

Evropský informační manuál pro dospělé pacienty s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL)

Autoři: European LeukemiaNet, projekt 6, Akutní lymfoblastická leukémie (leden 2007)

J. M. Ribera, J. M. Sancho

Oddělení klinické hematologie, Institut Catalá d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Španělsko

Překlad: MUDr. et Mgr. Cyril Šálek, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

[04/2007]

Obsah:

1. Úvod.....	2
2. Co je akutní lymfoblastická leukémie?	2
3. Příčiny akutní lymfoblastické leukémie.....	3
4. Typy akutní lymfoblastické leukémie	4
5. Příznaky akutní lymfoblastické leukémie.....	7
5.1. Hlavní příznaky	7
5.2. Příznaky zapříčiněné hromaděním blastů v kostní dřeni	7
5.3. Příznaky zapříčiněné infiltrací dalších tkání a orgánů	8
5.4. Další příznaky	8
6. Diagnostika akutní lymfoblastické leukémie	9
7. Léčba akutní lymfoblastické leukémie	10
7.1. Základní principy léčby.....	10
7.2. Komplikace a nežádoucí účinky léčby.....	16
7.3. Výsledky léčby	18
7.4. Léčba dvou speciálních forem akutní lymfoblastické leukémie	18
7.5. Léčba relapsu.....	19
7.6. Kontroly po léčbě, dlouhodobé výsledky a kvalita života.....	20
8. Jak se vyrovnat s akutní lymfoblastickou leukémií?	21
9. Slovníček pojmů	22
10. Zdroje informací	25

1. Úvod

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je závažné onemocnění krvetvorby podmíněné nekontrolovaným dělením nezralých buněk označovaných jako lymfoblasty. Ačkoliv zjištění tohoto onemocnění vám jistě přináší velkou fyzickou a emocionální zátěž, je důležité si uvědomit, že v současnosti existuje řada léčebných postupů, které umožňují u stále většího procenta pacientů dostat onemocnění pod kontrolu nebo je dokonce vyléčit.

Tento informační leták nechce a ani nesmí být jediným informačním zdrojem o chorobě, kterou jste byl(a) postižen(a). Jeho účelem je poskytnout doplňující informace k snazšímu pochopení diagnostiky a léčby ALL a usnadnit vám komunikaci s týmem lékařů, kteří o vás budou pečovat. Prosíme, čtěte leták pozorně, mějte však na paměti, že nejpřesnější informace vám podá jedině váš ošetřující lékař. Neváhejte a ptejte se kohokoliv z lékařského a ošetrovatelského týmu na jakoukoliv otázku týkající se diagnózy, prognózy a léčby vaší choroby.

2. Co je akutní lymfoblastická leukémie?

Akutní leukémie představují soubor chorob charakterizovaných nekontrolovaným množением zhoubných nezralých krvetvorných buněk, označovaných jako blasty. Krvetvorný systém produkuje celou řadu rozličných krevních buněk, jež se vyvíjejí z jediného buněčného typu (pluripotentní kmenová buňka) vyskytujícího se v kostní dřeni. Krevní buňky se vyvíjejí postupně, zralejší z méně zralých. Teprve zralé buňky, které prošly celým vývojovým procesem, jsou schopné vykonávat svou funkci, jako je imunitní obrana organismu v případě bílých krvinek. U akutních leukémií dochází k poruše regulačních mechanismů tohoto procesu. Akutní leukémie se na rozdíl od chronických leukémií vyvíjejí během několika týdnů a

rychle se manifestují klinicky. Příznaky jsou někdy velmi závažné, proto diagnóza a rychlé zahájení léčby jsou extrémně důležité.

Existují dvě velké skupiny akutních leukémií: akutní lymfoblastická leukémie (ALL) a akutní myeloidní leukémie (AML). Uvnitř každé z těchto dvou skupin je řada subtypů, které se rozlišují podle charakteristik, jež příslušné maligní nezralé buňky nesou. V případě akutní lymfoblastické leukémie (ALL) je příslušnou nezralou buňkou, která se nekontrolovaně množí, nižší vývojové stádium lymfocytu, označované jako lymfoblast. Lymfocyty jsou bílé krvinky, které odpovídají za část imunitní odpovědi organismu a jsou převážně lokalizovány v kostní dřeni, krvi, lymfatických uzlinách a slezině.

Následkem nekontrolovaného množení lymfoblastů dochází:

1. k potlačení vývoje ostatních krevních buněk (krevních destiček, červených a bílých krvinek), jež vede ke vzniku krvácivých komplikací, anémii a zvýšené náchylnosti k infekcím všeho druhu;
2. k ukládání zhoubných buněk (blastů) v jiných orgánech, které má za následek zhoršení jejich funkce a zvětšení příslušného orgánu (zejména lymfatických uzlin, sleziny a jater); mohou však být postiženy i další orgány.

3. Příčiny akutní lymfoblastické leukémie

Nekontrolované množení abnormálních buněk (blastů) u ALL je, podobně jako u dalších zhoubných nádorových onemocnění, důsledkem změn v kontrolních a regulačních mechanismech buněčného růstu a zrání. Tyto mechanismy jsou regulovány geny (fragmenty buněčných chromosomů, které jsou tvořeny deoxyribonukleovou kyselinou (DNA), jež nese informaci o všech funkcích, které patříčný typ buněk vykonává). Změny v genech vedou k přeměně zdravých buněk v buňky nádorové, tento proces však dosud nebyl v úplnosti objasněn. Studium genů a chromosomů je v současnosti umožněno vysoce specializovanými

technikami, jako je konvenční cytogenetika, hybridizace in situ a metody molekulární biologie. Výsledky získané těmito technikami hrají významnou úlohu při stanovení diagnózy, určení konkrétního typu ALL i při volbě léčby.

