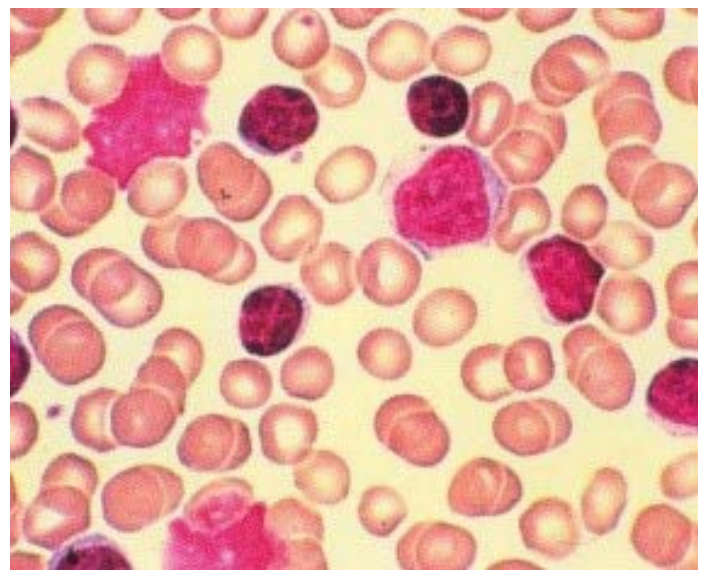
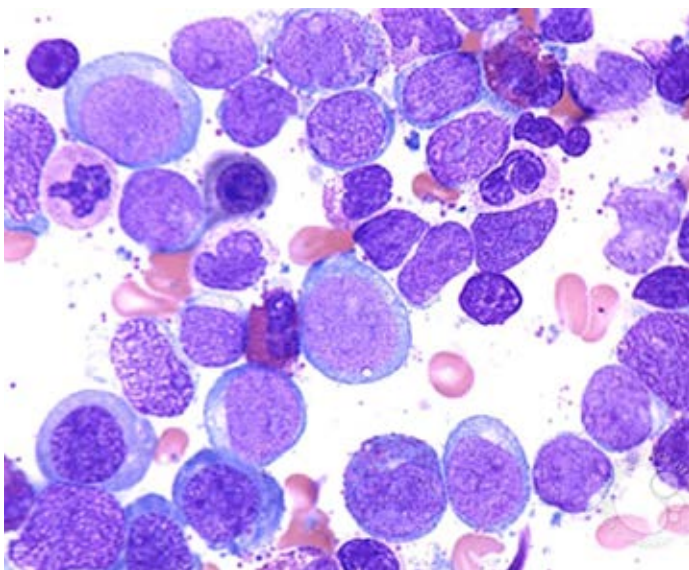


Rozdíly mezi chronickou myeloidní leukemií (CML) a chronickou lymfocytární leukemií (CLL)

Stanislava Hrobková, Michael Doubek
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno



Co je to leukemie a jaké jsou její druhy

Leukemii jsou skupinou různorodých onemocnění, která by se dala popsat slovy „rakovina krve“ nebo „rakovina bílých krvinek“ či buněk imunitního systému. Název leukemie pochází z řeckých slov bílý (leukos) a haima (krev). Slovo tedy v českém překladu znamená „bělokrevnost“ a popisuje podstatu nemoci – hromadění bílých krvinek v kostní dřeni a většinou i v krvi. Ne každý takový stav hromadění bílých krvinek musí znamenat leukemii. Nadměrné vyplavování bílých krvinek se může vyskytovat i při těžké bakteriální infekci nebo při rozšíření buněk nemoci zvané lymfom do krve, tzv. leukemizaci lymfomu.

