

Akutní leukemie – co by měl praktický lékař vědět

MUDr. Zuzana Šustková¹, prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.^{1,2}

¹Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Akutní leukemie představují maligní klonální onemocnění krvetvorby vyznačující se nekontrolovanou proliferací a akumulací leukemických blastů v kostní dřeni a útlakem fyziologické krvetvorby s následným rozvojem pancytopenie, ze které vyplývají i klinické příznaky. Dle příslušnosti leukemických blastů k myeloidní či lymfoidní linii rozlišujeme dva základní typy akutních leukemií – akutní myeloidní leukemii a akutní lymfoblastickou leukemii. První projevy onemocnění nastupují náhle a bývají nespecifické. Právě ale brzká diagnostika onemocnění, která probíhá často v primární péči a následná léčba ve specializovaném centru je nezbytná pro zvyšování přežití těchto nemocných. Terapie akutních leukemií může být kurativní, paliativní či symptomatická. Prognóza jednotlivých nemocných se odlišuje v závislosti na věku, cytogenetických a molekulárně genetických znaků onemocnění.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, akutní lymfoblastická leukemie, diagnostika, terapie.

Acute leukemia – what should general practitioners know about

Acute leukemia represents a clonal malignant disease of the hematopoiesis, which is characterized by uncontrolled proliferation and by accumulation of leukemic blasts in the bone marrow and also by inhibition of the hematopoiesis with ensuing development of pancytopenia, which is the cause of the clinical manifestations. Based on the classification of the leukemic blasts into either myeloid or lymphoblastic lineage, we can determine two basic types of acute leukemia – acute myeloid leukemia or acute lymphoblastic leukemia. The first symptoms appear suddenly and are unspecific. It is the early diagnosis in the primary care and the following treatment at the specialized center what improves the survival rate. The therapeutic approach to acute leukemia can be curative, palliative or symptomatic. The prognosis differs depending on the age and cytogenetic and molecular genetic features of the disease.

Key words: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, diagnosis, treatment.

Úvod

Akutní leukemie představují heterogenní skupinu maligních klonálních onemocnění krvetvorby, u kterých dochází k nekontrolované proliferaci a akumulaci leukemických blastů v kostní dřeni. Tyto patologické, nezralé krevní elementy ztrácejí svou schopnost diferenciaci a vykazují řadu funkčních poruch. Dle jejich příslušnosti k lymfoidní či myeloidní linii rozlišujeme akutní lymfoblastickou (ALL) či akutní myeloidní (AML) leukemii. V případech, kdy leukemický klon vykazuje znaky obou vývojových linií, hovoříme o leukemii se smíšeným fenotypem. Vzácně se může současně objevit přítomnost dvou klonů leukemických

buněk s rozdílným fenotypem a v těchto případech hovoříme o leukemii biklonální (1).

Incidence, etiologie

Akutní lymfoblastická leukemie je nejčastějším nádorovým onemocněním dětského věku, maximálního výskytu dosahuje mezi 2. a 5. rokem života. V případech pediatrických pacientů se jedná o onemocnění velmi dobře reagující na léčbu, kdy se dlouhodobé přežití těchto pacientů pohybuje okolo 90 % a více. V dospělé populaci se vyskytuje s incidencí 1,2 případů na 100 tisíc obyvatel a prognóza již není natolik optimistická. AML představuje onemocnění především starších dospělých.

Věkový medián výskytu je 67 let. Zatímco v dětské populaci se vyskytuje v rozmezí 2–3 případů na 100 tisíc obyvatel, po 70. roce života dosahuje více než 15 případů na 100 tisíc obyvatel.

