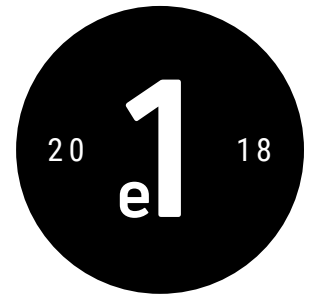


Onkológia



Suplement

Stratégia liečby malígnych lymfómov

Princípy klasifikácie, diagnostiky
a liečby malígnych lymfómov

Suplement

Stratégia liečby malígnych lymfómov

Princípy klasifikácie, diagnostiky
a liečby malígnych lymfómov

Tretie, doplnené a prepracované vydanie, marec 2018
Lymfómová skupina Slovenska

Stratégie liečby malígnych lymfómov uvedené v tejto práci sú príkladom, ako možno postupovať u chorých. Autori však nenesú zodpovednosť za voľby konkrétneho postupu pri konkrétnom pacientovi. Za ten je v plnom rozsahu zodpovedný ošetrojúci lekár. Platí to v plnom rozsahu aj pre dávkovanie jednotlivých liekov.

Onkológia – Supplement 1/2018
Samostatne nepredajná príloha.
Citačná skratka: Onkol. Supl.
Vychádza ako príloha časopisu Onkológia
Časopis je indexovaný v Bibliographia Medica Slovaca (BMS).
Citácie sú spracované v CiBaMed.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Spracovala spoločnosť SOLEN, s. r. o.,
vydavateľ časopisu Onkológia
Adresa redakcie: SOLEN, s. r. o., Ambrova 5, 831 01 Bratislava,
www.solen.sk, e-mail: solen@solen.sk
Redaktorka: Mgr. Miroslava Dostálová, dostalova@solen.sk
Grafická úprava a sadzba: Ján Kopčok, kopcok@solen.sk
Obchodné oddelenie: Monika Horáková, horakova@solen.sk

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov či inzerátov.
Reprodukcia obsahu je povolená len s priamym súhlasom redakcie.
ISSN 1337-4435

Vážení kolegovia,

do vašich rúk a počítačov sme pripravili inovovanú verziu Odporúčaní pre diagnostiku a liečbu malígnych lymfómov, ktorú pripravila Lymfómová skupina Slovenska. Na odporúčaníach spolupracovali kľúčoví odborníci z radov diagnostikov a terapeutov, ktorí sa problematike intenzívne a prakticky venujú. Jednotlivé kapitoly boli viacvrstvovo revidované a jednotliví autori sa snažili do odporúčaní zahrnúť najnovšie poznatky v danej téme. Oblasť diagnostiky a liečby malígnych lymfómov je však sprevádzaná búrlivým vývojom, preto sme sa rozhodli okrem vydania Odporúčaní v klasickej papierovej forme ponechať „živý“ dokument na webových stránkach Lymfómovej skupiny Slovenska (www.lysk.sk/ odporúčania) a na webe vydavateľstva Solen. To nám umožní inováciu jednotlivých kapitol Odporúčaní oveľa pružnejšie a efektívnejšie. Kompletné Odporúčania vydáme v spolupráci s vydavateľstvom Solen v priebehu tohto roka.

Aktuálne prezentované kapitoly sú zatiaľ bez vstupu patológov, ktorí pripravujú ku každej kapitole úvod odrážajúci novú WHO klasifikáciu. Napriek tomu si myslíme, že vám inovované Odporúčania prinesú potrebné informácie a poznatky do každodennej praxe v súlade s naším spoločným záujmom – kvalitnou a modernou liečbou malígnych lymfómov na Slovensku.

Chceme sa poďakovať všetkým našim kolegom, učiteľom a mentorom, ako aj našim pacientom a ich rodinám, pretože vďaka nim vidíme zmysel našej každodennej práce.

Za autorov

*Lukáš Plank, Andrej Vranovský, Alexander Wild, Martin Petrilák,
Veronika Ballová a Ľuboš Drgoňa*

Obsah

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Úvod | 3 |
| Zoznam autorov | 6 |
| Zoznam skratiek | 7 |
| Všeobecná časť | 8 |
| I. NHL B-pôvodu | 10 |
| Chronická lymfocytová leukémia/lymfóm malých lymfocytov..... | 10 |
| Prolymfocytová leukémia B-pôvodu..... | 17 |
| Splenický lymfóm marginálnej zóny..... | 18 |
| Vlasatobunková leukémia..... | 20 |
| Lymfoplazmocytový lymfóm..... | 22 |
| Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu..... | 23 |
| MALT lymfóm žalúdka..... | 25 |
| Nodálny lymfóm marginálnej zóny..... | 26 |
| Folikulový lymfóm..... | 27 |
| Lymfóm plášťových buniek..... | 28 |
| Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu..... | 29 |
| Primárne lymfómy CNS..... | 34 |
| Burkittov lymfóm..... | 36 |
| II. B-bunkové proliferácie s neurčitým potenciálom malignity | 38 |
| Lymfomatoidná granulomatóza | |
| Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie | |
| III. NHL T-pôvodu | 39 |
| Lymfoblastový lymfóm T-pôvodu..... | 39 |
| NK-bunkový lymfoblastový lymfóm/leukémia..... | 40 |
| T-bunková prolymfocytová leukémia..... | 41 |
| Agresívna leukémia z NK buniek..... | 42 |
| T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov..... | 43 |
| T-bunková leukémia/lymfóm dospelých..... | 44 |
| Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu..... | 45 |
| T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou..... | 47 |
| Hepatosplenický T-bunkový lymfóm..... | 49 |
| Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde..... | 50 |
| Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm..... | 51 |
| Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm..... | 54 |
| Periférny T-bunkový malígný lymfóm, bližšie nešpecifikovaný..... | 55 |
| Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm..... | 56 |
| Anaplastický veľkobunkový lymfóm..... | 57 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| IV. T-bunkové lymfoproliferácie s neistým malígnym potenciálom | 58 |
| Lymfomatoidná papulomatóza | 58 |
| V. Hodgkinov lymfóm | 59 |
| VI. Špecifická liečba malígnych lymfómov pre detský vek | 65 |
| VII. Liečba lymfómov počas gravidity | 73 |
| VIII. Malígne lymfómy u pacientov s HIV | 76 |
| IX. PET, PET/CT v diagnostike a stratégii liečby malígnych lymfómov | 79 |
| X. Rádioterapia v liečbe malígnych lymfómov | 83 |
| XI. Neskoré následky po liečbe malígnych lymfómov | 85 |
| XII. Hepatitída B a pacienti s malígnym lymfómom | 87 |
| XIII. Prílohy | 88 |
| 1) zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu pacientov s malígnym lymfómom na bioptické vyšetrenie | 88 |
| 2) genetická diagnostika malígnych lymfómov | 89 |
| 3) prietoková cytometria | 95 |
| 4) vybrané štádiovacie systémy | 99 |
| 5) vybrané prognostické indexy | 101 |
| 6) hodnotenie výkonnostného stavu | 102 |
| 7) vybrané liečebné schémy | 103 |
| 8) hodnotenie liečebnej odpovede | 106 |
| 9) indikácie pacientov s malígnym lymfómom na transplantácie | 107 |

Zoznam autorov

Editori:

Prof. MUDr. L. Plank, CSc., ÚPA JLF UK a UNM a MBC s. r. o., Martin
MUDr. A. Vranovský, PhD., KOH OOH I LF UK a NOÚ Bratislava
MUDr. V. Ballová, Kantospittal Baden, Švajčiarsko
MUDr. A. Wild, PhD., OHaT UN Banská Bystrica
MUDr. M. Petrilák, VOÚ Košice
Doc. MUDr. Ľ. Drgoňa, CSc., KOH LF UK a NOÚ Bratislava

Spoluautori:

MUDr. T. Balhárek, PhD., ÚPA JLF UK a UNM, Martin
MUDr. P. Szépe, CSc., ÚPA JLF UK a UNM, Martin
MUDr. E. Bubanská, CSc., KPOH, DFNSP Banská Bystrica
MUDr. J. Jurkovičová, KHaT, LF UPJŠ a UN, Košice
MUDr. E. Králiková, OHaT UN Banská Bystrica
MUDr. E. Mikušková, PhD., KOH OOH II LF UK a NOÚ Bratislava
MUDr. M. Ladická, KOH OOH I LF UK a NOÚ Bratislava
Prof. MUDr. B. Mladosičová, PhD., ÚPF LF UK Bratislava
Doc. MUDr. P. Dubinský, PhD., VOÚ Košice
MUDr. J. Hudeček, CSc., KHaT LF UK a UNM, Martin
MUDr. M. Leitnerová, PhD., OLG NOÚ Bratislava
MUDr. A. Kafková, PhD., HEMKO, s. r. o., Košice
MUDr. P. Povinec, PhD., BIONT, Bratislava
MUDr. R. Greksák, PhD., KOH OOH I, LF UK a NOÚ, Bratislava
Prof. MUDr. M. Hrubíško, CSc., KHaT LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Zoznam skratiek

V celom materiáli sa používa veľký počet skratiek, viaceré z nich, najmä skratky jednotlivých názvov jednotlivých typov malígnych lymfómov, sú priebežne uvádzané v texte. Na uľahčenie orientácie čitateľa tu uvádzame v abecednom poradí vybrané základné skratky použité v celom texte alebo v jeho viacerých častiach:

| | | | |
|-------|------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------|
| AIHA | autoimúna hemolytická anémia | KD | kostná dreň |
| ANC | absolútny počet neutrofilov | KR | kompletná remisia |
| ASCT | autológna transplantácia krvotvorných buniek | LAP | lymfadenopatia |
| BCR | B-bunkový receptor | LDH | laktátová dehydrogenáza |
| CLL | chronická lymfocytová leukémia | LPL | lymfoplazmocytový lymfóm |
| CMV | cytomegalovírus | LRO | ľavý rebrový oblúk |
| CNS | centrálny nervový systém | LU | lymfatická uzlina |
| CT | počítačová tomografia | MALT | lymfatické tkanivo pridružené k sliznici |
| DK | dolné končatiny | ML | malígny lymfóm |
| DLBCL | difúzny veľkobunkový lymfóm | MRI | magnetická rezonancia |
| EBV | Ebsteinov-Barrovej vírus | NC | nasledujúci cyklus |
| ET | eradikačná liečba | NHL | non-Hodgkinov lymfóm |
| FL | folikulový lymfóm | NK | prirodzené zabíjačské bunky |
| FLIPI | medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu | PET | pozitronová emisná tomografia |
| GFS | gastrofibroskopia | PO | perorálny |
| GIT | gastrointestinálny trakt | PR | parciálna remisia |
| HCL | vlasatobunková leukémia | PRO | pravý rebrový oblúk |
| HL | Hodgkinov lymfóm | PTCL | periférny T-bunkový lymfóm |
| CHT | chemoterapia | PTLD | potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie |
| IPI | medzinárodný prognostický index | RT | rádioterapia |
| IPS | medzinárodné prognostické skóre | SC | subkutánný (podkožný) |
| ITP | imunitná trombocytopenia | TCR | T-bunkový receptor |
| IV | intravenózne (vnútrožilový) | TRAP | tartrát rezistentná kyselá fosfatáza |
| | | USG | ultrasonografia (ultrazvuk) |

Všeobecná časť

Maligne lymfómy (ML) sú zhubné nádorové ochorenia, ktoré vznikajú nádorovou klonovou transformáciou buniek lymfocytového radu, a to buniek v rôznom štádiu vývoja lymfocytov, resp. ich diferenciacie. Aj preto ich rozdeľujeme na ML z prekursorových buniek (lymfoblastov), ktoré zodpovedajú včasným diferenciačným štádiám a na ML zo „zrelých“ (periférnych) buniek, ktoré zodpovedajú lepšie diferencovaným bunkám lymfocytového radu. S tým súvisí zvláštnosť morfológického obrazu buniek ML, v ktorom na rozdiel od iných zhubných nádorov zväčša chýbajú výraznejšie atypie či črty anaplázie nádorových buniek a individuálne bunky väčšiny ML sú viac-menej morfológicky podobné ich fyziologickým náprotivkom. Nádory z prekursorových buniek vznikajú obyčajne v lymfatickom, resp. krvotvornom orgáne, kde sa tieto bunky aj fyziologicky nachádzajú a rozmnožujú. ML z periférnych buniek môžu primárne vzniknúť buď v lymfatických uzlinách a ďalších orgánoch lymfoidného systému (tzv. primárne nodálne ML), alebo v iných tkanivách, ktoré obyčajne de norma lymfatické tkanivo neobsahujú (tzv. primárne extranodálne lymfómy). Z miesta primárneho vzniku sa väčšina ML šíri preferenčne systémom histohomológnych metastáz, resp. disseminácie do ďalších orgánov lymfatického systému a krvotvorby, prípadne aj do iných non-hemopoetických tkanív a systémov. Naproti tomu mnohé primárne extranodálne lymfómy majú, prinajmenej v počiatočných štádiách ochorenia, tendenciu ostať lokalizované na miesto, resp. oblasť vzniku.

Maligne lymfómy sa môžu prejavovať ako „solídne“ nádory (lymfómy) alebo vo forme lymfocytovej leukémie, pri ktorej postihnuté tkanivá sú infiltrované skôr difúzne (napr. splenomegália). Obe formy, solídna aj leukemická, sa môžu prejavovať ako fázy ochorenia pri viacerých ML. Rozdiely medzi nimi, resp. rozdiely medzi solídnym ML a zodpovedajúcou lymfocytovou leukémiou, sú pre veľkú biologickú podobnosť, ak nie totožnosť nádorových

buniek považované za „umelé“, aj keď z hľadiska klinickej prezentácie je vyčleňovanie lymfocytových leukémií do samostatnej skupiny ochorení pochopiteľné.

ML patria medzi onkologické ochorenia, ktorých incidencia v posledných dekádach stúpa, podľa posledných údajov dosahuje ročne 15 – 20 nových prípadov na 100 000 obyvateľov. Po pľúcnom karcinóme u žien a malígnom melanóme ide o skupinu zhubných nádorov s tretím najrýchlejšie stúpajúcim výskytom. Príčiny vzostupu incidence nie sú jednoznačne objasnené, okrem pandémie AIDS sa najčastejšie spomína zvyšujúca sa chemizácia životného prostredia, táto hypotéza však nie je doteraz jednoznačne vedecky potvrdená.

Rizikovými faktormi vzniku ML sú stavy primárnej alebo sekundárnej imunodeficiencie ako napr. ataxia-teleangiectázia, Wiskottov-Aldrichov syndróm, SCID, HIV infekcia, dlhodobá imunopresívna liečba, atď. Ďalšími faktormi sú infekcie (*Helicobacter pylori*, HCV, chlamýdiové, boréliové a i.), expozícia napr. fenytoínu, herbicidom, rádiácii, atď. Napriek známym rizikovým faktorom nemáme dnes k dispozícii žiaden skriningový program alebo systém preventívnych vyšetrení okrem observácie osôb, ktoré sú exponované alebo trpia niektorým zo známych rizikových faktorov. Sľubným sa ukazuje postupné objavovanie celého radu stavov, ktoré predchádzajú vzniku malígneho lymfómu, resp. ktoré predstavujú jeho včasnú štádium typu „*lymphoma in situ*“.

Maligne lymfómy sa klasifikujú podľa platnej klasifikácie lymfoproliferatívnych ochorení SZO z roku 2008. Tento klasifikačný systém rozdeľuje ML na

podklade nielen morfológických a imunofenotypových znakov, ale zohľadňuje aj genetické a molekulo-biologické parametre nádorových buniek a rovnako aj klinické prejavy jednotlivých subtypov. V súlade s predchádzajúcimi klasifikačnými prístupmi sa ML naďalej delia na Hodgkinove a non-Hodgkinove maligne lymfómy (ďalej NHL), pričom skupina NHL zahŕňa aj lymfocytové leukémie.