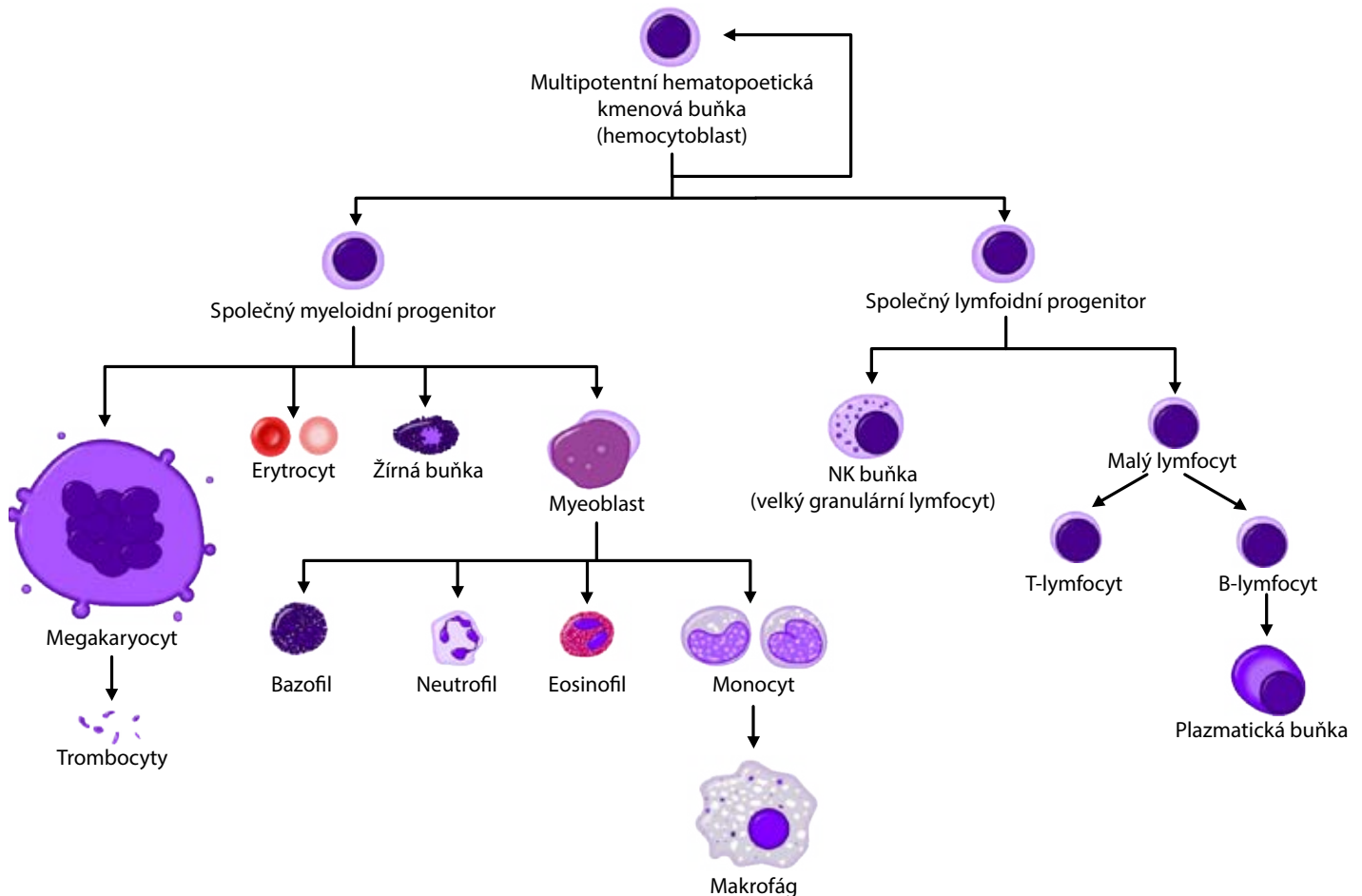
Leukemie jsou nemoci zhoubné povahy, kdy dojde ke změně bílé krvinky, a ta se začne nekontrolovaně dělit nebo přestane podléhat buněčné smrti (ten druhý případ se týká především chronických leukemií).

Zhoubnost je u různých typů leukemií odlišná (od téměř nezahubných variant po vysoce agresivní nemoci) a spočívá v tom, že zmnožené „špatné“ bílé krvinky nevykonávají svou obrannou funkci, a naopak utlačují zdravé krvetvorné i jiné buňky v lidském těle.