Etiologie akutních leukemií není dosud zcela objasněna, ale bylo popsáno několik rizikových faktorů jejich rozvoje, mezi které patří především přítomnost předchozího hematologického onemocnění, expozice záření či chemoterapie pro jinou malignitu a některé dědičné choroby spojené s vyšší fragilitou chromatinu (Fankoniho anémie, Kostmannův syndrom) či geneticky podmíněná onemocnění jako je Downův syndrom.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zuzana Šustková, zuzana.sustkova@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr.: Med. praxi 2016; 13(4): 192–195

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2016

Tab. 1. WHO klasifikace akutních leukemií

AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE	
AML s rekurentními genetickými abnormalitami	AML s t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 AML s inv(16)(p13.1;q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL s PML-RARA AML s t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A AML s t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 AML s inv(3)(q21.3;q26.2) nebo t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM AML (mekaryoblastová) s t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 AML s mutovaným NPM1 AML s bialelickou mutací CEBPA
AML s myelodysplastickými změnami	
AML vzniklá v souvislosti s léčbou	
AML blíže nespecifikované	AML minimálně diferencovaná AML bez vyzrávání AML s vyzráváním akutní myelomonocytární leukemie akutní monoblastická/monocytární leukemie akutní erytroblastická leukemie akutní megakaryoblastická leukemie akutní bazofilní leukemie akutní panmyelóza s myelofibrózou
Myelosarkom	
Myeloidní proliferace související s Downovým syndromem	tranzientní abnormální myelopoéza myeloidní leukemie asociovaná s Downovým syndromem
AKUTNÍ LYMFBLASTICKÁ LEUKEMIE	
B-ALL blíže nespecifikovaná	
B-ALL s rekurentními genetickými abnormalitami	B-ALL s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 B-ALL s t(v;11q23.3); KMT2A přestavba B-ALL s t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 B-ALL s hyperdiploidií B-ALL s hypodiploidií B-ALL s t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH B-ALL s t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
T-ALL	
AKUTNÍ LEUKEMIE NEJASNÉ LINIE	
akutní nediferencovaná leukemie	
akutní leukemie se smíšeným fenotypem s t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	
akutní leukemie se smíšeným fenotypem s t(v;11q23.3); MLL přestavba	
akutní leukemie se smíšeným fenotypem B/myeloidní blíže nespecifikovaná	
akutní leukemie se smíšeným fenotypem T/myeloidní blíže nespecifikovaná	

Klinické projevy

Klinické příznaky jsou nespecifické a mohou být různé tíže. Zpravidla je jejich vznik náhlý a jsou důsledkem útlaku fyziologické krvetvorby s následným rozvojem pancytopenie, hyperleukocytózy a případně i leukemické infiltrace extramedulárních orgánů a tkání.

V důsledku granulocytopenie dochází k poruše nespecifické imunity, což se projevuje opakujícími se či abnormálně probíhajícími infekcemi, které nereagují na antibiotickou terapii, případně recidivují v krátkých časových intervalech. Typické jsou infekce lokalizované v ORL oblasti a horních i dolních dýchacích cestách. Anemický syndrom bývá vyjádřen především dušností, slabostí a fyzickou nevykonností, u starších pacientů zhoršením či novou klinickou manifestací ischemických potíží, snížením kognitivních funkcí a vertigem. Klinické

projevy trombocytopenie zahrnují nejčastěji nevýrazné kožní a slizniční krvácení v podobě petechií, hematomů a epistaxe. Závažné krvácivé projevy se mohou objevit jako první příznak akutní promyelocytární leukemie, jednoho ze subtypů AML, pro který je typická koagulopatie vedoucí v kombinaci s těžkou trombocytopenií až k život ohrožujícímu krvácení zahrnující krvácení do CNS, trávicího traktu a plic.

Hyperleukocytóza představuje samostatný rizikový faktor časně mortality a může vést k syndromu leukostázy, který se zpravidla rozvíjí u AML pacientů. Důvodem je především větší velikost a rigidita myeloidních blastů v porovnání s blasty lymfoidními a také jejich vyšší schopnost adheze k endotelu vedoucí k tvorbě mikrovaskulárních lymfoagregátů a k tkáňové ischemii. Obvykle se syndrom leukostázy rozvíjí při počtu leukocytů $100 \times 10^9/l$ a vyšším, ale klinická manifestace

může být v různé míře vyjádřena i při nižším počtu leukocytů. Projevy zahrnují dušnost až s obrazem respiračního selhání a poruchy centrálního nervového systému.