Na základe uvedenej klasifikácie sa určuje typ ML („typizácia“), ktorý priamo či nepriamo definuje súčasne aj stupeň malignity ML („grading“). Ďalším dôležitým parametrom nádorového ochorenia je určenie klinického štádia malígneho lymfómu, pri ktorom sa používa tzv. Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému, ktorá je uvedená v tabuľke 1. Na určenie biologickej povahy nádoru typu ML a z klinického hľadiska je okrem doteraz uvedených faktorov prognosticky významné delenie na tzv. indolentné, agresívne a vysokoagresívne typy lymfómov, lebo neliečení pacienti s indolentnými ML prežívajú rádovo roky, s agresívnymi ML rádovo mesiace a s vysokoagresívnymi lymfómami, ak nie sú liečení, žijú rádovo len týždne. Všetky tieto prístupy majú súčasne povahu prediktívnych parametrov, keď umožňujú „predpovedať“ úspešnosť liečby.

Pri určení štádia primárnych extranodálnych lymfómov gastrointestinálneho traktu sa môže používať tzv. Luganská modifikácia Ann Arbor systému, pacientov s B-CLL štádiume buď podľa Rai-a, alebo Bineta (príloha 4). Samotné klinické štádium vo väčšine prípadov nie je dostatočným prognostickým ukazovateľom, preto pri stratifikácii pacientov využívame aj ďalšie parametre

Tabuľka 1. Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému

| Štádium | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | postihnutie jednej oblasti lymfatických uzlín |
| II | postihnutie viacerých oblastí LU na tej istej strane bránice |
| III | postihnutie viacerých oblastí LU na oboch stranách bránice |
| IV | difúzne alebo viacpočetné postihnutie extranodálnych oblastí |
| E | priame extranodálne rozšírenie z LU alebo jedno izolované miesto extranodálnej choroby |
| A/B | B symptómy: teploty > 8 °C, profúzne nočné potenie, úbytok hmotnosti > 10 % v priebehu posledných 6 mesiacov bulky masa: maximálny priemer LU (pakety LU, tumoru) > 10 cm |

(napr. koncentráciu laktátdehydrogenázy (LDH) v sére, vek pacienta, celkovú výkonnosť, atď.). Na podklade prítomnosti či neprítomnosti týchto faktorov určujeme tzv. prognostické indexy alebo skóre.

Najznámejším a najčastejšie používaným je tzv. medzinárodný prognostický index (IPI) používaný najmä pri agresívnych lymfómoch, ďalej tzv. medzinárodné prognostické skóre (IPS) pri Hodgkinovom lymfóme, medzinárodný prognostický index folikulového lymfómu (FLIPI), atď. Najviac používané prognostické indexy sú uvedené v prílohe 5.

Kľúčovým bodom diagnostiky ML je bioptické vyšetrenie. Všeobecné zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu na bioptické vyšetrenie sú uvedené v prílohe 1. Tieto zásady zahŕňajú konvenčné histopatologické a imunohistochemické metódy vyšetrenia biopticky exstirpovaného tkaniva, ako aj ďalšie metódy (prietokovo-cytometrické techniky, ako aj genetické a molekulovo-biologické vyšetrenia). Vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať pred začatím liečby ML, sú sumarizované v tabuľke 2. V tabuľke 3 sú uvedené vyšetrenia, ktoré je nevyhnutné vykonať len pri niektorých typoch lymfómov, resp. za určitých špecifických podmienok.

Vyšetrenia po skončení liečby

Pacienti by mali po ukončení terapie absolvovať ambulantly kontroly minimálne každé tri mesiace počas prvých dvoch rokov po skončení liečby, každých 6 mesiacov počas nasledujúcich troch rokov, neskôr raz ročne.

Tabuľka 2. Obligatórne vyšetrenia pred začatím liečby ML

- vyšetrenie bioptického materiálu kvalifikovaným patológom – hematopatológom
- kompletná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie s dôrazom na oblasti LU a slezinu
- kompletný krvný obraz
- biochémia: LDH, urea, kreatinín, kyselina močová, bilirubín, ALT, AST, ALP, GMT, glukóza, albumín, celkové bielkoviny, ionogram
- ELFO bielkovín a Ig kvantitatívne
- ORL vyšetrenie s nepriamou laryngoskopiou
- RTG snímka hrudníka
- CT vyšetrenie hrudníka, abdomenu a malej panvy
- PET-CT (DLBCL, HL, transformované lymfómy)
- HBsAg, antiHCV, antiHIV1,2, RRR
- vyšetrenie krvnej skupiny
- vyšetrenie kostnej drene: aspirát + trepanobiopsia (netreba u pacientov s HL pri PET/CT negatívite skeletu/kostnej drene)

Pri každej kontrole je nevyhnutné odobrať anamnézu, vykonať fyzikálne vyšetrenie, z laboratórnych vyšetrení kompletný krvný obraz a v prípade agresívnych NHL a HL vyšetriť LDH. CT vyšetrenie by mal každý pacient absolvovať po ukončení terapie, a ak je nález negatívny, t. j. pacient je v kompletnej remisii, nie sú nutné ďalšie CT kontroly v rámci observácie. Ďalšie CT vyšetrenie je indikované len pri podozrení na relaps. V prípade nálezu reziduálnej rádiologickej abnormality, napr. v mediastíne, je indikované zopakovanie CT vyšetrenia s odstupom 2 – 3 mesiacov, a ak je nález stacionárny, resp. bez progresie, nevyžaduje terapeutickú intervenciu.

PET-CT objednáva pacientom po ukončení terapie s cieľom potvrdenia kompletnej (metabolickej) remisie, event. vylúčenia aktívnej reziduálnej choroby, najmä v prípade rádiologických abnor-

Tabuľka 3. Fakultatívne vyšetrenia pred začatím liečby ML

- CT, MRI vyšetrenie hlavy (primárny lymfóm CNS alebo podozrenie na infiltráciu CNS)
- vyšetrenie cerebrospinálneho moku (primárny lymfóm CNS alebo podozrenie na infiltráciu CNS)
- vyšetrenie očného pozadia pri podozrení na infiltráciu CNS
- EGD (ezofago-gastro-duodenoskopia) pri infiltrácii Waldeyerovho oblúku
- vyšetrenie GIT-u pri klinických symptómoch postihnutia tráviaceho traktu lymfómom
- RTG skeletu, event. gamagrafia skeletu pri podozrení na postih skeletu
- sérológia *B. burgdorferi* pri MALT lymfóme kože, *H. pylori*
- EKG, echo srdca pred plánovaným podávaním antracyklínov
- imunologické + cytogenetické vyšetrenie periférnej krvi/kostnej drene
- USG testes

malít na CT, kde nie je možné odlíšiť fibronekrotické masy od viabilného nádorového tkaniva. Viac informácií o PET-CT pozri v kapitole IX.

RTG snímka hrudníka – 1-krát ročne prvých 5 rokov po liečbe u pacientov s mediastinálnym postihnutím. Mamografické vyšetrenie (MMG) – 1-krát ročne u žien po dosiahnutí 40. roku života a predchádzajúcej iradiácii nadbráničných oblastí, u žien, ktoré mali ožarované nadbráničné oblasti pred dovŕšením 30. roku života, je po 10 rokoch od RT indikovaný intenzívny skrining (USG prsníkov, MRI prsníkov, event. aj MMG pred dosiahnutím 40. roku života).

TSH – 1-krát ročne u pacientov, ktorí mali iradovanú štítnu žľazu.

Ďalšie podrobné informácie o možných neskorých komplikáciách liečby a možnostiach ich predchádzania či skorého záchytu sú uvedené v kapitole XI.

NHL B-pôvodu

Chronická lymfocytová leukémia/lymfóm malých lymfocytov

KÓD ICD-O pre CLL aj pre SLL je rovnaký: M9823/36

Definícia

Pre definíciu oboch uvedených nádorov sa dnes používajú dva celosvetovo akceptované klasifikačné systémy:

a) kritériá klasifikácie SZO (2008): podľa nich je lymfóm malých lymfocytov (ďalej len SLL) neleukemickým a chronická lymfocytová leukémia (ďalej CLL) leukemickým morfológicky a fenotypovo identickým nádorom, ktorý vzniká nádorovou transformáciou a proliferáciou zrelých (periférnych) B-buniek (tzv. malých B-lymfocytov). Morfológicky je nádor zložený z prevládajúcich malých monomorfných lymfocytov B-pôvodu a z menej početných primiešaných prolymfocytov a paraimunoblastov. Paraimunoblasty a prolymfocyty predstavujú proliferujúce elementy nádoru, ktoré sú dobre viditeľné najmä v tzv. pseudo-folikulových rastových zónach tkanivových infiltrátov.

a.1) Pri CLL sú nádorové bunky prítomné v periférnej krvi v množstve $> 5 \times 10^9/l$, infiltrujú kostnú dreň a lymfatické uzliny, prípadne iné hemopoetické a non-hemopoetické orgány.

a.2) Pri SLL chýbajú črty leukemizácie (v periférnej krvi je $< 5 \times 10^9/l$ B-buniek), nádorové bunky majú morfológiu a fenotyp CLL buniek.

b) kritériá medzinárodného konsenzu o CLL tzv. kritériá IWCLL (Hallek a spol., 2008), ktoré spresňujú kritériá nasledovne:

b.1) CLL definuje prítomnosť monoklonovej lymfocytózy (klonalita má byť verifikovaná prietokovou cytometriou alebo inou metódou) v periférnej krvi v hodnote $> 5 \times 10^9/l$, ktorá trvá najmenej tri mesiace bez ohľadu na prítomnosť alebo

neprítomnosť orgánového nálezu v KD, LU alebo slezine. Ak sú u pacienta prítomné prejavy cytopénie spôsobené nádorovou infiltráciou KD alebo iné symptómy typické pre CLL, možno stanoviť diagnózu CLL aj pri lymfocytóze $< 5 \times 10^9/l$.

b.2) SLL definuje prítomnosť lymfadenopatie, počet B-lymfocytov v periférnej krvi je $< 5 \times 10^9/l$ a nie je prítomná cytopénia ako dôsledok nádorovej infiltrácie kostnej drene. Na rozdiel od CLL sa v prípade SLL odporúča bioptické vyšetrenie uzliny.

b.3) Monoklonovú B-lymfocytózu (MBL) definuje klonová lymfocytóza v periférnej krvi v hodnote $< 5 \times 10^9/l$, pričom lymfocyty vykazujú fenotyp buniek CLL/SLL. U týchto jedincov per definitiam nemajú byť prítomné prejavy lymfadenopatie ani inej organomegálie (dokázateľnej fyzikálnym vyšetrením alebo CT), rovnako ani známky cytopénie alebo iné symptómy typické pre CLL.

Klinická charakteristika

Je to najčastejšia leukémia a tvorí 25 – 30 % všetkých leukémií dospelých

| | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | 5/100 000 |
| Medián veku | okolo 70 rokov |
| Pomer muži/ženy | 2 : 1 |
| Bunkový pôvod | antigénom aktivované („skúsené“), ale funkčne nekompetentné a anergné B-bunky s profilom génovej expície, ktorý zodpovedá B ₂ pamäťovým lymfocytom |
| Patogenéza | heterogénne ochorenie – rôzne subpopulácie v rámci klonu – inhibícia apoptózy zvýšenou expresiou génu <i>BCL2</i> , zachovaná schopnosť odpovedať na antigény → normálna alebo zvýšená proliferácia; proliferácia závisí od mikroprostredia (tzv. protektívne niky - „niche“ uľahčujú aktívnu proliferáciu) |
| Fenotyp | CD19+, CD23+, CD5+, CD20+ (slabá), CD22+ (slabá), CD79a+, CD11c+ (slabá), slabá expresia sIgM/IgD/+-, CD10-, cyklín D1-, CD79b, CD43+/-, FMC7-, ZAP70 pozit. alebo negat. (prognostický faktor) |
| Genetika | a) podľa mutačného stavu variabilnej časti ťažkého reťazca Ig génu (V_H): a.1) CLL s <i>mutáciou IgV_H</i> (cca 50 – 60 %), a.2) alebo CLL <i>bez mutácie IgV_H</i> (cca 40 – 50 %); b) podľa cytogenetických abnormalít: b.1) 80 % má genomické aberácie identifikované FISH vyšetrením – majú prognostický význam: • delécia 13q14 (cca 50 %), • trizómia 12 (cca 20 %) a menej časté: • delécia 11q22 – 23, • delécia 17p13 (5 – 7 %), • delécia 6q21, prípadne ich kombinácie; b.2) normálny karyotyp (cca 20 % prípadov). c) mutácie TP53 génu. |
| Morfologické varianty | a) histopatologicky: žiadne (existuje morfológická variabilita – 1. pseudo-folikuly a relatívny podiel proliferujúcich buniek, resp. 2. možná plazmocytoidná diferenciácia – obe s nepresne určeným významom); b) hematologicky: – typický (< 10 % atypických lymfocytov) – zmiešaný (prolymfocytový 10 – 54 % prolymfocytov), – atypický |

v Európe a USA a 7 % zo všetkých hematologických malignít. Medián veku pri stanovení diagnózy je síce 65 rokov, ale 10 – 15 % pacientov je mladších ako 55 rokov a veľmi raritne sa vyskytuje u mladších ako 40 rokov.

Symptomatológia

Zvyčajne prebieha roky bez príznakov. U mnohých pacientov je diagnostikovaná náhodne pri vyšetrení krvného obrazu, pre dostupnú diagnostiku je v súčasnosti zachytených viac ako 80 % pacientov vo včasnom štádiu (0. a I.) podľa Raia.

Pre CLL je typická **generalizovaná lymfadenopatia** (v úvodných štádiách nemusí byť prítomná) – drobná a mnohopočetná okolo 2 – 3 cm. Postihuje krčnú, axilárnu a inguinálnu oblasť, v pokročilých štádiách aj abdominálne uzliny. Postihnutie mediastína nie je typické. Masívne izolované zväčšenie LU v ktorejkoľvek lokalite je podozrivé z transformácie.

Mierny **splenomegália** je iniciálne prítomná u 50 % pacientov, koreluje s pokročilosťou choroby. Niekedy je izolovaným klinickým prejavom aj bez lymfadenopatie (splenomegalická forma). Hepatomegália je zriedkavá. V pokročilých štádiách bývajú niekedy aj známky extranodálnej infiltrácie – najmä na koži, tonzilách. Môžu sa objaviť B-príznamy (najmä potenie a chudnutie; teplota je na rozdiel od lymfómov prevažne infekčnej etiológie) s akceleráciou katabolizmu a kachektizáciou.

Anémia je najčastejšia komplikácia, vzniká z viacerých príčin:

- je spôsobená infiltráciou KD a zodpovedá pokročilosti ochorenia (efekt cytokínov a mechanického útlaku, poškodenie kmeňových buniek predchádzajúcou liečbou, nedostatočná tvorba endogénneho erythropoetínu);
- autoimúna hemolytická** anémia (AIHA) postihuje asi 15 % pacientov (CLL je najčastejšou príčinou sekundárnych hemolytických anémií);
- na imúnnom podklade priebeha aj čistá aplázia erytrocytového radu – „pure red cell“ aplázia – 6 % pacientov;
- raritná anémia spôsobená infekciou parvovírusom B19.

| Diagnostické kritériá | NCI-SWG 1996 | IWCLL 2008 |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lymfocytóza v periférnej krvi | > 5x10 ⁹ /l | > 5x10 ⁹ /l |
| Morfológia lymfocytov | nešpecifikované – zrelého vzhľadu | malé, zrelé, s úzkym lemom cytoplazmy, s denzným jadrom bez jadriek |
| Atypické bunky (prolymfocyty) | < 55% alebo < 15x10 ⁹ /l | < 55% |
| Trvanie lymfocytózy | nevyžaduje sa | > 3 mesiace |
| Imunofenotyp | ≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 pri negativite ostatných T znakov, monoklonová expresia κ a λ reťazca slabá expresia povrchového Ig | ≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitivita CD5 pri negativite ostatných T znakov, monoklonová expresia κ a λ reťazca slabá expresia povrchového Ig |
| Kostná dreň | ≥ 30 % lymfocytóza | ≥ 30 % lymfocytóza |

Trombocytopenia sa vyskytuje ako prejav zlyhania KD alebo ako autoimunitná trombocytopenia, postihuje asi 2 % pacientov. Asi tretina pacientov má aj AIHA – tzv. Evansov syndróm.