Leukemie se dají rozdělit do mnoha typů. Podle rychlosti nástupu choroby a průběhu dělíme leukemie na akutní - které mají rychlý průběh a neléčené vedou velmi brzy k smrti nemocného, a chronické - mají pomalý průběh a nemocný může žít i několik let bez léčby, než je choroba rozpoznána. Leukemie můžeme také dělit podle typu zmnožených buněk. V kostní dřeni, kde u člověka normálně probíhá krvetvorba, se nacházejí kmenové buňky, což jsou buňky nezralé a schopné vyzrát v kteroukoliv jinou dospělejší krevní

buňku. Tato kmenová buňka zakládá dvě hlavní linie – lymfoidní, ze které postupně vyzrávají bílé krvinky zvané lymfocyty a linii myeloidní, ze které vznikají bílé krvinky zvané granulocyty i krvinky červené a krevní destičky. Při postižení kmenové buňky jsou pak stejnou chybou postižené i všechny její buňky dceřiné. Podle toho, které vývojové stadium krevní buňky je zasaženo, pak můžeme leukemie dělit na myeloidní a lymfatické (lymfocytární, lymfoidní).

Čtyři hlavní typy leukemií, se kterými se můžeme setkat, jsou: akutní myeloidní leukemie (AML), akutní lymfoblastická leukemie (ALL), chronická myeloidní leukemie (CML) a chronická lymfocytární leukemie (CLL). Právě na poslední 2 typy - chronické leukemie, jejich vlastnosti a hlavně odlišnosti, se zaměříme v tomto textu.



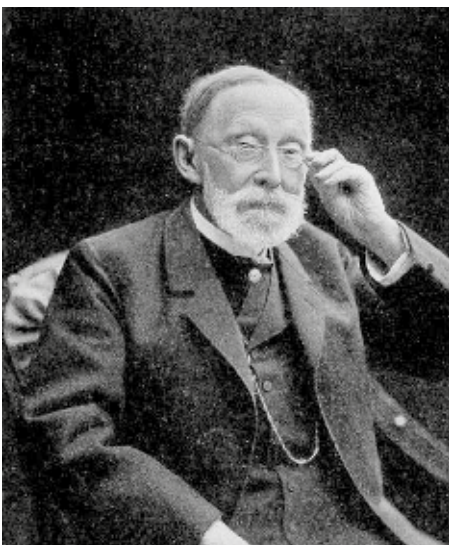
Obr. 1. Schéma lidské krvetvorby. Myeloidní linie je na obrázku vlevo a lymfoidní linie vpravo.

Objev leukemií

Leukemii jako samostatnou chorobu rozpoznali v r. 1845 nezávisle na sobě dva vědci – **John Hughes Bennet** a **Rudolf Virchow**, kteří popisovali případy pacientů s „bílou krví“.

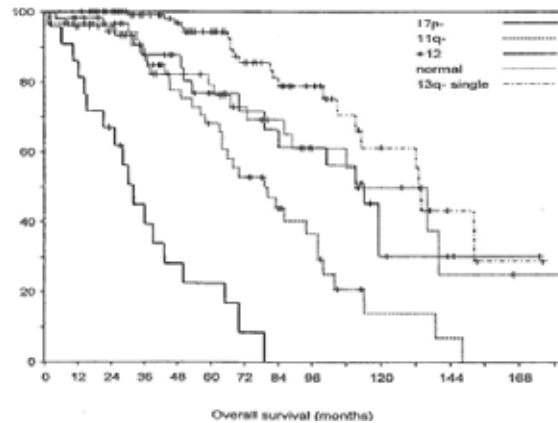
Jedná se o první dokumentované záznamy, i když zprávy o pacientech, kteří vykazovali znaky nemoci podobné leukemii, jsou mnohem starší. Jak víme dnes, jak Virchow tak i Bennet popsali případy chronické myeloidní leukemie. Mezi další významné objevy, které pomohly k poznání leukemie, bylo nepochybně pochopení významu kostní dřeně v lidské krvetvorbě.

K rozpoznání role kostní dřeně ale došlo až o 30 let později po prvním popisu leukemií. S poznáváním krvinek a jejich funkcí se tak postupně položily základy hematologie.



Obr. 2. John Hughes Bennet (nahore) a Rudolf Virchow.

Podstata a vznik CML a CLL



Obr. 3. Ukázka přežívání pacientů s CLL podle změn chromozomů. Obrázek z roku 2000, kdy tyto změny byly popsány. V současnosti, díky novým lékům, se křivky přežití nemocných prodlužují.