Jakým způsobem ke genovým a chromosomovým odchylkám, a tím i vzniku ALL dochází, není přesně známo. Je pravděpodobné, že se uplatňují jak genetické faktory, tak vlivy prostředí (ionizační záření a toxické látky, jako např. benzol a pesticidy) a infekce (některé viry). Tabák a alkohol, které jsou známy jako rizikové faktory jiných zhoubných onemocnění, riziko ALL nezvyšují. U většiny pacientů však odhalit příčinu vzniku ALL nelze. Zdůrazňujeme, že navzdory genetickým změnám popsaným u pacientů s leukémií se nejedná o dědičné onemocnění. Současně nejde o infekční onemocnění, a tudíž neexistuje riziko přenosu choroby na další osoby.

4. Typy akutní lymfoblastické leukémie

Na základě hodnocení lymfoblastů v mikroskopu a přítomnosti či chybění genových a chromosomálních změn se rozlišuje více typů ALL. Proto je k určení konkrétního typu ALL zapotřebí několika vzájemně se doplňujících diagnostických metod:

- morfologie (pozorování buněk pod mikroskopem)
- cytochemie (barvení buněk specifickými barvivy)
- imunofenotypizace metodou průtokové cytometrie (průkaz bílkovin na membráně lymfoblastů pomocí protilátek)
- cytogenetika nebo hybridizace in situ (průkaz specifických změn v chromosomech lymfoblastů)
- metody molekulární biologie (průkaz změn v lymfoblastech na úrovni genů)

Určení konkrétního typu ALL má zásadní význam pro rozhodnutí o adekvátní léčbě, pro odhad odpovědi na léčbu a pro určení prognózy onemocnění. Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila na konci 90. let 20. století klasifikační

system, který operuje kromě standardního morfologického vyšetření (světelná mikroskopie) se znalostí výsledků průtokové cytometrie a cytogenetiky. Tato klasifikace je uvedena v tabulce 1.

Existuje další v praxi často užívaný klasifikační systém, který je založen na hodnocení imunofenotypu metodou průtokové cytometrie. Tato metoda je založena na reakci lymfoblastů s řadou specifických protilátek, čímž podává informaci o přítomnosti či chybění řady různých bílkovin na membráně i uvnitř buněk. Klasifikace založená na hodnocení imunofenotypu je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 1. Klasifikace akutních lymfoblastických leukémií (ALL) dle Světové zdravotnické organizace (WHO).

	podtypy
akutní lymfoblastické leukémie	B-prekursorová leukémie
	T-prekursorová leukémie
	leukémie z buněk Burkittova typu

Tabulka 2. Imunologická klasifikace ALL (EGIL kritéria).

typ a subtyp	frekvence (děti/dospělí)
B-buněčná ALL	
pro-B nebo pre-pre-B	5 % / 20 %
běžná	60 % / 40 %
pre-B	15 % / 10 %
zralá B	2-3 % / 5 %
T-buněčná ALL	
pro-T	15 % / 25 %
pre-T	
kortikální thymická (brzlíková)	
zralá thymická (brzlíková)	

ALL: akutní lymfoblastické leukémie

EGIL: Evropská skupina pro imunologickou klasifikaci leukémií

Se znalostí výsledků výše uvedených metod lze ALL dělit do dvou hlavních a dvou dalších menších skupin:

1. **ALL z B buněk (B-ALL):** tato skupina ALL je charakterizovaná přítomností typických znaků pro normální B lymfocyty na povrchu nádorových buněk; čítá 75 % všech nově diagnostikovaných ALL;
2. **ALL z T buněk (T-ALL):** druhá, menší skupina ALL, která je charakterizovaná přítomností znaků typických pro T lymfocyty na povrchu nádorových buněk; čítá 25 % všech nově diagnostikovaných ALL.

Existují dva speciální typy ALL, které se na základě buněčných charakteristik jednoznačně odlišují od ostatních typů. Léčba těchto forem ALL se značně liší od ostatních subtypů ALL (viz dále).

- **ALL s filadelfským chromosomem (Ph+ ALL):** typ ALL, kde u nádorových buněk došlo k výměně části genetického materiálu mezi 9. a 22. chromosomem (v místech, kde jsou kódovány geny označované jako BCR a ABL). Tato výměna genetického materiálu vede ke vzniku abnormální bílkoviny, která hraje klíčovou úlohu ve vzniku tohoto typu leukémie. Ph+ ALL je častější u starších dospělých, ačkoliv se může objevit v každém věku. Odpověď na konvenční chemoterapii není dobrá, avšak vývoj nových léků, které specificky brání sloučení genů BCR a ABL, v posledních letech zlepšil možnosti léčby i prognózu onemocnění. Ph+ ALL někdy představuje konečnou fázi chronické myeloidní leukémie, u níž je tato chromosomová odchylka také přítomna.
- **ALL Burkittova typu:** u tohoto typu ALL, též označovaného jako zralá B-ALL, dochází k výměně genetického materiálu mezi 8. a 14. chromosomem. Vyskytuje se v méně než 5 % všech ALL. Vyžaduje zcela odlišnou léčbu než

ostatní ALL, avšak na rozdíl od předchozího typu bývá odpověď na chemoterapii dobrá.

5. Příznaky akutní lymfoblastické leukémie

Symptomy a příznaky ALL se objevují v důsledku nekontrolovaného množení leukemických buněk (lymfoblastů) a jejich hromadění v kostní dřeni a orgánech. Diagnóza může být stanovena i náhodně, když u bezpříznakového pacienta byla analýza krve (krevní obraz) prováděna z jiných důvodů. Většina ALL je však doprovázena klinickými příznaky:

5.1. Hlavní příznaky

Jedná se o příznaky odrážející změnu celkového stavu pacienta, pacient se „necítí dobře“ a většinou udává tyto stesky:

- únava (astenie) je zapříčiněna anémií, která vzniká v důsledku snížené tvorby červených krvinek v kostní dřeni;
- **ztráta nebo snížení chuti k jídlu** (anorexie);
- **úbytek hmotnosti**;
- **teploty** se vyskytují u poloviny pacientů; jejich přítomnost lze odůvodnit leukémií samou stejně jako možným současně probíhajícím infekčním onemocněním (v důsledku snížené tvorby bílých krvinek v kostní dřeni);
- **kostní a/nebo kloubní bolest** je přítomna u třetiny pacientů, zejména dětí.

