

616.155.392.4-036.12

MYELOPROLIFERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ A HEMOPOETICKÉ BUŇKY**II. část**

Kpt. MUDr. Stanislav FILIP, pplk. MUDr. Ladislav JEBAVÝ, CSc.,
MUDr. Jaroslava VOGLOVA, doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)
¹Oddělení klinické hematologie FN, Hradec Králové
(vedoucí: prof. MUDr. Ladislav Chrobák, CSc.)

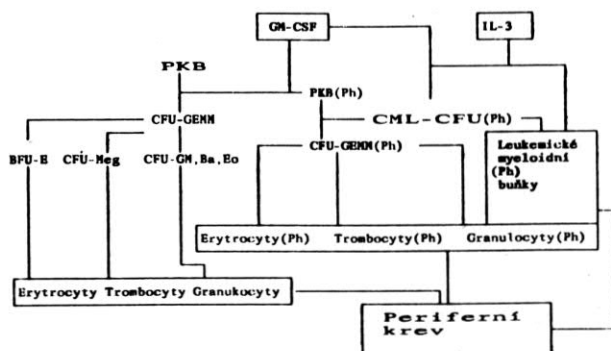
2. Chronická myeloidní leukemie

U nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML) se vyskytuje charakteristická změna v karyotypu myeloidních buněk, ve kterých je přítomen tzv. filadelfský

chromozom označovaný také Ph (19). Cytogeneticky se jedná o chromozomální abnormalitu, která je způsobena translokací dlouhých ramének chromozomu 22 a chromozomu 9 t (9:22) (15). Ph chromozom se vyskytuje asi u 85 % až 95 % nemocných s CML. V současné době je

již celá řada zpráv o tom, že chromozom Ph¹ se také nachází u 20 % nemocných s akutní lymfatickou leukémií (ALL) a u 5 % nemocných s akutní myeloidní leukémií (AML) (14, 20, 24).

Chromozomální porucha (Ph) se vyskytuje v lymfocytech nebo také v erythroblastech a megakaryocytech (10, 18). Na základě toho můžeme předpokládat, že tato chromozomální porucha musela tedy vzniknout již v pluripotentní kmenové buňce. Chronická myeloidní leukémie má charakter klonální poruchy pluripotentní kmenové buňky (17, 18, 23), ale diferenciální potenciál pluripotentních kmenových buněk nesoucích Ph chromozom není výrazně porušen, protože erytrocytární a megakaryocytární diferenciace není změněna (obr. 1). CML můžeme tedy označit jako onemocnění s monoklonální Ph-pozitivní poruchou pluripotentních kmenových buněk (12, 25).



- PKB: Pluripotentní kmenová buňka
 PKB(Ph): Pluripotentní kmenová buňka s chromozomální abnormalitou Ph
 CML-CFU(Ph): Pluripotentní buňka tvořící kolonie blastů u CML
 CFU-GEMM: Pluripotentní determinovaná buňka pro granulocyty, erytrocyty, makrofágy a megakaryocyty
 CFU-GEMM(Ph): Pluripotentní determinovaná buňka pro granulocyty, erytrocyty, makrofágy a megakaryocyty s chromozomální abnormalitou Ph
 BFU-E: Raná progenitorová buňka determinovaná pro erytrocyty
 CFU-Meg: Progenitorová buňka determinovaná pro megakaryocyty
 CFU-GM, Ba, Eo: Progenitorová buňka determinovaná pro granulocyty
 Erythrocy(Ph), Thrombocy(Ph), Granulocy(Ph): Maturované buňky s chromozomální abnormalitou Ph
 GM-CSF: Granulocyto-makrofágový kolonie stimulující faktor
 IL-3: Interleukin 3

Obr. 1 Hematopoéza a monoklonální původ CML

Při vzniku leukemických buněk se uplatňuje celá řada faktorů a to jak na úrovni buněčného genomu a jeho abnormalit (10, 18), tak i na úrovni působení růstových hemopoetických faktorů a dalších humorálních působků (3, 16, 21, 22).

