

SOUČASNÉ PROBLÉMY DIAGNOSTIKY A LÉČENÍ LEUKÉMIÍ

M. ARIENT, M. POTMĚŠIL, E. SKALA, F. PALA,
Ústřední vojenská nemocnice, Praha

Leukémie zůstává přes veškeré úsilí lékařské vědy zhoubnou chorobou. Z rozboru řady statistik z různých zemí vyplývá, že případů leukémií objektivně přibývá. I když je nutno vzít v úvahu relativní přírůstek při stále se zdokonalující diagnostice, zůstává otevřenou otázkou, do jaké míry se na tomto narůstání účastní absolutně leukemogenní efekt různých zevních faktorů.

Je nutno zdůraznit, že ani dnes ještě není leukémie vždy správně rozpoznána, obzvláště v iniciálních stádiích, na druhé straně je možná záměna s vysloveně benigním onemocněním — s pochopitelnými důsledky. V diagnostice leukémií bylo zejména v posledních letech dosaženo určitých úspěchů použitím cytochemických a biochemických metod. Diagnosticky nejcennější se zdá zjištění, že u chronických myelóz dochází — i když podle některých autorů nesignifikantně a nespecificky — k poklesu alkalické fosfatázy. Vyšetřování hladiny deoxyribonukleové kyseliny (DNK), glykogenu a lipidů přineslo do jisté míry vysvětlení metabolismu leukemických buněk a tyto metody jsou přínosem pro diferenciální diagnózu.

S upřesněním diagnózy souvisí volba vhodného léčebného postupu. I když nedovedeme zatím odvrátit infaustní průběh onemocnění, můžeme přece dosáhnout ve většině případů různého stupně remise, nebo aspoň dočasně zmírnit potíže nemocného. Na druhé straně je nutné si uvědomit, že nevhodně voleným preparátem nebo schematickým podáváním bez soustavných kontrol můžeme pacientovi spíše uškodit.

Klinické příznaky

Zejména v několika posledních letech byly častěji rozpoznány případy leukémií, které se vyvinuly po různě dlouhém trvání různých poruch krvetvorby (preleukemické stadium, tab. 1).

Klinickou manifestaci může předcházet zmnožení myonocytoidních nebo plazmatických elementů, nebo vyplavování nezralých buněk do oběhu. Nejčastěji vyúsťují tyto změny v akutní leukémii.

Nejčastěji přicházejícími objektivními změnami u všech forem leukémií jsou horečka, infekce, anémie, krvácení a neurologické příznaky.

Horečka je téměř vždy vyvolána infekcí, jak bylo prokázáno mikrobiologickou diagnostikou, i když je nutno vzít v úvahu také vliv urychleného metabolismu a destruktivního účinku překotné proliferace. Náhlé stoupnutí teploty

provázené známkami hematologického zhoršení je často signálem akutního zvratu. Jako infekční agens se vyskytují viry a gramnegativní i gram-pozitivní mikroorganismy, poměrně nejčastěji *E. coli*, *pyogenes aureus* a *pseudomonas aeruginosa*. I relativně málo virulentní mikroby mohou způsobit těžký septický obraz. Výskyt kandiózy je častější, podle názoru některých autorů, v souvislosti s léčbou antibiotiky.

Anémie je podle literárních údajů způsobena především zvýšenou hemolýzou a na jejím prohlubování se účastní útlum erytropoézy, krvácení, infekce a metabolické poruchy. Mechanismus hemolýzy není zatím přesně vysvětlen. Coombsův test bývá pozitivní pouze asi v $\frac{1}{3}$ případů chronické lymfadenózy a jen zřídka u jiných typů leukémie.

Krvácivé projevy jsou dominantním příznakem zejména u akutních leukémií a vyskytují se asi v 25 % případů chronických myelóz a v 5 % chronických lymfadenóz; spolu

Preleukemické stadium

*7 několikaleté trvání poruch krvetvorby
bez klinické manifestace leukémie*

*Peciférie: Anémie megaloblastická
hemolytická*

Retikulocytóza

Vyplavování normoblastů

Neutropenie

Trombopenie

Děň: Aplazie

Hypoplazie erytropoézy

(+poruchy granulopoézy)

Krevní sérum: zvýšené vyluč. bilirubinu

Stolice: zvýšené vyluč. urobilinogenu

Obj. klinicky: Purpura

defekty kůže a sliznic

s infekcí jsou nejčastější příčinou smrti. Příčina krvácení není rovněž dostatečně objasněna — rozsah není vždy úměrný poklesu trombocytů a primární defekt kapilár nebyl prokázán.