5.2. Příznaky zapříčiněné hromaděním blastů v kostní dřeni

- **krvácivé projevy** vznikají v důsledku snížené tvorby krevních destiček (částic zodpovědných za srážení krve) v kostní dřeni. Bývají většinou mírné, lokalizované na kůži a sliznicích (např. prokrvácené puchýřky v dutině ústní, na sliznici nosu, močového měchýře nebo konečníku a v dalších lokalitách);

- **infekce** jsou častým příznakem z důvodu sníženého počtu normálně funkčních bílých krvinek. Mohou postihnout jakýkoliv orgán nebo systém (např. plíce, močové cesty a další) a projeví se teplotou a dalšími příznaky;
- **anémie** je, jak řečeno výše, důsledkem snížené tvorby červených krvinek ve dřeni. Projeví se únavou, slabostí a bledým koloritem kůže.

5.3. Příznaky zapříčiněné infiltrací dalších tkání a orgánů

- **zvětšení lymfatických uzlin, sleziny a jater** je důsledkem hromadění blastů v těchto orgánech;
- **postížení nervového systému** není sice časté, lymfoblasty však někdy mohou proniknout do mozku, míchy nebo mozkových plen. Projeví se zpravidla jako:
 - porucha funkce hlavových nervů (mj. nervů zajišťujících správnou funkci okohybných a mimických svalů), může se projevit dvojitým viděním, poklesem očního víčka nebo koutku úst, popř. dalšími příznaky
 - změny citlivosti (snížená citlivost brady či jiných částí těla)
 - bolest hlavy, může být provázena zvracením
- **postížení jiných tkání** (kůže, sliznice, varlata, prsy) není v době stanovení diagnózy ALL časté, může však být pozorováno během relapsu leukémie.

5.4. Další příznaky

Některé typy ALL bývají doprovázeny dalšími zvláštními příznaky. Například ALL vycházející z nezralých vývojových stádií T lymfocytů (T-ALL) častěji postihuje muže než ženy a ve více než polovině případů je spojena s nálezem nádorové masy v mezihrudí (mediastinu, tj. části hrudníku mezi oběma plícemi). Naproti tomu u zralé B-ALL nebo ALL Burkittova typu může být popsána nádorová masa v dutině břišní a současně zvětšená játra a slezina.

6. Diagnostika akutní lymfoblastické leukémie

Prvním krokem ke stanovení diagnózy je pohovor s pacientem (odběr anamnézy) a fyzikální vyšetření, během nichž se pátrá po výše popsaných příznacích. Pro potvrzení definitivní diagnózy ALL je zapotřebí provést několik vyšetření. Ačkoliv tato vyšetření nepředstavují pro pacienta prakticky žádné riziko, přece mohou být pociťována jako nepříjemná. Spočívají v analýze krve (krevním obrazu), vyšetření kostní dřeně (tzv. myelogram) a lumbální punkci.

- **Analýza krve (krevní obraz)** zpravidla ukáže:
 - anémii, tj. snížení počtu červených krvinek a hemoglobinu (červeného krevního barviva);
 - trombocytopenii, tj. snížení počtu krevních destiček;
 - leukocytózu, tj. zvýšení počtu bílých krvinek, nebo vzácně leukopenii, tj. snížení počtu bílých krvinek.

- K cytologickému **vyšetření kostní dřeně** je třeba provést kostní punkci. Spočívá v průniku jehlou do dřeňové dutiny kosti, nejčastěji kosti prsní nebo zadního výběžku kosti sedací, a nasátí několika mililitrů dřeňové krve. Výkon se zpravidla provádí v místním znecitlivění (lokální anestezii). Dřeňová krev je posléze vyšetřena pod mikroskopem, kde lékař pátrá po přítomnosti lymfoblastů, které u většiny nemocných s ALL tvoří více než 20 % buněk ve dřeni. Vedle popisu lymfoblastů v mikroskopu (morfologické vyšetření) se současně používají další výše popsané techniky (cytochemie, průtoková cytometrie, cytogenetika a molekulární biologie). Na základě těchto vyšetření jsou lékaři schopni určit přesný typ ALL a zvolit nejvhodnější léčebný postup.

- **Lumbální punkce** je vpich do zad v úrovni posledních bederních obratlů, jenž může být proveden u sedícího nebo ležícího pacienta. Technika je

podobná jako při provádění epidurální anestezie. Jehla se zavádí prostorem mezi dvěma obratli za účelem odběru několika mililitrů mozkomíšního moku (tekutiny, která obtéká mozek a míchu). Mozkomíšní mok je vyšetřován u všech pacientů s ALL na přítomnost lymfoblastů. Pokud se přítomnost lymfoblastů v mozkomíšní tekutině potvrdí, je možné chemoterapii podávat přímo do mozkomíšní tekutiny s cílem nádorové buňky zničit (provádí se několika lumbálními punkcemi). Pokud má mozkomíšní mok normální složení, podává se chemoterapie do tohoto prostoru preventivně, i když ne vždy. Mezi nežádoucí účinky tohoto výkonu patří bolest hlavy, která může trvat i několik dní, ale většinou poleví po běžných analgetických.