AML a CML představují klonální poruchy, tj. u obou onemocnění dochází k poruše na úrovni pluripotentní kmenové buňky, ale ve smyslu patogeneze jsou v současné době známy některé důležité rozdíly, jako např.:

- Pro vznik CML není zapotřebí vzniku dominantního klonu. Vycházíme z představy, že v období remise u AML dochází k vymizení leukemických buněk, kdežto u CML i v období chronické fáze můžeme sledovat populace buněk, které mají chromozomální abnormalitu Ph.

- CML-CFU Ph (pluripotentní buňky tvořící kolonie blastů u CML) jsou schopné vytvářet kolonie in vitro s normálním zastoupením buněk a to jak kolonií, tak shluků.

- U CML se determinované buňky i s chromozomální abnormalitou můžou normálně diferencovat v plně maturované buňky.

- U CML buňky s chromozomální abnormalitou nevykazují vůči hemopoetickým růstovým faktorům zvýšenou citlivost, která by byla srovnatelná s citlivostí blastické populace buněk u AML.

- I přes všechny abnormality nelze leukemické kmenové buňky u CML považovat za autonomní nádorové buňky.

U nemocných s CML ve fázi blastického zvratu v AML dochází k narušení regulačních mechanismů, především na úrovni proliferace, kdy dochází k trvalé proliferaci klonu buněk s Ph. Dalším stupněm je porucha diferenciace a maturace z důvodů zvýšené citlivosti na hemopoetické růstové faktory (především na IL-3 a GM-CSF) a porucha zpětnovazebních inhibičních mechanismů, kdy buňky dostávají charakter buněk typických pro AML - vznikají blasty s vysokým stupněm proliferace. Chronická myeloidní leukémie může tedy představovat model pomalu se vyvíjejícího leukemogenního procesu, kdy dochází k transformaci hemopoetických buněk granulocytární řady s chromozomální abnormalitou Ph v blastickou populaci buněk. Tato transformace nemusí vznikat jen v kostní dřeni, ale i v periferní krvi (12, 18, 25).

Soubor nemocných a metodika vyšetření

Od září 1990 do května 1992 jsme na katedře radio-biologie VLA JEP vyšetřili 31 nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML) v různých fázích onemocnění, tj. v období prvních příznaků a při stanovení diagnózy CML* a v chronické fázi CML1, akcelerační fázi CML2 a fázi blastického zvratu CML3 (podrobněji viz tab. 1).

Tabulka 1

Výsledky kultivace CFU-GM z kostní dřene a periferní krve u nemocných s CML v různých fázích onemocnění

Poř. čís. pac.	Dg.	Počet jad. bb. v KD	Počet jad. bb. v PK	Kostní dřev (KD)			Periferní krev (PK)					
		Kolo-nie	Shluky	K/K + S	Kolo-nie	Shluky	K/K + S					
								(x . 10 ⁹ . l ⁻¹)				
(přepočteno na 1 . 10 ⁵ buněk)												
1.	CML*	19,4	9,6	0,50	2,00	0,200	1,00	4,50	0,181			
		(1)	13,2	4,8	14,90	39,60	0,273	6,12	19,50	0,238		
			17,5	5,2	-	-	-	9,05	21,80	0,293		
			15,1	10,6	-	-	-	11,00	35,90	0,239		
			20,9	16,9	-	-	-	0,70	21,40	0,331		
	(2)	29,1	20,6	2,30	17,30	0,117	0,40	11,40	0,033			
		(3)	37,9	21,0	0,50	9,60	0,049	0,00	19,90	0,000		
		2.	CML*	11,3	3,8	18,58	14,64	0,369	36,31	47,37	0,433	
				(1)	18,5	7,7	15,60	32,50	0,324	17,90	23,60	0,431
					17,3	4,9	-	-	-	25,80	59,00	0,304
(2)	22,0	7,9	4,30	22,00	0,163	0,12	3,90	0,029				
	(3)	57,9	21,9	0,80	1,05	0,432	0,10	0,90	0,100			
	3.	CML*	6,6	3,1	5,53	15,08	0,268	6,45	82,26	0,070		
(2)			13,5	10,8	1,50	29,70	0,048	0,20	3,20	0,058		

