemia*) Atypická chronická myeloidní leukémie (*atypical chronic myeloid leukaemia*) Juvenilní myelomonocytární leukémie (*juvenile myelononocytic laukaemia*) Neklasifikovatelná myelodysplastická/myeloproliferativní choroba (*myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable*)

Leukemie

AKUTNÍ

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

AL – etiopatogeneza:

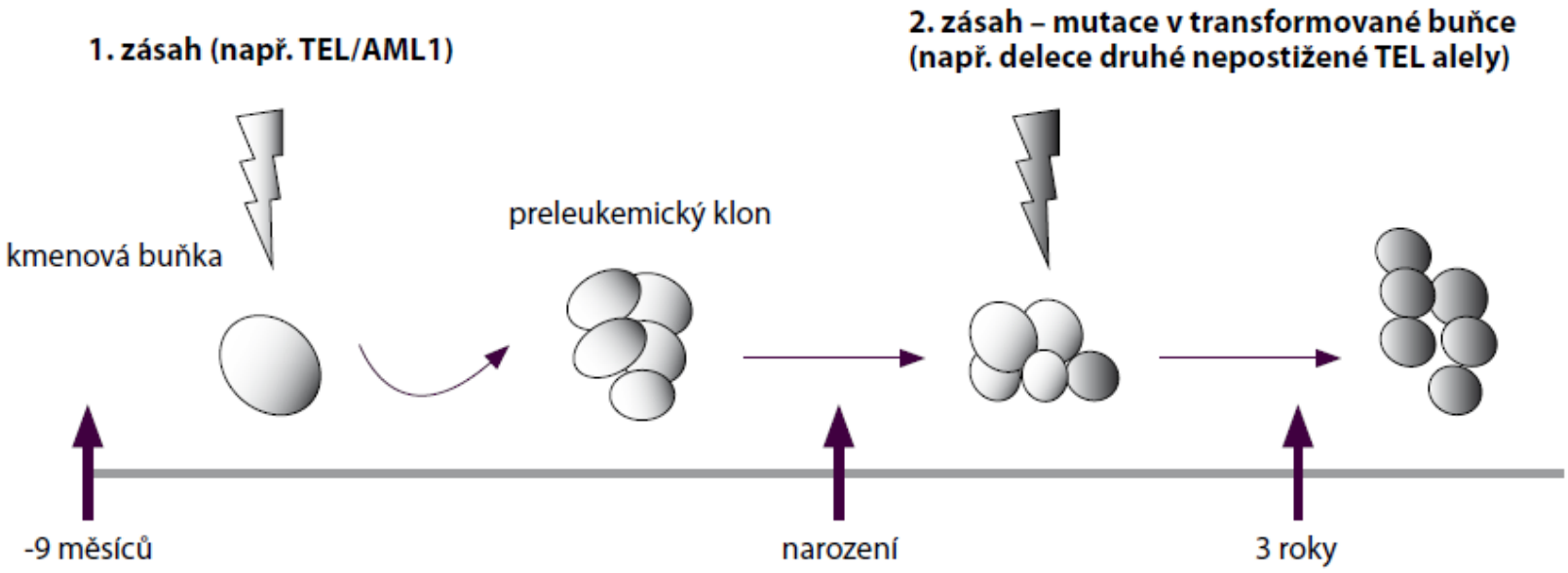
vznikají zástavou diferenciace prekurzoru v KD, který neztrácí nebo posiluje schopnost proliferace

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) : ionozační záření, inhibitory topoizomerázy II … sekundární AML, většinou se vyvíjejí cestou tzv. myelodysplatického syndromu (delece chrom. 5, 7, 11q)

teorie dvou zásahů 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


1. zásah (např. TEL/AML1)
2. zásah – mutace v transformované buňce
(např. delece druhé nepostižené TEL alely)
kmenová buňka
preleukemický klon
-9 měsíců
narození
3 roky

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

Rozdělění 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

Tab. 38.1. Imunologické dělení akutní lymfoblastické leukémie (Beneová a kol., 1995).

B-linie	**Všechny B-ALL jsou CD 19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+**	
B-I	Pro-B	Bez exprese jiných znaků než jsou výše uvedené
B-II	Common	Znaky B linie plus CD10+ (CALLA+)
B-III	Pre-B	Znaky B linie plus cytoplazmatické IgM+
B-IV	Mature	Znaky B linie plus cytoplazmatické nebo povrchové κ nebo λ
T-linie	**Všechny T-ALL jsou cytoplazmatické nebo povrchové CD3+**	
T-I	Pro-T	Navíc CD7+
T-II	Pre-T	Navíc CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+ či CD4+
T-III	Cortical, thymic	Navíc CD1a+
T-IV	Mature	Povrchové CD3+, CD1a– a TCR α/β+ nebo TCR γ/dddelta+

3) dle genetických abnormalit - ALL dětského věku

VOLUME 29 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY REVIEW ARTICLE

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci

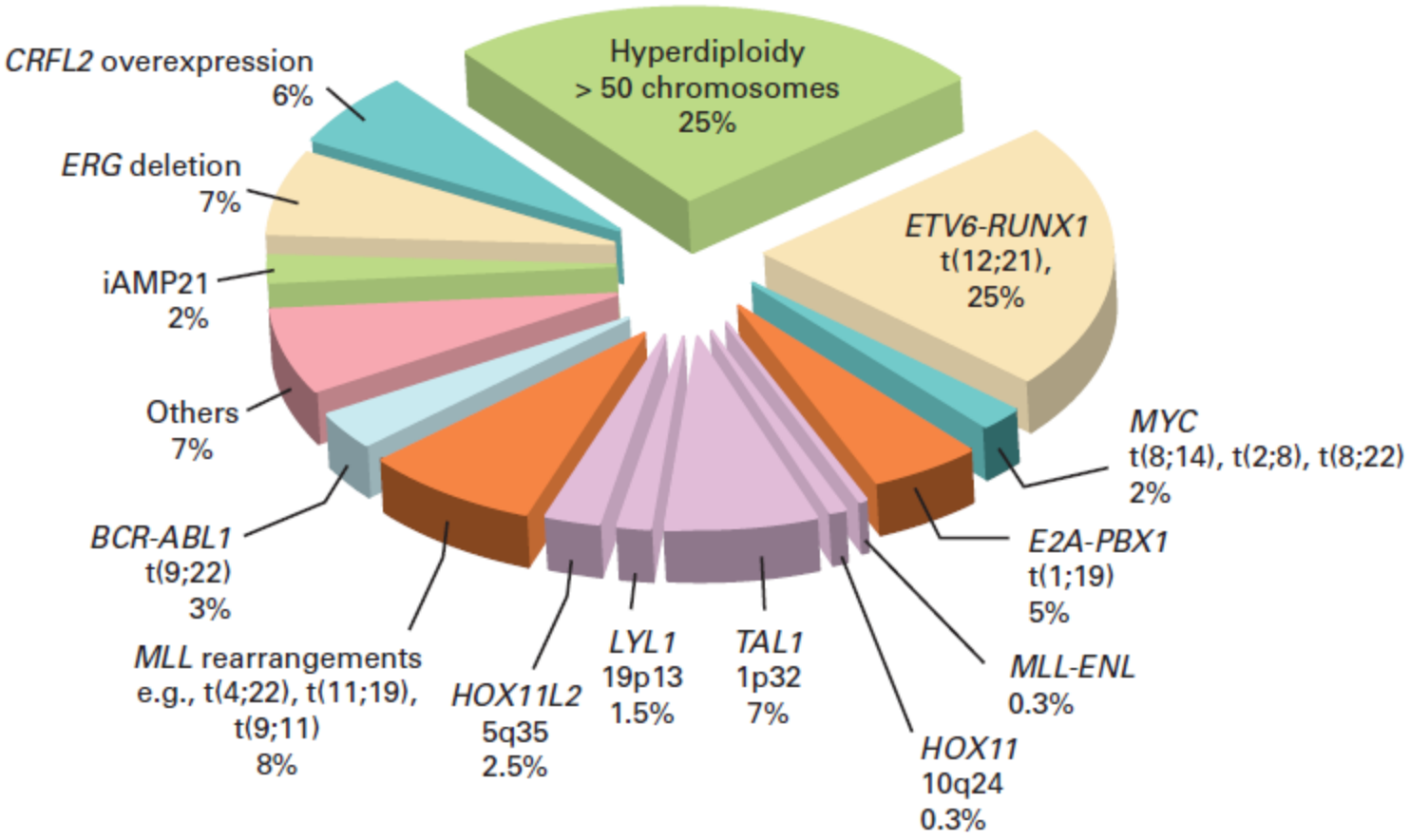


Table 3. Characteristics and Clinical Outcomes of Selected Subtypes of Childhood ALL

