

Univerzita Hradec Králové
Přírodovědecká fakulta
Katedra biologie

Leukémie v České republice

Diplomová práce

Autor: Bc. Veronika Kapustová

Studijní program: N1501 Biologie

Studijní obor: Učitelství biologie pro střední školy

Učitelství pro střední školy – český jazyk a literatura

Učitelství pro střední školy – společný základ

Vedoucí práce: RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.

Oponent práce: Mgr. Klára Kubelková, Ph.D.

Odborný konzultant: RNDr. PhDr. Ivo Králíček, Ph.D.

Zadání diplomové práce

Autor: Veronika Kapustová

Studium: S18BI016NP

Studijní program: N1501 Biologie

Studijní obor: Učitelství biologie pro střední školy, Učitelství pro střední školy - český jazyk a literatura

Název diplomové práce: Leukémie v České republice

Název diplomové práce AJ: Leukemias in the Czech republic

Cíl, metody, literatura, předpoklady:

Diplomová práce pojednává o nádorovém onemocnění krve – krevních buněk, leukémii. První část práce je zaměřena na teoretické poznatky o této nemoci – historii, výskyt v České republice, průběh samotné léčby u jednotlivých druhů leukémie, výživu při léčbě leukémie a psychiku nemocného člověka. V praktické části je zmapována problematika v oblasti vědomí veřejnosti o leukémii a způsobech její léčby.

MAYER, Jiří, STARÝ Jan a kolektiv. *Leukémie*. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-7169-991-8.

DOUBEK, Michael. Leukemie. [online]. Brno: Linkos, 2017. [cit. 2019-20-10]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/leukemie-c91-c95/leukemie-1/>

ŠÁLEK, Cyril. Diagnostika a léčba akutních leukemií. *Interní medicína pro praxi*. 2012, 14. ISSN 1212-7299

Garantující pracoviště: Katedra biologie,
Přírodovědecká fakulta

Vedoucí práce: RNDr. Alena Myslivcová Fučíková, Ph.D.

Oponent: Mgr. Klára Kubelková, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího práce a uvedla jsem všechny použité prameny a literaturu. Dále prohlašuji, že diplomová práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, dne 19. 8. 2020

Jméno a příjmení

Prohlášení

Prohlašuji, že diplomová práce je uložena v souladu s rektorským výnosem č. 13/2017 (Řád pro nakládání se školními a některými jinými autorskými díly na UHK).

V Hradci Králové, dne 19.8. 2020

Jméno a příjmení

Poděkování

Ráda bych poděkovala RNDr. Aleně Myslivcové Fučikové, Ph.D. za její profesionální přístup a cenné připomínky při vypracování diplomové práce. Dále děkuji všem zúčastněným respondentům za jejich ochotu a spolupráci.

Anotace

KAPUSTOVÁ, Veronika. *Leukémie v České republice*. Hradec Králové: Přírodovědecká fakulta Univerzity Hradec Králové, 2020. 131 s. Diplomová práce.

Diplomová práce se zabývá tématem leukémií v České republice. Cílem teoretické části práce je nejprve postihnout historii, příčiny a typy leukémií. V diplomové práci jsou rozebírány čtyři typy leukémií, které se vyskytují v České republice, a sice akutní myeloidní (myeloblastická) leukémie, chronická myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, chronická lymfocytární leukémie. V další kapitole teoretické části se práce zabývá léčbou jednotlivých typů leukémií a dárcovstvím kostní dřeně, která je důležitá pro léčbu některých typů leukémie. Jsou zde zmíněny i jiné možnosti léčby. Cílem této kapitoly je podporovat a informovat o možnosti dárcovství. Dále jsou zde popsány organizace, které pomáhají pacientům, kterým byla diagnostikována leukémie.

V praktické části se autorka pomocí dotazníkového šetření zabývala povědomím laické veřejnosti o leukémiích. Z výsledků šetření vyvodila závěry, z kterých vyplynulo, že veřejnost má velice povrchní znalosti. S ohledem na věkovou strukturu respondentů analyzovala autorka diplomové práce zdroj neznalostí, který spočíval v nedostatečném zpracování tématu ve středoškolských učebnicích biologie. Autorka proto vytvořila několik návrhů aktivit pro středoškolské učitele biologie.

Klíčová slova

Leukémie, krev, nádorové onemocnění, kostní dřeň, léčba, typy leukémie, bílé krvinky, dárcovství, dotazník, příprava pro hodiny biologie, střední škola

Annotation

KAPUSTOVA, Veronika. Leukemia in the Czech Republic. Hradec Králové: Faculty of Natural Science, University of Hradec Králové, 2020. 131 p. Diploma thesis.

The diploma thesis deals with the topic of leukemias in the Czech Republic. The aim of the theoretical part of the work is first to cover the history, causes and types of leukemias. The diploma thesis discusses four types of leukemias that occur in the Czech Republic, namely acute myeloid (myeloblastic) leukemia, chronic myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia. In the next chapter of the theoretical part, the work deals with the treatment of individual types of leukemias and bone marrow donation, which is important for the treatment of some types of leukemias. Other treatment options are also mentioned here. The aim of this chapter is to support and inform about the possibility of donation. Organizations that help patients diagnosed with leukemia are also described.

In the practical part, the author used a questionnaire survey to address the awareness of the general public about leukemias. She drew conclusions from the results of the survey, which showed that the public has a very superficial knowledge. With regard to the age structure of the respondents, the author of the diploma thesis analyzed the source of ignorance, which consisted in insufficient processing of the topic in high school biology textbooks. The author therefore created several proposals for activities for high school biology teachers.

Keywords

Leukemia, blood, cancer, bone marrow, treatment, types of leukemia, white blood cells, donation, questionnaire, preparation for biology classes, high school

Obsah

Úvod.....	9
Teoretická část.....	11
1 Anatomie krve	11
2 Definice leukémie.....	19
3 Historie objevování leukémie	21
4 Typy leukémií	25
4.1 Akutní leukémie.....	27
4.1.1 Akutní myeloidní leukémie	28
4.1.2 Akutní lymfoblastická (lymfoblastová) leukémie	36
4.2 Chronické leukémie.....	44
4.2.1 Chronická myeloidní leukémie	44
4.2.2 Chronická lymfocytární leukémie	60
4.2.2.1 Prolymfocytární leukemie	68
4.2.2.2 Vlasatobuněčná leukémie (leukémie s vlasatými buňkami).....	69
4.3 Smíšené myelodysplasticko – myeloproliferativní syndromy.....	71
5 Organizace	73
6 Psychologická a sociální problematika.....	74
Praktická část	76
7 Analýza učebnic.....	94
8 Návrhy aktivit pro středoškolské studenty	96
Diskuze	110
Závěr.....	112
Seznam použité literatury.....	113
Přílohy	128
Dotazník	128

Úvod

Diplomová práce se věnuje leukémii. Tedy nádorovému onemocnění krve, které je v České republice poměrně často diagnostikováno dospělým, ale i dětským pacientům. Vlastní téma bylo zvoleno s ohledem na zkušenost s onemocněním v rodině, kdy s největší pravděpodobností na některý z typů leukémie zemřela maminka babičky. V době jejího úmrtí se však tato diagnóza nepoužívala, v jejím úmrtním listu je jako příčina smrti uveden úbytek krvinek. Tehdejší léčebné metody takovýchto typů onemocnění byly ještě v plenkách, přesnější diagnostika se pomalu rozvíjela, mnohdy nezbývalo nic jiného než pouze tlumit některé projevy onemocnění a čekat, jestli se pacientovi uleví, nebo nemoci podlehe. V tomto konkrétním případě v nemocnici pouze sráželi teplotu, zjistili problém v krvi a diagnostikovali úbytek krvinek. Babička popsala průběh nemoci své maminky jako velice rychlý. Od prvního projevu horečnatého onemocnění za tři týdny zemřela. Bylo jí 64 let.

Od této doby ale uplynulo hodně času. Tato diplomová práce shrnuje dostupné znalosti o tomto onemocnění, a proto nejprve zmapovala historii tohoto onemocnění, potom se věnovala krvi, neboť zde vzniká onemocnění a z krve se také diagnostikuje.

Ačkoliv diagnostika a léčba tohoto onemocnění jako celku je neporovnatelně dále než před stoletím, překvapivě spousta lidí právě nemá představu, jakým způsobem jej lze zvládat. Lidé se obvykle spokojí s tím, že se jim vybaví při slově leukémie onemocnění krve, kdy má pacient méně krvinek. Málokdo ale ví, že existuje více typů leukemií a že transplantace kostní dřeně není jediná možná léčba. Tomu se diplomová práce věnuje také, neboť popisuje jednotlivé druhy a možnosti léčby jednotlivých druhů leukemií. Otevírá také téma dárcovství i organizací, které podporují pacienty a dárce.

Součástí diplomové práce je dotazník, který byl použit pro orientační zmapování znalostí o leukémii. Výsledky šetření, které jsou shrnuty v závěru diplomové práce, mě přiměly k tomu, aby připravila návrhy aktivit pro učitele biologie na středních školách. Aktivity byly navrženy pro střední školu, neboť dotazníkového šetření se zúčastnili lidé s maturitou a ze 70 % dokončili střední školu před méně než 10 lety, nicméně analýza učebnic a výsledky šetření potvrdily, že informovanost a materiální zajištění informovanosti studentů nejsou dostatečné.

Cílem práce je tedy seznámit čtenáře s popisovaným onemocněním, informovat o možnostech a důležitosti dárcovství krve. Praktická část si klade za cíl zlepšit informovat

středoškolských studentů o leukémii prostřednictvím navržených aktivit. Po přečtení práce by dotyčný člověk měl mít jasnou představu, co je to leukémie, jaké druhy mohou být diagnostikovány a co to pro pacienta znamená, co ho čeká během léčby a jaké jsou jeho vyhlídky do budoucna. Na leukémii se bohužel stále umírá, ale medicína velice pokročila a díky včasnému a přesnému určení typu leukémie a vhodné léčbě se daří velké procento pacientů vracet do běžného života. Jako u všech onemocnění i u leukémie platí, že nejdůležitější je včasná návštěva lékaře, tedy pravidelné prohlídky u praktického lékaře a diskuze s ním o možných příznacích nemoci. Praktický lékař posléze doporučí další vyšetření na specializovaném pracovišti a rozeběhne se proces chronologicky popsany v diplomové práci.

Teoretická část

1 Anatomie krve

Krev je vysoce specializovaná tělní tekutina, která koluje uzavřeným cévním systémem. Je významným spojovacím a transportním systémem. Obstarává stálou výměnu látek mezi buňkami (Pecka, 2002). Hodnota pH je 7,40, krev je slabě zásaditá (Slípka, 2014).

Krev přivádí tkáním živiny, kyslík a naopak odvádí CO₂ a přispívá k udržení stálého pH vnitřního prostředí. Odstraňuje odpadní produkty metabolismu. Transportuje hormony, vitaminy a minerály. Zabezpečuje obranné mechanismy organismu (Pecka, 2002). Obranná funkce je umožněna bílými krvinkami a také plazmou (Rokyta a kol., 2008). Účastní se udržování tělesné teploty (Pecka, 2002). Další podstatnou vlastností krve je její viskozita, která závisí na složení krve a na rychlosti, kterou krev teče. Viskozita klesá při vyšší rychlosti proudu krve a naopak při vzestupu erytrocytů a bílkovin stoupá (Rokyta a kol., 2008).

Z celkové váhy těla krev představuje 7-8 %, tj. přibližně 1/13 hmotnosti. Dospělý člověk má přibližně 5 litrů krve, z toho zhruba 55–60 % plasmy a 40-45 % krvinek. Muži mají zhruba o 5 % červených krvinek více než ženy. Podle místa odběru dělíme krev na kapilární (lanceta, kapilára či speciální nádobka), žilní (vakuový či pístový uzavřený systém) a arteriální (kanyla). Krev se skládá z plazmy, která představuje zhruba 55 % z celkového objemu krve a z buněčné části, která zaujímá přibližně 45 % z celkového objemu krve (Pecka, 2002).

Slovo plazma pochází z řeckého slova *plassein* a znamená tvořit. Plazma představuje přibližně 50-55 % objemu krve (Pecka, 2002). Plazma je tekutou složkou krve (Slípka, 2014). Jedná se o světle žlutou, průhlednou a mírně zkalenou tekutinu, v které se nacházejí krevní buňky (červené a bílé krvinky a krevní destičky) (Pecka, 2002). V těle dospělého člověka je přibližně 3-3,5 litrů krevní plazmy, tj. zhruba 5 % tělesné hmotnosti (Rokyta, 2008). Plazma se skládá z 92 % vody, 7 % bílkovin a 1 % tvoří zbylé látky (anorganické a organické látky) (Pecka, 2002). Mezi nejdůležitější anorganické látky rozpuštěné v plazmě patří sodík, draslík, chlor, vápník, hořčík, železo, měď, jód. V plazmě jsou obsaženy hlavně krevní elektrolyty, které jsou nezbytné pro její objem, osmotický tlak a pH (Rokyta, 2008). Organickou část plazmy tvoří bílkoviny (albuminy, globuliny, fibrinogen). Albuminy jsou zodpovědné za osmotický tlak krve. Globuliny zajišťují funkci přenašečů, podílí se na obranných pochodech. Fibrinogen je bílkovina nezbytná při srážení krve. Dalšími významnými organickými látkami jsou sacharidy a lipidy (Pecka, 2002). Organickou část

plazmy tvoří dále látky, které se vytváří při metabolismu bílkovin (bilirubin, močovina, acetonové látky, laktát) (Pecka, 2002). Močovina se vytváří rozpadem aminokyselin především v játrech a poté je vylučována ledvinami (Rokyta, 2008).

Buněčné krevní elementy (červené krvinky, bílé krvinky a krevní destičky) se nacházejí v plazmě (Pecka, 2002).

Červené krvinky neboli erythrocyty (z řeckého slova *erythros* = červený a *kýtos* = buňka) transportují kyslík a oxid uhličitý (Pecka, 2002) mezi plicemi a tkáněmi, dále zajišťují udržování acidobazické rovnováhy v krvi (Rokyta, 2008). Erythrocyty nejsou pravé buňky, během svého životního cyklu ztrácejí jádra (Slípka, 2014). Je to jediná bezjaderná buňka v těle. Nemají ani mitochondrie. Erythrocyty se vytvářejí v krvetvorných tkáních a odumírají hlavně ve slezině (Rokyta, 2008). Krvetvorná tkáň je pacientovi odebírána před podáním vysokodávkované chemoterapie nebo před radioterapií. Krvetvorná tkáň je během podání léčby uschována, zamražena, po zpětném podání začíná obvykle do 14 dní až tří týdnů opět produkovat krevní buňky (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kol., 2012). Erythrocyty přežívají zhruba 110 – 120 dnů (Rokyta, 2008). Denně se vytvoří v kostní dřeni přibližně 200 miliard nových erythrocytů. Erythrocyty se skládají z 60 % vody, 33 % konjugovaný metaloprotein hemoglobin, zbytek tvoří proteiny a lipidy (Slípka, 2014).

Tvorba červených krvinek neboli erythropoéza začíná u lidského zárodka mezi 2.-3. týdnem embryonálního vývoje (Trojan a kol., 2003). V dospělosti se vyvíjí v kostní dřeni z pluripotentních kmenových buněk. Krvetvorba je řízena hormonem erythropoetinem, který se tvoří v ledvinách a v játrech. Pro správný vývoj je nutný dostatek železa, vitamínu B₁₂ a kyseliny listové (Rokyta, 2008).

Hemoglobin je červené krevní barvivo obsažené v erythrocytech (Trojan a kolektiv, 2003). Hemoglobin je důležitá látka pro přenos krevních plynů (Rokyta, 2008). Přenáší kyslík z plic do tkání (Pecka, 2002). Chemicky je složen z protoporfyrinu, který váže železo, tím se vytváří hem, a z bílkoviny globinu. Molekula hemoglobinu se skládá ze čtyř polypeptidových řetězců a každý z nich váže jeden hem. Na každý hem s dvojmocným železem se váže jedna molekula kyslíku. Vazba kyslíku na hemoglobin je reverzibilní (Rokyta, 2008). Mezi faktory, které ovlivňují vazbu kyslíku na hemoglobin, řadíme teplotu, pH, parciální tlaky O₂, CO₂ (Pecka, 2002).

Anémie je chorobný stav, který je vyvolán snížením koncentrace hemoglobinu (Klener a kol., 2011). Pro muže ve věku 18 - 110 let je norma hemoglobinu 135 – 174 g/l a pro ženu ve stejném věkovém rozmezí 116 – 163 g/l (Zima a kol., 2013). Anémie vzniká v důsledku poruchy přenosu kyslíku do tkání. Klinické příznaky můžeme rozdělit na 3 kategorie:

1. Příznaky, které vznikají kvůli poklesu transportu kyslíku do tkání (únava, dušnost, angina pectoris, orgánové poruchy)
2. Příznaky, které vznikají ze snížení plazmatického objemu (bledost, posturální hypotenze)
3. Příznaky, které vznikají ze zvýšeného srdečního objemu (palpitace, tachykardie, průtokový srdeční šelest) (Klener a kol., 2011).

Mezi další stavy, které mohou vést k anémii, patří například těhotenství, vředy, rakovina tlustého střeva, strava, která nemá dostatek železa, kyseliny listové nebo vitamínu B12, metabolická porucha (Cases, Egocheaga a kol., 2018).

„*Sedimentace je rychlost usazování erytrocytů nesrážlivé krve v sedimentační kapiláře.*“ (Pecka, 2002). Rychlost je pomalá, je závislá na vzájemném odpuzování erytrocytů od sebe jejich shodným elektrickým nábojem a na vlastnostech plazmy, především na vzájemném poměru jednotlivých plazmatických proteinů. U mužů je rychlost sedimentace za 1 hodinu 3-6 mm, u žen 8-10 mm. Zvyšuje se při všech procesech v organismu, kdy je pozměněno spektrum globulinů, tj. např. při zánětu, nádorech, nebo je pozměněn počet erytrocytů, tj. při anémiích (Rokyta, 2008).

Bílé krvinky neboli leukocyty (z řeckého slova *leukos* = bílý a *kýtos* = buňka) se podílí na obranných pochodech v organismu (Pecka, 2002). Leukocyty neobsahují hemoglobin a obsahují jádro (Slípka, 2014). Hodnota leukocytů se pohybuje kolem $4-7 \cdot 10^9/l$. Leukocyty zrají v kostní dřeni přibližně 5 dní (Dylevský, 2019). Leukocyty rozdělujeme na dvě skupiny dle přítomnosti a typu zrn v jejich cytoplasmě:

- granulocyty
- agranulocyty

Granulocyty obsahují specifická grana a agranulocyty neobsahují grana. Granulocyty jsou bílé krvinky typické přítomností různě barvitelných zrníček. Dělíme je dle barvení jejich granul na:

Granulocyty se tvoří z kmenových buněk v kostní dřeni. Granulocyty se podílí na obranných reakcích organismu.

- neutrofilní
- eosinofilní
- basofilní

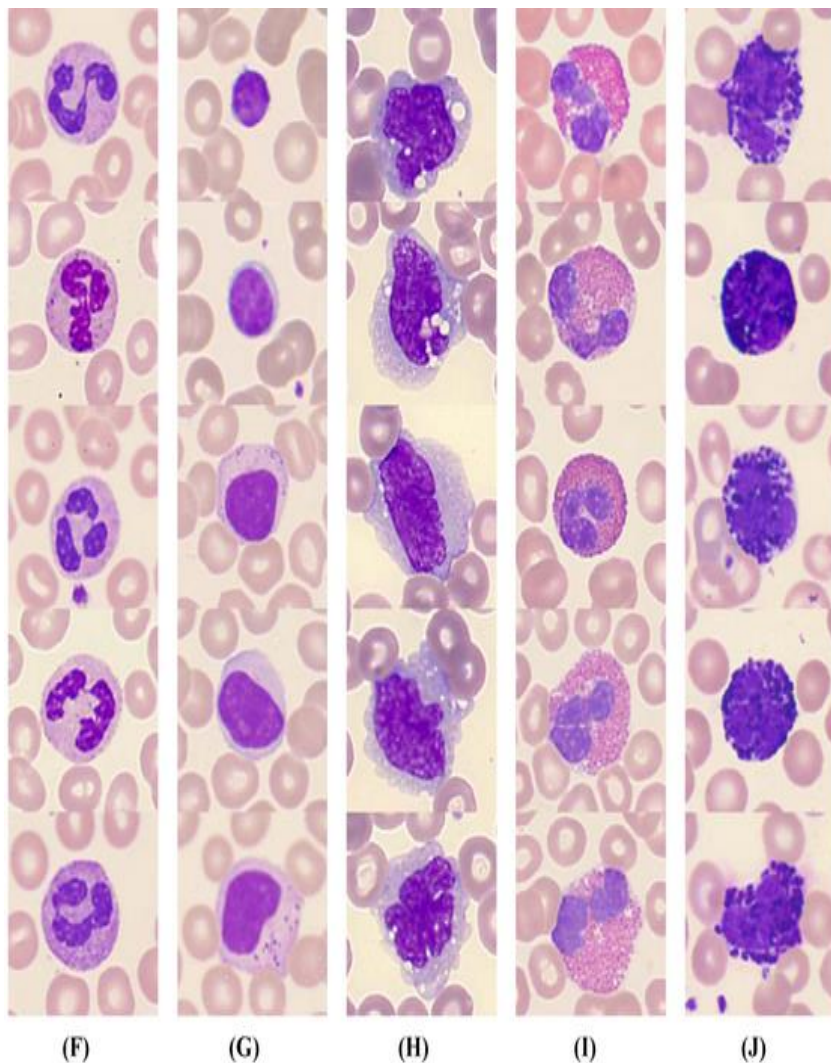
Neutrofilní granulocyty (polymorfonukleáry) ničí bakterie. Eosinofilní granulocyty pohlcují komplexy antigen – protilátka (Slípka, 2014). Eosinofily se podílí na alergických, autoimunitních a parazitárních onemocněních (Rokyta, 2008). Fagocytóza je proces, při kterém neutrofilní a eosinofilní leukocyty pohlcují částice, které jsou pro tělo cizí. Fagocytující buňky tohoto typu označujeme jako makrofágy, které mají krátkou životnost (Dylevský, 2019). Basofilní granulocyty se podílí na alergických reakcích, na srážení krve, na agregaci trombocytů. Jejich granula obsahují heparin a histamin, což jsou látky důležité při srážení krve a při zánětlivých reakcích. Mezi agranulocyty se řadí lymfocyty a monocyty (Rokyta, 2008). Lymfocyty jsou nejmenší ze všech bílých krvinek (Slípka, 2014). Lymfocyty jsou schopny se znovu dělit (klonovat). Lymfocyty se dělí na:

- lymfocyty T
- lymfocyty B

Agranulocyty neobsahují barvitelná zrna v cytoplazmě, dle tvaru jader je rozlišujeme na:

- lymfocyty
- monocyty (Rokyta, 2008).

T-lymfocyty jsou závislé na brzlíku (thymu), do kterého proudí jejich nezralí předchůdci z kostní dřeně a poté v thymu dozrávají. T-lymfocyty mají dlouhou životnost. T-lymfocyty pomáhají B-lymfocytům při tvorbě protilátek. T-lymfocyty tlumí obranné reakce organismu, mají také regulační funkci. T-lymfocyty uvolňují po podráždění antigenem látky, které zesilují fagocytující aktivitu makrofágů. B-lymfocyty jsou nezávislé na thymu, pocházejí z kostní dřeně, ale po kontaktu s cizorodou látkou (např. bakterií, virem) se množí a mění své vlastnosti i tvar. Tyto změny vedou ke vzniku plazmatických buněk, které tvoří a uvolňují protilátky (imunoglobuliny). Na povrchu mají B-lymfocyty receptory pro antigeny. Po aktivaci antigenem se začne lymfocyt dělit a vzniká „klon“ B-buněk, které se poté mění v plazmatické buňky. Všechny poté vytváří a uvolňují protilátky proti příslušnému antigenu. Monocyty také vznikají v kostní dřeni, z oběhu se dostávají do tkání, kde se změní v makrofágy a ve tkáních fagocytují. Fagocytóza je nezbytným obranným mechanismem, který se podílí na odstraňování bakterií i jiných cizorodých látek z tkání (Dylevský, 2019).



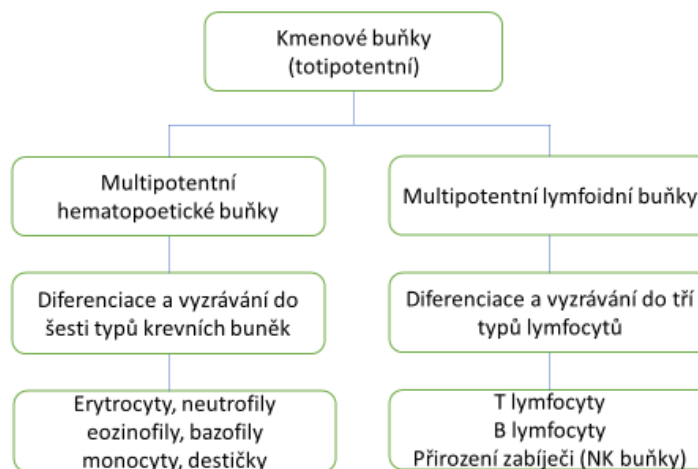
Obr. 1 Typy lymfocytů (F – neutrofil, G – lymfocyt, H – monocyt, I – eosinofil, J – basofil (Wang, Bi, Sun a kol., 2019).

Krevní destičky neboli trombocyty (z řeckého slova *thrombos* = sedlina, sraženina a *kýtos* = buňka) se podílí při zástavě krvácení a regeneraci cév (Pecka, 2002). Hrají klíčovou roli při zánětlivých reakcích (Matowicka-Karna, 2016). Trombocyty nemají jádra (Povýšil, Šteiner a kol., 2011). Destičky pocházejí z megakaryocytů, které sídlí primárně v kostní dřeni (Thon, Italiano, 2012). Životnost krevních destiček se pohybuje v rozmezí od 4 do 12 dní (Slípka, 2014). Hlavní funkcí trombocytů je zabezpečení hemostázy (Šlechtová, 2007). Hemostáza neboli zástava krvácení je významný proces, který chrání organismus před nadměrnou ztrátou krve nebo dokonce vykrvácením při poranění (Trojan a kol., 2003). Na hemostáze se kromě trombocytů podílí i cévní stěna, tkáňová složka, plazmatický koagulační systém (Šlechtová, 2007). Hemostáza zahrnuje několik dějů, které probíhají současně. Jde o děje:

1. Reakce cév v místě poranění neboli vazokonstrikce
2. Činnost krevních destiček
3. Srážení krve

Vytvořený trombus se odstraní fibrinolýzou a aktivitou fibroblastů a hladkých svalových buněk dojde k obnově cévní stěny (Trojan a kol., 2003).

Hematopoéza je proces tvorby krevních buněk (viz obr.1) (Kozák, 2008).



Obr. 2 Diagram znázorňující proces hematopoézy – vývoj funkčních krevních a lymfatických buněk z kmenové buňky (Kozák, 2008).

Lymfatický (mízní) systém

Lymfatický systém je soustava lymfatických orgánů a lymfatických cév, které pronikají všemi tkáněmi lidského těla a propojují je s lymfatickými orgány (Palásek, Doubek, Vorlíček, 2003). Mízní systém je v kostní dřeni spojený s krvetvorbou. (Kozák, 2008). Lymfatické orgány zahrnují brzlík (v dospělosti mizí), kostní dřeň, slezinu, lymfatické (mízní) uzliny, krční, nosní a patrové mandle a skupinu lymfatické tkáně, která je složkou trávicího a dýchacího ústrojí (Palásek, Doubek, Vorlíček, 2003).

Lymfatickými cévami proudí míza (lymfa), která se vytváří v mezibuněčných prostorech tkání z tkáňového moku (Palásek, Doubek, Vorlíček, 2003). Lymfa je bezbarvá až mléčná tekutina, v které plavou lymfocyty. Lymfocyty tvoří hlavní buňky lymfatického systému, tvoří náplň lymfatických uzlin, které jsou navzájem spojeny bohatou sítí mízních cév. Lymfocyty mohou cestovat z jedné uzliny do druhé, dostávají se do krve, kostní dřene

a do libovolných orgánů. Lymfatické uzliny jsou ve tvaru fazole o velikosti 0,5 až 1,0 cm. Struktura uzliny se skládá ze dvou částí, z části dřevnaté (uvnitř uzliny) a z části korové (vnější, pod slupkou). V každé části se nachází různé typy lymfocytů a pomocných buněk (Janíková, Doubek a kol., 2012). Rozlišujeme tři typy lymfocytů: T lymfocyty (vznikají v brzlíku), B lymfocyty (vznikají v kostní dřeni) a NK buňky. B lymfocyty vytvářejí protilátky jako reakci na setkání s cizími antigeny, především mikroby. T lymfocyty pomáhají B lymfocytům vytvářet protilátky proti virům, bakteriím a dalším mikrobům. Leukocyt rozezná protilátku a pohltí ji společně s navázaným mikroblem, který pak zničí. NK buňky jsou přirození zabíječi, kteří napadají virem infikované buňky. T buňky a NK buňky jsou podstatnou složkou ve studiích, které navrhuji imunoterapii k léčbě leukemie a dalších druhů rakoviny (Kozák, 2008).

Lymfatické uzliny se nakupí v oblasti krku, podpaží, třísel, dutiny břišní, mezihrudí a okolí páteře. K zvětšení lymfatických uzlin dochází při infekcích nebo nádorových onemocněních. Za běžných okolností nejsou hmatné (Palásek, Doubek, Vorlíček, 2003). Hmatné jsou především u štíhlých lidí (uzliny krční, nadklíčkové, podpažní, tříselné). Ostatní uzliny se nacházejí hluboko uvnitř těla a jejich zvětšení se může rozpoznat pouze vhodným vyšetřením, a to ideálně počítačovou tomografií, nebo magnetickou rezonancí (Janíková, Doubek a kol., 2012). Výrazné zvětšení lymfatických uzlin způsobuje chronická lymfatická leukemie. U tohoto onemocnění se může objevit i zvětšení sleziny a jater (Palásek, Doubek, Vorlíček, 2003).

Lymfatický systém se podílí na zpětném transportu vody a odpadních látek z tkání zpět do krve a jako součást imunitního systému zajišťuje obranu lidského těla proti infekčním i neinfekčním nemocem (Janíková, Doubek a kol., 2012). Lymfatický systém odstraňuje infekci a udržuje rovnováhu tělesných tekutin (Kholová, 2010).

Maligní lymfomy

Název lymfom pochází z řečtiny. *Lymf* je označení pro bezbarvou tělní tekutinu, která proudí v lymfatických cévách organismu. Koncovka *-om* označuje nádor. Lymfom představuje skupinu zhoubných nádorů, které vznikají z tkáně lymfatických uzlin, eventuálně i jiných lymfatických orgánů. Zhoubné lymfocyty se tvoří a obvykle usazují v lymfatických uzlinách, a to způsobuje jejich zvětšování na jednom nebo více místech. Lymfocyty mohou růst kdekoli v těle (Janíková, Doubek a kol., 2012).

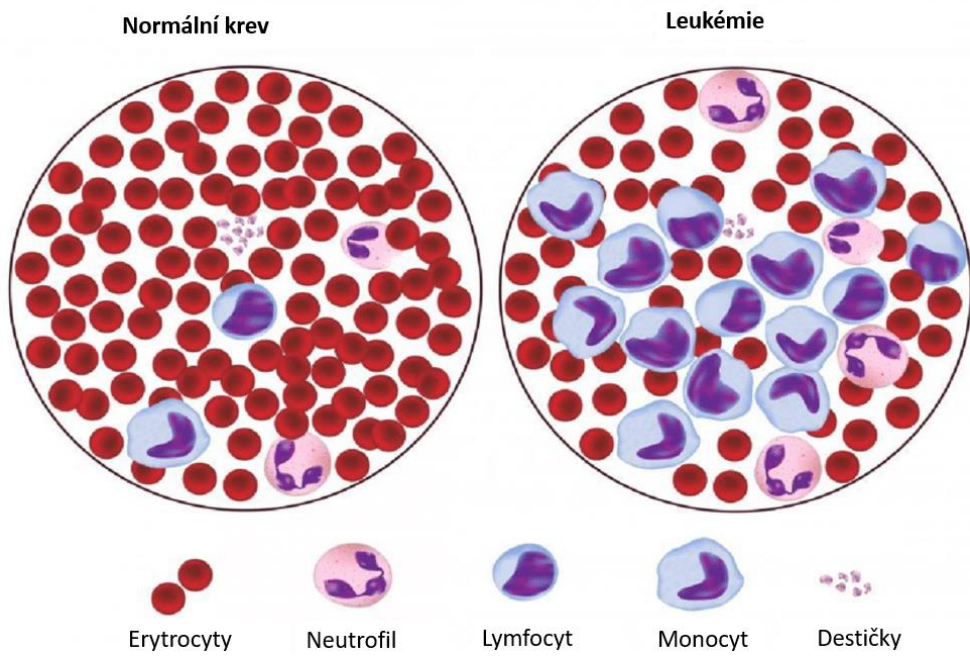
Vyskytuje se mnoho různých typů lymfomů. Jednotlivé podskupiny se léčí odlišným způsobem (Janíková, Doubek a kolektiv, 2012). Dělí se na dvě skupiny dle histologických kritérií: Hodgkinovu nemoc a nehodgkinské lymfomy. Choroby se liší klinickými projevy, léčbou i prognózou. Hodgkinův lymfom je jedna choroba nebo skupina několika blízce příbuzných chorob (Kozák a kol., 2001). Hodgkinova choroba je maligní novotvar lymfatické tkáně. Maligními buňkami jsou buňky Reedové-Sternberga a ostatní buňky zvětšené uzliny jsou pouze odezvou na jejich přítomnost (Friedmann, 1994). Naopak nehodgkinské lymfomy tvoří heterogenní skupinu (Kozák a kol., 2001). Nehodgkinské lymfomy tvoří skupinu nádorových chorob, které se vytvářejí neoplastickou transformací buněk lymfocytových populací. Jedná se o nádory imunitního systému (Friedmann, 1994).

Lymfomy se projevují zvětšením lymfatických uzlin na jednom nebo více místech těla, které je většinou nebolestivé. Prvním příznakem je obvykle kašel, tlak, bolesti, otok části těla, nenormální únava, nechtěný váhový úbytek, teplota, horečka, noční pocení, nechutenství, vyrážka, svědění kůže. Lymfomy jsou podobně jako leukemie považovány od začátku za onemocnění celého těla (Janíková, Doubek a kol., 2012). K léčbě se využívá chemoterapie, radiační terapie, cílená terapie, biologická terapie, terapie pro odstranění proteinů z krve (Mugnaini, Ghosh, 2016). Cytostatika se podávají hlavně formou infuzí. V léčbě lymfomů se uplatňují také monoklonální protilátky, které aktivují imunitní systém pacienta a cíleně zlikvidují označené nádorové buňky (Janíková, Doubek a kol., 2012).

2 Definice leukémie

Kozák definuje leukémii jako „*zhoubné onemocnění krve a kostní dřeni*.“ (Kozák, 2008). Slovo leukémie pochází z řečtiny (*leukos* = bílý, *haima* či *aima* = krev) (Žáčková, 2012). Název leukémie můžeme do češtiny přeložit jako bílá krev či bělokrevnost. Slovo leukémie vymyslel v polovině 19. století německý patolog Rudolf Virchow, který jako jeden z prvních lékařů toto onemocnění rozpoznal. Leukémie jsou nejrozšířenějšími dětskými rakovinami (Trendowski, 2015). Jedná se o onkologické onemocnění (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Leukémie je obecný název mnoha maligních poruch, které se projevují zvýšeným počtem leukocytů v krvi a kostní dřeni (Juliussen, Hough, 2016).