Lymfocytóza ovplyvňuje viskozitu krvi pri CLL na rozdiel od akútnych leukémií alebo CML až pri relatívne extrémnej hodnote 500 – 1 000x10⁹/l.

Monoklonová gamapatia sa vyskytuje asi u 5 – 10 % pacientov, môže spôsobiť glomerulonefritídu, zasahovať do koagulačnej kaskády a funkcie trombocytov.

Pre pacientov s CLL je charakteristický tak **humorálny**, ako aj **defekt bunkovej imunity**, je kombináciou biologickej podstaty samotného ochorenia a efektu imunosupresívnej liečby.

Vzhľadom na **kombinovaný imunodeficit** sú pacienti náchylní na bakteriálne a vírusové infekcie, incidencia herpes zoster a herpes simplex je okolo 30 %; v súvislosti s liečbou narastá riziko oportúnnych infekcií: nokardióza, listerióza, kandidóza, aspergilóza, infekcia Pneumocystis jirovecii, CMV, mykobakteriázy, kryptokokóza.

CLL môže približne **v 5 – 10 % transformovať** (najmä pacienti s abnormalitami p53) do iných lymfoproliferácií – tzv. **Richterova transformácia**: DLBCL (Richterov syndróm) alebo CLL/PLL; zriedkavo je možný aj prechod do Hodgkinovho lymfómu a raritne bol opísaný aj do ALL.

Pacienti s CLL majú vyšší výskyt **solídnych nádorov** (~ 11 % a sú to napr. melanóm, bazocelulárny karcinóm, kolorektálny karcinóm, adenokarcinóm pľúc...). Je pozorovaný vývoj **myelodys-**

plastického syndrómu po liečbe fludarabínom a alkylačnými látkami.

Diagnostika

V súčasnosti sa v klinickej praxi – v diagnostike, stagingu a zhodnotení liečebnej odpovede používajú okrem uvedených kritérií (pozri definíciu) štandardné postupy publikované v roku 2008 IWCLL (International workshop on chronic lymphocytic leukemia) – sponsored working group – na základe medzinárodného konsenzu (Hallek).

Morfologické vyšetrenie periférnej krvi a potvrdený charakteristický fenotyp pomocou prietokovej cytometrie je k postaveniu diagnózy postačujúci. Niektoré prípady s typickým imunofenotypom vykazujú morfologické varianty. Ak sú prítomné v 10 – 55 % prolymfocyty v periférnej krvi, hovoríme o CLL so zvýšeným počtom prolymfocytov (zmiešaná CLL/PLL). Prítomnosť atypických, veľkých lymfocytov a zriedkavo aj s naštiepeným jadrom definuje pleiomorfny (atypický) variant CLL.

Vyšetrenie kostnej drene (KD) nie je na stanovenie diagnózy bezpodmienečne nutné, ale informuje nás o rozsahu a type infiltrácie, príčine cytopénie a pomáha zhodnotiť dreňovú rezervu. Aspirát aj biopsiu KD sa odporúča realizovať pred liečbou, pri hodnotení jej efektu, pri perzistujúcich cytopéniách a pri atypickom fenotype v rámci diferenciálnej diagnostiky jednotlivých lymfoproliferácií.

Základné vstupné vyšetrenia

Základné vstupné vyšetrenia sú uvedené vo všeobecnej časti a laboratórne

je vhodné doplniť stanovenie KS a fenotypu erytrocytov, počtu retikulocytov, Coombsov test a funkčné vyšetrenie obličiek. Ďalej odporúčame pri fyzikálnom vyšetrení pečene a sleziny odmerať veľkosť exaktne v cm (palpačne hmatnú slezinu zadať v cm pod rebrovým oblúkom).

Pred každou novou líniou liečby je obligátnou podmienkou opakovanie sérologického vyšetrenia na HBV, HCV, CMV; pacienti s anamnézou hepatitídy B a C môžu mať reaktiváciu pri progredujúcom imunodeficite a aj po predchádzajúcej liečbe. Pri SLL a pri podozrení na transformáciu realizujeme biopsiu LU.

USG brucha je vhodné iniciálne vyšetrenie, ale nie je podmienkou, lebo klinický staging nie je založený na zobrazovacích metódach. Vstupné CT vyšetrenie hrudníka, brucha a malej panvy nie je obligátnou podmienkou v rutinej praxi. Indikujeme ho pri tzv. „bulky“ LAP (väčšinou až pri relapsoch), pri podozrení na možné duplicitné malignity; štandardom je v rámci klinických štúdií.

V súčasnosti je úplne štandardné vstupné genetické vyšetrenie – interfázová FISH (detekcia typických genomických aberácií – najmä del 17p) a povinné je stanovenie mutácie TP53. **Najsilnejšími negatívnymi prediktormi sú totiž delécia (17p13)/mutácia TP 53 génu a nemutovaný stav IgV_H.**

Analýza mutačného stavu génov variabilnej časti ťažkých reťazcov imunoglobulínov (IgV_H) nie je zatiaľ štandardne odporúčaná, ale je vhodné ju realizovať v centrách a najmä u mladších pacientov. Zatiaľ nepovinné je aj vyšetrenie karyotypu (narastajú údaje o nepriaznivom priebehu CLL u pacientov s jeho komplexnou prestavbou). Vzhľadom na klonovú evolúciu asi u 30 % pacientov je vhodné opakovanie genetického vyšetrenie pri každom relapse pred novou líniou liečby. Vyšetrenie zbytočne nepakujeme v rámci observácie!

Viacere medzinárodné skupiny vytvorili prognostické modely – ako napr. CLL IPI, ktoré ešte nie sú uvedené do dennej praxe.

Indikácie liečby

Vo všeobecnosti stále platí, že s výnimkou klinických štúdií o indikácii liečby rozhoduje štádium a aktivita ochorenia.

Staging

| Rai – štádium | Systém podľa Raia: kritérium |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| 0. | Lymfocytóza v periférii > 5x10 ⁹ /l |
| I. | Lymfocytóza + lymfadenopatia |
| II. | Lymfocytóza + hepato/splenomegália ±LAP |
| III. | Lymfocytóza + anémia (Hgb < 110 g/l) ±LAP |
| IV. | Lymfocytóza + trombocytopenia (Tr < 100x10 ⁹ /l) ±LAP |

Poznámka:

- a) Signifikantná lymfadenopatia znamená priemer LU > 1 cm; cytopénie nie sú na imunitnom podklade.
b) Prípady splňajúce kritériá CLL: 0. štádium podľa Raia s Hgb >130 g/l, s lymfocytózou < 30x10⁹/l a s časom zdvojenia lymfocytov >12 mesiacov zodpovedajú tzv. „tlejúcej“ CLL.

| Binet – štádium | Systém podľa Bineta: kritérium |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| A | Postihnutie < 3 oblastí LU, Hgb > 100g/l, Tr > 100x10 ⁹ /l |
| B | Postihnutie ≥ 3 oblastí LU, Hgb > 100g/l, Tr > 100x10 ⁹ /l |
| C | Hgb < 100 g/l, Tr < 100x10 ⁹ /l |

Poznámka: definícia oblastí v štádiovacom systéme podľa Bineta:

- hlava, krk, Waldeyerov okruh (tu sa zväčšenie viacerých skupín LU pokladá za jednu oblasť),
- axily (postihnutie oboch axíl sa pokladá za jednu oblasť),
- inguíny + trigonum femorale (postihnutie oboch inguin sa pokladá za jednu oblasť),
- palpačne hmatná slezina,
- palpačne hmatná pečeň.

Indikácie liečby CLL

| | |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Neodkladne: štádium Rai III a IV alebo Binet C |
| 2. | Celkové príznaky: 1. teplota > 38 °C (neinfekčná, trvajúca > 2 týždne) 2. strata hmotnosti > 10% posledných 6 mesiacov 3. profúzne nočné potenie > 1 mesiac (bez infekcie) 4. významná únava (ECOG PS ≥ 2 – nemožnosť vykonávať obvyklé činnosti) |
| 3. | progredujúca lymfocytóza > 50 % za 2 mesiace |
| 4. | zdvojovací čas lymfocytov (LDT) < 6 mesiacov |
| 5. | masívna (> 10 cm) alebo progredujúca alebo symptomatická lymfadenopatia |
| 6. | masívna (> 6 cm pod LRO) alebo progredujúca alebo symptomatická splenomegália |
| 7. | AIHA a AITP rezistentná na liečbu kortikosteroidmi a ostatnú štandardnú liečbu |
| 8. | progressívne zlyhávajúce kostnej drene |

Poznámka:

- a) nie je špecifikovaný absolútny počet leukocytov alebo lymfocytov na začatie liečby;
b) pri tlejúcej CLL vysoký LDT ako sólo parameter progresie nie je použiteľný v indikácii liečby;
c) hypogamaglobulinémia alebo monoklonová alebo oligoklonová paraproteinémia nie je dôvodom na začatie liečby;
d) progresia musí byť evidentne zdokumentovaná v aspoň v dvoch klinických kontrolách (ide o štádium Rai I, II a Binet B)

| „Go-go“ | „Slow-go“ | „No-go“ |
|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Sebestačný pacient | Prítomné vedľajšie ochorenia | Nesebestačný pacient |
| Bez závažnejších vedľajších ochorení | Oslabená funkcia orgánov | Závažné vedľajšie ochorenia |
| Normálna očakávaná dĺžka života | Znížený výkonnostný stav | Skrátená očakávaná dĺžka života |
| Agresívna liečba | Menej agresívna liečba | Paliatívna starostlivosť |

Pacientov v štádiu Rai 0 a Binet A observujeme bez liečby – „**watch and wait**“. Stratégiu „watch-and-wait“ aplikujeme aj u pacientov v štádiu Rai I-II a Binet B, ktorí nejavia známky aktívnej choroby. MBL s CLL lymfocytmi > 0,5 a < 5x10⁹/l sa odporúča sledovať raz ročne, pri nižšom počte neobservovať.

Liečba

Pre výber liečebnej stratégie je rozhodujúci vek (< 65 rokov a ≥ 65 rokov), výkonnostný stav a komorbidity pacienta, rizikové faktory a odpoveď na predchádzajúcu liečbu. Z rizikových faktorov len del 17p/mut TP53 ovplyvňuje výber liečebného postupu. Určitú váhu majú aj ciele liečby.

U fyzicky zdatného pacienta je vhodným cieľom MRD negatívna kompletná remisia s očakávaným predĺžením celkového prežívania, hoci sa MRD štandardne nesleduje. Pacient s komorbiditami a zníženým výkonnostným stavom neprofituje z agresívnych modalít a vhodným liečebným cieľom je aj predĺženie času do progresie a kvalita života. Keďže 70 % pacientov s CLL je nad 65 rokov a väčšina má určitú komorbiditu, je veľmi užitočné komplexné funkčné zhodnotenie pred liečbou (napr. systém CIRS alebo iné geriatrické testy). Liečebný postup je definovaný po zaradení pacienta do výkonnostnej skupiny.

Iniciálna liečba

I.A fit pacienti – v dobrom výkonnostnom stave (aktívny prístup „go-go“)

1. Štandardom liečby pre pacientov do 65 rokov je:

FCR (fludarabín + cyklofosamid + rituximab)

fludarabín 25 mg/m²/d p.o. D1-5
CFA 150 mg/m²/d p.o. D1-5
rituximab 375 mg/m² inf D1 v 1. cykle, eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu NC D29, 6 cyklov

Cave:

- Pri poklese kreatinín klirensu pod 70 ml/min – redukcia fludarabínu aj CFA ihneď o 50 %, odporúčame aplikovať alternatívu – bendamustín, podávanie fludarabínu je kontraindikované pri poklese pod 30 ml/min.
- V prípade hematologickej toxicity G4 alebo prolongovanej regenerácii zvážiť redukciu FC o 20 % alebo skrátiť o deň podania.

2. Vo veku nad 65 rokov môžeme zvážiť modifikáciu podľa:

a) tzv. low-dose – Lenoci

fludarabín 25 mg/m²/d p.o. max 40 mg D1-4
CFA 150 mg/m²/d p.o. D1-4
rituximab 375 mg/m² D1 inf v 1. cykle, eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu; NC D29, 6 cyklov

b) FCR-lite:

Fludarabín 20 mg/m²/d i.v. D1-3
CFA 150 mg/m²/d i.v. D1-3
rituximab 375 mg/m² D1 inf v 1. cykle
eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu D1, D15
NC D29, 6 cyklov

3. Pacientov vo veku nad 65 – 70 rokov všeobecne už považujeme za nevhodných na liečbu fludarabínom aj pri dobrom výkonnostnom stave. Patria sem aj pacienti nevhodní na liečbu fludarabínom, ktorí majú: AIHA, ITP, závažné recidivujúce infekcie, toxicitu fludarabínu alebo zníženú funkciu obličiek.

Bendamustín + rituximab (BR)

bendamustín 90 mg/m² i.v. D1, 2
rituximab 375 mg/m² inf D1 v 1. cykle, eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu
NC D29, 6 cyklov

4. Pacienti s del 17p13/mutáciou TP53 génu sú vysokoriziková („high-risk“) pacienti:

a) **ibrutinib** 420 mg/denno p.o. kontinuálne
b) **idelalisib + anti CD20** 2 x 150 mg p.o. kontinuálne

rituximab 375 mg/m² v inf D1, potom 500 mg/m² každé dva týždne počas 4 dávok, potom 500 mg/m² každé 4 týždne počas 3 dávok, celkovo 8 infúzií;
ofatumumab 300 mg v inf D1, potom 1000 mg v inf à týždeň, celkovo 7 dávok, 1000 mg v inf à 4 týždne, celkovo 4 dávky (celkovo 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov)

c) **Alemtuzumab** je deregistrovaný, ale dostupný v rámci patientskeho programu:

CamPred alemtuzumab 30 mg/denno 3-krát týždenne, 16 týždňov i.v./s.c. + metyl-prednizolón 1g/m² i.v. D1-5 1-krát 4 týždne, celkovo 4 pulzy;

CamDEX: alemtuzumab 30 mg 3-krát týždenne každých 28 dní + DXM 40 mg p.o. D1-4, D15-18, celkovo 12 týždňov

d) **Alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek** ako konsolidácia v prípade dobrej odpovede na liečbu (príbuzenská/nepribuzenská) je na individuálne zváženie – hlavne mladší a fit pacienti (do 60 – 65 rokov) s nižším transplantačným rizikom.

e) Zaradenie do klinickej štúdie.

5. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s AIHA:

- kortikosteroid:** útočná dávka prednizón/prednizolón 1 mg/kg p.o. 2 – 4 týždne s následnou deeskaláciou – udržiavacia dávka 2 – 6 týždňov, postupne vysadiť v priebehu troch mesiacov,
- ak je nutný rýchly efekt: **HD-MP** 1 g i.v./5 dní + **HD-IVIg** 0,4 mg/kg/5 dní.
- pri nedosiahnutí klinickej odpovede:**
 - non-responder na steroidy iníciaľne (napriek eskalácii dávky 1,5 mg/kg/d): **rituximab** 375 mg/m² 4x (+ CFA + DXM/MP),
 - pri relapse opakovať **kortikoid + low-dose CFA** – odpoveď asi za 6 týždňov → ak non-responder → **rituximab (cyklosporín A)**,
 - ak refrakterita, liečba CLL: **rituximab + CFA + DXM (režim RCD)** alebo **alemtuzumab** alebo **R-bendamustín**,
 - **splenektómia** – len pri nekontrolovateľnej AIHA; riziko OPSII,
- zvážiť **udržiavaciu liečbu CSA** v prípade komplikovaného priebehu po dosiahnutí odpovede.

6. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s AITP:

- kortikosteroidy + HD-IVIg**,
- rituximab** ako vyššie,
- TPO mimetiká: eltrombopag sa skúša v rámci klinických štúdií,
- ak refrakterita, liečba CLL: RCD, BR,
- cyklosporín A je účinnejší pri poliečkovej ITP,
- splenektómia sa pri CLL neodporúča.

7. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s PRCA:

- preferuje sa cyklosporín A,
- alemtuzumab,
- RCD režim,
- liečba CLL: BR.

I.B non-fit pacienti – s komorbiditou (prístup „slow-go“)

1. BR: režimy na báze bendamustínu sú vhodné aj pre pacientov s komorbiditami pre jeho dobrú toleranciu. bendamustín 90 mg/m² i.v. D1, 2
rituximab 375 mg/m² v inf D1 v 1. cykle, eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu
NC D29, 6 cyklov

2. Bendamustín + ofatumumab

bendamustín 90 mg/m² i.v. D1, 2
 ofatumumab cyklus 1: 300 mg v inf D1, 1000 mg v inf D8
 cyklus 2 – 6: 1 000 mg v inf D1 deň každých 28 dní

U pacientov nad (70-) 80 rokov sú stále dobre tolerované režimy na báze chlorambucilu:

3. Chlorambucil + obinutuzumab

chlorambucil 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti p.o. D1 a 15
 obinutuzumab cyklus 1: 1 000 mg v inf rozdeliť dávku 100 + 900 mg (D1 + D2)
 cyklus 1: 1 000 mg v inf D8, D15
 cyklus 2 – 6: 1000 mg v inf D1 každých 28 dní

4. Chlorambucil + ofatumumab

chlorambucil 10 mg/m² p.o. D1-7 každých 28 dní
 ofatumumab cyklus 1: 300 mg v inf D1, 1 000 mg v inf D8
 cyklus 2 – 6: 1000 mg v inf D1 deň každých 28 dní

5. Chlorambucil + rituximab

– PFS kombinácie je porovnateľný s chlorambucilom v monoterapii, preto jeho podávanie limitujeme len na špecifické situácie – napr. steroid-refraktérna autoimúnna komplikácia pri komorbidite

I.C ťažká komorbidita, očakávané skrátené prežívanie (prístup „no-go“)

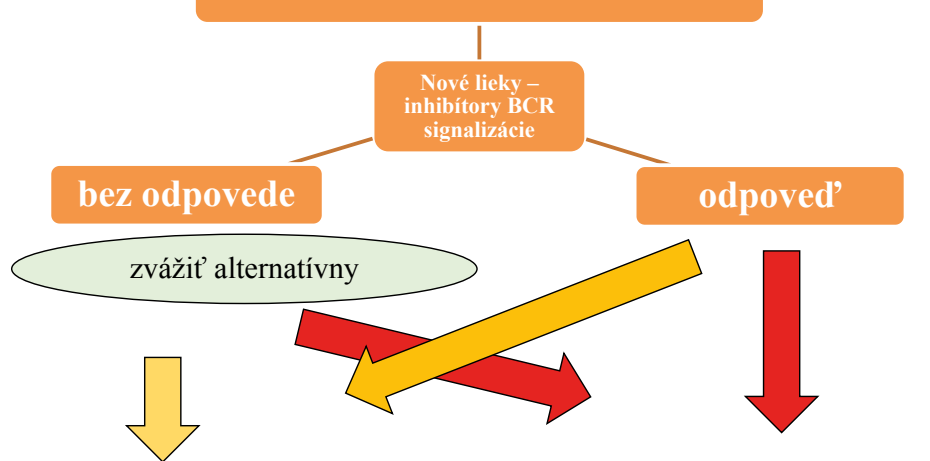
- Chlorambucil** v monoterapii:
 - cyklicky 6 – 10 mg/denne p.o. (0,1 mg/kg) 10 dní NC D 29 6 cyklov
 - intermitentne 0,5 mg/kg D 1 a D 15 NC D29 6 cyklov
- Suportívna liečba („best supportive care“)**

Liečba relapsu

Indikácie začatia liečby sú rovnaké ako pred 1. líniou.

Rozhodnutie je nutné adaptovať podľa zloženia iniciálnej liečby, podľa časového intervalu od predchádzajúcej línie, podľa genetiky (klonová evolúcia) a podľa výkonnosti:

Vysoko riziková CLL (relaps/refraktérna)



HSCT

Vysoké riziko CLL:
 vysokoriziková genetika: del(17p), mut TP53, del(11q)

Nízke transplantačné riziko:
 mladý vek, bez komorbidity, identický darca

Nie HSCT

Nižšie riziko:
 Nie vysokoriziková genetika
 Nie refraktérne ochorenie

Vysoké transplantačné riziko:
 vyšší vek, významná komorbidita, mis-match darca

II.A Ak mal pacient v 1.línii CIT – kombinovanú imunochemoterapiu (purínový analóg (PA) fludarabín alebo bendamustín s rituximabom):

1. Včasný relaps < 24 mesiacov po CIT:

- ibrutinib** 420 mg/denne p.o. kontinuálne
 +- **BR (bendamustín + rituximab) – režim IRB**
 bendamustín 70 mg/m² i.v. D1, 2
 rituximab 375 mg/m² v inf D1 v 1. cykle, eskalácia 500 mg/m² od 2. cyklu NC D29, 6 cyklov
- idelalisib + anti CD20** 2 krát 150 mg p.o. kontinuálne
 rituximab 375 mg/m², potom 500 mg/m² každé 2 týždne počas 4 dávok, potom 500 mg/m² každé 4 týždne počas 3 dávok celkovo 8 infúzií
 ofatumumab 300 mg v inf D1, potom 1 000 mg v inf à týždeň celkovo 7 dávok
 1000 mg v inf à 4 týždne, celkovo 4 dávky (celkovo 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov)
- alemtuzumab** je deregistrovaný, ale dostupný v rámci patientskeho programu:

CamPred alemtuzumab 30 mg/denne 3 krát týždenne, 16 týždňov i.v./s.c.

+ metyl-prednizolón 1 g/m² i.v. D1-5 1 krát 4 týždne celkovo 4 pulzy

CamDEX: alemtuzumab 30 mg 3 krát týždenne každých 28 dní
 + DXM 40 mg p.o. D1-4, D15-18, celkovo 12 týždňov

d) alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek ako konsolidácia v prípade dobrej odpovede na liečbu (príbuzenská/nepribuzenská) je na individuálne zváženie – najmä mladší a fit pacienti (do 60 – 65 rokov) s nižším transplantačným rizikom.

e) pri nedostupnosti BCR inhibítorov:

- **opakuj podanie anti CD20 – rituximab + výmena PA: FCR, R-FCM, BR**
- **alebo výmena anti CD20/retreatment fludarabínovým režimom FCO**

FC + ofatumumab cyklus 1: 300 mg v inf D1, 1000 mg v inf D8
 cyklus 2 – 6: 1000 mg v inf D1 deň každých 28 dní

- **OFAR (oxaliplatina, fludarabín, alemtuzumab, rituximab)**
- **rituximab + HD- metyl-prednizolón (HD-MP)**

f) po zlyhaní BCR inhibítora:

Hodnotenie liečebnej odpovede (Cheson + IWCLL):

1. Kompletná remisia CLL (CR) – pretrvávanie všetkých podmienok odpovede > 2 mesiace po ukončení terapie:

| | | |
|---|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | 1 | bez lymfadenopatie (LU < 1,5 cm) |
| | 2 | bez hepatomegálie a splenomegálie (palpačne) |
| | 3 | bez konštitučných symptómov |
| | 4 | periférny KO: lymfocytóza < 4,0x10 ⁹ /l |
| | 5 | kostná dreň cytologicky a histologicky (dva mesiace po liečbe + klinická a laboratórna KR): normocelulárna, Ly < 30 % (zo všetkých jadrových buniek), bez lymfoidných nodulov. Ak je hypocelulárna, opakuje sa vyšetrenie o 4 týždne alebo podľa regenerácie v periférnom KO (interval nesmie byť > 6 mesiacov po liečbe). |
| B | | neutrofily > 1,5x10 ⁹ /l |
| | | Tr > 100x10 ⁹ /l |
| | | Hgb > 110 g/l |

Poznámka:

- KR s lymfoidnými nodulmi v kostnej dreni – nPR („nodular”PR),
- KR s perzistujúcou cytopéniou po liečbe – CRi („CR with incomplete marrow recovery”),
- regenerácia v KO nesmie byť hodnotená po použití rastových faktorov, transfúzií,
- kritériá skupiny A definujú rozsah tumoru,
- kritériá skupiny B definujú funkciu hemopoézy (výkonnosť KD).

2. Parciálna remisia CLL (PR) – trvanie odpovede > 2 mesiace po liečbe a musia byť splnené dve kritériá skupiny A a aspoň jedno z kritérií skupiny B:

| | | |
|---|---|----------------------------------------------------------|
| A | 1 | ≥ 50 % pokles periférnej lymfocytózy |
| | 2 | ≥ 50 % zmenšenie lymfadenopatie |
| | 3 | ≥ 50 % zmenšenie pečene a sleziny |
| | 4 | 50 % redukcia infiltrácie KD alebo B-lymfoidných nodulov |
| B | | neutrofily ≥ 1,5x10 ⁹ /l alebo vzostup o 50 % |
| | | Tr ≥ 100x10 ⁹ /l alebo vzostup o 50 % |
| | | Hgb ≥ 110 g/l alebo vzostup o 50 % |

Poznámka:

- žiadna progresia + žiadna nová LU,
- pri malých LU (< 2 cm) nie je nárast < 25 % považovaný za signifikantný.

3. Stabilizácia ochorenia – absencia progresie, ale zlyhanie dosiahnutia aspoň PR.

4. Progresia ochorenia (PD) počas liečby alebo po nej – prítomnosť aspoň jedného znaku:

| | | |
|---|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | 1 | ≥ 50 % nárast periférnej lymfocytózy oproti kontrole spôsobený CLL |
| | 2 | ≥ 50 % nárast lymfadenopatie |
| | 3 | ≥ 50 % nárast pečene a sleziny |
| | 4 | akákoľvek nová lézia (nová LAP v inej lokalite, nárast HSM de novo – ak nebola iniciálne, orgánová infiltrácia) |
| | | richterova transformácia |
| B | | neutrofily pokles |
| | | Tr pokles o 50 % spôsobený CLL |
| | | Hgb pokles o 20 g/l oproti kontrole spôsobený CLL |

5. Zlyhanie liečby:

- stabilizácia ochorenia (SD) = „no response“,
- progresia ochorenia,
- smrť z akejkoľvek príčiny.

6. Refraktérna CLL – zlyhanie liečby (pozri bod 5) alebo progresia ochorenia do 6 mesiacov od skončenia poslednej liečby.

7. Relaps CLL – pacient, ktorý dosiahol CR alebo PR, ale po 6 alebo viacerých mesiacoch od skončenia poslednej liečby je dokumentovaná progresia ochorenia.

8. Minimálne reziduálne ochorenie (minimal residual disease, MRD): hodnotenie MRD prebieha v rámci klinických štúdií, informuje nás o účinnosti liečby, ale nie je súčasťou bežnej klinickej praxe.

venetoklax 1. týždeň: začatie liečby 20 mg/denne p.o. 7 dní, potom titrácia dávky – eskalovať à 7 dní do dávky 400 mg denne nasledovne:

2. týždeň 50 mg, 3. týždeň 100 mg, 4. týždeň 200 mg, 5. týždeň 400 mg; udržiavacia dávka 400 mg/denne.

g) zaradenie do klinickej štúdie, ak je dostupná.

CAVE: prehodnotenie efektu liečby po 3 – 4 cykloch, aby nedochádzalo bez efektu liečby k jej zbytočnej kumulatívnej toxicite.

2. Neskorý relaps 24 – 36 mesiacov:

- opakuj kombinovanú imunochemoterapiu anti CD20 s iným/s tým istým PA (vhodná výmena PA, intenzívnejší režim ako pôvodný – napr. R-FCM),
- výmena anti CD20 (ofatumumab) v kombinácii s FC (FCO),
- IRB.

3. Neskorý relaps > 36 mesiacov: opakuj 1. líniu aj s tým istým/ iným PA + antiCD20 (FCR, FCO, BR, R-FCM).

II.B Ak pacient nedostal CIT a nemá del 17p/mut TP53

je indikovaná kombinovaná imuno-CHT podľa výkonnosti.

II.C Ak detegujeme klonový vývoj s del 17/mutáciu TP53

- ibrutinib +- BR,
- idelalisib + anti CD 20,
- venetoklax začatie liečby 20 mg/denne p.o. 7 dní, potom eskalovať à 7 dní do dávky 400 mg denne,
- alemtuzumab +- kortikoid,
- zvážiť individuálne alogénnu TKD a identifikovať včas vhodných kandidátov,
- paliácia: vysokodávkované kortikosteroidy – HD-MP +/- R.

Liečba refraktérnej choroby

1. aktívny prístup:

- ibrutinib + BR,
- idelalisib + anti CD 20,

- c) **alemtuzumab + kortikoid,**
- d) individuálne zváženie alogénnej TKD po cytoredukcii,
- e) po zlyhaní BCR inhibítora **venetoclax** začatie liečby 20 mg/den-ne p.o. 7 dní, potom eskalovať á 7 dní do dávky 400 mg denne,
- f) **klinická štúdia,**

2. paliatívny prístup:

- a) **HD-MP + R (pri del 17p),**
- b) **B +/- R,**
- c) **suportívna liečba („best supportive care“).**

Liečba transformovanej CLL

Typ liečby zvoliť podľa histologického nálezu (DLBCL, HL, CLL/PLL, ALL), klonality (klonovo príbuzná, nepríbuzná transformácia) a zvažovať auto/alogénnu TKB.

Alogénna transplantácia (príbuzenská aj nepríbuzenská)

1. **podľa EBMT CLL transplant consensus (2007)** sa odporúčala pre mladších pacientov (≤ 60 rokov, RIC TKD aj u 70-ročných) s veľmi nepriaznivou prognózou:
 - a) primárne refraktérny alebo včasný relaps (do 12 mesiacov) po režime obsahujúcom purínové analógy;
 - b) relaps do 24 mesiacov po kombinovanej imunochemoterapii (CIT) s purínovým analógom alebo po podobne účinnej liečbe (napr. autológna TKD);
 - c) vysokorizikovní (p53 delícia/mutácia) vyžadujúci liečbu v 1. línii.
2. **u pacientov mladších ≤ 50 – 55 rokov** ju zvažovať v liečebnom pláne aj pri „len“ PR po CIT, pri Richterovej transformácii (ASH 2010) a všeobecne pri relapse ochorenia.

3. **po príchode nových liekov** – inhibítorov BCR a BCL2 sa mierne zmenila stratégia, pričom do úvahy berieme aj možnosť klinickej štúdie s inou novou molekulou (verzus TKB) a pacientovo prianie/rozhodnutie:

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pacienti by mali po ukončení terapie absolvovať ambulantné kontroly každých 3 – 6 mesiacov (na zvážení ošetrojúceho lekára podľa rizikového profilu pacienta).

Pri kontrole okrem základného klinického a laboratórneho vyšetrenia:

- CT kontroly rutinne v rámci observácie nie sú odporúčané,
- USG abdomenu 1-krát ročne,
- RTG snímka hrudníka: 1-krát ročne pri klinickom dôvode + pri infekciách,
- prevencia sekundárnych malignít: dermatologické vyšetrenie, gynecologické vyšetrenie, kolonoskopia, stolica OK, urologické (PSA)

Prolymfocytová leukémia B-pôvodu

KÓD ICD-O M9833/36

Definícia

Prolymfocytová leukémia B-pôvodu (PLL) je nádor tvorený proliferáciou prolymfocytov, ktorá postihuje periférnu krv a vedie k infiltrácii kostnej drene a ďalších orgánov (najmä sleziny). V periférnej krvi tvoria prolymfocyty viac než 55 % lymfoidných buniek.

Podľa kritérií SZO klasifikácie transformácia CLL v zmysle zvýšenia podielu prolymfocytov (CLL-PL) nepredstavuje pravú PLL. To isté platí o prípadoch morfológicky podobných PLL s dokázanou translokáciou t(11;14)(q13;q32).