Mezi další možné klinické projevy akutních leukemií patří i bolesti břicha a dyspeptické potíže při hepato a splenomegalii, lymfadenopatie a neurologické poruchy zahrnující parézy periferních i hlavových nervů, vertigo, cefaleu, nauzeu a zvracení z infiltrace CNS. Tyto příznaky jsou častější pro pacienty s ALL. Pro AML je naopak poměrně typická infiltrace kůže a hyperplazie gingiv, zejména pro AML s monocytární složkou.

Diagnostika

Základním vyšetřením vedoucím k podezření na akutní hemoblastózu je vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Typickým nálezem v takovémto případě bývá anémie a trombocytopenie různého stupně, počet leukocytů může být normální, zvýšený ale i snížený. V diferenciálním rozpočtu leukocytů chybí středně zralé elementy granulopózy (promyelocyty, myelocyty a metamyelocyty), což je označováno jako tzv. hiatus leucaemicus. Patologický nález v krevním obraze zpravidla vede k dalšímu podrobnému hematologickému došetření, které zahrnuje vyšetření aspirátu kostní dřeně, nejčastěji odebraného sternální punkcí. Aspirát kostní dřeně se vstupně vyšetřuje mikroskopicky, imunofenotypizačně, cytogeneticky a molekulárně geneticky.

Kostní dřeň je v mikroskopickém obraze zpravidla hypercelulární a více než 20% jaderných buněk tvoří uniformní populace leukemických blastů. Existují ovšem i výjimky, v případě monocytárních AML je jako ekvivalent blastu počítán i promonocyt. Při průkazu charakteristických cytogenetických abnormalit jako jsou t(15; 17), t(8; 21), inv(16) nebo t(16; 16) může být diagnóza AML stanovena i při nižším počtu blastů. Příslušnost blastů k myeloidní či lymfoidní linii lze určit na základě cytochemického vyšetření, pro AML je typická pozitivita myeloperoxidázy u $\geq 3\%$ blastů, u ALL je myeloperoxidáza negativní. Specifičtější určení vývojové linie je prováděno imunofenotypizačním vyšetřením pomocí průtokové cytometrie. Určení konkrétního fenotypu blastických elementů má kromě diagnostiky i prognostický význam a je rovněž rutinně využíváno pro sledování minimální reziduální choroby.

Pro akutní promyelocytární leukemii je v myelogramu patrná převaha atypických

Tab. 2. Prognostické skupiny

AML			ALL			
Riziko	5leté přežití %	Cytogenetika/molekulární genetika	Riziko	5leté přežití %	B-ALL	T-ALL
nízké	55–65	inv(16) nebo t(16;16) bez c-KIT mut. t(8; 21) bez c-KIT mutace t(15; 17) NK + mutace NPM1 bez FLT3-ITD mutace CEBPA	standardní	56	remise po I. indukci Leu při diagnóze < 30 × 10 ⁹ /l common-B fenotyp (CD10+) nepřítomnost t(4; 11)/MLL-AF4 nepřítomnost t(9; 22)/BCR-ABL	remise po I. indukci thymická T-ALL
střední	25–40	NK +8 t(9; 11) inv(16); t(16; 16) s mutací c-KIT jiné cytogenetické změny	vysoké	36	remise až po II. Indukci Leu při diagnóze > 30 × 10 ⁹ /l pro-B fenotyp, ev. t(4; 11)/MLL-AF4 nepřítomnost t(9; 22)/BCR-ABL	remise až po II. indukci časná T-ALL zralá T-ALL
vysoké	5–14	t(6; 9)(p23; q34) t(9; 22) translokace 11q23 krom t(9; 11) -5 nebo del (5q); -7 del (7q) komplexní karyotyp (≥ 3 klonální abnormality) NK + mutace FLT3-ITD	velmi vysoké	18	t(9; 22)/BCR-ABL	