Neurologické příznaky jsou podmíněny leukemickou infiltrací CNS a hemorragiemi. Tyto příznaky jsou v posledních letech častěji zjišťovány než dříve, pravděpodobně v závislosti na intenzivní chemoterapii. Koncentrace cyto-
statik v likvoru je nižší než v obvodové krvi, což při delším přežívání nemocných umožňuje leukemickou infiltraci CNS. Neurologická symptomatologie může i leta předcházet klinickou manifestací leukémie a je tedy vhodné u nejasných neurologických stavů provést cytologické vyšetření likvoru, které může objasnit podstatu choroby.

Diferenciální diagnostika

Na tabulce 2 jsou schematicky znázorněny nejdůležitější klinické a laboratorní nálezy, kterými se jednotlivé druhy leukémií od sebe liší. Jestliže opomineme obecně známé příznaky, zbývá upozornit na některá nová zjištění poruchy metabolismu bílkovin, která se projeví změnou spektra plasmatických bílkovin u některých typů leukémie.

Leukemie	chronická		akutní
	lymfatická	myeloidní	
Pohlaví	převážně muži (až 75%)	převážně slabé ženy	převážně ženy
Věk	nejčastěji po 40. roce	mezi 20.-45. r.	nejčastěji do 20.-30. roku
Ľaboratorní Krev	leukocytóza unifonní lymfocytóza	leukocytóza nezralé myel. elem.	vypuknutí nezralých elem. anémie trombopenie atypie jader Le hiatus leucemicus
Dřev.	lymfocytární infiltrace útlum norm. hemopoese	hyperplasia útlum erytropoese dráždění megakaryocytů	atypické myel. elem. posun doleva útlum norm. krvetvorby
Serum	hypergammaglob. paraproteinémie	rozložení alfa-glob. vázaných B-12	β ₂ (s obj. plasm. leukémie)
Moč: zvýš. vylučov.	X - látky kys. močové inosinu	X - látky kys. močové 5-methyl-ribosyl-uracilu	X - látky kys. močové 5-methyl-ribosyl-uracilu uracilu xanthinu
Klinicky	slabost únava sliznice játra uzliny	slabost únava hubnutí bolesti v epigastriu sliznice, játra uzliny	vyšoké teploty krvácení nervogické bolesti někdy tumor sliznice a uzlin
střední doba přechodu	2,77 r.	2,7 r.	6-7 týdnů
Prognóza známky	anémie, trombopenie krvácivost	výrazná anémie trombopenie krvácivost	převaha blastů při vyšokých hodnot. Le

Tabulka 2

Laboratorní a klinické známky u různých druhů leukémií

Zajímavé je zcela nové zjištění, že kromě zvýšeného vylučování kyseliny močové nalézáme u všech druhů leukémií v moči látku, dosud ne zcela přesně určenou — označovanou Adamsem a spol. jako „látko X“. Předpokládá se, že jde o N-methyl-2-pyridon-5-carboxamid. Porucha metabolismu purinů a pyrimidinů se kromě toho projevuje zvýšeným vylučováním různých meta-

bolitů podle druhu leukémie, což lze nejlépe prokázat chromatograficky (foto 1).

Základní hematologická diagnostika leukémií byla v posledních letech doplněna některými náročnějšími vyšetřovacími metodami (tab. 3).

Tab. 3

Hematologická

laboratorní diagnostika

Panoptické barvení (Pappenheim)

Cytochemické vyšetřovací

metody: RNK, DNK,

Polysacharidy

Lipidy

Peroxydáza

Alkalická fosfatáza

Vitální barvení

Fázový kontrast

Elektronový mikroskop

Cytochemickým vyšetřením ribonukleové kyseliny (RNK) resp. nukleoproteinů je možné prokázat změny v jádře i v plazmě leukemických buněk. Lymfatické elementy (foto 2) můžeme touto metodou odlišit na základě numerických a morfologických rozdílů jadérek od myeloblastů, protože ve většině případů mají myeloblasty (foto č. 3), a to i „paraformy“, více jadérek — někdy i atypických — než lymfoblasty. Počet nukleolů, jejich tvar, velikost a sytost mohou být do jisté míry měřítkem proliferační aktivity leukemického procesu. Perzistence plazmatické bazofilie ve zralejších neutrofilních elementech svědčí pro výraznou poruchu vyzrávání myeloidních elementů u leukémie. Také Auerovy tyčky v elementech při akutní leukémii dávají pozitivní reakci na RNK.

Postižení změn v DNK leukemických buněk cytospektrofotometricky je většinou domácích pracovišť nedostupné. Této metody je možné použít k průkazu zmnožení DNK v buňkách akutních leukóz. Vyšetření DNK je vhodné také k znázornění jemné struktury jaderného chro-

matinu, která je charakteristická pro mladé elementy.