Jádrem leukémie je genetická porucha v mateřské krvetvorné buňce (Žáčková, 2012). Při leukémii se objevují v kostní dřeni nezvyklé buňky – atypické blasty. Blasty vznikají i ve dřeni zdravé, ale tyto blasty se poté vyvíjejí ve zralé, funkční krevní buňky. Tuto schopnost atypické blasty nemají, chovají se podle svých pravidel (Šrámková, 2006). Dochází k nádorovému zmnožení určitých skupin bílých krvinek v kostní dřeni a obvykle i v krvi. Jde o nemoci zhoubné povahy. Jejich zhoubnost je různá u různých druhů leukémií (Janíková, Doubek a kol., 2012). Krevní buňky se množí a ukládají nejen v kostní dřeni, ale také se ve velkém množství dostávají i do periferní krve a hromadí se v různých orgánech, např. ve slezině, játrech, lymfatických uzlinách, v plicích, centrálním nervovém systému (Žáčková, 2012). Méně často může být postižen mozek, varlata, kůže, sliznice (Indrák, 2004). Tyto patologické nádorové krvinky navíc nevykonávají svoji úlohu a případná zdravá zbývající krvetvorba je vlivem útlaku kumulujícími se nemocnými buňkami nedostačující. Vlivem této situace jsou různé projevy, kterými na sebe onemocnění poukáže a pacienta dovede k lékaři (Žáčková, 2012). Mezi rizikové faktory rozvoje leukémie řadíme expozice pesticidům, tabákovému kouři, rozpouštědlům a emisím z provozu. Naopak příjem vitamínů a doplňování folátů během těhotenství, kojení snižuje riziko rozvoje dětské leukémie (Whitehead, Metayer a kol., 2016).



Obr.3 Krev zdravého člověka vs. krev pacienta trpícího leukémií (Viqar, 2012).

3 Historie objevování leukémie

Cesta k současným poznatkům nebyla jednoduchá. Byla doprovázena sérií neúspěchů. Velpeau (viz obr. 4) v roce 1827 provedl pravděpodobně první popis onemocnění, které mohlo být leukémií (Mayer, Starý a kol., 2002). Velpeau ošetřoval 63letou ženu, která měla horečky, oteklé břicho a celkově se cítila slabá. Při pitvě se přišlo na to, že má zvětšenou slezina a její krev měla konzistenci kaše (Xavier, 2013).



Obr. 4 Alfred Velpeau (Xavier, 2013).

Donné u pacientky ve věku 44 let, která trpěla bezbolestivým břišním nádorem, provedl vyšetření vzorku krve, z kterého zjistil velký nadbytek bílých krvinek, který se podobal hnisavé látce (Xavier, 2013).

Leukémii zpozorovali nezávisle na sobě lékaři Alfred Donné (Francouz), John Hughes Bennet (Skot), David Craigie (Skot) a Rudolf Virchow (Němec). Tito lékaři onemocnění zkoumali už před rokem 1850. Není pravděpodobné, že by se onemocnění poprvé odhalilo až krátce před rokem 1850. Jsou dochovány značně starší zprávy o lidech s nemocemi, které měly obdobné příznaky, jaké byly později charakterizovány u pacientů s leukémiemi (Janíková, Doubek a kol., 2012).

V polovině 19. století Donné a Bennet udělali přesnější popisy onemocnění, která byla pravděpodobně leukémiemi (Mayer, Starý a kol., 2002). Donné informoval o leukémii v knize: „Cours de microscopie complémentaire des études médicales.“ Bennett dostal povolení provést pitvu pacienta s neobvyklou krevní konzistencí a slezinovým nádorem (Xavier, 2013). Obraz nahromaděných bílých krvinek v krvi se jevil jako hnisání, ale žádné

hnisavé ložisko nebylo objeveno (Mayer, Starý a kol., 2002). Bennett se zúčastnil přednášek o klinické mikroskopii, které přednesl Donné v Paříži, a podpořil jeho myšlenky využívat mikroskop jako klinický nástroj. Jeho zpráva s názvem „Případ hypertrofie sleziny a jater, u kterého došlo k úmrtí následkem hnisání krve“ byla uveřejněna v říjnu 1845 v „Edinburgh Medical and Surgical Journal“ (Xavier, 2013).

V roce 1845 Virchow (viz obr. 5) udělal popisy pacientů s onemocněními, které byly leukémiemi. V roce 1849 Virchow poprvé užil termín leukémie. Virchow pravdivě určil, že se nejedná o hnisání, ale samostatné onemocnění (Mayer, Starý a kol., 2002). Žena ve věku 50 let byla hospitalizována v Berlíně a stěžovala si na únavu, krvácení z nosu, otoky nohou a břicha a zemřela do 4 měsíců. Virchow si všiml zvětšené sleziny a jater, ale také zaznamenal krevní cévy naplněné materiálem připomínajícím hnis (Xavier, 2013).



Obr. 5 Rudolf Virchow (Xavier, 2013).

V roce 1870 Neumann užil termín myelogenní leukémie (Mayer, Starý a kol., 2002). V roce 1872 Neumann uvedl, že leukémie je onemocnění dřene. (Xavier, 2013). V roce 1876 Mosler poprvé stanovil diagnózu leukémie v průběhu života pacienta při použití aspirace kostní dřene ze sternu. V roce 1865 Lissauer uvedl do terapie leukémií arzen. Na počátku 20. století došlo k zavedení radioterapie do léčby leukémií. Léčba leukémií je však dlouhá desetiletí docela neúspěšná. V době 1. a 2. světové války došlo k náhodnému objevení cytostatických účinků bojového plynu yperitu. V roce 1919 Krumbhaar popsal vážné změny v kostní dřeni po použití bojového plynu yperitu. Bylo odhaleno, že yperit těžce poškozuje kostní dřeň. Přišlo se na to při zkoumání havárie lodi, která vezla tuto látku za 2. světové

války. V roce 1946 došlo k první chemoterapii v léčbě zhoubných nádorů a leukémií. Léčba nebyla úspěšná, avšak byl vyvolán další mohutný výzkum cytostatik. V roce 1948 byly poprvé užity antifoláty u leukémií, které měly nečekané, ale bohužel pouze krátkodobé výsledky (Mayer, Starý a kol., 2002).

Leukémií by se nepodařilo rozpoznat, kdyby neexistoval mikroskop. Mikroskop byl v 19. století nedokonalý přístroj, a proto je mimořádné, že onemocnění bylo už tehdy diagnostikované. V té době byly hojné epidemie infekčních chorob. Hnisání, tj. hromadění bílých krvinek, při infekčních chorobách se mnohdy mylně pletlo s leukémiemi (Janíková, Doubek a kol., 2012).

První účinné léky v léčbě leukémií se objevily po roce 1950 (Janíková, Doubek a kol., 2012). V 50. letech 20. století byla odhalena další alkylační cytostatika – busulfan, chlorambucil, cyklofosamid (Mayer, Starý a kol., 2002). Alkylační cytostatika působí na stavební kameny, z kterých buňka vytváří novou genetickou informaci, která je důležitá pro funkci buňky a je vzorem pro vznik nové genetické informace. Alkylační cytostatika poškozují buňky klidové, ale i buňky, které se množí. Tyto látky působí karcinogenně (stimulují tvorbu dalších maligních chorob) a teratogenně (poškozují vznikající plod) (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kol., 2012). Byly také objeveny další antimetabolity – merkaptopurin, thioguanin (Mayer, Starý a kol., 2002). Antimetabolity jsou odvozeny od endogenních látek, které jsou potřebné pro syntézu DNA a RNA. Obměnou jejich molekuly dochází ke ztrátě endogenního účinku při zachování určité afinity k cílovým strukturám, tudíž se nová analoga mohou využívat jako antagonisté, tj. „antimetabolity“ na intracelulární úrovni. Většina z nich podléhá selektivní endogenní aktivaci především v cílových maligních buňkách, částečně i ve zdravých buňkách, a to má za následek jejich orgánovou toxicitu (Martínková a kol., 2007). V 60. letech 20. století byl objeven cytosinarabinosid, antracykliny (Mayer, Starý a kol., 2002).

V posledních letech 19. století byla navíc odhalena funkce kostní dřeně pro krvetvorbu. Kvůli zdokonalení mikroskopu se dalo rozpoznat jednotlivé druhy bílých krvinek. Tak začalo nové období hematologie, tj. vědy o krvetvorbě a jejích chorobách (Janíková, Doubek a kol., 2012). Dále došlo k mohutnému rozkvětu imunologických technik, cytogenetiky a molekulární biologie (Mayer, Starý a kol., 2002). V 60. letech 20. století se také začaly provádět první transplantace kostní dřeně, většího rozkvětu se dočkaly až po roce 1980 (Janíková, Doubek a kol., 2012). Dramatické změny zaznamenal rok 1976, neboť již od 70. let se využívá kombinovaná chemoterapie, postremisní terapie, alogenní a autologní

transplantace kostní dřeně, podpůrná terapie, trombokonzentráty, léčba febrilní neutropenie a mykotické infekce (Mayer, Starý a kol., 2002).

4 Typy leukémií

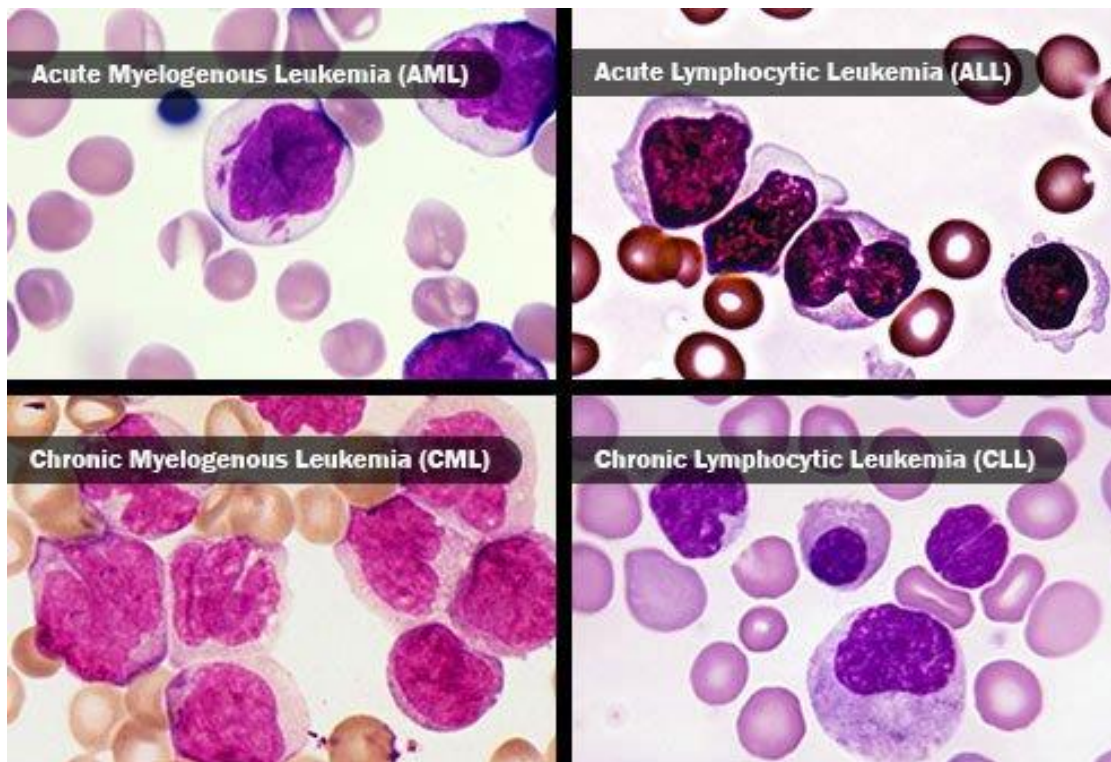
Leukémií je více, není pouze jedním onemocněním (Janíková, Doubek a kolektiv, 2012). Přestože si jsou leukemie klinicky velice podobné, zahrnují obrovské spektrum chorob s rozdílnou příčinou a prognózou. Leukémií dělíme podle klinického průběhu na akutní a chronickou (Indrák, 2004). Dále ji dělíme dle typů bílých krvinek, z kterých vznikají (Janíková, Doubek a kolektiv, 2012). Akutní formy mají rychlý průběh a pokud se neléčí, směřují rychle ke smrti nemocného (Žáčková, 2012). Neléčené nemocné hubí už za několik dnů a týdnů (Indrák, 2004). Rychle se množí nejmladší krvetvorné buňky, blasty. Naopak chronické formy mají obvykle pomalý a postupný průběh, obvykle jsou rozpoznány úplně náhodně. Bez léčby může žít nemocný i několik let. Buňky se množí, vyžívají a mohou si částečně, alespoň zpočátku, zachovat svoje funkce. Dále se dělí podle typu buněk, které jsou postiženy, proto se rozdělují na myeloidní, které postihují granulocyty a/nebo monocyty a lymfatické, které postihují lymfocyty (Žáčková, 2012). Lymfoblastické leukémie jsou ty, u kterých je prokázáno zastavení diferenciací v nezralých stádiích vývoje B-lymfocytů nebo lymfocytů T-buněk (Gutierrez, Kentsis, 2018). Prostřednictvím speciálních metod se určí, ze které krevní buňky a jejího vývojového stádia vznikla nádorová buňka. Správné zařazení leukémie je velmi důležité pro výběr optimální léčby (Šrámková, 2016).

Rozlišujeme několik typů leukémie (viz obr. 6):

- **Akutní leukémie**

- Akutní myeloidní (myeloblastická) leukémie (AML) (Kozák, 2008).
 - Akutní promyelocytární leukémie (APL) (Szotkowski, Faber a kol., 2008).
- Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) (Kozák, 2008).
 - ALL z B buněk (B-ALL) (Šálek, Folber, Doubek, 2013).
 - ALL z T buněk (T-ALL) (Šálek, Folber, Doubek, 2013).
 - ALL s filadelfským chromozomem (Ph+ALL) (Šálek, Folber, Doubek, 2013).
 - ALL Burkittova typu (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

- **Chronická leukémie**
 - Chronická myeloidní leukémie (CML) (Kozák, 2008).
 - Chronická lymfocytární leukémie (CLL) (Kozák, 2008).
 - Vlasatobuněčná leukémie (VLB) (Kozák, 2008).
 - B-prolymfocytární leukémie (B-PLL) (Kozák, 2008).
 - T-prolymfocytární leukémie (T-PLL) (Kozák, 2008).
 - Chronická B-lymfatická leukémie (B-CLL) (Adam, Vorlíček a kol., 2007).
- **Smíšené myelodysplasticko – myeloproliferativní syndromy** (Čermák, 2016).
 - Chronická myelomonocytární leukémie (CMML)
 - Juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML)
 - Atypická chronická myeloidní leukémie (aCML) (Čermák, 2016).



Obr.6 Blasty AML, ALL, buňky CML, buňky CLL (Stöppler, 2019).

Leukémie se mohou vyskytovat ve všech věkových kategoriích, ale různé formy mají velmi rozdílné věkové složení. ALL je nejběžnější v raném dětství a vzácně u dospělých, zatímco AML je u dětí méně časté než ALL, ale častější u starších dospělých. CML

je u malých dětí velmi vzácné. CLL, je nejčastější formou leukemie v západním světě, vyskytuje se u lidí nad 70 let (Juliusson, Hough, 2016).

4.1 Akutní leukémie

Jedná se o heterogenní skupinu maligních hematologických onemocnění, která se dělí na řadu dalších podskupin dle klinických, laboratorních nálezů, prognózy a odpovědi na terapii (Mayer, Starý a kol., 2002). V roce 1976 skupina hematopatologů vytvořila klasifikaci FAB (French – American – British) (Devine, Larson, 1994). Klasifikace je založená na vyšetření nátěrů periferní krve a kostní dřeně. Pro důkladnější poznání akutních leukemií se začalo využívat v průběhu 80.let 20. století dalších diagnostických metod – imunofenotypizace, cytogenetiky a molekulární biologie. V roce 2001 po záštitou Světové zdravotnické organizace (WHO) došlo k vytvoření nové klasifikace všech nádorových onemocnění v hematologii (Mayer, Starý a kol., 2002). Akutní leukémie jsou nejčastější v populaci adolescentů a mladých dospělých (Juliusson, Hough, 2016).

Mezi hlavní příznaky akutních leukemií patří horečka, malátnost, nechutenství, úbytek tělesné hmotnosti, bolesti v krku, kloubů a kostí, anémie, únava, bledost kůže a sliznic, dušnost, bolesti hlavy, závratě, bušení srdce, trombocytopenie s krvácivými projevy do sliznic a kůže, u 50–70 % pacientů se objevují oční projevy. Oční projevy lze rozdělit na přímé projevy onemocnění a změny v důsledku systémového postižení při akutní leukémii. Mezi přímé projevy onemocnění řadíme projevy infiltrace cévnatky a primární infiltraci orbity. Častěji se vyskytují projevy onemocnění v důsledku systémového postižení akutních leukemií, jejichž vyvolávajícím faktorem je anémie, trombocytopenie, leukocytóza, imunosuprese, agresivní chemoterapie (Němčanská, Stepanov, Němčanský, 2018).

Akutní leukémie se dělí na akutní myeloidní leukémii a akutní lymfoblastickou leukémii. Při intenzivní několikaměsíční léčbě má pacient s akutní leukémií vysokou šanci na uzdravení, či na prodloužení života. Úspěch spočívá v kvalitní diagnostice s genetickým vyšetřením, rozeznání typu leukemie a následně volba vhodného léčebného postupu. Komplexní péče zahrnuje od počátku vyhledání dárce krvetvorných buněk pro eventuální obstarání alogenní transplantace. U pacientů starších 60 let se vyskytují omezené možnosti ovlivnění léčbou (Vokurka, 2008). Mezi rizikové faktory směřující k rozvoji akutních leukemií patří přítomnost předchozího hematologického onemocnění, dávky záření nebo chemoterapie pro jinou malignitu a dědičné choroby spjaté s vyšší fragilitou chromatinu (Fankoniho anémie, Kostmannův syndrom) nebo geneticky podmíněná onemocnění jako

je Downův syndrom. Akutní leukémie zahrnují kurativní, paliativní a symptomatickou léčbu (Šustková, Ráčil, 2016).

4.1.1 Akutní myeloidní leukémie

„Akutní myeloidní leukémie představuje různorodou skupinu maligních nemocí krvetvorby, pro něž je charakteristická proliferace a akumulace nezralých hematopoetických buněk v kostní dřeni a jejich následné vyplavování do periferní krve.“ (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). AML je nemoc, která se vyvíjí nádorovou přeměnou zárodečných buněk v kostní dřeni. Tyto nádorově změněné zárodečné buňky neboli blasty se v kostní dřeni rychle množí a dostávají se do krve. Potlačena je tvorba normálních zralých krvinek. Ve výjimečných případech se mohou blasty šířit z krevního oběhu do některých orgánů, jako jakou játra, slezina, lymfatické uzliny, kůže, mozek, mícha, zažívací trakt, varlata (Bučková, Buliková, a kol., 2013).

Leukemické buňky se rychle množí v kostní dřeni, což způsobuje sníženou tvorbu zdravých krvinek. Vede to k nízkému počtu červených krvinek, krevních destiček a zdravých bílých krvinek především neutrofilů v krvi. Naopak ve většině případů bývá počet všech bílých krvinek při vyšetření krevního obrazu zvýšený, neboť tam jsou zahrnuty také blasty, které se do krve vyplavily (Bučková, Buliková a kol., 2013).

AML je označována jako onemocnění genů. Vzniká jak důsledek vrozených, ale především získaných změn (mutací) v genech (v DNA) buněk. Tyto mutace vedou k přeměně zdravé krvetvorné buňky v buňku leukemickou (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Žádný typický faktor, který by vyvolával vznik AML, není stanoven a změny v genech vznikají úplně náhodně (Bučková, Buliková a kol., 2013). Mezi rizikové chemikálie patří benzen, herbicidy, pesticidy, deriváty benzenu – tricyklické uhlovodíky. Vyšší riziko vzniku AML je u chorob spojených s vyšší fragilitou chromatinu - Bloomův syndrom, Fanconiho anémie, Kostmanův syndrom, Wiskottův -Aldrichův syndrom, Downův syndrom (trizomie 21), Klinefelterův syndrom (XXY) a Patauův syndrom (trizomie 13) (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Dále mezi rizikové faktory patří expozice ionizujícímu záření (především RTG a γ -záření), předchozí cytostatická léčba (po chemoterapii pro Hodgkinovu chorobu onemocní AML 3-6 % pacientů) (Kozák a kol., 2001). U pacientů, kteří dříve podstoupili protinádorovou chemoterapii, se může v průběhu několika let vyvinout sekundární AML. Zvýšené riziko rozvoje AML je u lidí, kteří byli dříve vystaveni radiačnímu záření (havárie jaderných záření) (Bučková, Buliková, a kol., 2013).

S výše uvedenými rizikovými faktory většina lidí, u kterých se projeví AML, nepříjde do styku. Obvykle je tedy příčina leukémie neznámá, proto nelze zabránit preventivními opatřeními rozvoji AML. Nejdůležitějším rizikovým faktorem, který lze ovlivnit, je kouření. Všichni kuřáci ovšem ne onemocní AML, je ale zjištěno u kuřáků vyšší riziko rozvoje AML. Navíc kouření představuje rizikový faktor dalších nádorových onemocnění. Zabránit rozvoji AML lze také dodržováním hygienických norem v pracovním prostředí, kde zaměstnanci přicházejí do kontaktu s chemikáliemi, hlavně s benzenem (Bučková, Buliková, a kol., 2013).

AML představuje nejčastější typ akutní leukemie dospělé populace. Nejčastěji bývá AML u pacientů nad 55-60 let (Bučková, Buliková, a kol., 2013). Po dosažení věku 60 let je incidence 4/100 000 (Kozák a kol., 2001). U dětské populace se objevuje okolo 2-3 případů na 100 tisíc obyvatel (Šustková, Ráčil, 2016). Tvoří jen 15 % leukemií dětského věku (Mayer, Starý a kol., 2002). AML se vyskytuje častěji u mužů než u žen (Bučková, Buliková, Cermanová, a kol., 2013).

Výskyt AML může souviset s vrozeným deficitem v oblasti genů, který zajišťuje opravy genetické informace, přesto AML není dědičné onemocnění. Děti pacienta tedy nemají šanci, že onemocní AML (Bučková, Buliková a kol., 2013). Většina genomů AML obsahuje malé množství mutací, které se získávají postupně (Grove, Vassiliou, 2014). 45 % všech pacientů s AML vykazuje normální karyotyp. Přibližně 75-80 % případů normálního karyotypu je možné klasifikovat molekulárními metodami (Haferlach, Kohlmann a kol., 2006).

Mezi hlavní příznaky AML se řadí únava, nechutenství, ztráta tělesné hmotnosti, noční pocení (Bučková, Buliková, a kol., 2013). Někdy pacienti pociťují zvýšenou teplotu nebo horečky bez prokazatelné infekce (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Většina pacientů AML pociťuje zvýšenou únavu již několik měsíců před stanovením diagnózy. Anémie se projevuje únavou, sníženou výkonností, intenzivním zadýcháváním při námaze (chůze do schodů), bušením srdce, šelestem v uších, závratí. Nedostatek funkčních bílých krvinek (neutropenie) se projevuje častými infekcemi. Pacient trpí těžkou angínou, záněty horních a dolních cest dýchacích, nosních dutin, dutiny ústní, močovými infekcemi. Na tyto infekce nepůsobí antibiotická léčba a mnohdy se vrací. Nedostatek krevních destiček (trombocytopenie) se projevuje krvácením z nosu nebo dásní, krvácením do kůže, gynekologickým krvácením. Dále dochází k nedostatečnému zásobení postižených tkání kyslíkem a dalšími živinami, což se projevuje dušností. Zasažení mozku se projevuje bolestí hlavy, závratí, poruchami zraku. Může docházet také k bolestivosti břicha vlivem infiltrace jater a sleziny. Nesvědivá vyrážka se projevuje v důsledku infiltrace kůže leukemickými

buňkami. Ve výjimečných případech si může pacient nahmatat zvětšené uzliny na krku, v podpaží nebo v tříselech v důsledku infiltrace lymfatických uzlin. Na začátku diagnózy často dochází k infiltraci dásní, která se projevuje jejich zvětšením (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Diagnózu a typ leukemie potvrdí vyšetření vzorku kostní dřeně a krevní obraz. Pokud má lékař podezření na diagnózu AML, je ihned proveden krevní obraz s diferenciálním rozpočtem bílých krvinek. Určuje se počet a typ bílých a červených krvinek a krevních destiček. Pro diagnózu AML je typická anémie způsobená nízkým počtem červených krvinek a nízký počet krevních destiček. Počet bílých krvinek bývá zvýšený, ale může být i normální či snížený. Častým nálezem bývá přítomnost nezralých leukemických buněk (blastů). Poté diagnózu AML potvrdí vyšetření kostní dřeně. Vyšetření krevního obrazu bývá prováděno během léčby a během pravidelné kontrolní ambulantní prohlídky pro zhodnocení podání transfúze červených krvinek nebo destiček a zjištění možného návratu (relapsu) AML po ukončení léčby (Bučková, Buliková a kol., 2013).

U pacientů s AML se provádí vyšetření kostní dřeně v lokálním umrtvení, a to vpichem (punkcí) do hrudní kosti speciální punkční jehlou. Jedná se o tzv. sternální punkci. Občas se u pacientů s AML odebírá vzorek kostní dřeně z lopatky kyčelní kosti. Tento zákrok se označuje jako trepanobiopsie. Odebraný vzorek kostní dřeně se poté posílá na laboratorní vyšetření (Bučková, Buliková a kol., 2013). Toto histologické vyšetření kostní dřeně je důležité, pokud zmnožené vazivo v kostní dřeni nedovolí aspirovat kostní dřeň v určitém množství pro stanovení diagnózy (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008).

Běžné vyšetření kostní dřeně se provádí mikroskopickou analýzou nátěru dřevové krve na sklíčku. V laboratoři je zjištěn počet a charakter buněk a na základě toho je stanoven popis, který se pojmenovává jako tzv. myelogram. Diagnóza AML se stanovuje při přítomnosti více než 20 % nezralých blastů v kostní dřeni. Pro porovnání u zdravého jedince je v kostní dřeni méně než 5 % blastů (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Dalším vyšetřením kostní dřeně důležitým pro určení diagnózy AML je tzv. vyšetření průtokovou cytometrií. Je to metoda, pomocí které se stanoví přítomnost různých znaků na povrchu či uvnitř krvinek. Toto vyšetření umožní s velkou přesností rozlišit akutní myeloidní leukemii od akutní lymfoblastické leukemie a umožní určit typ AML. Obdobně i po ukončení léčby umožní s velkou přesností rozlišit normální blasty od zbytkových leukemických blastů (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Dalším vyšetřením, které stanoví prognózu AML je tzv. cytogenetické vyšetření a vyšetření FISH. Jedná se o vyšetření, která zjišťují početní a strukturální změny chromozomů

v leukemických buňkách. Na základě těchto vyšetření je možné pacienty rozdělit do tří prognostických skupin. U každé z těchto skupin se vybírá jiný léčebný postup (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Molekulárně genetické vyšetření zkoumá změny v genech leukemických buněk analýzou nukleových kyselin (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Před zahájením léčby musí být zjištěn celkový zdravotní stav pacienta. Především musí být zjištěny informace o funkci ledvin, jater a srdce. Také je nutné eliminovat lokalizované infekce v různých oblastech těla (v dutině ústní, vedlejších nosních dutinách, močovém ústrojí atd.) Dále musí být provedeny jaterní testy, testy na srážlivost krve, musí být vyšetřena funkce štítné žlázy, EKG vyšetření k vyloučení některých chorob srdce. Rentgenová a další zobrazovací vyšetření slouží k vyloučení infekce a zjištění možné přítomnosti mimoděřnového postižení jednotlivých orgánů leukemií. Musí být provedeno rentgenové vyšetření (RTG) hrudníku, vedlejších nosních dutin, což vede k eliminaci infekce v oblasti plic a vedlejších nosních dutin. Ortopantomogram (RTG zubů v horní a dolní čelisti) se používá k eliminaci infekce v oblasti zubů a čelisti. Ultrazvuk srdce (echokardiografie) se používá k zjištění srdeční funkce a eliminaci některých onemocnění srdce. Ultrazvuk břicha se používá k eliminaci infekce v dutině břišní a nepřímému zvážení postižení jater a sleziny leukemií. Stomatologické vyšetření se používá při domněnce na infekci v oblasti horní nebo dolní čelisti. Často se provádí odstranění kazových zubů. ORL vyšetření se provádí při domněnce na infekci v oblasti vedlejších nosních dutin, hltanu nebo hrtanu. U žen se provádí gynekologické vyšetření k vyloučení původce infekce v oblasti pohlavních orgánů. U žen v reprodukčním věku se může před začátkem léčby provést zástava ovariálního a menstruačního cyklu, aby se snížil nežádoucí vliv chemoterapie na funkci pohlavních orgánů a zamezilo se velkým ztrátám krve menstruací v období velkého poklesu krevních destiček (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Celosvětově se vymezují dva klasifikační systémy, a to FAB klasifikace a WHO klasifikace (viz tab. 1). Skupina francouzských, amerických a britských odborníků v sedmdesátých letech 20. století rozčlenila AML na 8 podtypů, které se označují MO až M7. FAB klasifikace je založena na mikroskopickém zkoumání leukemických buněk (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Tab. 1. FAB klasifikace AML (Bučková, Buliková a kol., 2013).

Podtyp	Popis
--------	-------

MO s minimální myeloidní diferenciací	Nejméně diferencovaná AML
M1 myeloblastická bez vyzrání	V kostní dřeni převažují nezralé blasty, pouze malý počet vývojově zralých buněk
M2 myeloblastická s vyzráním	V kostní dřeni se nachází velký počet nezralých myeloblastů, některé buňky vyžívají ve zralé leukocyty
M3 promyelocytární	Typická přítomností translokace chromozomů 15 a 17
M4 myelomonocytární	Leukemické buňky mají translokaci či inverzi chromozomu 16
M5 monocytární	Leukemické buňky mívají rysy vyvíjejících se monocytů
M6 erytrocytární leukémie	Leukemické buňky mívají rysy vyvíjejících se erytrocytů
M7 megakaryocytární	Leukemické buňky mívají rysy vyvíjejících se megakaryocytů

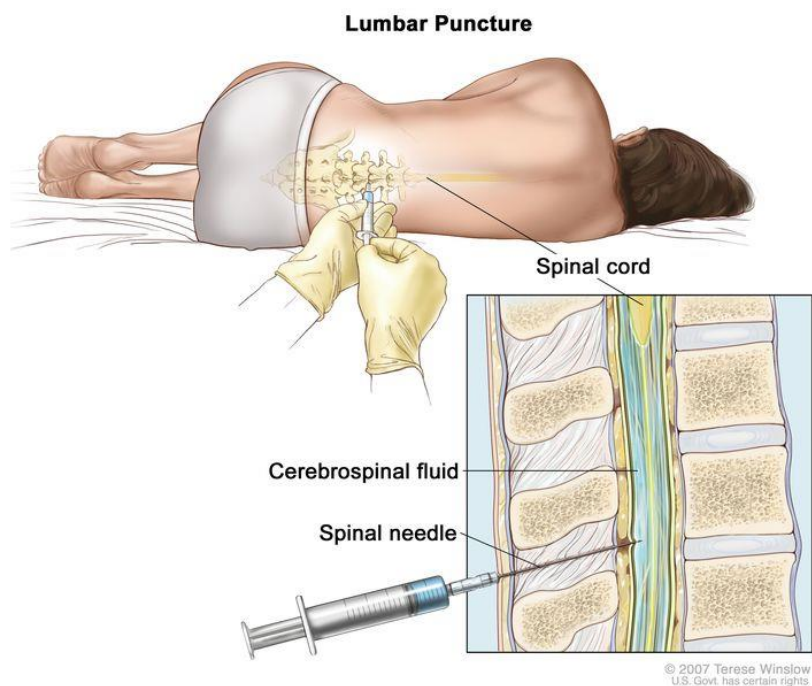
AML je obtížně léčitelné nádorové onemocnění. AML není pouze jedno onemocnění, ale představuje různorodý soubor nemocí, které mají různý klinický průběh, odpověď na léčbu a prognózu (Bučková, Buliková a kol., 2013). S prognózou je spojeno velké množství faktorů přítomných při diagnóze AML, počítaje cytogenetikou, molekulární genetikou a věkem (Schuurhuis, Heuser a kol., 2018). Dalším faktorem může být přidružené onemocnění, klinické riziko, které je určeno počtem blastů v krvi během diagnózy a úspěšností indukční léčby, která je klasifikována počtem blastů v kostní dřeni za 14-21 dní po nasazení léčby (Bučková, Buliková a kol., 2013).

AML se vzácně vyskytuje u dětí. V České republice postihne přibližně 15 dětí. Léčba AML dětí je stejná jako léčba dospělých. Přibližně 10 % dětí umírá na komplikace léčby a 40 % dětí prodělá relaps, obvykle v prvních 18 měsících od stanovení diagnózy. Jedinou léčbou relapsu AML je transplantace kostní dřeně, která dává 25 % dětí s relapsem šanci na vyléčení (Koutecký, Kabičková, Starý, 2002).

Základem léčby je podání cytostatik ve formě infúze do žíly, tzv. chemoterapie. Kvůli rychlému množení leukemických blastů je nezbytné zahájit léčbu co nejdříve. Léčba většinou žádá zavedení centrálního žilního katétru, což je hadička z ohebného materiálu, která se zavádí do velké žíly (většinou krční, podklíčkové či stehenní), používá se k podávání většiny léčebných přípravků i k odběrům krve pro jednotlivá vyšetření. Centrální katétr má 2 nebo 3 konce, a proto může najednou podat více léčiv (Bučková, Buliková a kol., 2013). Léčba AML zahrnuje 2 etapy:

- indukční léčbu
- postremisní neboli konsolidační léčbu.

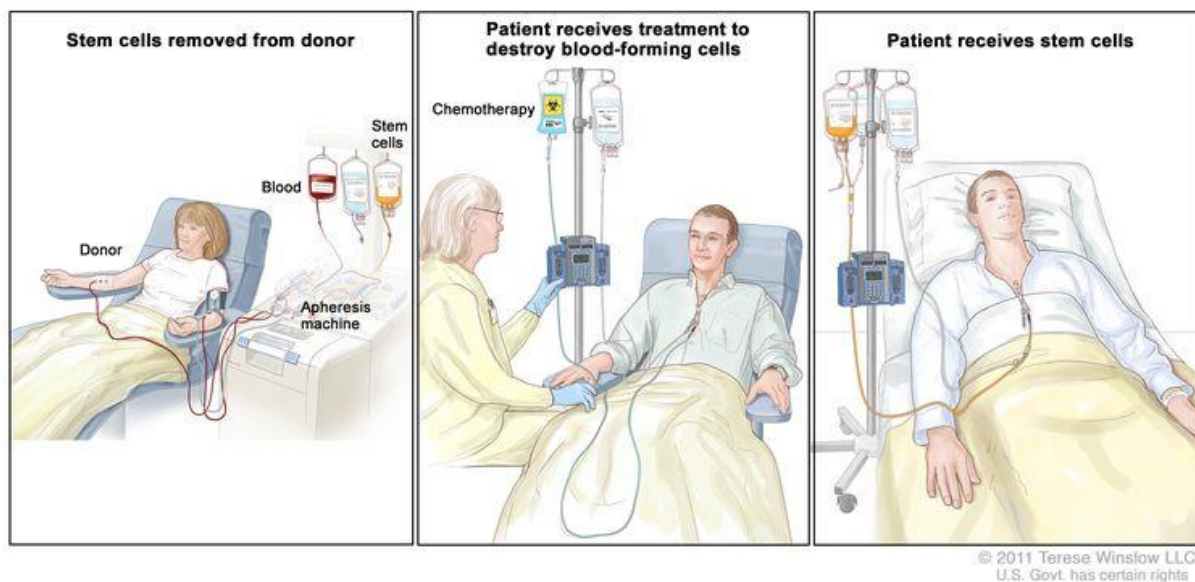
Indukční léčba (viz obr. 7) slouží k odstranění leukemických buněk z krve a ke snížení jejich počtu v kostní dřeni. Cílem indukční léčby je kompletní remise onemocnění, což je situace, kdy leukemické buňky nejsou při mikroskopickém vyšetření v krvi viditelné a počet nezralých krevních elementů v kostní dřeni je normální. Indukční léčba zahrnuje podání 2 cytostatických látek, které se podávají do žíly ve formě infúze. Prvním lékem je cytosinarabinosid a druhým je lék ze skupiny antracyklinů (Bučková, Buliková a kol., 2013). Indukční léčba obvykle zahrnuje 3 dávky antracyklinu a 7 dnů podávání cytarabinu v kontinuální infuzi (Doubek, Mayer eds., 2013). Při indukční léčbě nastávají komplikace, proto musí být při ní pacient hospitalizován. Cytostatické látky ve formě lumbální punkce do mozkomíšního moku se užívá v případě, kdy se leukemické buňky šíří do centrálního nervového systému. Indukční terapie odstraní z kostní dřeni leukemické buňky a utlumí zbytkovou krvetvorbu. 14.-21. den po zahájení léčby se provádí sternální punkce a sleduje se počet blastů v kostní dřeni (Bučková, Buliková a kol., 2013).