Subtype	Frequency (%)	Clinical Implication	Estimated 5-Year Event-Free Survival (%)	Data Source (first author)
B-cell precursor				
Hyperdiploidy > 50	20-30	Excellent prognosis with antimetabolite-based therapy	85-95	Pui[10,31]
t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1*	15-25	Expression of myeloid-associated antigens CD13 and CD33; excellent prognosis with intensive asparaginase therapy	80-95	Pui[10,31]
Trisomies 4 and 10	20-25	Excellent prognosis with antimetabolite therapy	85-90	Salzer[35]
t(1;19)(q23;p13) *TCF3-PBX1*	2-6	Increased incidence in blacks; excellent prognosis with high-dose methotrexate treatment; increased risk of CNS relapse in some studies	80-85	Pui[10,31]
Intrachromosomal amplification of chromosome 21	2-3	More common in older children and adolescents; poor prognosis; benefit from intensive induction and early re-intensification therapy	30-40	Attarbaschi[36]
t(4;11)(q21;q23) *MLL-AF4*	1-2	Poor prognosis and predominance in infancy, especially those < 6 months of age; overexpression of *FLT3*	30-40	Pui[10,31]
t(9;22)(q34;q11.2) *BCR-ABL1*	2-4	Imatinib plus intensive chemotherapy improve early treatment outcome	80-90 at 3 years	Schultz[37]
t(8;14)(q23;q32.3)	2	Favorable prognosis with short-term intensive therapy with high-dose methotrexate, cytarabine, and cyclophosphamide	75-85	Pui[38]
Hypodiploidy < 44 chromosomes	1-2	Poor prognosis	35-40	Nachman[39]
CRLF2 overexpression	6-7	Poor prognosis; common in patients with Down syndrome (55%)	?	Mullighan,[40] Cario,[41] Harvey[42]
T-cell				
TAL/LMO rearrangement	15-30	Good prognosis in some studies; potentially responsive to histone deacetylase inhibitor	?	Meijerink[43]
HOX11 rearrangement	7-8	Good prognosis	?	Meijerink[43]
HOX11L2 (*TLX3*) rearrangement	20-24	Poor prognosis in some studies	?	Meijerink[43]
HOXA rearrangement	4-5	Poor prognosis; potentially sensitive to histone H3K79 methyltransferases inhibitor	?	Meijerink[43]
NUP214-ABL1	6	Sensitive to tyrosine kinase inhibitor	~50 (survival)	Graux[44]
MLL-ENL	2-3	Favorable prognosis	80-90	Pui[31]
Early T-cell precursor	12	Poor prognosis; expressed myeloid or stem-cell markers	30-35	Coustan-Smith[45]

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– positivní 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					

ALL- dospělí

Tab. 38.4. Prognostické skupiny ALL

Standardní riziko (musí být splněna všechna kritéria)	kompletní remise do 3 týdnů od zahájení terapie, leukocyty < 30 000/μl v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty < 100 000/μl v případě T-ALL, ne pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL ne t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita, ne t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita
Vysoké riziko (stačí jedno kritérium)	kompletní remise po 3 týdnech od zahájení terapie, leukocyty > 30 000/μl v případě B-prekurzorové ALL, leukocyty > 100 000/μl v případě T-ALL, pre/pro T- nebo pre/pro B-ALL, t(4;11) nebo ALL1-AF4 pozitivita
Velmi vysoké riziko	t(9;22) nebo bcr-abl pozitivita

Na rozdíl od dětí, kde dlouhodobě přežívá v remisi přes 80 % pacientů s ALL, lze u dospělých dosáhnout dlouhodobé remise jen u 30–50 % nemocných;

Vedle cytogenetických změn je dalším nezávislým prognostickým parametrem ALL věk. U pacientů starších než 50 let věku jsou výsledky léčby podstatně horší.

Alogenní transplantace KD se provádí po ukončení konsolidační léčby u ALL vysokého nebo velmi vysokého rizika v dobrém celkovém stavu

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 Pl 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– historie

počátek 60. let – 100% úmrtnost

polovina 60. let – kombinovaná CHT (VCR, Prednison, 6-MP, MTX) - 90% dětí hematolog. remise, realps 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 časné 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/MRD 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 cca th 8 měsíců, udržovací th (p.o.)
* **4 fáze** : **indukce** – kortikoidní předfáze + měsíc CHT, remise u 98%
  konsolidace – několik měsíců
  pozdní intenzifikace (reindukce) – 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, imunoglobolíny, 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 periferii, D+15 MRD, D+33 blasty v KD, week12 minimální reziduální nemoc)

MRD= minimal residual disease

6.3 Stratification

6.3.1 Basics of stratification

Stratification is based on biological criteria, treatment response and PCR/FCM MRD findings.

6.3.2 Definition of high-risk group

Patients meeting *at least* one of the following criteria qualify for treatment in the HR group:

Non-MRD-based criteria:

- Prednisone poor-response (for definition see section 4.1, page 22)
- No complete remission on day 33 (for definition of complete remission see section 4.2, page 22)
- Positivity for MLL/AF4 or t(4;11)
- Hypodiploidy (defined by <45 chromosomes and/or DNA index of <0.8, see also section 8.1.1.4)

MRD-based criteria:

- pB-ALL (or with unknown immunophenotype) with PCR-MRD-MR SER (for definition see section 4.5)
- PCR-MRD-HR (for definition see section 4.5)
- FCM-MRD in BM on day 15 ≥ 10 %

6.3.3 Definition of standard-risk and medium-risk groups

Patients *without any of the high-risk criteria* are stratified by the PCR-/FCM-MRD results.

Risk group assignment depends first on the sensitivity of the PCR-MRD markers and availability of the two investigation time points.

