

we **make** media

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA



INFORMACE PRO PACIENTY

Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Listopad 2008

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Informace pro pacienty

Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Listopad 2008

Tato publikace vznikla za podpory firmy



ISBN 978-80-254-3468-0

Vydala společnost We Make Media, s. r. o.
Havlíčkovo náměstí 2, 130 00 Praha 3

Vydání první. Praha 2008

OBSAH

ÚVOD	4
ZDRAVÁ KREV A KOSTNÍ DŘEŇ	5
LYMFATICKÝ (MÍZNÍ) SYSTÉM	7
LEUKEMIE	7
CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE	8
PŘEHLED LYMFOCYTÁRNÍCH LEUKEMIÍ	17
LYMFOM VERSUS LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE	19
KLINICKÉ STUDIE	19
SOCIÁLNÍ A EMOCIONÁLNÍ DOPADY	21
SLOVNÍČEK ODBORNÝCH POJMŮ	22

Vážení pacienti, rodinní příslušníci a další zájemci,

tato brožura vznikla proto, abychom pacientům podali podrobné informace o jejich onemocnění, jehož léčba doznala v posledních letech významných změn a úspěchů. Tím, že máme nyní v rukou více účinných léčebných postupů, stala se péče o chronickou lymfocytární leukemii složitější, zejména ve fázi rozhodování o nutnosti zahájení léčby a jejím typu. S novou léčbou také souvisí časně sledování a detekce jejích nežádoucích účinků. Všechny tyto aspekty se snažíme při hovoru s pacienty vysvětlit, někdy však není možno postihnout všechny stránky problému, pacienti často napadají otázky až po odchodu z ordinace, a proto si myslím, že k zodpovězení řady z nich může pomoci brožura, která se Vám dostává do rukou.

Kromě popisu diagnostiky a léčby chronické lymfocytární leukemie je pro Vaši větší informovanost v brožuře věnováno dosti místa obecným poznatkům o tvorbě krvinek v kostní dřeni, jsou zmíněna příbuzná onemocnění s CLL a připojili jsme také slovníček odborných výrazů, s nimiž se během ošetření na našem oddělení setkáte.

Rád bych zdůraznil, že tato informační příručka v žádném případě nenahrazuje Váš pohovor s lékařem, při kterém Vám bude podstata onemocnění a strategie léčby vysvětlena ústně.

V každém případě Vám mohu za kolektiv pracovníků Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy slíbit, že se budeme maximálně snažit, aby Váš pobyt zde byl co nejpříjemnější a léčba samozřejmě co nejúspěšnější.

Doc. MUDr. Tomáš Kozák, Ph. D., MBA

ZDRAVÁ KREV A KOSTNÍ DŘEŇ

Krev se skládá z plazmy a buněk. Plazma je tvořena vodou, ve které jsou rozpuštěny mnohé chemické látky:

- Proteiny (bílkoviny) – např. albumin
- Hormony (např. hormony štítné žlázy)
- Minerály (např. železo)
- Vitaminy (např. kyselina listová)
- Protilátky (včetně těch, které si tělo vytvoří po očkování – např. protilátky proti viru způsobujícímu mozkovou obrnu)

Buňky obsažené v plazmě zahrnují červené krvinky, krevní destičky a bílé krvinky (neutrofil, eozinofil, bazofil, monocyt a lymfocyt).

- Červené krvinky zaujímají polovinu objemu krve. Obsahují hemoglobin – protein, který na sebe navazuje kyslík v plicích a přenáší ho do buněk celého těla.
- Destičky jsou malé buňky (desetina velikosti červené krvinky), které pomáhají stavět krvácení v místě poranění. Destičky přilnou na obnažený poraněný povrch cévy, shlukují se a zacelí poškozené místo. Později se vytvoří pevná krevní zátká. Stěna cévy se poté úplně vyhojí.
- Neutrofil a monocyt patří mezi bílé krvinky. Nazývají se fagocyty (pohlcující buňky), protože mohou pohltnout bakterie nebo houby, a tím je zabít. Na rozdíl od červených krvinek a destiček mohou bílé krvinky opouštět krevní tok a vstupovat do tkání, kde napadají mikroorganismy a pomáhají zdolat infekci. Eozinofil a bazofil jsou typy bílých krvinek, které odpovídají mimo jiné na alergické podněty (alergeny).
- Většina lymfocytů se nachází v lymfatických uzlinách, slezině a lymfatických cévách, nicméně některé vstupují do krve. Existují tři hlavní typy lymfocytů: T lymfocyt, B lymfocyt a přirození zabíječi (NK buňky). Tyto elementy jsou klíčovou složkou imunitního systému.

Kostní dřeň je houbovitá tkáň, ve které se vyvíjejí krevní buňky. Nachází se v dutině ve střední části kosti. U novorozenců mají všechny kosti aktivní kostní dřeň. V době, kdy člověk dosáhne dospělosti, kosti rukou, chodidel, paží a nohou už nemají fungující kostní dřeň. Naproti tomu páteř, pánevní a ramenní kosti, žebra, hrudní kost a lebka obsahují dřeň, která produkuje krevní buňky i v dospělosti. Krev protéká dření a vyplavuje do oběhu nově vytvořené červené i bílé krvinky a destičky.

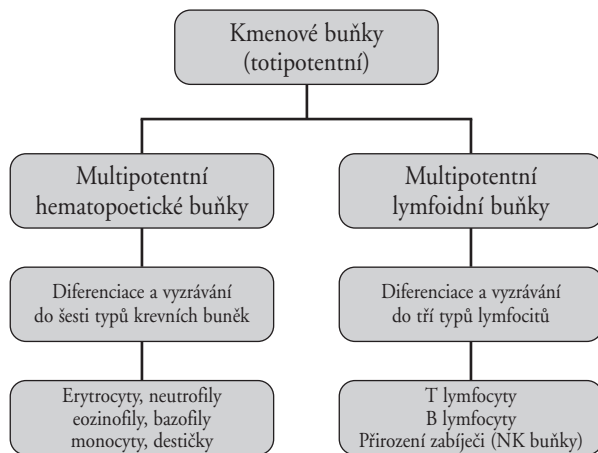
Proces tvorby krevních buněk se nazývá hematopoéza. Malá skupina buněk, tzv. kmenové buňky, se v kostní dřeně vyvíjí ve všechny typy krevních elementů procesem zvaným diferenciací (viz obr. 1).

Když je ukončen vývoj plně funkčních krevních buněk, opouští kostní dřeň a vstupují do krve. U zdravých jedinců je počet kmenových buněk dostatečný k tomu, aby neustále vznikaly nové zralé krevní buňky.

Některé kmenové buňky vstupují do oběhu a cirkulují. Je jich tak malé množství, že nejsou zjistitelné nebo počitatelné pomocí standardních krevních testů. Jejich přítomnost v krvi je důležitá, protože z ní mohou být získány pomocí speciální techniky. Jestliže se podaří získat dostatek kmenových buněk od odpovídajícího dárce, mohou být transplantovány příjemci.

Cirkulace (oběh) kmenových buněk z kostní dřene do krve a nazpátek probíhá také u plodu. Proto po porodu může být získaná placentární a pupečnicková krev skladována a použita jako zdroj kmenových buněk pro transplantaci.

V souhrnu lze tedy říci, že krevní buňky jsou tvořeny v kostní dřeni. Po jejich dozrání a dosažení úplné funkčnosti opouštějí dřeň a vstupují do krve. Červené krvinky přenášejí kyslík a krevní destičky zastavují krvácení. Bílé krvinky (neutrofil, eozinofil, bazofil, monocyt a lymfocyt) vstupují do tkání (např. do plic) a bojují s infekcí (jako je zápal plic) a vykonávají další funkce imunitního systému.



Obr. 1. Tento diagram znázorňuje zkráceně proces hematopoézy – vývoj funkčních krevních a lymfatických buněk z kmenové buňky.

LYMFATICKÝ (MÍZNÍ) SYSTÉM

Mízní systém a systém krevetvorby v kostní dřeni jsou úzce spojené. Většina lymfocytů se nachází v lymfatických uzlinách a dalších částech lymfatického systému, jako jsou kůže, slezina, krční a nosní mandle, střevní stěna a u mladých jedinců brzlík. Lymfocyty kolují lymfatickými cévami, které spojují lymfatické uzliny rozmístěné po těle. Malé lymfatické cévy se sbíhají do větších cév, které se vlévají do krevních cév. Touto cestou vstupují lymfocyty do krve. Existují tři typy lymfocytů: T lymfocyty (T buňky) vznikají v brzlíku (thymu), B lymfocyty v kostní dřeni. „B“ pochází ze slova **bur**za Fabriciova, která byla jako imunitu zajišťující orgán popsána poprvé u ptáků. U lidí jí odpovídá lymfatický systém zajišťující vznik a vývoj B lymfocytů. B lymfocyty produkují protilátky jako odpověď na setkání s cizími antigeny, obzvláště mikroby. Populace B lymfocytů se nacházejí v kostní dřeni, což je důležité místo pro jejich funkci.

T lymfocyty mají několik funkcí. Pomáhají B lymfocytům tvořit protilátky proti bakteriím, virům a dalším mikrobům. Protilátky se navazují na mikroby, a díky tomu mohou jiné leukocyty pohltnout a zničit takto označené mikroby. Leukocyt rozpozná protilátku a pohltí ji spolu s navázaným mikrobem, který potom zničí.

Třetí typ lymfocytů, přirození zabíječi (NK buňky), napadají virem infikované buňky, aniž by potřebovali jejich označení navázanými protilátkami nebo jiné zprostředkování. T buňky a NK buňky mají i další funkce a jsou důležitými elementy ve studiích, které navrhují imunoterapii k léčbě leukemie a jiných druhů rakoviny.

LEUKEMIE

Leukemie je zhoubné onemocnění krve a kostní dřene. První případy pacientů se zvýšenou hladinou bílých krvinek popsali v 19. století němečtí lékaři, kteří zavedli termín „Weisses Blut“ (bílá krev). Později se začal používat termín „leukemie“. Je odvozen z řeckých slov „leukos“ – bílý a „haima“ – krev.

Existují čtyři hlavní typy leukemie. Leukemie může být myeloidní nebo lymfoidní, přičemž každá vykazuje akutní a chronickou formu. Hlavní typy tedy jsou:

- Akutní myeloidní (myeloblastická) leukemie (AML)
- Chronická myeloidní leukemie (CML)
- Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)
- Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Akutní leukemie je rychle probíhající onemocnění, které postihuje převážně nezralé buňky. Tyto nedospělé buňky nemohou vykonávat své funkce.

Chronická leukemie postupuje pomalu a umožňuje růst většího množství více zralých buněk. Většina těchto zralejších buněk je schopna provádět alespoň některé ze svých funkcí.

