

Manažment diagnostiky a liečby chronickej myelomonocytovej leukémie – pohľad z klinickej praxe

doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.¹, MUDr. Petra Bělohávková², MUDr. Zuzana Rusiňáková¹, doc. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.¹, MUDr. Eva Kadlčková³, MUDr. Luděk Raida, Ph.D.¹, MUDr. Alžběta Zavřelová², prof. RNDr. Marie Jarošová, CSc.¹, doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.², prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.¹

¹Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

²IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

³Hematologicko-transfúzní oddělení, Krajská nemocnice T. Bati Zlín, a.s.

Chronická myelomonocytová leukémie (CMML) je ochorením krvotvornej kmeňovej bunky, ktoré nesie zároveň črty myelodysplázie i myeloproliferácie. Vyskytuje sa relatívne zriedkavo, najmä u starších osôb, a môže prechádzať do akútnej myeloblastovej leukémie. V poslednom období sa pomocou sofistikovaných molekulovo-biologických technológií podarilo určiť, že veľká časť pacientov nesie mutácie v epigenetických regulačných génoch (napr. *TET2*, *ASXL1*, ...), ktoré modifikujú kondenzáciu chromatinu a v konečnom dôsledku i génovú expresiu. Tieto skutočnosti umožnili zaradenie hypometylačných látok (HMA) do štandardnej liečby CMML a otvárajú bránu pre využitie ďalších molekúl. Cieľom príspevku je ukázať na konkrétnych príkladoch súčasné možnosti diagnostiky a terapie CMML a tiež zmieniť niektoré úskalia spojené s využitím nových postupov.

Kľúčové slová: chronická myelomonocytová leukémie, hypometylačné látky, alogénna transplantácia krvotvorných buniek.

Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemia – a view from clinical practice

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a hematopoietic stem cells disorder, it carries myelodysplastic and myeloproliferative features. CMML occurs rarely, especially in the elderly, and often transforms into acute myelogenous leukemia. Recently, in a large proportion of patients sophisticated molecular-biology technologies can determine mutations in epigenetic regulatory genes (e.g. *TET2*, *ASXL1*, ...) that modify chromatin condensation and also gene expression. These facts support the inclusion of hypomethylating agents (HMA) in the standard treatment of CMML and opened the gates for the use of other new molecules. The aim of this paper is to describe concrete examples of current diagnostics and treatment of CMML and demonstrate the complexity of the new approaches.

Key words: chronic myelomonocytic leukemia, hypomethylating agents, allogeneic stem cell transplantation.

Zoznam použitých skratiek

5-aza – 5-azacytidín

CMML – chronická myelomonocytová leukémie

CPSS – CMML špecifický prognostický skórovací systém

Cy-A – cyklosporín-A

DAC – decitabín

ESP – erytropoézu stimulujúce proteíny

ETO – etopozid

GvHD – choroba z reakcie štep proti hostiteľovi

HI – hematologické zlepšenie

HMA – hypometylačné látky

HSCT – alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek

HU – hydroxyurea

LD-AraC – nízkodávkovaný cytozínarabinozid

MD-CMML – myelodysplastický variant CMML

MDS – myelodysplastický syndróm

MP-CMML – myeloproliferatívny variant CMML

RIC – režim s redukovanou intenzitou

TU – transfúzna jednotka

Úvod

Chronická myelomonocytová leukémie (CMML) postihuje prevažne staršie osoby, vzniká kombináciou klonovej poruchy funkcie krvotvor-

Tab. 1. Súhrn údajov o pacientoch

	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3
vek pri diagnóze	78 rokov	64 rokov	50 rokov
pohlavie	žena	žena	muž
(WHO 2008/FAB)	CMML-2/MP variant	CMML-2/MD variant	CMML-1/MD variant
cytogenetika*	46,XX[22]	46,XX,t (3;3) (20)	46,XY (15)
CPSS	2 (int-2)	2 (int-2)	1 (int-1)
dominujúce príznaky	mimodreňová infiltrácia	laboratórna progresia	anemický syndróm
základná liečba	hydroxyurea → etopozid	5-azacytidín	HSCT

CPSS – CMML prognostický skórovací systém; int-1 – stredné nižšie riziko; int-2 – stredné vyššie riziko

CPSS obsahuje položky: WHO a FAB podtyp, cytogenetický nález a transfúziu závislosť (5)