Jak již bylo zmíněno výše, jak CML, tak CLL jsou zhoubné nemoci, kdy dojde k poruše bílé krvinky, a ta se začne abnormálně dělit a především se vymkne regulačním dějům v organismu a přestane podléhat programované buněčné smrti. V krvi pacienta proto často nacházíme enormně zvýšený počet bílých krvinek – stav, který se označuje jako leukocytóza. U CML jsou zmnožené buňky **myeloidní řady** (bílé krvinky zvané granulocyty, ale zvýšená může být i hodnota krevních destiček), kdežto u CLL jsou zmnožené bílé krvinky zvané **lymfocyty** (viz obrázky na titulní straně – vlevo CML a vpravo CLL). Ve zdravé krvi jsou granulocyty důležité především v obraně proti bakteriálním infekcím, kdežto lymfocyty, z nichž vzniká CLL, tvoří protilátky proti nejrůznějším patogenům. Kromě krve je u těchto nemocí postižená nemocnými buňkami i kostní dřeň. I když podstata obou chronických leukemií se zdá na první pohled podobná, v mnoha znacích, jako je četnost výskytu, biologická podstata i možnosti léčby a celková prognóza, se liší.

CML je způsobena pouze jednou jedinou biologickou změnou, která je zjišťována v podstatě u všech případů CML, zatímco u CLL nalézáme změn více a žádná z nich není charakteristická pro všechny typy této leukemie. Příčina, která vyvolává CML, je označována jako Filadelfský chromozom. Chromozomy jsou v buněčných jádrech a je v nich schována deoxyribonukleová kyselina, do níž je zapsána naše genetická informace. U CML dojde v kmenové krvetvorné buňce omylem k přesunu části chromozomu chromozom 9 a na chromozom 22 a naopak (translokace chromozomů). Tato změna se odehraje až za života nemocného a je jen v krevních buňkách, nikoliv v buňkách celého těla. Takhle vznikne Filadelfský chromozom (malý chromozom 22), jenž ob-

sahuje nový leukemický gen BCR-ABL. Právě tento gen vede ke vzniku abnormální bílkoviny, která reguluje buněčný cyklus, buňky granulocytární řady se množí a nepodléhají buněčné smrti.

V případě CLL naopak zůstává jed- noznačná příčina neznámá, nicméně různých genů, které se mohou uplatňovat v různých fázích vzniku a rozvoje nemoci bylo popsáno mnoho. Patří sem například mutace genu TP53 (nejzávažnější nepříznivý prognostický faktor CLL), ATM, NOTCH1, SF3B1, BIRC3 a řada dalších. Úloha genetiky je v současnosti u CLL asociovaná hlavně se stanovením prognózy nemoci. Mezi v praxi nejvyužívanější genetické prognostické faktory patří nález delece (ztráty) části chromozomu 17 – genu TP53, delece části chromozomu 11 – genu ATM, ztráta části chromozomu 13, či nález tří kopií chromozomu 12. Každá z těchto genetických abnormalit může představit informaci o předpokládaném chování nemoci či odpovědi na léčbu (obr. 3).