Při vyšetřování **polysacharidů** v leukemických elementech bylo zjištěno zmnožení glykogenu u chronických lymfadenóz a u reaktivních proliferčních procesů, postihujících lymfatický systém. U chronických myelóz je hladina glykogenu buď v normálních mezích, nebo dokonce snižena — na rozdíl od myelofibrózy a primární polycytémie, u nichž nacházíme zvýšené hodnoty. PAS-reakcí byla dokázána také v blastických buňkách akutní leukémie pozitivní granula. Tato pozitivita však není podle některých autorů podmíněna přítomností glykogenu, stejně jako pozitivita Auerových tyček.

Reakcí na **lipidy** lze odlišit lymfoidní elementy (jaké nalézáme při chronické lymfadenóze nebo při infekční mononukleóze) od paramyeloblastů, v nichž při tomto způsobu vyšetření nacházíme četná sudanofilní granula.

Peroxydázná reakce je zvláště cenná pro vyšetřování mladých atypických buněk, protože se jí dají prokázat v leukemických promyelocytech nebo parapromyelocytech pozitivní granula i v těch případech, kdy panoptické barvení není s to je znázornit. Myelocyty, paramyeloblasty, monoblasty a elementy lymfatické řady dávají negativní výsledek; slabě pozitivní mohou být monocyty. Také Auerovy tyčky dávají silně pozitivní reakci na peroxydázu.

V poslední době je největší pozornost věnována stanovení **alkalických fosfatáz** v neutrofilních leukocytech pomocí azokopulačních reakcí. U chronických myelóz je pravidlem snížení hladiny alkalických fosfatáz na rozdíl od syndromu myelofibrózy, primární polycytémie a reaktivních procesů dřevňových, kdy nacházíme jejich zvýšené množství.

Vitální barvení může mít význam při rozlišení monocytů od paramyeloblastů na základě sledování vakuolu, tj. plazmatických vakuol, barvitelných neutrální červení.

Fázový kontrast umožňuje rychlou orientaci při vyšetřování pacientů, zejména je vhodný pro vyšetřování nukleolů, popřípadě jiných struktur v leukemických buňkách.

Nevýhodou vitálního barvení a fázového kontrastu je nutnost vyšetřovat **ihned** po odběru materiálu, neboť v závislosti na čase může docházet k určitým změnám již během odečítání.

L é č e n í

Při léčení leukóz máme k dispozici několik možností (tabulka 4), jak zasáhnout do metabolismu leukemických buněk nebo jak ovlivnit různými procesy průběh choroby.

Pěkných úspěchů bylo dosaženo především po zavedení **cytostatik** (tabulka 5). Podle **mechanismu účinku** je možné je rozdělit na látky, postihující **přímo jádro buněčné**, a to buď v **interfázi** (N-yperit, Myleran, TEM, arsen, uretan apod.) nebo v **mitóze** (Demekolcin aj.).

Tab. 4 a 5

Prostředky léčby

Chemické preparáty

Aktinoterapie

Transplantace dřeně po

předchozím celotělovém

ozáření nebo po masivní

chemoterapii

Splenektomie

Substituční a pomocná léčba

Cytostatické

a cytotoxické látky

A. Buněčné jedy:

- působící v interfázi

- působící v mitóze

B. Antimetabolity

C. Hormony

Dále sem patří **antimetabolity**, postihující podobně jako cytostatika důležité složky v syntéze nukleinových kyselin a **hormony** — především glukokortikoidy a pohlavní hormony. O pohlavních hormonech je známo, že mají jednak přímý, hormonální, tlumivý účinek na příslušné pohlavní žlázy ve smyslu antagonismu estrogenů a androgenů, jednak brzdivý vliv na funkci hypofýzy (ve vysokých dávkách) a konečně univerzální účinek cytostatický. Glukokortikoidy mají fyziologický lymfoklastický efekt nejenom na lymfocyty, ale i na mezenchymální buňky.

Chemické látky s protileukemickým účinkem se dělí do několika skupin: **alkylační činidla**, **antimetabolity**, **antibiotika s cytostatickým účinkem** a **všeobecné buněčné jedy** (tabulka 6).

Tabulka 6

Chemické látky s protileukemickým účinkem

A) Alkylační činidla:	
a) skupina hořčičných dusíkatých látek	1. deriváty HN ₃ : R ₁₅₁ deriváty HN ₂ : TS 160 (Sinalost, Dichloren) Embichin, Novoembichin Erysan (R 48, CB 1048) SK 136 Mitomen Leukeran (CB 1348, Chlorambucil, Degranol, BCM, Mannomoustine) 2. chlorované alkylaminy, vázané na biologicky důležité aminokyseliny nebo cukry: Sarkolysin (CB 3025, Melphalan) R 2 Dopan 3. sulfidické, chlorquinonové a quinorcinové hořčiky. Endoxan
b) ethyleniminy:	1. Triethylenmelamin (TEM) Cealysin (trimethylolmelamin) 2. Ethyliminochinony: E 39 A 139 3. fosforamidy: TEPA (triethylenfosforamid) Thio-TEPA (triethylen-thiofosforamid) DEPA (diethylenfosforamid)
c) sulfoxybutany	Myleran (Busulfan, Misulfan, Sulfabutan, Mylecytan) Half-Myleran Dimethylmyleran Nonan Octan
d) epoxydy:	Diepoxybutan