* doplnené i metódou FISH

Tab. 2. Indikácie pre zahájenie liečby CMML (voľne upravené podľa odporúčení Nordic MDS group, 7. vydanie, 2014)

- paraneoplastické teploty
- symptomatická splenomegália
- strata hmotnosti
- mimodreňová infiltrácia
- leukocytóza, prehĺbenie cytopénie* a nárast počtu blastov v periférii (> 5 %)

* leukocyty > 30×10⁹/l, hemoglobín < 100 g/l, trombocyty < 50×10⁹/l

nej kmeňovej bunky, ktorá je podmienená genetickými (epigenetickými) aberáciami a vplyvmi dreňového mikroprostredia. V krvnom obraze je charakteristická pretrvávajúca (aspoň 3 mesiace) monocytóza (>1×10⁹/l), často sprevádzaná anémiou a trombocytopéniou. CMML má variabilný priebeh a klinický obraz, najčastejšie príznaky sú odrazom prítomnej (bi)cytopénie, (hepato) splenomegálie, orgánovej infiltrácie monocytmi a konštitučných príznakov (1–3). Pre stanovenie prognózy ochorenia nie je vyhovujúci klasický IPSS systém používaný pre pacientov s MDS (4). Existuje preto celý rad nových skórovacích systémov (napr. CPSS) a v poslednej dobe i systémy zohľadňujúce niektoré somatické mutácie (napr. *ASXL1*). CPSS skóre rozdeľuje pacientov do 4 prognostických skupín, je klinicky dobre aplikovateľné, medián celkového prežitia pacientov je: 61, 31, 15 a 9 mesiacov ($p < 0,001$), kumulatívna pravdepodobnosť rozvoja akútnej myeloblastovej leukémie po 5 rokoch od diagnózy je: 24%, 41 %, 55 % a 100 % ($p < 0,001$) (5, 6). Liečba CMML je významne podmienená biologickým vekom pacientov a ich pridruženými chorobami, medián celkového prežitia ani v súčasnosti nepresahuje 2 roky (7). Najčastejšie je podávanie hemosubstitúcie a ďalšej podpornej terapie (supportive care). Časť pacientov (najmä myeloproliferatívny variant, MP-CMML) môže mať úžitok z podania hydroxyurey (HU) alebo nízkych dávok cytozínarabinozidu (LD-AraC). Jedinou kuratívnu metódou zostáva alogénna transplantácia krvotvorných kmeňo-

vých buniek (HSCT), ktorá je i po zavedení režimov s redukovanou intenzitou a toxicitou určená iba malej skupine mladších pacientov s nezanebateľným rizikom relapsu (8, 9). Epigenetická terapia hypometylačnými látkami (HMA) využíva 5-azacytidín (5-aza) a decitabín (DAC). 5-aza je liekom 1. voľby u pacientov s CMML a počtom blastov v kostnej dreni 10–29% a dysplastickými rysmi. HMA majú prijateľný toxický profil a ich kombinácia s novými molekulami (napr. rigosertib) môže predstavovať významný pokrok v netransplantačnej liečbe CMML. Doposiaľ nie je jednoznačne určené miesto HMA pri HSCT (premostujúca liečba, potransplantačné podanie).

Pacienti a metódy

CMML je síce najčastejším myeloproliferatívnym/myelodysplastickým ochorením, ale diagnostika a najmä liečba je obvykle výrazne individualizovaná. Hoci existujú odporúčené liečebné postupy (často vytvárané spolu s odporúčeniami pre MDS), zdá sa, že patogenéza choroby je komplexnejšia, ako sa doposiaľ predpokladalo. Diagnóza CMML bola v predložených kazuistikách stanovená pomocou kritérií WHO 2008:

- perzistujúca periférna monocytóza (> 1×10⁹/l) s vylúčením sekundárnych príčin trvajúca aspoň 3 mesiace,
- neprítomnosť chromozómu Philadelphia či *BCR-ABL1* fúzie a prestavby génov *PDGFR-α*, *PDGFR-β*,
- menej ako 20 % blastov v periférii a kostnej dreni (blasty zahŕňajú myeloblasty, monoblasty a promonocyty, dôležitá je prítomnosť Auerových tyčiek),
- mono-/bi-/trilineárna dysplázia a/alebo
- získaná klonová cytogenetická či molekulová abnormalita v krvotvorných bunkách.

