

# Akutní lymfoblastická leukemie

Akutní lymfoblastická leukemie (ALL) je onemocnění ze skupiny **maligních lymfoproliferací** vznikající transformací hematopoetické kmenové buňky lymfoidní linie. Tyto buňky ztrácejí schopnost diferenciaci, ale zachovávají schopnost proliferace vymykající se fyziologickým regulacím. Je **nejčastější malignitou dětského věku** s incidencí 7,7/100 000 ve věkové skupině 1-5 let, v adolescenci incidence klesá s dalším pozvolným zvyšováním v seniorském věku. Celkově je ve věkové skupině nad 18 let roční incidence v ČR 1/100 000 obyvatel. Vyšší incidence je u nemocných s Downovým syndromem.

Příbuznou chorobou je **lymfoblastický lymfom (LBL)**, jehož buňky morfologicky i imunofenotypově odpovídají buňkám ALL. Často postihuje mediastinum a většinou vychází z T-linie. Rozdíl oproti ALL je v žádné nebo jen minimální infiltraci kostní dřeně a nepřítomnosti blastů v periferní krvi. Jedná se rovněž o velmi agresivní malignitu, používají se podobná léčebná schémata jako u ALL.

Obě tyto choroby, ALL i LBL, mohou vycházet z **prekurzorů B nebo T lymfocytů**, přičemž asi 3/4 případů jsou z B-linie.

## Klasifikace

Klasifikace podle skupiny **EGIL** (*European Group for the Immunological Characterization of Leukemia*) je založena na **imunofenotypu** maligních buněk zjištěném průtokovou cytometrií a zhruba odpovídá stupni zralosti lymfoblastů:

- **B-linie:** (CD19+ a/nebo CD79a+ a/nebo CD22+)
  - **pro-B ALL:** CD10+
  - **common-B ALL:** CD10+, clg- (nejčastější)
  - **pre-B ALL:** CD10+, cytoplazmatické clg+, povrchové Ig-
- **T-linie:** (CD3+)
  - **pro-T ALL:** CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
  - **pre-T ALL:** CD2+ a/nebo CD5+ a/nebo CD8+
  - **thymic-T ALL:** CD1a+

Revize **WHO klasifikace** z roku 2016 dělí ALL na:

- B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
  - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified
  - B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Nejčastějšími rekurentními genetickými aberacemi přítomnými u ALL jsou:

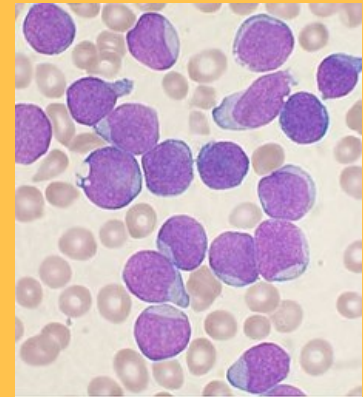
- **BCR-ABL1** – Fúzní gen vyskytující se patognomicky u chronické myeloidní leukemie (CML), tzv. **Ph-chromozom** (philadelphský) způsobený translokací t(9;22). Je přítomen asi u 20 % případů ALL, více v seniorském věku. Dříve byla Ph-pozitivní ALL skupinou se zcela nejhorší prognózou, dnes již výrazně zlepšenou zařazením tyrozinkinázových inhibitorů do standardní chemoterapeutické léčby.
- **KMT2A-AFF1** – Fúzní gen způsobený translokací t(4;11), horší prognóza onemocnění.
- **ETV6-RUNX1** – Fúzní gen přítomný především v dětském věku, lepší prognóza a odpověď na léčbu.
- **Hyperdiploidie** (47-65 chromozomů) – V dětském věku značí lepší prognózu.
- **Hypodiploidie** (méně než 46 chromozomů) – V dětském věku značí horší prognózu.
- **Ph-like ALL** – Jedná se o ALL s heterogenní skupinou genetických aberací (především fúze genu *CRLF2*, poruchy genů v signálních drahách JAK/STAT a ABL, delece v genu *IKZF1*), které i přes absenci fúzního genu *BCR-ABL1* mají podobný profil genové exprese jako Ph-pozitivní ALL a nepříznivou prognózu.