B) Antimetabolity:	
a) antagonisti purinu:	6-Merkaptopurin (Purinethol) Puromycin (Stylomycin) Diaminopurin 6-Chloropurin 6-Thioguanin 8-Azaserin
b) antagonisti kys. listové:	Aminopterin Ametopterin Adenopterin Amino an. fol. Diopterin Teropterin
c) antagonisti pyrimidinu:	2-Thiouracil 6-Azauracil 6-Azauridin Fluorouracil
d) antagonisti aminokyselin:	Azaserin Ethionin Selenium cystin Hydroxylysin
e) diamidiny:	Stilbamidin Diamidin
C) Antibiotika s cytostatickým účinkem:	
	Sanamycin (Actinomycin C) Actinomycin D Sarcomycin Actinoleucin
D) Všeobecné buněčné jedy:	
	Demecolcin (Colcemid, Desacethyl-methyl-colchicin) Thiocolciran (Desacethyl-thio-colchicin) Urethan Ethylurethan Arsen

Ze skupiny hořčičných dusíkatých látek má největší význam u nás vyráběný preparát **TS 160**, používaný k léčbě lymfatických leukémií (kromě jiných indikací). Užívá se čerstvě připraveného roztoku v dávkách 0,1 mg/kg váhy, přibližně 1 mg na den, podle některých autorů i 2–5 mg denně, nejlépe večer po jídle, do celkové dávky 40–60 mg. Léčení je možno opakovat po přestávkách asi šestitýdenních.

Za 2 hodiny po podání **i. v.** se může dostavit nevolnost, trvající až 24 hodin, proto se doporučuje dávat předem **largactil**. Kromě nevolnosti se může dostavit zvracení nebo zvýšená teplota. Tyto vedlejší účinky jsou méně výrazné při současném podávání glukokortikoidů.

Nepříjemným vedlejším účinkem je prohlubující se leukopenie s postižením především lymfocytů, pokles hemoglobinu a trombopenie —



Foto 1

Chromatogram moči

Nativní moč adsorbována na aktivní uhlí, eluát nanesen na chromatografický papír Whatman 3 a vyvíjen v soustavě $\text{Bu-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$. A = moč zdravého člověka, B = moč pacienta s chronickou myelózou, C = moč pacienta s chronickou lymfadenózou, D = moč nemocného s akutní myeloidní leukémií. Šipkou označená skvrna odpovídá „látku X“

obvykle od 18. dne od začátku aplikace — trvající až 4 týdny, pro niž je obyčejně nutné terapii přerušit. TS 160 účinkuje na klidové jádro, podobně jako další preparát této skupiny **Leukeran**. Tento prostředek je vhodný k aplikaci per os především u chronických lymfadenóz. Podává se obvykle v dávkách po 0,15 mg/kg na den až do 5 mg denně po dobu i 8 měsíců bez toxických účinků na bílý nebo červený krevní obraz. Z vedlejších účinků stojí za zmínku nauzea a nechutenství, které se vyskytují jen zřídka. Útlum hemopoézy se dostavuje až po prolongovaném podávání vysokých dávek. Proto se Leukeran hodí zejména pro případy s nízkým počtem leukocytů v periférii.

Další preparát spadající do této skupiny je **Endoxan**, podávaný per os nebo i. v. v průměrné dávce 100—200 mg denně do celkové dávky 4—8 g. Je indikován u chronických lymfatických leukémií.

Z ethyleniminových preparátů je nejvýznamnější **Triethylenmelamin (TEM)**, vhodný rovněž především pro případy chronické leukémie lymfatické, méně účinný u chronické myelózy. Vzhledem k jeho toxicitě je třeba zvolit dávku zcela individuálně. Podává se na lačno, event. s 10 g NaHCO_3 v dávkách 2,5—5 mg nebo obden, do celkové dávky 10—25 mg během 2—5 dnů nebo 35 mg během 6 týdnů, za stálé kontroly krevního obrazu. Po dvoutýdenní pauze po skončení takové série je možné v případě nutnosti znovu pokračovat buď stejnými dávkami, nebo

je možné vyhledat udržovací dávku — obvykle menší než 2,5 mg na týden. Doporučuje se současně podávání kortikoidů. Jako vedlejší účinky se někdy dostavují nauzea, svědění a alopecie, ale i urémie a toxické poškození krvevotvorby až aplazie dřeně. TEM působí na klidové jádro a má výraznou afinitu k lymfatickému systému, je však mnohem toxičtější než jiné podobné prostředky.