Klinická charakteristika

PLL je extrémne zriedkavá leukémia, tvorí < 1 % lymfoidných leukémií. Väčšinou má oveľa agresívnejší priebeh než CLL, len asi u 10 – 15 % prípadov ide o indolentnú formu.

Symptomatológia:

Typická je symptomatická splenomegália bez periférnej lymfadenopatie a zvyčajne je prítomná výrazná lymfocytóza. V 50 % prípadov sa nachádza anémia a trombocytopenia. Občas zistíme monoklonovú gamapatiu IgM.

Diagnostika

Presná diagnostika je závislá od integrácie morfológie PK a imunofenotypu a genetických vyšetrení. Morfológickým kritériom je nález viac ako 55 % alebo viac ako $15 \times 10^9/l$ prolymfocytov v periférnej krvi. Sú to bunky strednej veľkosti, dvakrát väčšie ako lymfocyt, s okrúhlym jadrom, mierne kondenzovaným chromatinom, s výrazným prominujúcim centrálnym jadriekom a relatívne malým množstvom svetlobazofilnej cytoplazmy.

| | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | raritná, ~ < 1 % z lymfocytových leukémií |
| Medián veku v čase dg | 69 rokov |
| Pomer muži/ženy | viac u mužov |
| Bunkový pôvod | z periférnych B-lymfocytov „neznámeho“ pôvodu |
| Fenotyp | <ul style="list-style-type: none"> - silná expresia sIgM +/- IgD, - silná expresia CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, FMC7+ - CD23- - CD5- (1/3 prípadov PLL je pozit.) - SOX-, cyklín D1- - ZAP70 a CD38+ v ½ prípadov (bez vzťahu k stavu IgVH) |
| Genetika | |
| Gény IgR cytogenetika a molekulová genetika | <ul style="list-style-type: none"> - Ig gény klonovo rearanžované - pomer prípadov s mutovaným, resp. nemutovaným génom je približne rovnaký (predominantne sú postihnuté gény VH3 a VH4) - prípady s t(11;14)(q13;q32) sa dnes považujú za leukemické varianty MCL, a nie za PLL - t(8;14) - abnormality TP53 (delécie a/alebo mutácie) - abnormality MYC |
| Patogenéza | de novo leukémia (nie transformácia z CLL) |

Kostná dreň je difúzne intertrabekulárne infiltrovaná rovnakými bunkami.

Diferenciálne diagnosticky je ťažké rozlišovať blastoidný variant MCL, splenický lymfóm marginálnej zóny a variantnú HCL (HCL-v) pre prekryvanie imunofenotypového profilu.

Najkonzistentnejšími genetickými zmenami sú abnormality TP53 (delécie a/alebo mutácie) pozorované v 50 % prípadov a abnormality MYC vo viac ako 50 % prípadov.

Prognóza

Bežný agresívny podtyp má medián prežívania menej ako jeden rok, indolentný podtyp má medián prežívania viac ako tri roky. Faktory nepriaznivej prognózy sú vek nad 67 rokov, Hb pod 120 g/l a abnormality TP53.

Staging

Nebol vypracovaný – používame ako pri CLL.

Liečba

Liečebné postupy sú odvodené od používaných pri CLL.

1. Stabilná indolentná forma sa sleduje – metóda watch and wait až do symptomatickej progresie.
2. V prvej línii bez abnormality TP53: FCR, BR.
3. V prvej línii s abnormalitami TP53: alemtuzumab, ibrutinib, idelalisib.
4. Konsolidácia alogénnou transplantáciou kmeňových buniek u pacientov s abnormalitami p53.
5. Relaps/refraktérne ochorenie: opakuj imunochemoterapiu pri neskorom relapse, pri včasnom relapse BCR-inhibitor, klinická štúdia, alogénna TKB.

Splenický lymfóm marginálnej zóny

KÓD ICD-O: M 9689/36

Definícia

Splenický lymfóm marginálnej zóny (ďalej SMZL) je malobunkový lymfóm B-pôvodu, ktorý vzniká nádorovou proliferáciou buniek marginálnej zóny splenickej lymfatickej folikulu. V tejto zóne prevládajú malé B-lymfocyty a prítomné sú ojedinelé disperzné blasty. V počiatočných fázach ochorenia vzniká topograficky typický postih bielej pulpy, neskôr sa infiltrácia rozširuje aj do červenej pulpy a stáva sa tak difúznou. Nádorové bunky môžu osídľovať regionálne hilové splenickej LU a šíriť sa, ako tzv. vilózne lymfocyty, aj do periférnej krvi.

Podľa klasifikácie SZO (2008) medzi primárne splenickej lymfómy patrí ďalej neklasifikovateľný splenickej lymfóm/leukémia, ktorý zahŕňa tzv. difúzny splenickej malobunkový lymfóm červenej pulpy (ICD-O kód 9591/36) a variantnú vlasatobunkovú leukémiu (ICD-O kód M 9591/36). Oba tieto nádory musia byť odlišené od častejšieho SMZL.

Prejavy a priebeh ochorenia

Najčastejšími a veľmi typickými príznakmi pri SLMZ sú splenomegália, lymfocytóza a u časti pacientov aj hemolytická anémia (HA) alebo imunitná trombocytopenia (ITP). Ochorenie môže byť, najmä vo včasných fázach, zistené náhodne, pri vyšetrení z inej príčiny alebo pacient vyhľadá lekára pre subjektívne ťažkosti, ako sú: abdominálny diskomfort, neurčité bolesti pod ľavým rebrovým oblúkom, únava, prejavy krvácania, zvýšené teploty. Zväčšenie periférnych LU, prípadne LU v iných lokalitách je pri SLMZ veľmi zriedkavé. Postihnutie iných parenchýmových orgánov ako slezina je taktiež veľmi zriedkavé. Ochorenie sa vyskytuje typicky u starších pacientov. Transformácia do DLBCL je zriedkavá.

Zvýšený výskyt je u pacientov s vírusovou hepatítidou C (VHC).

Pri laboratórnom vyšetrení krvi zvyčajne nachádzame zvýšenú sedimentáciu, zvýšené hodnoty $\beta 2$ mikroglobulínu,

| | |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | menej než 2 – 3 % všetkých B NHL |
| Medián veku v čase dg | viac ako 50 rokov |
| Pomer muži/ženy | 1 : 1 |
| Fenotyp | - sIgM+, sIgD+, monotypický c-Ig (reštrikcia na úrovni ľahkých reťazcov) - pozitivita B-znakov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+), - CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, cyklín D1- |
| Genetika Ig receptor Iné | - rearanžovanie reťazcov IgR receptora - poruchy 7. chromozómu - špecifická molekulová signatúra (aktivácia kaskády AKT1) |
| Patogenéza | - neznáma, nejasný vzťah k LPL, - u časti pacientov susp. vzťah k HCV (najmä u obyvateľov južnej Európy) |
| Bunkový pôvod | B-bunka nejasného pôvodu |
| Klinický variant | SMZL s vilóznymi lymfocytmi |

| HCV + | Liečba hepatitídy (hepatológom) |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Observácia (W&W) | Asymptomatickí pacienti ak je → ľahká splenomegália, → iba lymfocytóza ak nie sú → významné cytopénie → príznaky hyperviskózneho syndrómu pri IgM paparoteinémii asi 20 – 25 % pacientov medián času do prvej liečby: tri roky |
| Splenektómia Indikácie | Symptomatickí pacienti → symptomatická splenomegália → cytopénia (najmä pri vývoji Tr-pénie indikovať výkon včas) → nejasná diagnóza |
| Výhody | • zlepšenie celkového stavu pacienta • úprava hematologických parametrov • diagnostický + terapeutický výkon asi 75 – 80 % pacientov u väčšiny pacientov následne len observácia, medián času do progresie 30 – 36 mesiacov |
| Chemoterapia Indikácie | → symptomatickí pacienti, ak nie je možný operačný výkon → progresia po splenektómii (cytopénie, progresia infiltrácie KD, celkové príznaky, LDH) → po splenektómii, ak sú prítomné rizikové faktory |

lymfocytózu, anémiu (u časti pacientov sa dokáže HA a pozitívny Coombsov test), trombocytopeniu rôzneho stupňa, asi u 50 % pacientov monoklonálnu gamapatiu, zväčša typu IgM. U 95 % pacientov so SLMZ je v čase diagnózy prítomná infiltrácia kostnej drene, nezriedka s vyplavovaním atypických buniek do periférnej krvi. U pacientov so SLMZ s vilóznymi lymfocytmi nachádzame v periférnej krvi tzv. vlasaté lymfocyty. Niekedy majú vyplavované atypické lymfocyty skôr monocytoidný alebo plazmocytoidný charakter.

U pacientov s uvedenými príznakmi je potrebné zvážiť splenektómiu. Tento výkon by sa nemal zbytočne odkladať. Splenektómia má pri tomto ochorení

diagnostický a súčasne terapeutický význam. Po splenektómii sa zvyčajne upravia hodnoty krvného obrazu, ustúpia subjektívne ťažkosti a väčšina pacientov v nasledujúcom období pomerne dlho nepotrebuje žiadnu inú liečbu.

Staging ochorenia

Pozri všeobecnú časť, pri tomto type lymfómu je vždy potrebné sérologické vyšetrenie na vírusovú hepatítidu C (HCV).

Liečba

Rizikové faktory

- zvýšené hodnoty LDH (ak príčinou nie je hemolýza),

- B-symptomatológia,
 - histologické alebo cytologické známky transformácie do DLBCL,
 - autoimúnne fenomény (HA, ITP, získané koagulopatie, pozitívny Coombsov test).
- Chemoimunoterapia**
- rituximab (R) + chlorambucil, cyklofosamid /+ prednizon ak je HA alebo ITP,
 - R-bendamustín,
 - purínový analóg (ak nie sú prítomné autoimúnne fenomény), v súčasnosti zriedkavo,
 - R- monoterapia,
 - R-CVP,
 - R-CHOP, ak sú histologicky prítomné známky transformácie, pri progresii ochorenia, ak nemožno klinicky vylúčiť transformáciu do DLBCL (B-symptomatológia, rýchla progresia, zvýšené hodnoty LDH, diseminácia do nodálnych a extranodálnych oblastí),
 - u pacientov s VHC môže samotná protivírusová liečba viesť k regresii alebo ku kompletnej remisii ochorenia. V prípade potreby systémovej chemoimunoterapie myslieť na zvýšené riziko hepatotoxicity a navodenia hepatálnej dysfunkcie u pacientov s VHC.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Vlasatobunková leukémia

KÓD ICD-O 9940/36

Definícia

Vlasatobunková leukémia (HCL) je zriedkavá chronická, pomaly postupujúca lymfoproliferatívna choroba. Pre diagnózu je typická prítomnosť cirkulujúcich B-lymfocytov vyplavených z kostnej drene a na ich povrchu svetelným i elektrónovým mikroskopom sú viditeľné nápadné výbežky cytoplazmy. Vlasaté B-lymfocyty vývojovo stoja medzi B-chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL) pri klasickej forme alebo prolymfocytovou leukémiou (PLL) pri variantnej forme a bunkami plazmocytómu. Vytvárajú charakteristický obraz infiltrácie kostnej drene s určitým stupňom jej fibrózy (retikulínová sieť) a parenchýmu sleziny, kde postihujú červenú pulpu. Môžeme ich nájsť i v hepare a lymfatických uzlinách.

Klinická charakteristika

Splenomegália (90 %), hepatomegália (40 – 50 %), mediastinálna alebo abdominálna lymfadenopatia na CT (15 – 20 %), vlasaté bunky v periférnej krvi (95 %), pancytopenia (70 %), anémia Hb < 100 g/l (70 %), trombocytopenia < 100x10⁹/l (80 %), leukocytopenia < 5x10⁹/l (65 %), neutropénia < 1x10⁹/l (75 %), monocytopenia < 0,1x10⁹/l (90 %).

Symptomatológia

Prevažne príznaky súvisiace s hematologickými abnormalitami: únavnosť, malátnosť, celková slabosť, krvácavé a infekčné komplikácie, B-symptómy, tlak pod LRO, poruchy imunity, autoimúnne choroby (vasculitída, polyarthritis nodosa, AIHA, imunitná trombocytopenia, Sjögrenov syndróm, reumatoidná artritída, tyroiditída, perniciózna anémia, ulceratívna kolitída, protilátka proti f.VIII, a iné), častejší výskyt benígnych a malígnych tumorov (bazalióm, karcinóm hrubého čreva, prostaty, močového mechúra, hematologické malignity a iné), zriedka infiltrácia aj iných or-

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | 2 % z lymfoidných leukémií, 0,3/100 000, nevyskytuje sa u detí, nízky výskyt v Japonsku |
| Medián veku pri stanovení dg | 52 rokov |
| Pomer muži/ženy | 4 : 1 |
| Bunkový pôvod | ide o B-lymfocyty postgerminálneho centra, vývojovo cHCL medzi CLL a plazmocytómom, vHCL medzi PLL a plazmocytómom |
| Fenotyp a imunocytochémia | charakteristický panel: CD11c, CD25, CD103, CD123, TRAP, ANXA-1, FMC-7, pan-B-lymfocytové antigény: CD19, CD20, CD22, Smlg, CD52 na povrchu 92 – 100 % cHCL i vHCL, imunohistochemia: CD20, DBA.44, TRAP, ANXA-1, TIA-1, cyklín-D1 |
| Genetika | BRAF V600E, IGHV4-34 (14q32.33), nešpecifické: del-p53, prestavba génov pre ťažký i ľahký reťazec imunoglobulínov, nadmerná expresia bcl-1 a cyklínu-D1 |
| Patogenéza | neznáma, možné etiologické faktory: ionizujúce žiarenie, drevný prach, organické chemikálie (benzén a iné organické rozpúšťadlá, fosforylované insekticídy), prekonaná infekčná mononukleóza (EBV), incidencia lymfoproliferatívnej malignity u pokrvných príbuzných. |
| Morfologické varianty | – klasická forma cHCL – variantná forma vHCL (WHO 2008: ako samostatná klinicko-patologická jednotka v kategórii neklasifikovateľných splenických B-lymfocytových lymfómov a leukémií). |
| Klinické podtypy | podľa morfológie: klasická, variantná, hybridná, blastová, multilobulárna forma |

gánov ako sleziny a heparu: GIT, pľúca, koža, meningy.

Diagnostika

Symptómy, klinický nález, morfológia náteru PK a KD (svetelný mikroskop, fázový kontrast, elektrónový mikroskop), KO (leukocytopenia, monocytopenia, anémia, trombocytopenia), KD (aspirát – „suchá punkcia“, trepanobiopsia – obraz „pražených vajec“, retikulínová sieť), splenomegália (infiltrovaná červená pulpa, biela atrofuje a zaniká, dilatované sínusy, erytrocytové jazierka), hepatomegália (infiltrácia sínusov a portobiliárnych oblastí), u časti mediastinálna a abdominálna LAP nad 2 cm, bez periférnej LAP, prietoková cytometria aspirátu KD (CD11c, CD25, CD103, CD123), imunohistochemia trepanobiopsie (CD20, DBA.44, TRAP, ANXA-1, TIA-1), cytogenetika (BRAF V600E, IGHV4-34).