Možnost hodnotit další specifické vlastnosti buněk vedla k detailnějšímu dělení hlavních typů leukemie. Tyto subkategorie umožňují lékařům na základě typu buněk vybrat nejvhodnější terapii a předpovědět, jak rychle bude nemoc pravděpodobně pokračovat.

CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) je způsobena získaným (tzn. ne vrozeným) poškozením DNA jediné buňky kostní dřeně, která byla předurčena k tomu, aby z ní vyzrál lymfocyt. Zatím nerozumíme procesu, který způsobuje tuto změnu DNA. Jakmile tato jediná buňka podstoupí změnu, množí se a vzniká velké množství stejných buněk. Tyto leukemické buňky rostou a přežívají lépe než normální buňky a za určitou dobu převáží nad zdravými buňkami. Výsledkem je nekontrolovatelný nárůst bílých krvinek v kostní dřeni, což vede ke zvyšování počtu lymfocytů v krvi. Leukemické buňky, které se hromadí v kostní dřeni, nepotlačují normální produkci zdravých krevních buněk v takové míře, jako se tomu děje u akutní lymfoblastové leukemie. Tento důležitý rozdíl je příčinou mírnějšího průběhu časných fází CLL. V pokročilých stádiích CLL však také dochází k výraznému útlaku kostní dřeně leukemickými buňkami.

Příčiny a rizikové faktory

CLL není spojena s žádným zevním rizikovým faktorem, jako je expozice ionizujícímu záření nebo expozice benzenu. Příbuzní prvního stupně mají zhruba trojnásobně vyšší pravděpodobnost, že onemocní touto chorobou, než ostatní populace.

CLL je onemocnění staršího dospělého věku. Četnost narůstá z méně než 1/100 000 ve věku do 35 let na více než 30/100 000 u jedinců starších 75 let.

Příznaky

Zpočátku nemá CLL téměř žádný vliv na celkový stav. Nemoc může být odhalena náhodou při vyšetření krevního obrazu z jiných důvodů. Nález zvýšeného počtu bílých krvinek (lymfocytů) bývá nejčastějším nálezem, který přiměje lékaře zvažovat diagnózu CLL.

Příznaky se obvykle vyvíjejí postupně. Lidé s CLL se mohou cítit více unavení, mohou se zadýchávat při fyzické aktivitě v důsledku anémie (chudokrevnosti neboli sníženého množství erytrocytů). Mohou hubnout, mít zvětšené uzliny či slezinu kvůli hromadění leukemických lymfocytů. Také mohou trpět opakovanými infekcemi kůže, plic, ledvin i dalších orgánů.

Diagnóza

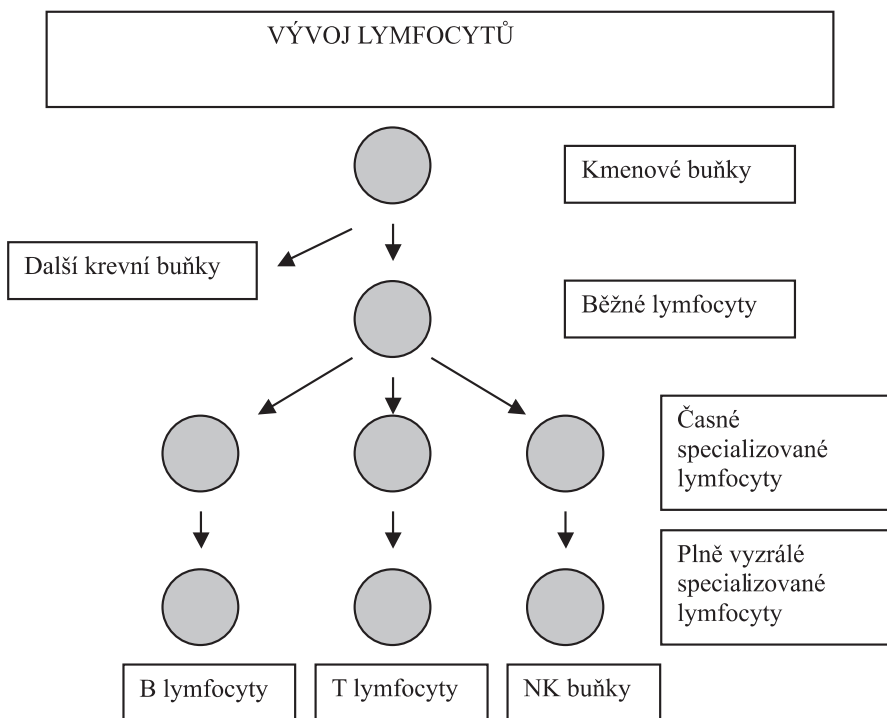
Diagnóza CLL je obvykle patrná z krevního obrazu a rozpočtu buněk. Je zvýšeno zastoupení lymfocytů v krvi. Může být sníženo množství destiček a erytrocytů – v počátečních stádiích nemoci obvykle pouze nepatrně.

Vyšetření kostní dřeně bylo kdysi podmínkou pro stanovení diagnózy CLL. Dnes je možno diagnózu stanovit jen z vyšetření krve, avšak vyšetření kostní dřeně, stejně jako pro-

vedení dalších testů (jako je cytogenetická analýza), je vhodné provádět pro sledování výsledků terapie a v případech posuzování nepříznivých účinků léčby.

Určení typu lymfocytů v krvi nebo kostní dřeni je důležité. Používá se k tomu metoda zvaná imunofenotypizace. Provádí se metodou průtokové cytometrie. Rozliší, zda se jedná o lymfocyty pocházející z vývojové řady T nebo B (viz obr. 2). Naprostá většina pacientů má B-CLL a v dnešní světové klasifikaci již figuruje jen pod názvem CLL. Právě díky imunofenotypizaci je možno diagnózu stanovit z vyšetření samotné krve.

Imunofenotypizace rovněž poskytne informaci o tom, zda se jedná o monoklonální lymfocyty (tzn. pocházející z jediné maligní buňky). Je to důležité, protože to pomůže odlišit leukemii od jiných, velmi častých, nezhoubných příčin zvýšeného počtu lymfocytů v krvi dospělých. Tento test je extrémně důležitý, pokud jsou počty lymfocytů zvýšeny jen lehce.



Obr. 2. Mutace DNA může nastat ve fázi časného specializovaného lymfocytu, nebo poté, co se společný předchůdce diferencoval do jednoho ze tří typů lymfocytů. Leukemické buňky mohou tedy být původně B buňky nebo T buňky či NK buňky. Většina pacientů má B-CLL.

Další potřebná vyšetření

Pro odhadnutí prognózy onemocnění je nejdůležitější jeho rozsah, tedy pokročilost choroby. Rozlišujeme dva systémy, podle kterých se rozsah (pokročilost) CLL hodnotí: stupnice podle Rai (0–IV) nebo podle Bineta (A–C). Rai 0–II a Binet A, B jsou stadia málo pokročilá, časná, stadia Rai III, IV a Binet C jsou stadia pozdní, pokročilá. Klinická stadia podle Rai nebo Bineta jsou založena na výsledku tzv. fyzikálního vyšetření (zejména pohmatem) a na vyhodnocení krevního obrazu (viz níže). Kromě toho lze stanovit řadu tzv. biologických prognostických faktorů. Nejvýznamnější z nich jsou: mutační stav genu pro těžký řetězec imunoglobulinů, cytogenetická analýza, stanovení ZAP-70 a CD38 (viz níže). Tato vyšetření jsou založena na metodách analýzy DNA a imunofenotypizace průtokovou cytometrií.

Měření koncentrace gamaglobulinů (imunoglobulinů) v krvi je další důležitý test. Imunoglobuliny jsou bílkoviny nazývané protilátky, produkované B lymfocyty zdravých jedinců proto, aby chránily tělo před infekcí. Leukemické B lymfocyty nevytvářejí funkční protilátky. Leukemie zároveň negativně ovlivňuje schopnost zdravých B lymfocytů produkovat protilátky efektivně. V důsledku toho lidé s CLL trpí nedostatkem protilátek a tudíž jsou náchylní k infekcím.

U pacientů, kteří jsou léčeni intenzivním způsobem, se ke zhodnocení léčby užívá také rentgenová metoda počítačové tomografie (CT).

Průběh onemocnění

Některé pacienti s CLL mají jen minimální změny v počtu krevních buněk: malý vzestup počtu krevních lymfocytů a malý či žádný pokles erytrocytů spolu s normálním zastoupením normálních leukocytů (bílých krvinek) a destiček. CLL může zůstat stabilní po dlouhou dobu (roky). Pacienti s pouze malými změnami v krvi mohou mít jen drobné obtíže, např. infekční onemocnění. Tito pacienti chodí na pravidelné prohlídky, ale obvykle se u nich nezačíná s terapií. To může někdy dotyčné znepokojovat, nicméně rozhodnutí oddálit začátek terapie je podloženo pečlivým vyhodnocením situace a není důvod k obavám. Pacienti, kteří nepotřebují terapii bezprostředně po stanovení diagnózy, by měli být sledováni v pravidelných intervalech tak, aby jakýkoliv postup onemocnění byl ihned zaznamenán a začalo se s léčením. Je rovněž vhodné vyhledat lékaře vždy tehdy, když pacient dostane horečku nebo se u něj objeví jiná známka onemocnění či infekce.

Průběh CLL může mít několik variant. Hromadění leukemických lymfocytů v kostní dřeni a krvi může vést k anémii a/nebo poklesu počtu destiček. Postupné zvětšování lymfatických uzlin, obzvláště v břišní dutině, může vést k útlaku okolních struktur, např. trávicího traktu nebo močového ústrojí. Vážný pokles imunoglobulinů, někdy provázený nízkým počtem neutrofilů, může vést k opakujícím se infekcím. Některé známky postupujícího onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1. Některé faktory ovlivňující rozhodnutí, zda léčit pacienty s CLL*

- Rychlý nárůst počtu leukemických lymfocytů (krátký tzv. zdvojovací čas)
- Zvětšující se lymfatické uzliny
- Zvětšující se slezina
- Zhoršování anémie
- Pokles počtu destiček
- Tzv. celkové příznaky (těžká únava, noční pocení, teploty, váhový úbytek)

** často se vyskytuje více faktorů najednou*

Někteří pacienti s CLL produkují protilátky, které působí proti jejich vlastním buňkám. Tyto „autoprotilátky“ jsou obvykle namířeny proti pacientovým vlastním erytrocytům nebo (méně často) destičkám a působí rychlé ničení těchto buněk a jejich vymizení z krve. To může zhoršit anémii (proces se nazývá autoimunitní hemolytická anémie) nebo výrazně snížit počet destiček. K odhalení autoprotilátek se používá „antiglobulinový test“ nebo „Coombsův test“. Prednison je lék používaný k ovlivnění autoimunitní hemolytické anémie a k zvýšení nízkého počtu destiček (což může být výsledkem stavu zvaného autoimunitní trombocytopenie).