Ochorenie sa rozdeľuje do 2 podskupín: CMML-1 (< 5 % blastov i promonocytov v peri-

férii a < 10 % blastov v kostnej dreni) a CMML-2 (5–19 % blastov v periférii a 10–19 % blastov v kostnej dreni alebo prítomnosť Auerových tyčiek) (10).

FAB klasifikácia rozdeľuje CMML na 2 varianty: myelodysplastický (MD-CMML) a myeloproliferatívny (MP-CMML) pri zohľadnení počtu leukocytov a stanovením hranice (13×10⁹/l) (11). V ďalšom texte budú uvedené kazuistiky 3 pacientov s CMML s dôrazom kladeným na rozvahu pri indikácii a odlišnostiach v liečbe jednotlivých prípadov. Základné údaje o pacientoch sú súhrnne uvedené v tabuľke 1.

Pred zahájením liečby je zásadné stanoviť ďalší postup zodpovedaním niekoľkých otázok:

- je indikované zahájenie (netransplantačnej) liečby?
- aká je liečba 1. línie?
- je pacient kandidátom pre HSCT?
- aké molekuly môžeme zvoliť pri zlyhaní štandardných postupov?

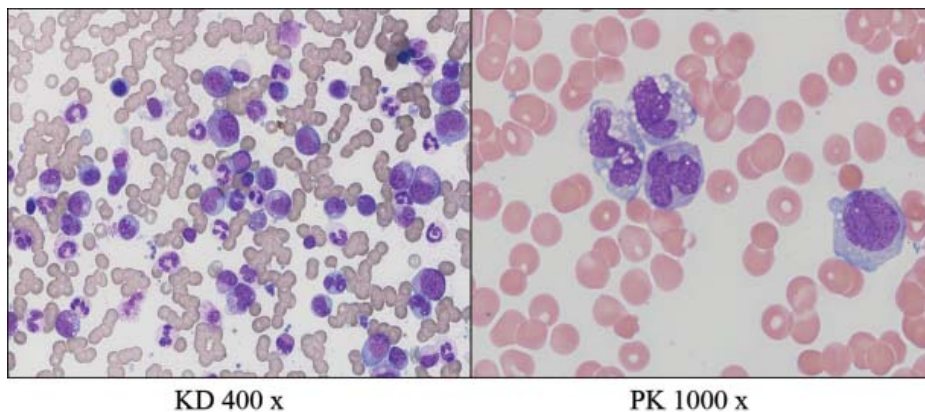
Odhad transplantačného rizika je možné zrealizovať pomocou viacerých systémov (napr. HCT Comorbidity Index, HCT-CI skóre) (12), s prihliadnutím k veku pacienta a ďalším rizikovým faktorom. Všeobecne je HSCT u CMML spojená s vysokou úmrtnosťou (25–40 %). V prípade MP-CMML je vhodné zahájiť cytoredukciu blastov použitím polychemoterapeutického režimu („AML like“) (9, 13). Indikácie pre zahájenie liečby CMML sú uvedené v tabuľke 2.

Kazuistika (pacient 1)

Pacientka, 78 rokov, bola odoslaná praktickým lekárom pre progresiu slabosti a normochrómnu, normocytovú anémiu (hemoglobín 89 g/l). U pacientky bola podľa dokumentácie pozorovaná progresia anémie v priebehu 2 rokov. Boli vylúčené deficity folátu, vitamínu B₁₂ a krvácanie z GIT. Pri vyšetrení na našom pracovisku udávala pacientka zo subjektívnych obtíží iba zvýšenú únavnosť a nevykonnosť. Z osobnej anamnézy je dôležité uviesť informácie o chronickej pankreatitíde – algická forma (rozvoj po akútnej pankreatitíde biliárnej etiológie, doplnená i ERCP – cholecystektómiu nepodstúpila), depresívnom syndróme, vertebrogénom algickým syndróme a pravostrannej ovariektómii (pre zhubný novotvar vaječníku). Odporúčená medikácia obsahovala: omeprazol, pankreatín a citalopram, pacientka však tieto lieky pre celkovo uspokojivý stav z vlastného rozhodnutia