4.	CML*	3,1	7,8	4,53	11,05	0,290	0,51	9,09	0,050
(1)		12,6	5,2	21,80	66,20	0,247	1,30	10,60	0,109
		17,4	4,9	29,80	33,10	0,473	2,06	8,90	0,187
		14,8	6,2	-	-	-	0,60	1,90	0,240
5.	CML*	2,8	1,2	0,90	2,70	0,250	0,11	0,64	0,146
(3)		1,9	3,6	0,00	7,80	0,000	0,00	0,00	0,000
6.	CML*	3,9	1,4	1,06	4,00	0,209	0,00	0,90	0,000
(1)		11,9	3,2	9,70	30,05	0,244	19,70	44,70	0,305
7.	CML*	2,4	1,6	0,50	0,70	0,416	0,00	9,80	0,000
(1)		7,7	2,1	4,60	18,90	0,195	22,50	67,90	0,249
8.	CML*	3,8	7,4	1,16	13,60	0,065	0,53	1,58	0,251
(1)		10,5	4,2	14,65	23,40	0,385	0,50	2,06	0,195
		18,3	6,6	-	-	-	16,70	40,30	0,293
		30,6	17,9	-	-	-	0,20	17,80	0,011
(3)		29,0	25,3	1,09	12,00	0,083	0,08	6,90	0,011
9.	CML*	5,6	7,1	6,80	33,00	0,170	0,70	8,90	0,072
(1)		19,0	5,2	11,90	23,70	0,334	0,70	6,34	0,099
		16,7	6,4	-	-	-	1,02	7,30	0,122
		12,4	5,6	-	-	-	0,80	11,30	0,066
10.	CML*	11,3	2,9	14,80	19,00	0,437	7,12	23,70	0,231
(1)		12,5	4,1	-	-	-	15,60	35,80	0,377
		32,7	17,7	-	-	-	0,23	4,20	0,051
(3)		56,3	34,4	0,90	46,00	0,019	0,06	0,30	0,166
11.	CML*	3,1	1,9	1,20	9,90	0,108	0,10	0,60	0,142
12.	CML*	17,2	4,3	17,30	42,90	0,287	0,40	1,10	0,266
(1)		15,9	5,1	21,00	52,50	0,285	0,52	1,90	0,214
		17,5	6,3	19,69	36,80	0,348	0,66	1,80	0,268
		11,8	5,2	-	-	-	17,90	39,00	0,315
		19,0	9,6	12,90	52,80	0,196	25,00	78,90	0,241
13.	CML*	6,3	2,2	3,18	26,11	0,108	9,60	34,85	0,278
(1)		15,1	4,1	14,90	39,00	0,276	11,00	28,00	0,282
		12,9	3,9	-	-	-	7,50	19,80	0,274
		13,0	4,8	-	-	-	4,90	12,60	0,280
14.	CML*	3,2	1,2	0,50	0,80	0,384	0,14	0,50	0,218
15.	CML*	4,5	2,1	1,70	6,60	0,232	5,90	10,80	0,353
16.	CML*	17,0	8,8	4,70	21,00	0,182	18,90	47,30	0,285
(1)		12,8	9,2	11,00	53,00	0,171	9,80	23,00	0,298
		9,5	4,7	-	-	-	7,30	54,90	0,117
(2)		66,3	21,6	5,30	34,80	0,132	0,30	3,80	0,073
(3)		73,7	35,5	0,60	7,80	0,071	0,00	2,00	0,000
17.	CML*	19,1	8,2	7,90	29,50	0,211	0,37	11,90	0,030
(2)		12,8	6,2	10,60	52,80	0,167	11,20	21,50	0,332
		10,9	5,6	17,50	47,40	0,269	7,90	31,60	0,200
(3)		19,7	12,3	2,35	12,88	0,154	0,25	1,00	0,200
18.	CML*	-	7,7	-	-	-	2,60	13,80	0,158
19.	CML*	-	12,0	-	-	-	0,12	1,06	0,101
20.	CML*	31,4	18,7	1,07	10,40	0,093	8,20	14,30	0,364
(2)		47,8	24,5	0,22	0,90	0,196	15,30	35,05	0,303
(3)		66,9	38,2	0,15	0,70	0,176	0,30	0,50	0,375
21.	CML*	-	10,3	-	-	-	11,23	28,30	0,284
22.	CML*	-	26,7	-	-	-	8,80	24,60	0,263
23.	CML*	-	15,7	-	-	-	18,00	29,00	0,382
24.	CML*	10,5	6,2	19,30	52,80	0,267	1,00	6,60	0,131
(1)		17,9	4,2	21,00	30,80	0,405	0,70	2,20	0,241
		-	3,8	-	-	-	0,30	9,90	0,029
		-	26,9	-	-	-	0,00	26,70	0,000
(3)		38,9	29,0	0,80	22,00	0,035	0,00	17,90	0,000
25.	CML*	16,3	8,7	20,70	89,00	0,188	0,50	2,03	0,197