7. Léčba akutní lymfoblastické leukémie

7.1. Základní principy léčby

Základem léčby ALL je podání **chemoterapie**, tj. léků schopných zničit nádorové buňky (lymfoblasty). Léčba, která bude pacientovi skutečně podána, však závisí na specifickém typu ALL a na dalších důležitých faktorech, jako je věk pacienta nebo přidružené choroby (např. srdeční nebo plicní nemoci). Vedle chemoterapie jsou důležitou součástí léčby transfuze červených krvinek a destiček, podávání antibiotik a dalších léků potřebných k zvládnutí komplikací a vedlejších účinků chemoterapie. V některých zemích (a také v České republice) se od pacientů standardně vyžaduje podpis informovaného souhlasu před podáním léčby a před závažnějšími invazivními procedurami, jako je zavedení dlouhodobého žilního vstupu (kanyly) nebo provedení biopsie.

Obecně platí, že léčba **vyžaduje zavedení centrální žilní kanyly** (hadička z ohebného materiálu, která se zavádí do jedné z velkých žil, zpravidla krční, podklíčkové, nebo stehenní), která slouží k podávání většiny léčebných přípravků i k odběrům krve pro různá vyšetření. Jejím zavedením je pacient ušetřen

neříjemností spojených s opakovaným napichováním periferních žil (např. na předloktí).

Léčba všech typů ALL se dělí do **několika fází**. První fáze je označovaná jako **indukce**, druhá, pro níž je typická vyšší intenzita protokolu, se nazývá **konsolidace**, třetí fázi představuje **udržovací léčba**. U některých typů ALL je vysoké riziko relapsu, a proto je u nich po dokončení konsolidační fáze nutné přistoupit k transplantaci křetvorných kmenových buněk (dříve transplantace kostní dřeně). Celková doba léčby zahrnující všechny fáze je zdlouhavá a může trvat až 2 roky. Některé (počáteční) fáze léčby jsou podávány v nemocnici za hospitalizace a jsou odděleny krátkými klidovými fázemi trvajících 1 až 3 týdny, kdy pacient může zůstat doma. Je velmi důležité, aby léčba probíhala podle protokolu a aby pauzy mezi jednotlivými fázemi nebyly prodlužovány. Udržovací léčbu je zpravidla možné zvládnout celou ambulantně. V tabulce 3 jsou uvedeny hlavní chemoterapeutické látky, které se používají v léčbě ALL. Tabulka 4 ukazuje látky, které jsou v léčbě ALL podávány v rámci klinických studií. Následuje krátký popis každé fáze léčby.

Tabulka 3. Chemoterapeutika užívaná k léčbě ALL.

chemoterapeutika	
Cyklofosfamid	L-asparaginasa
Cytarabin nebo ara-C 2-chlordeoxyadenosin	6-merkaptopurin
Daunorubicin	Methylprednisolon
Dexamethason	Methotrexat
Doxorubicin	Mitoxantron
Epirubicin	Prednison
Etoposid	Teniposid
Fludarabin	6-thioguanin
Idarubicin	Vincristin
	Vindesin

Ifosfamid	
-----------	--

Tabulka 4. Další látky užívané k léčbě ALL, které jsou dosud ve fázi studií.

ostatní léky
Alemtuzumab
Aminopterin
AMN107
BMS 354825 (dasatinib)
Clofarabin
Liposomální daunorubicin
Liposomální vincristin
Forodesin
Imatinib
Nilotinib
Dasatinib
Nelarabin
PEG-asparaginasa
Rituximab
Trimetrexat

- **Úvod do remise:** Spočívá v podání kombinace několika chemoterapeutik v průběhu čtyř až pěti týdnů. V tomto období dojde k aplázii, tj. vymizení normální krvinek (červených a bílých krvinek, krevních destiček), protože chemoterapie nepůsobí pouze na lymfoblasty, ale současně také na zdravé krvetvorné buňky ve dřeni. Cílem indukční léčby je snížit počet lymfoblastů ve dřeni pod 5 %, tento stav je v lékařské terminologii označován jako „kompletní remise“. Aby mohla být kompletní remise stanovena, je zapotřebí v období po ukončení indukční léčby, kdy v krevním obraze začíná stoupat

počet destiček a bílých i červených krvinek, znovu odebrat vzorek kostní dřeně ke stanovení počtu zbývajících lymfoblastů. Pokud počet lymfoblastů neklesl pod výše uvedenou hranici, podávání chemoterapie může být prodlouženo, dokud není dosaženo remise. Vyšetření kostní dřeně se většinou provádí také v polovině indukční léčby k určení individuální odpovědi na léčbu a rozhodnutí o případném navýšení dávek chemoterapie tak, aby léčba byla dostatečně efektivní.

- **Intensifikace/konsolidace:** Tato fáze léčby spočívá v podání několika krátkých cyklů chemoterapie ve vysokých dávkách. Cykly trvají přibližně týden a jsou odděleny dvou až třítýdenními pauzami. Kombinace chemoterapeutik bývá jiná než v indukční fázi s cílem utvrdit dosaženou remisi a vymýtit zbylé leukemické buňky.
- **Udržovací léčba:** Je podávána dlouhodobě, zpravidla 18 až 24 měsíců. Skládá se z kombinace tablet podávaných denně (zpravidla mekraptopurin) a jedenkrát týdně (methotrexat). U některých druhů ALL jsou do udržovací fáze včleněny krátké cykly posilující chemoterapie.
- **Profylaxe centrálního nervového systému:** Vzhledem k možnosti průniku lymfoblastů do nervového systému je nezbytné podávat malé dávky chemoterapie přímo do mozkomíšního moku metodou lumbální punkce. Punkce jsou v průběhu léčby prováděny opakovaně. Během procedury se před aplikací chemoterapie odebírá několik mililitrů mozkomíšní tekutiny k vyšetření, zda neobsahuje lymfoblasty. Některá zdravotnická zařízení v rámci prevence leukemického postižení centrálního nervového systému doplňují ozáření mozku a páteře.
- **Transplantace kvetvorných kmenových buněk (HSCT, hematopoietic stem cell transplantation):** K této léčebné metodě se přistupuje jen u těch typů ALL, které mají vysoké riziko relapsu, a provádí se zpravidla po ukončení konsolidační fáze. Vlastní transplantace trvá přibližně 4–6 týdnů,