neužívala. Rodinná anamnéza neobsahovala informácie o výskyte nádorových ochorení. Vstupné vyšetrenie potvrdilo leukocytózu s monocytózou a stredne ťažkú normocytovú anémiu (leukocyty $19,8 \times 10^9/l$, 46 % monocytov bez vyplavovania blastov, hemoglobín 88 g/l, trombocyty $243 \times 10^9/l$). Kontrolný aspirát kostnej drene (obrázok 1 – viz www.Onkologie 2015; 9(6): 298–303) a histologické vyšetrenie potvrdili diagnózu CMML-2. Cytogenetické vyšetrenie ukázalo normálny karyotyp – normálny cytogenetický nález je u CMML bežný, iba v 20–40 % prípadov sú prítomné aberácie, ktoré však nie sú špecifické. Prognosticky najnepriaznivejšie zmeny zahŕňajú: trizómiu 8, monozómiu 7 či deléciu 7q, ďalej zmeny zasahujúce oblasť 12p a komplexný karyotyp (14). Molekulovými metódami bola u pacientky vylúčená prítomnosť *BCR/ABL1* fúzie a prestavieb génov *PDGFR-α* i β . Nález bol klasifikovaný ako MP-CMML so stredným vyšším rizikom podľa CPSS. Vzhľadom ku klinickému i laboratórnemu nálezu bol zvolený observačný postup s pravidelnou (mesačnou) kontrolou hemogramu. Už pri prvej kontrole od vstupného vyšetrenia došlo k progresii leukocytózy (leukocyty $29 \times 10^9/l$, 40 % monocytov bez vyplavovania blastov, hemoglobín 101 g/l, trombocyty $207 \times 10^9/l$), k zvýrazneniu konštitučných príznakov a veľmi pravdepodobnej leukemickej infiltrácii mimodreňových lokalít (bilaterálne postihnutie krčných tonzíl s výrazne zhoršeným komfortom pri prehltaní). Základným prístupom v tejto situácii je zahájenie cytoredukcie s cieľom postupnej normalizácie počtu leukocytov, zmiernení konštitučných príznakov a zmenšení nádorovej infiltrácie tonzíl. V 1. línii sa využíva HU (obvykle 1 g/deň), ktorá literárne potvrdzuje lepšie účinky ako etopozid (ETO) (150 mg/týždeň) (15). U pacientky bola zahájená liečba HU (striedanie 1 a 0,5 g/deň) a intermitentne podávanou nízkou dávkou kortikoidov, čo viedlo k zmierneniu konštitučných príznakov, avšak bez redukcie počtu leukocytov/monocytov (leukocyty $35 \times 10^9/l$ /monocyty $22 \times 10^9/l$) a bez zmiernenia mimodreňovej infiltrácie. Po 2 mesiacoch od diagnózy bola zahájená paliatívna terapia ETO v dávke (100 resp. 150 mg i.v. v intervale 14–28 dní – úprava podľa aktuálnych hodnôt leukocytov a infekčných komplikácií). Celkovo bolo podaných 10 cyklov liečby, pričom už po 2 cykloch ETO bolo pozorované makroskopické vymiznutie infiltrácie a stabilizácia hodnôt

Obr. 1. Morfológický obraz v kostnej dreni a periférnej krvi pri diagnóze (pacient 1)



Panoptické farbenie aspirátu kostnej drene (KD) pri diagnóze ukazuje hypercelulárny náter s dominujúcou proliferáciou dysplastické granulopoézy, dysplastických erytroblastov a prítomnosťou akcentovanej populácie myelomonocytov (atypické monocyty, promonocyty). Detailný pohľad na dysplastické monocyty ukazuje náter periférnej krvi (PK) – nález bol klasifikovaný ako CMML-2.

krvného obrazu s hladinou leukocytov oscilujúcou okolo $20 \times 10^9/l$. Intermitentná prítomnosť infekcií bola zvládnutá perorálnym podaním antibiotík bez nutnosti hospitalizácie, transfúzna závislosť bola minimálna (2 TU erytrocytov v priebehu celej ambulantnej liečby). Po 10. cykle ETO dochádza k progresii ochorenia (leukocyty $92 \times 10^9/l$, 8 % monocytov s vyplavovaním 15 % blastov a ďalších nezrelých foriem, hemoglobín 78 g/l, trombocyty $107 \times 10^9/l$). Hoci sa pomocou ETO opäť podarilo krátkodobo redukovat' nádorový nálož, u pacientky sa súčasne rozvinula bilaterálna pneumónia (možný i podiel leukostázy), na ktorú po 9 mesiacoch od stanovenia diagnózy CMML zomiera. Je zrejme, že podanie HU (hoci bez eskalácie dávky) a napokon sekvenčne ETO je v tomto prípade prijateľným liečebným prístupom, ktorý dokáže redukovat' konštitučné príznaky a nastoliť prechodnú stabilizáciu CMML s minimom nežiaducich účinkov (pacientka nebola počas aplikácie ETO hospitalizovaná a tento liečebný prístup preferovala). Vo všeobecnosti je možné v prípade MP-CMML a zlyhaní ne-transplantačnej liečby 1. línie zvažovať LD-AraC (významné riziko prehĺbenia cytopénie, infekčné komplikácie) alebo HMA (experimentálny prístup).