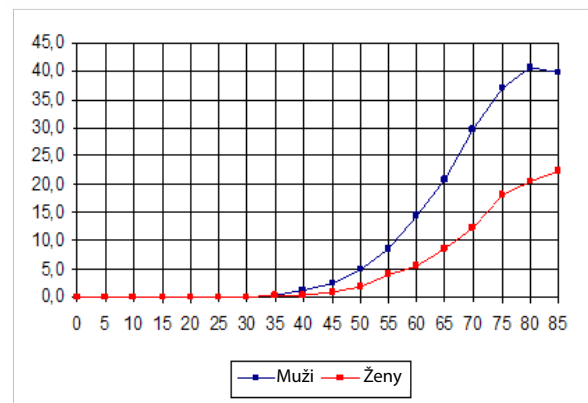
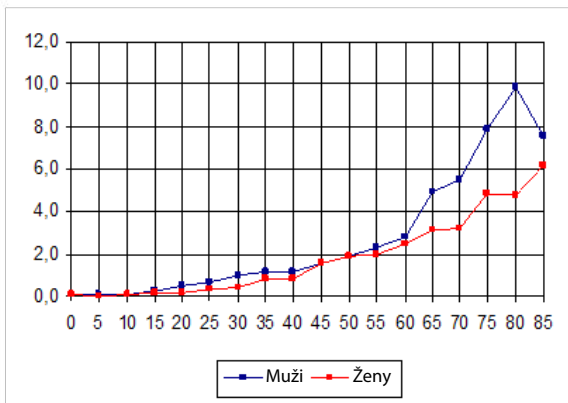
Při vzniku obou nemocí hrají odlišnou roli i faktory zevního prostředí. Je známo, že osoby, které byly během života vystavené ionizačnímu záření, nebo byly ve vyšší míře v kontaktu s chemickými látkami, mají s odstupem několika let vyšší riziko vzniku CML, zatímco u CLL tato souvislost jasně prokázána nebyla. Rodinný výskyt je u CML vzácný, na druhé straně příbuzní pacienta s CLL mají až třikrát větší pravděpodobnost onemocnění. Při vzniku CLL sehrává roli i antigenní stimulace. Antigeny jsou všechny látky, které rozeznává náš imunitní systém a vyvolávají imunitní odpověď – po jejich navázání je bílá krvinka stimulována k množení a produkci protilátek. Předpokládá se, že chronická či dlouhodobá expozice antigenům (např. bakterie v trávicím traktu či hepatitida typu C) vede k sérii změn vedoucích k CLL.

Četnost výskytu, rizikové skupiny

Roční incidence (počet nově zjištěných onemocnění za rok) u všech leukemií je zhruba 13 případů u mužů a 10 případů u žen na 100 000 obyvatel. Nejčastěji se

u nás vyskytuje CLL, která tvoří až 40 % všech nově diagnostikovaných případů a představuje nejčastější typ leukemie u bělochů. Za ní následuje akutní myeloid-

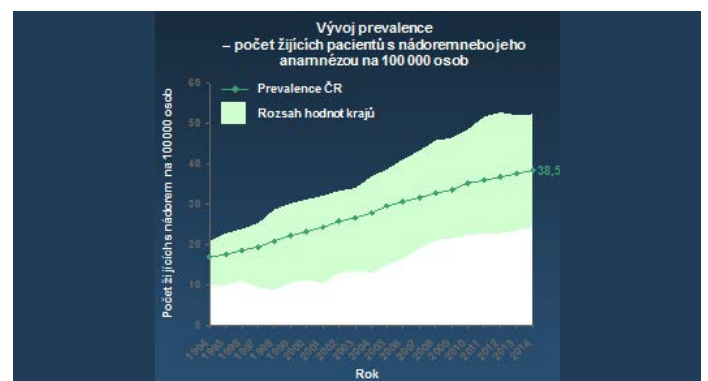
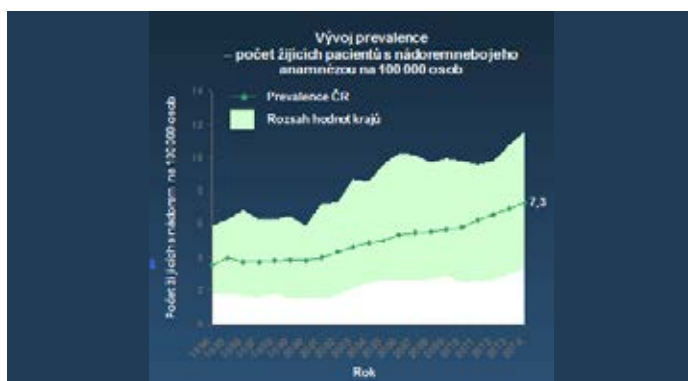
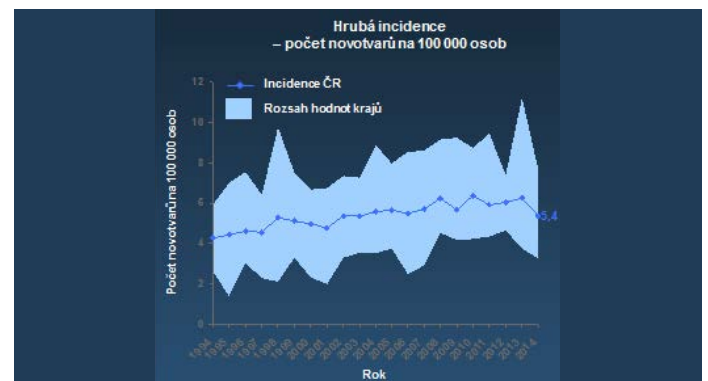
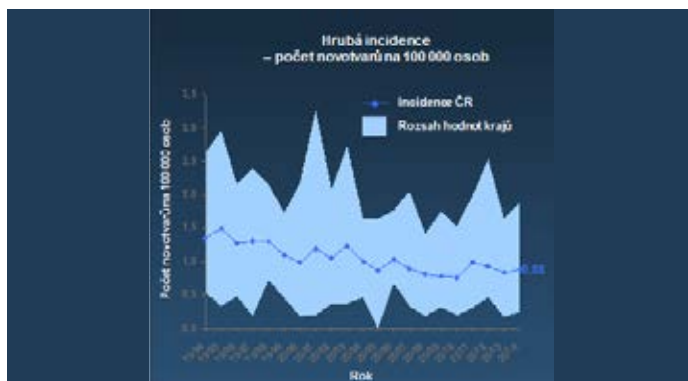
ní leukemie, která tvoří asi 25 % leukemií. Třetí v pořadí je CML, která představuje asi 15 % všech leukemií.