Diferenciálna diagnostika

Variantná forma (vHCL), aplastická anémia, splenický lymfóm s vilóznymi lymfocytmi (SLVL), prolymfocytová leukémia, chronická lymfocytová leukémia (CLL), lymfoplazmocytový lymfóm (LPL),

lymfóm z marginálnej zóny (MCL), primárny splenický lymfóm, leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov (LGL), malígna histiocytóza

Variantná forma vHCL

Ide o 10 – 20 % prípadov HCL. Morfológicky pripomína PLL (jadro s jadierkami) a HCL (cytoplazma s výbežkami). Prítomná býva masívna splenomegália, leukocytóza 40 – 60x10⁹/l i viac, chýba monocytopenia, bioptický nález v slezine a KD je ako pri cHCL, nebýva „suchá punkcia“ (nízka alebo žiadna retikulárna fibróza). V genetickom vyšetrení je prítomný BRAF wild type, bez mutácie. Imunocytochemicky TRAP-negat., annexin-A1-negat., CD25-negat., CD103-negat. alebo len slabá expresia, CD11c zvyčajne pozit. Má agresívnejší priebeh a prognóza je nepriaznivá pre rezistenciu na terapiu IFN- α a purínové analógy (u 50 % len parciálna remisia po 3 – 4 cykloch 2-CdA (kladribín) alebo 2-dCF (pentostatín)). Liečebná odpoveď sa pozorovala po monoklonových protilátkach anti-CD20 (rituximab), anti-CD52 (alemtuzumab) a imunotoxínoch (BL22, HA22, LMB-2). Ako paliatívnu metódu

2-chlórodeoxyadenozín (kladribín, 2-CdA):

| | | | |
|----------------|-------------------|--------------------|--------------------------|
| 0,14 mg/kg/deň | i. v. v 500 ml FR | i. v. tečie 2 hod | deň: 1, 2, 3, 4, 5 |
| 0,14 mg/kg/deň | s. c. | s. c. bolus | deň: 1, 2, 3, 4, 5 |
| 0,09 mg/kg/deň | i. v. kontinuálne | i. v. tečie 24 hod | deň: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 |
| 0,14 mg/kg/deň | i. v. v 500 ml FR | i. v. tečie 2 hod | deň: 1, 8, 15, 22, 29 |

| Klírens kreatinínu [ml/min] | Dávka 2-CdA | Odporúčaná schéma a dávka |
|-----------------------------|-------------|---------------------------|
| > 70 | 100 % | 0,14 mg/kg/deň x 5 dní |
| 30 – 70 | 60 % | 0,14 mg/kg/deň x 3 dni |
| < 30 | nepodávať | - |

Rituximab (anti-CD20):

| | | | |
|-----------------------|-------|----------------------|---------------------------------------|
| 375 mg/m ² | i. v. | i. v. pomalá infúzia | 8x á týždeň, 1. dávka 28 deň po 2-CdA |
|-----------------------|-------|----------------------|---------------------------------------|

pri masívnej splenomegálii možno zvoliť splenektómiu alebo rádioterapiu na slezinu príp. „bulky“ lymfadenopatiu v TD 10 – 30 Gy.

Staging

Nepoužíva sa.

Liečba

Úplné vyliečenie aj pri klasickej forme zatiaľ nie je možné. Vždy zostáva určitý stupeň minimálnej reziduálnej choroby (MRD), ktorej detekcia závisí od použitej metódy (prietoková cytometria aspirátu KD, morfológia a imunohistochemia trepanobiopsie, genetické vyšetrenie). Klasická forma pri adekvátnej liečbe má u väčšiny dobrú prognózu s dlhodobým prežívaním napriek pretrvávajúcej prítomnosti MRD, výborne reaguje na štandardnú liečbu purínovými analógmi (2-CdA v 1.línii KR 79 %, PR 21 %, 2CdA v 2.línii KR 70 %, PR 20 %). Po 1.-líniovej liečbe 2-CdA preživa 10 rokov 80 – 90 % pacientov. Pred liečbou sa pre možné riziko reaktívacie HBV vyšetruje HBsAg a HbCAb. V prípade pozitivity pacient užíva lamivudín v dávke 100 mg/deň p.o. počas celej liečby a ešte dva mesiace po jej ukončení.

Indikácie liečby

Indikáciou je korekcia cytopénie a úprava klinických ťažkostí v súvislosti

s anemickým syndrómom, opakovanými infekciami a krvácaním. Len zriedkavo pri menej závažnej cytopénii s miernou splenomegáliou môžeme postupovať systémom „watch and wait“, kontrolovať pacienta v pravidelných intervaloch a liečbu začať pri zhoršení parametrov a objavení sa symptómov. Väčšina pacientov však prichádza s cytopéniou a klinickými príznakmi aktivity choroby. Aktivita HCL koreluje s hladinou solubilného receptora IL-2 v sére.

Liečbu začíname pri signifikantnom stupni anémie Hb < 100 g/l, Tr < 100x10⁹/l, Neu < 1,0x10⁹/l, ak je prítomná leukocytóza v periférnej krvi, symptomatická splenomegália, „bulky“ alebo bolestivá lymfadenopatia, B-symptómy, opakované infekcie, autoimunitné poruchy, vaskulitída alebo osteolytické ložiská. Bolestivé skeletárne ložiská a bolestivú „bulky“ lymfadenopatiu možno indikovať na analgetickú rádioterapiu v TD 10 – 30 Gy.

Štandardná liečba

Purínové analógy: 2-chlórodeoxyadenozín (kladribín, 2-CdA) alebo u nás neregistrovaný 2-deoxykoformycín (pentostatín, 2dCF). U pacientov s hladinou kreatinínu nad normou a s vekom nad 60 rokov dávky upravujeme podľa aktuálneho klírensu kreatinínu. Pri nedostatočnej odpovedi na liečbu alebo pri včasnom

relapse možno kombinovať s monoklonovou protilátkou anti-CD20 (rituximab).

Experimentálna (neštandardná) liečba

Monoklonové protilátky: rituximab (anti-CD20,) v monoterapii alebo na elimináciu MRD, alemtuzumab (anti-CD52), inhibítory tyrozínkináz: ibrutinib, inhibítory B-Raf enzýmu: vemurafenib, cytostatiká: bendamustín, fludarabín, rekombinantné imunotoxíny: BL22 (anti-CD22-PE38), HA22 (anti-CD22-PE38), LMB-2 (anti-Tac(Fv)-PE38).

Liečba v minulosti

Účinná: splenektómia, interferón- α (IFN- α , PEG-IFN- α)

Neúčinná: cytostatiká: chlorambucil, HD-CFA+AraC, HD-MTX, rubidazón, schémy: CVP, CHOP, DHAP, protrahovaná aplikácia androgénov: oxymetolon, iné: lítium

Za kompletnú remisiu (KR) po liečbe považujeme vymiznutie vlasatých buniek z periférnej krvi a z náteru kostnej drene, úpravu klinický príznakov HCL prítomných v čase diagnózy a aj normalizáciu orgánových manifestácií (splenomegália, hepatomegália, lymfadenopatia). V prípadoch parciálnej remisie (PR) je v aspiráte kostnej drene dokázateľne prítomná populácia vlasatých buniek.

Prognóza

Klasická forma liečená purínovými analógmi má dobrú prognózu s 5- a 10-ročným prežívaním ako v bežnej populácii. Ak sa nelieči ani splenektómiou medián prežívania je 4,6 roka, ak sa lieči len splenektómiou medián prežívania je 6,9 roka. Variantná forma má agresívny priebeh, nedostatočnú odpoveď na štandardnú liečbu a medián prežívania je 9 rokov, experimentálna liečba s novými liekmi by mohla jej prognózu zlepšiť. Blastová forma je rezistentná na liečbu a má infaustnú prognózu s rýchlou progresiou.

Lymfoplazmocytový lymfóm

Na kapitole sa pracuje.

Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu

KÓD ICD-O: M9699/36

Definícia

Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu (ďalej MALT lymfóm alebo maltóm) je nádor, ktorý vzniká primárne extranodálne, a to obyčajne v sekundárne (v dôsledku zápalu alebo autoimunitného ochorenia) vzniknutom lymfatickom tkanive v blízkosti sliznice alebo iných epitelových štruktúr. Vzniká v tkanivách, v ktorých sa fyziologicky lymfatické tkanivo nenachádza. Nádorové bunky majú pôvod v marginálnej zóne lymfatického folikulu, majú obyčajne tzv. centrocytoïdný alebo monocytoïdný vzhľad, vykazujú črty plazmocytoidnej a plazmocytovej diferenciácie, rozrušujú epitelové štruktúry (tzv. lymfoepitelové lézie), obsahujú malú prímes disperzných blastov a majú sprvu len lokálne obmedzenú schopnosť cirkulácie (tzv. homing efekt). Preto nádorové ochorenie býva, prinajmenej v počiatočných fázach, obmedzené na miesto vzniku, prípadne aj s postihom regionálnych LU.

Prejavy a priebeh ochorenia

Ide o špecifickú skupinu primárnych extranodálnych lymfómov, ktoré sa vyskytujú v rôznych extranodálnych lokalitách, predovšetkým v tkanivách, v ktorých sa fyziologicky lymfatické tkanivo nenachádza. Biologicky, klinicky aj terapeuticky samostatnú podjednotku v rámci MALT lymfómov predstavuje MALT lymfóm žalúdka, ktorý je preto uvádzaný samostatne. Príznaky pri MALT lymfóme nie sú lymfómovo-spezifické, lebo závisia predovšetkým od postihnutej lokality/tkaniva.

U pacientov s MALT lymfómom, u ktorých nie sú histologicky prítomné známky transformácie do DLBCL, má ochorenie zväčša indolentný priebeh. U väčšiny pacientov (75 %) nachádzame v čase diagnózy lokalizované štádium ochorenia (I, II). U časti pacientov s generalizovaným ochorením býva prítomné postihnutie viacerých MALT lokalít (13 %), zriedkavejšie je prítomné viacnásob-

| | |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | 7 – 8 % všetkých B-NHL, asi 50 % z nich sú MALT lymfómy žalúdka |
| Medián veku v čase dg | 61 r. |
| Pomer muži/ženy | 1 : 1,2 |
| Fenotyp: | CD20+, PAX5+, CD79a+, povrchový slgM+, menej často IgA alebo IgG, monotypická c-Ig reštrikcia ľahkých reťazcov, CD5-, CD10-, CD23-, CD43+/-, cyklín D1- |
| Genetika - gény <i>IgR</i> - cytogenetika | rearanžovanie génov pre ťažký aj ľahký reťazec, somatické hypermutácie rôznych regiónov, závisí často od lokalizácie MALT-lymfómu: t(11;18)(q21;q21) – najmä MALT lymfóm žalúdka a pľúc t(14;18)(q32;q21) – najmä lymfómy očnej oblasti a slinných žliaz t(3;14)(p14.1;q32) – lymfómy štítnej žľazy, očnej oblasti a kože, časté sú trizómia 3a 8. |
| Patogenéza | a) chronická antigénna stimulácia pri chronickej infekcii, napr.: - v žalúdku HP, v tenkom čreve <i>Campylobacter jejuni</i> , v koži <i>Borrelia burgdorferi</i> , v okúlárnej lokalizácii <i>Chlamydia psittaci</i> a i., b) alebo pri autoimunitne podmienenom zápalovom procese, napr.: - Hashimotova tyreoiditída, Sjögrenov syndróm, folikulová bronchitída a i. |
| Bunkový pôvod | postgerminálne B-bunky, bunky marginálnej zóny lymfatickej uzliny a sleziny |

| Lokalizácia | Príznaky |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Žalúdok | nešpecifické dyspeptické ťažkosti, pobolievanie v epigastriu, pocit plnosti, pyróza, nauzea |
| Priedušky (BALT-lymfóm) | kašeľ, zadychávanie, niekedy ide o náhodný nález pri RTG vyšetrení pľúc |
| Črevo | pasážové ťažkosti pri obštrukcii, bolesti brucha, krvácanie do GIT-u, zriedkavo perforácia, chronické hnačky |
| Extradurálna lokalizácia | miešna kompresia, poruchy citlivosti a hybnosti DK |
| Koža | kožné lézie |
| Konjunktíva, Slzná žľaza, Retrobulbárny priestor, orbita | infiltrát spojovky, infiltrát slznej žľazy, tumor orbity – infiltrát mäkkého tkaniva orbity, retrobulbárny infiltrát |
| Slinná žľaza Štítna žľaza Prsník Pečeň | tumorózne zväčšenie (asociácia so Sjögrenovým sy.) |

né nodálne postihnutie. U niektorých pacientov dochádza opakovane k lokalizovaným relapsom v rôznych extranodálnych lokalitách. Vždy je potrebná biopsia novej lézie. Zdá sa, že prognóza pacientov s nodálnou formou diseminácie ochorenia je horšia ako u pacientov s postihnutím viacerých MALT lokalít.

U časti pacientov môže byť prítomná monoklonová gamapatia, zvyčajne IgM a/alebo kryoglobulinémia II. typu. Cieľene treba pátrať aj po vírusovej hepatitíde C (VHC).

Rizikové faktory

- pokročilé štádium,
- postihnutie viac ako jednej extranodálnej lokality,
- prítomnosť nodálneho postihnutia, postihnutie KD,
- > 10 % veľkých buniek.

Liečba

Štandardný terapeutický postup pri MALT lymfómoch nie je presne definovaný. Spôsob liečby závisí od lokalizácie ochorenia, veku a celkového stavu

pacienta. Pri rozhodovaní sa o liečbe treba vždy posúdiť závažnosť možnej chronickej toxicity, prípadne dlhodobých následkov daného liečebného postupu (napr. RT na oblasť slinných žliaz, mastektómia pri postihnutí prsníka).

Liečebné modality

- chirurgický výkon (exstirpácia, resekcia),
- rádioterapia,
- chemoterapia,
- chemoimunoterapia.

Tieto liečebné modality možno použiť ako monoterapiu alebo vzájomne kombinovať. Veľmi dobré výsledky má použitie RT sólo na postihnutú oblasť, prípadne kombinácia chirurgického

zákroku a lokálnej RT u pacientov s lokalizovaným ochorením. V prípade, že chirurgický výkon alebo lokálna RT by viedli k významnému funkčnému či kozmetickému poškodeniu u pacienta a pri generalizovanej forme ochorenia, prichádza do úvahy CHIT (chemoimunoterapia). Najmä u pacientov s lokalizovaným postihnutím slinných žliaz (nezriedka súčasne so Sjögrenovým syndrómom) zvážiť inú modalitu ako RT (w&w a pri progresii CHIT).

Chemoterapia

- chlorambucil,
- rituximab,
- R-bendamustín,
- R-CVP,

- R-CHOP pri vyššom zastúpení veľkých buniek, pri transformácii do DLBCL,
- u pacientov s VHC môže samotná protívirusová liečba viesť k regresii alebo ku kompletnej remisii ochorenia. V prípade potreby systémovej chemoimunoterapie myslieť na zvýšené riziko hepatotoxicity a navodenia hepatálnej dysfunkcie u pacientov s VHC.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Pri relapsoch je vždy potrebná biopsia novej lézie, či už v pôvodnej alebo novej lokalite.

MALT lymfóm žalúdka

Na kapitole sa pracuje.

Nodálny lymfóm marginálnej zóny

KÓD ICD-O: M9699/36

Definícia

Nodálny lymfóm marginálnej zóny (ďalej NLMZBL) je primárne nodálny (v LU vznikajúci) ML, ktorého bunky histogeneticky patria do skupiny B-buniek marginálnej zóny. Jeho morfológický obraz je veľmi podobný infiltrátu MALT-lymfómu – tvoria ho prevládajúce, tzv. monocytoidné malé B-lymfocyty a ojedinelé disperzné blasty, pričom nádorové bunky majú tendenciu k plazmocytovej diferenciácii.

Samostatným podtypom je NZML detí, ktorý histologicky a fenotypovo je podobný lymfómu dospelých s tým, že v jeho obraze je často prítomná progresívna transformácia zárodočných centier s infiltráciou týchto centier (s infiltráciou centier – tzv. kolonizácia).