Obr. 7 Lumbální punkce (Winslow, 2007)

Postremisní neboli konsolidační léčba slouží k dlouhodobému udržení kompletní remise a zamezení návratu onemocnění. Postremisní léčba může spočívat v samotné konsolidační chemoterapii, v konsolidační chemoterapii s následující autologní transplantací krvetvorných buněk (viz obr. 8), v konsolidační chemoterapii s následující alogenní transplantací kostní dřeně. Samotná konsolidační chemoterapie spočívá v podání 3 až 4 cyklů intenzivní chemoterapie. Je podáván cytosinarabinosid. Po léčbě následuje útlum tvorby krvinek, pacient musí pravidelně chodit na ambulantní prohlídky, kde mu jsou podle potřeby podávány transfúze červených krvinek a krevních destiček. Dochází k velkému poklesu zdravých neutrofilů k nulovým hodnotám. Mezi problémy po podání konsolidační chemoterapie patří infekce, krvácení, teploty nad 38 °C, zimnice, třesavka, kašel, dušnost, zvracení, průjemy, bolesti břicha. Konsolidační chemoterapie s následující autologní transplantací krvetvorných buněk spočívá v podání 2-3 cyklů konsolidační chemoterapie. Poté je pacientovi odebrána a zmrazena kostní dřeň. Kostní dřeň se odebírá několika vpichy do lopatky kosti kyčelní. Konsolidační chemoterapie s následující alogenní transplantací kostní dřeně bývá prováděna u pacientů do 65 let, u kterých je riziko z relapsu AML vyšší, než je riziko ze samotné alogenní transplantace. Transplantace krvetvorných buněk může být provedena, pokud je nalezen vhodný příbuzný či nepříbuzný dárcce kostní dřeně. Vhodní dárce kostní dřeně se nejdříve testují mezi sourozenci, možná shoda u sourozenců je 25 %, poté se hledají mezi dárce v českých i mezinárodních registrech kostní dřeně. Před transplantací se provádí odběr

vlastní kostní dřeň pacienta, která se zamrazí, slouží jako záloha pro případ, že by selhal odběr nebo převoz kostní dřeň od příbuzného či nepříbuzného dárce. První fáze vlastní transplantace spočívá v podání přípravného režimu, jsou podány vysoké dávky chemoterapie, někdy se využívá radioterapie. Přípravný režim obvykle trvá 5-12 dní. Po přípravné fázi se provádí vlastní převod transplantátu (Bučková, Buliková a kol., 2013).



Obr.8 Transplantace krvetvorných buněk (Winslow, 2007)

Léčba AML u pacientů nad 65 let má velmi špatné výsledky (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Pacienti nad 65 let mívají často přídatná onemocnění (cukrovku, ischemickou chorobu srdeční, onemocnění plic), která mají dopad na funkci jednotlivých orgánů, nejsou tudíž způsobilí k podstoupení intenzivní léčby, která se využívá u mladších pacientů (Bučková, Buliková, a kol., 2013). Výběr léčby závisí na celkovém zdravotním stavu, funkci většiny orgánů lidského těla a podle tohoto lékař zvolí vhodný typ léčby (Bučková, Buliková, a kol., 2013).

Při nepříznivé prognóze je vhodné zvolit paliativní léčbu (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Paliativní léčba spočívá v podávání nízkých dávek chemoterapie, a to cytosinarabinosidu ve formě podkožních injekcí. Účelem této terapie není vyléčení pacienta, ale potlačení projevů nemoci a oddálení progresu onemocnění. Účinnost této terapie je různá, u některých jedinců s AML krátkodobá, u jiných pacientů může vést i k dosažení remise onemocnění (Bučková, Buliková a kol., 2013). Intenzivní léčba spočívá v podání stejného typu indukční a konsolidační chemoterapie jako u mladých pacientů. Využívá se pouze u pacientů ve velmi dobrém klinickém stavu. Účelem této terapie je vyléčení AML

(Bučková, Buliková a kol., 2013). Symptomatická léčba slouží k tlumení všech potíží a komplikací, které plynou z progresu AML. Léčba je pro pacienty s AML ve vážném stavu, se závažnými onemocněními. Terapie vyžaduje pravidelné transfúze červených krvinek a krevních destiček během ambulantní prohlídky (Bučková, Buliková, a kol., 2013).

Nejnáročnějším problémem, který musí řešit onkologové, jsou dlouhodobé vedlejší účinky předchozí cytotoxické léčby (Espírito Santo, Chacim, Ferreira a kol., 2016). Komplikace přichází v době podání chemoterapie a několik týdnů po skončení léčby. Komplikace se vytváří ve spojitosti s útlumem tvorby krvinek v kostní dřeni po zahájení chemoterapie. Chemoterapie má vliv na rychle se dělící leukemické buňky, toxicky působí na rychle se dělící zdravé buňky, a to jsou hlavně krvetvorné buňky kostní dřene, z kterých se tvoří bílé krvinky, červené krvinky a krevní destičky. Chemoterapie způsobuje útlum jejich tvorby, a to se klinicky projeví jako dušnost, únava, slabost, bušení srdce, závratě. Projevem mohou být také závažné plicní infekce. Pokud dojde k poklesu počtu krevních destiček v krvi, zvyšuje se riziko krvácení. Po podání chemoterapie dochází k hlubokému poklesu neutrofilů, které jsou důležité pro ochranu před bakteriálními a houbovými infekcemi. Jejich pokles může vést k rozvoji infekčních komplikací. Původcem závažných infekčních komplikací bývají oportunní patogeny, které osidlují kůži nebo střevo člověka, neboť bývá výrazně oslabená obranyschopnost lidského těla. Riziko vzniku infekce je dáno porušením povrchu dýchacího a hlavně zažívacího traktu chemoterapií. Dalšími projevy infekce mohou být kašel, rýma, bolesti hlavy, bolest v krku, pálení nebo řezání při močení, průjem. I těmto projevům je nutné věnovat pozornost a co nejdříve zahájit antibiotickou léčbu (Bučková, Buliková a kol., 2013). Starší pacienti nemají prospěch z intenzivní léčby, neboť jim hrozí riziko předčasné smrti (Juliussen, Lazarevic a kol., 2012). Mezi další možné komplikace léčby patří mukozitida (poškození sliznice zažívacího traktu), nevolnost, zvracení, únava, ztráta vlasů, záněty žil po chemoterapii (Bučková, Buliková a kol., 2013).

4.1.2 Akutní lymfoblastická (lymfoblastová) leukémie

„Akutní lymfatická leukémie je nemoc, která vzniká maligní transformací kmenové hemopoetické buňky. Tato buňka se diferencuje v lymfoblasty.“ (Adam, Vorlíček a kol., 2007). *„Akutní lymfoblastické leukemie tvoří heterogenní skupinu biologicky odlišných neoplazií lymfoidní řady charakterizovaných klonální proliferací nádorově transformovaných lymfoidních prekurzorů s poruchou maturace a apoptózy, které vedou k jejich akumulaci v kostní dřeni, krvi, uzlinách a dalších orgánech a k redukci normální krvetvorby.“* (Indrák a kol., 2006)

Jedná se o nemoc, která vzniká nádorovou přeměnou zárodečných buněk (lymfoblastů) lymfoidní řady v kostní dřeni. Tyto lymfoblasty se v kostní dřeni rychle množí a postupně se vyplavují do krve. Nekontrolované množení lymfoblastů vede k potlačení vývoje ostatních krevních buněk a snížení počtu červených krvinek, krevních destiček a zdravých bílých krvinek, především neutrofilů. Při vyšetření krevního obrazu obvykle bývá počet všech bílých krvinek zvýšený, neboť jsou také započítány leukemické buňky (blasty), které se vyplavily do krve. U ALL blasty pronikají i do jiných orgánů, což vede k jejich zvětšení nebo zhoršení jejich funkce. Takto bývají postiženy především lymfatické uzliny, slezina, játra, mozek, mícha, zažívací trakt, varlata (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Nekontrolované množení blastů je výsledkem změn v kontrolních a regulačních mechanismech buněčného růstu a zrání. Tyto mechanismy upravují geny. Změny v genech způsobují přeměnu zdravých buněk v buňky nádorové, které přichází o schopnost vyžrávat a neřízeně se množí. Na vzniku ALL se podílejí genetické faktory a vlivy prostředí (ionizující záření, toxické látky, jako např. benzen, pesticidy) a infekce (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Tabák a alkohol, které patří mezi rizikové faktory jiných zhoubných chorob, nezvyšují riziko ALL. Příčinu vzniku ALL většinou nelze odhalit (Ribera, Sancho 2007).

Jedná se o nejčastější nádorové onemocnění dětského věku. Nejčastěji je ALL diagnostikováno mezi prvním a pátým rokem života (Šálek, Folber, Doubek, 2013). U kojenců se vyskytuje 5 % případů a u dětí starších 10 let 30 % případů (Starý, 2010). Incidence nemoci je 7,7/100 000 obyvatel ve věkové skupině 1-5 let (Doubek, Mayer (eds.), 2013). V České republice u dospělých činí incidence 1,2 případů na 100 000 obyvatel (Doležalová, 2016). Incidence ALL je vyšší v hospodářsky vyspělých zemích než v rozvojových zemích (Starý, 2010). Výskyt tohoto onemocnění klesá u adolescentů a mladých dospělých. Druhým mezníkem výskytu jsou pacienti starší 50 let (Doubek, Mayer (eds.), 2013). U starších pacientů není zaznamenán exponenciální nárůst nových případů jako u AML (Šálek, 2012). Tvoří zhruba 20 % všech leukémií (Folber, Létalová, Doubek, 2011). Častěji se vyskytuje u mužů než u žen. Ačkoliv může být výskyt ALL spojen s určitým vrozeným deficitem v oblasti genů zajišťujících opravy genetické informace, o dědičné onemocnění se nejedná. Potomek tedy nemá šanci, že onemocní ALL. Také se nejedná o infekční onemocnění, a proto se nevyskytuje riziko přenosu choroby na další jedince (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Příznaky ALL jsou výsledkem nekontrolovaného množení lymfoblastů a jejich akumulace v kostní dřeni a orgánech. ALL může být diagnostikována náhodně. Mezi typické příznaky patří ztráta či snížení chuti k jídlu (anorexie), úbytek hmotnosti, teploty, kostní

či kloubní bolest a únava, která je způsobena anémií a je výsledkem snížené tvorby červených krvinek v kostní dřeni (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Dále se mohou objevit příznaky, které jsou zapříčiněné útlakem normální krvetvorby množícími se leukemickými buňkami, např. nedostatek červených krvinek, nedostatek funkčních bílých krvinek, nedostatek krevních destiček. Nedostatek červených krvinek (anémie) se může projevovat únavou, nižší výkonností, rychlým zadýcháváním se při námaze (např. chůze do schodů), bušením srdce, šelestem v uších, závratí. Nedostatek funkčních bílých krvinek (neutropenie) se může projevovat infekcemi. Pacienti trpí těžkou angínou, záněty horních i dolních cest dýchacích, nosních dutin, dutiny ústní, močovými infekcemi. Nedostatek krevních destiček (trombocytopenie) se může projevovat mírnými krvácivými projevy na kůži a sliznicích. U pacientů se může objevit i vážnější krvácení z nosu, závažné gynekologické krvácení (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Mezi příznaky způsobené šířením a infiltrací leukemických buněk v jiných orgánech patří zvětšení lymfatických uzlin, sleziny a jater, postižení nervového systému, postižení kůže, sliznice, varlat, prs (viz tab. 2). Zvětšení lymfatických uzlin, sleziny a jater je výsledkem hromadění blastů v těchto orgánech. Zvětšené uzliny je možné nahmatat na krku, v podpaží, v tříslech a obvykle jsou nebolestivé. Při zvětšení sleziny a jater se objevuje tlak v nadbřišku. Výjimečně se objevuje postižení nervového systému, lymfoblasty však mohou pronikat do mozku, míchy či mozkových plen. Obvykle se projeví poruchou funkce hlavových nervů, může se projevit dvojitým viděním, poklesem očního víčka či koutku úst, bolestmi hlavy, které může být doplněno zvracením. V době určení diagnózy ALL postižení kůže, sliznice, varlat či prs není časté, může být však diagnostikováno při relapsu leukémie (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Tab. 2. Nejčastější příznaky ALL v době diagnózy (Doubek, Mayer (eds.), 2013).

Lymfadenopatie	57 %
Splenomegalie	56 %
Hepatomegalie	47 %
Infekce, teploty	36 %
Krvácení	33 %

Tumor mediastina	14 %
Infiltrace orgánů	9 %
Infiltrace CNS	7 %

Diagnóza ALL zahrnuje zkoumání rodinné historie (Folber, Šálek a kol., 2010). Diagnóza ALL se stanovuje dále na základě fyzikálního vyšetření, během kterého jsou zjišťovány výše zmíněné příznaky (viz tabulka). Pro potvrzení definitivní diagnózy ALL je nutné provést analýzu krve (krevní obraz), vyšetření kostní dřeně (tzv. myelogram) a lumbální punkci (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Z analýzy krve se zjistí anémie, trombocytopenie a leukocytóza. K cytologickému vyšetření kostní dřeně je nutné provést kostní punkci. Provádí se průnikem jehlou do dřevové dutiny kosti, obvykle kosti prsní či zadního výběžku kosti sedací a nasáváním několika mililitrů dřevové krve v místě znecitlivění (lokální anestezie). Následně je dřevová krev vyšetřena pod mikroskopem, kde se ukáže přítomnost lymfoblastů. Kromě tohoto morfologického vyšetření se dále využívá cytochemie, průtoková cytometrie, cytogenetika a molekulární biologie. Díky těmto vyšetřením jsou schopni lékaři určit typ ALL a vybrat náležitý léčebný postup. Lumbální punkce spočívá v vpichu do zad v úrovni posledních bederních obratlů. Jehlou se odebírá několik mililitrů mozkomíšního moku, aby se zjistila přítomnost lymfoblastů. Jestliže se potvrdí přítomnost lymfoblastů v mozkomíšním moku, chemoterapie se podává přímo do mozkomíšní tekutiny, aby se zničily nádorové buňky. Jestliže má mozkomíšní mok normální složení, ve většině případů je chemoterapie podávána preventivně. Mezi nežádoucí účinky této techniky se řadí bolest hlavy, která může trvat i několik dní, ale obvykle ustoupí po běžných analgetících (Ribera, Sancho 2007).

Rozeznáváme více typů ALL podle hodnocení lymfoblastů v mikroskopu a přítomnosti nebo postrádání genových a chromozomálních změn. Z tohoto důvodu je nutné ke stanovení konkrétního typu ALL několik navzájem 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 (doklad specifických změn v chromozomech lymfoblastů)
- metody molekulární biologie (doklad změn v lymfoblastech na úrovni genů) (Ribera, Sancho, 2007).

Akutní lymfoblastická leukémie se dělí do dvou hlavních skupin:

- ALL z B buněk (B-ALL): tato skupina ALL je typická výskytem znaků charakteristických pro normální B lymfocyty na povrchu nádorových buněk (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Přibližně 80 % ALL pochází z linie B-buněk (Devine, Larson, 1994).
- ALL z T buněk (T-ALL): tato menší skupina ALL je typická výskytem znaků charakteristických pro T lymfocyty na povrchu nádorových buněk (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Ačkoli jsou u T-lymfoblastické leukémie / lymfomu známé opakující se genetické abnormality, jejich role v prognóze je méně jasná než u B-lymfoblastické leukémie / lymfomu (Peters, Ansari, 2011).

Rozlišujeme dva speciální typy ALL, a to ALL s filadelfským chromozomem (Ph+ ALL) a ALL Burkittova typu, které se dle buněčnosti a typem léčby odlišují od ostatních typů (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

ALL s filadelfským chromozomem (Ph+ ALL) leukémie je založena na zlomu na chromozomu 9 v místě, kde je přítomen gen ABL, a na chromozomu 22, kde se nachází gen BCR (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Přibližně 5 % dětí a 25 až 33 % dospělých s ALL má Ph chromozom (Devine, Larson, 1994). PH+ALL je typ leukémie s velmi vysokým rizikem (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Patří tedy do podskupiny nemocných s nepříznivou prognózou a velkým rizikem relapsu. Dlouhodobé celkové přežití s Ph+ ALL se pohybuje okolo 20 až 40 % (Folber, Létalová, Doubek, 2011). V dospělosti zaznamenává přibližně 20 % všech ALL (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Ph+ ALL je nejpokročilejší fáze chronické myeloidní leukémie, u které se tato chromozomová odchylka také nachází (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Ph+ ALL lze vyléčit intenzivní chemoterapií společně s inhibitorem tyrozinkinázy a následnou alogenní transplantací kostní dřeně. Chemoterapie zahrnuje cytostatika především v léčbě lymfoidních malignit: alkylační látky (cyklofosamid), antracykliny (doxorubicin, daunorubicin, idarubicin), alkaloidy (vinkristin, vindesin, etoposid, teniposid), analoga nukleotidů (fludarabin), nukleosidů (cytarabin, klofarabin) a nukleových

bázi (6-merkaptopurin, thioguanin), antimetabolity (metotrexát) a kortikoidy (prednison, metylprednisolon, dexametason). Součástí léčby Ph+ ALL jsou monoklonální protilátky, a to rituximab v případě nálezu antigenu CD20 na lymfoblastech. Jedinou možností na vyléčení Ph+ ALL je alogenní transplantace krvetvorných buněk (Folber, Létalová, Doubek, 2011). Vhodnou léčbou Ph+ ALL dospělých je léčba imatinibem s konkomitantní chemoterapií a následnou alogenní transplantací krvetvorby (Šálek, 2012).

ALL Burkittova typu se řadí mezi nejagresivnější lidské malignity, rychle se množí, obvykle vytváří mimodřeňové nádorové masy a výpotky (Šálek, Folber, Doubek, 2013). U tohoto typu ALL dochází k výměně genetického materiálu mezi 8. a 14. chromozomem (Ribera, Sancho 2007). Potřebuje jinou léčbu než ostatní ALL, avšak na rozdíl od ALL s filadelfským chromozomem bývá odpověď na chemoterapii dobrá (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Vysokodávkovaná chemoterapie umožňuje dlouhodobou remisi ve více než 50 % případů u dospělých pacientů (Ribera, Sancho 2007). Chemoterapie se kombinuje s podáváním monoklonálních protilátek – rituximab (preparát Mabthera). Léčba trvá zhruba 6 měsíců a bývá založena na podávání krátkých intenzivních chemoterapeutických cyklů (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Z chemoterapeutik se aplikují cyklofosfamid, ifosfamid, metotrexat a cytarabin (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Při přidání monoklonálních látek mohou být výsledky lepší, a proto po dosažení remise není u tohoto typu indikována transplantace krvetvorných kmenových buněk (Ribera, Sancho 2007).

Léčba ALL je rozdělena na tři etapy:

- indukční léčba
- konsolidační léčba
- udržovací léčba

Cílem indukční léčby je zlikvidovat leukemické buňky z krve a kostní dřeně a dovolit kostní dřeni vytvářet zdravé krvinky. Aplázie (doba těžkého útlumu kostní dřeně) trvá přibližně 3-4 týdny, mohou se zkrátit podkožním podáním růstových faktorů pro granulocyty. Cílem terapie je dosáhnout kompletní remise. Před zahájením indukční léčby bývá ještě tzv. prefáze, která zahrnuje kortikosteroidy obvykle v kombinaci s nízkými dávkami chemoterapie (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Obvykle bývají podávány nízké dávky cyklofosfamidu. Pomáhá redukovat nádorovou masu před podáním intenzivní chemoterapie (Šálek, 2012). Na začátku léčby bývá podáván lék s účinnou látkou alopurinolem (Milurit). Zabraňuje akumulaci rozpadových produktů vytvořených při zániku leukemických blastů v organismu a napomáhá jejich spolehlivému vylučování ledvinami, a proto je také na začátku léčby

nemocným podáváno velké množství tekutin a podporováno močení. Základními léčivými podávanými během prvního indukčního cyklu jsou vinkristin, cyklofosfamid a antracyklinové chemoterapeutikum (daunorubicin, adriamycin, idarubicin). Tato léčiva bývají obvykle v kombinaci s kortikosteroidy (prednisonem či dexamethasonem). Po ukončení indukční chemoterapie a obnově krvetvorby lékař provádí odběr kostní dřeně k posouzení léčebné odpovědi. Ideální výsledek je obnova normální buněčnosti kostní dřeně s méně než 5% výskytem blastů (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Intenzivní první indukční cyklus přináší vysoké riziko toxických a infekčních komplikací, z tohoto důvodu pacient potřebuje účinnou podpůrnou léčbu (Šálek, 2012). Na první cyklus bez pauzy navazuje druhý indukční cyklus, který je založen na preventivním podávání chemoterapie do mozkomíšního moku, které je občas kombinované s ozářením (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Základními stavebními kameny druhého indukčního cyklu jsou cyklofosfamid, cytarabin a merkaptopurin. Souběžně probíhá profylaktická léčba centrálního nervového systému (intratékální chemoterapie, radioterapie) (Šálek, 2012).

Cílem konsolidační léčby je zlepšení remise a odstranění zbylých leukemických buněk (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Samotná konsolidační chemoterapie se skládá z 6 až 8 cyklů vysokodávkované chemoterapie. Používá se většinou metotrexát, cytosin arabinosid a asparagináza. Obvykle cykly trvají týden, po nichž probíhá 2-3 týdny období bez krvinek a dvou až třítýdenní pauza. Vlastní chemoterapie je podávána nitrožilní infuzí (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Konsolidační léčba zahrnuje transplantaci krvetvorných kmenových buněk (Šálek, 2012).

Udržovací léčba trvá většinou jeden až dva roky a následuje po ukončení konsolidační léčby. Cílem této terapie je udržení remise a snížení rizika relapsu. Je složena z chemoterapie, která je podávána formou tablet. Denně je podáván merkaptopurin. Jedenkrát týdně je podáván metotrexát (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Podpůrná léčba je vhodná k zvládnutí vedlejších účinků a komplikací chemoterapie. Vedle chemoterapie představuje důležitou součást léčby. Zahrnuje transfúzi koncentrátů červených krvinek pro léčbu anémie, transfúzi krevních destiček kvůli prevenci krvácení, antibiotika a antimykotika (léky používané k léčbě a prevenci infekcí způsobených bakteriemi a houbami), růstové faktory (látky podporující tvorbu bílých krvinek aplikované podkožní injekcí po skončení chemoterapie za účelem snížit riziko vzniku infekce), antiemetika (léky tlumící pocit na zvracení), hydratace (nemocným je nitrožilně podáváno velké množství tekutin jako ochrana ledvin a dalších orgánů před újmou z chemoterapií a toxickými

zplodinami, které se uvolňují po chemoterapii z rozpadových nádorových buněk), výplachy úst (v průběhu podávání chemoterapie a především v době, kdy krvinky byly odstraněny chemoterapií a ještě nedošlo k obnově krvetvorby, není vhodné čištění zubů kvůli vyššímu riziku krvácení z dásní a proniknutí choroboplodných zárodků z dutiny ústní do krve, a proto je vhodné vyplachovat ústa antiseptickými roztoky) (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Komplikace se projevují po podání chemoterapie a několik týdnů po skončení léčby. Po podání chemoterapie dochází k útlumu tvorby červených krvinek, což se klinicky projevuje jako dušnost, únava, slabost, bušení srdce, závratě (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Mezi nejzávažnější komplikace úvodu léčby patří syndrom nádorového rozpadu (*tumor lysis syndrome*), který se objevuje u pacientů s velkou nádorovou náloží, kterým byla podávána intenzivní protinádorová léčba bez kortikoidní prefáze (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Bývá doplňován metabolickým rozvratem a koagulopatií, který potřebuje pečlivou laboratorní monitoraci, substituci a intenzivní podpurnou léčbu (Folber, Létalová, Doubek, 2011). Mezi další nežádoucí účinky léčby ALL patří krvácení, infekce, mukositida (poškození sliznice zažívacího traktu), nevolnost, zvracení, změny ve vnímání chuti a čichu, únava, ztráta vlasů, záněty žil, zhoršené funkce srdce, jater, periferních nervů (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

Určit prognózu akutní lymfoblastové leukémie je u daného jedince velmi obtížné. Prognóza onemocnění je ovlivněna mnoha faktory (Šálek, Folber, Doubek, 2013). K základním faktorům patří věk, imunofenotyp, cytogenetický nálezn a dynamika iniciální terapeutické odpovědi (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Všechny typy akutní leukémie mají závažnou prognózu, lze je však léčit a v některých případech i úplně vyléčit. Výsledky léčby se odvíjí od věku nemocného a závisí také na opakovaném vzplanutí nemoci (relaps), k němuž dochází v prvních měsících po ukončení léčby (Šálek, Folber, Doubek, 2013). U dětí je ALL dobře léčitelná a vyléčitelná. Dlouhodobě přežívá přibližně 70 až 80 % dětských pacientů (Vokurka, 2008). U pacientů do 30 let je celkové přežití až 60 %, v kategorii 30-60 let klesá na 40-50 %, u nemocných starších 60 let je jen 15 % (Doubek, Mayer (eds.), 2013).

Léčba ALL trvá přibližně 2 roky, přičemž první rok je podávána intenzivní chemoterapie a druhý rok udržovací léčba. Pacient první dva roky dochází každé 3-4 měsíce na kontrolní sternální punkci a odběr kostní dřeně. Vyšetření se provádí, aby se zachytil případný návrat nemoci v době, kdy je riziko relapsu nejvyšší. Riziko remise ALL se během let od ukončení léčby kontinuálně snižuje, po pěti letech dochází k vyléčení, ale toto riziko není nikdy nulové (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Intenzivní cytostatická léčba požaduje dlouhodobou pracovní neschopnost, pokud trvá delší dobu, pacient může zažádat o invalidní důchod. Do pracovního poměru může pacient nastoupit po léčbě samotnou konsolidační

chemoterapií a zakončení udržovací léčby. V případě transplantace krvetvorby lékař posoudí stav daného pacienta a jeho chronické komplikace. Hematolog či klinický onkolog může doporučit lázeňskou léčbu (Doubek, Mayer (eds.), 2013).

Mohou se také projevit pozdní následky léčby ALL, mezi které patří neplodnost, hormonální poruchy, druhotné nádorové onemocnění (tzv. sekundární malignity), která vznikají až po několika letech po podání chemoterapie. Obvykle to bývají nádory ledvin, jater, plic, tlustého střeva, mozku (Šálek, Folber, Doubek, 2013). Může se objevit trvalá ztráta chuti k jídlu z důvodu poškození funkce slinných žláz, poškození vnímání chuti a čichu či následkem některých léků, především cyklosporinu A. Častou komplikací bývá šedý zákal, který se objevuje většinou po 5 letech od transplantace, především u pacientů po celotělovém ozáření a u pacientů, kterým byly dlouhodobě podávány kortikoidy (Ribera, Sancho 2007).

Pacientům bývá doporučována racionální strava s dostatkem ovoce a zeleniny, pravidelný tělesný pohyb, malá konzumace alkoholických nápojů, nekouřit (Šálek, Folber, Doubek, 2013).

4.2 Chronické leukémie

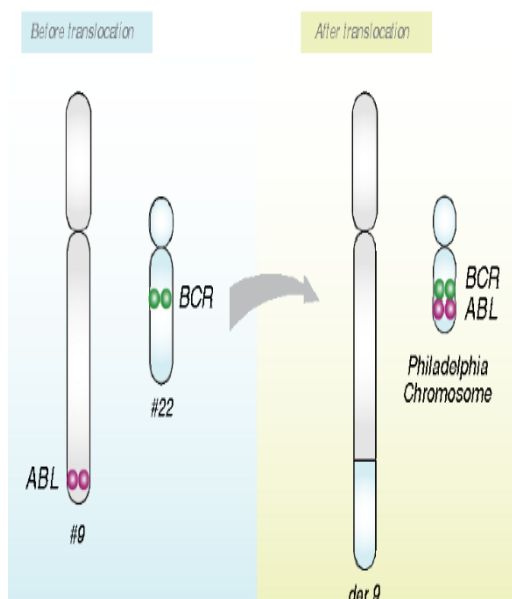
Chronická leukémie je onemocnění, které postihuje bílé krvinky těla. Chronická leukémie je méně závažná a vyvíjí se pomaleji než akutní leukémie (Upson, 2020). Většina lidí nemá při první diagnóze žádné příznaky. Mezi hlavní příznaky patří únava, ztráta chuti k jídlu, snadnější tvorba modřin, bolest břicha, dušnost, noční pocení, zimnice, infekce, horečka, bolest kostí a kloubů, bolestivé zvětšené lymfatické uzliny, anémie, zvětšená játra, slezina, mohou se objevit malé černé tečky pod kůží. Diagnóza je stanovena na základě krevního obrazu a vyšetřením kostní dřeně (pouze CML). Léčba závisí na konkrétním typu chronické leukémie, na věku a zdravotním stavu pacienta. Léčebnými možnostmi jsou chemoterapie, monoklonální protilátky, krevní transfuze, transplantace kmenových buněk. Toto onemocnění většinou postihuje starší lidi. Rizikem jsou expozice benzenu, expozice záření, jako je radiační léčba předchozích rakovin (CalvertHealth, 2020).

4.2.1 Chronická myeloidní leukémie

„Chronická myeloidní leukemie je maligní myeloproliferativní onemocnění vycházející z transformované kmenové pluripotentní hematopoetické buňky, u něhož dominuje proliferace myeloidní řady.“ (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Chronická myeloidní leukémie

je nádorové onemocnění krvetvorných buněk, které se objevují v kostní dřeni. Její průběh je ze začátku pozvolný (Žáčková, 2012). Je to pomalu rozvíjející se onemocnění (Protivánková, Vorlíček, 2001). V označení „myeloidní“ je zahrnuta informace, jaké leukocyty se u CML zmnožují. Jsou to hlavně granulocyty, ale mohou být zmnoženy také trombocyty a erytrocyty, protože všechny tyto druhy mají prapůvod ve stejné myeloidní kmenové buňce (Žáčková, 2012). CML je první lidské nádorové onemocnění, u kterého byla objevena spojitost mezi nádorem a genetickou změnou – tzv. filadelfský chromozom (Indrák, 2004).

Onemocnění CML vzniká kvůli získané genetické změně, která zasahuje kmenovou krvetvornou buňku. Všechny lidské buňky, tzn. i krvetvorné, mají 46 chromozomů, z nichž je 44 spárováno do 22 párů, číslovaných od 1 do 22, a 2 jsou pohlavní chromozomy (XY u mužů a XX u žen). U CML nastává „odlomení“ části chromozomu č. 9 a části chromozomu č. 22, které se navzájem nahradí v procesu označovaném jako translokace (viz obr. 9). Podstatná je změna na chromozomu č. 22, kde se po vzájemném nahrazení blízko sebe dostávají geny – gen ABL1 (ABL1 = *Abelson murine leukaemia*) z chromozomu 9 a gen BCR (BCR = *breakpoint cluster region*) z chromozomu 22, které společně splývou v gen nový, tzv. fúzní, BCR-ABL1 (Žáčková, 2012). V roce 1960 američtí vědci Peter Novell a David Hungerford objevili u lidí s CML atypicky zkrácený chromozom 22 z G skupiny - filadelfský chromozom (Nowell, Hungerford, 1960). Filadelfský chromozom se nevyskytuje jen u CML, ale je také detekován u AML, ALL. Přítomnost filadelfského chromozomu vede k tomu, že pacienti s různými fenotypy leukémie mají rozdílné prognózy (Kang, Liu, Xu a kol., 2016).



Obr. 9 Translokace (Bouche, Jezdic, Bacarani a kol., 2013).

CML vzniká vlivem genetické abnormality, příčina této abnormality, a tudíž i příčina vzniku CML není vysvětlena. Je to podobné jako u jiných druhů leukemií. Vyšší předpoklad vzniku CML je u lidí, kteří byli vystaveni větším dávkám radioaktivního záření. Důkazem je větší výskyt leukemií u jedinců, kteří přežili výbuchy atomové bomby v Hirošimě a Nagasaki. Působení jiných látek, léků, chemikálií nebo virů na vznik CML nebylo doloženo. CML není nakažlivá ani dědičná choroba (Žáčková, 2012).

CML se může objevit v každém věku, ale její výskyt u dětí do 16 let není tak běžný. Věkový průměr pacientů je kolem 50-55 let věku (Žáčková, 2012). Tvoří přibližně 3 % leukemií dětských, 10 % adolescentů, naprostá většina případů patří do kategorie seniorů (Faber, Urbanová, 2010). CML je častější u mužů, výskyt mezi muži a ženami se udává v poměru 1,3 : 1,0. Každý rok se v České republice objeví přibližně 150 až 200 nových případů této choroby, ve Velké Británii přibližně 750 a v USA asi 4 500 nových případů za rok. Jedná se o docela vzácné onemocnění (Žáčková, 2012). CML představuje 20 % nově diagnostikovaných leukemií. Její incidence je 1,2 případů na 100 000 obyvatel (Klamová, 2016).

Průběh chronické myeloidní leukémie zahrnuje tři fáze:

- chronickou
- akcelerovanou
- blastickou (Žáčková, 2012).

1. Chronická fáze

Většina pacientů (přibližně 95 %) je diagnostikována v této etapě, která může setrvávat měsíce až roky. Je to pomalu postupující stádium, kdy pacienti mohou být úplně bez příznaků či jsou příznaky mírné, např. únava, zvýšené pocení. Pacienti jsou v tomto stádiu choroby schopni běžných životních činností bez nějakého omezení. Zvýšený počet leukocytů je v této etapě choroby snadno usměrnitelný léčbou, která se provádí ambulantně bez hospitalizace pacienta (Žáčková, 2012).

2. Akcelerovaná fáze

V některých případech může být nemoc diagnostikována až v tomto stádiu (Žáčková, 2012). Po zahájení léčby se onemocnění může dostat do chronické fáze choroby (Protivánková, Vorlíček, 2001). Nemoc může trvat několik měsíců (Žáčková, 2012).

Zpravidla trvá 3-6 měsíců. Nemoc přestává reagovat na obvykle podávanou léčbu a je tedy nutné zvolit intenzivnější chemoterapii (Protivánková, Vorlíček, 2001). Mezi příznaky nemoci patří bolest kostí, zvýšená teplota, noční pocení, úbytek na váze, zvětšování sleziny, únava, krvácivé projevy. Pacient není schopen vykonávat běžné životní činnosti. Zvyšuje se počet bílých krvinek a počet blastů. Stoupají či klesají počty trombocytů (viz tabulka), zvětšuje se slezina (Žáčková, 2012).