Obr. 4. Výskyt CML (vlevo) a CLL (vpravo) v různých věkových skupinách.

Počet nově zjištěných onemocnění CML v České republice je stacionární či dokonce mírně klesající. V roce 2014 bylo v ČR nově diagnostikováno 93 nemocných, což je 0,88 osob na 100 000 obyvatel. Prevalence (tedy počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku) ale u CML setrvale roste. K 31. 12. 2014 žilo v ČR 768 osob s tímto onemocněním, což je 7,3 na 100 000 obyvatel. Jde o data z českého onkologického registru.

Počet nově zjištěných onemocnění CLL v České republice vykazuje mírně rostoucí trend. V roce 2014 bylo v ČR nově diagnostikováno 564 onemocnění, což je 5,4 případů na 100 000 osob a rok. Prevalence (tedy počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku) u nemocných CLL setrvale roste. K 31. 12. 2014 žilo v České republice 4 047 osob s CLL, což je 38,5 na 100 000 obyvatel.



Obr. 5. Vývoj incidence a prevalence CML v České republice.

Obr. 6. Vývoj incidence a prevalence CLL v České republice.

Obě chronické leukemie postihují zpravidla starší pacienty, průměrný věk nemocného při stanovení diagnózy se pohybuje

mezi 65 a 70 lety. Zatímco CML postihuje všechna etnika, stejným dílem muže i ženy, u CLL je postižení téměř výhradně jen

u bělochů a zhruba dvakrát častěji u mužů než u žen.

Klinické projevy

Chronické leukemie jsou nemoci, které se většinou rozvíjí a postupují velmi pomalu, a proto je často obtížné je zachytit v časných stádiích. Typické jsou dlouhé roky trvající bezpříznaková období, kdy pacient nepocituje žádné obtíže, a jedinými

známkami onemocnění jsou abnormality v krevním obraze. Nemoc proto bývá zjištěna většinou jen náhodně při vyšetření krve, běžně například při preventivní prohlídce nebo předoperačním vyšetření.

Projevy pokročilejších chronických leukemií jsou různé. Pacienty může trápit celková slabost, únavnost, nevysvětlitelná ztráta hmotnosti. Často se vyskytuje zvýšené noční pocení, v některých případech i horečky nad 38°C. Při velkém postižení kostní dřeně se u pacientů dále může projevovat chybění zdravých krvinek. S nedostatečnou tvorbou červených krvinek je spojená bledost, dušnost, bušení srdce či hučení v uších, při nedostatku krevních destiček je postiženo krevní srážení – časté a obtížně stavitelné krvácení z ran, nosu, krvácivé projevy na kůži či sliznicích, u žen neobvykle silné menstruační krvácení. Projevem poruchy funkce bílých krvinek jsou často dlouhodobě přetrvávající a stále se opakující infekční onemocnění, nebo abnormální imunitní reakce s tvorbou protilátek proti složkám vlastního těla (zejména u CLL).