## Příčiny

### Akutní lymfoblastická leukemie

C910 (<https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/C910>)

9835/3 (<http://codes.iarc.fr/code/4202>)



ALL

<b>Lokalizace</b>	kostní dřeň
<b>Incidence v ČR</b>	děti 7,7/100 000, dospělí 1/100 000
<b>Maximum výskytu</b>	2-5 let
<b>Prognóza</b>	variabilní, závisí na mnoha faktorech
<b>Klíčová mutace</b>	BCR-ABL1
<b>Histologický typ</b>	hematopoetická tkáň
<b>Součást syndromu</b>	B-symptomy, anémie, krvácivé projevy, infekce, bolesti kostí
<b>Terapeutické modality</b>	chemoterapie, imunoterapie, tyrosinkinázové inhibitory, alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk

Změna některé z buněk na nádorovou je obvykle důsledkem chromozomálních poruch nebo **mutací v její genetické informaci**. Tyto poruchy způsobí, že se buňka začne nekontrolovatelně dělit a přestane odpovídat na regulační působení organismu. Důvod mutace není vždy přesně známý. Může jít o vystavení se některým vyvolávajícím faktorům jako jsou **chemikálie a radioaktivní záření**. Zcela nepochybně je důležitá i přítomnost **zděděné genetické predispozice k onkologickým onemocněním**. Největší vliv však ale bude mít prostá náhoda a uniknutí maligně změněné buňky imunitnímu dozoru organismu.

## Projevy

Příznaky jsou ze začátku velmi nespecifické a mohou připomínat jiné choroby. Časté jsou tzv. **B-symptomy**, mezi které patří **úbytek hmotnosti** alespoň 10% za 6 měsíců, **sub- až febrilie** neinfekčního původu a noční nebo i denní silné **pocení**. Dále bývají přítomny **příznaky anémie** (únava, nevykonnost, dušnost, v krajním případě až infarkt myokardu nebo hypoxie mozku), **infekce** jako důsledek leukocytopenie (nejčastěji respirační, nereagující na běžnou ATB léčbu) a **krvácivé projevy** v důsledku trombocytopenie (petechie, epistaxe, nebo i vážnější krvácení). Častým a relativně typickým symptomem ALL jsou **bolesti kostí**. Nejruznější **neurologické symptomy** mohou být při infiltraci CNS. Asi v polovině případů je přítomna **lymfadenopatie** v nejruznějších lokalizacích, někdy **hepatomegalie** nebo **splenomegalie**.

## Diagnostika

V krevním obraze je pravidelně anémie a trombocytopenie různého stupně, počet leukocytů může být zvýšený, snížený, ale i v mezích normy. Při diferenciálním rozpočtu leukocytů jsou přítomny mladé prekurzorové buňky kostní dřeně – **blasty**.

V biochemickém vyšetření bývá elevace laktátdehydrogenázy (LD), C-reaktivního proteinu (CRP), mohou být známky spontánního syndromu tumorlyzy (renální insuficience, hyperkalémie, hyperfosfatémie, hyperurikémie). Častá u ALL je také koagulopatie s prodlouženými koagulačními časy PT a aPTT, hypofibrinogémií a elevací D-dimerů.

Základní diagnostickou metodou je mikroskopické vyšetření nátěru periferní krve a především aspirátu kostní dřeně odebraného ze **sternální punkce** nebo **trepanobiopsie** – tzv. **myelogram**. Ve dření nacházíme infiltraci populací PAS (periodic acid - Schiff) pozitivních a MPOX (myeloperoxidáza) negativních blastů. Stejným vyšetřením v diagnostice akutních leukemií je **průtoková cytometrie** kostní dřeně nebo periferní krve, které rozliší ALL, AML a jiné vzácné typy akutních leukemií.

**Jakýkoli pacient s nálezem hrubé patologie v krevním obraze a/nebo přítomností blastů by měl být neprodleně referován k další diagnostice ve specializovaném hematoonkologickém centru!**

V případě lymfoblastického lymfomu bez infiltrace kostní dřeně se provede **histologie a imunohistochemie** resekátu patologické uzliny a určení rozsahu postižení (staging) pomocí **CT hrudníku a břicha**.

Provádí se také **lumbální punkce** s cytologickým a flowcytometrickým vyšetřením likvoru pro riziko infiltrace CNS touto chorobou.