Kazuistika (pacient 2)

Žena, 64 rokov, bola sledovaná hematológom pre náhodný nález ľahkej normochrómovej normocytovú anémie pri liečbe fraktúry ľavej hornej končatiny. Nebolo potvrdené krvácanie do GIT. V kontrolnom krvnom obraze dominovala stredne závažná anémia, výrazná monocytóza a trombocytémia (leukocyty $7,59 \times 10^9/l$, 35 % monocytov

bez vyplavovania blastov, hemoglobín 91 g/l, trombocyty $1048 \times 10^9/l$). Subjektívne obtiaže pacientky boli minimálne, udávala iba zvýšené nočné potenie. V osobnej anamnéze bola uvedená artériová hypertenzia neklasifikovaná podľa WHO (v liečbe perindoprilom a bisoprololom) a stav po totálnej endoprotéze pravého kolenného kĺbu. V rodine sa vyskytol karcinóm prsníka u matky, ďalšie onkologické údaje z rodinnej anamnézy sú negatívne. Kontrolné histologické vyšetrenie kostnej drene potvrdilo morfológický obraz CMML-1 bez retikulínovej fibrotizácie. Fyzikálne vyšetrenie bolo bez pozoruhodností. U pacientky bol vzhľadom k stabilným hodnotám krvného obrazu (miernym osciláciami hladiny trombocytov) a naznačeným konštitučným príznakom zvolený observačný prístup a bola sledovaná v spolupráci so spádovým hematológom. V priebehu niekoľkých týždňov dochádza k ďalšiemu nárastu trombocytémie s nutnosťou cytoredukcie HU. Súčasne sa rozvinul nekompletný centrálny diabetes insipidus. Pomocou MR mozgu bolo určené drobné ložisko v oblasti pons Varolii – v diferenciálnej diagnostike bol zvažovaný drobný angióm či low-grade glióm (observácia). Do terapie bol pridaný dezmozpresín s dobrým efektom. Po 8 mesiacoch dochádza u pacientky k prehĺbeniu anémie a vyplaveniu mladších (blastoidných) elementov do periférnej krvi (15 % monocytov, 11 % blastoidných elementov). V kontrolnom aspiráte kostnej drene, ktorý bol hypocelulárny, bola spolu s nálezom v periférnej krvi potvrdená progresia ochorenia do CMML-2. Cytogenetické vyšetrenie ukázalo prítomnosť *t(3;3)*. Molekulovými metódami bola vylúčená prítomnosť *BCR/ABL1* fúzie, prestavieb génov *PDGFR* a mutácie *JAK2 (V617)*.

Pacientka splnila indikačné kritériá a zahájila liečbu 5-aza v štandardnom dávkovaní 75mg/m² v režime 5+2+2 v 28 dňovom intervale. Liečba bola všeobecne dobre tolerovaná a prebiehala bez komplikácií. Po 3 cykloch podávania 5-aza dochádza k normalizácii počtu blastov v kostnej dreni, pacientka nie je transfúzne závislá. Vzhľadom k stabilizácii stavu pacientky, nízkemu HCT-CI a identifikácii HLA identického nepríbuzného darcu je pripravovaná k HSCT. Podanie 5-aza umožnilo v tomto prípade dosiahnuť dreňovú remisiu ochorenia (IWG kritériá 2006), stabilizáciu klinického stavu, čo dovolilo prehodnotiť stav pacientky a zaradiť ju do transplantáčného programu. Liečbu pomocou 5-aza môžeme v tomto prípade označiť ako premostenie (bridging) k transplantácii.