Zvrat onemocnění

Malá část pacientů s CLL prodělá v průběhu onemocnění změnu, která vede k rychlejšímu postupu onemocnění. Nazývá se Richterova transformace podle lékaře, který ji poprvé popsal. Zvětšují se lymfatické uzliny, pacient trpí výraznějšími horečkami a úbytkem hmotnosti a mohou se vyskytnout nádory i mimo lymfatické uzliny. CLL se transformuje v agresivní lymfom. Obvykle se tedy nejedná o přidružené onemocnění, ale o změnu charakteru CLL buněk.

U malé části pacientů změna průběhu jejich onemocnění může připomínat spíše prolymfocytovou leukemii (PLL). Zastoupení buněk v krvi se mění, převažují prolymfocyty (jiný, méně zralý typ lymfocytů). Slezina se dále zvětšuje a zhoršuje se odpověď na terapii. Velmi vzácně se může CLL přeměnit v akutní lymfoblastovou leukemii (ALL).

Určování stadia a typu onemocnění

Několik prognostických faktorů může pomoci klinikům předpovědět agresivitu CLL v době diagnózy a určit pravděpodobnost udržení dlouhodobé kontroly nad onemocněním. Probíhající výzkum se snaží zdokonalit metody umožňující rozeznání těch pacientů, kteří mohou nejvíce získat časným nasazením terapie na rozdíl od lidí, kteří by mohli zůstat stabilní měsíce či roky před tím, než bude nutno započít léčbu.

K posouzení postupu onemocnění a potřeby terapie se používá hodnocení stadia CLL. Jak již bylo uvedeno, běžně se používá Raiova nebo Binetova klasifikace. Tyto systémy zohledňují:

- Vzestup počtu lymfocytů v krvi a v kostní dřeni
- Velikost a rozložení lymfatických uzlin
- Velikost sleziny
- Stupeň anémie a míru poklesu destiček

Z výsledků klinických studií je zřejmé, že B-CLL lze rozdělit do podtypů v závislosti na přítomnosti nebo chybění genetické mutace. Genetické ukazatele (markery) mohou pomoci rozlišit mezi jednotlivými formami nemoci tak, že oddělí ty formy, které budou postupovat rychleji, mají horší odpověď na terapii a mohou více získat časnějším začátkem léčby, od těch forem nemoci, které mají stabilní průběh a není nutné u nich nasazovat terapii dříve než za několik let. Genetické markery a další měření mohou pomoci lékařům rozlišit, kdy a jaký typ terapie nasadit:

- Nepřítomnost mutace ve variabilním regionu genů pro těžké řetězce imunoglobulinů (VH geny) naznačuje pravděpodobnost rychle postupujícího onemocnění
- Chromozomální abnormality CLL buněk, zvláště chromozomů 11, 12, 17 a další chromozomální abnormality, jsou spojeny s rychlejším průběhem onemocnění
- Expresce CD38 (tzn. buňky mající na svém povrchu znaky CD38), pokud je přítomna u CLL buněk, je spojena s rychlejším postupem onemocnění
- Míra vzestupu sérového beta₂-mikroglobulinu (proteinu, který je uvolňován z CLL buněk) odpovídá výraznějšímu projevu onemocnění
- Zvýšené hladiny ZAP-70 (zeta asociovaný protein 70) se mohou vázat s rychle progresujícím onemocněním

Pacienti a jejich lékaři mohou prodiskutovat tyto biochemické a genetické markery a jejich významnost při rozhodování, kdy a jak chorobu léčit. Žádný jednotlivý ukazatel nemůže přesně předpovědět vývoj choroby u konkrétního pacienta. Z toho důvodu berou lékaři při rozhodování o potřebě nasazení terapie v potaz všechny nalezené ukazatele: pokles hemoglobinu, vzestup počtu lymfocytů, zvětšení lymfatických uzlin a sleziny a výše zmiňované biochemické a genetické markery.

Terapie

Jak již bylo výše uvedeno, nebyl prokázán pozitivní vliv nasazení terapie pacientům v časných stádiích choroby, kdy nemají příznaky a jejich onemocnění neprogreduje (nepostupuje). Z tohoto důvodu lékaři u těchto pacientů pravidelně kontrolují, zda je onemocnění stabilní, a teprve při rozvoji nemoci určují vhodnou terapii.

Ti pacienti, kteří mají pokročilejší onemocnění (vyšší stadium Binetovy klasifikace), jsou obvykle léčeni chemoterapií a/nebo monoklonálními protilátkami.

Chemoterapie

Léky používané v terapii progresivní CLL jsou uvedeny v tabulce 2.

Někdy se používají kombinace léků v závislosti na celkovém zdravotním stavu nemocného, věku a rychlosti postupu onemocnění. Purinová analoga (fludarabin event. kladribin) jsou dnes nejčastější součástí léčby, protože klinické studie prokázaly jejich vyšší účinnost.

V první linii se dnes používá nejčastěji kombinace dvou i tří léků, např. kombinace fludarabin – cyklofosamid – rituximab, kde rituximab není chemoterapie, ale monoklonální protilátka (viz níže). Kombinace léků jsou neustále zkoušeny v klinických studiích, aby se dosáhlo rychlejšího a déletrvajícího potlačení (remise) onemocnění. Stejně tak jsou zkoušeny léky zcela nové.

Tabulka 2. Některé léky a monoklonální protilátky užívané v terapii CLL

- Alemtuzumab (MabCampath®)
- Chlorambucil (Leukeran®)
- Cyklofosfamid (Cyklofosfamid®, Endoxan®, Cytosan®)
- Doxorubicin (Adriamycin®)
- Fludarabin (Fludara®)
- Kladribin (Leustatin®)
- Prednison (Prednison®)
- Rituximab (MabThera®)
- Vincristin (Vincristin®)

Terapie monoklonálními protilátkami

Některé monoklonální protilátky, které zabíjejí zhoubné (maligní) lymfocyty, mohou být užitečné při terapii CLL. Tyto protilátky jsou vyráběny biotechnologickými metodami a působí proti bílkovině na povrchu lymfocytu. Po navázání na povrch lymfocytu způsobí protilátka jeho smrt.

Při terapii CLL se používají dvě monoklonální protilátky: rituximab (MabThera) a alemtuzumab (MabCampath). V případě rituximabu je cílovým proteinem na povrchu lymfocytu CD20, u alemtuzumabu CD52. Rituximab se používá v kombinaci s chemoterapií. Alemtuzumab bývá užíván u pacientů, kteří nereagovali na terapii jinými léky. U části pacientů mají tyto látky velmi dobrý účinek. Rituximab, alemtuzumab a další monoklonální protilátky, v kombinaci s chemoterapií, jsou neustále sledovány v klinických studiích jak jako počáteční terapie, tak jako léčba nereagujícího či relabujícího (znovu se objevivšího) onemocnění.

Většina chemoterapeutik ovlivňuje jak nádorové, tak zdravé buňky. Všeobecně se dá říci, že monoklonální protilátky mají méně nežádoucích vedlejších účinků. Monoklonální protilátky mohou postihnout i některé zdravé lymfocyty, obvykle však neovlivňují ostatní tkáň, což vede k výrazně nižšímu výskytu nežádoucích účinků. Podání monoklonálních protilátek do žíly může způsobit přechodnou horečku, třesavku nebo nízký krevní tlak.

Alogenní transplantace kmenových buněk

Jedná se o léčebnou metodu pro pečlivě vybranou skupinu mladších pacientů, pro které je nalezen odpovídající dárce kostní dřeně. Nemyeloablativní transplantace kmenových buněk (RIC, viz níže) je druhem alogenní transplantace použitelné u starších pacientů. V přípravném režimu užívá nízkodávkovou radioterapii/chemoterapii, která připraví pacienta na transplantaci dárčovské kostní dřeně. Nezničí krvetvornou schopnost kostní dřeně, tudíž nenastávají dramatické poklesy počtu jednotlivých typů buněk v krvi. Pozitivní dopad procedury se projeví postupně během měsíců; domníváme se, že se jedná o vliv dárčovských lymfocytů, které napadají leukemické buňky. Výhledově nastane situa-

ce, kdy převládá vliv transplantovaných imunitních buněk a kostní dřeně. Tato léčebná metoda, zvaná minitransplantace, je sledována u pacientů v klinických studiích.

V každém případě je však alogenní transplantace kmenových buněk indikována jen u těch pacientů, kde úvodní léčba selhává. Alogenní transplantace je totiž stále ještě zatížena určitým rizikem úmrtí nebo dlouhodobé invalidity.

Následná péče

Pravidelné lékařské prohlídky jsou důležité pro všechny pacienty. Pravidelné prohlídky po prodělané terapii jsou nezbytné pro posuzování vývoje onemocnění, vlivu terapie a odhalení případného návratu aktivní choroby, který by vyžadoval další léčbu.

Někteří pacienti mají po terapii nízké hladiny zbylých CLL buněk, které nemohou být odhaleny běžným vyšetřením krve a kostní dřeně. Tento stav se nazývá MRN – minimální reziduální (zbytková) nemoc. Přítomnost abnormálních buněk lze prokázat některými citlivějšími testy, např. průtokovou cytometrií a PCR (polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce). Tyto techniky umožňují lékařům odhalit návrat onemocnění v jeho nejčasnějších formách.

PCR je mnohem citlivější než průtoková cytometrie. Nicméně použitelnost PCR závisí na možnosti testu rozpoznat genetickou mutaci CLL buňky. Ne všichni CLL pacienti mají tuto genetickou mutaci. Z toho plyne, že PCR je použitelná pouze u pacientů s detekovatelnou mutací genu IgVH v CLL buňkách. Genetická mutace slouží jako marker, který může být odhalen a popsán pomocí PCR. (Genetická mutace je odhalena v době stanovení diagnózy CLL za pomoci cytogenetického testování).

Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) studuje geny na chromozomech a může být použita k měření množství zbytkových leukemických buněk u některých pacientů – u těch, kde je známá chromozomální abnormalita popsaná cytogenetickými metodami a pro kterou existuje specifická próba.

Doplňující způsoby léčby a léčba podpůrná

Terapie zářením může být použita za účelem zmenšení velkých lymfatických uzlin nebo mas lymfatických uzlin, které utlačují okolní struktury, jako jsou ledviny, trávicí trakt nebo hrtan.

Leukemické lymfocyty se mohou hromadit ve slezině a působit pacientům potíže. U některých pacientů s CLL může chirurgické odstranění výrazně zvětšené sleziny (splenektomie) zlepšit rozpočet krevních buněk. Tento terapeutický přístup se používá jen zřídka, je spojen s poměrně vysokým operačním rizikem.