Ze skupiny sulfoxybutanů se ukázal jako nejúčinnější preparát **Myleran**, který má významnou afinitu ke granulopoeze. Působí alkylací nukleoprotidů a tím inhibuje buněčný metabolismus v interfázi. Při léčbě chronických myelóz je nejméně stejně účinným, jako je rtg. ozařování. Podává se obvykle v dávkách 4 mg denně až do poklesu leukocytů na hodnoty kolem 30 000 v 1 cmm krve, kterých je dosaženo průměrně za 3 týdny; je však vhodnější řídit se při dávkování spíše celkovým stavem pacienta a hodnotami hemoglobinu a především počtem trombocytů, než šablonovitě dávkovat podle počtu leukocytů.

Při toxických příznacích je možné terapii přerušit a po jejich odeznění znovu pokračovat stejnými dávkami nebo aplikovat dávky udržovací — průměrně 0,25—2 mg denně — po měsíce. Má příznivý účinek, nastane-li všeobecné zhoršování stavu se známkami aktivního procesu. Zmenšují se subjektivní potíže a objektivně zjišťujeme ústup hemoragických projevů. Při správném dávkování nemá téměř žádných vedlejších účinků mimo amenorrhoea, azoospermii a hyperpigmentaci kůže. Při větších dávkách postihuje erytro- a trombopoezu. Nepříjemnou komplikací po velkých dávkách může být poškození ledvin, vedoucí k urémii. Kontraindikací k podávání preparátu je trombocytémie, absolutně je zakázán při akutní leukémii. Rezistence na tento preparát není častá, je možné kombinovat podávání Myleranu s jinými hořčičnými preparáty (s výjimkou TEM) nebo s aktinoterapií. Při relapsu se osvědčuje kombinace s 6-merkaptopurinem.

Ze skupiny antimetabolitů zasluží zmínky především **6-merkaptopurin (6 MP)**, účinný u akutních leukémií dětí i dospělých osob a při akutních zvratech chronických leukémií myeloidních. Podle literárních údajů je možno jím docílit v $\frac{1}{3}$ případů remise a v $\frac{1}{3}$ zlepšení. Aplikuje se v dávkách 2,5 mg/kg a den per os, celkem 150—200 mg na začátku léčby. Příznivý efekt se dostavuje obvykle po 3—6 týdnech, pak je možné snížit na udržovací dávku 25—75 mg denně. Doporučuje se kombinace s glukokortikoidy. Vedlejšími nežádoucími projevy bývají nauzea, zvracení, někdy poškození sliznic a po vyšších dávkách dřeňový útlum. Rezistence na tento preparát se vyvíjí dříve než po antagonistech kyseliny listové (za 1—6 měsíců), proto je lépe začít léčbu jím a teprve po odeznění účinnosti antagonistů kyseliny listové přejít na 6 MP.

Z antagonistů kyseliny listové jsou pro klinické použití vhodné preparáty aminopterinu a ametopterinu pro případy akutních leukémií, zejména pro atypické leukémie u dětí. **Aminopterin** se podává u dospělých v dávkách 2 mg/den i. m., po 10 dnech se obvykle dávka snižuje na 0,5–1 mg/den a jako udržovací dávka se může toto množství podávat až do vzniku rezistence.

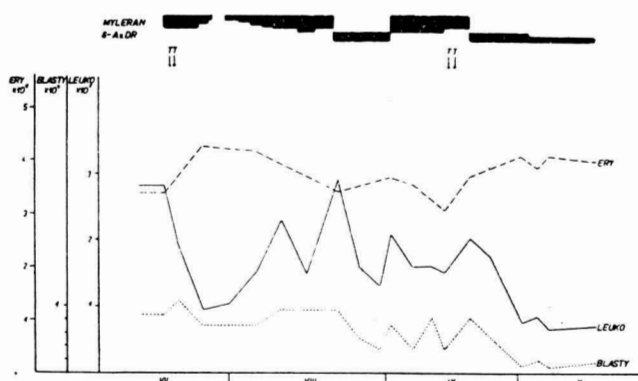
Ametopterin v dávce 2,5 mg/kg denně per os, po 3–8 týdnech se snižuje na 1,25–2,5 mg/den. Oba preparáty jsou značně toxické. Jejich podávání bývá provázeno vedlejšími příznaky, jako je vypadávání vlasů, zvracení, průjemy, krvácení do zažívacího traktu, poškození sliznice ústní a zažívacího traktu, těžká trombocytopenie, poruchy pohlavní funkce a dřeňový útlum. Tento toxický účinek je možno poněkud zmírnit podáváním **Leukovorinu**, ale zároveň se tím snižuje léčebný efekt cytostatik.