hospitalizace je nutná. Největší úspěšnosti se dosahuje u těch pacientů, u nichž došlo k vymizení většiny zhoubných buněk (dosáhli kompletní remise) po podání chemoterapie předtím, než se přistoupí k transplantaci. HSCT spočívá v podání chemoterapie, zpravidla kombinované s ozářením (radioterapií), a následném převodu krvetvorných kmenových buněk. Chemoterapie a radioterapie mají za cíl kompletní odstranění nádorových buněk (lymfoblastů) z organismu. Během transplantace však nezanikají pouze buňky nádorové, ale také normální krvetvorná tkáň v kostní dřeni. Krvetvorné kmenové buňky tudíž mají za úkol zmírnit toxické účinky chemoterapie a radioterapie na kostní dřeň a umožnit její regeneraci. HSCT může být autologní (pacient krvetvorné kmenové buňky daruje sám sobě) nebo alogenní (krvetvorné kmenové buňky pocházejí od dárce: shodného sourozence, shodného anonymního nepříbuzného dobrovolníka z registru dárců nebo banky pupečnickové krve). Alogenní transplantace mívá větší procento komplikací než autologní, přináší však větší šanci na vyléčení leukémie. O typu transplantace u konkrétního pacienta (autologní nebo alogenní) rozhoduje tým lékařů na základě zhodnocení mnoha parametrů, mezi něž patří typ leukémie, věk a přidružené choroby pacienta a dostupnost shodného dárce. Pokud pacient onemocní typem ALL s vysokým rizikem relapsu, vyšetřují se jako potenciální dárce nejprve jeho sourozenci (děje se metodou analýzy tzv. HLA molekul; k vyšetření je třeba jednoho obyčejného odběru sourozencovy krve). Pokud nikdo ze sourozenců není vhodným dárce, přistupuje se k vyhledávání ve světových registrech dárců kostní dřene, popř. v bankách pupečnickové krve. Krvetvorné kmenové buňky lze získat třemi základními způsoby: kmenové buňky z periferní krve, z kostní dřene nebo z pupečnickové krve. Výběr metody se odvíjí od zkušeností transplantačního centra a preferencí dárce. Dnes se nejčastěji užívají kmenové buňky z periferní krve, které se získávají

nejsnadněji (není zapotřebí hospitalizace) a oproti buňkám z kostní dřeně a pupečnickové krve mají i další výhody. Během sběru periferních kmenových buněk je pacient (nebo dárce, jde-li o alogenní transplantaci) připojen k automatickému separátoru buněk – tj. přístroji, který v procesu zvaném aferéza oddělí kmenové buňky od ostatních krevních elementů. Požadovaný počet kmenových buněk je získán většinou během několika hodin, separovaný štěp je zmražen až do doby převodu (transplantace) a dárce/pacient může vzápětí po separaci odejít domů.

Klinické studie: Lékařský tým vám za určitých, přesně stanovených podmínek může nabídnout účast v klinické studii, jejímž cílem je zlepšení výsledků léčby za použití nových léků či metod, které se dosud nestaly standardem léčby.

K účasti v klinické studii je zapotřebí váš písemný souhlas.

Jak bylo uvedeno výše, existuje řada dalších doplňkových a podpůrných léčebných postupů, které jsou potřebné k zvládnutí vedlejších účinků a komplikací chemoterapie a které vedle chemoterapie tvoří zásadně důležitou součást léčby. Patří mezi ně:

- **transfuze koncentrátů červených krvinek** pro léčbu anémie;
- **transfuze krevních destiček** za účelem léčby nebo prevence krvácení (nejčastěji za stavů, kdy počet destiček v krevním obraze je následkem chemoterapie velmi nízký);
- **antibiotika a antimykotika:** léky užívané k léčbě infekčních komplikací způsobených bakteriemi a houbami;
- **kolonie stimulující faktor (G-CSF):** látka podporující tvorbu bílých krvinek podávaná podkožní injekcí po ukončení chemoterapie s cílem snížit riziko vzniku infekce;

- **hydratace:** pacientům jsou nitrožilně podávány velké objemy tekutin jako ochrana ledvin a dalších orgánů před poškozením chemoterapií a toxickými zplodinami, které se po chemoterapii uvolňují z rozpadlých nádorových buněk;
- **výplachy úst:** během podávání chemoterapie a zejména v době aplázie se nedoporučuje čištění zubů pro vyšší riziko krvácení z dásní a průniku choroboplodných zárodků z ústní dutiny do krve s možností vzniku infekce. Doporučují se proto výplachy úst různými druhy antiseptických roztoků.