Tab. 3. Léky užívané v terapii akutních leukemií a jejich nežádoucí účinky

Skupina	Název	Nežádoucí účinky
alkylační látky	cyklofosfamid	hemoragická cystitida SIADH
antracykliny	daunorubicin	kardiotoxicita
	idarubicin	
	doxorubicin	
antimetaboly	cytarabin	cytarabinový syndrom (horečka, myalgie, bolesti kostí, exantém)
	metotrexát	mukositida GIT, hepatotoxicita, renální selhání
nukleotidová analoga	fludarabin	hepatotoxicita
	6-merkaptopurin	
	thioguanin	
enzym	asparagináza	hepatotoxicita, pankreatopatie, koagulopatie, neurotoxicita
alkaloidy	vinkristin	neurotoxicita
	etoposid	gastrointestinální

promyelocytů. Ve většině případů jsou v nátěru patrné tzv. faggot cells, buňky obsahující alespoň tři Auerovy tyče. Na akutní promyelocytární leukemii je ale třeba myslet vždy při nálezu pancytopenie v krevním obraze pacienta s klinickými známkami krvácení či laboratorními známkami koagulopatie (hypofibrinogenemie, zvýšené D-dimery). V případě podezření na akutní promyelocytární leukemii je nezbytný okamžitý transport pacienta do hematologického centra, diagnostika tohoto typu akutní leukemie nesnese odkladu z důvodu možných fatálních trombotických či krvácivých komplikací.

Na základě relevantních klinických, morfologických, imunofenotypických, cytogenetických a molekulárně genetických znaků je založena i WHO (World Health Organization) klasifikace akutních leukemií (2) (tabulka 1).

Prognostické faktory

Stanovení prognózy onemocnění má velký význam při plánování terapeutického postupu.

K hlavním nezávislým negativním prognostickým faktorům patří vyšší věk pacientů v období stanovení diagnózy. I přes to, že samotný věk nepředstavuje vylučující kritérium zahájení intenzivní léčby, přežívání starších nemocných je v porovnání s mladšími pacienty výrazně sníženo. Důvodem je odlišná biologie nemoci ve stáří a především nižší performance status, geriatrické syndromy a množství komorbidit, které zhoršují toleranci vůči toxické chemoterapii. V závislosti na těchto faktorech klesá celkové přežití pacientů z 50–60% ve věkové skupině do 60 let na 15% u pacientů starších 60 let (3).

Naprosto nezbytné pro určení prognózy onemocnění je cytogenetické a molekulárně biologické vyšetření, které se provádí z diagnostického vzorku aspirátu kostní dřeně. Na základě početních a strukturálních odchylek chromozomů a přítomnosti fúzních genů, jsou pacienti s akutními leukemiemi stratifikováni zpravidla do tří rizikových skupin. Zatímco pro AML pacienti jsou výsledky cytogenetického a molek-

lárně genetického vyšetření dostatečně silným prediktorem terapeutické odpovědi, u pacientů s ALL zahrnuje riziková stratifikace pacientů i imunofenotyp a iniciační terapeutickou odpověď (4, 5) (tabulka 2).

Terapie

Terapie akutních leukemií může být kurativní, paliativní či symptomatická.

Kurativní léčba se skládá z tzv. indukční chemoterapie, jejímž cílem je navodit kompletní remisi onemocnění a z následných konsolidačních chemoterapií, které mají za úkol tuto remisi udržet. V závislosti na prognostické rizikové skupině jsou tyto chemoterapeutické cykly doplněny o autologní či alogenní transplantaci krvetvorby. Zatímco standardní indukční terapie AML se opírá o kombinaci antracyklinu (daunorubicin či idarubicin) a antimetabolitu cytarabinu, chemoterapeutické protokoly určené pro ALL pacienti jsou složitější a obsahují kombinaci více cytostatik, obvykle alkylační látky, antracykliny, nukleotidová analoga, antimetaboly, kortikoidy a enzym asparaginázu. Počet a složení konsolidačních chemoterapií se rovněž odvíjí od rizika onemocnění. Alogenní transplantace krvetvorných buněk je podávána v první linii u pacientů se středním a vysokým rizikem u AML, a vysokým a velmi vysokým rizikem v případě ALL pacientů. Autologní transplantace je ve většině případů užívána již pouze u ALL pacientů jako alternativa konsolidační léčby či alogenní transplantace v případě, že není k dispozici HLA shodný dárce.