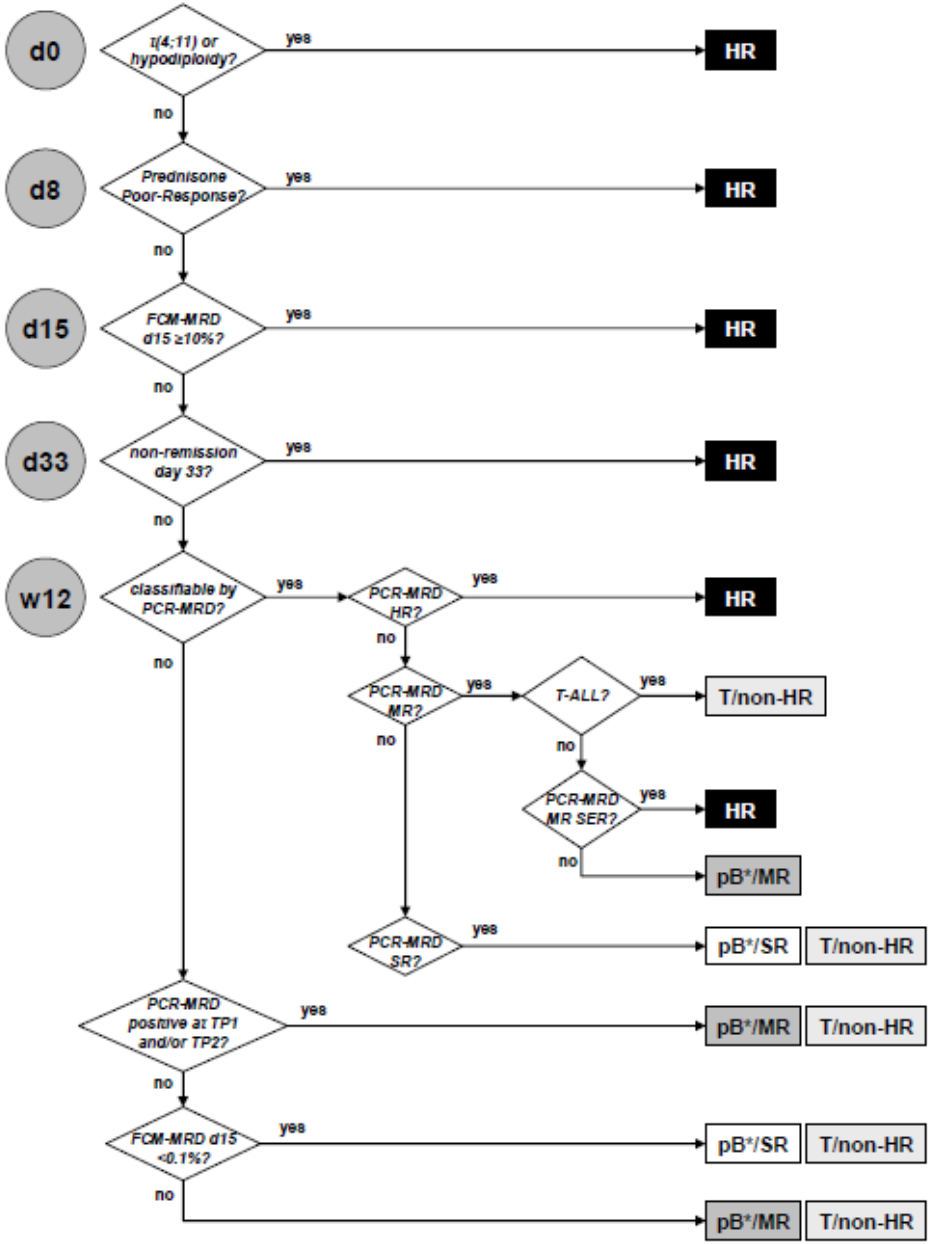
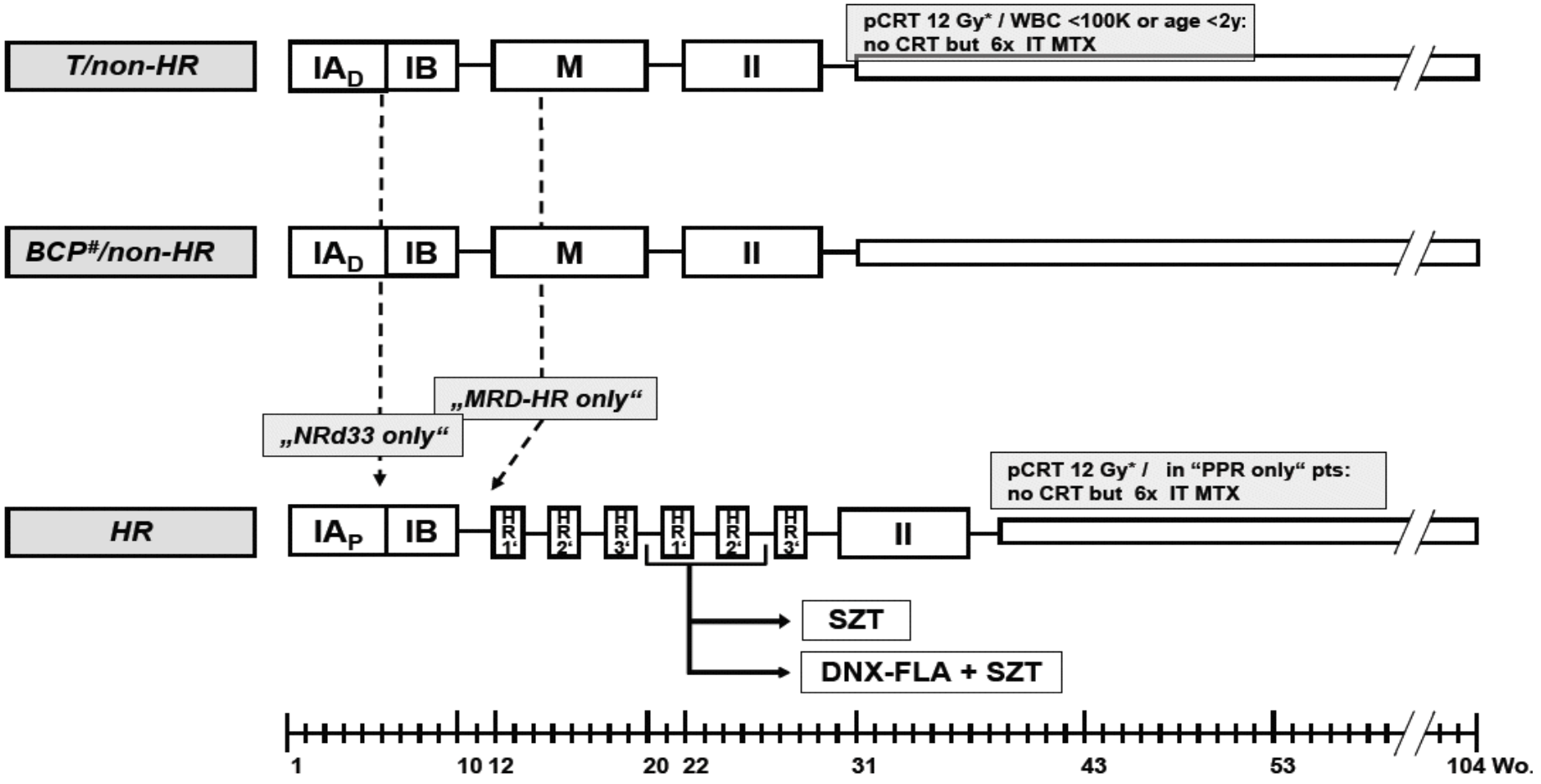


Figure 1 **Flow-chart for identification of the treatment group**
(*or immunophenotype unknown)