Ze skupiny ostatních antimetabolitů se zatím jako nejúčinnější ukazuje **6-Aza-uracil-ribosid** (AUR, Riboazauracil).

Na rozdíl od ostatních cytostatických preparátů nepůsobí na normální hemopoezu a ovlivňuje příznivě červený krevní obraz. Má výraznou afinitu k myeloidním buňkám a hodí se především pro myeloidní leukémie (graf 1).

Podává se v dávkách 30–100 mg/denně i. v. nebo i. m. až do celkového množství 30 g i několikánásobně vyššího. Nemocnými je dobře snášen a podle našich zkušeností nemá nežádoucích vedlejších účinků.

Antibiotika s cytostatickým účinkem jsou vhodná spíše pro terapii jiných maligních onemocnění krevetvorby nebo pro nádorové procesy než pro leukémie.



Graf 1

Příznivý účinek léčby Riboazauracilem v akutním zvratu u chronické myelózy

B. B., nar. 1928, ♂, dg.: chronická myelóza. Onemocnění diagnostikováno v červnu 1960, k ústavnímu léčení přijat v dekompenzovaném stavu. Po krátkodobé remisi, vyvolané podáváním Myleranu, bylo použito v relapsu k léčbě Riboazauracilu i. v. v celkovém množství 130 g a bylo dosaženo klinické i hematologické remise. Začátkem prosince propuštěn pacient do domácího ošetření ve velmi dobrém stavu, doporučeny malé dávky Myleranu. Existus letalis v březnu 1961 v myeloblastickém zvratu (doma).

T = transfúze krve — 500 ml

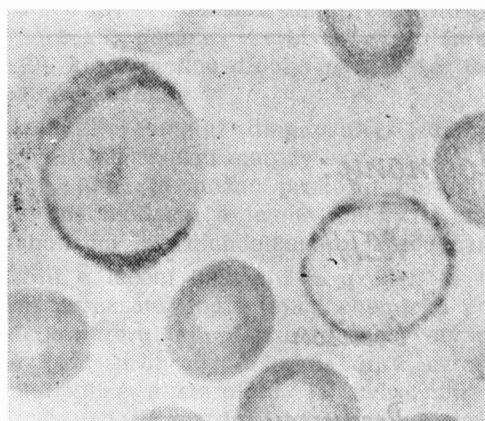


Foto 2

Průkaz RNK v nukleolech jader mladých lymfocytů při chronické lymfadenóze. Barveno podle Smetany, zvětšení 900 × IH

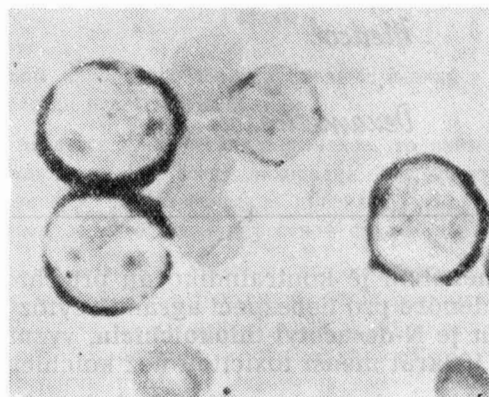


Foto 3

Průkaz RNK v nukleolech myeloblastů. Barveno podle Smetany, zvětšení 900 × IH

Mezi všeobecné buněčné jedy patří **arzén**, který již prakticky není používán, leda jako roborans, a **uretan**, který má velmi silné toxické vedlejší účinky. Významný preparát je **Demekolcin**, účinný u případů chronických myelóz. Působí na mitózy v interfázi, stejně jako **kolchicin**, je však 30–40krát méně toxický. Je-li aplikován 2–7 hodin před ozáření, postihuje pak při kombinované léčbě rtg zářením maximální počet tzv. **zablokovaných mitóz**. Podává se ve stoupajících dávkách od 2 do 10 mg/den per os. Po klinickém zlepšení nebo při poklesu leukocytů na hodnoty kolem 30 tisíc/cmm krve je vhodné snížit dávku na 3–5 mg denně. Při leukopenických zvratech je třeba léčení tímto preparátem přerušit. Rychlého léčebného efektu je možno dosáhnout intravenózní aplikací 5 mg Demekolcinu denně. Preparát je dobře snášen, někdy po perorální aplikaci bývají žaludeční nebo střevní potíže, vzácně záněty ústní sliznice; po intravenózní aplikaci někdy nauzea, vypadávání vlasů, azoospermie.