7.2. Komplikace a nežádoucí účinky léčby

Většina komplikací vzniká v důsledku podání chemoterapie, která nejenže ničí nádorové buňky (lymfoblasty), ale také negativně ovlivňuje produkci zbývajících krevních buněk a funkci ostatních tkání a orgánů. Většinu komplikací lze úspěšně léčit a uvést do původního stavu. Následuje výčet nejčastějších z nich:

- **žaludeční nevolnost a zvracení:** jsou přímo vyvolány chemoterapií, z větší části jsou však ovlivnitelné moderními léky;
- **anémie:** je způsobena nedostatkem červených krvinek, způsobuje slabost a únavu; každý pacient toleruje anémii různě, avšak transfuze koncentrátů červených krvinek jsou příležitostně potřebné u všech;
- **krvácivé komplikace:** snížený počet krevních destiček vede ke zvýšenému riziku vzniku krvácení; opakované analýzy krevního obrazu během léčby monitorují aktuální počet destiček, při nízkých počtech se podávají transfuze koncentrátů krevních destiček;
- **infekce:** snížený počet bílých krvinek zvyšuje riziko vzniku infekcí různých typů a lokalizací. Infekce se manifestují teplotou a dalšími příznaky. Při teplotě je pacientovi odebrána krev, moč a další typy

kultivačních vyšetření, provede se rentgenové vyšetření hrudníku a nasadí antibiotická léčba;

- **mukositida:** jedná se o výsev malých vřidků (aft) v dutině ústní nebo na sliznici střev; jsou bolestivé zejména při polykání potravy a při průjmech. Ke vzniku vřidků přispívá snížený počet bílých krvinek a podávaná chemoterapie;
- **vypadávání vlasů:** je způsobeno podanou chemoterapií; jedná se o dočasnou komplikaci, vlasy dorůstají v průběhu několika měsíců po skončení léčby;
- **trvalá neplodnost:** chemoterapie sama o sobě normálně neplodnost nezpůsobuje, u transplantovaných pacientů je však neplodnost pravidlem. Pacientům je proto doporučen odběr a zmrazení spermatu, ženám je možno odebrat a zamrazit vajíčka po hormonální stimulaci nebo embrya;
- **změněná funkce dalších orgánů:** u některých pacientů chemoterapie ovlivňuje funkci dalších orgánů a orgánových systémů, jako např. srdce, jater, periferních nervů. Tyto komplikace mohou představovat překážku v pokračování chemoterapie, mohou si vyžádat snížení dávky nebo vynechání toxicky působícího chemoterapeutika;
- **emoční labilita:** je způsobena diagnózou a léčbou tohoto závažného onemocnění, jejich působením na pacienta, jeho příbuzné a blízké. Většina nemocnic pacientům nabízí služby specializovaných psychologů a psychiatrů, kteří poskytnou radu a pomohou pacientům i příbuzným s chorobou se vyrovnat;
- **únava:** někteří pacienti si po léčbě stěžují na extrémní únavu, nevykonnost, nedostatek energie. Tento příznak se vyskytuje v akutní i chronické formě. Příčiny nejsou přesně známy, uplatňují se chemické, fyzické faktory i individuální faktory osobnosti.

V průběhu léčby pacient zůstává v pracovní neschopnosti. Po ukončení léčby může být pracovně uschopněn, pokud to dovolí jeho celkový stav.

7.3. Výsledky léčby

V některých případech dochází po ukončení léčby leukémie k relapsu onemocnění, avšak s narůstající dobou od ukončení léčby pravděpodobnost relapsu klesá. Tato skutečnost je důvodem pro dlouhodobé sledování pacientů v řádu několika let. V případě objevení se relapsu leukémie, lékařský tým rozhodne o dalších terapeutických možnostech.

Stále větší procento pacientů zůstává navzdory všem komplikacím dlouhodobě bez průkazu nemoci a vyžadují pouze periodické kontroly v průběhu celého života. U dětských pacientů s ALL dosahuje procento vyléčení 70 %, u dospělých 35–40 %. Uvedené výsledky však závisí na typu ALL a konkrétních prognostických faktorech jako je věk, přítomnost určitých chromosomálních změn, rychlost odpovědi na léčbu a přetrvávání zbytkové nemoci (též reziduální choroby).

7.4. Léčba dvou speciálních forem akutní lymfoblastické leukémie

Akutní lymfoblastická leukémie s průkazem filadelfského chromosomu a akutní lymfoblastická leukémie Burkittova typu

- U **ALL s filadelfským chromosomem (Ph+ ALL)** došlo v posledních letech k zásadnímu zlepšení prognózy, jelikož byly objeveny léky specificky blokující určitou enzymovou reakci odpovědnou za vznik tohoto typu leukémie. Tyto léky (např. imatinib mesylát) se podávají v kombinaci s běžnou chemoterapií. Jelikož jde o nové léky, které byly dosud podávány jen v rámci klinických studií, nejsou dlouhodobé výsledky léčby dosud k dispozici (průběžné výsledky jsou však jednoznačně lepší než u léčby samotnou chemoterapií). Proto mnohé z nich dosud nebyly schváleny zdravotnickými kontrolními

institucemi a pacienti s jejich podáváním musí vyjádřit písemný souhlas. U tohoto typu ALL je z důvodu vysokého rizika relapsu vždy indikována alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, a to v době dosažení remise.

- Také **ALL Burkittova typu** vyžaduje jiný léčebný přístup než ostatní formy ALL. Léčba zahrnuje cykly vysokodávkované chemoterapie (vedle dalších látek to jsou zejména methotrexat a cytarabin) a dosahuje dlouhodobé remise ve více než 50 % případů u dospělých pacientů. Výsledky mohou být ještě lepší při přidání monoklonálních protilátek (např. rituximabu) ke každému cyklu chemoterapie. Proto u tohoto typu není po dosažení remise obecně indikována transplantace krvetvorných kmenových buněk. Transplantace je nabízena pacientům s relapsem leukémie a těm, kteří nedostatečně odpověděli na počáteční léčbu.

7.5. Léčba relapsu

Relaps leukémie se objeví, když podaná léčba nedokázala z organismu odstranit všechny leukemické buňky. Projevuje se buď stejnými příznaky jako v době prvotní diagnózy ALL nebo odlišně (např. v případě relapsu omezeného pouze na nervový systém). Provedená punkce kostní dřeně a další vyšetření určí, zda se jedná o relaps izolovaný na kostní dřeň nebo zda relaps postihuje i jiné lokality.