Vzácně se musí u CLL použít odběr leukemických buněk z krve cytaferézou (leukaferéza), aby se počet lymfocytů snížil a neohrožoval pacienta hromaděním např. v plicním nebo mozkovém cévním řečišti (syndrom leukostázy). Pacienti s CLL však většinou tolerují bez takových komplikací i extrémní počet lymfocytů.

Podpůrná léčba

Podpůrná léčba u CLL slouží zejména k omezení nepříznivých účinků léčby a ke stimulaci imunity a krvetvorby, které jsou potlačeny díky léčbě i CLL samotné. Zahrnuje:

- 1. Podávání růstových faktorů**, které mohou pomoci zvýšit počty červených nebo bílých krvinek (neutrofilů). Použití těchto látek může také umožnit užití vyšší dávky chemoterapie a zmírnit její nepříznivé vedlejší účinky.

Mezi používané cytokiny s dobrým efektem v podpůrné léčbě CLL jsou zejména tzv. erytrocyty stimulující látky (erythropoetin, darbepoetin), které stimulují růst červených krvinek, a látky stimulující růst normálních bílých krvinek (neutrofilů). Počet červených krvinek je u CLL snížen z několika důvodů. Zejména jde o útlum normální krvinek v kostní dřeni při útlaku (infiltraci) kostní dřeni leukemickými buňkami. Dále dochází k úbytku červených krvinek v důsledku podávané chemoterapie. Nedostatek červených krvinek (tedy nedostatek červeného krevního barviva, hemoglobinu) vede k pocitu únavy, nízké výkonnosti, depresi, v těžších případech k dušnosti, bolesti na hrudi, bušení srdce, závratím, hučení v uších a mdlobám. Tyto příznaky se dají odstranit buďto transfúzí červených krvinek, nebo včasným zahájením podávání erytrocyty stimulujících látek, jako jsou rekombinantní erythropoetin a darbepoetin. Vzhledem k možným akutním a dlouhodobým komplikacím krevní transfuze se snažíme jejich počet minimalizovat. Erythropoetin a darbepoetin jsou látky vyrobené rekombinantní technologií, tedy nepocházejí z lidského těla a nehrozí přenos infekce. Je možné je podávat podkožní injekcí jednou týdně nebo v případě darbepoetinu i jen jednou za 3 týdny, s dobrým efektem na udržení množství červených krvinek. Indikované jsou jen při současně podávané chemoterapii, tedy v době, kdy je činnost kostní dřeni pod tlakem léčby.

Někdy je nedostatek červených krvinek způsoben jejich rozpadem (hemolýzou, autoimunitní hemolytická anémie – AIHA). Zde je na prvním místě léčba imunosupresivní, používají se zejména kortikoidní hormony.

Růstové faktory pro bílé krvinky (neutrofilů) jsou filgrastim nebo jeho pegylovaná forma pegfilgrastim. Podávají se podkožně a působí rychlý růst a zrání neutrofilů, bílých krvinek potřebných zejména k protibakteriální imunitě. Při nedostatku neutrofilů je nebezpečí bakteriální infekce. Protože je zdrojem neutrofilů kostní dřeň, je jejich nedostatek také dán zejména infiltrací kostní dřeni leukemickými buňkami, ale také, stejně jako v případě červených krvinek, působením chemoterapie. Proto se v případě intenzivní chemoterapie nebo imunoterapie používají k obnovení počtu neutrofilů filgrastim a pegfilgrastim. Filgrastim se aplikuje většinou jednou denně, podkožně, až do doby, kdy je počet neutrofilů uspokojivý. Pegfilgrastim má dlouhodobé samoregulační působení po dobu 2 týdnů po jedné injekci.

- 2. Podávání imunoglobulinů** (protilátek) ke zvýšení imunity. Tyto protilátky jsou indikovány u pacientů s CLL, kteří měli nebo mají opakované těžké infekce a mají nízkou hladinu protilátek v krvi. Podávání protilátek má být pravidelné, většinou jednou za 3–4 týdny.
- 3. Podávání antibiotik, antimykotik (proti plísni a houbám) a antivirotik** k eliminaci infekce. U pacientů s bakteriální infekcí je často nutná kombinace širokospektrých antibiotik. U pacientů v intenzivní chemo-imunoterapii je nutno podávat antimykotika, zejména v tzv. sekundární profylaxi, tedy k omezení opětovného vzplanutí infekce. Relativně častou infekcí u pacientů s CLL je pásový opar nebo nemoc způsobená reaktivací cytomegalického viru (CMV). Tyto infekce více ohrožují pacienty léčené inten-

zivní chemo-imunoterapií, zejména tam, kde je součástí léčby alemtuzumab (MabCampath®). Mezi antivirotika patří zejména aciklovir, valaciclovir, ganciklovir a valganciklovir. Pacienti, kteří jsou léčeni purinovými analogy (fludarabin, kladribin) samotnými nebo jejichž léčba tyto látky obsahuje, zejména v kombinaci s monoklonálními protilátkami (rituximab, alemtuzumab), musí užívat nízkou dávku cotrimoxazolu (např. Biseptol), který je prevencí parazitární plicní infekce *Pneumocystis Jiroveci*.

Dieta a životní styl při CLL

Pacienti s CLL jsou náchylní více k infekcím, ale také ke vzniku dalších nádorů. Proto je naprosto nezbytné, aby kuřáci s CLL přestali kouřit (riziko rakoviny plic) a obecně by se neměli pacienti s CLL vystavovat intenzivnímu slunečnímu záření (riziko rakoviny kůže).

Z výše uvedeného také vyplývá, že pacienti s CLL by měli pravidelně podstupovat preventivní prohlídky zaměřené na včasné odhalení nejčastějších zhoubných onemocnění. Jejich včasná diagnostika je podmínkou vyléčení. Jedná se zejména o preventivní vyšetření prsu a gynekologická vyšetření u žen, u mužů potom vyšetření prostaty a u obou pohlaví preventivní vyšetření na rakovinu konečníku a tlustého střeva.

U pacientů s CLL, kteří nejsou léčeni nebo kteří jsou léčeni ne příliš intenzivním režimem, není třeba zavádět zvláštní dietní opatření. Pacienti v intenzivním léčebném režimu, zvláště pacienti v léčbě s fludarabinem, kladribinem, po alogenní transplantaci krevetvorných buněk (kostní dřeň), by se měli vyvarovat po určitou dobu potravinám s výskytem zvýšeného množství živých mikroorganismů, jako jsou nemytá a neloupaná čerstvá zelenina a ovoce, maso nedostatečně tepelně upravené včetně ryb (suši apod.), zrající a plísňové sýry (riziko například listeriózy), nepasterizované mléko, ořechy.

PŘEHLED LYMFOCYTÁRNÍCH LEUKEMIÍ (LEUKEMIE Z LYMFOCYTU)

Tabulka 3. Typy lymfocytární leukemie

CHRONICKÉ LEUKEMIE Z LYMFOCYTU

Pomalů postupující

Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Vlasatobuněčná leukemie (HCL)

Leukemie z velkých granulovaných lymfocytů (LGL)

Waldenströmová makroglobulinemie (WM)

Rychleji postupující

B-prolymfocytární leukemie (B-PLL)

T-prolymfocytární leukemie (T-PLL)

AKUTNÍ LEUKEMIE Z LYMFOCYTU (LEUKEMIE Z LYMFOBLASTU)

Akutní lymfoblastová leukemie (ALL)

Choroby podobné chronické lymfatické leukemii (CLL) jsou spolu s CLL uvedeny v tabulce 3. V 95 % případů CLL jsou zhoubnými buňkami B lymfocyty. V ostatních případech se jedná o T lymfocyty nebo NK buňky. To znamená, že kterýkoli ze tří hlavních typů lymfocytů (T, B nebo NK buňky) může podlehnout zhoubné přeměně. Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) je svým vznikem, vývojem a klinickým obrazem onemocnění odlišné, ale pro úplnost ji v tabulce 3 uvádíme.

Každá z chorob zmíněných v této části má své odlišující znaky, které umožní hematologům ji rozpoznat. Všechny jsou výsledkem zhoubné přeměny některého z typů lymfocytů a tyto změněné buňky se hromadí převážně v kostní dřeni, krvi a slezině.

Mezi rozlišovací znaky zhoubných buněk patří jejich vzhled, imunofenotyp, odlišné působení na zdravou kostní dřeň a na další orgány (např. ledviny, střevo, nervový systém). Většina z uvedených chorob se může projevovat velmi rozlišnou měrou závažnosti. Choroba může být stabilní po dobu měsíců či let (eventuelně navždy), nepostupovat a mít minimální dopad na pacientův zdravotní stav. Na druhou stranu se může projevovat závažnými projevy už v době diagnózy, rychle postupovat a vyžadovat okamžité léčení a časté kontroly stavu.

T-PLL, T-prolymfocytární leukemie

T-PLL je vzácné onemocnění, které se řadí do skupiny onemocnění z T buněk. T-PLL je svým chováním bližší B-prolymfocytární leukemii než CLL. Ovlivňuje kůži, nervový systém a uzliny častěji než CLL a postupuje obvykle velmi rychle. Ačkoli se často jedná o agresivní

onemocnění s rychlým postupem, někteří pacienti mohou být dlouhou dobu bez obtíží. Některé léky užívané u CLL (jako jsou např. alkylační látky) nelze dobře použít u T-PLL. Alemtuzumab (MabCampath®) – monoklonální protilátka – napadá jak B buňky, tak T lymfocyty a podle prvních výsledků se zdá být slibným preparátem pro léčbu T-PLL. Antimetabolity (kladribin, fludarabin) jsou rovněž účinné. U mladších pacientů je prospěšná vysokodávkovaná terapie následovaná alogenní transplantací kmenových buněk.

B-PLL, B-prolymfocytární leukemie

B-prolymfocytární leukemie je onemocnění obvykle s vysokým počtem lymfocytů v krvi, s významným procentem buněk, které se nazývají prolymfocyty. Choroba postupuje rychleji než u CLL. Léčí se stejnými léky jako ostatní lymfocytové leukemie.

HCL (hairy cell leukemia), vlasatobuněčná leukemie

Jedná se o další typ chronické leukemie z lymfocytů. Obvykle ji provází nízké počty erytrocytů, leukocytů a destiček spolu s výrazně zvětšenou slezinou. Kostní dřev a krev obsahují zhoubné B lymfocyty, z jejichž plášťové zóny vycházejí výběžky, které při pozorování pod mikroskopem připomínají vlasy. Terapie vlasatobuněčné leukemie se velmi zlepšila po uvedení kladribinu na trh. Kladribin je velmi účinný v dlouhodobém potlačování choroby, a to už po prvním týdnu terapie. Terapeutická strategie pro pacienty, kteří vyžadují druhé kolo léčby, zahrnuje buďto opět kladribin, rituximab, nebo interferon alfa, event. u nás zatím neregistrovaný pentostatin.

