

Obsah

AUTORSKÝ KOLEKTIV	V
PŘEDMLUVA.....	XV
1. HISTORICKÉ POZNÁMKY (<i>Jiří Mayer</i>)	1
Úvod.....	1
Objev leukémie a kořeny donedávna standardní léčby	1
Molekulární podstata nemoci.....	4
Specifická, cílená léčba inhibicí aktivity TK Bcr-Abl.....	6
Vývoj po roce 2000	7
2. EPIDEMIOLOGIE (<i>Jan Mužík, Edgar Faber</i>).....	9
3. ETIOLOGIE A PATOGENEZE	
(<i>Vladimír Divoký, Jitka Veselovská, Lucie Piterková</i>).....	17
Princip signální transdukce a tumorigeneze.....	17
Molekulární podstata CML (<i>BCR-ABL1</i> onkogen)	21
<i>c-ABL</i> gen	21
<i>BCR-ABL1</i> onkogen	22
Bcr-Abl signální transdukce.....	23
Molekulární podstata blastického zvratu	24
Leukemická kmenová buňka CML – molekulární a buněčná charakteristika.....	26
4. CYTOGENETIKA A MOLEKULÁRNÍ GENETIKA	
(<i>Marie Jarošová, Jana Moravcová, Kateřina Machová Poláková</i>)	29
Historie objevu chromosomu Philadelphia	29
Mechanismus vzniku Ph chromosomu	31
Vznik variantních translokací Ph chromosomu	32
Cytogenetika a molekulární cytogenetika CML.....	34
Přidatné chromosomové změny u CML	36
Význam cytogenetického vyšetření pro posouzení a monitorování odpovědi na léčbu.....	38

Molekulární genetika	40
Odběry buněk pro RT-PCR vyšetření.....	44
Harmonogram kvantifikace <i>BCR-ABL1</i> u pacientů po HSCT	45
Harmonogram kvantifikace <i>BCR-ABL1</i> u nemocných léčených TKI....	45
Detekce mutací v kinázové doméně <i>BCR-ABL1</i> v průběhu léčby	46
Detekce mutací v kinázové doméně <i>BCR-ABL1</i> při stanovení diagnózy CML.....	48
Metody pro detekci mutací v kinázové doméně <i>BCR-ABL1</i>	48
Molekulárně-genetická vyšetření – závěr.....	50
 5. KLINICKÝ OBRAZ, DIAGNOSTIKA A DIFERENCIÁLNÍ	
DIAGNOSTIKA (<i>Jaroslava Voglová, Petra Kašparová, Filip Vrbacký</i>).....	51
Klinický obraz	51
Diagnostika	52
Fyzikální vyšetření.....	52
Laboratorní vyšetření.....	52
Cytologie kostní dřeně.....	54
Histologie kostní dřeně.....	58
Další laboratorní vyšetření	62
Diferenciální diagnostika	63
 6. PRŮBĚH A PROGNÓZA (<i>Jaroslava Voglová</i>)	65
Stadia chronické myeloidní leukémie	65
Průběh CML.....	68
Prognóza CML.....	69
Definice léčebné odpovědi	72
 7. TERAPIE	73
7.1. Léčba perorální chemoterapií (<i>Edgar Faber</i>)	73
Busulfan	73
Farmakologie.....	73
Dávkování.....	74
Nežádoucí účinky	75
Lékové interakce	76
Hydroxyurea.....	76
Farmakologie.....	76
Dávkování.....	76
Nežádoucí účinky	77
7.2. Léčba interferonem (<i>Edgar Faber</i>).....	77
Mechanismus účinku	78
Farmakologie.....	81
Dávkování.....	82