Nehledě na lokalizaci relapsu je léčebnou metodou volby znovu chemoterapie. Při rozhodování o konkrétní léčbě se hodnotí doba od ukončení předchozí léčby do relapsu (prognóza je obecně lepší u pozdního relapsu, tj. léta po ukončení léčby, než u časného relapsu, k němuž došlo týdny až měsíce po ukončení léčby), místo relapsu, předchozí podaná léčba a celkový stav pacienta. Objevení se relapsu znamená vysoké riziko opakovaných relapsů v budoucnosti. Proto se volí daleko silnější chemoterapeutické protokoly, pokud je pacient toleruje, a alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk, má-li pacient shodného dárce. Vždy

se také zvažuje možnost léčby novými látkami, které jsou k dispozici v rámci klinických studií.

7.6. Kontroly po léčbě, dlouhodobé výsledky a kvalita života

Lékařské kontroly po ukončení léčby ALL se běžně provádějí ambulantně. Četnost a typ kontrolních vyšetření se liší podle pacienta, přítomných komplikací a vedlejších účinků léčby, stejně jako podle typu léčby, kterou pacient podstoupil (transplantace, samotná chemoterapie atd.). V rámci kontrol se standardně provádí fyzikální vyšetření pacienta, krevní testy a v případě potřeby je změněna léčba. Příležitostně je třeba provést i další vyšetření, jako je sternální punkce s vyšetřením kostní dřeně. Kvalita života pacientů závisí na podávané léčbě a vzniklých komplikacích.

Trvalá ztráta chuti k jídlu se může objevit z důvodu poškození funkce slinných žláz, porušení vnímání chuti a čichu nebo vlivem některých léků, zejména cyklosporinu A (užívaný k prevenci a léčbě nemoci z reakce štěpu proti hospiteli – časté komplikaci alogenních transplantací, kdy transplantované kmenové buňky dárce reagují proti buňkám příjemce a způsobují poškození různých orgánů a tkání).

Šedý zákal je relativně častou komplikací, objevuje se obvykle po 5 letech od transplantace nebo později, zejména u pacientů po celotělovém ozáření v období conditioningu (přípravné fázi transplantace před převodem štěpu) a u nemocných, jimž byly dlouhodobě podávány kortikoidy.

Hormonální poruchy, především snížená funkce štítné žlázy (může vyžadovat podávání hormonů štítné žlázy v tabletách) a dřívější nástup menopauzy (je možné jej řešit podáváním hormonální substituce, které sice nevrátí plodnost, ale brání vzniku návalů, suchosti kůže a sliznic a snížení sexuálního libida, které jsou typické pro postmenopauzální období).

Neplodnost je po transplantaci prakticky nevyhnutelná. Proto se pacientům nabízí odběr a zmražení spermií, vajíček nebo embryí.

Ve výjimečných případech vznikají **sekundární nádorová onemocnění**. Pokud se objeví, bývá tak s odstupem několika let po transplantaci.

Riziko **relapsu leukémie** klesá s časem uplynulým od transplantace. V případě diagnostikovaného relapsu indikují lékaři nejvhodnější léčebnou metodu.

U pacientů, kteří dostávali pouze chemoterapii, je výskyt dlouhodobých komplikací méně častý a k zotavení dochází relativně rychle (důvodem je nižší intenzita podané léčby) a pacienti se mohou v krátkém čase vrátit k aktivnímu životu. Vedle již zmíněných emočních problémů, únavy, poruch spánku, koncentrace a paměti, je třeba zmínit ještě častější výskyt šedého zákalu (z důvodu dlouhodobého podávání kortikoidů) a vždy přítomné riziko relapsu leukémie (které je tím menší, čím delší čas uplynul od ukončení léčby). Naproti tomu neplodnost či hormonální poruchy bývají u těchto pacientů jen přechodné. Někteří pacienti mohou být postiženi osteonekrózou (porucha kostní tkáně v oblasti kloubů) kyčle, ramene nebo jiných kloubů.

8. Jak se vyrovnat s akutní lymfoblastickou leukémií?

Stanovení diagnózy ALL představuje pro většinu pacientů šok. Dostavuje se těžký emoční stres a pravděpodobnost, že se budete cítit bezmocní a zoufalí, je vysoká. Pacienti si často kladou otázku „Proč se to muselo stát právě mně?“ Následující rady vám mohou pomoci vyrovnat se s diagnózou:

- **snažte se o chorobě informovat** (jako činíte právě teď);
- **hovořte s někým**: Pomůže vám, pokud své obavy budete s někým sdílet; je dobré si za tímto účelem vybrat několik osob z okruhu rodiny, příbuzných a/nebo přátel. Pokud se rozhodnete o svých obavách s nikým nemluvit, můžete hledat emoční podporu ve skupinové psychoterapii (svépomocných skupinách);

- **probírejte své myšlenky a obavy** s lékařským a sesterským personálem, který o vás pečuje. Neváhejte se zeptat na cokoliv;
- **naslouchejte a řiďte se pokyny svého lékaře;**
- **dbajte o sebe**, zejména na dostatečný příjem potravy a energie, odpočívejte a vyvarujte se styku s lidmi, kteří jsou nachlazení nebo mají chřipku;
- po skončení léčby: buďte vnímaví ke změnám vašeho zdravotního stavu a **okamžitě vyhledejte** svého lékaře, pokud se objeví nějaký z popsanych příznaků. Měli byste navštívit svého lékaře vždy, když dostanete teplotu. Je třeba zjistit příčinu teplot, byť by se jednalo o běžnou infekci.