3. Blastická fáze (blastický zvrát)

Blastická fáze (viz tab. 3) může být předcházena etapou akcelerace, ale může se projevit nečekaně z chronické fáze bez předešlého varování, a to zhoršováním průběhu nemoci. Ve výjimečných případech je CML poprvé diagnostikována v této etapě (Žáčková, 2012). V kostní dřeni prudce narůstá počet blastů (viz tabulka), které jsou odváděny do krevního oběhu (Protivánková, Vorlíček, 2001). Mezi hlavní příznaky patří krvácivé projevy, horečky, infekce (Žáčková, 2012). Z příznaků se může také objevit intenzivní bolest kostí (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Tab. 3 Fáze CML dle počtů blastů, bazofilů a trombocytů (Faber, Urbanová, 2010).

	Chronická fáze	Akcelerace	Blastický zvrát
Blasty v periferní krvi nebo kostní dřeni	< 15 %	15 – 29 %	≥ 30 %
Bazofily v krvi	< 20 %	≥ 20 %	N
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	N	< 100	N

Vysvětlivka: N – neudáno

Příznaky onemocnění můžeme rozdělit na subjektivní (ty, které pociťuje a udává sám pacient) a objektivní (ty, které objeví lékař v průběhu vyšetření pacienta) (Žáčková, 2012). Subjektivní příznaky vznikají z chudokrevnosti, splenomegalie, metabolických a cévních důsledků, hemoragické diatézy (Faber, Urbanová, 2010). Pacienti jsou diagnostikováni především v chronické fázi onemocnění, přičemž zhruba polovina pacientů nemá žádné

příznaky. Onemocnění je tak odhaleno zcela náhodně, např. při pravidelné preventivní prohlídce či při odběru krve z jiného důvodu. Při vyšetření odebrané krve se pak objevuje především zvýšený počet bílých krvinek, pokles červených krvinek, zvýšený či snížený počet krevních destiček a při fyzikálním vyšetření pacienta se může odhalit zvětšená slezina. Ze začátku jsou příznaky mírné a v pokročilejší fázi nabývají na četnosti a intenzitě (Žáčková, 2012).

Mezi nejčastější příznaky CML patří únava, nechutenství, nevysvětlitelný úbytek hmotnosti, noční pocení, zvýšené teploty, snadná tvorba modřin, krvácivé projevy, dechové obtíže, závratě, bolesti břicha, pocity plnosti po jídle, bolesti kostí a kloubů (Žáčková, 2012). U nemocných dominuje i tlak pod levým žeberním obloukem, záchvaty dnavé artritidy vlivem hyperurikémie (Faber, Urbanová, 2010).

Mezi hlavní diagnostické postupy se řadí anamnéza a fyzikální vyšetření, dále vyšetření krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu bílých krvinek, biochemický rozbor krve, cytologické nebo histologické vyšetření kostní dřeně, cytogenetické vyšetření krve a kostní dřeně, molekulárně genetické vyšetření krve a kostní dřeně, ultrazvuk břicha (Žáčková, 2012).

Anamnéza spočívá v rozhovoru mezi lékařem a pacientem o jeho aktuálních potížích, o celkovém zdravotním stavu, o chorobách, pro které je sledován a léčen, operacích, které prodělal, lécích, které užívá a o alergiích. Lékař zjišťuje informace o jeho rodičích a sourozencích a jejich chorobách. Fyzikální vyšetření pacienta může zjistit některé objektivní projevy onemocnění, např. bledost kůže, krvácivé kožní projevy, zvětšenou slezinu nebo játra (Žáčková, 2012).

CML je většinou objeveno na základě patologického krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu leukocytů. Pacientovi je odebrána krev ze žíly do zkumavky a poté vyšetřena v krevním analyzátoru, vyhodnocuje se krevní nátěr na sklíčku pod světelným mikroskopem. Z mikroskopického vyšetření diferenciálního rozpočtu bílých krvinek můžeme zjistit údaje o vzhledu a o počtu jednotlivých typů leukocytů. V chronické fázi pozorujeme v některých případech velké zmnožení leukocytů ($20-500 \times 10^9/l$) na rozdíl od normy ($4-9 \times 10^9/l$) – tuto situaci nazýváme leukocytózou. Také mohou být zmnoženy krevní destičky – hovoříme o trombocytémii nebo trombocytóze. Pokles krevních destiček (trombocytopenie) je méně obvyklý a projevuje se u pokročilejších stádií CML. Červené krvinky mohou být v normě, sníženy (tzv. anémie), či mírně zvýšeny (Žáčková, 2012).

Biochemický rozbor, stejně jako vyšetření krevního obrazu, se realizuje po odběru pacientovy žilní krve do zkumavky, poté následuje přístrojové vyhodnocení. U CML mohou

být zvýšeny hodnoty kyseliny močové a laktátdehydrogenázy. CML nemá charakteristický laboratorní biochemický korelát (Žáčková, 2012).

K přesnému určení typu leukemie je potřebné vyšetření kostní dřeně, která se získá z hrudní kosti (tzv. sternální punkce) či pánevní kosti (tzv. trepanobiopsie) speciální jehlou. Odběr z pánevní kosti dovolí jak nasátí kostní dřeně do stříkačky, tak i odběr části tkáně kostní dřeně ve formě válečku. Odběr z kosti hrudi dovolí pouze nasátí kostní dřeně do stříkačky, protože na odběr válečku je kost velmi tenká. Místo odběru vybere lékař podle typu leukemie. Jestliže je z vyšetření periferní krve jasné, že půjde o CML, obvykle není nutné histologické vyšetření. Před samotným výkonem je pacient o postupu plně informován a podepíše tzv. informovaný souhlas (Žáčková, 2012).

Dále se odebrané vzorky kostní dřeně zpracovávají k cytologickému vyšetření. Nasátá kostní dřeň je rozetřena na sklíčko a posuzována pod mikroskopem. Část nasáté kostní dřeně se pošle do speciálních laboratoří k cytogenetickému, molekulárně cytogenetickému a molekulárně genetickému vyšetření. Váleček kostní dřeně je poslán k histologickému vyšetření, patolog též pozoruje pod mikroskopem buňky kostní dřeně. Cytologické i histologické vyšetření kostní dřeně v případě CML zjistí její zvýšenou buněčnost se zvýšením podílu granulocytů na úkor vývojových fází červených krvinek. V kostní dřeni, obdobně jako v nátěru periferní krve, se nacházejí granulocyty všech stupňů zralosti společně se zmnoženými eozinofily a bazofily (Žáčková, 2012).

Sternální punkce je prováděna, když nemocný leží na zádech. Lékař nahmatá vhodné místo v horní části hrudní kosti a desinfikuje kůži. Počká na účinek desinfekce a udělá opich vybraného místa prostředkem ke znecitlivění. Opět počká, do té doby dokud anestetikum nezačne působit, poté zavede krouživým pohybem do kosti speciální jehlu, která je složená ze dvou částí – dutá část jehly se v kosti během odběru ponechá, ostrá vnitřní část se vyjme po dosažení dřevové dutiny. Poté lékař na horní konec jehly nasadí stříkačku, nasaje část dřevové krve, kterou následně rozetře na sklíčka. Následně lékař nebo zdravotní sestra odebere potřebné vzorky dřevové krve do dalších zkumavek. Následně je speciální jehla vyjmuta a místo vpichu sterilně překryto tampónem a náplastí. Vlastní odběr trvá 6-10 minut, cytologické vyšetření 24 hodin (Žáčková, 2012).

Při trepanobiopsii nemocný leží obvykle na břiše, popřípadě na boku. Lékař nahmatá vhodné místo na lopatě kosti kyčelní. Následuje desinfekce, místní znecitlivění s dostatečně dlouhým intervalem čekání na začátek působení prostředku – přibližně 5 min, zavedení jehly a nasátí dřevové krve. Lékař dodržuje zásady sterility. Obvykle ze druhého vpichu se prostřednictvím duté části jehly krouživými pohyby provede odběr válečku kostní dřeně.

Váček, který záměrně uvízl v jehle, se pohromadě s ní vytáhne z těla pacienta a z jehly vyjme, aby se poslal na histologické vyšetření v náležitém fixačním roztoku. Místo vpichu se také sterilně překryje a oproti sternální punkci se také na určitou dobu (1–2 hodiny) stlačí prostřednictvím vlastní váhy těla na zádech či prostřednictvím vaku s pískem. Podobně jako sternální punkci, i tento výkon se provádí ambulantně. Vlastní odběr trvá 15 minut, cytologické vyšetření 24 hodin, histologické vyšetření 10-14 dní (Žáčková, 2012).

Klasické cytogenetické vyšetření, tzv. karyotypování provádí zkušený specialista ve speciální laboratoři a trvá 2-3 týdny. K němu je potřebný vzorek kostní dřeně. Dřeňové buňky se musí nějaký čas kultivovat ve vhodném médiu a k vyšetření je důležité, aby vešly do cyklu buněčného dělení. K sehnání informativního výsledku je potřebné, aby bylo posouzeno alespoň 20 dělicích se buněk, tzv. mitóz či metafází. Po speciálním barvení, obvykle tzv. G-pruhování, se posuzují cytogenetické preparáty ve světelném mikroskopu, který je obvykle opatřen počítačovou analýzou obrazu. V písemné podobě zaznamená laboratoř výsledek vyšetření (Žáčková, 2012). Toto vyšetření má zásadní postavení v diagnostice i dalším sledování pacientů s CML, pouze tímto vyšetřením lze posoudit i další možné chromozomální abnormality (kromě Ph chromozomu), které mohou mít smysl pro další prognózu pacientů (Žáčková, 2012).

Dalším vyšetřením patřícím do oblasti cytogenetických metod je tzv. fluorescenční in situ hybridizace (FISH). V porovnání s klasickou cytogenetikou má toto vyšetření vyšší citlivost, dokáže zadržet i ty buňky nesoucí Ph chromozom, které by klasická cytogenetika nezbarvila. Hodnotí se více buněk (200-300), není nutné, aby byly v cyklu buněčného dělení, na kvalitu vzorku tedy nejsou kladeny tak vysoké požadavky. V některých případech se stává, že klasické cytogenetické vyšetření je nehodnotitelné, protože je potřebné použití dělicích se buněk. FISH lze provést rovněž z buněk periferní krve. Metoda je založena na využití speciálních fluorescenčně obarvených sond, které se přímo vážou na daná místa na chromozomech. Pokud je předpoklad na CML, jsou využity sondy cílené na geny BCR a ABL1 svítící červeně a zeleně. Jestliže se vyskytuje patologický fúzní gen BCR-ABL1, nastává splnutí fluorescenčních signálů, což se ukáže žlutým zbarvením místa fúze. Výsledek vyšetření je uveden v % BCR-ABL1 pozitivních jader a buněk (Žáčková, 2012).

Další možností je molekulárně biologické vyšetření kostní dřeně a periferní krve. Fúzní gen BCR-ABL1 se může dále detekovat ještě citlivější metodou označovanou jako metoda polymerázové řetězcové reakce (*polymerase chain reaction*, PCR). Jedná se o vysoce specializované vyšetření, kdy malé množství nukleové kyseliny, která nese genetickou informaci, se velmi namnoží a snadněji se tak detekuje. Tato vysoce citlivá metoda dokáže

zaznamenat 1 postiženou (BCR-ABL1 pozitivní) buňku mezi řádově stovkami až milionem zdravých buněk. Prostřednictvím kvalitativní PCR odhalíme, jestli je vůbec gen a jeho transkript přítomen a také můžeme určit i jeho množství. Metoda je vhodná k použití v diagnostice a ke sledování účinku léčby. K vyšetření pomocí metody PCR lze využít vzorek periferní krve pacienta. Výsledek metody PCR je vyjádřen v % poměru množství BCR-ABL1 transkriptu k množství kontrolního genu, kterým může být gen ABL1. Celý výsledek je aplikován k mezinárodní stupnici (Žáčková, 2012).

Mezi další doplňující vyšetření patří ultrazvuk břicha k zhodnocení velikosti sleziny a jater při špatném fyzikálním vyšetření nemocného, rentgen hrudníku, pokud jsou přítomny dýchací obtíže nebo jiné projevy, EKG a popřípadě i echokardiografické vyšetření srdce před začátkem terapie (Žáčková, 2012).

Volba vhodné léčby pro pacienta s CML závisí na posouzení několika faktorů, které zahrnují i věk pacienta, celkový stav pacienta i průvodní choroby a onemocnění, které do této doby prodělal (Protivánková, Vorlíček, 2001).

V České republice jsou pacienti s CML ošetřováni ve vysoce specializovaných hemato-onkologických centrech, která se nacházejí ve velkých městech (Praha, Brno, Olomouc, Hradec Králové, Plzeň). Nemocní jsou po rozpoznání podezření na CML poslání právě do jednoho z těchto center, kde se stanoví diagnostika a dále navrhne a zahájí samotná terapie (Žáčková, 2012).

Cílem léčby CML je ze začátku úleva od nepříjemných symptomů rozvinutého onemocnění a normalizace krevního obrazu a velikosti sleziny. Tento stav označujeme kompletní hematologickou odpovědí (Žáčková, 2012). Odpověď na léčbu inhibitory tyrozinkinázy a výsledek léčby jsou ovlivněny faktory, mezi které patří věk, velikost sleziny, počet krevních buněk. Tyto vstupní prognostické faktory je nutné vyšetřit před začátkem jakékoliv léčby. Slovo „odpověď“ vyjadřuje, jak CML reaguje neboli odpovídá na léčbu. Optimální odpověď znamená takovou léčenou odpověď, která zprostředkuje délku přežití obdobnou jako u obecné populace. Není tu žádné odhalení ke změně zvolené léčby. Selhání vyjadřuje, že zvolená léčba zřejmě z dlouhodobého hlediska nebude účinkovat a je nutné ji změnit. Varovná znamení jsou projevy, že onemocnění neodpovídá na danou léčbu předpokládaným způsobem (Baccarani a kol., 2013). Léčebná snaha směřuje nejen k úpravě hematologických parametrů, ale také k vymizení buněk, které nesou Ph chromozom, přesněji gen BCR-ABL1 (Žáčková, 2012).

Cílem léčby CML je dospět k remisi onemocnění (Baccarani a kol., 2013). Remise označuje stav, kdy se v krvi nebo kostní dřeni pacienta neobjeví při kontrolních vyšetřeních

leukemické buňky. Při hematologické remisi dochází k normalizaci krevního obrazu a při rozboru typu bílých krvinek v krvi nemocného se objevují pouze zralé typy buněk. Při cytogenetické remisi dochází k úbytku nebo ztrátě buněk s Filadelfským chromozomem v kostní dřeni nebo krvi nemocného (Protivánková, Vorlíček, 2001). Přestože vyšetření nezjistí žádný náznak CML, může se nemoc znovu objevit a směřovat k relapsu (Baccarani a kol., 2013). Relaps znamená návrat choroby po dobu, kdy byla remise onemocnění. Relaps se projeví znovunalezením leukemických buněk v kostní dřeni, v centrálním nervovém systému nebo mízních uzlinách (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Cílem cytoredukční terapie je snížit obvykle velmi zvýšené hodnoty krvinek na hodnotu vhodnou pro pozdější zahájení specifické terapie tyrozinkinázovými inhibitory. Někdy nemusí být vstupní hodnoty krvinek zvýšené a dovolí počkat schválení diagnózy CML bez potřeby jiné terapie (Žáčková, 2012).

Chemoterapie spočívá v podávání látek (cytostatik), které ničí leukemické buňky. Užívání cytostatik na začátku léčby způsobuje ztrátu příznaků CML vlivem snížení počtu leukemických buněk v organismu. Přestože tento typ léčby může prodloužit chronickou fázi onemocnění, nikdy nezpůsobí ztrátu filadelfského chromozomu z kostní dřene. Z toho plyne, že i při jeho podávání nastává pozvolný rozvoj onemocnění s přechodem v blastický zvrát (Protivánková, Vorlíček, 2001). Chemoterapie se většinou podává v cyklech, mezi nimi bývá třítýdenní přestávka, která je určena k zotavení organismu a k tvorbě nových normálních zdravých buněk. Léčba obvykle trvá tři měsíce a někdy až tři roky (Vorlíček, Adam, Šmardová, Vorlíčková, 2013).

Nejběžněji podávanou látkou při chronické fázi onemocnění je hydroxyurea (Protivánková, Vorlíček, 2001). Hydroxyurea představuje tabletové cytostatikum, které se používá ke snížení počtu leukocytů nebo trombocytů především v úvodu terapie CML. Tuto perorální chemoterapii lze podávat také při velmi vysokém počtu krevních buněk v době diagnózy (Baccarani a kol., 2013). Účinek hydroxyurey nastupuje rychle. Je docela dobře snášena. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, ospalost, nervové a psychické problémy, bolesti hlavy, kožní vyrážky, trávicí obtíže, záněty v dutině ústní (Žáčková, 2012).

Ke snížení počtu leukocytů může být podáván také busulfan. Též je podáván ve formě tablet. Mezi jeho vedlejší účinky patří lehká nevolnost, průjem, poškození funkce plic. Právě plicní toxicita způsobila, že busulfan je využíván pouze během přípravných vysokodávkovaných režimů před zahájením transplantace krvetvorných buněk (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Anagrelid je také perorální přípravek, který účinně a selektivně snižuje zvýšený počet trombocytů. Mezi nežádoucí účinky patří bolest hlavy, bušení srdce, průjem, nevolnost, bolest břicha (Žáčková, 2012).

Další možností je leukaferéza, případně trombocytferéza. Jedná se o přístrojovou cytoredukční metodu, která se používá k rychlému a poměrně spolehlivému snížení leukocytózy nebo trombocytémie. Používá se především v úvodu terapie CML. Pacientova žilní krev je odevzdána do speciálního přístroje, tzv. separátoru krevních elementů, kde je centrifugací odstraněna od nechtěných krvinek (Žáčková, 2012). Zpočátku je potřeba opatřit vhodný žilní přístup kanylací žíly na ruce nebo v třísele. Následně je kanylou odebrána krev, ta je vedena do separátoru. Při tom se odstraňují bílé krvinky, ostatní složky krve se vrací do krevního oběhu pacienta. Celý proces trvá přibližně 2-3 hodiny a je potřeba ho zpočátku onemocnění několikrát opakovat (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Lékař se rozhodne, zda cytoredukce proběhne přístrojově či farmakologicky (tabletami). Přístrojová cytoredukce je uplatňována při vyšším počtu krvinek a při závažnějších symptomech (krváčení na očním pozadí, poruchy zraku, neurologické poruchy, dechové obtíže) (Žáčková, 2012). Po provedení leukaferézy následuje přechodné snížení počtu bílých krvinek, stabilizace krevního obrazu (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Od začátku léčby CML až do normalizace počtu leukocytů je vhodné podávat alopurinol kvůli předcházení vysoké hladiny kyseliny močové (tzv. hyperurikémie). Hromadění kyseliny močové v těle souvisí s vysokým počtem rozpadajících se leukocytů a mohlo by to mít negativní vliv na funkci ledvin. Především v úvodu léčby CML je velmi nezbytný příjem tekutin, sledování změn vnitřního prostředí prostřednictvím biochemických rozborů krve a eventuální oprava nalezených patologií (Žáčková, 2012).

V současnosti je léčba CML prováděna ambulantně a pacienti obvykle žijí plnohodnotným životem jako před určením diagnózy. V začátcích léčby může být potřebná hospitalizace, jednak kvůli přístrojové cytoredukci nebo za účelem častých kontrol vnitřního prostředí při farmakologickém snižování bílých krvinek. Během ambulantní léčby může v některých případech nastat stav, kdy je potřebná hospitalizace pacienta, například kvůli nežádoucím účinkům léčby tyrozinkinázovými inhibitory nebo při výjimečné vzestupu onemocnění do pokročilé fáze, kdy se léčba mění a zesiluje (Žáčková, 2012).

„Radioterapie využívá záření ke zničení nádorových buněk v určité části těla při co nejmenším poškození okolních tkání.“ (Protivánková, Vorlíček, 2001). V léčbě CML se využívá hlavně k ozáření sleziny před transplantací krevetvorných buněk u pacientů, u kterých by se mohlo onemocnění po transplantaci rychleji navrátit. Dále bývá součástí

přípravných režimů před transplantací krvetvorných buněk, kdy je celé tělo ozářeno. Radioterapie se také používá ke zničení leukemických buněk nahromaděných v různých částech těla, jako jsou například varlata, oči či kůže (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Radioterapie může vyvolávat nevolnost, zvracení, vypadávání vlasů. Po dokončení radioterapie obvykle vlasy opět narostou. Kůže zahrnující ozářené pole může být zarudlá, suchá, křehká, citlivá. Pacienti by si měli tuto oblast umývat pouze vodou a nepotírat si ji žádným krémem, neměli by se vystavovat slunění a studenému větru (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Pro léčbu CML jsou dostupné tyrozinkinázové inhibitory: imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel), nilotinib (Tasigna) (Žáčková, 2012). Dasatinib a nilotinib představují inhibitory tyrozinkinázy druhé generace. Mohou být podávány také v první linii místo imatinibu. (Baccarani a kol., 2013). Tyto tři tyrozinkinázové inhibitory jsou dostupné v České republice. Další dva účinné přípravky bosutinib a ponatinib v České republice nemají schválenou úhradu (Klamová, 2016). Prosazení TKI v klinické praxi podstatně zvýšilo šanci dlouhodobého přežívání pacientů, délka přežití pacienta s CML se pohybuje mezi 25-30 lety (Bělohávková, 2017).

Na základě doporučení European Leukaemia Net jsou v první linii terapie povoleny tři TKI a to imatinib, dasatinib a nilotinib. Pokud dojde k přechodu na druhou linii terapie, je důležité uvážit přítomné mutace ABL-kinázové domény a jejich citlivost na konkrétní TKI (Vráblová, Faber, 2017).

Všechny inhibitory tyrozinkinázy mohou mít nežádoucí účinek na srdce, a proto je nutné, aby pacient svého lékaře informoval, zda neměl dříve komplikace se srdcem (Baccarani a kol., 2013). Imatinib, dasatinib a nilotinib jsou dobře snášeny a vážné vedlejší účinky nastávají jen výjimečně. Při nasazení jakéhokoliv ze tří léčivých přípravků může dojít k poklesu krevního obrazu. Jestliže absolutní počet neutrofilních granulocytů klesne pod $500 \times 10^6/l$, zvyšuje se riziko infekcí. Pokud se infekce vyskytnou, nejsou tak problematické, jako při využití tradiční nitrozilní chemoterapie. Dočasné vysazené léčby je vhodné, pokud počet neutrofilních granulocytů klesne pod $1000 \times 10^6/l$. U pacientů, u kterých je tvorba krvinek stále velmi nízká, jsou podávány růstové faktory, které podpoří buněčný růst kmenových buněk, Filgrastim a Pegfilgrastim. Velmi nízký počet krevních destiček může způsobovat krevní podlitiny nebo krvácení. U akcelerované a blastické fáze je vhodné nechat počet krevních destiček klesnout až na 20 tis./mm^3 . U všech tří tyrozinkinázových inhibitorů může při léčbě dojít k vypadávání a řídnutí vlasů. To se však

může různě projevit. V případě imatinibu mohou vlasy také houstnout, tmavnout, méně šedivět, ale je možné se setkat i s přibýváním šedivých vlasů (Blasdelová, 2008).

Předepsanou léčbu je nutné dodržovat u všech tří TKI, nedodržení může zhoršit výsledky léčby. Pacienti nedodržují předepsanou léčbu, protože mají pocit, že není potřebná, neboť se cítí dobře, dále se snaží omezit vedlejší účinky upravením předepsaného dávkování, snižují náklady na léčbu, protože plná dávka je finančně nákladná, dalším důvodem jsou psychosociální faktory (Blasdelová, 2008).

V roce 2001 byl do léčby CML poprvé zaveden první tyrozinkinázový inhibitor – imatinib (Glivec) (Žáčková, 2012). Tento inhibitor tyrozinové kinázy první generace byl schválený pro léčbu CML americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) (Klamová, 2016). Přišlo se na to, že je účinný ve všech fázích CML, ale ideální funkčnost prokazuje u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním v chronické fázi (Žáčková, 2012). Stal se nejrychleji schváleným protinádorovým lékem pro využití v klinické praxi (Klamová, 2016). Léčba imatinibem začíná okamžitě po potvrzení diagnózy CML nebo po snížení leukocytů nebo trombocytů prostřednictvím hydroxyurey nebo jiným cytoredukčním prostředkem na hodnotu zhruba 20 tisíc leukocytů. Mezi nejběžnější nežádoucí účinky imatinibu patří hematologická toxicita nebo-li útlum kostní dřeně. Mezi nejběžnější nehematologické nežádoucí účinky imatinibu patří trávicí obtíže (průjem, nevolnost), otoky (v obličeji, kolem víček, dolních končetin, zvýšení hmotnosti ze zadržování tekutin), kožní vyrážka, svalově-kloubní obtíže (svalové křeče, bolesti svalů a kloubů), únava, bolesti hlavy, zvýšení jaterní testů, změny pigmentace kůže, vypadávání vlasů, obočí, oční změny (krvácení do oční spojivky, zánět spojivky, rozmazané vidění), poruchy iontů a minerálů (snížení krevní hladiny fosforu). Lék je podáván v tabletách. Pacient musí imatinib užívat s jídlem, zapíjet ho velkým množstvím vody a vyhnout se některých potravin (grapefruitu, grapefruitové šťávy, karamboly, čaje z třezalky tečkované) (Žáčková, 2012). Imatinib se užívá jedenkrát denně, tablety jsou dostupné s obsahem 400 mg a 100 mg. Doporučená dávka dasatinibu je 140 mg jednou denně (Klamová, 2016). Ve výjimečných případech jsou pacienti rezistentní, tj. na léčbu nereagují. (Baccarani a kol., 2013). Rezistenci dělíme na primární a sekundární. Při primární rezistenci pacienti nedosahují žádné optimální léčebné odpovědi. Při sekundární rezistenci dojde ke ztrátě optimální odpovědi po její předchozí přítomnosti. Důvodem rezistence je inhibice BCR-ABL, vznik mutací v kinázové doméně, amplifikace genu, overexprese BCR-ABL1, vývoj klonální evoluce (Bělohávková, 2017). U těchto rezistentních pacientů či pacientů s nesnášenlivostí musí být zvolena léčba jiným inhibitorem tyrozinkinázy. Imatinib se většinou užívá jako léčba první volby,

ale ve výjimečných případech ho lze využít i ve druhé nebo ve třetí linii (Baccarani a kol., 2013).

Nilotinib (Tasigna) je syntetický derivát imatinibu, který se musí užívat nalačno. Nilotinib způsobuje útlum kostní dřeně, ale ne v takovém rozsahu jako dasatinib. Mezi nehematologické projevy patří kožní vyrážka a svědění kůže, nevolnost, únava, periferní otoky, bolesti hlavy, průjem, biochemické abnormality (zvýšení glykémie, bilirubinu, jaterních testů, enzymů slinivky břišní, snížení hladiny fosforu v krvi) (Žáčková, 2012). Doporučená dávka je 300 mg dvakrát denně (Klamová, 2016).

Další možností je transplantace krvetvorných buněk. V léčbě využívá vysoké dávky cytostatik v kombinaci s radioterapií, které by bez využití transplantace způsobovaly úplné či definitivní zničení krvetvorby. Díky transplantaci pacient dosáhne největšího protileukemického účinku, který se snaží zničit zbývající leukemické buňky v organismu, a obnovení krvetvorby se dosáhne transplantací krvetvorných buněk po této vysokodávkované léčbě. Krvetvorné buňky se dají získat buď z kostní dřeně a poté se jedná o tzv. transplantaci kostní dřeně, nebo jsou tyto buňky vyplavovány do periferní krve a poté se jedná o tzv. transplantaci periferních kmenových buněk (Protivánková, Vorlíček, 2001). Transplantace je podobná krevní transfuzi (Mayer, Vorlíček a kol., 1999).

Transplantaci dělíme dle zdroje krvetvorných buněk na:

1. Syngenní – dárce je jednovaječné dvojče pacienta
2. Alogenní – dárce je jiná osoba
 - a) příbuzenská – dárce je příbuzný nemocného, obvykle sourozenec
 - b) nepříbuzenská – dárce je nalezen v registru dárců kostní dřeně
3. Autologní – nemocnému jsou dávány jeho vlastní krvetvorné buňky, které jsou od něj opatřeny před zahájením vysokodávkované terapie a jsou do doby uplatnění zamrazeny (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Pokud žádný z výše uvedených léků dobře nezabírá, může být zvolena léčba alogenní transplantací krvetvorných buněk (Baccarani a kol., 2013). Pomocí alogenní transplantace krvetvorných buněk je možné CML úplně vyléčit (Žáčková, 2012). Transplantace může ale také směřovat k vážným zdravotním problémům, ba i k úmrtí. To je důvod, proč transplantace není zvolena jako první léčebná metoda (Baccarani a kol., 2013). Představuje výměnu nemocné krvetvorby za jinou od zdravého dárce (Žáčková, 2012). Nové kmenové buňky mohou umožnit organismu tvořit dostatek zdravých červených krvinek, bílých krvinek

a krevních destiček (Baccarani a kol., 2013). Krvetvorné buňky jsou tekuté a od dárce se získávají odebráním z vnitřku kosti prostřednictvím speciální jehly přes kůži. Jde o obdobu trepanobiopsie, jen vpichů musí být více, a proto se provádí pro pohodlí dárce v úplné anestézii. Vedle získání buněk kostní dřeně lze v indikovaných případech využít periferní kmenové buňky krvetvorby, které prostřednictvím podkožně aplikovaných růstových faktorů putují z kostní dřeně do periferního krevního řečiště dárce a odtud se dostanou odvodem jeho žilní krve přes separátor krevních elementů (Žáčková, 2012).

Pacient se připravuje na příjem transplantátu už během několika týdnů před samotnou transplantací, musí se zjistit, že netrpí jinými nemocemi, které by snižovaly šanci na úspěch procedury nebo by ji zabránily. Pár dní před transplantací je pacientovi předložen tzv. přípravný režim, který je tvořen z chemoterapie nebo spojení chemoterapie a celotělového ozáření. Jeho úkolem je zničit nemocnou krvetvornou tkáň. Během přípravného režimu je pacient hospitalizován, hospitalizace následuje i po vlastní transplantaci do chvíle, než se transportované krvetvorné buňky zachytí v kostní dřeni pacienta a dostatečně namnoží a obstarají vyplavování zdravých funkčních krevních elementů do periferní krve. I po propuštění z nemocnice je pacient několik měsíců v rekonvalescenci, kdy si tělo musí osvojit novou tkáň a naopak (Žáčková, 2012).

Aby byla transplantace úspěšná je nutná shoda mezi dárce a příjemcem. Dárce musí být jakýsi „tkáňový dvojník“. Vhodného dárce je nejlepší nalézt ve vlastní rodině mezi sourozenci. Pravděpodobnost, že pacient a jeho sourozenec zdědí identické znaky od otce i od matky, je bohužel pouze 25 %. Ve velké rodině je pak šance shody jeden ze sta. Jestliže není dárce nalezen v rodině, je snaha vyhledat nepříbuzného dárce mezi dobrovolníky evidovaných v registrech dárců krvetvorných buněk. Vyhledání vhodného dárce může trvat několik týdnů až měsíců, v některých případech se shodného dárce ani nemusí podařit najít. V České republice existují 2 registry – Český registr dárců krvetvorných buněk v Praze při IKEM a Český národní registr dárců dřeně v Plzni, které jsou v kontaktu s mezinárodními registry. Pokud není dárce nalezen v České republice, spouští se pátrání v celosvětovém měřítku. Vlastní transplantace je prováděna ve specializovaných hemato-onkologických centrech (Žáčková, 2012).

Alogenní transplantace krvetvorných buněk zahrnuje vážné až život ohrožující komplikace. Komplikace se dělí na časně a pozdní. Časně komplikace vznikají vlivem toxicity přípravného režimu, velmi oslabené obranyschopnosti proti infekcím, imunitního působení štěpu proti leukemickým buňkám a proti ostatním tkáním a orgánům hostitele. Mezi nejběžnější komplikace alogenní transplantace krvetvorných buněk se řadí bakteriální, virové,

plísňové, parazitární infekce, krvácení z nedostatku krevních destiček, postižení sliznic trávicího traktu, postižení plic, kůže vlivem toxicity přípravného režimu, akutní reakce štěpu proti hostiteli, venookluzivní nemoc jater. Je snaha komplikacím předejít, a to izolací pacienta ve sterilním prostředí v době největšího dřeňového útlumu, podáváním léků. Pokud ke komplikacím dojde, jsou nasazeny medikamenty (Žáčková, 2012).

Pozdní komplikace mohou záviset na imunitním působení štěpu proti hostiteli, plynout z dlouhodobě snížené obranyschopnosti organismu, nebo být výsledkem postižení některých tkání a orgánů, které se ukáží až později. Mezi ně patří chronická reakce štěpu proti hostiteli, virové, plísňové a parazitární infekce, poruchy reprodukce, sekundární nádory, poruchy žláz s vnitřní sekrecí, šedý zákal oční čočky, porucha tvorby slin a slz, poruchy růstu u dětí (Žáčková, 2012).

Nepříjemnou komplikací transplantační léčby může být relaps (návrat) nemoci, který může být časný i pozdní. Pacienti jsou po transplantaci pečlivě sledováni. Je možné zaznamenat návrat nemoci na úrovni stoupání hladiny transkriptů BCR-ABL1, kdy se jedná o molekulární relaps. K překonání návratu nemoci už v jeho počátcích funguje infúze dárcovských lymfocytů. Je vytvořena na jedné ze zásad vlastní transplantace, tudíž na imunitním působení buněk transplantátu proti leukémii. Buňky se odejmou původnímu dárci na separátu krevních elementů a ve formě infúze se jejich imunitně silná frakce vtěsna do žíly pacienta (Žáčková, 2012).

Imunoterapie, léčba interferonem – α , k léčbě leukémie používá vlastní imunitní mechanismy nemocného. Interferony jsou bílkoviny, které jsou součástí imunitního systému a chrání tělo před škodlivými účinky virů. Tyto látky se používají v léčbě zhoubných nádorů (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Samotný interferon alfa ve vysokých dávkách způsobuje dobré léčebné odpovědi jen u malého počtu pacientů (Baccarani a kol., 2013). Léčba interferonem – α přináší řadu obtíží. Prvním problémem je forma podání, lék je k užití jen v podobě podkožních injekcí, což pro nemocného může představovat zátěž (Žáčková, 2012). Proto je vhodné před injekcí interferonu užívat tabletu Paralenu (Protivánková, Vorlíček, 2001). Je nutné uchovávat interferon v lednici. Mezi jeho nežádoucí účinky patří útlum krvetvorby, příznaky podobné chřipce (horečky, únava, bolesti svalů a kloubů), jaterní toxicita, nechutenství, hubnutí, únava, vyrážky, padání vlasů, snížená funkce štítné žlázy, změny nálady, nespavost, deprese, zmatenost, psychózy, poškození jater a plic (Žáčková, 2012). Po podání interferonu dochází k úplnému vymizení Filadelfského chromozomu z kostní dřeně pacienta bez transplantace krvetvorných buněk (Protivánková, Vorlíček, 2001).

CML je sice chronickým onemocněním, které způsobuje určité obavy, zdravotní omezení a nároky, např. na pravidelnost v braní léků či návštěvy u lékaře, ale ve většině případů umožňuje normální plnohodnotný život bez větších omezení (Žáčková, 2012).