Léčebné výsledky	82
Nežádoucí účinky	92
Lékové interakce	93
7.3. Léčba imatinibem (Edgar Faber, Karel Indrák)	93
Farmakologie.....	93
Dávkování.....	96
Léčebné výsledky	97
Léčebná doporučení ELN 2009	104
Nežádoucí účinky	106
Lékové interakce	108
Závěr.....	109
7.4. Léčba inhibitory tyrozinové kinázy druhé generace (Edgar Faber, Karel Indrák).....	110
Dasatinib.....	110
Farmakologie.....	110
Dávkování.....	112
Léčebné výsledky	113
Nežádoucí účinky	118
Lékové interakce	120
Nilotinib.....	120
Farmakologie.....	120
Dávkování.....	122
Léčebné výsledky	122
Nežádoucí účinky	126
Lékové interakce	127
Bosutinib.....	127
Závěr.....	130
7.5. Rezistence k inhibitorům tyrozinové kinázy (Edgar Faber)	132
Definice a výskyt rezistence k imatinibu u CML.....	132
Mechanismy rezistence k imatinibu.....	134
Rezistence k inhibitorům tyrozinové kinázy 2. generace.....	136
Praktický postup při zjištění rezistence na imatinib.....	139
Monitorování nemocných s CML léčených inhibitory tyrozinové kinázy.....	141
7.6. Transplantace krvetvorných buněk (Vladimír Koza)	142
HSCT u CML	143
Autologní transplantace.....	143
Alogenní transplantace v chronické fázi CML	144
Alogenní transplantace v akcelerované a blastické fázi CML.....	148
Kombinace alogenní transplantace s léčbou TKI.....	148
Monitorování odpovědi po alogenní transplantaci.....	149
Léčba relapsu po alogenní transplantaci	149

7.7. Experimentální léčba (Peter Rohoň).....	151
Úroveň genomu a RNA.....	151
Zacílení na BCR-ABL mRNA	152
Antisense oligonukleotidy.....	152
RNA interference.....	152
Ribozymy	152
Zacílení na <i>BCR-ABL1</i> závislé signální dráhy	153
Zacílení na Ras signální dráhu	153
Inhibitory farnezyltransferázy	153
Inhibitory MAP kináz.....	154
Zacílení na PI3K signální dráhu.....	155
Fosfatidylinozitol-3'-kinázové inhibitory.....	155
Inhibice PDK1.....	155
Inhibitory mTOR.....	155
Alterace stabilizačních proteinů Bcr-Abl (chaperonů).....	156
Inhibice heat-shock proteinu (Hsp90).....	156
Nové inhibitory Bcr-Abl tyrozinové kinázy s mutací T315I (3. generace TKI)	156
Nezařazené molekuly	157
Závěr.....	158
 8. CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE U DĚTÍ A ADOLESCENTŮ	
(Petr Sedláček).....	159
Klinické příznaky.....	159
Klinické a laboratorní nálezy	160
Léčba	161
Transplantace nebo léčba inhibitory tyrozinových kináz	162
Transplantace v éře inhibitorů tyrozinových kináz.....	163
Postup u pacientů s CML v akcelerované fázi či v blastickém zvratu...	165
 9. IMUNITNÍ SYSTÉM A CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE	
(Jaroslav Michálek).....	167
Poruchy funkce imunitního systému u pacientů s CML.....	167
Vliv léčebných postupů CML na imunitní systém.....	168
Interferon α	169
Imatinib	169
Dasatinib.....	170
Alogenní transplantace krvetvorných buněk a dárcovské lymfocytární infuze	170
Možnost využití specifické protinádorové vakcinace u CML.....	171

10. FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ A CHRONICKÁ MYELOIDNÍ
LEUKÉMIE (*Hana Klamová*) 173

11. URGENTNÍ STAVY (*Edgar Faber*)..... 181

 Syndrom leukostázy 181

 Priapismus 183

 Syndrom nádorového rozpadu 184

 Ruptura sleziny 186

12. PSYCHOLOGICKÁ PÉČE O NEMOCNÉ S DIAGNÓZOU
CHRONICKÉ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE
(*Alexandra Škrobánková, Jana Pelouchová*)..... 187

LITERATURA..... 195

SEZNAM ZKRATEK..... 223

SUMMARY 227

UŽITEČNÉ INTERNETOVÉ ODKAZY 229

REJSTŘÍK..... 231