	(1)	22,0	4,1	11,90	40,30	0,228	0,30	1,00	0,231
		-	5,2	-	-	-	0,25	0,60	0,249
	(2)	18,9	12,9	5,60	30,60	0,155	0,12	0,40	0,231
	(3)	7,8	16,9	1,00	17,50	0,054	0,00	0,90	0,000
26.	CML*	18,2	9,9	10,55	20,80	0,336	0,09	0,30	0,230
27.	CML*	27,4	12,5	5,60	18,20	0,235	15,20	45,60	0,262
28.	CML*	-	10,6	-	-	-	7,20	31,50	0,186
	(3)	57,9	29,0	0,90	42,00	0,022	0,00	19,00	0,000
29.	CML*	33,6	19,0	0,70	3,00	0,189	0,00	1,00	0,000
30.	CML*	-	16,9	-	-	-	17,90	65,70	0,243
31.	CML*	-	12,0	-	-	-	38,50	105,70	0,267

U 4 nemocných jsme provedli kultivaci CFU-GM z kostní dřevě a periferní krve ve všech sledovaných fázích CML.

V chronické fázi CML jsme vyšetřili 13 nemocných, 7 nemocných jsme vyšetřili v akcelerační fázi a 11 nemocných jsme vyšetřili ve fázi blastického zvratu. V chronické fázi jsme vyšetřili 9 nemocných a zároveň u těchto nemocných jsme provedli další kultivační monitorování z periferní krve s cílem odhalení nastupujících změn růstu kolonií a shluků v období nástupu akcelerační fáze nebo blastického zvratu v AML. U 2 nemocných jsme provedli kultivaci CFU-GM z kostní dřevě a periferní krve u diagnostikovaného blastického zvratu CML v AML.

Vyšetřili jsme 17 mužů a 14 žen ve věku od 35 do 73 let (medián 46,2 roku).

Kontrolní skupinu tvořilo 20 dobrovolných zdravých dárců, u kterých jsme provedli kultivaci CFU-GM z kostní dřevě (se souhlasem nemocných, kdy byla kostní dřevě odebrána v průběhu ortopedické operace), a 20 dárců, u nichž jsme provedli kultivaci CFU-GM z periferní krve (tab. 2). Hodnocení počtu kolonií a shluků, poměru K/K+S a metodiku kultivace CFU-GM z kostní dřevě a periferní krve jsme prováděli podle již publikovaných výsledků (4, 5).

Tabulka 2

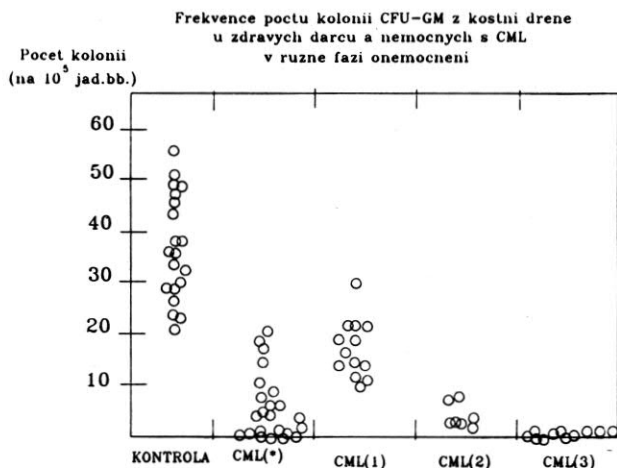
Změny počtu kolonií CFU-GM, shluků a K/K + S z kostní dřevě a periferní krve u nemocných s CML v různých fázích onemocnění