Prejavy a priebeh ochorenia

Nodálna forma lymfómu z buniek marginálnej zóny je pomerne zriedkavá. Prejavom ochorenia je periférna LAP, najčastejšie v krčnej oblasti, v oblasti slinných žliaz, prípadne nachádzame generalizovanú LAP. Asi 55 % pacientov má v čase diagnózy prítomnú infiltráciu kostnej drene, leukemizácia ochorenia je zriedkavá. Ochorenie sa vyskytuje u starších pacientov, typicky > 60 rokov. Zvýšený výskyt je u pacientov s vírusovou hepatitídou C (VHC). Asi u 30 % pacientov je prítomná aj monoklonová gamapatia, zvyčajne typu IgM. U časti

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | 1,5 - 1,8 % všetkých B NHL |
| Medián veku v čase dg | 60 rokov (s výnimkou podtypu u detských pacientov – pozri ďalej) |
| Pomer muži/ženy | 1 : 1 |
| Klinický podtyp | NZML pacientov detského veku, je častejší u chlapcov (20 : 1), prežívanie u pacientov detského veku je zásadne lepšie, pričom ochorenie býva typicky lokalizované bez disseminácie. |
| Fenotyp | - pozitívita B-znakov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+) a povrchový Ig+ (zriedkavo IgD+), bcl2+, - koexpresia CD43+ v cca 50% prípadov, - CD5-, CD10-, CD23-, cyklín D1-. |
| Genetika | - gény IgR - cytogenetika |
| Patogenéza | neznáma, niektoré údaje dokazujú súvislosť s infekciou HCV |
| Bunkový pôvod | postgerminálne B2 bunky (marginálnej zóny lymfatického tkaniva) |

pacientov je prítomná kryoglobulinémia II. typu.

Najmä u pacientov s generalizovaným ochorením môžu byť už v čase diagnózy prítomné histologické i klinické známky transformácie do DLBCL (B-symptomatológia, horší výkonostný stav, extranodálne postihnutie, zvýšené hodnoty LDH, prítomnosť bulky masy). U časti pacientov nastáva transformácia v čase progresie/relapsu ochorenia.

Staging ochorenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti. Cielene pátrať po VHC.

Terapia

- RT IF 30 – 36 Gy pri lokalizovanom ochorení
- chlorambucil, cyklofosfamid
- rituximab (R)

- R-bendamustín
- R-CVP
- R-CHOP – pacienti s väčším podielom veľkých buniek, pri transformácii do DLBCL
- U pacientov s VHC môže samotná protívirusová liečba viesť k regresii alebo ku kompletnej remisii ochorenia. V prípade potreby systémovej chemoterapie myslieť na zvýšené riziko hepatotoxicity a navodenia hepatálnej dysfunkcie u pacientov s VHC.

Prognóza

Približne 60 – 80 % pacientov preživa 5 rokov. Odpoveď na liečbu a prognóza ochorenia pri transformácii do DLBCL je nepriaznivá

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Folikulový lymfóm

Na kapitole sa pracuje.

Lymfóm z plášťových buniek

Na kapitole sa pracuje.

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu a iné agresívne B-bunkové lymfómy

Definícia

Kategória difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL) ako nádoru, ktorý je tvorený klonálnou proliferáciou stredne veľkých až veľkých blastových buniek B-pôvodu sa pre heterogenitu morfológických, fenotypových, genotypových znakov a klinickej manifestácie rozdelila na samostatné typy alebo podtypy. Revidovaná klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) ich uvádza takto:

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| DLBCL, bližšie nešpecifikovaný (NOS) |
| GCB typ |
| ABC typ |
| Veľkobunkový B-lymfóm bohatý na T-bunky a histiocyty (TCRBCL) |
| Primárny DLBCL centrálného nervového systému (PCNSL) |
| Primárny kožný DLBCL končatinového typu |
| EBV pozitívny DLBCL, NOS |
| EBV pozitívny mukokutánný vred |
| DLBCL asociovaný s chronickým zápalom |
| Lymfomatoidná granulomatóza |
| Primárny mediastinálny (týmusový) veľkobunkový B-lymfóm (PMBL) |
| Intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm |
| ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm |
| Plazmablastový lymfóm |
| Primárny lymfóm asociovaný s eFúziou (serózných blán) |
| HHV8 pozitívny DLBCL, NOS |
| Vysokomaligný B-bunkový lymfóm, s MYC a BCL2 a/alebo BCL6 rearanžovanými génmi |
| Vysokomaligný B-bunkový lymfóm, NOS |
| Neklasifikovateľný B-bunkový lymfóm s črtami intermediárnymi medzi DLBCL a klasickým HL |

Klinická charakteristika

Medián veku v čase diagnózy je približne 60 rokov. Typickým klinickým obrazom je rýchlo rastúca, nebolestivá nádorová masa (lymfatické uzliny alebo infiltrácia extranodálneho orgánu). B-symptómy sa vyskytujú v 30 % prípadov. Takmer 2/3 pacientov majú v čase diagnózy pokročilé ochorenie (štádium

III, IV). Extranodálne postihnutie je relatívne časté, vyskytuje sa u 40 % pacientov. Najčastejšie býva infiltrovaná kostná dreň, ďalej tráviaci trakt, menej často kosti, koža, centrálny nervový systém, semenníky, obličky, nadobličky, prsníky, pečeň.

Diagnostika a staging

Diagnostické a stagingové vyšetrenia sú uvedené vo všeobecnej časti. V rámci iniciálneho stagingu, ako aj restagingových vyšetrení je odporúčaným štandardom PET/CT vyšetrenie, ideálne aj s intravenózne podanou CT kontrastnou látkou. Lymfómová skupina (LySk) nateraz odporúča vykonávať aj stagingovú punkciu KD napriek vysokej senzitivite kvalitne realizovaného iniciálneho PET/CT vyšetrenia. Štádium sa určuje podľa Cotswoldskej modifikácie Ann Arbor štádiovacieho systému.

Prognostické indexy

Najčastejšie používaným je Medzinárodný prognostický index (IPI), resp. pre pacientov mladších ako 60 rokov jeho variant aaIPI. Novšia verzia využívajúca rovnaké klinické parametre ako IPI a validovaná aj na pacientoch liečených kombináciou R-CHOP, sa nazýva revidované IPI (R-IPI). Najnovší z prognostických indexov pre DLBCL je NCCN-IPI, používa päť identických faktorov ako IPI, ale jednotlivým parametrom prisdzuje odlišnú silu. Napriek novším verziám zatiaľ zostáva najpoužívanejším prognostickým indexom IPI (aaIPI), preto LySk odporúča používať tento index. Nie je vhodné na jednom pracovisku používať súčasne viacero prognostických indexov. Všetky spomínané prognostické indexy sú uvedené v tabuľkách 1 – 4.

Liečba

Cieľom terapie pacientov s DLBCL alebo iným agresívnym lymfómom je dosiahnutie kompletnej remisie. Ak pacient

dosiahne po ukončení plánovanej terapie parciálnu remisiu, ide o neuspokojivý výsledok liečby. Prvolíniová terapia je odlišná u pacientov s limitovanou a pokročilou chorobou. Osobitnú skupinu predstavujú pacienti vo vyššom veku, resp. pacienti so závažnými sprievodnými ochoreniami, ktorí nie sú schopní podstúpiť štandardnú chemoimunoterapiu.

Základnou liečebnou schémou je R-CHOP. V indikovaných prípadoch možno použiť niektorú z modifikácií R-CHOP (R-CHOP-14, R-CHOEP, R-miniCHOP, R-CEPP, R-CEOP, R-GCVP, R-COPP). Alternatívou pre pacientov s prognosticky najnepriaznivejším ochorením sú kombinácie DA-EPOCH-R, R-CODOX-M/R-IVAC alebo GMALL-NHL 2002. Tieto liečebné schémy sú uvedené v samostatnej kapitole týchto liečebných štandardov.

Limitované ochorenie

Za limitovanú chorobu je považované klinické štádium I a II. Bulky choroba je definovaná ako nádorová masa s transverzálnym priemerom väčším ako 10 cm. Pretože pojem limitované ochorenie nie je jasne definovaný, na stratifikáciu pacientov pomáha tzv. modifikované IPI (mIPI) používané pre klinické štádiá I a II. Obsahuje tieto nepriaznivé faktory: zvýšená LDH, výkonnostný stav > 1, klinické štádium II a vek > 60 rokov. Pacienti, ktorí nemajú ani jeden z týchto nepriaznivých faktorov, teda majú mIPI 0, sú liečení štyrmi cyklami, zatiaľ čo tí, ktorí majú jeden alebo viac faktorov mIPI, sú liečení 6 cyklami R-CHOP. Ak je po absolvovaní štyroch, resp. šiestich cyklov chemoimunoterapie PET/CT vyšetrením potvrdená kompletná metabolická remisia (KR), prechádzajú do observácie, rádioterapia nie je indikovaná. V prípade, ak PET/CT nepotvrdí kompletnú metabolickú remisiu, je indikovaná biopsia alebo RT na oblasť metabolicky aktívneho rezídua.

Tabuľka 1. Medzinárodný prognostický index (IPI)

| | | Riziková skupina | Počet faktorov |
|--------------------------|------------|------------------|----------------|
| Vek | > 60 | nízke riziko | 0 – 1 |
| LDH | > norma | stredne nízke | 2 |
| PS | > 1 | stredne vysoké | 3 |
| Štádium | III, IV | vysoké riziko | 4 – 5 |
| Extranodálne postihnutie | > 1 oblasť | | |

Tabuľka 2. Veku prispôsobený medzinárodný prognostický index (aaIPI)

| | | Riziková skupina | Počet faktorov |
|---------|---------|------------------|----------------|
| LDH | > norma | nízke riziko | 0 |
| PS | > 1 | stredne nízke | 1 |
| Štádium | III, IV | stredne vysoké | 2 |
| | | vysoké riziko | 3 |

Tabuľka 3. R-IPI (revidované IPI)

| | | Prognóza | Počet faktorov |
|--------------------------|------------|-------------|----------------|
| Vek | > 60 | veľmi dobrá | 0 |
| LDH | > norma | dobrá | 1 – 2 |
| PS | > 1 | nepriaznivá | 3 – 5 |
| Štádium | III, IV | | |
| Extranodálne postihnutie | > 1 oblasť | | |

Tabuľka 4. NCCN-IPI

| Vek, roky | | Riziková skupina | Počet faktorov |
|--------------------------|---|------------------|----------------|
| > 40 - ≤ 60 | 1 | nízke riziko | 0 – 1 |
| > 60 - < 75 | 2 | stredne nízke | 2 – 3 |
| ≥ 75 | 3 | stredne vysoké | 4 – 5 |
| LDH | | vysoké riziko | ≥ 6 |
| > 1 - ≤ 3 norma | 1 | | |
| > 3 norma | 2 | | |
| Štádium III, IV | 1 | | |
| Extranodálne postihnutie | 1 | | |
| PS ≥ 2 | 1 | | |

Pre pacientov so závažnými sprievodnými ochoreniami (napr. ochorenia srdca či pečene), pre ktorých predstavuje podanie plného počtu cyklov chemoimunoterapie vysoké riziko, je alternatívou podanie troch cyklov R-CHOP s rádioterapiou (RT) v dávke 30 – 36 Gy.

Rozhodovanie o spôsobe liečby je individuálne, na základe veku pacienta, lokalizácie choroby, mIPI a v neposlednom rade dostupnosti stagingového a restagingového PET/CT vyšetrenia. Cieľom je vyliečenie pacienta a zároveň minimalizovanie skorých a neskorých následkov liečby, napríklad v prípade mladších pacientov volíme variant bez RT (v snahe vyhnúť sa neskorým následkom RT), v prípade starších pacientov a ochorením srdca preferujeme liečbu s nižšou dávkou antracyklínov.

V prípade pacientov so štádiom I alebo II a bulky masou rozhodujeme o RT na základe dosiahnutej odpovede po 6 cykloch chemoimunoterapie, ak je restagingový PET/CT nález negatívny, je prípustné neindikovať rádioterapiu (tabuľka 5).

Pokročilé ochorenie

R-CHOP je štandardná liečba aj v prípade pacientov s pokročilou chorobou, teda v klinickom štádiu III alebo IV. Klinické štúdie nepotvrdili vyššiu efektivitu R-CHOP podávaného v 14-dňových intervaloch, v porovnaní s 21-dňovým. R-CHOP je štandardne indikovaný do veku pacienta 65 – 70 rokov, môžu ho však dostávať aj starší pacienti (65- až 80-roční), tam však treba u každého pacienta individuálne zvážiť potenciálne riziká podávania tohto režimu. Pacienti

Tabuľka 5. Iničiálna liečba pacientov s DLBCL

| Štádium | Liečba |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| I, II non-bulky mIPI 0 | R-CHOP x 4* |
| I, II non-bulky mIPI ≥ 1 | R-CHOP x 6* |
| I, II non-bulky mIPI 0-4 | R-CHOP x 3 + RT-IF (30-36 Gy)* ** |
| I, II bulky (> 10 cm) | R-CHOP x 6 ± RT-IF (30-36 Gy) |
| III, IV | R-CHOP x 6 (8) |
| III, IV, IPI 3 – 5 | R-CHOP x 6 (8) Alternatívny režim (R-CHOEP, DA-EPOCH-R) |

* RT len v prípade PET/CT pozitívneho rezídua po chemoimunoterapii

** Alternatíva pre pacientov, kde je potrebná redukcia počtu cyklov chemoimunoterapie

so stredne vysokým a s vysokým rizikom podľa IPI nedosahujú liečbou R-CHOP uspokojivé výsledky liečby, dosiaľ však nebolo jednoznačne dokázané, že by podávanie iných liečebných režimov (napr. DA-EPOCH-R, R-CHOEP) alebo vysoko-dávkovaná liečba s autológnou transplantáciou krvotvorných buniek zlepšilo prognózu tejto skupiny pacientov.

Počet cyklov R-CHOP podávaných pacientom s pokročilým ochorením je zvyčajne 6, v niektorých prípadoch 8. Prínos aplikovania rádioterapie na miesta iničiálnej bulky masy je v čase, keď hodnotíme liečebnú odpoveď PET/CT vyšetrením, sporný. Ak teda restagingové PET/CT potvrdí kompletnú metabolickú remisiu, nie je rádioterapia na oblasť iničiálnej bulky masy potrebná.

Udržiavacia liečba rituximabom nie je indikovaná, pretože klinické štúdie nepotvrdili jej prínos, udržiavacia liečba inými liekmi (lenalidomid, ibrutinib) je nateraz predmetom klinického skúšania.

Pacienti, ktorí nemôžu dostávať antracyklíny, môžu byť liečení alternatívnym liečebným protokolom, ako je R-CEOP, R-COPP, R-GCVP alebo R-CVP.

Vyšší vek (> 80 rokov a/alebo závažné komorbidity)

V prípade liečby pacientov starších ako 80 rokov je potrebné zhodnotiť biologický vek pacienta, rozsah choroby a preferencie pacienta. Pre pacientov v dobrom celkovom stave je vhodným liečebným variantom R-miniCHOP. Pre tých pacientov, ktorých celkový stav ne-

umožňuje podávať liečbu R-miniCHOP, ale riziká spojené s kombinovanou chemoimunoterapiou sú akceptovateľné, podávame napríklad režim R-C(V)P.

Hodnotenie liečebnej odpovede

Liečebnú odpoveď hodnotíme po 3 – 4 cykloch liečby obyčajne CT vyšetrením, v prípade dostupnosti PET/CT vyšetrením. Kontrolné CT alebo PET/CT nesmie oddialiť podanie ďalšieho cyklu liečby, preto ho treba naplánovať tak, aby bola ďalšia kúra podaná bez odkladu. V prípade, ak sa po 3 – 4 cykloch liečby nedosiahne aspoň parciálna remisia, je indikovaná zmena terapie.

Liečebnú odpoveď po skončení prvolíniovej liečby hodnotíme PET/CT vyšetrením. Toto restagingové vyšetrenie by malo byť realizované 6 – 8 týždňov po podaní posledného cyklu chemoimunoterapie. Liečebná odpoveď je hodnotená tzv. Deauville skóre (DS), keď DS 1 – 3 znamená kompletnú remisiu, DS 4 – 5 znamená, že pacient nedosiahol kompletnú remisiu. V prípade metabolicky aktívneho rezídua volíme buď biopsiu (histologizáciu) z daného miesta, alebo vyšetrenie opakujeme v 2- až 3-mesačnom odstupe. U časti pacientov môže byť alternatívou ožiarenie oblasti s pretrvávajúcou zvýšenou metabolickou aktivitou.