Příklad léčebného protokolu: **Interim AIEOP-BFM 2000**

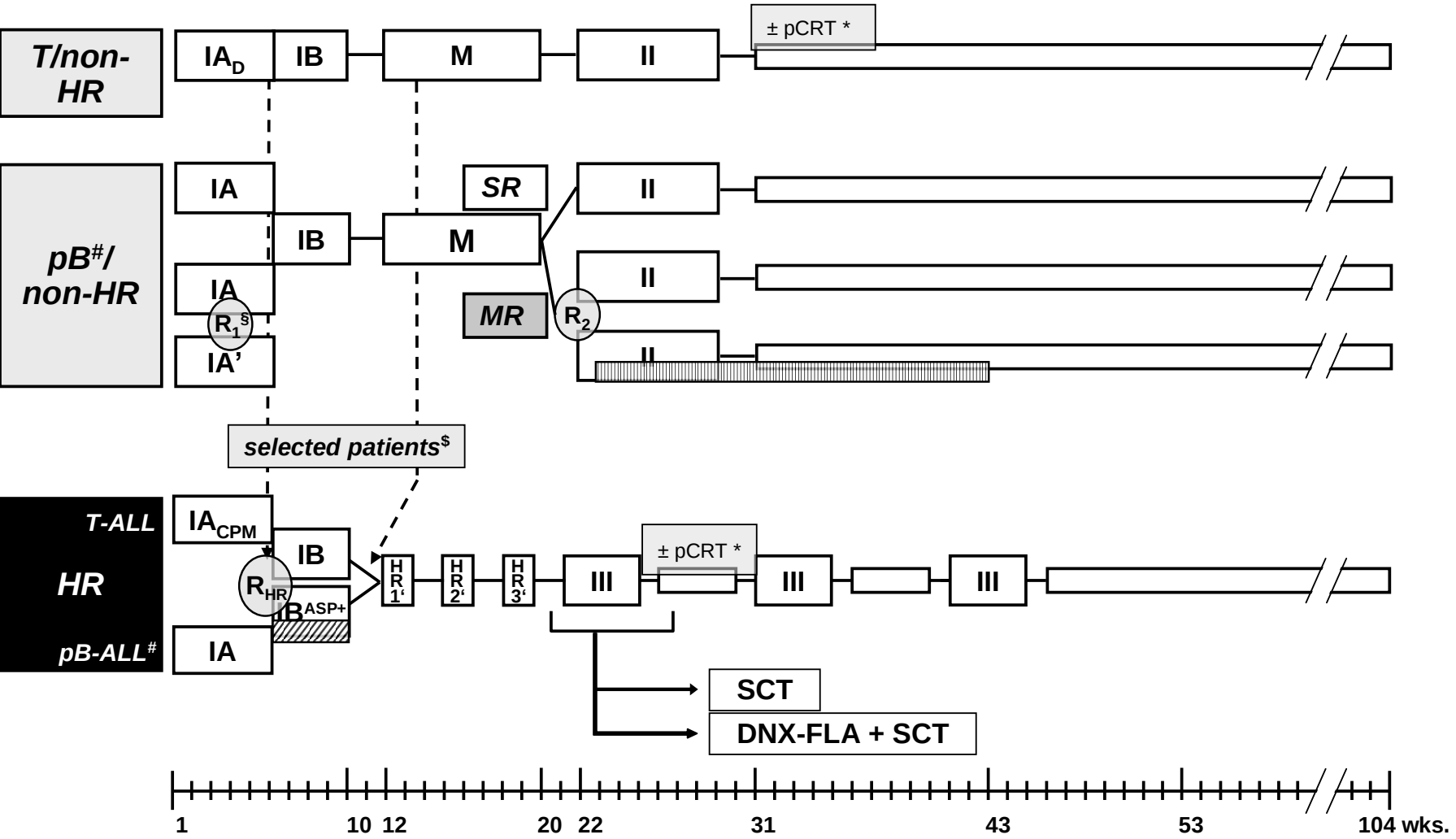
indukce -- konsolidace– reindukce –udržovací léčba



or unknown immunphenotype

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

AIEOP-BFM ALL 2009



IA	Prot. IA (with Pred and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29)
IA'	Prot. IA' (with Pred and 2 DNR doses on day 8 and 15)
IA_{CPM}	Prot. IA_{CPM} (with Pred, 4 DNR doses and 1 dose CPM on day 10)
IA_D	Prot. IA_D (with Dexa and 4 DNR doses on day 8, 15, 22 and 29)
IB^{ASP+}	Prot. IB-ASP+ (with 4 x 2500 E PEG-L-ASP)
	PEG-L-ASP given for 20 weeks

or immunophenotype unknown

* pCRT 12 Gy if age ≥ 2 yrs / in selected subgroups no pCRT + 6x i.th. MTX / in patients with CNS disease (CNS 3) tCRT with 12 Gy or 18 Gy (dose age-adapted)

§ for eligibility for randomization see protocol

$ see protocol

Příklad : prvních 33 dnů léčby AL:1. část indukce

9.1 Protocol I

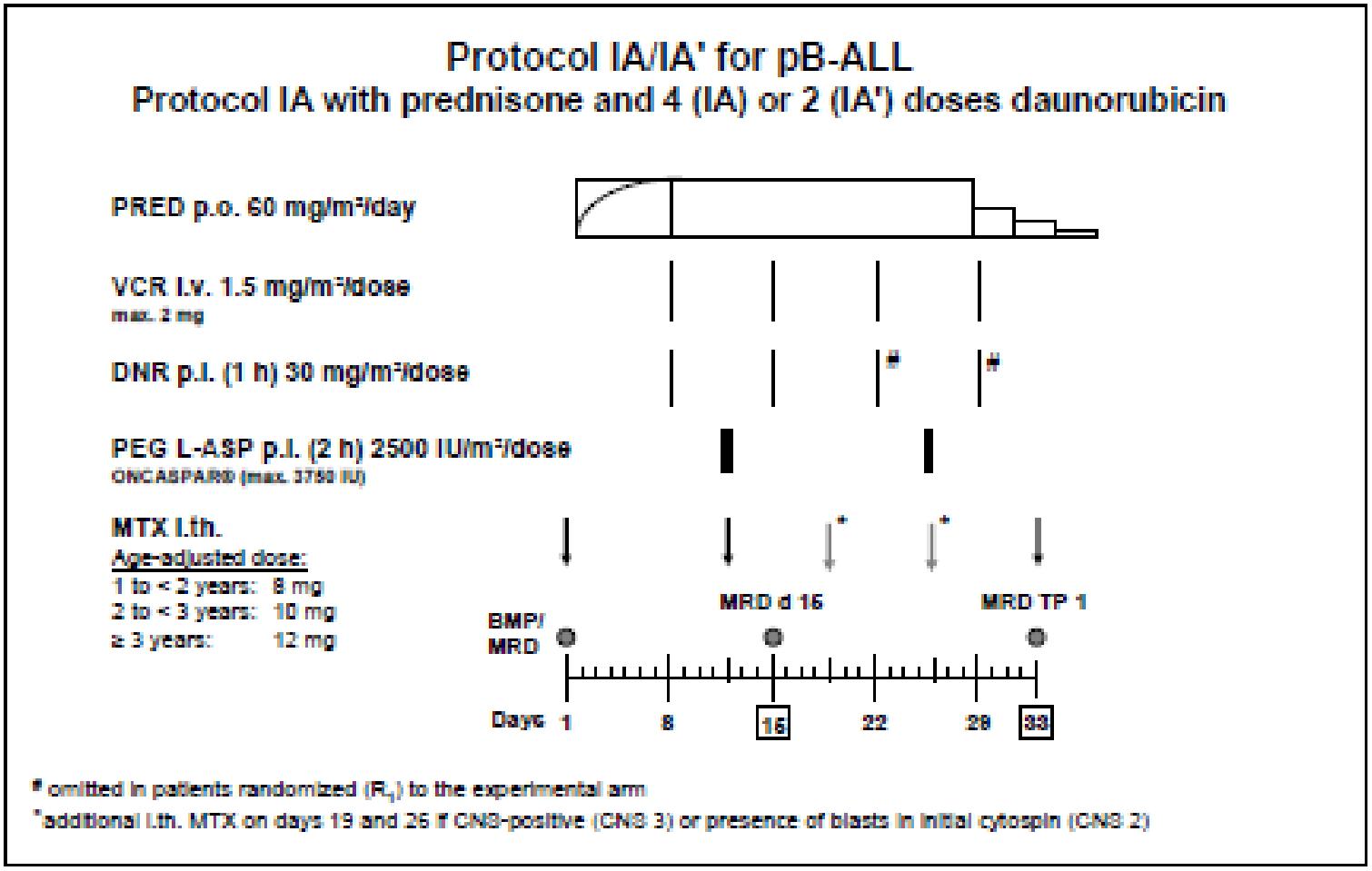


Figure 5 Treatment outline of Protocol IA/IA'. The element is applicable to all patients with pB-ALL, the steroid preparation is prednisone. According to randomization R_1, 2 (IA') vs 4 (IA) doses of daunorubicin are given.