Waldenströмова makroglobulinemie

Waldenströмова makroglobulinemie je choroba, která má některé znaky společné s CLL. Vždy se jedná o tumor z B buněk, vyskytuje se u starších pacientů a postihuje kostní dřev. Stejně tak jako u CLL, schopnost dřevě produkovat zdravé buňky je poškozena a běžnou komplikací je anémie. Nicméně lymfocyty obvykle nevstupují ve velkém do krevního oběhu tak, jako se tomu děje u CLL. Waldenströмова makroglobulinemie je také podobná myelomu, protože u obou těchto chorob zhoubné buňky produkují v nadměrném množství monoklonální imunoglobulin.

Leukemie z velkých granulovaných lymfocytů (LGL)

LGL je další, dosti vzácný, typ chronické leukemie z lymfocytů, charakterizovaný většími lymfocyty s nápadným obsahem granul, která jsou viditelná pod mikroskopem. Tato granulata se nevyskytují u jiných typů CLL. Imunofenotypově se jedná o T nebo NK buňky, nikoli o B lymfocyty. Počet lymfocytů je u CLL vždy zvýšený. U LGL může být normální i snížený. Ačkoli játra a slezina bývají u LGL zvětšené, lymfatické uzliny zvětšené nejsou. To je další znak, který odlišuje LGL od CLL.

Pro pacienty s T-LGL může být prospěšná chemoterapie metotrexátem, cyklosporinem A nebo cyklofosfamidem, protože může pomoci zvýšit počty neutrofilů a erytrocytů. „Kolonie granulocytů stimulující faktor“ (G-CSF) může být též součástí léčby zvyšující počty neutrofilů, což je obzvlášť vhodné, je-li přítomna infekce. Látky, které se zdají být

nadějně a jejichž efekt je v současnosti sledován v klinických studiích, jsou alemtuzumab (Campath®) – monoklonální protilátka, která ničí velké granulované lymfocyty a tipifarnib (Zarnestra®) – lék blokující enzymy nezbytné pro postup leukemie.

LGL z NK buněk reaguje velmi špatně na terapii.

LYMFOM VERSUS LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Jak lymfom, tak leukemie jsou výsledkem zhoubné přeměny buňky, která se měla stát lymfocytem. Rozdíl mezi nimi spočívá v místě, kde vznikla tato zhoubná přeměna. Jako lymfom označujeme proces, který vznikl nebo se vyskytuje převážně v lymfatických uzlinách nebo jiné lymfatické tkáni (v kůži, ve střevě). O leukemii mluvíme tehdy, když zhoubná přeměna lymfocytu proběhla v kostní dřeni. V některých případech lymfocytární leukemie ale může dojít i k postižení lymfatických uzlin a u některých lymfomů kostní dřeň a krev mohou obsahovat abnormální lymfocyty. WHO (Světová zdravotnická organizace) řadí lymfomy a leukemie do jedné kategorie z důvodu jejich shodného původu (změněný, zhoubný lymfocyt) a překrývajících se klinických nálezů (postižení uzlin a sleziny). Vzhled leukemických lymfocytů a tkáňové změny u „lymfomu z malých lymfocytů“ jsou shodné jako u CLL. Zatímco u lymfomu z malých lymfocytů (SLL – small lymphocytic lymphoma) jsou výrazněji postiženy lymfatické uzliny a lymfatická tkáň než kostní dřeň a krev, u CLL je nejvýrazněji postižena krev a dřeň.

KLINICKÉ STUDIE

V klinických studiích se soustavně zkouší nové možnosti terapie. Tyto studie, prováděné za velmi přísných podmínek, pomáhají lékařům posoudit míru úspěšnosti nových léků a odhalit případné nežádoucí účinky. V současnosti se zkoušejí nové léky, nové přístupy k transplantaci kmenových buněk a nové cílené terapie s cílem přinést pacientům co nejúčinnější léky a vylepšit kvalitu jejich života.

Studují se prognostické vlivy, které by v praxi umožnily odhalit markery (ukazatele) určující, kdy začít terapii a čím léčit. Mezi potenciálně užitečné markery patří: specifické chromozomální změny, přítomnost/nepřítomnost mutace lehkého řetězce pro imunoglobulin (IgHV gen) a míra exprese (přítomnosti) CD38 nebo ZAP-70 (oba tyto faktory lze měřit u CLL buněk).

Nové léky

Neustále se zkouší nové léky a nové kombinace léků, které by umožnily efektivnější léčbu pacientů s CLL. Je to soustavný proces, kdy farmaceutické firmy ve spolupráci s výzkumnými pracovišti uvádějí na trh nové léky. V některých případech je to pouze odliš-

ná dávka nebo schéma podáváníí, které způsobí změnu účinku. U CLL dochází ke změně v buňce, která zabrání její přirozené smrti, buňky neumírají a hromadí se ve velkém množství. Vědci proto vyvíjejí léky, které navodí smrt leukemické buňky. Normální proces programované buněčné smrti se nazývá apoptóza. Apoptóza je řízena geny obsaženými v buněčném jádře. Pokud jsou tyto geny (nebo produkty, které kódují) poškozeny, může být postižen normální proces programované buněčné smrti – zpomalen, nebo úplně blokován. Proto se zkouší nové léky navozující buněčnou smrt a vědci doufají, že budou účinné u pacientů s CLL.

Pokroky v transplantaci kmenových buněk

Ve studiích se zkoumají nové metody alogenní transplantace kmenových buněk. Výzkumné týmy zkoušejí nové postupy – snaží se snížit toxicitu transplantace a zvýšit dostupnost pro více pacientů s CLL. Tzv. transplantace s redukováným přípravným režimem (RIC, „minitransplantace“) by mohla umožnit méně toxickou terapii před vlastní transplantací. Tato metoda by pak byla vhodná také pro starší pacienty.

Genová terapie

V laboratořích se studují možnosti přenosu genů stimulujících imunitní systém do CLL buněk. CLL buňky s nově vpraveným genem se vrací do těla pacienta (odkud byly předtím odebrány) s cílem vyprovokovat pacientovy normální lymfocyty k napadení CLL buněk.

Imunoterapie

Jsou prováděny četné výzkumy několika postupů, které by mohly umožnit použití imunitních buněk nebo jejich produktů v boji s chorobou. Jedna možnost je použití protilátek cílených proti leukemickým lymfocytům, které by zablokovaly jejich funkce a vedly k jejich smrti. V některých případech se používá látka navázaná na protilátku (buněčný toxin, lék nebo radioaktivní molekula), která navodí smrt leukemické buňky a brání účinku na jiné tkáně. Tyto techniky byly zavedeny pro léčbu lymfomu, ale mohly by být využity i u lymfocytární leukemie. Transplantace kmenových buněk může být provedena formou imunoterapie, kdy dárčovské lymfocyty napadnou a zničí leukemické lymfocyty pacienta.

Cytokiny

Tyto přirozeně se vyskytující růstové hormony mohou být také vyráběny komerčně pomocí biotechnologie. Mohou pomoci obnovit normální počty buněk během terapie nebo posílit imunitní systém tak, aby byl schopen sám napadnout leukemické buňky.

Některé specifické druhy terapie CLL v současnosti testované ve studiích

- HuMax protilátky (ofatumumab) – lidská protilátka namířená proti CD20 na CLL buňkách.
- Lumiliximab – protilátka proti proteinu CD23 na povrchu CLL buněk.

- Flavopiridol – lék sledovaný ve studiích u pacientů dříve léčených pro B-CLL nebo prolymfocytární leukemii. Tento lék je velmi účinný u pacientů s vysokorizikovými genetickými markery, kteří špatně reagují na standardní terapii.
- Lenalidomid (Revlimid®) – lék podávaný ústy používaný k léčbě myelomu. Jedná se o látku ovlivňující imunitní systém (imunomodulátor – podporuje imunitní systém pacienta, napomáhá mu účinně bojovat s rakovinnými buňkami).
- Ferodesin (BCX-1777) – lék sledovaný ve studiích při léčbě pacientů s T-CLL.
- AZD2171 – lék, který by mohl zastavit růst rakovinných buněk bloádou některých jejich enzymů nezbytných pro růst nebo zamezením přítoku krve. Sleduje se ve studiích u pacientů s relapsem (znovuobjevením) B-CLL a u pacientů, jejichž choroba nereaguje na běžnou terapii.
- Genasens® – lék proti rakovině, u kterého byl prokázán jeho pozitivní vliv u pacientů s relapsem CLL nebo chorobou nereagující na standardní terapii při podávání v kombinaci s chemoterapií (oproti samotné chemoterapii).
- Probíhá studie CLL vakcíny, která by léčila (nikoli zabraňovala vzniku) CLL. Jedná se o Id-KLH vakcínu s tzv. kolonie granulocytů-makrofágů stimulujícím faktorem (GM-CSF) u pacientů s B-CLL, dříve neléčených.

Tyto a mnohé další projekty zvyšují naději na objevení nových účinnějších způsobů léčby, které u vyššího procenta pacientů povedou k remisi onemocnění nebo jeho úplnému vyléčení.

SOCIÁLNÍ A EMOCIONÁLNÍ DOPADY

Stanovení diagnózy chronické lymfocytární leukemie může vyvolat silnou emocionální reakci u pacienta, jeho rodiny a přátel – popření, depresi, beznaděj a strach. Každý reaguje jinak a odpověď se proto nedá předvídat.

Většina lidí s CLL se ale dokáže vyrovnat s tím, co se nejprve zdálo nezvládnutelné. Obvykle to trvá určitou dobu. V době diagnózy se lidé často soustředí na získávání informací o nemoci a léčbě. Znalost co největšího množství faktů může dotčným pomoci vyrovnat se s onemocněním. Pacientům a jejich blízkým doporučujeme hovořit o nemoci a terapii s jejich lékařem, klást otázky a svěřovat se mu se svým strachem. Započítí léčby mnoha lidem pomůže zaměřit se na budoucí terapii a vyhlídky na vyléčení.

Někteří pacienti si přejí mít s sebou přítele nebo člena rodiny jako doprovod při terapii, obzvláště při prvních sezeních. Přítomnost blízké osoby jim může pomoci zmenšit strach a stres. Tato osoba také může nemocnému pomoci s kladením otázek a získáváním odpovědí. I když tato podpora není dostupná pro všechny, pacienti mohou využít i jiné možnosti, jako jsou místní či internetové podpůrné skupiny, které nabízejí možnost diskuse o léčbě, léčebných sezeních a podobně. Tímto způsobem se seznamují lidé se stejnými problémy, často se spřátelí a navzájem se podporují. Někteří pacienti navazují podpůrné vztahy se členy svého terapeutického týmu.