Diagnóza	Kostní dřevě (KD)			Periferní krev (PK)		
	(x ± SD)			(x ± SD)		
	Kolonie	Shluky	K/K + S	Kolonie	Shluky	K/K + S
(přepočteno na 1.10 ⁵ buněk)						
Kontrola	37,15 ± 10,08	32,49 ± 19,75	0,575 ± 0,145	1,99 ± 1,39	2,10 ± 1,39	0,497 ± 0,142
CML*	6,03 ± 6,26	19,43 ± 19,91	0,239 ± 0,099	7,02 ± 9,94	21,46 ± 25,74	0,196 ± 0,115
(1)	15,69 ± 15,69	38,54 ± 38,54	0,277 ± 0,068	6,75 ± 7,87	22,42 ± 20,29	0,203 ± 0,112
(2)	5,92 ± 5,29	29,35 ± 15,47	0,160 ± 0,061	4,45 ± 5,75	17,41 ± 13,34	0,157 ± 0,116
(3)	0,83 ± 0,58	16,30 ± 14,37	0,099 ± 0,117	0,068 ± 0,054	7,20 ± 7,95	0,093 ± 0,188

Statistické hodnocení výsledků jsme prováděli pomocí Studentova t-testu. Na obrázcích jsou znázorněny průměrné hodnoty souborů s 95% intervalem spolehlivosti průměru, $p < 0,05$.

Výsledky

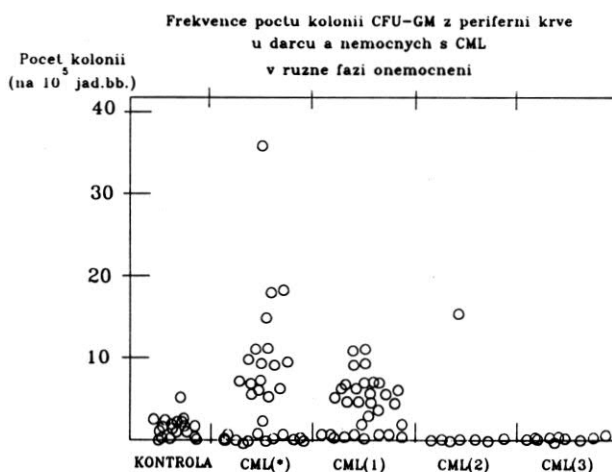
V naší studii jsme u 31 nemocných s CML provedli kultivační vyšetření CFU-GM z kostní dřeně a periferní krve v různé fázi tohoto onemocnění (tab. 1).



Graf 1A

U nemocných s CML v období určování diagnózy CML* jsme zaznamenali v kostní dřeni významný pokles počtu kolonií ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých dárců (graf 1a, tab. 2). Počet shluků ve srovnání s kontrolní skupinou nebyl statisticky významný. Naopak poměr K/K+S byl významně snížen, což představovalo kvalitativní granulocytární poruchu. Vysoké bylo také procento zastoupení makroshluků, které přesahovalo 36 %. Vzestup počtu kolonií v periferní krvi byl statisticky významný, obdobně bylo významné zvýšení počtu shluků (graf 1b). Poměr K/K+S byl významně snížen (tab. 2). Zastoupení makroshluků nebylo větší než 12 %.

V chronické fázi CML1 jsme vyšetřili 13 nemocných, u nichž jsme v kostní dřeni zaznamenali hraničně snížený