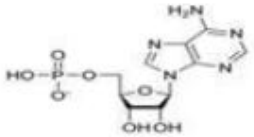
Komplikace léčby ALL :

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

Rozpad nádor.buněk

Uvolnění DNA

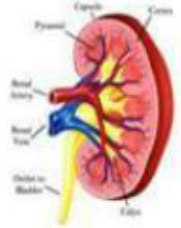
Nukleotidy



Katabolizmus purinů

Hyperurikémie

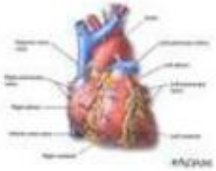
Precipitace krystálů kys.močové v ledvinách



Akutní renální selhání

Hyperkalémie

Arytmie

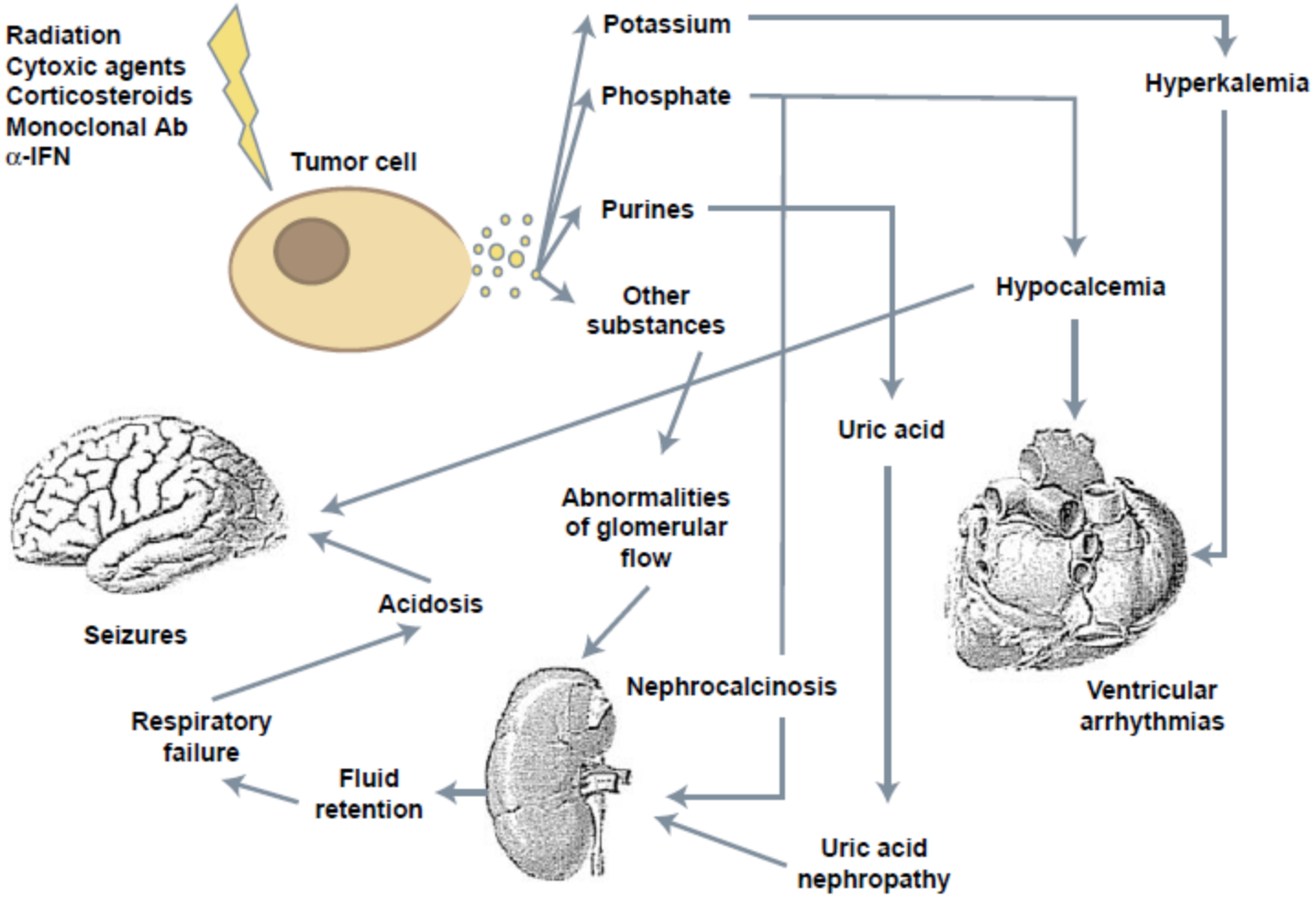


Kalcium - fosfátová nerovnováha

Hyperfosfátemie

Nervosvalová dráždivost

Syndrom akutní lýzy nádorových buněk



Clinical Advances in Hematology & Oncology Volume 7, Issue 4 April 2009

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 :

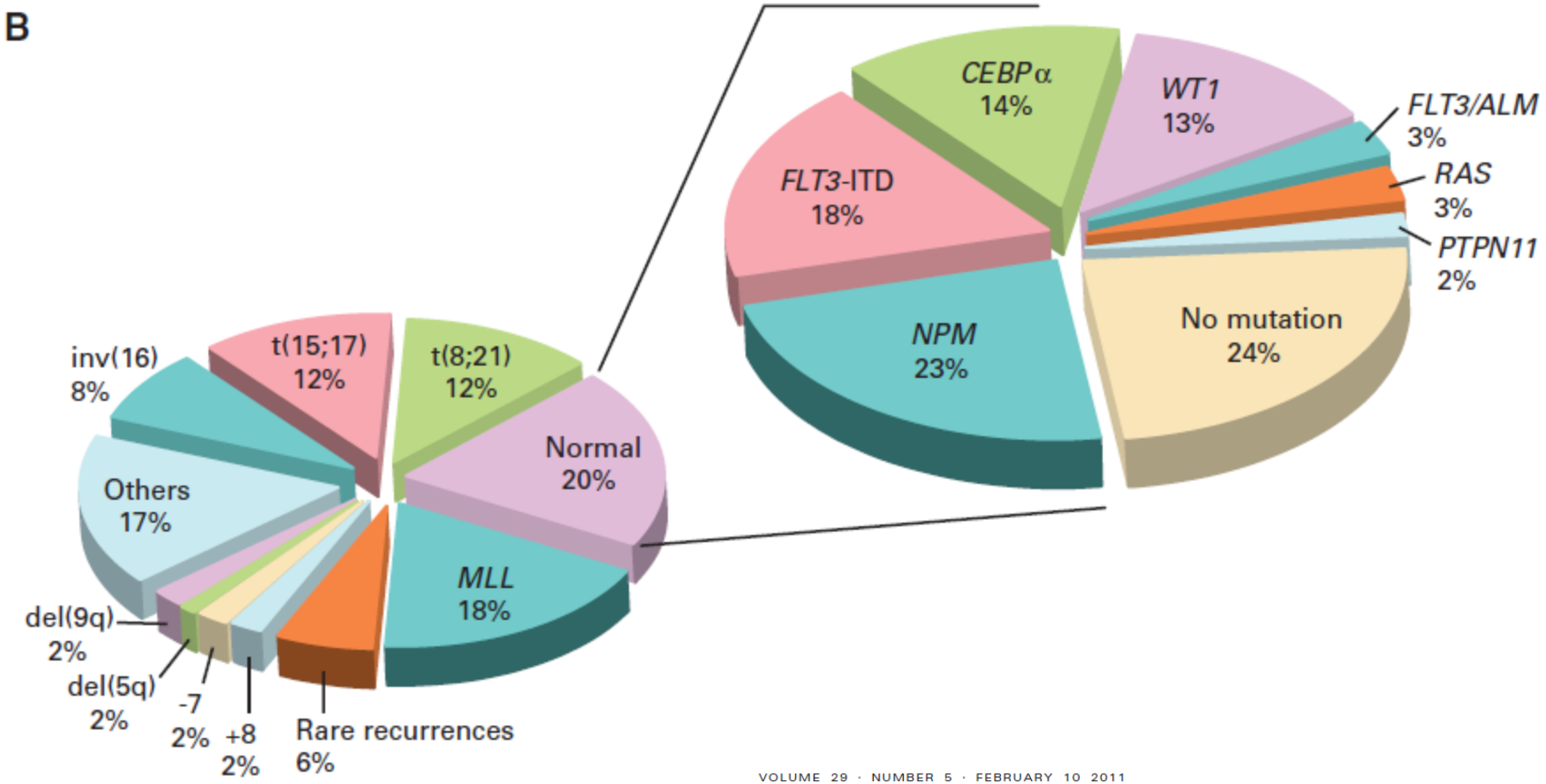
FAB klasifikace (morfologické a cytochemické znaky) :