Tab. 7

*Hormony:**ACTH**Cortison**Prednison**Kortisol**Triamcinolon**Medrol**Dexamethason*

Demekolcin je kontraindikován při chronické lymfadenóze pro nebezpečí agranulocytózy. Jeho derivát je **N-desacetyl-thiokolchicin**, vyznačující se až 100krát menší toxicitou než kolchicin.

ACTH a kortikoidy (tabulka 7) mají příznivý efekt u akutních leukémií, především u dětských lymfadenóz. Extrémně vysokými dávkami (i několik gramů **Prednisonu** denně), je možno vyvolat i u dospělých osob krátkodobé zlepšení klinického stavu, které ovšem nemusí být vždy provázeno hematologickou remisí.

Podle zkušeností řady autorů však ke stejnému efektu stačí i dávky podstatně nižší (150 až 200 mg denně). Známý je příznivý vliv kortikoidů při krvácivých projevech. Podle literárních údajů existuje však i **paradoxní účinek**, tj. stimulace neoplastického procesu. Význam pro léčení hemoblastóz spočívá především v kombinaci s cytostatiky, jejichž toxicitu snižují a zvyšují účinnost cytostatik proti neoplastickým procesům, především těm, které postihují lymfatický systém. Kortikoidy nemají tlumivý vliv na dřeňovou krvetvorbu. Dávkování je individuální; obvyklé dávky, kontraindikace a vedlejší příznaky jsou dostatečně známy. Při podávání **Dexamethasonu** nacházíme ve zvýšené míře vylučování kalcia s dekalcinací kostí a nebezpečím zlomenin. Podle literárních údajů je možno po několikadenní terapii velkými dávkami **Prednisonu** redukovat dávky ihned na 50 mg denně bez nebezpečí selhání funkce nadledvinek, naproti tomu při dlouhodobém podávání středních

dávek je nutné pozvolné snižování na udržovací dávku.

Dalším poměrně velmi účinným léčebným základem je **aktinoterapie**. Je známo, že **lokální** ozařování zvětšených orgánů přivodí u pacientů s chronickou lymfadenózou subjektivní zlepšení zmenšením tlakových obtíží. Sériové ozařování individuálně volenými dávkami může vyvolat i déle trvající remisi. Stejně tak „**sprayování**“ povrchu celého těla dávkami 10–25 r v týdenních i delších intervalech může přivodit v některých případech remisi. Nebezpečím z předávkování záření je dřeňový útlum a zvýšené krvácení. Sériová rtg. terapie přichází v úvahu především při zahájení léčby chronických lymfadenóz a jako stimulans účinnosti cytostatik u případů chronických myelóz, rezistentních na chemoterapii. Je kontraindikována u akutních leukémií.

U chronických leukémií bylo v některých případech dosaženo příznivého efektu **radioaktivním fosforem P³²** po perorální nebo intravenózní aplikaci 1–2 mc jednou nebo dvakrát týdně do celkové dávky 6–8 mc. Rizikem podávání radioaktivního P³² je dřeňová aplazie.

Chronické myelózy s velkým tumorem sleziny a s nízkými počty leukocytů se hodí pro léčbu **radioaktivním zlatem Au¹⁹⁸**, které má afinitu k retikuloendotelu sleziny a jater. Aplikuje se v dávkách 30–40 mc i. v. jednorázově.

V několika posledních letech byly opětovně různými autory na základě výsledků pokusů na zvířatech činy pokusy o vypracování léčebné metody, spočívající v **transplantaci zdravé kostní dřeně** po předchozím pokusu o utlumení leukemického procesu vysokými dávkami celotělového ozáření nebo alkylačními preparáty. Metodika dosud užívaná v jakékoli modifikaci je technicky velmi náročná a spojena s rizikem pro nemocného, které zatím nevyvažuje dočasné úspěchy, dosažené v některých ojedinělých případech. Podle našeho názoru se hodí za současného stavu jen jako ultimum refugium u vybraných případů.

Splenektomie se na základě zkušeností odmítá i u pacientů s obrovským zvětšením sleziny. Jedinečně silná hemolýza je indikací v případě, že selže steroidní terapie.

Z prostředků **substituční léčby** zůstává na prvním místě **transfúze plné krve a krevních derivátů**. Krevní transfúze jsou podstatnou součástí léčby všech akutních leukémií. Zmenšují krvácivé projevy a zlepšují celkový stav nemocných v případech akutních i chronických a mohou u chronických leukémií oddálit nutnost zahájit chemoterapii. I když transfúze krve mohou příznivě ovlivnit krvácivé projevy, nemají obvykle vliv na zlepšení trombocytopenie. Při trombocytopenickém krvácení se nejlépe osvědčilo podávání supernatantu čerstvé krve s vysokým obsahem **trombocytů**, připraveného v silikonovaných soupravách a i. v. aplikace **fibrinogenu**.