Graf 1B

růst kolonií (graf 1a). Statisticky významné bylo snížení poměru K/K+S (tab. 2). Zastoupení makroshluků nepřesáhlo 27 %. V periferní krvi jsme u nemocných v této fázi zaznamenali významné zvýšení počtu kolonií a shluků ve srovnání s kontrolní skupinou (graf 1b). Poměr K/K+S byl hraničně snížen. Zastoupení makroshluků nepřesáhlo 20 %. 7 nemocných jsme vyšetřili v akcelerační fázi CML2. Zaznamenali jsme významný pokles počtu kolonií a vzestup počtu shluků v kostní dřeni, poměr K/K+S byl snížen (graf 1a, tab. 2). Zastoupení makroshluků bylo výrazně vyšší než např. v chronické fázi (více než 40 %). V periferní krvi došlo k relativní normalizaci počtu kolonií, ale počet shluků byl významně vyšší ve srovnání s kontrolní skupinou (graf 1b). Poměr K/K+S byl snížen (tab. 2). Zastoupení makroshluků nebylo vyšší než 22 % ve srovnání s kontrolní skupinou. 11 nemocných jsme vyšetřili ve fázi blastického zvratu CML3. Kultivační nálezy z kostní dřeně a periferní krve vyjadřovaly významně sníženou růstovou aktivitu CFU-GM a zvýšený počet shluků (graf 1a, b, tab. 2). Zastoupení makroshluků jak v kostní dřeni, tak v periferní krvi bylo větší než 63 %.

Dále jsme se v naší práci zaměřili na možnosti popisu a odhalení změn růstu CFU-GM, především v periferní krvi, s cílem včasného zachycení akcelerační fáze nebo blastické transformace CML. Při statistickém zhodnocení počtu kolonií v chronické fázi a fázi blastické transformace jsme zjistili v periferní krvi významný pokles počtu kolonií a vzestup počtu shluků (graf 1a, tab. 2). Zastoupení makroshluků nepřevyšovalo 70 %.

Diskuse

Chronická myeloidní leukemie je monoklonální Ph-pozitivní porucha kmenových buněk (12, 25). V současné době je jasné, že diferenciální potenciál kmenových buněk nesoucích chromozom Ph není výrazně porušen. Erytroidní a megakaryocytární diferenciace přitom není změněná, i když je možno v těchto buňkách prokázat Ph chromozom. Tuto chromozomální abnormalitu nacházíme u lymfocytů (18).

V současné době nelze jednoznačně říci, zda CML je ve své chronické fázi skutečnou leukemií, anebo je pomalu se vyvíjejícím leukemogenním procesem. Sami se přikláníme spíše k představě, že CML je pomalu se vyvíjejícím leukemogenním procesem vycházejícím z blastické transformace granulocytárních buněk s chromozomální abnormalitou Ph.

V kostní dřeni dochází ke zmnožení hemopoetických buněk a v periferní krvi je leukocytóza, ale jenom malé procento blastů. Významně je zvýšený počet granulocytů s Ph chromozomální abnormalitou (12, 25). Při kultivacích progenitorových buněk z kostní dřeně a periferní krve zjišťujeme významné rozdíly v růstu kolonií a shluků. Výše uvedené změny jsou charakteristické pro fázi chronickou, akcelerační a blastickou transformaci v AML. V chronické fázi CML je morfologie kolonií CFU-GM, BFU-E a CFU-GEMM v kostní dřeni a periferní krvi stejná jako u zdravých jedinců. V akcelerační fázi a fázi blastické transformace v AML se morfologie kolonií, shluků (zastoupení mikroshluků a makroshluků)

v kostní dřeni a periferní krvi významně přibližuje kulti-vačním nálezům jako u AML (9, 12, 13, 18, 25).

Zvýšenou proliferační aktivitou kmenové buňky s chromozomální abnormalitou Ph v kostní dřeni dochází k zvýšení počtu CML-CFU jak v kostní dřeni, tak v periferní krvi. V periferní krvi tak dochází k zvýšení počtu hematopoetických buněk s chromozomální abnormalitou Ph a blastoidní populace buněk vycházejících z CML-CFU. U nemocných s CML, především v akcelerační fázi a fázi blastického zvratu, se obdobně jako u nemocných s AML klonální porucha projeví změnou proliferace a maturace hemopoetických buněk a to jak v kostní dřeni, tak i v periferní krvi (1, 2, 8, 17).

Při klonálních kultivacích CFU-GM z kostní dřene a periferní krve nacházíme určité specifické nálezy (4, 5, 6, 7), které významně doplňují představu o monoklonální podstatě CML.