9. Slovníček pojmů

- **aferéza**: proces sběru krvetvorných kmenových buněk z periferní krve v přístroji zvaném separátor; jde o nejběžnější metodu zisku kmenových buněk před transplantací kostní dřeně
- **alopecie**: přechodná ztráta vlasů, jde o vedlejší účinek chemoterapie
- **anorexie**: ztráta chuti k jídlu
- **centrální žilní katétr**: ohebná hadička se dvěma nebo třemi vstupy zaváděná do tlusté žíly (obvykle krční, podklíčkové nebo stehenní žíly) potřebná k podávání chemoterapie, transfuzí, antibiotik a dalších léků
- **cyklosporin A**: lék podávaný pacientům po alogenní transplantaci s cílem zamezit vzniku reakce štěpu proti hostiteli
- **echokardiografie**: neinvazivní metoda využívající ultrazvuku k zobrazení srdečních síní a komor, srdečních stěn a chlopní a k vyšetření funkční zdatnosti srdce; provádí se standardně před podáním chemoterapie
- **ekchymózy**: malé povrchové krvácení do kůže
- **HLA**: molekuly nacházející se na povrchu buněk, které vyjadřují míru shody mezi osobami (dárce a příjemcem při transplantaci); vyšetření HLA molekul

se provádí vždy při výběru dárce před transplantací krvetvorných kmenových buněk

- **imunofenotypizace:** metoda studia buněk založená na reakci protilátek proti konkrétním bílkovinám přítomným na povrchu či v cytoplasmě buňky
- **informovaný souhlas:** písemný souhlas pacienta s určitou procedurou
- **intrathékální chemoterapie:** chemoterapie podávaná přímo do centrálního nervového systému metodou lumbální punkce
- **karyotyp:** analýza chromosomů leukemických buněk
- **klinická studie:** studie zaměřená na ověření vyšší efektivity nových léků ve srovnání s běžnou léčbou; k zařazení do studie a tím i možnosti být léčen nejnovějšími léčebnými prostředky je nutné podepsat informovaný souhlas
- **kostní dřev:** tkáň vyplňující dřevnou dutinu kosti, která je místem vzniku celé řady buněk, zejména krevních elementů (bílých a červených krvinek, krevních destiček)
- **krvetvorné kmenové buňky:** běžně označovány jako „kmenové buňky“; vznikají z nich všechny buňky krevního a imunitního systému
- **lumbální punkce:** metoda zisku mozkomíšního moku k dalšímu vyšetření a eventuálně též aplikaci chemoterapie do centrálního nervového systému; vpich se vede mezi dvěma obratli na úrovni posledních bederních obratlů, provádí se u sedícího nebo ležícího pacienta
- **lymfoblast:** zhoubná leukemická buňka; nezralé stádium ve vývoji bílých krvinek, u ALL se nekontrolovaně množí
- **mukositida:** klinický stav charakterizovaný výsevem malých puchýřků (aft) v dutině ústní a střevě vlivem sníženého počtu bílých krvinek a chemoterapie; projevuje se bolestí při jídle a průjmy
- **parenterální výživa:** nitrožilní výživa, která je podávána pacientům, jež nejsou schopni udržet dostatečný příjem energie normální stravou

- **petechie**: drobné tečkovité krvácení do kůže; obecně značí snížený počet krevních destiček, zpravidla je zapotřebí podání jejich koncentrátů
- **prednison**: typ kortikoidu (hormonu kůry nadledvin), který je podáván pacientům v léčbě akutní lymfoblastické leukémie (zejména ve fázi indukce)
- průtoková cytometrie: laboratorní metoda používaná ke stanovení imunofenotypu (viz výše) leukemických buněk
- reziduální choroba (zbytková nemoc): suma maligních buněk, které zůstávají v těle pacienta po podání léčby; k jejímu určení se používá řady speciálních laboratorních technik
- sternální punkce: metoda zisku několika mililitrů dřeňové krve (krve z dřeňové dutiny kosti), odběr se provádí z kosti prsní (alternativní přístup je ze zadního výběžku lopaty kosti kyčelní), provádí se v lokálním znecitlivění
- transplantace krvetvorných kmenových buněk (zjednodušeně „transplantace kostní dřeně“): spočívá v podání chemoterapie, často kombinované s celotělovým ozářením, následované podáním krvetvorných kmenových buněk (buněk odpovědných za produkci krvinek, obecně známé jako „kmenové buňky“). Chemoterapie a radiační léčba (ozařování) mají za úkol zcela odstranit zhoubné buňky z organismu, popř. snížit jejich počet, současně však ničí i zdravé krvetvorné buňky. Proto je nezbytné po této fázi podat krvetvorné kmenové buňky, které mají za úkol snížit toxicitu podané chemoterapie a záření na kostní dřeň a zaručit její obnovu. Transplantace krvetvorných kmenových buněk tedy není chirurgický výkon, připomíná spíše speciální krevní transfuzi
- trepanobiopsie: metoda zisku válečku kosti s kostní dřeví, provádí se ze zadního výběžku lopaty kosti kyčelní

10. Zdroje informací

Níže uvádíme internetové adresy, na kterých lze získat další informace:

Evropský LeukemiaNet (European LeukemiaNet)

<http://www.leukemia-net.org>

Informační internetové stránky Národního onkologického institutu v USA (National Cancer Institute)

<http://www.nic.nig.gov/cancertopics/types/leukemia>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping> (Coping with cancer)

Evropská společnost hematologie a krevní transfuze

<http://www.ebmt.org>

Španělská společnost hematologie a hemoterapie

<http://www.aehh.org>

Leukemická a lymfomová společnost (Leukemia & Lymphoma Society)

<http://www.leukemia-lymphoma.org>

Massachusetts General Hospital Cancer Center

<http://www.massgeneral.org/cancer>

Německá společnost pro pomoc pacientům s leukémií a lymfomy (Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V.)

<http://www.leukaemie-hilfe.de>

Polská leukemická skupina (Polish Adult Leukemia Group)

<http://www.polg.pl>

Čeští leukemická pracovní skupina (CELL)

<http://www.leukemia-cell.org>