Intenzivní terapie má pro řadu pacientů poměrně vysokou toxicitu, která vyplývá jednak ze samotných vedlejších účinků jednotlivých

Tab. 4. Symptomatická terapie

Symptom	Příčina	Účinná látka	Dávkování
bolest	vystupňovaná patologická krvetvorba mukositida	morfin	2,5–10 mg s.c., i.v. á 4–6 hod.
		dihydrocodein	60–120 mg á 12 hod.
		fentanyl citrát k transukózní aplikaci	nazální sprej 400 ug tablety k bukální a sublinguální aplikaci 800 ug
		oxycodon	10 mg á 12 hod.
		hydromorfon	4–6 mg á 12 hod.
dušnost	infekce infiltrace plic úzkost	morfin	2,5–10 mg s.c., i.v. á 4–8 hod. 10–20 mg p.o., p.r. á 4–6 hod.
		benzodiazepiny	viz úzkost
nauzea a zvracení	terapie opiáty chemoterapie	ondansetron	8 mg p.o. á 12 hod.
		dexametason	4 mg p.o. á 12–6 hod.
		metoklopramid	10 mg p.o. á 8 hod.
		alprazolam	0,25–1 mg p.o. á 8–6 hod.
zácpa	terapie opiáty	lactulosa	15–45 ml p.o. á 24 hod.
		metoklopramid	10 mg p.o. á 8 hod.
úzkost	strach ze smrti dušnost	midazolam	2,5 mg s.c., i.v., á 2 hod.
		diazepam	5–10 mg i.m., i.v., p.r. á 12 hod.
		alprazolam	0,25–1 mg á 12–8 hod.

chemoterapeutik (tabulka 3) a jednak je důsledkem rozpadu leukemických buněk. Celá kurativní terapie akutních leukemií vyžaduje důslednou preventivní a podpůrnou léčbu, která by měla být soustředěna na specializovaná pracoviště.

Mezi nejzávažnější komplikace v úvodu léčby patří syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome), který se může rozvinout i spontánně ještě před podáním chemoterapie důsledkem vysokého obratu maligních buněk, nebo krátce po zahájení terapie. Jeho projevy mají různou tíži od laboratorních odchylek (hyperurikémie, hyperkalemie, hyperfosfatémie, acidóza, koagulopatie) až přes známky renálního selhání, arytmiie a náhlou smrt. Jako prevence jeho rozvoje se u hyperleukocytárních akutních leukemií před zahájením indukční léčby přistupuje k cytoredukci kortikoidy (ALL) a nebo hydroxyureou či k leukaferéze (AML). Další prevence a terapie spočívá v intravenózní hydrataci, forsírované diuréze, snížení sérové hladiny kyseliny močové alopurinolem či rasburikázou a užitím kontinuálních eliminačních technik (7).

V důsledku myelosupresivního účinku většiny chemoterapeutik dochází po chemoterapii k několikátýdennímu období těžké neutropenie. V tomto období je jako prevence oportunních

infekcí používán aseptický přístup a jsou podávána profylakticky antimykotika (posakonazol, micafungin, fluconazol), profylaxe pneumocystové pneumonie cotrimoxazolem či dapsonem, která se pacientům ponechává dlouhodobě a v období chřipkových epidemií antivirotika (oseltamvir). I přes antimikrobiální profylaxi jsou nejčastější komplikací po chemoterapii infekční komplikace. Terapie febrilní neutropenie zahrnuje kombinovanou intravenózní léčbu širokospektrými antibiotiky pokrývajícími G + i G – bakteriální spektrum. Zpravidla se podávají cefalosporiny čtvrté generace či beta-laktamy v kombinaci s aminoglykosidy či glykopeptidy. Vzhledem k těžké imunosupresi mohou febrilní neutropenie probíhat pod obrazem těžké sepse až septického šoku s multiorgánovým selháním.