Zhoubné onemocnění nutí nemocné změnit (alespoň na určitou dobu) životní styl. Někdy je nutné upravit denní režim pacientů i členů jejich rodiny podle terapeutického

plánu. Nemoc sama i vedlejší účinky terapie někdy mají negativní vliv na pacientovo sebehodnocení (sebevědomí, vnímání vlastní identity, vzhled...). Tyto pochyby pak mohou narušovat mezilidské vztahy, včetně vztahů sexuálních. Sexuální touha může na určitou dobu poklesnout, později se zase navrácí. Je důležité vědět, že tyto pocity jsou normální a mnohé vedlejší účinky léčby dočasné. Je užitečné mluvit otevřeně o svém strachu a pochybnostech.

Pokud pacientova špatná nálada trvá delší dobu, je vhodné vyhledat lékaře (např. pokud se dotyčný jedinec cítí psychicky špatně každý den po dobu dvou týdnů). Deprese je nemoc a jako taková by měla být léčena – i v průběhu terapie CLL. Byl prokázán pozitivní vliv léčby deprese u pacientů se zhoubným onemocněním.

SLOVNÍČEK ODBORNÝCH POJMŮ

Aferéza – viz Hemaferéza

Alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby

Terapeutická metoda, která využívá kmenové buňky od vhodného dárce (příbuzný nebo nepříbuzný dárce) k znovuobnovení funkce kostní dřeně a krvinek příjemce. Nejprve se používá přípravný režim (vysokodávkovaná chemoterapie s celotělovým ozářením), který potlačí leukemii, „vypne“ pacientův imunitní systém, aby neodmítl dárce kmenové buňky. Tzv. transplantace s redukováným přípravným režimem (RIC, „mini-transplantace“) umožňuje použití nižší dávky léků přípravného režimu, a tudíž je bezpečnější, obzvláště pro starší pacienty nebo pacienty s dalšími přidruženými chorobami.

Anémie (chudokrevnost)

Pokles počtu červených krvinek a tudíž snížení koncentrace hemoglobinu v krvi. V důsledku toho klesá schopnost krve přenášet kyslík. Vážná anémie působí bledost kůže, slabost, únavnost a zadýchávání při zátěži a další příznaky.

Aspirace kostní dřeně

Test kostní dřeně za účelem vyhledání nenormálních buněk. Vzorek kostní dřeně se obvykle odebírá z kosti hrudní (sternální punkce) nebo z kosti kyčelní. Pacientova kůže se umrtví a poté se odebere vzorek kostní dřeně pomocí speciální jehly zanořené do centrální kostní dutiny, obsahující dřeň. Vzorek se hodnotí pod mikroskopem a hledají se případné změněné buňky. Získané buňky lze také použít pro vyšetření průtokovou cytometrií, cytogenetikou analýzu a další testy. Aspirace (nasátí) kostní dřeně je obvykle spojeno s velmi krátkou bolestí.

Autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby

Technika zahrnuje: 1. získání pacientových vlastních kmenových buněk z krve hemaferézou (separace) nebo kostní dřeně; 2. jejich zmrazení a skladování do doby budoucího

použití; 3. jejich rozmrazení a infuzi katétrem zpět do těla poté, co pacient prodělal intenzivní chemo/radioterapii. Krev a dřeň se mohou odebírat tehdy, když je onemocnění v remisi (potlačeno), nebo když nejsou jejich změny příliš výrazné (např. u lymfomu). Cílem této procedury je znovu nastartovat produkci krevních buněk z navracených kmenových buněk, poté, co vysokodávkovaná terapie podaná s cílem eliminovat zbytek zhoubné choroby zničila pacientovu kostní dřeň. Tato procedura se provádí s použitím kostní dřeně nebo krevních kmenových buněk, které lze získat hemaferézou.

Bazofil

Typ bílých krvinek účastníci se alergické reakce.

Beta₂-mikroglobulin

Protein produkovaný CLL buňkami. Jde o tzv. negativní prognostický faktor. Pacient s vysokým ZAP-70 nebo nemutovaným IgVH genem bude mít pravděpodobně vysokou hladinu beta₂-mikroglobulinu a rychlejší průběh nemoci.

Bílé krvinky (leukocyty)

Existuje 5 hlavních typů leukocytů: neutrofily, eozinofily, bazofily, monocyty a lymfocyty.

Biopsie kostní dřeně

Test kostní dřeně odhalující abnormality buněk. Od aspirace kostní dřeně (viz Aspirace kostní dřeně) se liší tím, že se odebírá malé množství kostní dřeně i s částí kosti – obvykle z kyčelní kosti, tedy ze zadní části pánve. Po umrtvení kůže se zavádí speciální bioptická jehla, která vytné váleček kosti včetně kostní dřeně. Dřeň se poté vyšetřuje pod mikroskopem a vyhledávají se změněné buňky. Biopsii i aspiraci kostní dřeně je možné provádět v ambulanci nebo při hospitalizaci v nemocnici. Většinou se provádějí obě vyšetření. Rovněž se provádějí po ukončení terapie kvůli stanovení dosaženého efektu léčby.

Blasty

Nejčasnější vývojové stadium buněk kostní dřeně viditelné ve světelném mikroskopu. Blasty běžně zabírají okolo 1 % normálně se vyvíjejících buněk kostní dřeně. Většinou se jedná o myeloblasty, což jsou buňky, ze kterých budou neutrofily. V normálních lymfatických uzlinách většina blastů jsou lymfoblasty, tj. buňky, ze kterých vzniknou lymfocyty. U akutní leukemie se normálně vypadající blasty hromadí v obrovském množství (až 80 % buněk kostní dřeně). U akutní myeloidní leukemie se hromadí myeloblasty, u akutní lymfocytární leukemie se hromadí lymfoblasty. Rozlišení lze provádět pomocí mikroskopu – sledují se obarvené preparáty kostní dřeně. Často je k definitivnímu potvrzení typu buněk třeba použít imunofenotypizaci nebo jiné speciální barvicí techniky.

CD38

Antigen přítomný na povrchu CLL i jiných buněk. Přítomnost CD38 může být použita jako marker (ukazatel) předpovídající postup CLL.

Cytogenetika

Proces analýzy počtu a tvaru buněčných chromozomů. Vzorky vyšetřuje a hodnotí cytogenetik. V případě zhoubných krevních onemocnění, tedy i CLL, jde o cytogenetické abnormality získané za života. Kromě rozpoznání chromozomálních změn je také možné vyšetřovat tzv. specifické geny. Tato zjištění jsou velmi užitečná při diagnostice specifických typů leukemie či lymfomu, a někdy v rozhodování o strategii léčby a sledování její úspěšnosti.

Cytokiny

Chemické látky produkované různými typy buněk. Působí na jiné buňky – aktivují nebo blokují jejich funkci. Látky produkované lymfocyty se nazývají lymfokiny. Látky produkované lymfocyty a působící na jiné typy bílých krvinek se nazývají interleukiny. Některé cytokiny umíme připravovat laboratorně a lze je využít v terapii. „Kolonie granulocytů stimulující faktor“ (G-CSF) je jedním z nich. Stimuluje produkci neutrofilů a zkracuje trvání období s nízkým počtem neutrofilů po chemoterapii. Cytokiny, které stimulují růst buněk, se někdy nazývají růstové faktory.

Červené krvinky (erytrocyty)

Krevní buňky obsahující hemoglobin, protein, který váže kyslík a roznáší jej do tkání. U zdravých jedinců tvoří erytrocyty asi 45 % objemu krve.

Destičky (trombocyty)

Malé buňky (desetina velikosti červené krvinky), které pomáhají stavět krvácení v místě poranění. Destičky přilnou na obnažený poraněný povrch cévy, shlukují se a zacelí poškozené místo. Později se vytvoří pevná krevní zátka. Stěna cévy se poté úplně vyhojí. Trombocyt je synonymum pro destičku a často se používá v termínech popisujících onemocnění postihující destičky, např. trombocytopenie a trombocytopatie.

Diferenciace

Proces zrání, kterým se kmenové buňky přeměňují z buněk bez specifických strukturálních nebo funkčních vlastností ve funkční buňky jediné buněčné linie. Proces diferenciace kmenových buněk ústí ve tvorbu erytrocytů, destiček, neutrofilů, monocytů, eozinofilů, bazofilů a lymfocytů.

Eozinofily

Typ bílých krvinek, které se účastní alergických reakcí a pomáhají bojovat s některými parazitárními infekcemi.

Erytrocyty – viz Červené krvinky

Fagocyty

Buňky, které pohlcují a usmrcují mikroorganismy (bakterie, houby). Dva hlavní typy fagocytů v krvi jsou neutrofilů a monocytů. Cestují z krve do tkání, ve kterých došlo

k infekci. Při jejich poklesu (např. u pacientů s leukemií nebo po intenzivní chemo/radioterapii) dochází ke zvýšené náchylnosti k infekcím.

Fluorescenční in situ hybridizace

Tento test, označovaný FISH, umožňuje odhalování chromozomálních abnormalit. FISH testování studuje geny na chromozomech v jejich přirozeném umístění. Výhodou této metody je, že ji lze použít jak pro krevní buňky, tak pro buňky dřene a pro vyšetřování není nutné, aby buňka byla v některé konkrétní fázi buněčného dělení. (To je nezbytné u klasických testů na abnormality chromozomů). Možnost používat krevní buňky velmi zjednodušuje proces odběru vzorku pro pacienta. Pro provedení testu je nutná specifická próba, korespondující s konkrétním úsekem vlákna DNA určitého genu. Próba navazuje (hybridizuje) část chromozomu (úsek DNA) a může být označena na ní navázanou fluorescenční látkou.

Graft versus host disease (GVHD) – reakce štěpu proti hostiteli

Útok lymfocytů z dárcovské kostní dřene (the graft) proti tkáním příjemce (the host). Nejčastěji se jedná o dárcovské T lymfocyty přítomné v kostní dřeni, což je zdroj kmenových buněk. Bývá postižena kůže, játra a trávicí trakt. Reakce se nevyskytuje při transplantaci u jednovaječných dvojčat ani u autologní transplantace. Může být malá u geneticky si podobných jedinců nebo masivní u méně si odpovídajících lidí. Částečně je zprostředkována i antigeny, které nejsou součástí lidského leukocytárního HLA systému a nemohou být odhaleny před transplantací. Nazývají se malé histokompatibilní antigeny. V případě, že dárcem kmenových buněk je žena a příjemcem muž, dárcovské buňky, které neobsahují geny přítomné na chromozomu Y, mohou považovat produkty těchto genů za cizí látky a reagovat proti nim. Tento fakt neznamená, že ženy nemohou darovat kmenové buňky mužům, ale riziko imunitní reakce je vyšší.