Na rozdíl od AML při kultivaci CFU-GM u nemocných s CML v chronické fázi dochází k významnému zvýšení počtu kolonií a shluků v periferní krvi (8, 17, 18, 22). Při sledování kulti-vačních výsledků zjišťujeme i další odchylky, a to především u nemocných v období akcelerační fáze a fáze blastického zvratu. Důležité je sledování cirkulace především granulocytárních a erytroidních progenitorových buněk v periferní krvi u nemocných s CML a to jak při diagnostice poškození krvetvorby, tak při další diferenciální diagnostice CML, AML a MDS (9, 11, 13).

V akcelerační fázi CML dochází k významnému poklesu počtu CFU-GM v kostní dřeni a vzestupu mikroschluků. V periferní krvi naopak dochází k vzestupu počtu kolonií (12, 17, 18, 20), tento vzestup je jenom krátkodobý. Když dochází k zvýšení počtu blastů v periferní krvi dochází také k poklesu CFU-GM a ke zvýšení mikroschluků, a to na základě zmnožení CML-CFU v periferní krvi. Ve fázi blastického zvratu nacházíme stejný kulti-vační nález jako u AML, který je charakteristický významným poklesem počtu kolonií CFU-GM v kostní dřeni a také v periferní krvi. Důležitým kulti-vačním nálezem je významný vzestup makroschluků, což je výsledkem převahy proliferace transformovaných buněk s chromozomální abnormalitou Ph v blastickou populaci buněk (7, 8).

Závěr

Chronická myeloidní leukemie představuje monoklonální poruchu s chromozomální abnormalitou kmenových buněk. Klonální kultivace progenitorových buněk z kostní dřene a periferní krve představuje techniku, která přispívá k objasnění patogeneze CML a vztahu CML a AML.

Klonální kultivace progenitorových buněk z kostní dřene a periferní krve dále přispívá jak v diagnostice, diferenciální diagnostice (např. CML a MDS), tak i při včasné diagnostice nástupu akcelerační fáze a fáze blastické transformace v AML. Monitorováním nemocných pomocí klonální kultivace je možno přispět k aktivnějšímu přístupu v léčbě a také k přesnějšímu zhodnocení další prognózy onemocnění. V současné době se do popředí dostává především otázka systému monitorování nemocných s CML a léčby pomocí interferonu alfa (INF-alfa). Zde se ukazuje, jak důležité je znát proliferační, dife-

renční a maturační potenciál hemopoetických buněk vzhledem k další léčbě interferonem nebo také kombinace této léčby s autologní transplantací kostní dřene.

Souhrn

V druhé části práce jsme se zaměřili především na objasnění patogeneze chronické myeloidní leukemie (CML) jako monoklonální poruchy krvetvorby. Dále jsme se zaměřili na popis rozdílné proliferace a maturace multipotentních a unipotentních buněk a popis jednotlivých fází CML. U nemocných s chronickou myeloidní leukemií můžeme zjistit určité specifické změny v růstu kolonií CFU-GM. Monitorování těchto změn umožňuje přesnější diagnostiku fáze akcelerační a fáze blastického zvratu v AML.

Z našich výsledků vyplývá, že monitorováním nemocných pomocí klonální kultivace CFU-GM z periferní krve je možno včasné zachytit nástup fáze blastického zvratu CML v AML. Včasná diagnostika této fáze je důležitá pro určování další strategie léčby, která může významně ovlivnit jak průběh, tak i prognózu onemocnění.