Starší pacienti a pacienti s vážnými komorbiditami jsou léčeni **paliativně**. Cílem tohoto terapeutického přístupu je především udržet co nejdéle ambulantní charakter péče a dobrou kvalitu života pacientů. Paliativní léčba obvykle probíhá v měsíčních cyklech cestou níže dávkovaných chemoterapeutik. U AML pacientů je v současnosti podáván cytarabin v nízkých dávkách či hypometylační látka 5-azacytidin. Pacienti s Ph pozitivní ALL jsou léčeni paliativně tyrozinkinázovým inhibitem imatinibem.

Symptomatická terapie zahrnuje cytoredukční léčbu hydroxyureou v případě AML a kortikoidy v případě ALL.

Komplexní paliativně-symptomatická terapie hematologicky nemocných obnáší především mírnění symptomů provázejících pokročilý nádorový onemocnění. Vždy je nezbytné hodnotit individuální stav nemocného. Transfuzní léčba není indikována u umírajících pacientů a ani v případě, kdy předchází transfuze nevedly ke klinickému zlepšení potíží.

Nejčastějšími problémy nemocných s akutní leukemií v pokročilém stavu bývá dušnost, ať už v důsledku anémie, infiltrace plic základní chorobou, infekce či úzkosti a bolesti kostí a kloubů vyvolané vystupňovanou patologickou krvetvorbou. V terapii těchto potíží u terminálně nemocných pacientů s akutní leukemií se nejlépe osvědčují opioidní analgetika, která jsou indikována vždy, když se bolest či dušnost nedaří v krátké době tišit slabšími analgetiky, bronchodilatační terapií a anxiolytiky. Z perorálních opioidů je nejčastěji užíván morfin, hydromorfon, dihydrokodein či oxycodon. Pro účinné tišení bolesti a dušnosti je vhodný předpis rychle působících lékových forem – nazální spreje, tablety k sublinguální či bukální aplikaci, subkutánní injekce, případně magistraliter kapky a sirup. Mezi další možné potíže patří deprese, úzkost, nauzea a zvracení, zácpa. Terapie těchto potíží je vždy symptomatická (8) (tabulka 4). Vhodným řešením je pro paliativní pacienty v pokročilém stadiu onemocnění hospicová péče. V ČR je v současné době 16 lůžkových hospiců a 15 mobilních hospiců. Podrobné informace o hospicích v České republice včetně kontaktů na jednotlivá zařízení jsou dostupná na www.hospice.cz.

Tato publikace vznikla na Masarykově univerzitě v rámci projektu "Nové přístupy ve výzkumu, diagnostice a terapii hematologických malignit III", číslo MUNI/A/1028/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

Podpořeno rovněž z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–25809A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Béné MC. Biphenotypic, bilineal, ambiguous or mixed lineage: strange leukemias! *Haematologica* 2009; 94(7): 891–893.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classifica-

cation of myeloid neoplasms and leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405. 3. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J clin oncol*

2009; 27(1): 61–69.

4. National Comprehensive Cancer Network. Acute Myeloid Leukemia, NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2014.

5. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold D, et al. Treatment of adult

› MEZIOBOROVÉ PŘEHLEDY

AKUTNÍ LEUKEMIE – CO BY MĚL PRAKTICKÝ LÉKAŘ VĚDĚT

ALL According to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Hemat/Oncol Clin North Am; 14(6): 1307–1325.

6. Zuzckerman T, Ganzel C, Tallman MS, et al. How I treat hematological emergencies in adults with acute leukemia. Blood 2012; 120(12): 1993–2002.

7. World health Organization. Palliative Care (Cancer control-knowledge into action – WHO guide for effective programs). Geneva: WHO 2007: 51s.