Pracovní neschopnost je nutná, pokud je CML diagnostikována v rozvinutější fázi, kdy pacient už na sobě cítí nějaké obtíže. Ve většině případů je však CML zjištěna náhodně a nepřináší pacientovi žádné obtíže. V tomto případě je pak pacient dovyšetřen a je u něho zahájena ambulantní terapie, kterou lze vyřešit pouze několika propustkami z práce. Závisí však na charakteru zaměstnání, na vstřícnosti zaměstnavatele, na vlastním postoji pacienta, jestli si chce zachovat zaměstnání. Ze začátku pacient častěji dochází na ambulantní kontroly a má tedy i častější pracovní absence. Časem se situace ustálí a se získáním hematologické odpovědi vymizí možné symptomy onemocnění. Většina pacientů se vrací do původního zaměstnání. Ve výjimečných případech nemocní kvůli přetrvávání potíží nebo kvůli nežádoucím účinkům léčby zůstávají v pracovní neschopnosti nebo odchází do invalidního důchodu (Žáčková, 2012).

Někteří pacienti vyhledávají podporu v metodách alternativní medicíny a uchylují se k léčiteli. Metody alternativní medicíny ani v nejmenším nevyhovují zásadním nárokům klasické medicíny. Každá léčebná metoda a medikament musí projít dlouhým procesem preklinických a klinických zkoušek a musí na velkém množství vzorku pacientů jasně doložit svou účinnost a bezpečnost. Alternativní léčebné metody představují hazard s vlastním zdravím a životem (Žáčková, 2012).

CML vzniká nejčastěji v mladém věku, kdy lidé plánují rodičovství. Nemoc může přijít i v průběhu těhotenství. Léky užívané při onemocnění CML mohou být škodlivé pro pohlavní buňky, embryo i vyvíjející se plod. Všechny ženy ve fertilním věku jsou před začátkem terapie o tomto riziku seznámeny a je jim navrženo užívání spolehlivé antikoncepce (Žáčková, 2012). Ženy mají během léčby nepravidelnou či žádnou menstruaci. Po dokončení léčby se však může vrátit, ale ve většině případů se menstruace již nikdy neobjeví. Dočasnou nebo trvalou neplodnost mohou způsobit některá cytostatika a určité dávky radioterapie (Protivánková, Vorlíček, 2001).

Pro ženu s CML je ideální těhotenství naplánovat na dobu, kdy se onemocnění stabilizuje ve velké molekulární remisi, následně je léčba vysazena a žena se může pokusit otěhotnět. Pokud žena otěhotní, musí být sledována svým ošetřujícím hematologem a gynekologem. V případě zhoršení léčebné odpovědi, je nasazen lék interferon- α . Pokud žena s CML po porodu obnoví užívání dasatinibu a imatinibu, musí přestat kojit, neboť se účinky léků dostávají do mateřského mléka. CML může být diagnostikována i v těhotenství.

Těhotenství ve většině případů nezhoršuje průběh nemoci (Žáčková, 2012). Muži si mohou nechat zamrazit sperma před zahájením terapie, mohou být využity později, až budou chtít mít děti (Protivánková, Vorlíček, 2001).

4.2.2 Chronická lymfocytární leukémie

Vokurka definuje chronickou lymfocytární leukémii jako „*zhoubné nádorové onemocnění vycházející z nekontrolovaného množení lymfocytů (podskupina leukocytů), které se pak hromadí v kostní dřeni, krvi, mízních uzlinách a jiných orgánech.*“ (Vokurka, 2008). Kozák CLL definuje takto: „*Chronická lymfocytární leukémie je způsobena získaným (tzn. nevrozeným) poškozením DNA jediné buňky kostní dřene, která byla předurčena k tomu, aby z ní vyzrál lymfocyt.*“ (Kozák, 2008). Pokud tato jediná buňka podstoupí změnu, množí se a vytváří obrovské množství stejných buněk. Tyto leukemické buňky rostou, v porovnání s normálními buňkami přežívají lépe a za danou dobu převáží nad zdravými buňkami. Důsledkem je neovladatelný nárůst bílých krvinek v kostní dřeni, a to směřuje ke zvyšování počtu lymfocytů v krvi. Leukemické buňky, které se shromažďují v kostní dřeni, nepotlačují normální produkci zdravých krevních buněk v takovém rozsahu, jako tomu je u akutní lymfoblastové leukémie (Kozák, 2008).

Příčina směřující ke vzniku onemocnění není jasně určena (Vokurka, 2008). Onemocnění není svázáno s žádným zevním rizikovým faktorem (Kozák, 2008). Není známa žádná chemická látka nebo druh stravy, který by onemocnění vyvolával (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Příbuzní pacienta mají až třikrát vyšší předpoklad onemocnění touto nemocí nebo jiným nádorovým onemocněním lymfatického systému než lidé, u kterých se v rodině toto onemocnění nevyskytlo. Obdobně jako ostatní leukémie není ani chronická lymfocytární leukémie infekčním onemocněním, tudíž nemůže být přenesena z pacienta na zdravého člověka (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

U chronické lymfocytární leukémie hrají při tvorbě nemoci roli změny v krvetvorných buňkách i v mikroprostředí, v kterém se tyto buňky objevují. V buňkách se vytvářejí mutace DNA. Tyto mutace se shromažďují, až dojde k rozmachu nemoci (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

CLL je nejčastějším druhem leukémie u dospělých pacientů (Vokurka, 2008). Za rok onemocní v České republice 6 lidí ze 100 000. CLL je každý rok v České republice diagnostikována zhruba u 600 pacientů (Špaček a kol., 2019). Nejvíce bývají postiženi muži ve věku nad 50 let. U mladších osob se CLL objevuje ve výjimečných případech (Vokurka,

2008). Nemoc nebyla popsána u dětí a osob mladších 25 let (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Průměrný věk při stanovení diagnózy je 72 let, pouze zhruba třetina pacientů je diagnostikována ve věku do 65 let (Špaček a kol., 2015). Muži bývají postiženi přibližně dvakrát častěji než ženy, u mužů má CLL horší prognózu (Kozák, 2008).

Pro onemocnění je typický pozvolný rozvoj během několika měsíců a let. Ze začátku úplně bez příznaků dochází k množení nádorových lymfocytů v kostní dřeni, krvi, mízních uzlinách a slezině (Vokurka, 2008). Nejprve nemá CLL takřka žádný vliv na celkový stav. Onemocnění u pacienta může být zastiženo náhodou při vyšetření krevního obrazu z jiných šdůvodů (Kozák, 2008). Pacienta k lékaři dovedou různé obtíže, např. zvětšující se mízní uzliny, pocit plnosti a tlaku v břiše při zvětšení sleziny, únavnost, slabost, nevykonnost při anémii (Vokurka, 2008). Lidé s CLL se mohou zadýchávat při fyzické aktivitě v důsledku anémie, mohou hubnout (Kozák, 2008). Mohou se objevit horečky, noční pocení. Ve výjimečných případech může dojít k rozvoji Richterova syndromu, což je přechod CLL k rychlejšímu postupu onemocnění (Vokurka, 2008). CLL se přeměňuje v agresivní lymfom. U některých pacientů může změna průběhu jejich onemocnění připomínat spíše prolymfocytovou leukémii. Ve výjimečných případech se může CLL přeměnit v akutní lymfoblastovou leukémii. Pacient s CLL může trpět infekcemi kůže, plic, ledvin (Kozák, 2008). Pacient s CLL je náchylný hlavně k pneumoniím a výsevům oparu (Vokurka, 2008).

Ke stanovení diagnózy CLL je potřeba vyšetřit krev, kostní dřev a mělo by být určeno i CT (počítačová tomografie) vyšetření k ověření uzlinového postižení v hrudníku a dutině břišní (Vokurka, 2008). Kromě počítačové tomografie (CT) může být vyšetření prováděno i ultrazvukem. Ultrazvukové vyšetření dutiny břišní je zobrazovací metoda, která pomocí speciální sondy, která pracuje na základě odrazu ultrazvukových vln jednotlivými tkáněmi lidského těla, umožní posoudit orientační stav jater, sleziny, uzlinových oblastí a ostatních orgánů, které mohou být postiženy při onemocnění chronickou lymfocytární leukémií (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

V krvi je zvýšené množství lymfocytů, snížené množství destiček a erytrocytů. K určení typu lymfocytů v krvi nebo kostní dřeni se využívá metoda označovaná jako imunofenotypizace, která se provádí metodou průtokové cytometrie. Určí, jestli se jedná o lymfocyty z řady T nebo B. Imunofenotypizace také umožňuje získat informaci o tom, jestli se jedná o monoklonální lymfocyty (tzn. pocházející z jediné maligní buňky). Pomůže to odlišit leukémii od jiných nezahoubných příčin zvýšeného počtu lymfocytů v krvi dospělých. Tento test je velmi podstatný, jestli jsou počty lymfocytů zvýšeny pouze lehce. Dalším podstatným testem je měření koncentrace gamaglobulinů (imunoglobulinů) v krvi.

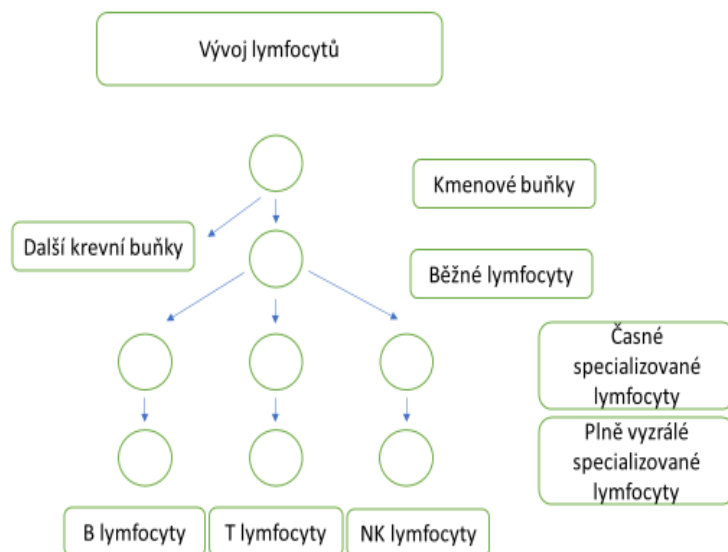
Leukemické B lymfocyty netvoří funkční protilátky. Leukémie ovlivňuje schopnost zdravých B lymfocytů vytvářet protilátky. Z tohoto důvodu lidé s CLL trpí nedostatkem protilátek a poté jsou náchylní k infekcím (Kozák, 2008).

Stanovení rozsahu onemocnění

Chronická lymfocytární leukémie je onemocnění, které se obvykle rozvíjí a postupuje pomalu. Před zahájením léčby a vhodným výběrem léčebným postupů je důležité znát rozsah a pokročilost onemocnění. Nejběžněji užívaným klasifikačním schématem je schéma pojmenované podle jejího autora – Kanti Raie. Klasifikuje pět klinických stádií chronické lymfocytární leukemie:

- Stádium O – vyznačující se pouze zvýšeným počtem lymfocytů v krvi a kostní dřeni
- Stádium I – kromě zvýšeného počtu lymfocytů je zaznamenáno i nebolestivé zvětšení lymfatických uzlin
- Stádium II – k výše uvedeným objevům se přidává i zvětšení sleziny a/nebo jater vlivem jejich postižení nádorovým procesem
- Stádium III – nastává pokles červeného krevního barviva (anémie, hemoglobin pod 110 g/l)
- Stádium IV – nastává pokles krevních destiček (trombocytů, krevní destičky pod $100 \times 10^9 /l$) (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

K mutaci DNA může dojít ve fázi časného specializovaného lymfocytu, nebo až se společný předchůdce diferencuje do jednoho ze tří typů lymfoctyů. Leukemické buňky se člení na B buňky, T buňky nebo NK buňky. Obvykle pacienti mají B-CLL (viz obr. 10) (Kozák, 2008).



Obr. 10 Vývoj lymfocytů (Kozák, 2008)

Ke stanovení prognózy onemocnění využíváme v současné době hlavně cytogenetické nálezy (změny chromozomů) a nálezy molekulárně genetické (změny genů) v nádorových buňkách. Na základě těchto změn můžeme předpokládat, jestli nemoc bude vyžadovat léčbu, jak rychle se bude po léčbě vracet a také nám tyto nálezy umožňují zvolit vhodnou léčebnou strategii (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Onemocnění se projevuje velmi rozmanitě, je odlišně citlivé na léčbu a pacienti mají různou prognózu i v souvislosti s pokročilostí onemocnění v době, kdy byla stanovena diagnóza (Indrák, 2004).

U pacientů ve středním stadiu (A, resp. B) je nutné velmi pečlivě posoudit všechny možné prognostické ukazatele a zhodnotit, jestli bude onemocnění progredovat, nebo bude stacionární bez progresu. Pacienti v časném stadiu s vysokým rizikem progresu by měli podstoupit účinnou chemoterapii, protože tak je možné předejít většině komplikacím spojeným s rozvojem nemoci. Za postižené oblasti se považují zvětšené uzliny krční, podpaždí, tříselné, zvětšená játra a zvětšená slezina (Indrák, 2004).

Léčba pacientů se orientuje především na potlačení příznaků a stabilizaci onemocnění (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Účelem léčby je uvést onemocnění do remise. Ideálním výsledkem léčby je kompletní remise, kdy jsou získány normální hodnoty krevního obrazu, zaniknou zvětšené mízní uzliny, slezina a další projevy choroby (Špaček a kol., 2019). Léčebnou odpověď je třeba posuzovat vždy nejprve za tři měsíce po posledním cyklu terapie (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Standardní léčbou nelze v současné době CLL úplně vyléčit, a tak později dochází opět k navrácení (relapsu) onemocnění. Doba bez projevů

choroby (remise) může trvat různě dlouho, může to být několik měsíců, ale také 10 let nebo i déle (Špaček a kol., 2019).

Výběr léčebného postupu je závislý hlavně na věku a stavu pacienta (Vokurka, 2008). Volba optimální terapie závisí také na přítomnosti dalších onemocnění (např. funkce ledvin apod.), přítomnosti cytogenetických aberací, předchozí podané léčbě, délce odpovědi (remise) na tuto léčbu, nežádoucích účinků předchozí léčby. Ošetřující lékař (hematolog, hematoonkolog) na základě těchto okolností a na základě mezinárodních léčebných doporučení zvolí optimální terapii (Špaček a kolektiv, 2019). Pacienti s pokročilejším onemocněním (vyšší stádium Binetovy klasifikace), jsou léčeni chemoterapií nebo monoklonálními protilátkami (Kozák, 2008).

Další možností je imunoterapie monoklonálními protilátkami. Monoklonální protilátky jsou uměle připravované protilátky, které se vážou na struktury na povrchu nádorových buněk, aktivují imunitní systém nemocného a jsou schopny s jeho pomocí zničit velké množství nádorových lymfocytů. Monoklonální protilátky se podávají v infuzích do žíly. Toto podání infuze trvá i několik hodin. Mezi vedlejší účinky léčby se řadí alergické reakce v průběhu a po ukončení infuze. Objevuje se třesavka, nevolnost, zarudnutí kůže, únava, bolesti hlavy, bolest na hrudníku, dušnost, kašel, rychlá nebo pomalá činnost srdce, vysoký nebo nízký krevní tlak, otok obličeje a jazyka, točení hlavy. Kvůli prevenci alergických projevů se před každou infuzí monoklonální protilátky podávají léky, která zabraňují těmto komplikacím. Monoklonální protilátky mohou oslabením imunitního systému zajistit aktivaci viru žloutenky typu B nebo virové infekce nervového systému (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Délka léčby závisí na typu konkrétní doporučené léčby, záleží také na celkovém zdravotním stavu i výskytu případných nežádoucích účinků léčby. Léčba v současnosti nejběžněji používanými immunochemoterapeutickými režimy trvá zhruba 6 měsíců. Cílené léky se však obvykle musí užívat trvale (Špaček a kol., 2019).

V první linii léčby chemoterapií jde o dosažení kompletní remise nemoci (Vokurka, 2008). Používá se nejčastěji kombinace léků: fludarabin – cyklofosfamid – rituximab, kde rituximab není chemoterapie, ale monoklonální protilátka. Chemoterapeutika ovlivňují nádorové i zdravé buňky. Monoklonální protilátky mají méně vedlejších nežádoucích účinků (Kozák, 2008).

V druhé linii jde o léčbu po návratu CLL nebo léčbu při nevyhovující odpovědi na první linii léčby. Volí se cytostatika (fludarabin) nebo imunoterapie. Alogenní transplantace krvetvorných buněk se doporučuje u mladých pacientů (Vokurka, 2008). Alogenní

transplantace krvevorných buněk je indikována u pacientů mladších 65 let (Mayer ed., 2016). Transplantace krvevorné tkáně spočívá ve využití intenzivnější a agresivnější chemoterapie a radioterapie, které více působí na nádorové onemocnění, které poškozují krvevornost pacientova organismu a směřují až k jejímu úplnému zničení (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016). Alogenní transplantace krvevorných buněk je navrhována u každého nemocného s vysoce rizikovou CLL. Pacienti by měli být včas informováni v některém z center vysoce specializované hematologické péče pro dospělé, kvůli tomu, že transplantace by měla být prováděna včas, ještě než je onemocnění kompletně refrakterní a nemocný masivně předléčený (Smolej, Špaček, a kol., 2016).

Imunochemoterapie spojuje biologickou léčbu pomocí monoklonálních protilátek s léčbou cytostatiky. Protilátky se podávají většinou nitrožilně infuzí, některá chemoterapie také infuzně, jiná v tabletách (Špaček a kol., 2019).

Radioterapie je metoda, která pomocí ionizujícího záření ukončuje růst nádorových buněk. Využívá se jako doplňková metoda. Používá se hlavně při velkém zvětšení sleziny, která působí mechanické a funkční obtíže (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Kortikoterapie je založena na podávání léků jako dexamethason, prednison, metylprednisolon. Kortikoterapie se využívá, pokud se tvoří abnormální protilátky směřující proti vlastnímu tělu nemocného (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Cílená terapie malými molekulami (ibrutinib, idelalisib, venetoklax) ovlivňuje na molekulární úrovni specifické děje v CLL buňkách, tím způsobuje jejich zánik. Předností je perorální podávání (tablety) a komplexně nižší toxicita, než bývá u chemoterapie. Mínusem může být trvalé podávání nebo nežádoucí účinky (Špaček a kol., 2019).

Podpůrná léčba je zaměřena především na prevenci a včasnou léčbu velkého spektra infekcí (Smolej, Špaček a kol., 2016). Podpůrná léčba slouží především ke snížení nepříznivých účinků léčby a k povzbuzení imunity a krvevornosti, které jsou omezeny kvůli léčbě i CLL samotné. Léčba zahrnuje podávání růstových faktorů, imunoglobulinů (protilátek), antibiotik, antimykotik (proti plísním a houbám) a antivirotik (Kozák, 2008). Podpůrná léčba se zabývá hlavně infekčními komplikacemi a příčinami nedostatku červených krvinek a krevních destiček. Pokud je pokles červených krvinek nebo krevních destiček způsoben autoimunitou, poté je tento pokles léčen kortikoidy nebo dalšími léky (eltrombopag či romiplostin) (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Život s CLL ovlivňuje celkový fyzický i psychický stav. Sami pacienti mohou částečně ovlivnit průběh choroby zdravým životním stylem. Doporučuje se zaměřit na stravu (viz tabulka 4), dostatek odpočinku a pravidelné cvičení. Velké množství pacientů zkouší i různé

alternativní metody, akupunkturu, léčitele. Je nezbytné se vyhnout pití velkého množství alkoholu (Špaček a kol., 2019).

Lidé s CLL trpí infekcemi a vznikem dalších nádorů, proto je důležité, aby kuřáci s CLL přestali kouřit (riziko rakoviny plic). Pacienti s CLL by se neměli vystavovat intenzivnímu slunečnímu záření (riziko rakoviny kůže). Lidé s CLL by měli chodit na pravidelné preventivní prohlídky kvůli včasnému nalezení nejčastějších zhoubných onemocnění. Jejich včasné určení je předpokladem vyléčení. Jde hlavně o preventivní vyšetření prsu, gynekologická vyšetření u žen, u mužů vyšetření prostaty a u obou pohlaví preventivní vyšetření na rakovinu konečníku a tlustého střeva (Kozák, 2008).

Praktičtí lékaři mají občas strach z očkování lidí s chronickou lymfocytární leukémií proti infekcím. Jestliže leukémie nepotřebuje léčbu, mohou být pacienti očkováni. Doporučuje se použít vakcíny, které neobsahují živé mikroorganismy (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Pacienti v léčbě s fludarabinem, kladribinem, po alogenní transplantaci krvetvorných buněk, by se měli vyhnout potravinám s výskytem velkého množství živých mikroorganismů. Jedná se o nemytou a neloupanou čerstvou zeleninu a ovoce, maso včetně ryb (suši) nedostatečně tepelně upravené, zrající a plísňové sýry (riziko listeriózy), nepasterizované mléko, ořechy (Kozák, 2008).

Potenciálně nežádoucí účinky mají všechny léky používané v terapii CLL. Většina pacientů s CLL má ještě nějakou další chorobu a užívá i jiné léky, např. na vysoký krevní tlak, cukrovku, srdeční onemocnění apod. Z tohoto důvodu je nutné volit vhodnou léčbu CLL s ohledem na tyto okolnosti. Není žádný spolehlivý způsob, jak předpokládat, jak bude daný pacient reagovat na danou léčbu a jestli ji bude dobře snášet. Nežádoucí účinky se mohou projevit na začátku léčby, ale také až po několika měsících léčby. Mezi hlavní nežádoucí účinky patří nevolnost, infekce, ztráta vlasů, průjem, únava, vyrážka (Špaček a kol., 2019).

Tab. 4 Vhodné a nevhodné potraviny pro stravování během terapie a po ní (Brychtová, Panovská, Doubek, 2016).

Potravina	Vhodné	Nevhodné
Mléko	UHT mléko, tavené sýry, tvaroh, Termix, plátkové vakuově balené sýry	čerstvé nepasterizované mléko, krájené sýry, plísňové sýry (Niva,

		Hermelín), jogurty s živými kulturami
Maso	dobře tepelně upravené	podomácku uzené maso, syrové maso, polotovary
Uzeniny	tepelně upravené, dušená šunka, dietní nebo drůbeží salámy	salámy s plísní na obalu, krájené salámy, sušené maso, paštiky
Ryby	čerstvé, mražené, konzervované druhy, vždy dobře tepelně upravené	syrové, sušené, uzené, marinované
Vejce	dobře tepelně upravené, vařená, smažená	syrová, vejce na měkko
Pečivo	všechny druhy, vždy čerstvé	nevhodně skladované (v igelitových obalech), s obsahem semínek
Tuky	máslo, kvalitní oleje	domácí majonézy, kysaná smetana
Zelenina	všechny druhy tepelně zpracované, čerstvé jen ty druhy, které můžeme dobře omýt nebo oloupat	zelenina konzervovaná kvašením (zelí), ty druhy, které nemůžeme dobře omýt či oloupat
Ovoce	kompotované, džemy, syrové ovoce jen to, které můžeme dobře omýt či oloupat	sušené ovoce, jahody, borůvky, třešně, švestky, ořechy, mandle, burské ořechy
Nápoje	balená voda, minerální	voda z domácí studny

	balené vody, čaj, rozpustná káva, džusy, voda z vodovodu po převaření	
Pochutiny	sušenky, piškoty, suché moučníky (bábovka), žvýkačky, jednotlivě balené čokoládové bonbóny bez náplně, koření jen před tepelnou úpravou jídel	kořenění už hotových jídel (možné je kořenění před tepelnou úpravou), hrozinky, kokosový ořech, mák

4.2.2.1. Prolymfocytární leukemie

„Prolymfocytární leukemie je vzácně se vyskytující lymfoproliferativní onemocnění charakterizované splenomegalií a vysokým počtem bílých krvinek s výrazným zastoupením prolymfocytů v periferní krvi.“ (Indrák a kol., 2006). Tvoří 1-2 % z lymfatických leukemií (Češka a kol., 2010). Většina případů vychází z B-buněk, menší procento tvoří T-PLL. Choroba se vyskytuje ve starším věku, průměrný věk je kolem 70 let (Indrák a kol., 2006).

B-prolymfocytární leukemie (B-PLL)

„B-PLL je nádorové onemocnění vycházející z B-prolymfocytů postihující periferní krev, kostní dřeň a slezinu. Prolymfocyty tvoří > 55 % lymfoidních buněk v periferní krvi.“ (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Jedná se o extrémně vzácnou chorobu. Vyšetření pacientů s B-PLL zahrnuje:

- anamnézu a fyzikální vyšetření obvyklé u hematologických chorob
- krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů a retikulocyty
- biochemické vyšetření periferní krve (minerály, kreatinin, kyselina močová, jaterní enzymy, celkový bilirubin, laktát dehydrogenáza, β -2-mikroglobulin, thymidinkináza)
- imunofenotypizace periferní krve
- vyšetření genetických aberací fluorescenční *in situ* hybridizací z periferní krve (FISH) (Doubek, Mayer (eds.), 2013).

B-PLL je nevléčitelná choroba, která špatně odpovídá na terapii a medián přežití pacientů je 30-50 měsíců (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Terapeuticky bývá podávána imunochemoterapie s rituximabem, u mladších pacientů alogenní transplantace krvetvorných buněk (Češka a kol., 2010).

T-prolymfocytární leukemie (T-PLL)

„T-prolymfocytární leukemie je obligátně leukemizovaná nádorová lymfoproliferace vzniklá klonální transformací periferního T-lymfocyty.“ (Indrák a kol., 2014) Jedná se o vzácné onemocnění. Tvoří asi 2 % všech lymfocytárních leukemií. Průměrný věk diagnózy je 65-69 let (Indrák a kol., 2014). T-PLL bývá dvakrát častější u mužů než u žen (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Pro onemocnění je typický agresivní průběh, vysoká lymfocytóza, splenomegalie, postižení kůže a lymfatických uzlin. U pacientů se vyskytuje noční pocení, ztráta hmotnosti alespoň 10 % v průběhu posledních 6 měsíců, teplota nad 38 °C neinfekčního původu, anémie, trombocytopenie, závratě, dušnost, signály srdečního selhávání, snížená saturace krve kyslíkem (Indrák a kolektiv, 2014). U pacientů se objevují abnormality na chromozomu 8. (Adam, Krejčí, Vorlíček a kol., 2008). Diagnóza bývá cytologická, imunohistochemická a imunofenotypizační. Tereapeuticky bývá podávána imunochemoterapie s alemtuzumabem, u mladších pacientů alogenní transplantace krvetvorných buněk (Češka a kol., 2010).

Mezi B-chronické lymfoproliferativní onemocnění podle morfologických a imunologických znaků patří: B-chronická lymfatická leukémie (B-CLL), prolymfocytární leukémie, vlasatobuněčná leukemie, variantní forma vlasatobuněčné leukemie, leukemizované formy folikulárních lymfomů a splenický lymfom s vilózními lymfocyty (Žák, 2006).

4.2.2.2 Vlasatobuněčná leukémie (leukémie s vlasatými buňkami)

„Leukemie s vlasatými buňkami je indolentní maligní B-lymfoproliferativní onemocnění a jako samostatná nosologická jednotka se vyčleňuje od roku 1958.“ (Indrák a kol., 2014). Jde o vzácné onemocnění leukémie (Mayer, Starý a kol., 2002). Tvoří přibližně 2 % všech leukemií s incidencí 0,3/100 000 obyvatel a rok. Průměrný věk pacientů s tímto nádorovým onemocněním je kolem 50 let. Muži jsou postiženi přibližně čtyřikrát častěji než ženy (Indrák a kol., 2014). Lze ji zjistit jen speciálními vyšetřeními, běžné mikroskopické

vyšetření krevního nátěru ji nerozpozná (Adam, Vorlíček a kol., 2007). Diagnóza se stanovuje na základě:

- hodnocení lymfocytů periferní krve a kostní dřeně elektronovou mikroskopií
- imunofenotypizace lymfocytů kostní dřeně
- cytologického vyšetření periferní krve a kostní dřeně ve světelném mikroskopu se speciálním cytochemickým barvením
- histologického vyšetření kostní dřeně (Adam, Vorlíček a kol., 2007).

Toto onemocnění se léčí až se projeví klinické příznaky (Adam, Vorlíček a kol., 2007). V 80. a 90. letech léčebnou metodou byla splenektomie, kterou nahradil účinný lék α -interferon (Žák, 2006). Po něm následoval 2-chlordeoxyadenosin a 2-deoxycoformycin (Adam, Vorlíček a kol., 2007). Terapie je zahájena při poklesu absolutního počtu granulocytů pod $1,0 \times 10^9/l$, hodnotě hemoglobinu pod 110g/l, poklesu krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$ (Doubek, Mayer (eds.), 2013). Dále pokud je nemoc provázena trombocytopenií s hodnotou destiček $<10 \times 10^9/l$, symptomatickou splenomegalií, autoimunitními komplikacemi, retroperitoneální lymfadenopatií a recidivujícími infekty (Raida, Indrák, Žák, 2008).

Podstatou choroby je proliferace patologických lymfoidních buněk, které mají velké množství cytoplazmatických výběžků (vlásků), které jsou dobře viditelné pouze v elektronovém mikroskopu (Adam, Vorlíček a kol., 2007). „*Vlasaté buňky (tricholymfocyty) infiltrují kostní dřeň, v nevelkém počtu cirkulují v krvi a také infiltrují slezinu. V kostní dřeni stimulují tvorbu retikulinových vláken.*“ (Adam, Vorlíček a kol., 2007). Název pochází od typického vzhledu nádorových buněk s „vláskovými“ výběžky cytoplazmy (Indrák a kol., 2006). Obvyklým projevem je pomalý začínající celková únava (Mayer, Starý a kol., 2002). Dále slabost, krvácivé projevy, hepatomegalie, lymfadenopatie, leukopenie. U pacientů s vlasatobuněčnou leukemií se projevují závažné infekce, včetně oportunních infekcí (Adam, Vorlíček a kol., 2007). Sklon k infekcím je dán jak poklesem absolutního počtu neutrofilů při progresi onemocnění, tak také vyplývá z buněčného imunodeficitu (Indrák a kol., 2014). Bolesti pod levým žaberním obloukem může způsobovat zvětšená slezina (Indrák a kol., 2006). Příčina onemocnění není známá. Odborníci ji však připisují zvýšené incidenci v zemědělství v souvislosti s kontaktem s herbicidy, druhou možností je souvislost s iradiací (Indrák a kol., 2014).

4.3 Smíšené myelodysplasticko – myeloproliferativní syndromy

Čermák (2016) smíšené myelodysplasticko-myeloproliferativní syndromy definuje jako: „klonální neoplazie myeloidní řady, které mají v době inciální prezentace některé klinické, laboratorní a morfológické nálezy podporující diagnózu myelodysplastického syndromu (MDS) a jiné znaky, které jsou typické pro myeloproliferativní onemocnění.“ Tato skupina zahrnuje chronickou myelomonocytární leukémii (CMML), juvenilní myelomonocytární leukémii (JMML), atypickou chronickou myeloidní leukémii (aCML) (Čermák, 2016).

Myelodysplastický syndrom (MDS) označuje heterogenní skupinu klonálních onemocnění kostní dřeně. Jde o postižení kmenových buněk krvetvorby, označované neúčelnou hemopoézou, směřující k cytopenii v periferní krvi a zvýšeným rizikem progresu do akutní myeloidní leukémie (Červinek, 2015). Dříve se toto chronické onemocnění označovalo jako preleukémie, doutnající nebo oligoblastická leukémie. Názvy tato rizika vyjadřovaly, později se však ukázalo, že část pacientů do stádia leukémie nikdy nedospěje (Vondráková, 2010).

Myelodysplastický syndrom je především onemocnění starších lidí, ale výjimečně může postihnout i mladší pacienty (Červinek, 2015). MDS se vyskytuje výjimečně ve věku pod 40 let, s přibývajícím věkem jeho výskyt prudce stoupá. Incidence je ve věku 60-69 let (Vondráková, 2010). U dětí MDS vykazuje velké rozdíly v biologickém chování oproti MDS dospělých. Méně než 10 % maligních onemocnění krvetvorby tvoří MDS u dětí. Přibližně 30 % dětských pacientů s MDS má jiné predisponující onemocnění. Mezi predisponující onemocnění se řadí získaná těžká aplastická anémie, těžká vrozená neutropenie, Downův syndrom, Fanconiho anémie a neurofibromatóza 1. typu (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

U většiny pacientů je myelodysplastický syndrom diagnostikován podle klinických projevů. Příznakem mohou být krvácivé projevy při trombocytopenii nebo rekurentní infekce při neutropenii (Červinek, 2015). Pacienti mívají pocity únavy, slabosti, nevykonnosti, horší tolerance fyzické zátěže, dušnosti (Vondráková, 2010). Diagnostika zahrnuje krevní obraz, aspiraci a biopsii kostní dřeně, popis buněčnosti dřeně, vzhled blastů a dysplastické změny krevních progenitorů. Cytogenetické a molekulárně-genetické vyšetření zjistí monozomii chromozomu 7, trizomii 8 či trizomii 21 (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002). Léčba pro pacienty s MDS zahrnuje podpůrnou léčbu, nízko dávkovanou chemoterapii a vysoce dávkovanou chemoterapii (Červinek, 2015).

Chronická myelomonocytární leukémie (CMML)

„Chronická myelomonocytární leukémie patří do skupiny smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních onemocnění. Je charakterizována zvýšeným počtem monocytů v periferní krvi a množením myelomonocytů v dysplastické kostní dřeni při současné přítomnosti 20 % myeloblastů v kostní dřeni a periferní krvi.“ (Indrák a kol., 2014). Jedná se o klonální poruchu krvetvorby vznikající mutací, která zasahuje kmenovou krvetvornou buňku. U pacientů se může vyskytovat nechutenství, úbytek na váze, teplota, pocení, krvácivé projevy, zvětšená slezina či zvětšená játra. Incidence choroby je přibližně 1,5-3,5/100 000 obyvatel. Onemocnění se vyskytuje převážně mezi 65.-75. rokem života (Indrák a kol., 2014).

Juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML)

Juvenilní myelomonocytární leukémie je onemocnění dětského věku, postihuje děti mladší 3 let. Pro JMML je typická monocytóza v periferní krvi, množení blastů, promonocytů v kostní dřeni, nepřítomnost Ph chromozomu nebo *BCR/ABL1* fuzního genu, klonální chromozomální přestavby (především monosomie 7) (Čermák, 2016). Léčebné možnosti zahrnují intenzivní chemoterapii s nízkou úspěšností v dosažení remise nebo transplantaci krvetvorných buněk vedoucí prokazatelně k vyléčení (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Atypická chronická myeloidní leukémie (aCML)

Pro atypickou myeloidní leukémii je typická leukocytóza s přítomností > 10 % nezralých myeloidních prekurzorů v periferní krvi, dále je přítomno < 20 % blastů v kostní dřeni, chybí monocytóza ve dřeni a v periferní krvi a *BCR/ABL 1* přestavba. Jediným kurativním přístupem v léčbě aCML je alogenní transplantace krvetvorných buněk. K cytoredukci se používá hydroxyurea či interferon alfa (Čermák, 2016).

5 Organizace

V České republice každý rok přibližně 80 dětí onemocní leukémií (Šrámková, 2016). Ve Spojených státech toto onemocnění postihuje 3 800 dětí ročně (Whitehead, Metayer, Wiemels, Singer, Miller, 2016). Pro rodiče to je obrovský šok, prožívají složité období. Existují organizace, které se snaží zlepšovat informovanost a podmínky nemocných dětí (Šrámková, 2016). „*HAIMA CZ, z.s. je spolek, který na bázi dobrovolnosti sdružuje občany bez rozdílu věku, národnosti, víry či profese k aktivní pomoci dětem s onemocněním krvetvorby nebo onkologickým onemocněním.*“ (Šrámková, 2016). Spolek HAIMA CZ zajišťuje vedení dítěte a jeho rodiny po celou dobu nemoci až do úplného začlenění do společnosti, zkvalitnění vybavení lůžkových zařízení, volnočasové aktivity pro nemocné děti na oddělení, pořádání letních i zimních rekondičních pobytů a jejich finanční podporu (Šrámková, 2016).