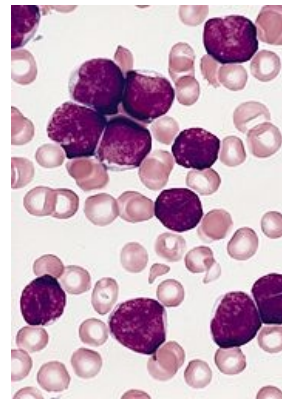
Dalšími dnes již standardními laboratorními vyšetřeními nutnými pro správnou rizikovou stratifikaci a vedení léčby jsou cytogenetické vyšetření karyotypu a chromozomálních aberací pomocí **FISH** (fluorescenční in-situ hybridizace) a podrobnější analýza fúzních genů a jiných genetických aberací **molekulárně-genetickými metodami** (PCR nebo next-generation sequencing). PCR a průtoková cytometrie se rovněž využívá k detekci takzvané **minimální zbytkové nemoci** (minimal residual disease, MRD) během léčby a po jejím skončení, kdy ve dření mohou přetrvávat blasty pod limitem detekce mikroskopickými metodami.

## Léčba

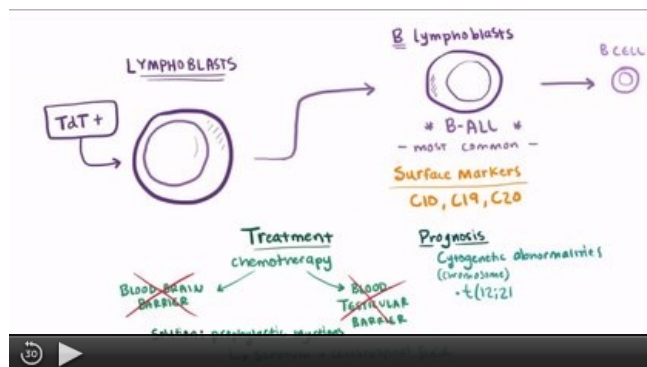
Léčba ALL probíhá ve specializovaných hematoonkologických centrech pro pacienty dětského nebo dospělého věku. Používají se kombinované režimy složené z chemoterapie, imunoterapie, tyrozinkinázových inhibitorů, kortikoidů, radioterapie a transplantace krvetvorných kmenových buněk.

■ **Intenzivní léčba** mladších nemocných (cca do 55 let) sestává z několika kroků:

1. **Indukce** – Nejintenzivnější část léčby jejímž cílem je navodit **kompletní remisi**, tzn. zničit veškerou nádorovou populaci detekovatelnou mikroskopickým vyšetřením v myelogramu. V ideálním případě se podaří vymýtit i minimální zbytková nemoc na úrovni detekce průtokovou cytometrií nebo molekulárně genetickými metodami. Tato fáze léčby trvá asi 2 měsíce a u dospělých je podávána za hospitalizace (oproti tomu u dětí probíhá téměř veškerá léčba ambulantně). U pacientů s infiltrací CNS nebo velkou mediastinální



Akutní lymfoblastická leukemie (typ L1) u tříletého chlapce. Jsou patrné mírné rozdíly ve velikosti a denzitě chromatinu, minimum cytoplazmy. Některé buňky mají jádro.



video v angličtině: definice, patogeneze, příznaky a komplikace, diagnostika, léčba

lymfadenopatií je provedena i **radioterapie** postižené oblasti.

2. **Konsolidace** – Fáze léčby, která má udržet kompletní remisi a dále eliminovat minimální zbytkovou nemoc.

a) Pacienti **nižšího rizika** – Několik cyklů léčby v délce cca 12 měsíců, u dospělých v kombinovaném ambulantním a hospitalizačním režimu, u dětí ambulantně.

b) Pacienti **vyššího rizika** – Jedná se o pacienty s *BCR-ABL1*, *KMT2A-AF4*, vstupní výraznou hyperleukocytózou, imunofenotypem pro-B, pro-T, pre-T a mature-T, nebo přetrvávající minimální zbytkovou nemocí po indukci. Po 1-2 cyklech konsolidační chemoterapie je provedena **alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk** (viz dále).

3. **Udržovací léčba** – Ambulantní léčba s cílem snížení rizika pozdních relapsů, trvá asi 1-2 roky. Po alogenní transplantaci se většinou nepodává.