Kazuistika (pacient 3)

Muž, 50 rokov, bol privezený rýchlou záchrannou službou do spádového nemocničného zariadenia pre kolapsový stav a horúčky nejasnej príčiny. Pri vyšetrení krvného obrazu bola zistená ťažká normocytová normochrómna anémia a monocytóza, ostatné zložky základného hemogramu boli v norme (hemoglobín 71 g/l, monocyty opakovane > 2,5×10⁹/l). U pacienta boli podané transfúzie erytrocytov, zahájena empirická antibiotická liečba s postupnou úpravou stavu. Endoskopicky bolo vylúčené krvácanie z GIT-u. Konzultujúci hematológ vyjadril podozrenie na CMML, bol doplnený aspirát kostnej drene, ktorý bol obtiažne hodnotiteľný pre hypocelularitu a trepanobiopsia nevylučovala prítomnosť CMML. Pri vyšetrení na našom pracovisku udával pacient iba zvýšenú únavnosť a nevykonnosť. Osobná anamnéza bola negatívna, v rodine sa vyskytlo nádorové ochorenie GIT (matka) a karcinóm pľúc (otec). Vstupný krvný obraz potvrdil ťažkú normochrómnu normocytovú anémiu, leukocytózu s monocytózou a ľahkú trombocytopeniu (leukocyty 11×10⁹/l, 25% monocytov, 2% blastov, hemoglobín 72 g/l, trombocyty 117×10⁹/l). V kontrolnom aspiráte kostnej drene a trepanobiopsii bola potvrdená diagnóza CMML-1 (MD variant) s normálnym cytogenetickým nálezom, CPSS (stredné nižšie riziko). Molekulovo-genetické vyšetrenie bolo negatívne. Pacient bol transfúzne závislý (> 4 TU erytrocytov/mesiac). Vzhľadom k veku pacienta, nízkemu HCT-CI bolo odporúčané ihneď zahájiť vyhľadávanie vhodného darcu krvotvorných kmeňových buniek. V rodine bol identifikovaný HLA identický brat, súčasne i so

shodou v ABO systéme. Po podaní prípravného režimu Flu+Bu+ATG (fludarabín 60mg i.v. deň 2–6, busulfán 260mg i.v. deň 1–3 a antitymocytovej globulín 200mg i.v. deň 5–6) bola podaná časť získaného štepu s nasledujúcimi základnými parametrami: 8,248×10⁸/kg MNC, 3,83×10⁶/kg CD34+, 8,25×10⁴/kg CFU-GM, 8,25×10⁴/kg BFU-E, CD3+ 3,10×10⁸/kg, CD4+ 2,46×10⁸/kg, CD8+ 0,48×10⁸/kg. Pre profylaxiu GvHD bol použitý cyklosporín-A (Cy-A). Vzostup neutrofilov > 0,5×10⁹/l bol dosiahnutý v deň +17 (> 1,0×10⁹/l v deň +20), trombocytov > 20×10⁹/l v deň +13 (> 50×10⁹/l v deň +14). V priebehu hospitalizácie sa rozvinula stomatitída a faryngitída (stupeň III) vyžadujúca prechodne podanie totálnej parenterálnej výživy a opiátov. V deň +30 bol v kostnej dreni určený 100% darcovský chimérizmus. Vzhľadom k ďalšej oscilácii hodnôt darcovského chimérizmu bola imunosupresia ukončená v deň +90. V ďalšom období dochádza k rozvoju generalizovaného makulopapulózneho exantému (histologicky hodnotené ako akútna forma GvHD I. stupňa a súčasne potvrdená i prítomnosť DNA Parvovírusu B19 v koži). Bola zahájena liečba imunoglobulínmi v dávke 0,5g/kg 2x týždenne s postupnou úpravou klinického stavu. Ďalší priebeh ochorenia bol komplikovaný prítomnosťou extenzívnej chronickej formy GvHD, stredne ťažkej podľa NIH (hnačky, hepatopatia, sicca syndróm) s nutnosťou dlhodobej kortikoterapie s pomalou detrakciou. Pacient je v súčasnosti 2 roky od transplantácie s normálnym hemogramom, 100% darcovským chimérizmom a s kontrolovanými prejavmi chronickej formy GvHD – dominujúca keratoconjunctivitis sicca s nastavenou lokálnou oftalmologickou liečbou. HSCT je v tomto prípade kľúčovým liečebným prístupom u mladého pacienta s CMML, hoci bol prognosticky klasifikovaný ako CMML nižšieho rizika. Dôležitým momentom je včasné rozhodnutie o HSCT – ešte v období, keď je prítomný iba anemický syndróm. V našom súbore 5 pacientov s CMML dlhodobo prežívajú po HSCT 3 pacienti. V 2 prípadoch bol pozorovaný relaps ochorenia i s mimodreňovou infiltráciou.