„*Spolek Diagnóza leukemie je patientskou organizací – iniciativou nemocných a jejich rodinných příslušníků v roli pečovateli.*“ (Pelouchová, 2020). Svojí činností předkládá názory a stanoviska nemocných s leukemiemi při vyjednávání s lékařskými společnostmi a zdravotnickými institucemi, podílí se na zlepšení podmínek pro pacienty, kteří čekají na diagnostikování. Spolek předává odborné informace o diagnostice a léčbě leukemií webovým portálem, pořádáním seminářů pro nemocné a jejich rodinné příslušníky, zlepšuje rozhovor mezi lékařem a pacientem. Spolek zastává zájmy nemocných při jednáních se zdravotnickými institucemi a plátcí pojištění (Pelouchová, 2020).

Český národní registr dárců dřeně (ČNRDD) je nestátní organizace, která zajišťuje nábor dobrovolných dárců dřeně, výběr vhodných dárců dřeně pro konkrétního pacienta z vlastní i mezinárodní databáze, uspořádání odběrů krvetvorných buněk vybraných dárců a jejich transport. Dárcovská centra se nacházejí ve městech: Brno, České Budějovice, Hradec Králové, Liberec, Olomouc, Ostrava, Plzeň, Praha, Ústí nad Labem. Náběrová centra se nacházejí ve městech: Boskovice, Břeclav, Česká Lípa, Cheb, Chrudim, Děčín, Frýdek Místek, Havlíčkův Brod, Hodonín, Hranice, Jeseník, Jičín, Jilemnice, Jindřichův Hradec, Karlovy Vary, Klatovy, Kroměříž, Kyjov, Litomyšl, Louny, Mělník, Most, Náchod, Nové Město na Moravě, Nový Jičín, Olomouc, Opava, Pelhřimov, Písek, Plzeň, Prachatice, Rokycany, Sokolov, Šumperk, Svitavy, Teplice, Třebíč, Trinec, Trutnov, Uherské Hradiště, Ústí nad Orlicí, Vsetín, Vyškov, Zlín, Znojmo. Transplantační centra se nacházejí ve městech: Brno, Olomouc, Hradec Králové, Plzeň. V Praze se nachází transplantační centrum jak pro dětské, tak pro dospělé pacienty (ČNRDD, 2020).

6 Psychologická a sociální problematika

Stanovení diagnózy nádorového onemocnění bývá doprovázeno velkým psychickým otřesem. Charakter psychické zátěže se mění v jednotlivých fázích nemoci a během léčby. Na počátku stanovení diagnózy se u pacientů objevuje pocit nejistoty, strach, ale i doufání, že zjištěné příznaky budou jiného než nádorového původu. Další psychicky náročnou fází je období zahájení léčby. U samotné léčby se může vyskytnout dvojitý průběh: příznivý (s minimem komplikací nebo se závažnými komplikacemi), nebo nepříznivý (nádory na terapii rezistentní od začátku či rezistence vytvořená během léčby, manifestující se lokální progresí či vznikem metastáz). Obtížněji zvládnutelný je stav, když se příznivý průběh změní v nepříznivý, než když léčba nemá patřičný efekt od samotného počátku, nebo když se po ukončení léčby a určitém bezpříznakovém období pacient vrací s novou aktivitou onemocnění. Z psychologického hlediska i úspěšné ukončení léčby s sebou přináší řadu problémů, protože pacient se znovu vrací a zařazuje do původního života (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Psychická reakce rodičů onkologicky nemocného dítěte je individuální. Velice důležitý je způsob komunikace mezi zdravotnickým personálem a ošetřovaným a jeho rodinou. Informace o závažném zdravotním stavu by měly být sděleny v klidném prostředí, lékař by měl mít dostatek času na rozhovor a trpělivost, pokud to je možné, měl by hovořit s oběma rodiči současně. Lékař by měl v závěru rozhovoru ověřit, jestli rodiče správně pochopili jeho sdělení. Sourozenci jsou rizikovou skupinou rodiny onkologicky nemocného dítěte, neboť prožívají pocity strachu, viny, smutku, žárlivosti, pokud všechen zájem rodičů směřuje k nemocnému dítěti. Nejcitlivější období je mezi šestým a desátým rokem života (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Sociální problémy hrají v osudu dětí nemocných nádorovými chorobami závažnější problém než u dospělých, především starých lidí. Období onkologické léčby znamená pro pacienta i jeho nejbližší členy vyloučení z většiny stávajících společenských aktivit. Během onkologické léčby nemocného dítěte mohou být sníženy rodinné finance způsobené absencí jednoho platu rodičů. Samotná léčba onkologického onemocnění je sice hrazena, ale k vyčerpání rodinných financí dochází kvůli pravidelným návštěvám. Rodiče mají nárok na sociální dávky (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Pokud onemocní dítě leukémií, nemůže po dobu intenzivní léčby navštěvovat školu, rodič musí o této situaci informovat učitele (Šrámková, 2016). Pedagogové a vychovatelé

by měli předem dětem vysvětlit situaci a vytvořit pro přijetí léčeného dítěte příjemnou atmosféru. Dítě by mělo udržovat kontakty s kamarády, pokračovat ve svých zájmech, které mělo před zahájením léčby. Důležité je, aby bylo přijato do kolektivu vrstevníků bez větší pozornosti, zvědavosti či reakcí, které by mohly v dítěti vyvolat pocity méněcennosti a pokoření (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Nedoporučuje se odkládat školní vzdělávání dítěte a pokračovat v něm až po ukončení léčby. Děti na základní škole pokračují ve své školní docházce individuálním způsobem v nemocnici, aby se mohly po ukončení léčby znovu začlenit do své třídy a nemuseli jeden ročník opakovat. Studenti na střední škole a na učilištích dostávají individuální vzdělávací plán, vše závisí na typu školy. Základní předměty mohou i středoškoláci absolvovat ve škole při nemocnici (Šrámková, 2016). Školní tělesná výchova u těchto dětí je upravována dle individuálního stavu, ale v zásadě se sport doporučuje. Vyléčené dítě by mělo žít co nejpřirozenějším způsobem, změny základních životních návyků nejsou potřeba (stravování, spánek, hygiena) (Koutecký, Kabíčková, Starý, 2002).

Praktická část

Cíl šetření a výzkumná otázka

Cíl dotazníkového šetření

Cílem šetření je za pomoci dotazníku analyzovat znalosti laické veřejnosti o leukémiích. Dalším cílem je objasnit ze zkoumaného vzorku lidí, jak vnímají současnou léčbu leukémií.

Výzkumná otázka

Na základě výše uvedeného cíle byla stanovena výzkumná otázka:

„Zajímají se lidé o leukémie? Co vědí o prevenci, léčbě, druzích leukémií?“

Metodologie

Charakteristika výzkumného souboru

Zkoumaným souborem byla vybraná laická veřejnost z okruhu autorčiných přátel. Celkem se zapojilo 100 respondentů. Respondenti nepodléhali žádnému specifickému kritériu. Převážnou část tvořili lidé do třiceti let, byly ale zastoupeny všechny věkové kategorie i stupně vzdělání respondentů.

Cílem dotazníkového šetření bylo zjistit informovanost o leukémiích u tohoto vzorku lidí. S ohledem na poměrně homogenní skupinu (většina byla přibližně stejně dlouhou dobu po absolvování střední školy) napomohl tento výběr k vyvození příčiny výsledků dotazníkového šetření a k navržení možnosti nápravy.

Metody výzkumu

Zvolenou metodou pro zpracování všech dat byl dotazník. Dotazník měl pevně stanovených 30 otázek. Všechny otázky byly uzavřené, pouze u dvou otázek mohli respondenti zvolit odpověď mimo spektrum předvolených odpovědí. Způsob dotazníku byl zvolen proto, aby se respondenti mohli anonymně vyjádřit bez ostychu k některým otázkám, které byly osobního charakteru.

Sběr dat

Dotazník byl vytvořen v textovém procesoru Microsoft Word, následně byly otázky vloženy do www.surveio.com a odkaz za dotazník byl rozesílán pomocí e-mailu a sociálních sítí jednotlivým respondentům.

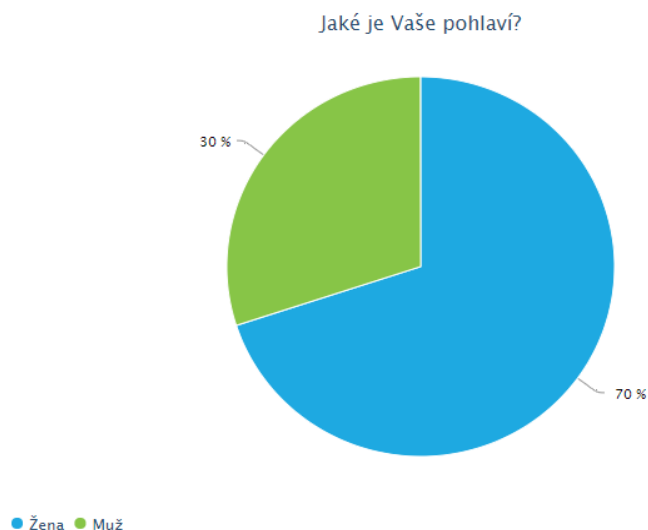
Způsob zpracování dat

Po shromáždění veškerých dat byl každý dotazník jednotlivě zpracovaný a výsledky zaznamenány do tabulkového procesoru Microsoft Excel. V tabulkovém procesoru Microsoft Excel byla data analyzována za pomoci metody deskriptivní statistiky. Vybraná data byla posléze převedena do grafického znázornění, aby umožnila co nejpřehlednější znázornění výsledků.

Výsledky práce

Pro zpracování výsledků byly zvoleny grafy kvůli lepšímu znázornění odpovědí. Pro lepší orientaci čtenáře je otázka součástí grafu. V některých otázkách bylo mnoho odpovědí označených jako „jiné“, proto nebyl zvolen pro znázornění graf, ale slovní komentář.

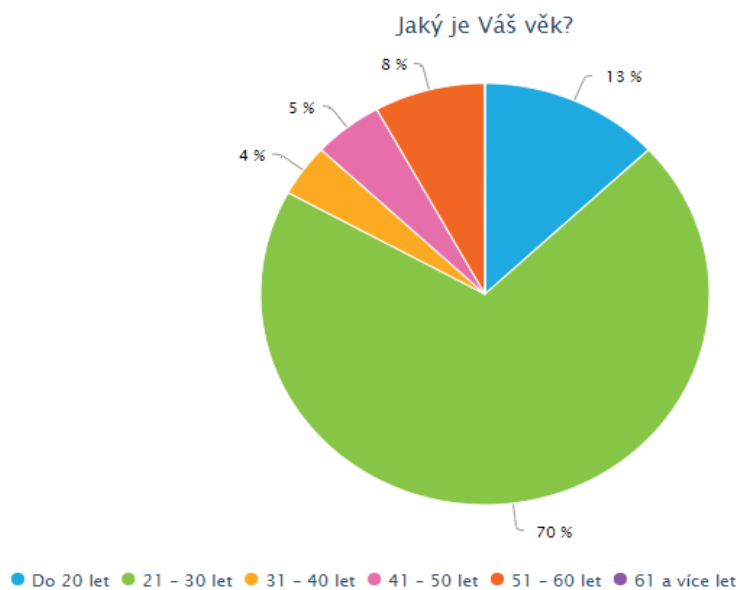
Pohlaví respondentů



Graf 1: Pohlaví respondentů

Na dotazník, který je součástí příloh diplomové práce, v průběhu jara 2020 odpovědělo 100 lidí. 70 žen a 30 mužů.

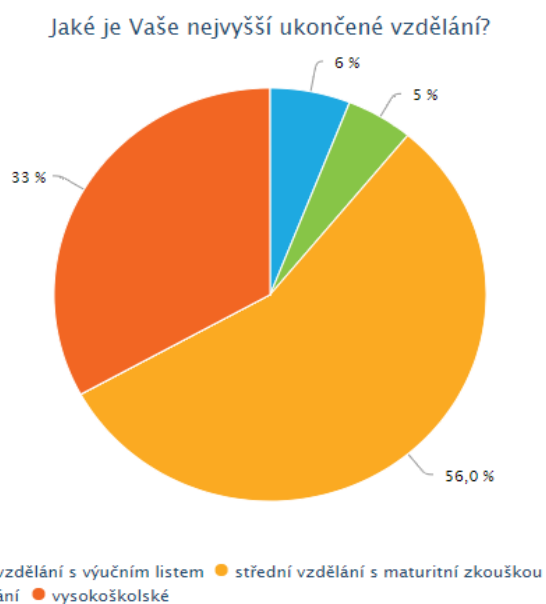
Věk respondentů



Graf 2: Věk respondentů

Většina respondentů (70 %) byla ve věkové skupině od 21 do 30 let, ale ostatní věkové skupiny byly zastoupeny minimálně 4 % odpovědí.

Nejvyšší ukončené vzdělání

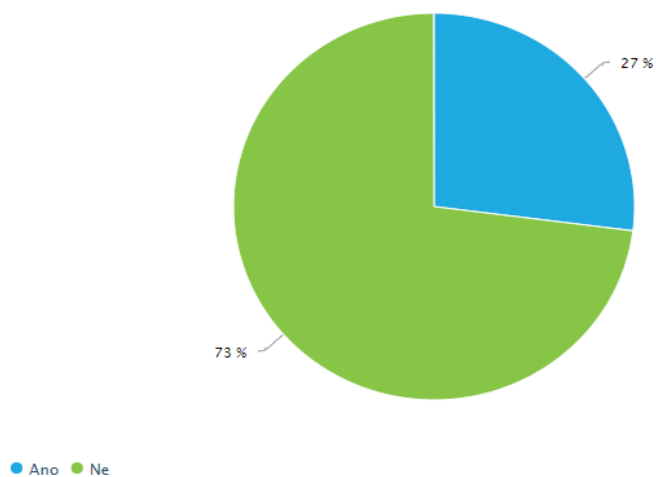


Graf 3: Nejvyšší ukončené vzdělání

Více než polovina respondentů má dokončené střední vzdělání s maturitní zkouškou, přes 30 % pak tvořili vysokoškolsky vzdělaní lidé.

Výskyt leukémie v okolí respondenta

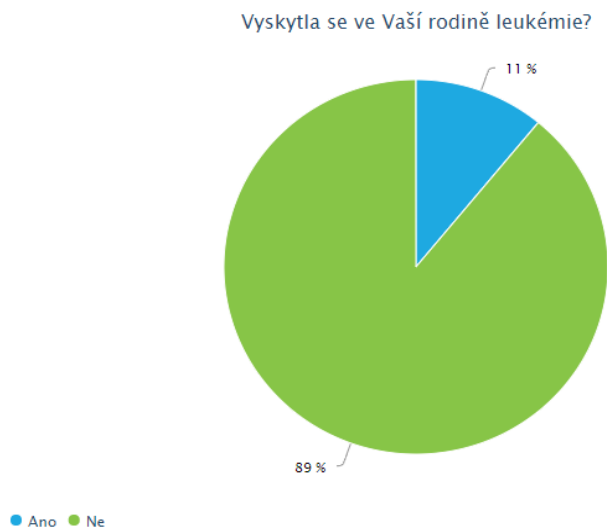
Máte ve svém okolí někoho, kdo onemocněl leukémií?



Graf 4: Výskyt leukémie v okolí respondenta

27 % dotázaných má přímou zkušenost s někým, kdo onemocněl leukémií.

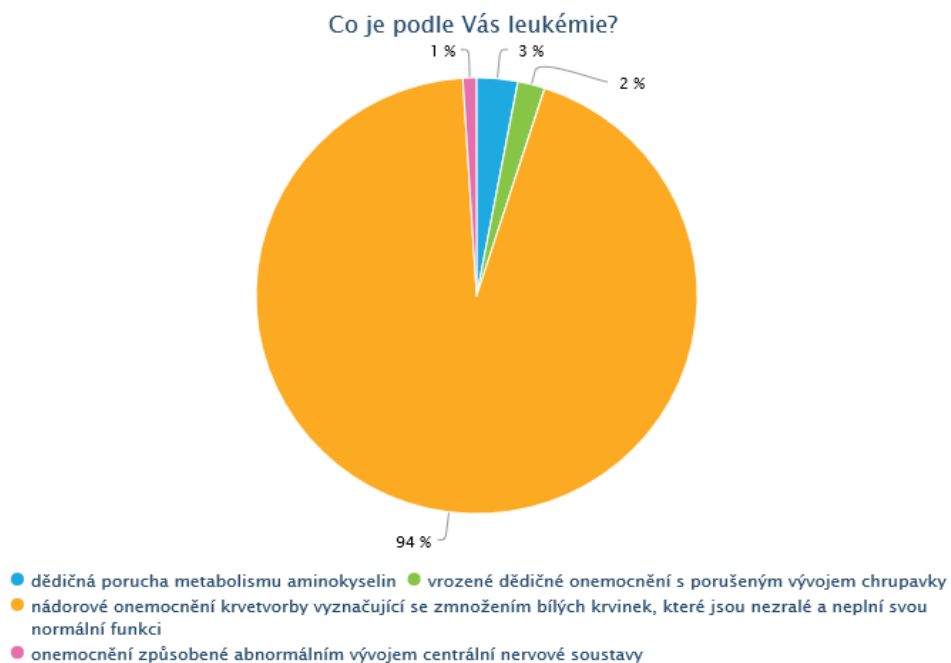
Výskyt leukémie v rodině



Graf 5: Výskyt leukémie v rodině

11 % dotázaných odpovědělo, že se leukémie vyskytla přímo v jejich rodině.

Definice leukémie



Graf 6: Definice leukémie

94 % dotázaných správně definovalo leukémii výběrem z možností v dotazníku.

Druhy leukémie



Graf 7: Druhy leukémie

91 % respondentů uvedlo, že si myslí, že je více druhů leukémií.

Infekčnost leukémie

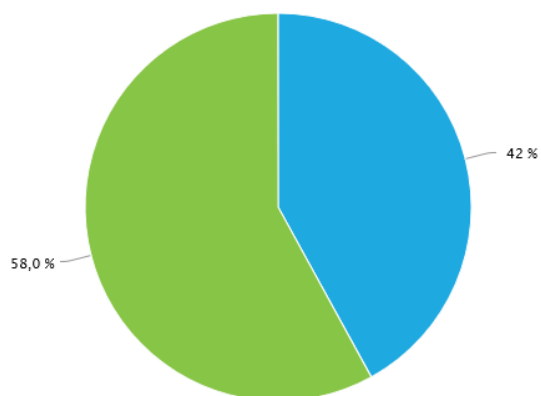


Graf 8: Infekčnost leukémie

99 % lidí v dotazníku správně určilo, že leukémie není infekčním onemocněním.

Typické příznaky leukémií

Myslíte si, že leukémie nemají žádný zcela typický příznak, podle kterých by je nemocný i lékař snadno poznali?



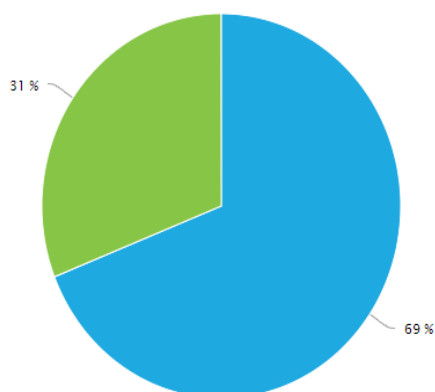
● Ano, nemají ● Ne, mají

Graf 9: Typické příznaky leukémií

58 % dotázaných uvedlo, že leukémie mají typické příznaky, podle kterých lékař i nemocný poznají, o jaké onemocnění se jedná. 42 % uvedlo, že žádný takový jev neexistuje. Pro lepší ilustraci je uveden graf.

Leukémie jako nádorové onemocnění

Myslíte si, že se jedná o nádorová onemocnění?

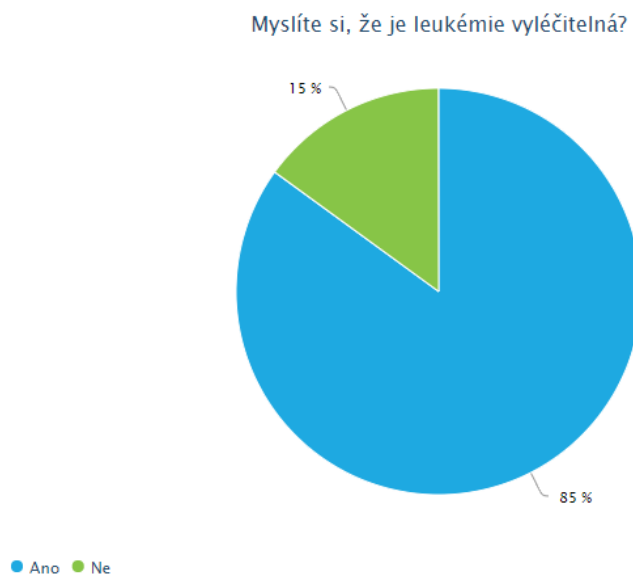


● Ano ● Ne

Graf 10: Leukémie jako nádorové onemocnění

69 % respondentů se domnívá, že leukémie jsou nádorovým onemocněním.

Vyléčitelnost leukémie



Graf 11: Vyléčitelnost leukémie

85 % uvedlo, že se leukémie dají vyléčit.

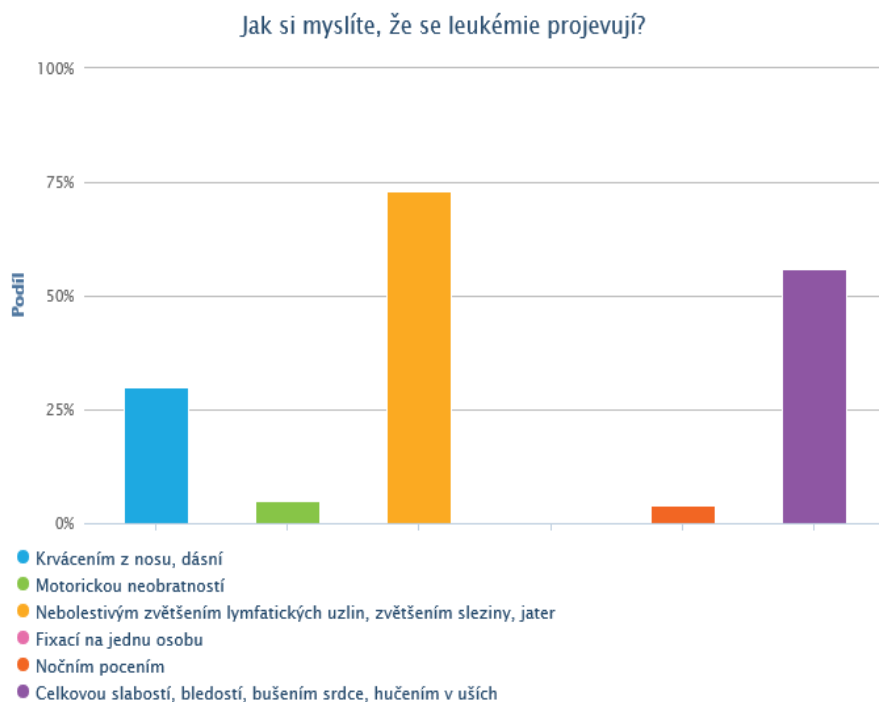
Rizikové faktory pro vznik leukémie



Graf 12: Rizikové faktory pro vznik leukémie

Dále 90 % oslovených uvedlo správně rizikové faktory pro vznik tohoto onemocnění, viz následující graf.

Projevy leukémií



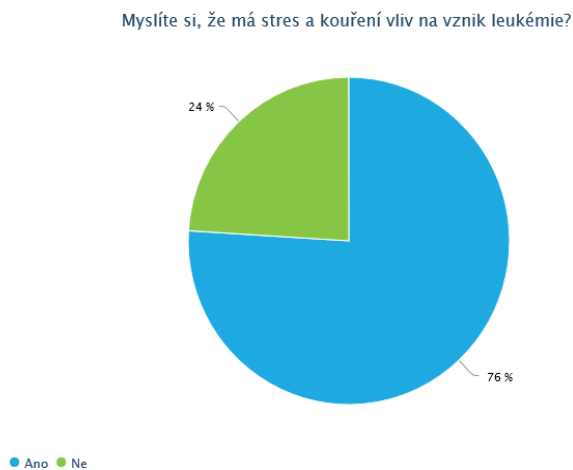
Graf 13: Projevy leukémií

Velké rozdíly v odpovědích byly v otázce, která se zabývala projevy leukémií. 73% dotázaných označilo jako správnou odpověď, že se projevují nebolestivým zvětšením lymfatických uzlin, zvětšením sleziny a jater. Dále 56 % uvedlo, že se jedná o příznaky celkové slabosti, bledosti, bušení srdce a hučení v uších. 30 % pak uvedlo, že se leukémie projevují krvácením z nosu a dásní. Odpovědi jsou přehledně v následujícím grafu.

Jak se vyvarovat leukémii

Na tuto otevřenou otázku 20 respondentů odpovědělo, že neví, nebo je žádný konkrétní ověřený recept nenapadl. Několikrát se objevila variace odpovědí obsahujících zdravý životní styl bez kouření. Tato odpověď v různých variantách byla zaznamenána asi v 20 %. Další respondenti (kolem 15 %) doplnili vyvarování se kontaktu s chemikáliemi, radioaktivitě či pesticidům.

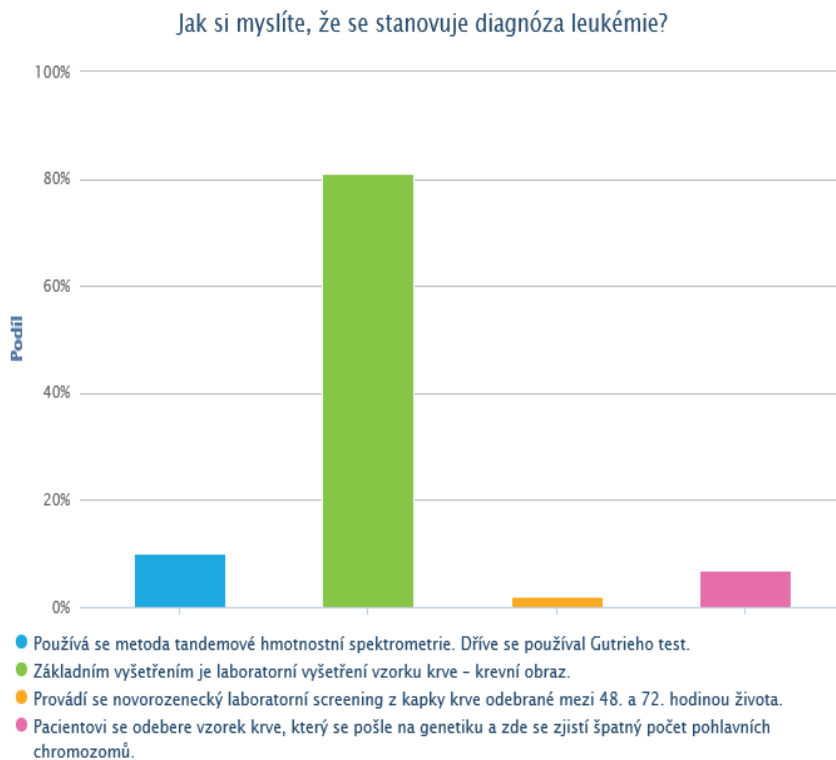
Vliv stresu a kouření na vznik leukémie



Graf 14: Vliv stresu a kouření na vznik leukémie

76 % respondentů uvedlo, že stres a kouření může za vznik leukémie. 24 % respondentů si myslí přesný opak, tedy že tyto faktory leukémií nezpůsobují.

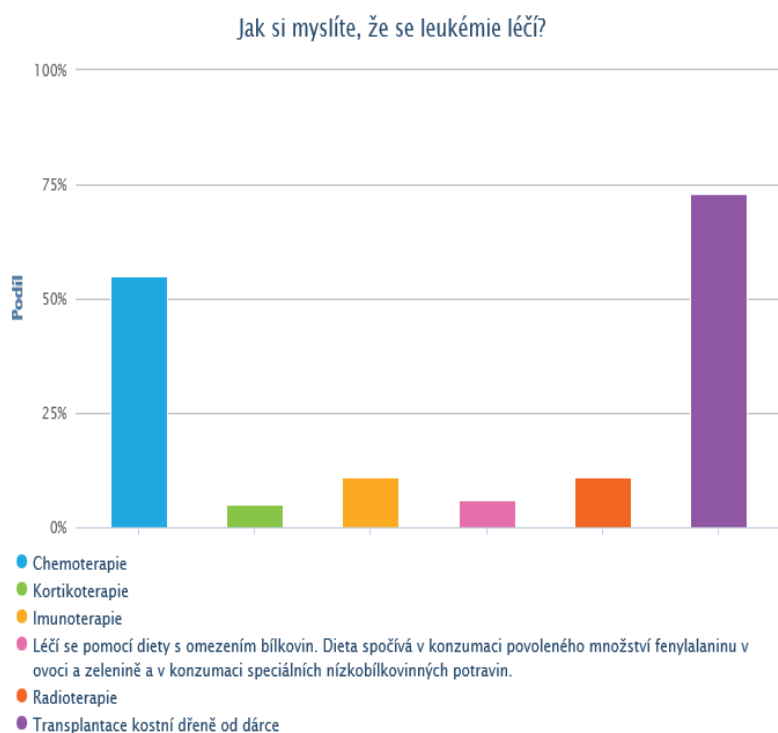
Stanovení diagnózy leukémie



Graf 15: Stanovení diagnózy leukémie

81 % správně určilo, že se diagnóza leukémie stanovuje pomocí laboratorního vyšetření krve, tedy z krevního obrazu. 10 % dotázaných se domnívá, že se používá metoda tandemové hmotnostní spektrometrie a dříve se používal Gutrieho test. Zbytek odpovědí mělo zanedbatelné procentuální zastoupení.

Léčba leukémie

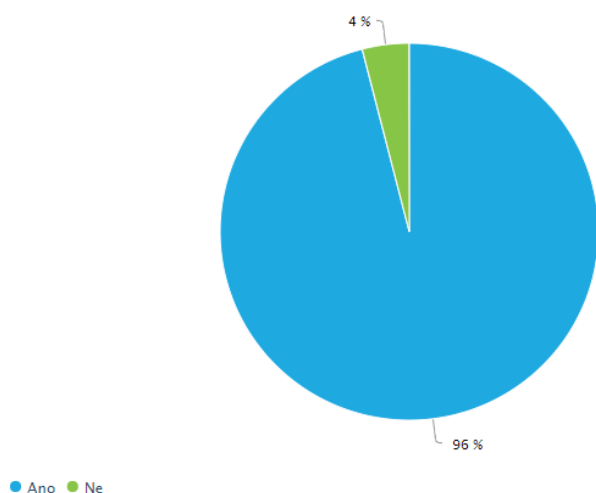


Graf 16: Léčba leukémie

Z dotazníkového průzkumu vyplývá, že se leukémie léčí pomocí transplantace kostní dřeně od dárce (73 % odpovědí) a pomocí chemoterapie (55 % respondentů). 11 % uvedlo dvě možnosti, a to pomocí imunoterapie a radioterapie. Zbylé odpovědi měly méně než 7 %.

Povědomí respondentů o Českém národním registru dárců dřeně

Slyšel/a jste někdy o Českém národním registru dárců dřevě?

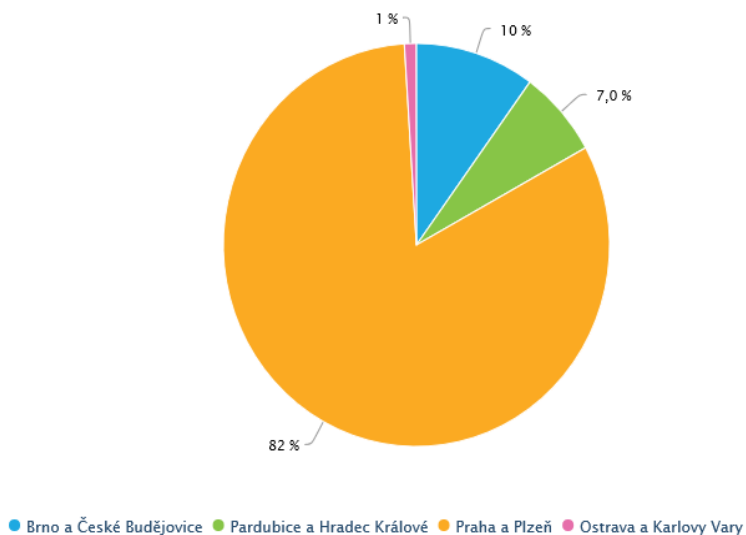


Graf 17: Povědomí respondentů o Českém národním registru dárců dřevě

96 % dotázaných uvedlo, že již slyšeli o existenci Českého národního registru dřevě.

Povědomí o lokalitách registrů dárců kostní dřevě

V České republice existují dva registry dárců kostní dřevě. Věděl/a byste, v jakých městech sídlí?

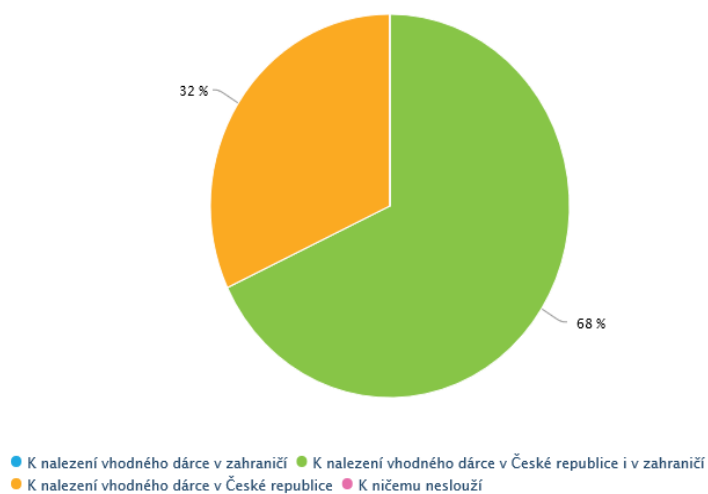


Graf 18: Povědomí o lokalitách registrů dárců kostní dřevě

82 % respondentů uvedlo Prahu a Plzeň, 10 % Brno a České Budějovice, ostatní odpovědi byly zanedbatelné.

Účel registru dárců kostní dřevě

K čemu si myslíte, že slouží registr dárců kostní dřevě?

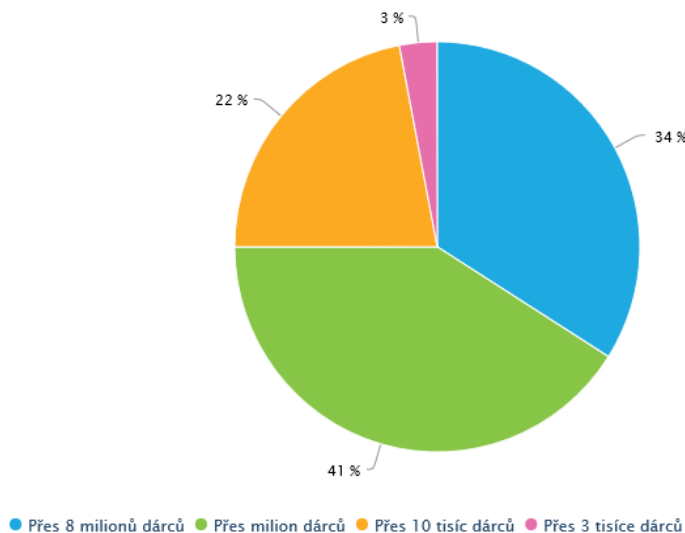


Graf 19: Účel registru dárců kostní dřevě

68 % respondentů uvedlo, že registr slouží k vyhledání dárce v České republice i v zahraničí. 32 % uvedlo, že slouží k vyhledání pouze v České republice.