- **Paliativní a symptomatická léčba** – Pro starší nemocné neschopné podstoupit intenzivnější, toxičtější kurativní léčbu a pro opakovaně relabující onemocnění, kde byly vyčerpány ostatní léčebné možnosti.
- **Léčba relapsu nebo primárně rezistentního onemocnění:**
  - Záchrané chemoterapeutické režimy – Mají vysokou toxicitu a malou účinnost, v podmínkách ČR jsou dnes již vytlačovány modernějšími léčebnými modalitami.
  - Monoklonální protilátky u B-ALL – **Blinatumomab** (bispecifická protilátka anti-CD19/anti-CD3) a **inotuzumab ozogamicin** (imunokonjugát anti-CD22 a cytostatika kalicheamycinu).
  - Purinový analog **nelarabin** u T-ALL.
  - Tyrozinkinázové inhibitory 2. a 3. generace **dasatinib** a **ponatinib** u relabované *Ph*-pozitivní ALL.
  - **CAR-T lymfocyty** – Geneticky modifikované T-lymfocyty pacienta s vloženým genem pro chimérický antigenní receptor (CAR) namířený proti některému z antigenů na povrchu blastů, nejčastěji CD19. Vysoce účinná a nákladná léčba se specifickou toxicitou (syndrom z uvolnění cytokinů a syndrom neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami). V ČR je zatím u B-ALL z veřejného zdravotního pojištění hrazena jen pro pacienty do 25 let věku.
  - Léčba novými léky v rámci **klinických studií**.
  - Kurativní léčba relapsu musí být po navození 2. kompletní remise vždy následována **alogenní transplantací krvetvorných kmenových buněk**, jinak je šance na udržení dlouhodobé remise v podstatě nulová. U starších pacientů neschopných podstoupit alogenní transplantaci je léčba relapsu vždy jen léčbou paliativní.
- **Alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk** – Zdrojem buněk jsou dnes již téměř vždy periferní kmenové buňky vyplavené do periferní krve mobilizací G-CSF (granulocytární kolonie stimulující faktor). Kmenové buňky odebrané punkcí přímo z kostní dřeně se používají dnes už jen výjimečně při specifických indikacích. Před samotnou transplantací se pacientovi podá tzv. **přípravný režim** – kombinace cytostatik a imunosupresiv, někdy i s celotělovým ozařením. Přípravný režim může být **myeloablativní** (u mladších nemocných) nebo s **redukovanou intenzitou/nemyeloablativní**, pro starší nemocné). Dárce kmenových buněk může být HLA-shodný sourozenec, HLA-shodný nepříbuzný dárce z registru, nebo alternativní neshodný dárce (nepříbuzný dárce s částečnou shodou nebo haploidentický dárce z rodiny pacienta). Věková hranice proveditelnosti alogenní transplantace je cca 65-75 let věku, každý pacient je ale posuzován individuálně na základě biologického věku, komorbidit, předchozích komplikací léčby a dostupnosti vhodného dárce.
- **Autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk** – Rutinně se u ALL dnes už nepoužívá, jde spíše o záložní variantu pro pacienty, kteří nemají vhodného dárce, nebo pro starší nemocné.

## Prognóza

Prognóza ALL je velmi variabilní a závisí na mnoha faktorech, především věku a rizikové stratifikaci. Současnou léčbou je možno u dětí dosáhnout kompletní remise ve více než 95 % a dlouhodobého přežití v téměř 90 %. U dospělých je situace méně příznivá. U pacientů do 55 let věku se daří navodit kompletní remisi v závislosti na rizikové stratifikaci u 80-90 %, ale vzhledem k častým relapsům dosahuje dlouhodobého přežití jen 50-60 % těchto nemocných. U starších nemocných léčených intenzivně je dlouhodobé přežití mezi 20-40 %, pacienti léčení paliativně mají prognózu špatnou s mediánem přežití v řádu týdnů až několika měsíců.

## Odkazy

### Související články

- Leukemie
- Akutní myeloidní leukemie
- Akutní promyelocytární leukemie
- Chronická myeloidní leukemie
- Chronická lymfocytární leukemie
- Vlasatobuněčná leukemie

## Reference

- BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 2. vydání. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-651-1.
- MAYER, Jiří, et al. *Léčebné postupy v hematologii : doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně*. 1. vydání. 2016. ISBN 978-80-260-9718-1.
- Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577. Published 2017 Jun 30. doi:10.1038/bcj.2017.53.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/>

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069254/>
- Mohseni M, Uludag H, Brandwein JM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. *Am J Blood Res*. 2018;8(4):29-56. Published 2018 Dec 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334189/>