Granulocyty

Typ bílých krvinek, které obsahují velké množství granul. Jiné krevní buňky mají granul méně (např. lymfocyty). Neutrofily, eozinofily a bazofily jsou typy granulocytů.

Hemaferéza (aferéza)

Proces odběru dárcovské krve k vyčlenění (separaci) některé její specifické složky a následné navrácení ostatních komponent krve zpět dárci. Proces využívá mimotělní oběh, kdy krev protéká kontinuálně mimotělním zařízením a odtud zpět do těla dárce. Díky tomu je možné oddělit (odseparovat) z velkého množství protékající krve její požadovanou část. Destičky, erytrocyty, leukocyty i plazma mohou být samostatně odděleny. Tato metoda umožňuje odebrat od jediného dárce dostatečné množství destiček pro destičkovou transfuzi, což je výhodnější, než mixovat destičky od několika dárců. Díky tomu je příjemce nucen se setkat s menším množstvím cizích antigenů a je možné mu podat HLA odpovídající destičky. Touto technikou se rovněž odebírají kmenové buňky pro jejich zamrazení, skladování a následné využití při transplantaci. Systém hemaferézy je uzavřený a sterilní.

Hematolog

Lékař – specialista, zabývající se diagnostikou a terapií nemocí krve.

Hematopoéza

Proces vývoje krevních buněk v kostní dřeni. Nejmeně zralé buňky v kostní dřeni jsou kmenové buňky. U nich začíná proces vyzrávání buněk. Začínají se vyvíjet v mladé, nedospělé červené nebo bílé krvinky. Tyto mladé buňky dále vyzrávají až do plně funkčních buněk. Proces se nazývá maturace (vyzrávání). Dospělé buňky opouštějí kostní dřeň a vstupují do krevního oběhu a kolují tělem. Hematopoéza je kontinuální proces aktivní po celou dobu života. Důvodem je fakt, že normální krvinky žijí jen krátkou dobu (dny až měsíce) a musí být neustále doplňovány. Po opuštění kostní dřene žijí erytrocyty maximálně čtyři měsíce, destičky deset dní, většina neutrofilů den až tři. Každý den je vytvořeno okolo 500 bilionů krevních buněk. Tato potřeba rychlého obnovování vysvětluje závažnost poklesu krevních buněk při nahrazení funkční kostní dřene leukemickými, lymfomovými nebo myelomovými buňkami.

HLA

Human leukocyte antigen(s) = lidské leukocytární antigeny. Tyto proteiny se nacházejí na povrchu většiny buněk tkání a díky nim je tkáň každého člověka jedinečná. HLA faktory se dědí od otce i matky, proto největší pravděpodobnost jejich shody je u sourozenců. V průměru jeden ze čtyř sourozenců má stejný HLA typ jako pacient. Testování HLA se nazývá HLA typizace. Existuje šest hlavních tříd HLA: A, B, C, D, DR a DQ. Tyto proteiny na povrchu buněk fungují při transplantaci jako antigeny a podle nich se určuje míra shody mezi příjemcem a dárce u alogenní transplantace kmenových buněk krvetvorby. Pokud jsou tyto dárcovské antigeny stejné jako antigeny na povrchu buněk příjemce (v případě jednovaječných dvojčat) nebo dostatečně podobné (u sourozenců), je nejvyšší pravděpodobnost, že se transplantát (darované kmenové buňky) uchytí a nebude odmítnut. Navíc je v takovém případě méně pravděpodobné, že budou dárcovské kmenové buňky napadeny imunitním systémem příjemce.

Chemoterapie

Využití chemických látek (léčiv) k ničení zhoubných buněk. Za tímto účelem byla vyvinuta celá řada látek. Většina působí prostřednictvím napadání buněčné DNA. Když se DNA poškodí, buňky nemohou růst ani přezívat. Podmínkou úspěšné chemoterapie je předpoklad, že zhoubné buňky jsou alespoň o trochu citlivější na daný lék než zdravé buňky. Nejcitlivější z normálních zdravých buněk jsou buňky kostní dřene, trávicího traktu, kůže a vlasových váčků. Jejich poškození patří mezi nejčastější vedlejší účinky chemoterapie (např. průjemy, ztráta vlasů, záněty ústní dutiny).

Chromozomy

Všechny normální buňky, které mají jádro, v něm obsahují 46 struktur zvaných chromozomy. Hlavní struktura tvořící chromozomy je DNA uskupená v geny. Průměrný chro-

mozem obsahuje dost DNA na to, aby vytvořila cca 2000 genů. Chromozomy X a Y určují pohlaví jedince, proto se nazývají sex chromozomy: XX u žen a XY u mužů. Počet a tvar chromozomů může být změněn u myelomových, lymfomových a leukemických buněk.

Imunofenotypizace

Metoda, která využívá reakce mezi protilátkami a buněčnými antigeny k určení specifického druhu buňky ve vzorku krve, kostní dřeni nebo lymfatické uzliny. Protilátky reagují se specifickými antigeny na povrchu buněk. Na protilátku je navázána další látka, kterou je možné laboratorně ožřejmit a odhalit tak buňky s navázaným komplexem antigen-protilátka. Všechny buňky, které mají na svém povrchu konkrétní antigen, jsou tedy označeny protilátkou s navázaným označením (detekovatelnou chemickou látkou). Díky tomu lze např. rozlišit lymfocytární leukemické buňky od myeloidních leukemických buněk. Normální leukocyty mohou být rozpoznány od leukemických lymfocytů. Tato metoda rovněž umožňuje klasifikovat typy buněk, což v důsledku umožní vybrat nejvhodnější terapii pro konkrétní typ leukemie nebo lymfomu. Antigen na buňce se nazývá „cluster of differentiation“ neboli CD, jednotlivé antigeny se označují čísly. Např. CD16 bývá přítomen na povrchu leukemických lymfoblastů, CD33 na leukemických myeloblastech. Imunofenotypizace se dnes provádí metodou průtokové cytometrie.

Interleukin – viz Cytokiny

Karyotyp

Systematické zobrazení chromozomů pomocí obrázků – 46 lidských buněčných chromozomů ve 22 párech (jeden mateřský a jeden otcovský v každé dvojici), seřazeny podle velikosti od největších k nejmenším. Těchto 22 párů se nazývá autonomie. Sex chromozomy (tzv. gonozomy) jsou znázorněny zvlášť – XX u žen, XY u mužů.

Klonální – viz Monoklonální

Kmenová buňka krvetvorby (kmenová buňka)

Primitivní původní nezralá buňka („pramáti“), která se většinou nachází v kostní dřeni a ze které se vyvíjejí erytrocyty, leukocyty i destičky (viz Hematopoéza). Některé kmenové buňky opouštějí kostní dřeň a vstupují do oběhu. Pomocí speciální techniky (aferéza, hemaferéza) lze tyto kmenové buňky odstranit z krve, zamrazit a skladovat za účelem pozdější transplantace kmenových buněk.

Kolonie stimulující faktor – viz Cytokiny

Kostní dřeň

Houbovitá tkáň, ve které se tvoří krevní buňky. Nachází se v dutině uvnitř kosti. U novorozenců mají všechny kosti aktivní kostní dřeň. V dospělosti kosti rukou,

chodidel, paží a nohou už nemají fungující kostní dřev. Naproti tomu páteř, pánevní a ramenní kosti, žebra, hrudní kost a lebka obsahují dřev, která produkuje krevní buňky i v dospělosti. Krev protéká dřev a vyplavuje do oběhu nově vytvořené červené i bílé krvinky a destičky.

Leukocyty – viz Bílé krvinky

Leukopenie

Pokles počtu bílých krvinek pod hranici normy.

Lymfadenopatie

Zvětšení lymfatických uzlin.

Lymfatické uzliny

Malé struktury do velikosti fazole, které obsahují velké množství lymfocytů, jsou navzájem spojeny lymfatickými cévy (lymfatiky). Tyto uzliny jsou rozmístěny po celém těle. U některých onemocnění (lymfomu, některých typů lymfocytární leukemie) narůstá počet zhoubných lymfocytů a uzliny se zvětšují nad svou normální velikost. Takovéto uzliny jsou hmatné a lze je vyšetřit počítačovou tomografií (CT) nebo magnetickou rezonancí (MRI) v závislosti na jejich uložení a velikosti.

Lymfatický (mizní) systém

Systém tvořený lymfatickými uzlinami, brzlíkem (v prvních dekadách života, poté se zmenšuje a mizí), lymfatickými cévy, lymfatickou tkání kostní dřev, trávicího traktu, kůže, sleziny. Dále sem patří T a B lymfocyty a přirození zabíječi (NK buňky) obsažené v těchto tkáních.

Lymfocyty

Typ bílých krvinek nezbytný pro funkci lidského imunitního systému. Existují tři hlavní typy lymfocytů: B lymfocyty, které produkují protilátky bojující proti mikrobům (bakteriím, virům, houbám); T lymfocyty, které mají několik funkcí, včetně pomoci B lymfocytům; NK buňky (přirození zabíječi), které ničí virem napadené a nádorové buňky.

Lymfokiny – viz Cytokiny

Makrofágy – viz Monocyty

Minimální zbytková nemoc (MRN)

Pojem označující nízkou hladinu CLL buněk, které přežily i po terapii. Je jich tak malé množství, že je nelze odhalit běžnými mikroskopickými metodami testování krve a kostní dřev, ale až citlivějšími metodami, jako je průtoková cytometrie nebo PCR (polymerázová řetězová reakce).

Mnohočetná rezistence (necitlivost) na léky

Vlastnost některých buněk, které neodpovídají na terapii některými druhy léků. Existuje více druhů této rezistence; příčinou jsou geny, které určují, jak bude buňka reagovat na chemickou látku.

Monocyty (makrofágy)

Typ bílých krvinek, zastoupený ve zdravé lidské krvi asi z 5–10 %. Monocyty a neutrofilny jsou dva hlavní typy buněk pohlcujících mikroby. Když monocyty opustí krev a vstoupí do tkání, přeměňují se na makrofágy. Makrofág je aktivní typ monocytu, který bojuje s infekcí ve tkáních, pohlcuje mrtvé buňky a pomáhá lymfocytům s jejich imunologickými funkcemi. Monocyty se někdy nazývají „uklízecí buňky“.

Monoklonální (klonální)

Populace buněk pocházející z jediné původní buňky. Téměř všechna zhoubná onemocnění pocházejí z jediné buňky s poškozenou DNA (mutované buňky), jsou tedy klonální. Mutovaná buňka má změněnou část své DNA tvořící tzv. onkogen. Dochází k množení buněk se stejnou mutací. Leukemie, lymfomy a myelom jsou příklady onemocnění způsobených jedinou abnormální buňkou.