Diskusia

CMML je predovšetkým ochorením staršieho veku s doposiaľ veľmi neuspokojivými výsledkami liečby (16). Nadôvažok stále stojí v určitom tieni MDS – napriek skutočnosti, že sú zjavné niektoré rozdiely v patogenéze týchto ochorení. Pri modelovaní vzniku CMML sa vychádza z koncepcie lineárnej akumulácie génových mutácií – prvot-

ný zásah zrejme postihuje gén TET2 – iniciálna klonová dominancia, ktorá vyústi do predčasnej granulocytovej/monocytovej diferenciácie. Ďalší rast patologického klonu podmieňujú stochastické mechanizmy (17). Vlastná diagnóza CMML je často stanovená per exclusionem – existuje široké spektrum fenotypových obrazov od asymptomatických monocytóz až po agresívne formy s tvorbou mimodreňových infiltrátov. Predložené kazuistiky ukazujú reálne dostupné možnosti liečby (paliatívna cytoredukcii, podanie HMA a HSCT), vyplývajúce zo zmieňovanej výraznej variability fenotypových prejavov ochorenia. Žiaľ, i v súčasnosti sa u väčšiny pacientov musíme s ohľadom na ich pridružené ochorenia a biologický vek rozhodnúť výhradne pre podpornú transfúznú liečbu, v zriedkavých prípadoch pre ESP. Podanie HMA vzbudzuje u MDS veľké nádeje, v prípade CMML máme doposiaľ dostupné obmedzené množstvo informácií z liečených súborov pacientov, ktoré nepresahujú desiatky osôb. Kompletnú (normocelulárna kostná dreň s počtom blastov < 5%, normalizácia počtu leukocytov, trombocytov a hladiny hemoglobínu) či parciálnu (50% redukcia blastov v kostnej dreni) remisiu podľa IWG kritérií z roku 2006 dosahuje asi 50% liečených osôb. 5-aza je zvyčajne aplikovaný v režime 5+2+2 v štandardnom dávkovaní a medián počtu cyklov dosahuje 6 (18–21). Informácii o podaní DAC u CMML sú obmedzené. V zásade je podanie HMA v súčasnosti jediným nástrojom pre liečbu starších pacientov a taktiež modalitu premostujúcej terapie pre MD-CMML s vyšším počtom blastov. Veľmi obmedzené terapeutické zásahy sú u pacientov s MP-CMML a vyšším počtom blastov. Pri zlyhaní HU a konvenčnej blastolytickej liečby (napr. Ara-C a idarubicín) existuje priestor pre experimentálne prístupy (inhibitory farnezylovej transferázy, bendamustín – s nízkym počtom liečebných odpovedí) (8). V súčasnosti bolo porovnané podanie HU v.s. 5-aza v 1. línii liečby s mediánom OS (6,2 v.s. 27,7 mesiaca, p = 0,072) (22). Existujú tiež odporúčania pre ukončenie liečby – hlavné kritériá: elevácia počtu blastov, cytogenetická klonová evolúcia, nové mimodreňové postihnutie a vedľajšie kritériá: transfúzna závislosť, 50% pokles hladiny granulocytov či trombocytov od vstupných hodnôt, pokles hladiny hemoglobínu o 15 g/l, molekulová klonová evolúcia (23). K novým liečebným modalitám patrí rigosertib – multikinázový inhibitor s účinnosťou proti fosfatidylinozitol 3-kináze a s možnosťou zastavenia mitózy (G2-M fáza) prostredníctvom inhibície tzv.

Polo-like kinázy 1 (24). Je zásadné, aby pokračoval výskum nových liečiv pre pacientov s MDS vyššieho rizika a CMML, u ktorých zlyhá terapia pomocou HMA a nie sú kandidátmi HSCT. Zdá sa, že rigosertib dokáže v niektorých prípadoch utlmiť MDS/CMML klon a predĺžiť čas do progresie, avšak nemá potenciál nastoliť remisiu choroby. V liečbe CMML tak i naďalej zostáva HSCT ako jediná kuratívna modalita, so zavedením RIC sa jej použitie posúva do vyšších vekových kategórií. Určitou nádejou

do budúcnosti sa stáva cieľená liečba i s možnou podporou imunoterapiou (NK-bunky).