Literatura

1. BAGBY, G. C.: Stem cell (CFU-C) proliferation and emergence in a case of chronic granulocytic leukemia: The role of the spleen. *Scand. J. Haematol.*, 20, 1978, s. 193-198.
2. BROXMEYER, H. E. et al.: Abnormal granulocyte feedback regulation of colony forming and colony stimulating activity-producing cells from patients with chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Res.*, 1, 1977, s. 3-12.
3. DEMETRI, G. D. - GRIFFIN, J. D.: Hemopoietins and leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Amer.*, 3, 1989, s. 535-553.
4. FILIP, S. et al.: Možnosti využití kultivace hemopoetických buněk in vitro v klinické hematologické praxi. *Voj. zdrav. Listy*, 60, 1991, č. 4, s. 167-174.
5. FILIP, S. et al.: Kultivace CFU-GM z kostní dřene a periferní krve u hematologických nemocných. *Voj. zdrav. Listy*, 60, 1991, s. 198-205.
6. FILIP, S. et al.: The cultivation CFU-GM of hematological patients (our initial experience). *European stem cells meeting. Prague*, 4.-6. June 1991.
7. FILIP, S. et al.: První zkušenosti s monitorováním hematologických nemocných kultivací CFU-GM z kostní dřene a periferní krve. *Hematol. a Transfuzol.*, 2, 1992, s. 46-58.
8. FILIP, S. et al.: Kultivace CFU-GM z kostní dřene a periferní krve u nemocných s akutní a chronickou myeloidní leukemií (diferenciální diagnostika). *X. celostátní hematologicko-transfuziologický sjezd. Brno*, 5.-9. září 1992.
9. GOLDMAN, J. M. et al.: Circulating granulocytic and erythroid progenitor cells in chronic granulocytic leukemia. *Br. J. Haematol.*, 46, 1980, s. 7-13.
10. GORSKA-FLIPOT, I. et al.: Molecular Pathology of Chronic Myelogenous Leukemia. *Tumor Biol.*, 11, 1991, s. 25-43.
11. GRONDA, M. et al.: In vitro change in CFU-GM chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Its implication in the dysfunction of the hematologic barrier. *Sange (Barc.)*, 33, 1988, s. 277-281.
12. GUNZ, F. W. - Henderson, E. S.: *Leukemia*. Grune & Stratton, G&S, Inc. USA New York 1983. 989 s.
13. HARA, H. et al.: Pluripotent, erythrocytic and granulocytic hemopoietic precursors in chronic granulocytic leukemia. *Exp. Hematol.*, 9, 1981, s. 871-877.
14. HOODERMAN, A. L. - WESTBROOK, C. A.: Molecular diagnosis of the Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 1, 1990, s. 3-10.
15. KURZROCK, R. et al.: The molecular genetics of Philadelphia

- chromosome-positive leukemias. *New Engl. J. Med.*, 319, 1988, s. 990-998.
16. McCULLOCH, E. A. et al.: Normal and leukemic hemopoiesis compared. *Cancer*, 42, 1978, s. 842-853.
17. MOORE, M. A. S.: Agar culture studies in CML and blastic transformation. *Ser. Haematol.*, 8, 1975, s. 11-20.
18. NEUWIRT, J. - NEČAS, E.: Kmenové buňky a krevní choroby. Praha, Avicenum 1981. 132 s.
19. NOWELL, P. C. - Hungerford, D. A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, 132, 1960, s. 1497-1498.
20. ROWLEY, J. D.: Ph positive leukemia including chronic myelogenous leukemia. *Clin. Hematol.*, 9, 1980, s. 55-86.
21. SHIH, L. Y. - CHIU, F. W.: Production of colony-stimulating activity by circulating leukocytes from patients with chronic myeloid leukemia at various phases of the disease. *Acta Haematol.*, 85, 1991, s. 128-134.
22. SHIH, L. Y. et al.: In vitro culture studies of blood and marrow cells in chronic myeloid leukemia at different phases of the disease. *Blut*, 57, 1988, s. 125-130.
23. WANDL, V. et al.: Rapid decline of clonogenic hemopoietic progenitors in semisolid cultures of bone marrow sample derived from patients with chronic myeloid leukemia. *Int. J. Cell Cloning*, 7, 1989, s. 314-321.
24. WHANG-PENG, J. et al.: Cytogenetic studies in acute myelocytic leukemia with special emphasis on the occurrence of the Ph chromosome. *Blood*, 36, 1970, s. 448-457.
25. WILLIAMS, W. J. et al.: *Hematology*. 3rd ed. USA McGraw-Hill Book Company, 1983. 1728 s.

Klíčová slova: Chronická myeloidní leukemie; Progenitorové buňky; Diagnostika; Diferenciální diagnostika blastické transformace.

Do redakce došlo 29. 6. 1993