- **M1** – z myeloblastů bez vyzrávání
- **M2** – z myeloblastů s vyzráváním
- **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)

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–RARα	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBFβ–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 (≥ 3)		Diverzní	10 – 15
Normální		Diverzní	20 – 25

AML u dětí



VOLUME 29 · NUMBER 5 · FEBRUARY 10 2011
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
REVIEW ARTICLE

Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update

Ching-Hon Pui, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci

Subtype	Affected Genes	Gene Functions	Frequency (%)	Clinical Characteristics	5-Year EFS (%)	5-Year OS (%)
Rearrangements						
t(8;21)(q22;q22)	*ETO-AML1*	Transcription factors	12	Associated with chloromas	55-71	75-85
inv(16)(p13;q22)	*MYH11-CBF*	Muscle protein/transcription factor	8	Eosinophilia with dysplastic basophilic granules	72-88	75-85
t(8;16)	*MOZ-CBP*	Transcription factors	1	High WBCs, chloromas, etoposide-related secondary AML	ID*†	ID
t(15;17)(q22;q12)	*PML-RAR*	Transcription factors/retinoid receptor	12	Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-sensitive	71†	90†
t(11;17)(q23;q12)	*PLZF-RARA*	Transcription factors/retinoid receptor	Rare	Associated with FAB M3, Auer rods common; FAB M3; ATRA-resistant	ID	ID
t(1;22)	*RBM15-MKL1*	RNA binding protein, DNA binding protein	2-3	Associated with FAB M7 in Down syndrome and non–Down syndrome	ID	ID
t(6;9)(p23;q34)	*DEK-NUP214(CAN)*	Transcription factor/nuclear transport	Rare	Basophilia and multilineage dysplasia; associated with *FLT3-ITD* and TdT+	ID	ID

				1q1+		
MLL	*MLL* (partner genes)	Histone methyltransferase	18			
t(1;11)(q21;q23)	AF1q (MLLT11)	Function unknown, causes short half-life	3	76% < age 2 years; 20% and 48% FAB M4 and M5, respectively	92	100
t(4;11)(q21;q23)	AF4 (MLLT2)	Associated with EAP[10]	2	61% < age 2 years; 17% and 42% FAB M4 and M5, respectively	29	27
t(6;11)(q27;q23)	AF6 (MLLT4)	Functions as dimerization domain	5	9% < age 2 years; 57% ≥ 10 years; 35% and 41% FAB M4 and M5, respectively	11	22
t(9;11)(p22;q23)	AF9 (MLLT3)	ENL homolog, associated with EAP	43	42% < age 2 years; 81% is FAB M5	50	63
t(10;11)(p11.2;q23)	AF10 (MLLT10)	Interacts with DOT1L	2	75% < age 2 years; 27% and 55% FAB M4 and M5, respectively	17	27
t(10;11)(p12;q23)	AF10 (MLLT10)	Interacts with DOT1L	13	62% < age 2 years; 72% is FAB M5	31	45
t(11;19)(q23;p13)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	4	58% < age 2 years; 42% and 45% FAB M4 and M5, respectively	49	49
t(11;19)(q23;p13.1)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	4	41% < age 2 years; 30% and 33% FAB M4 and M5 respectively	46	61
t(11;19)(q23;p13.3)	ELL or ENL (MLLT1)	Binds histone H3, Assembles EAP	3	36% < age 2 years; 44% ≥ age 10 years; 20% and 40% FAB M4 and M5	46	47
t(11;17)(q23;q21)	AF17 (MLLT6), LASP1	F-actin rich cytoskeletal activity	2	33% < age 2 years; 42% ≥ age 10 years; 33% and 50% FAB M4 and M5	11	22
Other			19	50% < age 2 years; 29% and 50%	39	54

Histone-lysine N-methyltransferase HRX is an enzyme that in humans is encoded by the **MLL gene**.

MLL is a histone methyltransferase deemed a positive global regulator of gene transcription. This protein belongs to the group of histone-modifying enzymes comprising transactivation domain 9aaTAD and is involved in the epigenetic maintenance of transcriptional memory.

Normal karyotype			20			
Gene mutations						
NPM	Nucleophosmin	Nuclear transporter RNA processing	23	8%-10% of childhood AML	65-80	75-85
CEBPα	CCAAT/enhancer binding protein α	Transcription factor	14	4%-6% of all childhood AML; more common in older patients, FAB M1 or M2	70	83
FLT3/ALM	Fms-like tyrosine kinase 3 activation loop domain	Receptor for FLT3	3	6%-7% of all childhood AML	50-60	60-70
FLT3-ITD	Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication	Receptor for FLT3	18	10%-15% of all childhood AML	< 35	< 35
WT1	Wilms tumor 1	Transcription factor	13	8%-10% of all childhood AML	22-35	35-56
RAS	Rat sarcoma gene	Signal transduction	3	5% of all childhood AML	ID	ID
PTPN11	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	Tyrosine phosphatase	2	Most commonly associated with JMML	ID	ID
No known mutations			24		40	50
Poor-risk cytogenetics			< 15		< 40	< 40
Del 5q/E5			1			
−7			2			

- **FLT3 (CD135)is a receptor tyrosine kinase type III. When this receptor binds to Flt3L it forms a dimer with itself (homodimer) that activates its intrinsic tyrosine kinase activity, which in turn phosphorylates and activates signal transduction molecules that propagate the signal in the cell**
- **Internal tandem duplications of Flt3 (Flt3-ITD) are the most common mutations associated with acute myelogenous leukemia (AML) and are a prognostic indicator associated with adverse disease outcome.**