U obou chronických leukemií se kromě těchto celkových příznaků může vyskytovat i tlak v levém boku, bříše či pocity plnosti žaludku, které vznikají důsledkem zvětšování sleziny, méně často i zvětšováním jater. CLL je také právě specifická tím, že jedním z prvních příznaků, které pacient pozoruje, je nebolestivé zvětšení mízních (lymfatických) uzlin na krku, v tříselech nebo podpaždí. Mízní uzliny za běžných okolností hmatné nejsou, k jejich zvětšení dochází nejčastěji při infekcích nebo nádorových onemocněních. Zvětšení lymfatických uzlin u CML nebývá.



Obr. 7. Postižení sleziny (nahore) a uzlin (dole) u nemocného s CLL.

Diagnostika

Vyšetření krevního obrazu u pacienta s chronickou leukémií nám může pomoci určit, o který typ leukémie se jedná. V obou případech nalezneme zvýšený počet bílých krvinek – leukocytózu. Důležitým vodítkem je ale tzv. diferenciální bílý obraz krevní, kdy se určují podíly různých druhů bílých krvinek, jakož i stádia zralosti. Zatímco u CLL tvoří nejpočetnější zmoženou část (až 90 %) bílých krvinek lymfocyty, u CML to bývají granulocyty. Hodnota červeného barviva sloužícího na přenos kyslíku v červených krvinkách (hemoglobinu), může a nemusí být ovlivněná. Rozdílný bývá počet krevních destiček – trombocytů. Jejich zvýšené počty nacházíme častěji u CML, což souvisí s postižením celé myeloidní řady u této nemoci.

Kromě nejjednoduššího vyšetření krevního obrazu se u chronických leukémií využívají dva typy speciálních vyšetření, které nám potvrdí diagnózu. V případě CLL je to vyšetření krve na přístroji zvaném průtokový cytometr, který je schopen zjistit typické znaky nádorových buněk CLL, které se nacházejí na jejich povrchu - tzv. imunofenotypizace. Pro CML je typická přítomnost Filadelfského chromozomu v nemocných krvinkách, která je potvrzena cytogenetickým vyšetřením kostní dřeně nebo krve. V současnosti jsou však dostupné i metody molekulární genetiky, které prokazují přímo leukemický gen BCR-ABL. Na tomto průkazu je diagnostika CML v současnosti založena.

Léčba

Pokud jde o léčbu, jak o její zahájení, tak druhy terapie, CML a CLL se rovněž odlišují. U CML se léčba zahajuje co nejdříve po stanovení diagnózy, což bývá nejčastěji v tak zvané chronické fázi nemoci. Léčbu zahajujeme i tehdy, když nemocný nemá žádné příznaky choroby. Využívají se léky známé jako tyrozinkinázové inhibitory, které inaktivují nádorovou bílkovinu stimulující buněčné množení, vzniklou z patologického genu BCR-ABL. Nejčastěji používaný tyrozinkinázový inhibitor – imatinib, normalizuje počty bílých krvinek a eliminuje buňky s genem BCR-ABL. Léčení pacienti s CML většinou dosahují úplného vymizení nemoci. V případě, že imatinib přestane fungovat, což se stává zřídka, nebo má závažnější nežádoucí účinky, je možné ho nahradit jinými tyrozinkinázovými inhibitory – dasatinib, nilotinib, ponatinib.