Exsangvinační transfúze, od nichž bylo kdysi očekáváno vyvolání dlouhodobých remisí, jsou dnes zavrženy pro nedostatečný léčebný efekt a značné riziko.

Považujeme za nutné zdůraznit, že podávání **jaterních preparátů, vitamínu B₁₂ a kyseliny listové** je nejen bezcenné, nejde-li současně o deficitní stav, ale i **škodlivé**, neboť podávání těchto preparátů může narušit příznivý účinek antimebolitů a urychlit leukemický proces. To platí i pro začáteční stadia leukózy.

Antibiotika, podávána profylakticky, nesou s sebou jednak nebezpečí vzniku rezistence mikrobiální flóry, jednak nebezpečí moniliázy. Proto se doporučuje dávat antibiotika i při současné granulocytopenii jen při klinických známkách infekce a volit nejúčinnější antibiotika podle vyšetření citlivosti.

Z přehledu na tabulce 8 vyplývá nárys účelné terapie leukózy podle dosavadních zkušeností.

Písemnictví u autora

Souhrn

Autoři podávají přehled současných znalostí diagnostiky a léčení leukémií.

	chronická		Akutní
	lymf.	myel.	
TS 160	████████		
TEM	████████	████████	
Leukeran	████████		
Endoxan	████████		
Rtg záření	████████	████████	
Mylecan	████████	████████	
Demecolcin	████████	████████	
6-MP	████████	████████	
Aminopterin	████████	████████	
6-AzUDR	████████	████████	
Kortikoidy	████████	████████	
P ³²	████████	████████	
Au ¹⁹⁸	████████	████████	

████████ *prastě. volby*
 ████████ *velmi účinný*
 ████████ *slabě účinný*

Tabulka 8

Účinnost různých léčebných prostředků a zákroků při různých typech leukémií

Z klinických příznaků zasluhují pozornosti především horečka, poruchy krvetvorby a neurologické příznaky, které mohou dlouho předcházet manifestní stadium leukémie.

Oporou diferenciální diagnostiky jsou moderní vyšetřovací laboratorní metody biochemické a hematologické, jimiž je možno prokázat poruchy bílkovinného metabolismu a jemné změny v morfologii a metabolismu krevních elementů u leukózy.

Ve stati o léčení leukémií je uveden přehled léčebných preparátů podle jejich chemické povahy a podle charakteru jejich účinku na krvetvorbu. Podrobně jsou probrány účinné látky cytostatické, antimetabolické a steroidní. Je zdůrazněn význam volby vhodného preparátu i jeho individuálního dávkování pro dosažení zlepšení klinického stavu pacienta a důležitost stanovení vhodné doby k zahájení léčby.

V závěru věnují autoři pozornost aktinoterapii a transplantaci kostní dřeně po předchozím masivním ozáření rentgenem.

Резюме

Авторы приводят обзор современных знаний в области диагностики и лечения лейкоемии.

Что касается клинических признаков, то внимания заслуживают прежде всего лихорадка, расстройство кроветворения и неврологические признаки, которые могут появиться задолго до манифестной стадии лейкоемии.

Дифференциальная диагностика опирается на современные лабораторные биохимические и гематологические методы исследования, позволяющие выявить расстройства белкового метаболизма, а также на легкие изменения в морфологии и обмене элементов крови, наблюдаемые при лейкозах.

В разделе, посвященном вопросам лечения лейкоемии, приведен перечень лекарственных препаратов, сгруппированных на основе их химической структуры и характера оказываемого ими действия на кроветворение. Детально рассмотрены эффективные цитостатические, антиметаболические и стероидные вещества. Подчеркнуто значение выбора подходящего препарата и его индивидуальной дозировки для достижения улучшения клинического состояния больного и важность выбора подходящего момента для начала лечения.

В заключение авторы касаются вопроса актинотерапии и пересадки костного мозга после предшествующего мощного облучения рентгеном.

Summary

Recent advances in diagnosis and treatment of leukaemias are reviewed.

Among the clinical manifestations are important fever, disturbances in haemopoiesis and neurological symptoms which may precede the manifestation of leukaemia.

The differential diagnosis is based foremost upon recent biochemical and haematological laboratory methods permitting demonstration of disturbances

in protein metabolism and fine changes in the morphology and in the metabolism of blood elements in leukaemias.

The drugs used in the treatment of leukaemias are surveyed according to their chemical properties and to their effect upon haemopoiesis. The efficacious cytostatic, antimetabolic and steroid substan-

ces are discussed in detail. The importance of choosing a suitable drug in an appropriate dosage is stressed and also the importance of starting the treatment at the right time.

Finally actinotherapy and transplantation of bone marrow in combination with a massive whole body irradiation are discussed.