Počet evidovaných dárců kostní dřevě

Kolik si myslíte, že je na světě přibližně evidováno dárců kostní dřevě?



Graf 20: Počet evidovaných dárců kostní dřevě

Na světě je podle respondentů (z 41 %) přes milion dárců kostní dřeně v registrech, 34 % respondentů odpovědělo, že dárců je přes 8 milionů dárců, 22 % dotázaných zvolilo možnost s údajem přes deset tisíc dárců, 3 % lidí uvedlo, že je v registrech pouze přes 3 tisíce dárců.

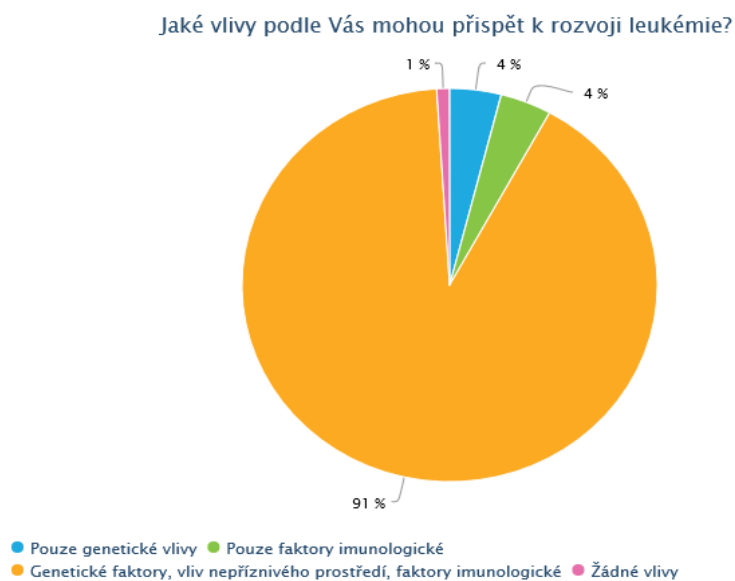
Návrat leukémie po terapii



Graf 21: Návrat leukémie po terapii

Pouze 4 % respondentů uvedlo, že se leukémie mohou po úspěšné terapii vracet.

Vlivy rozvíjející leukémie

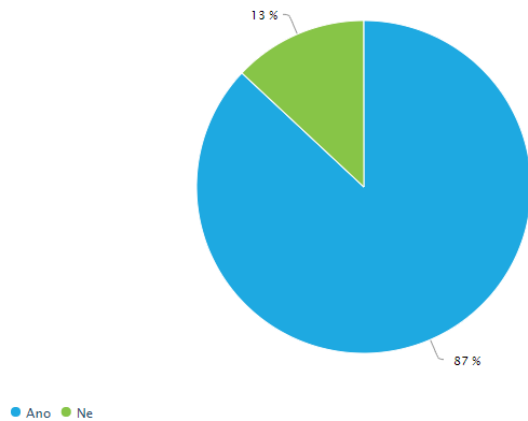


Graf 22: Vlivy rozvíjející leukémie

K rozvoji leukémie podle 91 % respondentů přispívají genetické faktory, vliv nepříznivého prostředí, faktory imunologické. Zbylé odpovědi měly pod 5 %.

Vliv radioaktivního záření na vznik leukémie

Myslíte si, že pro vznik leukémií má určitý význam radioaktivní záření?

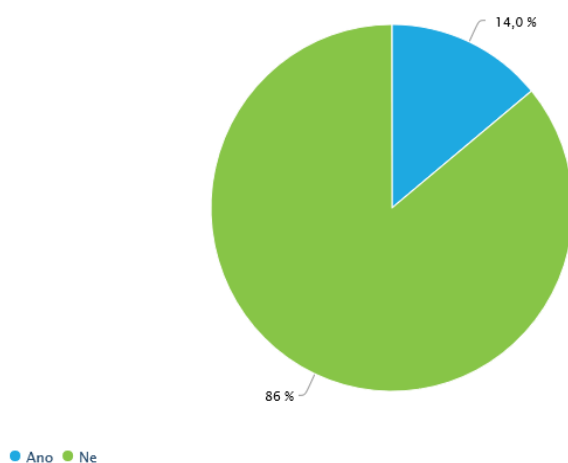


Graf 23: Vliv radioaktivního záření na vznik leukémie

87 % respondentů uvedlo, že je zde určitý vliv radioaktivního záření pro vznik leukémií, 13 % respondentů mělo zcela opačný názor.

Povědomí respondentů o existenci Unie pro pomoc dětem s poruchou krvevorbby (HAIMA)

Slyšel/a jste někdy o Unii pro pomoc dětem s poruchou krvevorbby (HAIMA)?

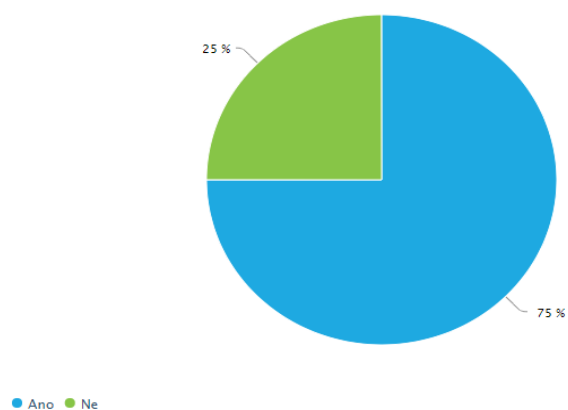


Graf 24: Povědomí respondentů o existenci Unie pro pomoc dětem s poruchou krve tvorby (HAIMA)

86 % respondentů uvedlo, že o této organizaci slyšeli, 14 % nikoli.

Povědomí respondentů o Nadaci pro transplantaci kostní dřeně

Slyšel/a jste o Nadaci pro transplantaci kostní dřeně?

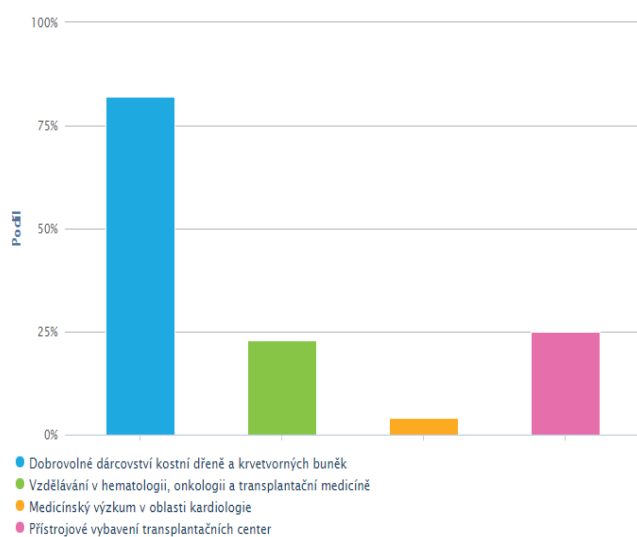


Graf 25: Povědomí respondentů o Nadaci pro transplantaci kostní dřeně

75 % respondentů odpovědělo, že slyšeli o existenci Nadace pro transplantaci kostní dřeně, 25 % o této organizaci neslyšelo.

Zaměření Nadace pro transplantaci kostní dřeně

Co si myslíte, že Nadace pro transplantaci kostní dřeně podporuje?

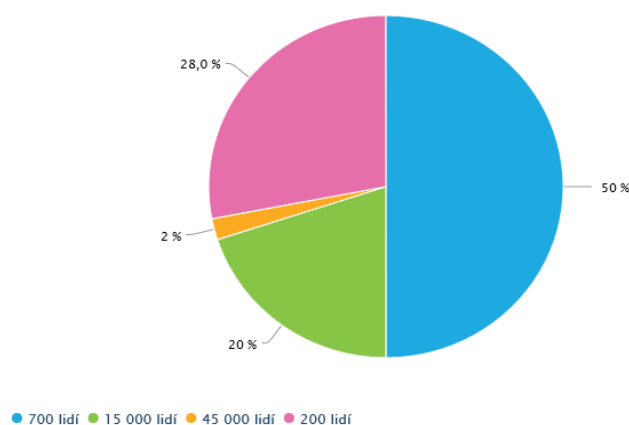


Graf 26: Zaměření Nadace pro transplantaci kostní dřeně

82% respondentů uvedlo, že se nadace zabývá dobrovolným dárcovstvím kostní dřeně a krvetvorných buněk, 25 % uvedlo zaměření na přístrojové vybavení transplantačních center, 23 % uvedlo, že se zabývá vzděláváním v hematologii, onkologii a transplantační medicíně. Pouze 4 % respondentů uvedlo, že se zabývá medicínským výzkumem v oblasti kardiochirurgie.

Roční úmrtnost na leukémii v České republice

Kolik si myslíte, že ročně přibližně podlehe lidí na leukémii v České republice?



Graf 27: Roční úmrtnost na leukémii v České republice

50 % respondentů se domnívá, že na leukémie ročně zemře v České republice 700 lidí, podle 28 % respondentů umírá ročně 200 lidí na leukémie a podle 20 % 15 000 lidí. Pouze 2 % lidí uvedlo možnost 45 000 lidí.

Hledání informací o leukémiích

Další otázka byla otevřená a respondenti se zde měli vyjádřit k tomu, zda někdy hledali informace o leukémiích a případně kde je hledali. Nejčastější odpověď (v různých variacích se objevila v 72 případech) byla, že respondenti nikdy nehledali informace o leukémiích. Zbývající respondenti (tedy 28 z nich) se o problematiku leukémií zajímali. Jako zdroj informací uvedli internet, dále se po jedné odpovědi vyskytly konkrétní zdroje (místní nemocnice, Wikiskripta, webové stránky nemocnice, internetové stránky IKEMu, Wikipedie, odborné knihy).

Spokojenost s nalezenými informacemi

V návaznosti na předchozí otázku se respondenti měli vyjádřit k tomu, zda s informacemi, které našli, byli spokojeni. Odpověď vesměs korespondovala s předchozí

odpovědí, že informace nehledali, a tak neví, zda byli spokojeni, protože to nemohou posoudit. Tři respondenti odpověděli, že byli spokojeni (s poznámkou, že pro laika je na internetu dostatek informací a jedna respondentka byla informacemi vyděšena). Mezi respondenty také byla jedna odpověď, že dohledávat informace na internetu bylo obtížné a další, že by bylo dobré o tomto onemocnění informovat více a lépe.

7 Analýza učebnic

Na jaře roku 2020 bylo provedeno dotazníkové šetření, které si kladlo za cíl zjistit informovanost české laické veřejnosti o leukémii. 70 % respondentů byli lidé do 30 let, kteří měli minimálně střední odborné vzdělání. Prošli tedy v nedávné době střední školou, a tak byli vhodnou cílovou skupinou pro tento dotazník.

Z dotazníkového šetření vyšlo najevo, že laická veřejnost má pouze povrchní znalosti o leukémii. Mnohdy navíc tyto znalosti připisují vlastnímu samostudiu z internetu či jiných volně dostupných zdrojů. Nejedná se tedy o znalosti z předchozího studia na střední škole.

Z výše zmíněného důvodu byla do diplomové práce zařazena analýza středoškolských učebnic biologie. Byl proveden průzkum mezi učiteli s cílem zjistit, jakou učebnici učitelé středních škol na území Hradce Králové používají. Průzkum byl proveden formou e-mailové komunikace s učiteli. Většina oslovených na dotaz odpověděla. Pro účely této diplomové práce byly analyzovány nejpoužívanější ze zmíněných učebnic.

V učebnici Biologie pro gymnázia od Jana Jelínka a Vladimíra Zicháčka (Olomouc, 2006), která je poměrně hodně využívána, se pojem leukémie vůbec nevyskytuje. Celkově je učebnice rozdělena na kapitoly: Biologie prokaryot, rostlin a hub, Chromista a prvoci, Biologie živočichů, Biologie a fyziologie člověka, Vybrané kapitoly z obecné biologie a Praktická část. V kapitole věnované člověku se nachází kapitola o nádorových buňkách, která ale pojednává o tématu pouze globálně, leukémie zde není uvedena ani jako příklad.

V učebnici Biologie člověka určené pro 4. ročník gymnázia od Ivana Novotného a Michala Hrušky (Fortuna, 2007) je leukémie popsána v kapitole Soustavy lidského těla – anatomie a fyziologie. Formou výkladu jdou zde popsány jednotlivé části krve a jejich funkce pro lidské tělo. *„Počet bílých krvinek se zvětšuje při různých zcela přirozených reakcích imunitního systému. Patologické zmnožení, kdy se v krvi objevuje velké množství nefunkčních leukocytů, je těžké onemocnění zvané leukémie. Má povahu rakoviny krve.“* Více je toho onemocnění popsáno v kapitole Onemocnění krve, kde autoři uvádí, že zmnožení leukocytů je o 50 – 60 %. Dále je zde popsána snížená obranyschopnost organismu vůči infekcím a jako zdroj leukémie je zde uvažovaný virový původ. Jako nejčastější léčbu jsou zde zmíněna cytostatika a v některých případech i transplantace kostní dřeně (Novotný, Hruška, 2007).

V učebnici Biologie člověka 2 pro gymnázia od Eduarda Kočárka (Scientia, 2010) je leukémie zmíněna na několika místech. Nejprve jako příklad zhoubného onemocnění,

kdy se v krvi mísí zdravé a nádorové buňky. Dále potom jako odkaz na závěr kapitoly užití hematologického vyšetření, kterým lze mimo jiné zjistit diagnózu leukémie. Leukémie samotná je poměrně podrobně popsána v kapitole Soustavy oběhová, mírní a dýchací. Je zde popsán vznik onemocnění, změna buněk, projevy u pacienta i nejčastější akutní typy, léčba a diagnostika. Tato učebnice je vhodná pro seminář biologie na gymnáziích, speciálně pro studenty hlásící se na lékařské fakulty.

V souhrnné učebnici Biologie II. v kostce od Hany Hančové a Marie Vlkové (Fragment, 2004) je leukémie zmíněna jednou větou u tématu krve u bílých krvinek. Je zde stručně definován a popsán vznik leukémie (víry, chemikálie - benzen, radiace). Celkově je tato učebnice vhodná pro střední odborné školy nebo jako všeobecný přehled ze všech odvětví biologie. V tomto díle je zoologie a biologie člověka. I přes poměrně strohé, ale přehledné informace je podle autorek vhodná pro studenty gymnázií a k přípravě na přijímací zkoušky na vysoké školy. Vychází z osnov pro gymnázia.

8 Návrhy aktivit pro středoškolské studenty

S ohledem na letošní situaci, kdy byly střední školy uzavřeny, nebylo možné aktivity vyzkoušet během reálné výuky. Jsou zde tedy pouze teoretické návrhy a řešení aktivit pro fixaci poznatků o leukémii. Aktivity slouží k fixování či aplikaci znalostí z předešlého teoretického výkladu.

Pracovní list

Na vynechaná místa doplňte vhodná slova

Onemocnění zvané definujeme jako zhoubné onemocnění krve a kostní dřene. Slovo pochází z řečtiny (*leukos* = bílý, *haima* či *aima* = krev). Název tohoto onemocnění můžeme do češtiny přeložit jako bílá či bělokrevnost. Slovo leukemie vymyslel v poloviněněmecký patolog Rudolf Virchow, který jako jeden z prvních lékařů toto onemocnění rozpoznal. Leukemie je skupina onemocnění s rozdílnou prognózou, které se projevují poruchou funkce a krve. Jde o rakovinu.....krvinek, což je jedna skupina imunitního systému člověka. Jedná se o onkologické onemocnění. Jádrem leukemie je genetická porucha v mateřské krvetvorné buňce. Dochází k nádorovému zmnožení určitých skupin krvinek v kostní dřeni a obvykle i v krvi. Jde o nemoci povahy. Jejich zhoubnost je různá u různých druhů leukemií. Krevní buňky se množí a ukládají nejen v kostní dřeni, ale také se ve velkém množství dostávají i do periferní krve a hromadí se v různých, např. ve slezině, játrech, lymfatických uzlinách, v plicích, centrálním nervovém systému. Méně často může být postižen mozek, varlata, kůže, sliznice. Tyto patologické nádorové krvinky navíc nevykonávají svoji úlohu a případná zdravá zbývající krvetvorba je vlivem útlaku kumulujícími se nemocnými buňkami nedostačující. Vlivem této situace jsou různé projevy, kterými na sebe onemocnění poukáže a pacienta dovede k

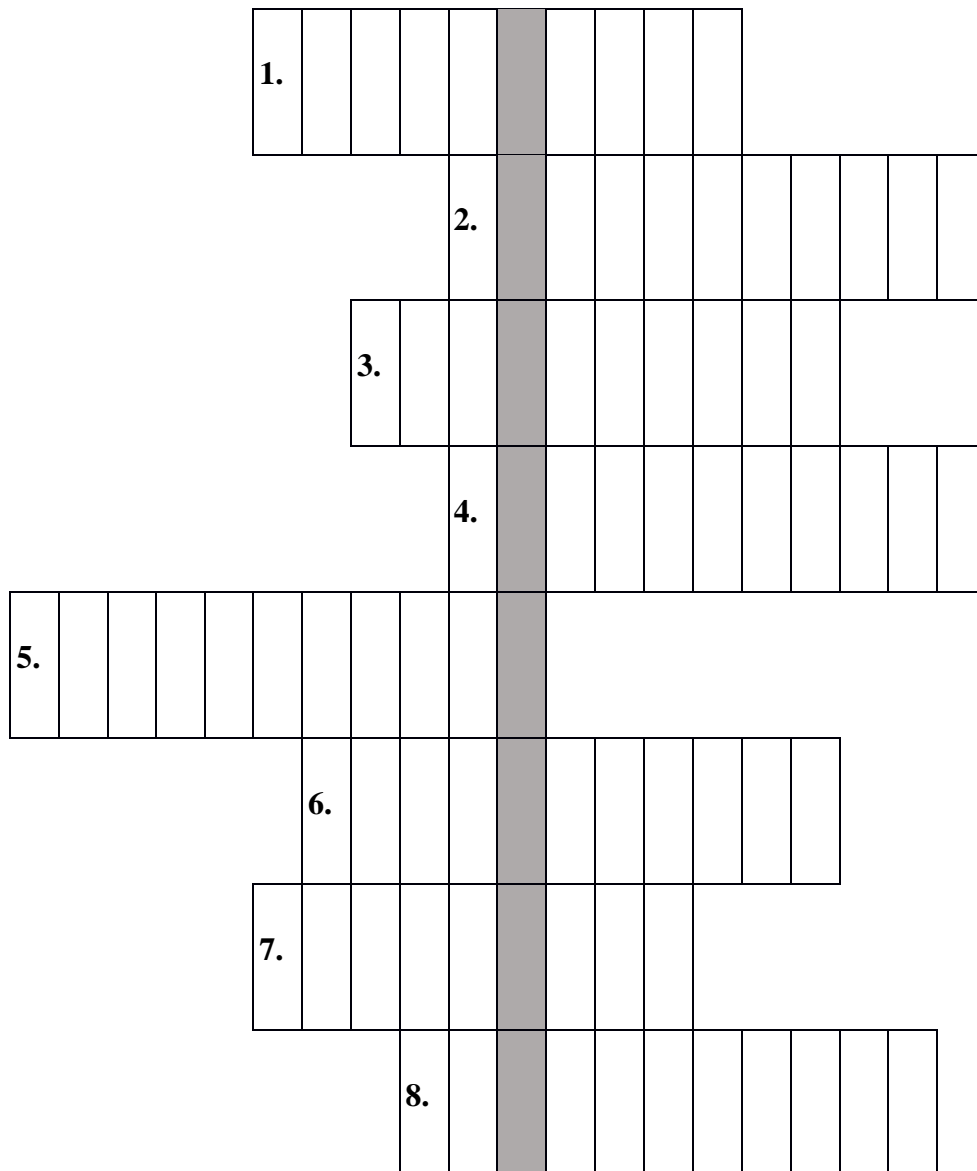
Řešení pro učitele

Onemocnění zvané **leukemie** definujeme jako zhoubné onemocnění krve a kostní dřeni. Slovo **leukemie** pochází z řečtiny (*leukos* = bílý, *haima* či *aima* = krev). Název tohoto onemocnění můžeme do češtiny přeložit jako bílá **krev** či bělokrevnost. Slovo leukemie vymyslel v polovině **19. století** německý patolog Rudolf Virchow, který jako jeden z prvních lékařů toto onemocnění rozpoznal. Leukemie je skupina onemocnění s rozdílnou prognózou, které se projevují poruchou funkce **kostní dřene** a krve. Jde o rakovinu **bílých** krvinek, což je jedna skupina imunitního systému člověka. Jedná se o onkologické onemocnění. Jádrem leukemie je genetická porucha v mateřské krvetvorné buňce. Dochází k nádorovému zmnožení určitých skupin **bílých** krvinek v kostní dřeni a obvykle i v krvi. Jde o nemoci **zhoubné** povahy. Jejich zhoubnost je různá u různých druhů leukemií. Krevní buňky se množí a ukládají nejen v kostní dřeni, ale také se ve velkém množství dostávají i do periferní krve a hromadí se v různých **orgánech**, např. ve slezině, játrech, lymfatických uzlinách, v plicích, centrálním nervovém systému. Méně často může být postižen mozek, varlata, kůže, sliznice. Tyto patologické nádorové krvinky navíc nevykonávají svoji úlohu a případná zdravá zbývající krvetvorba je vlivem útlaku kumulujícími se nemocnými buňkami nedostačující. Vlivem této situace jsou různé projevy, kterými na sebe onemocnění poukáže a pacienta dovede k **lékaři**.

Křížovka

Nádorové onemocnění krve se nazývá (řešení je v tajence křížovky)

1. lékařský obor, který se zabývá náborovým onemocněním
2. latinský název pro červené krvinky
3. latinský název pro bílé krvinky
4. český název pro hematopoézu
5. vědní disciplína, která se zabývá studiem tkání
6. latinský název pro krevní destičky
7. latinský název pro nádor
8. hlavní část erytrocytu



Křížovka – řešení pro učitele

Nádorové onemocnění krve se nazývá **leukemie** (řešení je v tajence křížovky)

1. lékařský obor, který se zabývá nádorovým onemocněním
2. latinský název pro červené krvinky
3. latinský název pro bílé krvinky
4. český název pro hematopoézu
5. vědní disciplína, která se zabývá studiem tkání
6. latinský název pro krevní destičky
7. latinský název pro nádor
8. hlavní část erytrocytu

1.	O	N	K	O	L	O	G	I	E														
					2.	E	R	Y	T	R	O	C	Y	T	Y								
						3.	L	E	U	K	O	C	Y	T	Y								
							4.	K	R	V	E	T	V	O	R	B	A						
5.	H	I	S	T	O	L	O	G	I	E													
						6.	T	R	O	M	B	O	C	Y	T	Y							
							7.	K	A	R	C	I	N	O	M								
								8.	H	E	M	O	G	L	O	B	I	N					

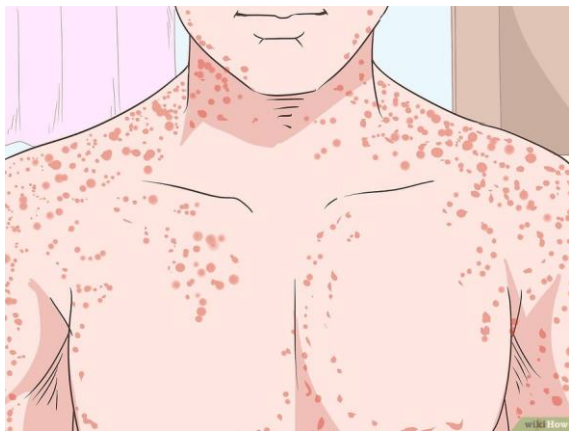
Pexeso

Úkolem je přiřadit dvojice, které jsou složeny z obrázku a jeho popisu. Na obrázcích jsou vyobrazeny typické znaky leukémie. Studenti k obrázku mají najít dvojici, na které je popis a vysvětlení obrázku. Během této aktivity si studenti osvojí celý průběh onemocnění leukémie. Od typických příznaků až po stanovení diagnózy lékařem.

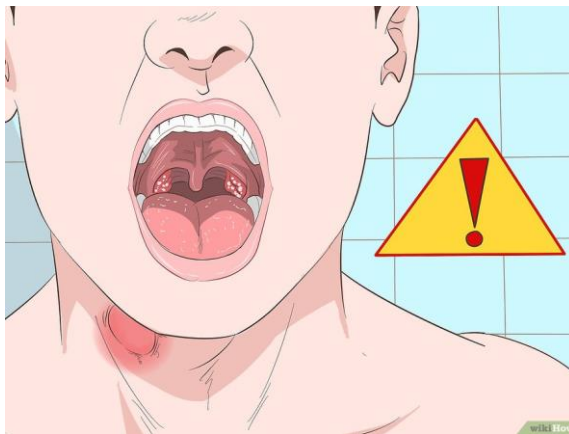
	<p>Chronická únava bývá často jedním z prvních příznaků leukémie. Slabost a celkově málo energie mohou nastoupit spolu s únavou. Další symptomy zahrnují oteklé mízní uzliny, nezvyklou a nečekanou bolest svalů, škrábání v krku nebo závažný pocit vyčerpání několikrát za den.</p>
	<p>Zhubnutí bez objektivní příčiny je často symptomem leukémie. Může být celkem nenápadné a samo o sobě ještě není příznakem rakoviny, ale pomalý, ale stálý úbytek váhy bez jakékoli snahy může být znakem onemocnění.</p> <p>Zhubnutí, které souvisí s nemocí, často doprovází pocit nedostatku energie a slabosti, místo pocitu lepší kondice.</p>



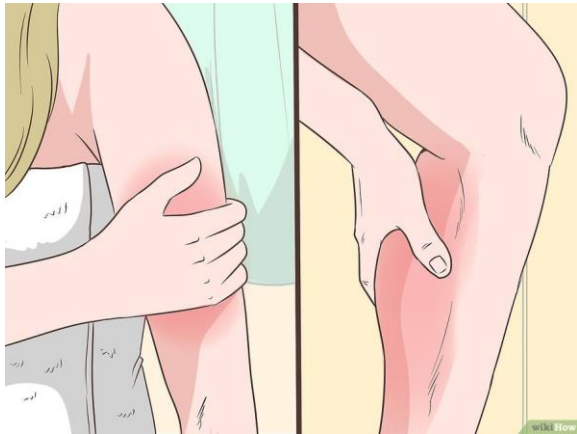
Lidem s leukémií se snadno dělají modřiny a častěji krvácí, například z dásní. Důvod je částečně ten, že mají menší množství červených krvinek a krevních destiček, což vede k anémii.



Malé červené tečky (petechie) po těle. Vypadají úplně jinak než běžná zarudlá místa, která se udělají po cvičení nebo třeba po silném akné. Petechie vypadají spíš jako vyrážka, než jako krvácení. Často se vyskytují na kůži ve velkých shlucích.



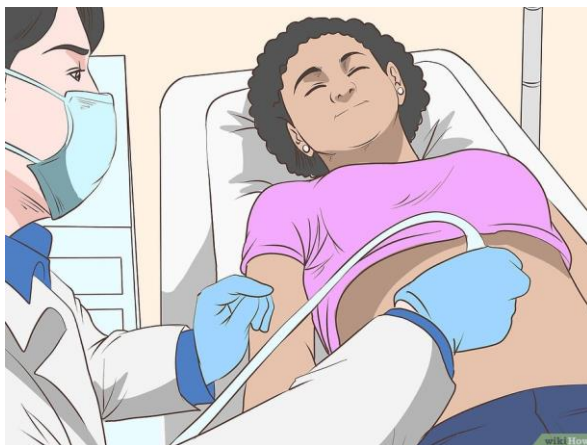
Protože leukémie poškozuje zdravé bílé krvinky, mohou se objevovat časté infekce. Pokud pacient trpí na záněty kůže, krku nebo uší, je možné, že má oslabenou imunitu.



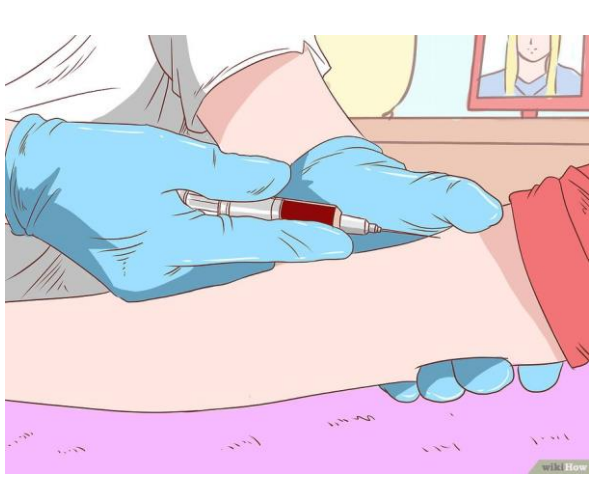
Bolest kostí je pojená s leukémií, protože je kostní dřeň přeplněná bílými krvinkami. Napadené buňky se také mohou shlukovat u kostí nebo uvnitř kloubů.



Někteří lidé mají větší predispozice k leukémii: předchozí léčba rakoviny, ozařování, chemoterapie, genetické onemocnění, kouření, v rodině se vyskytla leukémie, kontakt s chemikáliemi (například benzen).



Abnormálně bledá pokožka může být důsledkem anémie, která souvisí s leukémií. Lékař vám také prohlédne mízní uzliny, zda nejsou oteklé. Následovat by mělo zjištění, zda nemáte výrazně zvětšená játra nebo slinivku. Oteklé mízní uzliny jsou rovněž příznakem zhoubného lymfomu. Zvětšená slinivka je také příznakem mnoha jiných onemocnění, například mononukleózy.



Lékař odebere krev a pak ji buď sám otestuje, nebo ji pošle do laboratoře, kde spočítají množství bílých krvinek. Pokud je jejich množství výrazně vyšší, může lékař provést další testy (magnetickou rezonanci, lumbální punkci, CT).



Biopsie kostní dřeně. Tento test spočívá v tom, že lékař zapíchne do kyčelní kosti dlouhou jehlu, kterou nasaje kostní dřeň. Vzorek bude poslán do laboratoře, kde zjistí, zda jsou přítomny buňky napadené leukémií. Podle výsledků pak bude probíhat další postup.



Lékař určí, zda se jedná o rychle postupující leukémie (akutní) nebo pomalou formou (chronickou). Určí, který druh bílých krvinek je napaden chorobou. Lymfocytická leukémie napadá lymfocyty. Myelogenní leukémie napadá myeloidní buňky. Dospělí mohou trpět všemi typy leukémie, u dětí je ale nejčastější akutní lymfocytická leukémie. Chronická lymfocytická leukémie a chronická myelogenní leukémie napadají pouze dospělé.

(Dostupné z: <https://www.wikihow.cz/Jak-rozpoznat-p%C5%99%C3%ADznaky-leuk%C3%A9mie>)

Test – výběr z možností

Testové otázky mají vždy pouze jednu správnou odpověď.

Akutní leukémie je

- a) horečnaté onemocnění
- b) agresivní nádorové onemocnění
- c) velmi vzácné onemocnění
- d) náhlá zástava tvorby leukocytů

Projevem akutní leukémie bývá často

- a) hubnutí, pocení
- b) únava, krvácivé projevy, horečky
- c) zvětšené místní uzliny
- d) kašel, horečka, zvracení

Akutní leukémie vzniká často

- a) v kostní dřeni
- b) v mízních uzlinách
- c) v terénu těžké infekce tonzil
- d) v krvi

Nádorová buňka akutní leukémie se nazývá

- a) leukocyt
- b) trofoblast nebo megaloblast
- c) blast, myeloblast nebo lymfoblast
- d) leukom

Při akutní leukémii má krevní obraz obvykle

- a) výrazně vysoké hodnoty všech krvinek
- b) výrazně nízké hodnoty všech krvinek
- c) nízký hemoglobin a trombocyty, vysoké leukocyty
- d) vyšší hemoglobin a trombocyty, nízké leukocyty

Léčba akutní leukémie se provádí pomocí

- a) operativně a vysokou dávkou antibiotik
- b) operativně a ozařováním
- c) chemoterapií a transplantací kostní dřeně
- d) aplikací protilátek a antibiotik

Dárce kostní dřeně se hledá pro pacienta s akutní leukémií

- a) pokud neúčinkuje chemoterapie
- b) pokud je pacient starší 65 let
- c) pokud je pacient mladší 65 let
- d) nehledá se nikdy

Jaká je úspěšnost léčby u akutní leukémie

- a) při ozáření a zajištění protilátek je naděje na přežití 60-90 %
- b) při brzké transplantaci kostní dřeně je 60-99 %
- c) záleží na typu leukémie a druhu léčby (10-90 %)
- d) leukémie je smrtelná choroba

Jak lze popsat průběh léčby akutní leukémie

- a) několikaměsíční, intenzivní a riziková
- b) bezpečná, nákladná, nezatěžující
- c) intenzivní, trvá několik dní až týden
- d) zbytečná při podání cytostatik, nutná je operace

Chronická forma leukémie (CLL) označuje

- a) chronickou lymfocytární leukémií probíhající několik let
- b) agresivní formu nemoci
- c) není leukémií, ale chronickým zánětem kostní dřeně
- d) lehce vyléčitelnou leukémií (léčí se antibiotiky)

Nádorové buňky při chronické lymfocytární leukémie

- a) jsou v kostní dřeni
- b) jsou v mízních uzlinách a slezině
- c) jsou v periferní krvi

d) jsou v kostní dřeni, v mízních uzlinách, slezině i v periferní krvi

Čím se projevuje chronická lymfocytární leukémie

- a) hubnutí, pocení, horečky, pákety uzliny na krku
- b) krvácení z dásní, nosu, horečky, bledost, kolaps
- c) zvětšení mízních uzlin ve více oblastech
- d) kašel, horečka, zvracení

Chronická lymfocytární leukémie je léčena pomocí

- a) cytostatik
- b) cytostatik, imunoterapie nebo transplantace krvetvorných buněk
- c) transplantace kostní dřene
- d) imunoterapie a transfúzní léčby

Co je to lymfom

- a) otok dolních končetin způsobený nádorem uzlin
- b) agresivní forma leukémie
- c) pozvolná, chronická forma leukémie
- d) zhoubný nádor lymfatické tkáně (často uzlin)

Jak se projevuje lymfom

- a) otokem končetin a dušností
- b) krvácením z dásní, nosu, horečkou, bledostí a kolapsem
- c) zvětšením mízních uzlin jedné nebo více oblastí
- d) kašlem, zvracením

Jak můžeme charakterizovat onemocnění lymfomem

- a) smrtelné během několika týdnů
- b) neléčitelné pomocí chemoterapie
- c) dobře ovlivnitelné chemoterapií
- d) nevléčitelné

Kdo ze známých osobností zemřel na akutní leukémii

- a) Karel Gott

b) Iveta Bartošová

c) Václav Havel

d) Eva Pilarová

Test – řešení pro učitele

Akutní leukémie je

- b) agresivní nádorové onemocnění

Projevem akutní leukémie bývá často

- b) únava, krvácivé projevy, horečky

Akutní leukémie vzniká často

- a) v kostní dřeni

Nádorová buňka akutní leukémie se nazývá

- c) blast, myeloblast nebo lymfoblast

Při akutní leukémii má krevní obraz obvykle

- c) nízký hemoglobin a trombocyty, vysoké leukocyty

Léčba akutní leukémie se provádí pomocí

- c) chemoterapií a transplantací kostní dřeně

Dárce kostní dřeně se hledá pro pacienta s akutní leukémií

- c) pokud je pacient mladší 65 let

Jaká je úspěšnost léčby u akutní leukémie

- c) záleží na typu leukémie a druhu léčby (10-90 %)

Jak lze popsat průběh léčby akutní leukémie

- a) několikaměsíční, intenzivní a rizikový

Chronická forma leukémie (CLL) označuje

- a) chronickou lymfocytární leukémii probíhající několik let

Nádorové buňky při chronické lymfocytární leukémii

d) jsou v kostní dřeni, v mízních uzlinách, slezině i v periferní krvi

Čím se projevuje chronická lymfocytární leukémie

c) zvětšení mízních uzlin ve více oblastech

Chronická lymfocytární leukémie je léčena pomocí

b) cytostatik, imunoterapie nebo transplantace krvetvorných buněk

Co je to lymfom

d) zhoubný nádor lymfatické tkáně (často uzlin)

Jak se projevuje lymfom

c) zvětšením mízních uzlin jedné nebo více oblastí

Jak můžeme charakterizovat onemocnění lymfomem

c) dobře ovlivnitelné chemoterapií

Kdo ze známých osobností zemřel na akutní leukémii

a) Karel Gott

Diskuze

Dotazníkové šetření je součástí diplomové práce, neboť mapuje povědomí lidí o leukémiích. Cílem bylo zjistit, co lidé o leukémiích vědí, zda se o tuto problematiku zajímali, z jakého důvodu se o toto onemocnění zajímali a kde získali informace.