Monoklonální protilátky

Protilátky produkované buňkami jediného klonu. Tyto vysoce specifické proteiny lze připravit i laboratorně. V diagnostice jsou velmi důležitým nástrojem pro odhalení typu buněk při imunofenotypizaci a klasifikaci chorob. V léčbě se využívají samotné díky aktivitě proti strukturám na povrchu buněk lymfomu nebo leukemie, dále pro značené zavádění jiných léků (včetně radioaktivních) do leukemických či lymfomových buněk a mohou být použity k oddělení kmenových buněk krvetvorby.

Mutace

Změna genu způsobená porušením DNA buňky. „Mutace zárodečné buňky“, tj. germinální, je přítomna už ve vajíčku nebo spermii a přenáší se z rodiče na potomka. „Somatická mutace“ se objevuje v buňce tkáně až po narození (většinou) a může vést k její nádorové přeměně. U leukemie, myelomu a lymfomu prodělá primitivní buňka kostní dřeň mutaci/mutace (změnu DNA, tudíž změnu genu), která vede/vedou k tvorbě nádoru.

Mutace variabilního regionu genu pro těžké řetězce imunoglobulinů (mutační stav IgVH)

Marker pomáhající odlišovat typy CLL (nemutované IgVH nebo mutované IgVH). CLL pacienti s nemutovaným IgVH mívají rychle postupující chorobu, pacienti s mutací spíše chronický, pozvolnější průběh. Rozlišení však není stoprocentní. Pacienti s nemutovaným IgVH mohou více získat časným nasazením terapie, zatímco pacienti s mutací často nepotřebují léčbu celé roky. Určení statutu mutace IgVH není běžně dostupné ve všech laboratořích, je založeno na analýze DNA metodou PCR.

Nemyeloablativní alogenní transplantace kmenových buněk

Typ transplantace kmenových buněk, někdy nazývaný minitransplantace. Využívá nižší dávky přípravné chemo/radioterapie v porovnání s myeloablativní transplantací. Novější název je: transplantace s přípravou redukované intenzity (RIC).

Neutrofily

Hlavní fagocyty (buňky pohlcující mikroby) krve. Je to hlavní typ leukocytů bojující s infekcí. U pacientů s akutní leukémií nebo po chemoterapii jsou jejich počty často nedostatečné. Závažný nedostatek neutrofilů zvyšuje pacientovu náchylnost k infekcím. Neutrofil se může nazývat „poly“ (polymorfonukleární neutrofil, polymorfonukleár) nebo „seg“ (segmentární neutrofil), protože jeho jádro má několik segmentů (částí).

Neutropenie

Pokles počtu neutrofilů pod hranici normy.

Onkogen

Mutovaný gen, který působí zhoubné bujení. Některá onemocnění (akutní myeloidní leukémie, akutní lymfoblastická leukémie, lymfomy a téměř všechny typy chronické myeloidní leukémie) vykazují typické mutované geny.

Pancytopenie

Pokles erytrocytů, bílých krvinek a destiček pod hranici normy.

PCR – polymerázová řetězová reakce

Technika, která znásobuje minimální množství DNA nebo RNA, je užitečná při detekci malého množství zbytkových leukemických či lymfomových buněk, které nelze odhalit pod mikroskopem. Dokáže odhalit jedinou leukemickou buňku mezi 500 000 až milionem zdravých lymfocytů. Pro provedení PCR je nezbytná znalost specifického markeru (onkogenu) leukemických či lymfomových buněk, aby bylo možno identifikovat zbylé abnormální buňky.

Petechie

Tečkovité krvácení do kůže. Je způsobeno nízkým počtem destiček. Často se nachází na nohách, chodidlech, trupu a pažích. Mění se z červené barvy na hnědou a časem vymizí. Zvýšení množství destiček zabrání jejich další tvorbě.

Průtoková cytometrie

Test, který umožňuje identifikaci typu buněk ve vzorku. Může být použit k vyšetřování krevních buněk, buněk dřeně nebo buněk z biopsie. Naředěná suspenze buněk z výše zmíněných míst může být označena protilátkou proti specifickému proteinu na povrchu buněk. Tato protilátka má na sobě navázanou chemickou látku, která při ozáření laserem vypouští světlo. Buňky protékají cytometrem a pokud mají na svém povrchu

komplex se značenou protilátkou, při ozáření laserem svítí a lze je spočítat. Cytometrii lze použít k určení, zda vzorek buněk jsou T nebo B lymfocyty. To umožní lékařům určit, zda se jedná o leukemii či lymfom tvořený B nebo T buňkami. Další využití je oddělování kmenových buněk ze směsi buněk pro jejich pozdější využití při transplantaci.

Protilátky

Bílkoviny uvolňované plazmatickými buňkami, které rozpoznávají cizí látky zvané antigeny a mají schopnost se na ně navazovat. Plazmatické buňky vznikají z B lymfocytů. Protilátky mohou obalovat, označovat ke zničení nebo inaktivovat cizí částice, jako jsou bakterie, viry nebo některé chemikálie (např. škodlivé toxiny). Protilátky mohou být vytvořeny v laboratoři. Může se jednat o polyklonální protilátky (produkované více druhy B lymfocytů) nebo monoklonální protilátky (produkované jediným typem B lymfocytů). Monoklonální protilátky produkované v laboratoři lze použít k označení a zničení specifických druhů zhoubných buněk.

Refrakterní (na terapii neodpovídající) choroba

Choroba, která na terapii nereaguje nebo se nezlepší dostatečně.

Relaps

Návrat choroby poté, co vymizela nebo se výrazně zlepšila, tedy návrat po dosažení kompletní nebo částečné remise.

Remise

Vymizení choroby, obvykle vlivem terapie. Termíny „částečná“ a „kompletní“ upřesňují míru zlepšení. Kompletní remise znamená, že zmizely všechny známky nemoci. Částečná remise naznačuje, že projevy onemocnění se výrazně zlepšily, ale jsou ještě zjištělné konvenčními metodami. U kompletní remise může ještě být přítomna minimální zbytková nemoc (MRN), ale také již nemusí.

Rezistence na léčbu

Buňky neodpovídají na terapii. Schopnost buněk přežívat a dále se dělit je nezměněna navzdory proběhlé terapii, která obvykle buňky zabíjí nebo brání v jejich růstu. V důsledku toho vzniká refrakterní (na terapii nereagující) choroba, kdy část abnormálních buněk nereagovala na terapii. Existuje několik způsobů, kterými zhoubné buňky vyvíjejí svou rezistenci (necitlivost na léky).

Richterova transformace

U méně než 5 % pacientů s CLL dochází ve vývoji choroby ke zvratu, kdy další průběh připomíná spíše agresivní lymfom. Nejedná se o další, přidružené zhoubné onemocnění, ale o změnu CLL buněk. Tento typ transformace se vyskytuje u mnoha hematologických onemocnění.

Růstové faktory – viz Cytokiny

Slezina

Orgán v levé horní části břicha pod levou částí bránice. Obsahuje shluky lymfocytů a vychytává z krve staré a poškozené krevní buňky. Často je postižena u leukemie (obzvláště lymfocytární leukemie), ne Hodgkinského a Hodgkinova lymfomu. Zvětšení sleziny se nazývá splenomegalie. Chirurgické odstranění sleziny je tzv. splenektomie a používá se k terapii některých chorob.

Transfuze destiček

Transfuze dárcovských destiček je často nezbytná u pacientů s hematologickými zhoubnými chorobami. Destičky mohou být získány od více dárců. S použitím aferézy (viz Aferéza) lze získat dostatečné množství destiček od jediného dárce.

Translokace

Chromozomální změna (chyba) v buňkách kostní dřeně nebo uzlin, která nastává, když se část raménka chromozomu odlomí a připojí k raménku jiného chromozomu. V balancované translokaci se odlomí části ramének obou zúčastněných chromozomů a genetický materiál se vymění. Když nastane takováto translokace, gen, ve kterém nastal zlom, se změní. Toto je druh somatické mutace, která může přetvořit gen v onkogen.

Transplantace kostní dřeně – viz Alogenní transplantace kostní dřeně a Autologní transplantace kostní dřeně

Trombocytopenie

Pokles počtu destiček (trombocytů) pod hranici normy.

ZAP-70

Zkratka pro protein zvaný zeta asociovaný protein 70. Vysoká přítomnost ZAP-70 v buňkách CLL je jedním z faktorů, které předpovídají rychlý rozvoj onemocnění a časnou potřebu nasazení terapie.

Zavedení katétru do centrální žíly

Pro pacienty léčené chemoterapií nebo na nutriční podpoře (umělé výživě) existuje celá řada katétrů pro aplikaci výše zmíněných látek. Takovýto katétr je speciální trubička zavedená do velké žíly obvykle na horní části hrudníku (cestou podklíčkové nebo krční žíly). Zevním koncem katétru se podávají léky, tekutiny nebo krevní produkty, případně se tudy odebírají vzorky krve. S odpovídající péčí může takovýto katétr být zaveden i několik týdnů.

Orientace na Oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Oddělení má 4 části:

- **Ambulantní trakt**
(přízemí pavilonu R)
- **Standardní lůžkové oddělení**
(1. patro pavilonu R)
- **Jednotka intenzivní péče
a Transplantační jednotka**
(2. patro pavilonu R)
- **Laboratoř** (pavilon Y)

Pacienti s chronickou lymfocytární leukemií (CLL) jsou nejčastěji vyšetřováni v ambulantním traktu. Zde je 7 ambulantních místností s čekárnou, dále odběrová místnost (odběry krve ze žíly), zákrovový sálek (zde jsou prováděny odběry kostní dřeně), stacionář, kde jsou křesla a postele potřebné při léčbě (chemoterapie, imunoterapie, krevní transfuze, apod.).

Ambulantní trakt začíná kartotékou. Každý pacient, který přichází do ambulance v pracovní době, se hlásí nejprve v kartotéce. Tím je zajištěno, že ošetřující lékař a sestra o pacientově příchodu budou vědět.

Protože je léčba pacientů závislá na výsledku krevního odběru (většinou krevní obraz), který se provádí ráno, a jeho vyhodnocení trvá 1–2 hodiny, bývá v dopoledních hodinách v čekárně a v ambulancích více pacientů.

Pacienti s CLL, u nichž je nutné zahájení intenzivní terapie, jsou zpočátku obvykle přijati k několikadenní hospitalizaci, nejčastěji do 1. patra.

Pacienti s komplikovaným průběhem onemocnění nebo léčby jsou podle tíže komplikací přijati na standardní nebo intenzivní část lůžkového oddělení. Po propuštění jsou předáni zpět do ambulantní péče.