Záver

Liečba CMML nemá zatiaľ uspokojivé výsledky, hoci v poslednom období je vidieť významný posun v aplikácii nových poznatkov do terapeutickkej praxe. Základnou výzvou do budúcnosti zostáva identifikácia nových molekúl a ich kombinácií (najmä pre vysokorizikových starších

pacientov), ktoré by mohli stabilizovať ochorenie a znižovať transfúznú závislosť. Akceleruje tiež množstvo informácií o molekulovej patogenéze ochorenia, avšak existuje priepasť v ich pretavení do klinického použitia.

Práca bola podporená grantom IGA UP LF-2015-001 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892). Morfológické podklady pre kazuistiku pacienta 1 pripravila p. Anna Lapčíková.

LITERATURA

- Zoi K, Cross NC. Molecular pathogenesis of atypical CML, CMML and MDS/MPN-unclassifiable. *Int J Hematol* 2015; 101: 229–242.
- Parikh SA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87: 610–619.
- Rollison DE, Howlander N, Smith MT, et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008; 112: 45–52.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079–2088.
- Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2013; 121: 3005–3015.
- Rohoň P, Bělohlávková P, Rusíňáková Z, et al. Diagnostika a liečba chronickej myelomonocytovovej leukémie v rokoch 2000–2013: výsledky z dvoch hematologických centier. *Onkológia* 2014; 9: 188–192.
- Tefferi A, Elliott MA, Pardanani A. Atypical myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 553–563.
- Onida F, Barosi G, Leone G, et al. Management recommendations for chronic myelomonocytic leukemia: consensus statements from the SIE, SIES, GITMO groups. *Haematologica* 2013; 98: 1344–1352.
- Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Reduced intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 246–255.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press, 2008.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French–American–British Co-operative Leukaemia Group. *Br J Haematol*. 1994; 87: 746–754.
- Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–2919.
- Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2006; 11: 1003–1008.
- Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011; 96: 375–383.
- Wattel E, Guerici A, Hecquet B, et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. *Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. Blood* 1996; 88: 2480–2487.
- Zandberg DP, Huang TY, Ke X, et al. Treatment and outcomes for chronic myelomonocytic leukemia compared to myelodysplastic syndromes in older adults. *Haematologica* 2013; 98: 584–590.
- Perez C, Martinez-Calle N, Martin-Subero JI, et al. TET2 mutations are associated with specific 5 – cmethylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine profiles in patients with chronic myelomonocytic leukemia. *PLoS ONE* 2012; 7: e31605.
- Jonášová A, Čermák J, Červínek L, et al. První zkušenosti České MDS skupiny s terapií 5-azacytidinem u nemocných s myelodysplastickým syndromem s vyšším rizikem (IPSS střední 2 a vysoké riziko), akutní myeloidní leukemií do 30% myeloblastů a chronickou myelomonocytární leukemií II. *Transfuzie Hematol dnes* 2013; 3: 125–133.
- Costa R, Abdulhaq H, Haq B, et al. Activity of azacitidine in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer* 2011; 117: 2690–2696.
- Fianchi L, Criscuolo M, Breccia M, et al. High rate of remissions in chronic myelomonocytic leukemia treated with 5-azacytidine: Results of an Italian retrospective study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 658–661.
- Wong E, Seymour JF, Kenealy M, et al. Treatment of chronic myelomonocytic leukemia with azacitidine. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 878–880.
- Pleyer L, Germing U, Sperr WR, et al. Azacitidine in CMML: Matched-pair analyses of daily-life patients reveal modest effects on clinical course and survival. *Leuk Research* 2014; 38: 475–483.
- Padron E, Steensma DP. Cutting the cord from myelodysplastic syndromes: chronic myelomonocytic leukemia-specific biology and management strategies. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 163–170.
- Chapman CM, Sun X, Roschewski M, et al. ON 01910.Na is selectively cytotoxic for chronic lymphocytic leukemia cells through a dual mechanism of action involving PI3K/AKT inhibition and induction of oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1979–1991.