Naproti tomu u CLL není nezbytně nutné zahájit léčbu v počátečních stadiích nemoci. Zahájení léčby v méně pokročilých stadiích nepřináší pacientům lepší léčebný efekt ani prodloužení života, v některých případech by takové neuvážené zahájení léčby mohlo mít naopak efekt opačný. Léčba CLL je zpravidla zahájena, když nemoc výrazně a rychle postupuje a nemocnému činí výrazné potíže (přítomnost celkových příznaků, velké zvětšení jater, sleziny

a uzlin, výrazný pokles červených krvinek a krevních destiček nebo extrémní vzestup počtu bílých krvinek). Základem léčby je chemoterapie, jejíž principem je podávání látek, kterým říkáme cytostatika, tedy látek, které zastavují buněčný růst a po podání do lidského těla ničí nádorové buňky. K chemoterapeutikům používaným v léčbě CLL patří fludarabin, bendamustin nebo chlorambucil. V současnosti se do léčby CLL dostávají i jiné léky, které nemají charakter cytostatik, ale využívají schopnosti imunitního systému ničit nádorové buňky. V léčebné praxi je užíváno několik protilátek namířených proti leukemickým buňkám (např. rituximab, obinutuzumab nebo alemtuzumab). Tyto protilátky jsou v léčbě používány samostatně nebo jako doplnění chemoterapie, jejíž účinky podporují. V neposlední řadě se v léčbě CLL stále víc využívají i nová moderní léčiva, která mají za úlohu zautočítat na konkrétní bílkovinu nádorové buňky, a tím chránit buňky zdravé. Jde o cílenou léčbu léčiv jako ibrutinib, idelalisib nebo venetoklax. Přes veškeré možnosti a vědecký pokrok je ale CLL nemocí, kterou zatím neumíme úplně vyléčit a která se po různé dlouhé době remise může znovu vrátit. Po návratu (relaps) je onemocnění většinou rezistentnější (méně citlivé) na předtím podávané léky. I to je důvod, proč se má léčba u CLL indikovat uvážlivě.



Obr. 8. – Diagnostika CML – ÚHKP Praha



Obr. 9. – Výzkum CLL – CEITEC Brno

Závěr

Zásadní rozdíly mezi CML a CLL včetně prognózy nemocí shrnuje následující tabulka:

	CML	CLL
Průběh	Pozvolný	Většinou pozvolný
Postižená linie bílých krvinek	Myeloidní (především granulocyty)	Lymfoidní (lymfocyty)
Počty bílých krvinek v krvi	Zvýšené	Zvýšené
Postižení mízních uzlin	Ne	Ano
Postižení sleziny	Často ano	Často ano
Věk nemocných	Spíše starší nemocní, ale může být i u dětí a mladých lidí	Spíše starší nemocní, nevyskytuje se u dětí a lidí mladších 30 let
Vliv chemických látek a záření na rozvoj nemoci	Ano	Spíše ne
Postižení etnické	Vyskytuje se u různých etnik	Nejčastější je u bělochů
Roční výskyt	Asi 1 nový případ na 100 000 obyvatel a rok	Až 6 nových případů na 100 000 obyvatel a rok (nejčastější leukemie v Evropě)
Rodinný výskyt	Spíše ne	Ano, popsán v řadě případů
Výskyt podle pohlaví	U mužů i žen je výskyt v podstatě rovnoměrný	Častější u mužů
Biologická podstata	Jedna jediná změna vede k rozvoji nemoci – Filadelfský chromozom a gen BCR-ABL	Nemoc není způsobena jednou jedinou biologickou změnou, v buňkách CLL je nalézáno množství změn, které nebývají u všech nemocných stejné
Léčba	Léčí se vždy	Léčí se jen v případě, že nemocnému způsobuje potíže
Léky	Účinná léčba jedinou skupinou léčiv – blokátory BCR-ABL tyrozinkinázy	Nutno používat řadu léků – od chemoterapie, přes monoklonální protilátky až po nové biologické léky
Prognóza	Velmi příznivá, lidé sice musí brát léky, ale žijí normální života a nemoc jim v naprosté většině případů život nezkracuje	Různá. Asi 40 % nemocných nikdy léčbu nepotřebuje a má vynikající prognózu, dalších 40 % nemocných léčbu časem potřebuje, ale léčba je velmi úspěšná, i když se nemoc vracívá, a posledních asi 20 % nemocných má prognózu nepříznivou, nemoc se jim opakovaně vrací a musí dostávat nové biologické léky

diagnóza **leukemie**

Text

MUDr. Stanislava Hrobková

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Obrázky

archiv prof. MUDr. Michaela Doubka, Ph.D.

Telefon

+420 728 308 360

E-mail

janapel@centrum.cz

Web

www.diagnoza-leukemie.cz