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

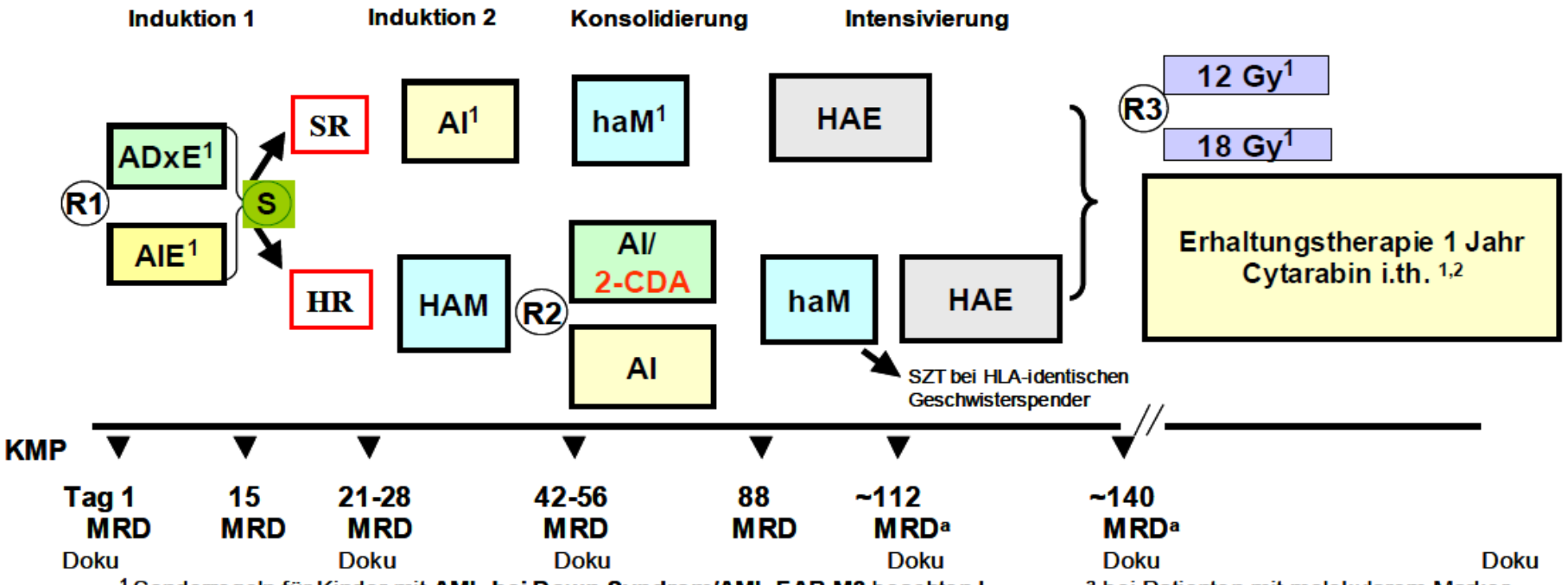
Prognostické faktory AML :

* **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
* **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 , tak, kde je příbuzný či nepříbuzný dárce
  – zlepšuje přežití, snižuje výskyt relapsů
* u **M3 AML** k chemoterapii **ATRA (kyselina all-*trans*-retinová)**
  – induktor diferenciace blastů
* **podpůrná léčba**
* **zcela se vyléčí cca 50% dětí**

AML-BFM 2004



[1] Sonderregeln für Kinder mit **AML bei Down Syndrom/AML FAB M3** beachten !

[2] 1x /Woche 4 Wochen am Anfang der Dauertherapie

[a] bei Patienten mit molekularem Marker

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

AML-BFM 2004 Version 03/2004

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%

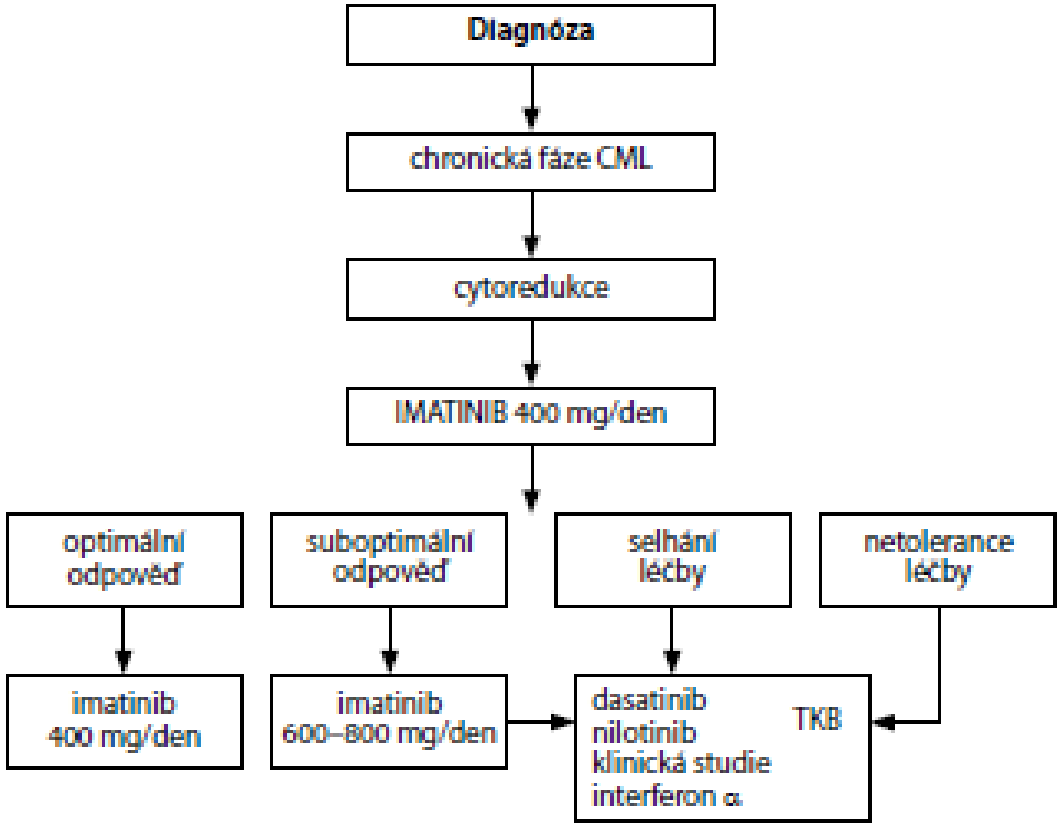
AML

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–RARα	M3, M3v	8 – 10
inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22]	CBFβ–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 (≥ 3)		Diverzní	10 – 15
Normální		Diverzní	20 – 25

Chronická myeloidní leukémie poznámky:

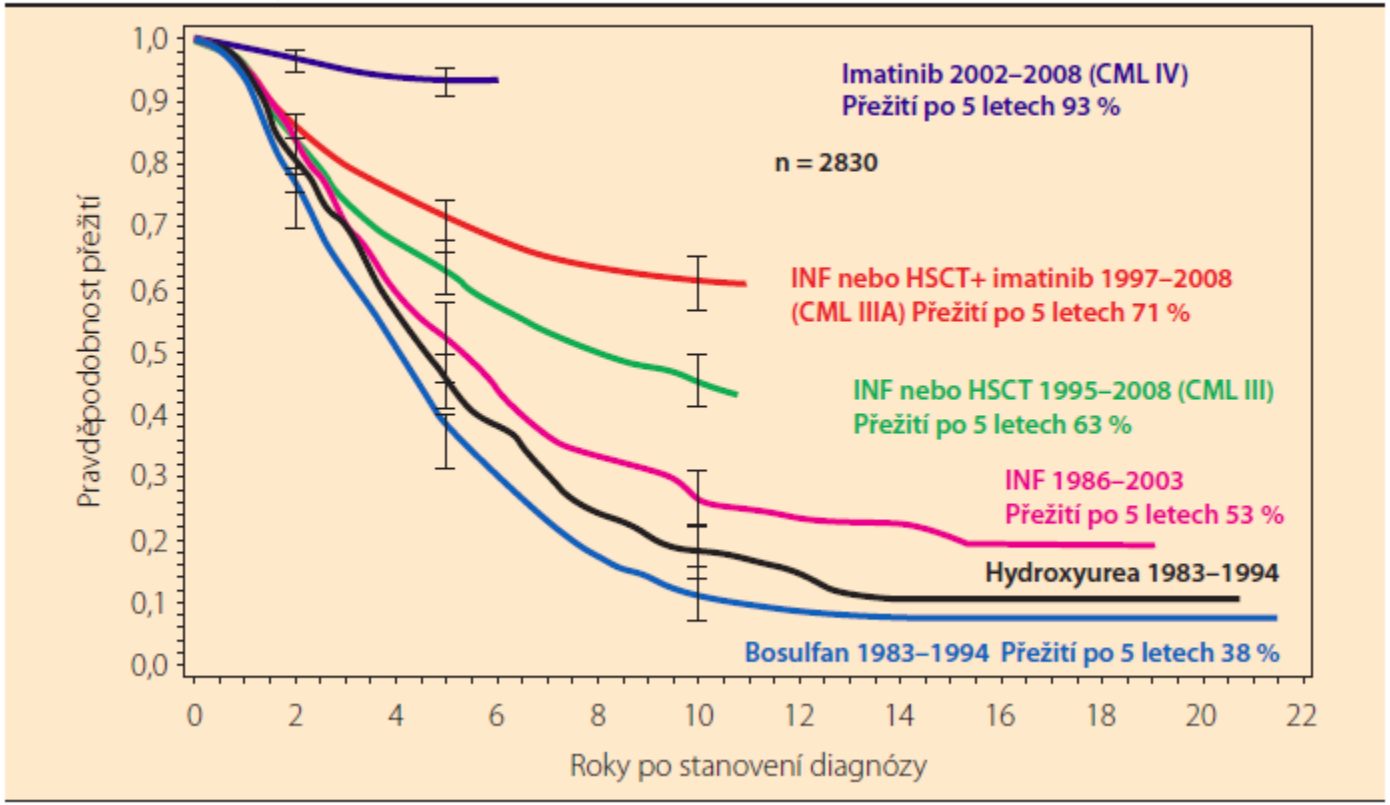
* u dětí vzácné onemocnění (1-3% hematolog. malignit)
* medián věku při dg je 13 let, méně jak 25% dětí je mladší 10 let
* **klinické příznaky** : zvětšující se břicho (splenomegalie), únava, hubnutí, nechutenství, subfebrilie
* **diagnostika** : KO+diff – hyperleukocytosa nad 100 tis./ul, trombocytémie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

léčba : **imatinib (Glivec) a kinázové inhibitory 2. generace (dasatinib)** – blokují bcr/abl tyrosinovou kinasu
  allogenní transplantace kostní dřeně (70% vyléčení, relaps 10%)



Terapie chronické fáze chronické myeloidní leukémie

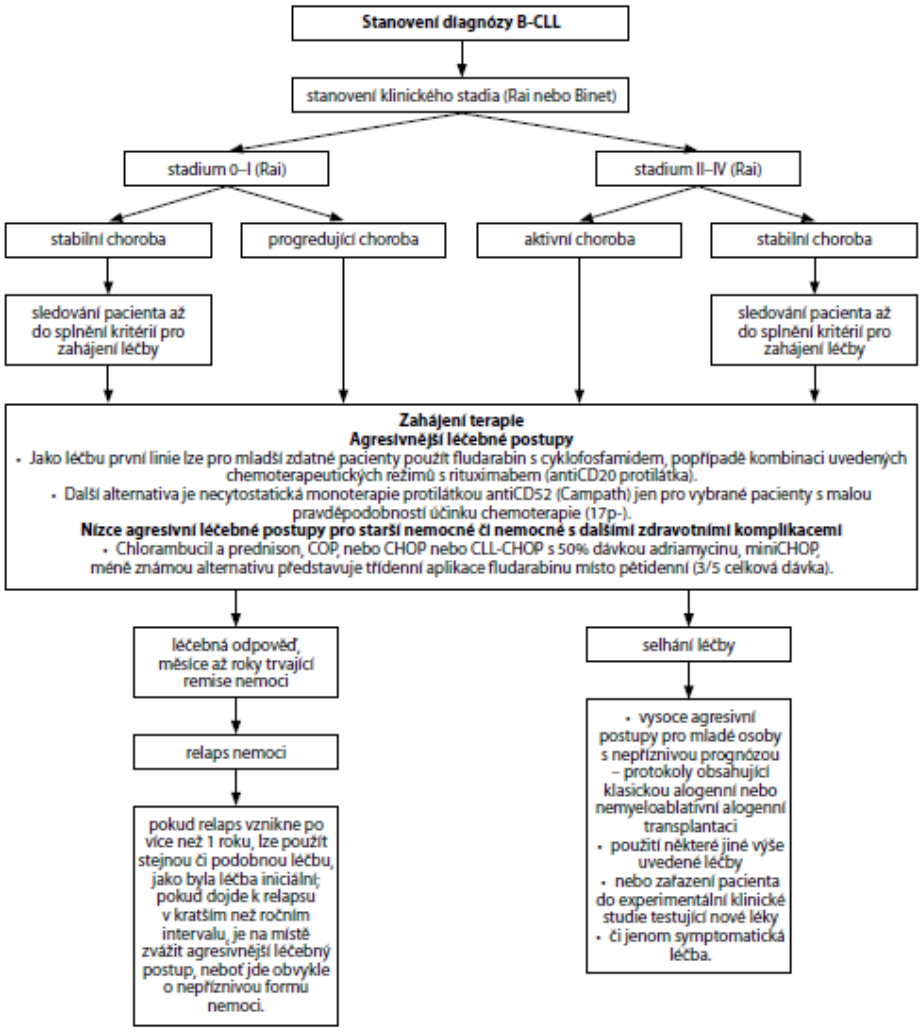
Graf 1. Celkové přežití nemocných zařazených do různých prospektivních studií německé CML kooperativní skupiny (upraveno podle (7))



Faber et Urbanová,2010

Děkuji za pozornost

Příště: Nádory mozku a míchy


Stanovení diagnózy B-CLL
stanovení klinického stadia (Rai nebo Binet)
stadium 0–I (Rai)
stadium II–IV (Rai)
stabilní choroba
progredující choroba
aktivní choroba
stabilní choroba
sledování pacienta až do splnění kritérií pro zahájení léčby
sledování pacienta až do splnění kritérií pro zahájení léčby
Zahájení terapie
Agresivnější léčebné postupy
• Jako léčbu první linie lze pro mladší zdatné pacienty použít fludarabin s cyklofosfamidem, popřípadě kombinaci uvedených chemoterapeutických režimů s rituximabem (antiCD20 protilátka).
• Další alternativa je necytostatická monoterapie protilátkou antiCD52 (Campath) jen pro vybrané pacienty s malou pravděpodobností účinku chemoterapie (17p-).
Nízce agresivní léčebné postupy pro starší nemocné či nemocné s dalšími zdravotními komplikacemi
• Chlorambucil a prednison, COP, nebo CHOP nebo CLL-CHOP s 50% dávkou adriamycinu, miniCHOP, méně známou alternativu představuje třídenní aplikace fludarabinu místo pětidenní (3/5 celková dávka).
léčebná odpověď, měsíce až roky trvající remise nemoci
selhání léčby
relaps nemoci
• vysoce agresivní postupy pro mladé osoby s nepříznivou prognózou – protokoly obsahující klasickou alogenní nebo nemyeloablativní alogenní transplantaci
• použití některé jiné výše uvedené léčby
• nebo zařazení pacienta do experimentální klinické studie testující nové léky
• či jenom symptomatická léčba.
pokud relaps vznikne po více než 1 roku, lze použít stejnou či podobnou léčbu, jako byla léčba iniciální; pokud dojde k relapsu v kratším než ročním intervalu, je na místě zvážit agresivnější léčebný postup, neboť jde obvykle o nepříznivou formu nemoci.