S ohledem na poměrně komplikované období jara 2020 jsem se rozhodla pro formu písemného dotazníku, který je vhodným bezkontaktním médiem, které přehledně přináší velké množství informací od respondentů.

Zkoumaným souborem byla vybraná laická veřejnost z okruhu mých přátel. Nebyl zde kladen žádný zvláštní požadavek, byli vyloučeni pouze přátelé, kteří studují lékařské fakulty. Přátelé byli zvoleni z toho důvodu, že v období jara 2020 nebylo možné oslovit cizí občany na veřejných místech ani navštívit střední školu. Veškerá komunikace tedy probíhala elektronicky.

Celkem se do vyplňování dotazníku zapojilo 100 respondentů. Respondenti nepodléhali žádnému specifickému kritériu, většina oslovených dotazníků vyplnila. Lidé, kterým byl dotazník zaslán, ale neodpověděli na něj, nejsou do výsledků zařazeni, neboť tato informace není pro dotazníkové šetření podstatná.

Převážnou část respondentů z výše zmíněných důvodů tvořili lidé do třiceti let, byly ale zastoupeny všechny věkové kategorie i stupně vzdělání respondentů. S ohledem na poměrně homogenní skupinu (většina byla přibližně stejně dlouhou dobu po absolvování střední školy) napomohl tento výběr k vyvození příčiny výsledků dotazníkového šetření a k navržení možnosti nápravy.

Z dotazníku totiž vyplynulo, že znalosti o leukémiích nejsou příliš hluboké, pokud nejsou podloženy rodinnými důvody respondenta. Vzhledem k tomu, že většina zkoumaných respondentů jsou úspěšnými absolventy maturitních oborů, jsem analyzovala téma leukémie v doporučených učebnicích pro střední školy. Zde byl odhalen zdroj neznalostí, neboť o leukémiích zde bylo jen velmi málo nebo vůbec žádné informace. Pokud tedy učitel biologie nezařadil toto onemocnění do výuky, nebyli studenti příliš mnoho nebo vůbec informováni.

Z tohoto důvodu je v následující kapitole podrobnější průzkum jednotlivých učebnic biologie pro střední školy. Zde obecně shledávám velký problém, neboť informovanost studentů o nemocech je minimální a vede k tomu, že nejsou dostatečně připraveni na

praktický život. Pokud člověk onemocní, navštíví lékaře, ale nemá základní znalosti o tom, co mu lékař popisuje, je to minimálně nepříjemná situace. Může to ale vést k nedorozumění či vyloženě chybně pochopeným závěrům o vhodné léčbě. Myslet si, že se vše dá dohledat na internetu, je v tomto případě zavádějící a může ohrozit i pacientův život.

A dále je též navrženo několik aktivit pro učitele biologie, které je možné aplikovat do čtvrtého ročníku nebo semináře z biologie. Jsou navrženy v různé obtížnosti i v různých metodikách. Cílem těchto aktivit je dát studentům dostatek informací o leukémiích a fixovat tyto znalosti během aktivní činnosti studentů. Podobným způsobem by mohly být zpracovány i další častá onemocnění lidské populace. Není potřeba studenty zatěžovat detaily, ale je nutné, aby měli přehled, neboť v momentě, kdy člověk nebo někdo z jeho rodiny onemocní, je nápomocné mít už základní znalosti o právě sdělené diagnóze.

Závěr

V diplomové práci jsou shrnuty dostupné informace o leukémiích tak, aby byly srozumitelné pro laickou veřejnost. Cílem práce bylo poskytnout informace o příčinách tohoto onemocnění krve, o typech leukémie i průběhu léčby. Jsou zde poskytnuty také informace o dárcovství, které je důležité pro pacienty, kteří čekají na vhodného dárce kostí dřeně. Tematika dárcovství je velmi důležitá, neboť je vhodné neustále motivovat širokou veřejnost k dárcovství krve a kostní dřeně, neboť tyto dvě komodity nelze ve zdravotnictví nijak uměle vytvořit. V diplomové práci jsou popsány i jiné možnosti léčby leukémií, které se dají na určité typy aplikovat a poměrně dobře zlepšují stav pacientů.

Praktická část se zaměřuje na dotazníkové šetření, z něhož vyplynulo, že informovanost laické populace o tématu leukémie není příliš velká. Vzhledem k tomu, že dotazníkové šetření ze 70 % vyplnili respondenti, kteří mají ukončené středoškolské vzdělání v nedávné minulosti, byla diplomové práce doplněna o zdroj tohoto nevědomí. V učebnicích pro střední školy se téma leukémie prakticky neobjevuje, případně velice stručně. Součástí diplomové práce jsou proto také aktivity pro středoškolské studenty, které by bylo vhodné aplikovat při probírání anatomie krve či při probírání tématu rakoviny.

Diplomová práce je tak vhodným zdrojem pro laickou veřejnost, která by hledala ucelené informace k tématu leukémie. Dále je vhodná pro nově diagnostikované pacienty, kteří by hledali informace o této nemoci, nebo pro rodinné příslušníky pacientů. V neposlední řadě je určena také středoškolským učitelům, kteří zde najdou podstatné informace pro zpracování tématu leukémie při přípravě na hodinu biologie. A také vhodné aktivity s řešením pro fixování či ověření znalostí studentů.

Seznam použité literatury

ADAM, Zdeněk, KREJČÍ Marta, VORLÍČEK, Jiří a kolektiv.

Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí. Praha: Grada, 2008.

ISBN 978-80-247-2502-4.

ADAM, Zdeněk, VORLÍČEK, Jiří a kolektiv.

Hematologie pro praktické lékaře. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-453-9.

BACCARANI, M, et al. European LeukemiaNet recommendations for

themanagement of chronic myeloid leukemia. Blood [online]. 2013,122 [cit. 2020-03-03].

přeložila Marion Alzerová. Dostupné z: <https://www.cmladvocates.net/download/educational-material-for-patient-advocates/elc-cml-recommendations-summary-2013/641-summary-cml-treatment-recommendations-2013-czech/file>.

BĚLOHLÁVKOVÁ, Petra. Ponatinib v léčbě chronické myeloidní leukemie a

Ph-pozitivní akutní lymfoblastické leukemii. Remedia [online]. 2017 (27) [cit. 2020-01-16].

Dostupné

z:

<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:HiTdoiLA0UJ:www.remédia.cz/8611.magarticleprintversion.ashx+&cd=2&hl=cs&ct=clnk&gl=cz&client=firefox-b-d>.

BLASDELOVÁ, Carolyn. Imatinib, nilotinib a dasatinib: Jak se vypořádat s vedlejšími účinky léčby chronické myeloidní leukémie (CML). Ústav hematologie a krevní transfuze [online]. 2008 [cit. 2020-03-01]. Dostupné z : <http://diagnostika-cml.cz/uploads/media/default/0001/01/5a24a3e0b3c828ddf4c41b7c0dab77ca1c0dd079.pdf>.

BRYCHTOVÁ, Yvona, PANOVSÁ, Anna, DOUBEK, Michael.

Chronická lymfocytární leukemie. Informace pro pacienty a jejich blízké. Brno: Kmen, 2016.

ISBN 978-80-906212-5-1.

BUČKOVÁ, Petra, BULIKOVÁ, a kolektiv. Akutní myeloidní leukémie.

Informace pro pacienty a jejich blízké. Česká leukemická skupina – pro život, 2013.

ISBN 978-80-260-4154-2.

CASES, Aleix, EGOICHEAGA, Isabel. Anemia of Chronic Kidney Disease: Protocol of Study, Management and Referral to Nephrology. *Atencion Primaria*. [online]. 2018, 50(1): 60-64. [cit. 2020-06-13]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/anemia.html>.

CalvertHealth. Chronic Leukemia. [online]. 2020 [cit. 2020-07-13]. Dostupné z: <https://www.calverthealthmedicine.org/Chronic-Leukemias>.

ČERMÁK, Jaroslav. Smíšené myelodysplasticko-myeloproliferativní syndromy. *Onkologie*. [online]. 2016; 10(3): 127–130. [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/03/04.pdf>

ČERVINEK, Libor. Myelodysplastický syndrom. *Onkologie*. [online]. 2015, 9(3): 112-118. [cit. 2020-07-25]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/03/04.pdf>

Český národní registr dárců dřeně. [online]. 2020 [cit. 2020-06-13]. Dostupné z: <https://registr.kostnidren.cz/registracni-centra/>.

ČEŠKA, Richard. Leukémie lymfatická chronická. *Medicabaze.cz*. [online]. 2010. [cit. 2020-03-25]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=14&cname=Hematologie+a+transfuzn%C3%AD+I%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD&pgn=30&termId=1007&tname=Leuk%C3%A9mie+lymfatick%C3%A1+chronick%C3%A1&h=empty#jump

ČEŠKA, Richard. Leukémie promyelocytární akutní. *Madicabaze.cz* [online]. 2010. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=14&termId=277&tname=Leuk%C3%A9mie+promyelocyt%C3%A1rn%C3%AD+akutn%C3%AD

DEVINE, Steven M., LARSON, Richard A. Acute Leukemia in Adults: Recent Developments in Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin*. [online]. 1994, 44: 326-352. [cit. 2020-05-28]. Dostupné z: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/canjclin.44.6.326>.

DOLEŽALOVÁ, Lenka. Cílená léčba u nádorových onemocnění krve. *Onkologie*. [online]. 2016; 12(4): 133–13. [cit. 2020-03-27]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/05/07.pdf>

DOUBEK, M., ŠPAČEK, M., a kolektiv. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL). *Transfuze a hematologie dnes*. [online]. 2018 (24). [cit. 2020-01-16]. Dostupné z: https://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/TRANSFUZE_SUPPLEMENTUM_2018.pdf

DOUBEK, Michael, MAYER, Jiří (Eds.). *Postupy diagnostiky a léčby leukemií a jejich infekčních komplikací u dospělých pacientů. Doporučení České leukemické skupiny – pro život (CELL). Česká leukemická skupina – pro život, 2013. ISBN 978-80-260-4744-5.*

DYLEVSKÝ, Ivan. *Somatologie pro předmět Základy anatomie a fyziologie člověka*. Praha: Grada, 2019. ISBN 978-80-271-2662-0.

ESPÍRITO SANTO, Ana, CHACIM, Sérgio, FERREIRA, Isabel, a kol. Effect of therapy-related acute myeloid leukemia on the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Oncology Letters* [online]. 2016, 12, 262-268 [cit. 2020-04-11]. ISSN 1792-1082. Dostupné z: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2016.4591>

FABER, Edgar, INDRÁK, Karel a kolektiv. *Chronická myeloidní leukémie*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-680-9.

FABER, Edgar, URBANOVÁ, Renata. Chronická myeloidní a chronická lymfatická leukemie. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2010, 12(6) cit. [cit. 2020-03-02]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/06/07.pdf>.

FOLBER, František, ŠÁLEK, Cyril a kol. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia According to GMALL 07/2003 Study Protocol in the Czech Republic – The First Experience. *Vnitřní lékařství*. [online]. 2010, 56(3): 176-82. [cit. 2020-06-13]. Dostupné z: <https://www.diseaseinfosearch.org/result/188>.

FOLBER, František, LÉTALOVÁ, Eva, DOUBEK, Michael. Ph pozitivní akutní lymfoblastická leukemie dospělých. *Onkologie*. [online]. 2011, 5(4): 230 -233. [cit. 2020-03-22]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/04/10.pdf>

FRIEDMANN, Bedřich. *Hematologie v praxi*. Praha: Galén, 1994. ISBN 80-85824-05-1.

GROVE, Carolyn, VASSILIOU, George. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Disease Models & Mechanisms*. [online]. 2014. 7(8):941-951. [cit. 2020-05-28]. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/25056697>.

GUTIERREZ, Alejandro, KENTISIS, Alex. Acute myeloid/T-lymphoblastic leukaemia (AMTL): a distinct category of acute leukaemias with common pathogenesis in need of improved therapy. *British Journal of Haematology*. [online]. 2018, 180(6): 919-924. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/29441563>.

HAFERLACH, T, KOHLMANN, A. a kol. Gene expression profiling for the diagnosis of acute leukaemia. *British Journal of Cancer*. [online]. 2006, 96(4): 535-540. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/17146476>.

HROBKOVÁ, Stanislava, DOUBEK, Michael. Rozdíly mezi chronickou myeloidní leukemií (CML) a chronickou lymfocytární leukemií (CLL). *Diagnoza-leukemie* [online]. [cit. 2020-01-25]. Dostupné z: <http://diagnoza-leukemie.cz/priznaky-a-priciny-cml/rozdily-cml-a-ctl>."

INDRÁK, Karel a kolektiv. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Triton, 2014. ISBN 978-80-7387-722-4.

INDRÁK, Karel a kolektiv. *Hematologie*. Praha: Triton, 2006. ISBN 80-7254-868-9.

INDRÁK, Karel. Hematologické nádory – leukemie. *Vesmír* 83 [online]. 2004(6). [cit.2020-03-02]. Dostupné z: <http://docplayer.cz/28302907-Leukemie-hematologicke-nadory-onkologie-karel-indrak.html>

JANÍKOVÁ, Andrea, DOUBEK, Michael a kolektiv. Jak si poradit s nádorovým onemocněním krve? Pomocník pro pacienty nejen s leukemií či lymfomem. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2694-9.

JULIUSSON, Gunnar, HOUGH, Rachael. Leukemia. Prog Tumor Res. [online]. 2016, 43: 87-100 [cit. 2020-05-27]. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/Abstract/447076>.

JULIUSSON, Gunnar, LAZAREVIC, Vladimir a kol. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. Blood. [online]. 2012, 119 (17): 3890-3899. [cit. 2020-05-27]. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/22383796#id830142>.

KANG, Zhi-Jie, LIU, Yu-Fei, XU, Ling -Zhi a kol. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. Chinese Journal of Cancer. [online]. 2016, 35: 48. [cit. 2020-05-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896164/>.

KARAS, Michal. Akutní myeloidní leukemie u nemocných nad 60 let, možnosti její léčby a potenciální role alogenní transplantace krvetvorných buněk. Onkologie. [online]. 2011; 5(2): 91–95 [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/02/08.pdf>

KHOLOVÁ, Ivana. Lymphatic Systém: Morphology and Pathology Update. Československá patologie. [online]. 2010, 46(4): 98-103. [cit. 2020-06-13]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/lymphaticdiseases.html>

KLAMOVIČ, Hana. Současný stav léčby chronické myeloidní leukemie pomocí inhibitorů tyrozinové kinázy. Onkologie [online]. 2016, 10(3): 120–126 [cit. 2020-02-19]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2016/03/03.pdf>.

KLENER, Pavel a kolektiv. Vnitřní lékařství. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-705-9.

KOUBEČEK, Josef, KABÍČKOVÁ, Edita, STARÝ, Jan. Dětská onkologie pro praxi. Praha: TRITON, 2002. ISBN 80-7254-288-5.

KOZÁK, Tomáš a kolektiv. Vnitřní lékařství. Díl IIIb, Hematologie. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-085-1.

KOZÁK, Tomáš. Chronická lymfocytární leukemie – informace pro pacienty. Praha: We Make Media, 2008. ISBN 978-80-254-3468-0.

KOZÁK, Tomáš. Chronická lymfocytární leukemie. Onkologie. [online]. 2008; 2(3): 156–162. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/03/04.pdf>

MARTÍNKOVÁ, Jiřina a kol. Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1356-4.

MATOWICKA-KARNA, Joanna. Markers of Inflammation, Activation of Blood Platelets and Coagulation Disorders in Inflammatory Bowel Diseases. Postepy Hig Med Dosw. [online]. 2016, 70: 305-312. [cit. 2020-06-13]. Dostupné z: <http://www.phmd.pl/api/files/view/116871.pdf>.

MAYER, Jiří (ed). Léčebné postupy v hematologii. Nové Město nad Metují: Česká hematologická společnost České lékařské společnosti J.E.Purkyně, 2016. ISBN 978-80-260-9718-1.

MUGNAINI, Emiliano, GHOSH, Nilanjan. Lymphoma. Prim Care. [online]. 2016, 43(4): 661-675. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/lymphoma.html>.

MAYER, Jiří, VORLÍČEK, Jiří a kolektiv. Vysokodávkovaná protinádorová chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk. Informace pro nemocné. Brno, 1999. ISBN 80-210-1573-X.

NĚMČANSKÁ, S., STEPANOV, A., NĚMČANSKÝ, J. Oční nálezy u akutních leukemií. Česká a slovenská oftalmologie. [online]. 2018; 74(3): 98-101. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-oftalmologie/2018-3-13/ocni-nalez-y-u-akutnich-leukemii-106119/download?hl=cs>

NOWEL, Peter, HUNGERFORD, David. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. [online]. 1960, (142): 1497. [cit. 2020-07-25]. Dostupné z: <http://www.garfield.library.upenn.edu/classics1985/A1985ABM0800002.pdf>

PALÁSEK, Ivo, DOUBEK, Michael, VORLÍČEK, Jiří. Chronická lymfatická leukemie – informace pro pacienty a jejich blízké. Brno: Masarykova univerzita, 2003. ISBN 80-210-3272-3.

PECKA, Miroslav. Laboratorní hematologie v přehledu. Buňka a krvetvorba. Český Těšín: Finidr, 2002. ISBN 80-86682-01-3.

PELOUCHOVÁ, Jana. O spolku. Diagnóza leukemie. [online]. 2020. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <http://diagnoza-cml.cz/o-spolku>

PETERS, John, ANSARI, Qasim. Multiparameter Flow Cytometry in the Diagnosis and Management of Acute Leukemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. [online]. 2011, 135(1): 44-54. [cit. 2020-05-28]. Dostupné z: <https://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/2010-0387-RAR.1>.

POVÝŠIL, Ctibor, ŠTEINER, Ivo a kolektiv. Obecná patologie. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-773-8.

PROTIVÁNKOVÁ, Markéta, VORLÍČEK, Jiří. Chronická myeloidní leukemie. Informace pro pacienty a jejich blízké. Brno: MU, 2001. ISBN 80-210-2707-X.

RAIDA, Luděk, INDRÁK, Karel, ŽÁK, Pavel. Leukemie s vlasatými buňkami. *Onkologie*. [online]. 2008; 2(3): 163–166. [cit. 2020-03-26]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2008/03/05.pdf>

RIBERA, J. M., SANCHO, J.M. Evropský informační manuál pro dospělé pacienty s akutní lymfoblastickou leukemií (ALL). *LeukemiaNet*. [online]. 2007. [cit. 2020-03-22]. Dostupné z: https://www.haimaom.cz/sites/default/files/akutni_lymfoblasticka_leukemie_informacni_brozura.pdf

ROKYTA, Richard a kolektiv. Fyziologie pro bakalářská studia v medicíně, ošetrovatelství, přírodovědných, pedagogických a tělovýchovných oborech. Praha: ISV, 2008. ISBN 80-86642-47-X.

SCHUURHUIS, Gerrit J, HEUSER, Michael a kol. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. [online]. 2018 131(12): 1275-1291[cit. 2020-05-27]. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/MED/29330221#free-full-text>.

SLÍPKA, Jaroslav. Základy histologie. Praha: Karolinum, 2014. ISBN 978-80-246-2809-7.

SMOLEJ, L., ŠPAČEK, M., OBRTLÍKOVÁ, P., POSPÍŠILOVÁ, Š., JAROŠOVÁ, M., URBANOVÁ, R., LYSÁK, D., BREJCHA, M., SCHWARZ, J., DOUBEK, M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL). Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii [online]. 2016. [cit. 2020-01-15]. Dostupné z: <http://www.cll.cz/novinky/>.

STARÝ, Jan. Akutní leukemie u dětí. Onkologie. [online]. 2010; 4(2): 120–12. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2010/02/14.pdf>

SZOTKOWSKI, Tomáš, FABER, Edgar, STARÝ, Jan, HUBÁČEK, Jaromír, SZOTKOWSKÁ, Romana, HOLZEROVÁ, Milena, JAROŠOVÁ, Marie, INDRÁK, Karel. Užití all-trans-retinové kyseliny u akutní promyelocytární leukemie – více než úspěšný model cílené léčby v hematoonkologii. Onkologie. [online]. 2008; 2(3): 145- 149. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/daa8/fa57c32b5a97524f1480329ace8032d810ed.pdf>

ŠÁLEK, Cyril, FOLBER, František, DOUBEK, Michael. Akutní lymfoblastová leukémie – informace pro pacienty a jejich blízké. Brno: Česká leukemická skupina – pro život, 2013. ISBN 978-80-260-4642-4.

ŠÁLEK, Cyril. Diagnostika a léčba akutních leukemií. Interní medicína pro praxi. [online]. 2012; 14(10): 366–372. [cit. 2020-03-22]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/10/05.pdf>

ŠLECHTOVÁ, Jitka. Hemostáza – jak ji možná neznáme. *Klin. Biochem. Metab.* [online]. 2007. [cit. 2019-1-11]. Dostupné z: http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2007/2-07/KBM0702_Slechtova_97.pdf

ŠPAČEK, Martin a kolektiv. Informace pro pacienty s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii [online]. 2015. [cit. 2020-01-20]. Dostupné z: <http://www.cll.cz/laicka-verejnost/>.

ŠPAČEK, Martin a kolektiv. Základní informace pro pacienty s chronickou lymfocytární leukémií (CLL). Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukémii [online]. 2019. [cit. 2020-02-05]. Dostupné z: <http://www.cll.cz/laicka-verejnost/>

ŠRÁMKOVÁ, Lucie. Dětská leukémie – průvodce pro rodiče. Praha: HAIMA- Spolek pro pomoc dětem s hematologických nebo onkologickým onemocněním, 2016. ISBN 978-80-270-1032-5.

ŠRÁMKOVÁ, Lucie. Dětská leukémie – průvodce pro rodiče. Praha: HAIMA- Unie pro pomoc dětem s poruchou krve tvorby, 2006. ISBN 80-239-8904-9.

ŠUSTKOVÁ, Zuzana, RÁČIL, Zdeněk. Akutní leukemie – co by měl praktický lékař vědět. *Medicína pro praxi.* [online]. 2016; 13(4): 192–195. [cit. 2020-04-17]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2016/04/08.pdf>

THON, Jonathan, ITALIANO, Joseph. Platelets: Production, Morphology and Ultrastructure. *Handbook of Experimental Pharmacology.* [online]. 2012, 210: 3-22. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-29423-5_1.

TRENDOWSKI, Matthew. The inherent metastasis of leukaemia and its exploitation by sonodynamic therapy. *Critical Reviews in Oncology and Hematology.* [online]. 2015, 94 (2): 149-163. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S1040842814002339?returnurl=null&referrer=null>.

TROJAN, Stanislav a kolektiv. Lékařská fyziologie. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.

UPSON, Margo. What is Chronic Leukemia? Wisegeek. [online]. 2020. [cit. 2020-06-10]. Dostupné z: <https://www.wisegeek.com/what-is-chronic-leukemia.htm>.

VOKURKA, Samuel. Základní hemato-onkologická onemocnění a jejich charakteristiky. Praha: Galén, 2008. ISBN 978-80-7262-553-6.

VONDRÁKOVÁ, Jana. Myelodysplastický syndrom, diagnostika a léčba. Interní medicína pro praxi. [online]. 2010, 12(11): 535-539. [cit. 2020-07-10]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/int/2010/11/03.pdf>.

VORLÍČEK, Jiří, ADAM, Zdeněk, ŠMARDOVÁ, Lenka, VORLÍČKOVÁ, Hilda. Chemoterapie a Vy. Rady pro nemocné léčené chemoterapií. MEDICAL TRIBUNE, 2013. ISBN 978-80-87135-51-8.

VORLÍČEK, Jiří, ABRAHÁMOVÁ, Jitka, VORLÍČKOVÁ, Hilda a kol. Klinická onkologie pro sestry. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3742-3.

VRÁBLOVÁ, Lucia, FABER, Edgar. Chronická myeloidní leukemie – studie bosutinib v druhé linii léčby: 4leté sledování. Onkologie. [online]. 2017 11(3): 134–137 [cit. 2020-01-16]. Dostupné z: <https://pdfs.semanticscholar.org/1ade/6bf0070ab8236f8ccc9eba05e42b5b22a82e.pdf>.

WHITEHEAD, Todd P., METAYER, Catherine, WIEMELS, Joseph L., SINGER, Amanda W., MILLER Mark D. Childhood Leukemia and Primary Prevention. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care [online]. 2016, 46(10), 317-352 [cit. 2020-04-18]. ISSN: 15385442 Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538544216300694>

XAVIER, Thomas. First contributors in the history of leukemia. World Journal of Hematology.

[online]. 2013, 2(3): 62-70. [cit. 2020-07-18]. Dostupné z: <https://www.wjgnet.com/2218-6204/full/v2/i3/62.htm>

ŽÁČKOVÁ, Daniela. Chronická myeloidní leukemie – informace pro pacienty a jejich blízké. Brno: Česká leukemická skupina – pro život, 2012. ISBN 978-80-260-1828-5.

ŽÁK, Pavel. Vlasatobuněčná leukemie a přínos 2-chlorodeoxyadenosinu v léčbě. Hradec Králové:

Nucleus HK, 2006. ISBN 80-87009-03-7.

ZIMA, Tomáš a kol. Laboratorní diagnostika. Praha: Galén, 2013. ISBN 978-80-7492-062-2.

Obrazová příloha

BOUCHE, Gauthier, JEZDIC, Svetlana, BACCARANI, Michele. Chronic Myeloid Leukemia: A guide for patients. *European Society for Medical Oncology*. [online]. 2013 [cit. 2020-07-27]. Dostupné z: <https://www.esmo.org/content/download/6597/114989/file/ESMO-RCT-Chronic-Myeloid-Leukemia-CML-Guide-for-Patients.pdf>

Stöppler, Conrad Melissa. Leukemia. *Emedicinehealth*. [online]. 2019 [cit. 2020-07-18]. Dostupné z: https://www.emedicinehealth.com/leukemia_health/article_em.htm

VIQAR, Khan. *Blood Cancer*. [online]. 2012 [cit. 2020-07-18]. Dostupné z: <http://biology-diagrams.blogspot.com/2012/12/blood-cancer.html>

WANG, Qiwei, BI, Shusheng, SUN, Minglei. Deep learning approach to peripheral leukocyte recognition. *PLOS ONE*. [online]. 2019. [cit. 2020-07-27]. Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0218808>

WINSLOW, Terese. Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment- Patient Version. *National cancer institute* [online]. 2007. [cit. 2020-07-27]. Dostupné z: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>.

XAVIER, Thomas. First contributors in the history of leukemia. *World Journal of Hematology*. [online]. 2013, 2(3): 62-70. [cit. 2020-07-18]. Dostupné z: <https://www.wjgnet.com/2218-6204/full/v2/i3/62.htm>

Prostudovaná literatura

HANČOVÁ, Hana, VLKOVÁ, Marie. *Biologie II. v kostce (pro střední školy: zoologie, biologie člověka)*. Havlíčkův Brod: Fragment, 2004. ISBN 80-7200-341-0.

JELÍNEK, Jan, ZICHÁČEK, Vladimír. *Biologie pro gymnázia (teoretická a praktická část)*. Olomouc: Nakladatelství Olomouc, 2005. ISBN 80-7182-217-5.

KOČÁREK, Eduard. *Biologie člověka 2*. Praha: Scientia, 2010. ISBN 978-80-86960-48-7.

NOVOTNÝ, Ivan, HRUŠKA, Michal. *Biologie člověka (pro gymnázia)*. Praha: Fortuna, 2007. ISBN 978-80-7373-007-9.

Seznam použitých zkratk

CO ₂	oxid uhličitý
CML	Chronická myeloidní leukémie
FAB	Francouzsko-Americko-Britská klasifikace
WHO	World health organisation (Světová zdravotnická organizace)
ALL	Akutní lymfoblastická (lymfoblastová) leukémie
EGIL	Evropská skupina pro imunologickou klasifikaci leukemií
Ph	filadelfský chromozom
FISH	Fluorescenční in situ hybridizace
PCR	Polymerázová řetězová reakce
CNS	Centrální nervový systém
EKG	Elektrokardiografie
TKI	Tyrozinkinázové inhibitory
alo-TKB	Alogenní transplantace krvetvorných buněk
CLL	Chronická lymfocytární leukemie
CMML	Chronická myelomonocytární leukemie
B-CLL	Chronická B-lymfatická leukemie
PLL	Prolymfocytární leukemie
B-PLL	B-prolymfocytární leukemie
T-PLL	T-prolymfocytární leukemie
VLB	Vlasatobuněčná leukemie
AML	Akutní myeloidní leukemie
APL	Akutní promyelocytární leukemie

ČNRDD	Český národní registr dárců dřeně
MDS	Myelodysplastický syndrom
FISH	Fluorescenční in-situ hybridizace
JMML	juvenilní myelomonocytární leukémie
aCML	atypická chronická myeloidní leukémie

Přílohy

Dotazník

Dobrý den,

jsem studentkou Přírodovědecké fakulty v Hradci Králové a chtěla bych Vás tímto požádat o vyplnění dotazníku, který bude sloužit ke zpracování praktické části mé diplomové práce na téma „Leukémie v České republice“. Cílem dotazníku je analyzovat informovanost veřejnosti o leukémii a způsobech její léčby.

1) Jaké je Vaše pohlaví?

- Muž
- Žena

2) Jaký je Váš věk?

- Do 20 let
- 21 – 30 let
- 31 – 40 let
- 41 – 50 let
- 51 – 60 let
- 61 a více let

3) Jaké je Vaše nejvyšší ukončené vzdělání?

- základní
- střední vzdělání s výučním listem
- střední vzdělání s maturitní zkouškou
- vyšší odborné vzdělání
- vysokoškolské

4) Máte ve svém okolí někoho, kdo onemocněl leukémií?

- Ano
- Ne

5) Vyskytla se ve Vaší rodině leukémie?

- Ano

- Ne

6) Co je podle Vás leukémie?

- nádorové onemocnění krvetvorby vyznačující se množením bílých krvinek, které jsou nezralé a neplní svou normální funkci.
- dědičná porucha metabolismu aminokyselin
- vrozené dědičné onemocnění s porušeným vývojem chrupavky
- onemocnění způsobené abnormálním vývojem centrální nervové soustavy

7) Myslíte si, že je leukémie infekční onemocnění?

- Ano
- Ne

8) Myslíte si, že se jedná o nádorová onemocnění?

- Ano
- Ne

9) Myslíte si, že leukémie nemají žádný zcela typický příznak, podle kterých by je nemocný i lékař snadno poznali?

- Ano
- Ne

10) Myslíte si, že je leukémie vyléčitelná?

- Ano
- Ne

11) Jaké jsou podle Vás rizikové faktory pro vznik leukémie?

- Kouření, styk s některými chemikáliemi (např. benzen), radioaktivní záření, zaměstnání v energetice
- Hluk, vibrace
- Nepříznivé mikroklimatické podmínky (zátěž teplem a chladem)
- Prach, práce ve zvýšeném tlaku vzduchu

12) Jak si myslíte, že se leukémie projevují? (může být více správných odpovědí)

- Nebolestivým zvětšením lymfatických uzlin, zvětšením sleziny, jater.

- Krvácením z nosu, dásní
- Motorickou neobratností
- Fixací na jednu osobu
- Nočním pocením
- Celkovou slabostí, bledostí, bušením srdce, hučením v uších

13) Myslíte si, že existuje nějaký recept na to, jak se leukemii vyvarovat?

- Ano
- Ne

14) Myslíte si, že leukémií je více?

- Ano
- Ne

15) Myslíte si, že má stres a kouření vliv na vznik leukémie?

- Ano
- Ne

16) Jak si myslíte, že se stanovuje diagnóza leukémie?

- Základním vyšetřením je laboratorní vyšetření vzorku krve – krevní obraz.
- Provádí se novorozenecký laboratorní screening z kapky krve odebrané mezi 48. a 72. hodinou života.
- Používá se metoda tandemové hmotnostní spektrometrie. Dříve se používal Gutrieho test.
- Pacientovi se odebere vzorek krve, který se pošle na genetiku a zde se zjistí špatný počet pohlavních chromozomů.

17) Jak si myslíte, že se leukémie léčí? (více správných odpovědí)

- Chemoterapie
- Kortikoterapie
- Imunoterapie
- Radioterapie

- Léčí se pomocí diety s omezením bílkovin. Dieta spočívá v konzumaci povoleného množství fenylalaninu v ovoci a zelenině a v konzumaci speciálních nízkobílkovinných potravin.
- Transplantace kostní dřeně od dárce

18) Slyšel/a jste někdy o Českém národním registru dárců dřeně?

- Ano
- Ne

19) V České republice existují dva registry dárců kostní dřeně. Věděl/a byste, v jakých městech sídlí?

- Praha a Plzeň
- Pardubice a Hradec Králové
- Brno a České Budějovice
- Ostrava a Karlovy Vary

20) K čemu si myslíte, že slouží registr dárců kostní dřeně?

- K nalezení vhodného dárce v zahraničí
- K nalezení vhodného dárce v České republice i v zahraničí
- K nalezení vhodného dárce v České republice
- K ničemu neslouží

21) Kolik si myslíte, že je na světě přibližně evidováno dárců kostní dřeně?

- Přes 8 milionů dárců
- Přes milion dárců
- Přes 10 tisíc dárců
- Přes 3 tisíce dárců

22) Může se podle Vás leukémie i po úspěšné terapii vrátit?

- Ano
- Ne

23) Jaké vlivy podle Vás mohou přispět k rozvoji leukémie?

- Genetické faktory, vliv nepříznivého prostředí, faktory imunologické
- Žádné vlivy

- Pouze genetické vlivy
- Pouze faktory imunologické

24) Myslíte si, že pro vznik leukémií má určitý význam radioaktivní záření?

- Ano
- Ne

25) Slyšel/a jste někdy o Unii pro pomoc dětem s poruchou krvev tvorby (HAIMA)?

- Ano
- Ne

26) Slyšel/a jste o Nadaci pro transplantaci kostní dřeně?

- Ano
- Ne

27) Co si myslíte, že Nadace pro transplantace kostní dřeně podporuje? (více správných odpovědí):

- Dobrovolné dárcovství kostní dřeně a krvetvorných buněk
- Vzdělávání v hematologii, onkologii a transplantační medicíně
- Přístrojové vybavení transplantačních center
- Medicínský výzkum v oblasti kardiologie

28) Kolik si myslíte, že ročně přibližně podlehne lidí na leukémii v České republice?

- 700 lidí
- 15 000 lidí
- 45 000 lidí
- 200 lidí

29) Hledal/a jste cíleně někdy o tomto onemocnění informace? Pokud ano, kde?

30) Pokud jste hledal/a informace o tomto onemocnění, byl/a jste s nimi spokojen/a?