Špecifické typy agresívnych B-NHL HGBl (DHL, DEL)

Pre lymfómy s viacerými zásahmi neexistuje v súčasnosti štandardná liečba, režim R-CHOP nepredstavuje optimálnu voľbu. Odporúčanými liečebnými protokolmi pre tento typ lymfómov sú DA-EPOCH-R, R-CHOEP, R-CODOX-M/R-IVAC alebo GMALL-NHL 2002. Prínos autológnej transplantácie v rámci konsolidačnej liečby je predmetom klinického skúšania.

Plazmablastový lymfóm, alk+ DLBCL

Táto skupina agresívnych B-bunkových lymfómov sa vyznačuje rýchlym rastom, často v extranodálnych lokalizáciách a slabými výsledkami liečby režimom CHOP (nádorové bunky bývajú

CD20 negatívne, preto sa rituximab nepodáva). Optimálny liečebný režim nie je známy, ak to však stav pacienta dovoľuje, odporúča sa liečiť pacientov niektorým z intenzívnejších režimov (DA-EPOCH, CHOEP).

Primárny testikulárny lymfóm

Súčasným štandardom liečby pacientov s primárnym lymfómom semenníka je 6 cyklov chemoimunoterapie R-CHOP, s profylaxiou infiltrácie CNS a adjuvantným ožiarением kontralaterálneho semenníka. V rámci observácie po liečbe treba mať na zreteli problémy súvisiace so sterilitou a hypogonadizmom pacientov.

Lymfóm sivej zóny (neklasifikovateľný B-bunkový lymfóm s črtami medzi DLBCL a cHL)

Lymfómy sivej zóny tvoria podľa klasifikácie SZO z roku 2016 samostatnú kategóriu agresívnych B-bunkových lymfómov. Ide o zriedkavé ochorenie najčastejšie sa vyskytujúce v mediastíne (MGZL) a pripomínajúce primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm (PMBL). Vyskytovať sa však môže aj v iných oblastiach, ako je mediastínium (NMGZL). Klinický priebeh je nepriaznivejší, ako je to v prípade tak cHL, ako aj PMBL. Definovaný štandard liečby nie je k dispozícii, odporúča sa však liečba ako pre PMBL, teda R-CHOP alebo DA-EPOCH-R. Úloha konsolidačnej RT nie je jednoznačná, minimálne však v prípade iniciálnej bulky masy odporúčame po chemoimunoterapii danú oblasť ožiariť dávkou 30 Gy.

Relaps/refraktérne ochorenie

V prípade podozrenia na relaps je indikovaná rebiopsia a staging. V čase začatia druholíniovej liečby je potrebné stratifikovať pacientov na tých, ktorí sú schopní podstúpiť záchrannú (salvage) liečbu a následnú vysokodávkovanú terapiu s autológnou transplantáciou PKB, resp. tých, ktorí takúto intenzívnu liečbu nie sú schopní absolvovať. Neexistuje horný vekový limit pre autológnu transplantáciu, u pacientov starších ako 60 – 65 rokov je vždy potrebné osobitne zvážiť riziká tejto liečby.

Liečba pacientov indikovaných na transplantáciu

Pacienti indikovaní na intenzívnu terapiu dostávajú zvyčajne 2 – 4 cykly chemoimunoterapie podľa niektorého zo záchranných režimov. Najčastejšie podávanými sú R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-IGEV. Nebolo dokázané, ktorý z týchto režimov je najúčinnnejší, R-DHAP je účinnejší ako R-ICE pre pacientov s GCB typom. Podávanie rituximabu nie je indikované pre pacientov s rituximab refraktérnym lymfómom, ktorý je definovaný ako progresia počas alebo do 6 mesiacov po ukončení terapie obsahujúcej rituximab.

Pacienti s chemosenzitivným ochorením (aspoň parciálna remisia po záchrannnej liečbe) a úspešnom zbere krvotvorných buniek absolvujú myeloablatívnu terapiu s autológnou transplantáciou. Udržiavacia liečba rituximabom po autológnej transplantácii nie je indikovaná.

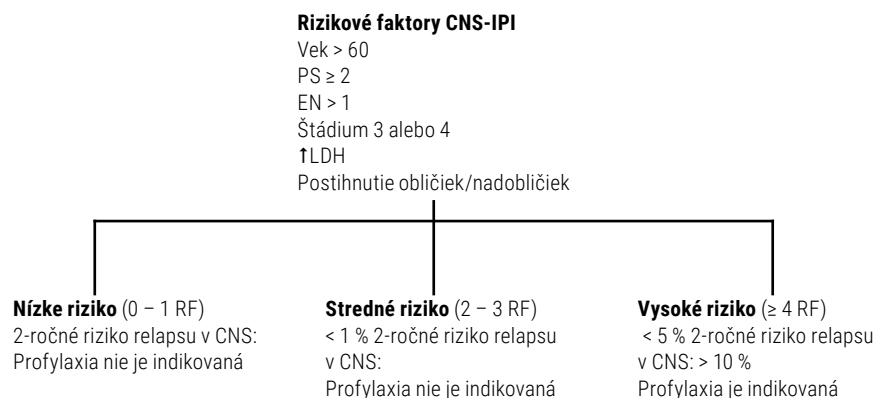
Alogénna transplantácia môže byť indikovaná u pacientov s relapsom po autológnej transplantácii, resp. zvážiť ju možno aj u prognosticky vysokonepriaznivej skupiny pacientov s:

- primárnou progresiou počas prvolíniovej liečby,
- reziduálnou chorobou po skončení prvolíniovej liečby,
- relapsom < 6 mesiacov od ukončenia prvolíniovej liečby.

Liečba pacientov, ktorí nie sú indikovaní na transplantáciu

Pacienti s relapsom agresívneho lymfómu, ktorí z dôvodu veku alebo závažných sprievodných ochorení nie sú kandidátmi na transplantáciu krvotvorných buniek, sú indikovaní na paliatívnu liečbu niektorým z kombinovaných režimov ako ICE, DHAP, GDP, ESHAP, IGEV, COPP, BR. Často je nevyhnutné podávať tieto terapie v redukovaných dávkach. Ak nejde o rituximab-refraktérne ochorenie, ako je definované vyššie, podáva sa s chemoterapiou aj rituximab. Ďalšou terapeutickou možnosťou je podávanie lieku pixantrón v monoterapii. Pixantrón je aza-antracéndiónový analóg, ktorý má nižšiu kardiotoxicitu ako iné antracyklíny a je indikovaný na liečbu pacientov s relabujúcimi agresívnymi lymfómami.

Obrázok 1. CNS-IPI



Tabuľka 6. Indikácie CNS profylaxie

| | Frekvencia výskytu (%) | Riziko relapsu v CNS do 2 rokov (%) |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| CNS-IPI \geq 4 | 12 – 23 | 10 – 12 |
| Obličky/nadobličky | 2 | ~40 |
| Semenníky (testes) | 5 | 10 – 25 |
| Maternica (uterus) | 2 | 44 |
| Prsník | ~1 | ~20 |
| DHL/THL | ~5 | 13 – 50 |
| DE/TE | ~30 | 10 – 20 |
| CD5+ DLBCL | ~5 | 12 |
| DLBCL so sekreáciou IgM | ~1 | ~40 |
| Intravaskulárny DLBCL | ~1 | ~25 |

Tabuľka 7. Vyšetrenia pacientov s agresívnymi NHL v observácii

Odporúčané vyšetrenia pacientov s NHL v observácii, prvých 5 rokov (upravené podľa ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd edition)

| | 1. rok po liečbe | | | | | Rok 2 | Rok 3 – 5 |
|-------------------------------------|------------------|-----|-----|-----|------|-----------|-----------|
| | M 1 | M 3 | M 6 | M 9 | M 12 | à 3 – 4 M | à 6 M |
| Anamnéza | X | X | X | X | X | X | X |
| Fyzikálne vyšetrenie | X | X | X | X | X | X | X |
| KO + dif. | X | X | X | X | X | X | X |
| FW (ESR) | X | X | X | X | X | X | X |
| Biochémia | X | X | X | X | X | X | X |
| TSH¹⁾ | | X | X | X | X | X | X |
| EKG | X | | | | X | | |
| Echokardiografia | | | | | X | | |
| PET/CT alebo CT²⁾ | | X | | | | | |

Vysvetlivky: M = mesiac

¹⁾ v prípade, ak pacient absolvoval RT na krk

²⁾ v prípade nejednoznačného nálezu restagingového PET/CT

Profylaxia infiltrácie CNS Kto potrebuje profylaxiu?

Na rozdiel od Burkittovho lymfómu, kde je profylaxia infiltrácie CNS súčasťou liečebných protokolov, v prípade DLBCL je situácia odlišná, pretože incidencia postihnutia CNS je nižšia (celkovo menej ako 5 %). Z tohto dôvodu nie je žiaduce vystavovať všetkých pacientov potenciálnej toxicite profylaktickej lieč-

by, ale identifikovať a liečiť len pacientov s najvyšším rizikom postihnutia CNS. V tomto je nápomocné stanovenie rizika podľa CNS-IPI (obrázok 1), keď pacienti s vysokým rizikom by mali v rámci liečby absolvovať profylaxiu infiltrácie CNS.

Okrem pacientov s vysokým rizikom podľa CNS-IPI existujú však niektoré skupiny lymfómov (napr. lymfómy s viacerými zásahmi) a/alebo s extrano-

dálnym postihnutím špecifických orgánov, pri ktorých je riziko postihnutia CNS vysoké, a preto je indikovaná profylaxia bez ohľadu na ich CNS-IPI skóre. Tieto skupiny sú uvedené v tabuľke 6.

Aký spôsob profylaxie?

Najrozšírenejší spôsob profylaxie infiltrácie CNS bolo intratekálne podávanie cytostatickej liečby. Táto prax bola prevzatá z liečby akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL). V prípade agresívnych lymfómov, na rozdiel od ALL, je častejšie postihnutie parenchýmu CNS, bez infiltrácie leptomeningov, preto je intratekálna profylaxia málo účinná a na mnohých pracoviskách sa už štandardne nepoužíva.

Ak je pacient s novodiagnostikovaným alebo relabovaným lymfómom kandidátom na podávanie profylaktickej liečby CNS (tabuľka 6), pri začatí liečby by mal absolvovať vyšetrenie mozgomiešneho moku (lumbálnu punkciu) aj s podaním profylaxie. Likvor sa odosiela na vyšetrenia (cytológia, prietoková cytometria, biochémia). Ak sú výsledky vyšetrení negatívne, ďalšie podávanie intratekálnej profylaxie nie je nutné, preferuje sa aplikácia systémovej liečby vysokodávkovaným metotrexátom (HD MTX). Tento sa odporúča podávať medzi 10. – 15. dňom liečebného cyklu R-CHOP. Počet podaní HD-MTX býva medzi 3 (cykly 2, 4, 6) až 6 (v každom cykle). Toxicita asociovaná s podávaním HD-MTX by nemala viesť k odkladom chemoimunoterapie, preto v prípade závažnej metotrexátovej toxicity sa odporúča HD-MTX buď nepodávať, alebo odložiť na obdobie po ukončení systémovej liečby R-CHOP. Pacienti s testikulárnym lymfómom môžu mať HD-MTX podaný až po ukončení chemoimunoterapie R-CHOP, pretože v prípade tohto lymfómu býva relaps v CNS neskorý (medián približne 4 roky). Ak sa HD-MTX podáva po skončení R-CHOP, zvyčajne sa podávajú dva cykly, v deň 1. a 15. (event. 22).

Metotrexát sa u pacientov s dobrou funkciou obličiek podáva v dávke 3 – 3,5 g/m² v 3- až 4-hodinovej infúzii. V prípade mierne až stredne zníženej funkcie obličiek, ako aj u pacientov starších ako 70 rokov, sa odporúča redukcia dávky MTX na 1 – 1,5 g/m². Najmenej dva

dni pred podaním HD-MTX sa odporúča vysadiť kotrimoxazol a inhibítory protónovej pumpy. Pacienta je potrebné prijať na oddelenie deň pred podaním HD-MTX, najmenej 12 hodín pred metotrexátom začať hydratáciu a alkalizáciu (bikarbonát), monitorovať bilanciu tekutín a forsirovať diurézu. Leukovorinizácia sa začína 24 hodín po stečení MTX.

Ak nie je možné podávanie systémového HD-MTX, je indikovaná intratekálna profylaxia, najčastejšie sa podáva MTX v dávke 12 – 15 mg, spolu

s kortikosteroidom (napr. 20 – 25 mg hydrokortizon) alebo tzv. triplet (15 mg MTX + 20 – 40 mg ARA-C + kortikosteroid). Optimálny počet podaní nie je definovaný, intratekálne profylaxie sa podávajú buď v každom cykle (deň 1), alebo v každom druhom cykle chemoterapie.

Ak je pacient liečený podľa protokolu DA-EPOCH-R, ktorý obsahuje len intratekálnu profylaxiu, je vhodné po 6 cykloch DA-EPOCH-R zaradiť dve podania HD-MTX.

PCNSL – liečba primárneho lymfómu CNS je predmetom samostatnej kapitoly týchto odporúčaní

Sledovanie pacientov

V tabuľke č. 7 je uvedený harmonogram a intervaly vyšetrení, ktoré sa odporúčajú pacientom v rámci ich observácie.

Vo všeobecnosti platí, že ak pacient dosiahol kompletnú remisiu (PET/CT) a nemá ťažkosti poukazujúce na možný relaps/progresiu, neindikujeme zobrazovacie vyšetrenia.

Primárne lymfómy CNS

Definícia

Primárne lymfómy CNS (PCNSL) predstavujú zriedkavú formu extranodálnych NHL s postihnutím kraniospinálnej osi, bez postihnutia mimo CNS. Tvoria približne 4 % všetkých mozgových nádorov, 4 – 6 % všetkých extranodálnych NHL. Za posledných 30 rokov bol zaznamenaný nárast incidence PCNSL. Výskyt u 2 % pacientov s AIDS – takzvaná AIDS asociovaná choroba. Vo väčšine prípadov ide o agresívny lymfóm. Najčastejším histologickým typom PCNSL je difúzny veľkobunkový B-NHL (DLBCL), tvorí 95 % všetkých prípadov. Vo zvyšných 5 % sa vyskytujú: Burkittov lymfóm, lymfóm marginálnej zóny, SLL/CLL a T-bunkové lymfómy.

Klinická charakteristika

Klinický obraz sa manifestuje ložiskovým postihnutím mozgu, menej často miechy, leptomemingeálnou infiltráciou alebo primárnym postihnutím oka. Ložiskové príznaky sú prítomné u 70 % pacientov, 40 % pacientov má neuropsychiatrické príznaky, 33 % príznaky intrakraniálnej hypertenzie, 14 % krčové stavy a 4 % poruchy zraku.

Diagnostika

V diagnostike sa odporúčajú štandardné laboratórne vyšetrenia, sérologické vyšetrenia vrátane testu HIV, oftalmologické vyšetrenie s vyšetrením štrbinovou lampou. V rámci stagingu ochorenia sú odporúčané CT zobrazovacie metódy a vyšetrenie kostnej drene. Optimálne zobrazovacie vyšetrenie CNS je magnetická rezonancia s kontrastnou látkou. Ďalšími vyšetreniami je diagnostická lumbálna punkcia, u mužov sa odporúča ultrazvukové vyšetrenie semenníkov. Nevyhnutnosťou je vylúčenie systémového ochorenia, t. j. prejavov mimo CNS.

Na stanovenie diagnózy PCNSL je kľúčové biopsické vyšetrenie a histologický dôkaz ochorenia. Metódou voľby je stereotaktická biopsia. Regresia

| | |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | 0,5/100 000 |
| Medián veku v čase dg | 61 rokov (30 rokov u pacientov s AIDS) |
| Klinické podtypy | s/bez asociácie s AIDS |
| Zriedkavé formy | indolentné lymfómy mozgová lymfomatóza neurolymfomatóza primárny intraokulárny lymfóm lymfómy postihujúce dura mater |
| Histologické podtypy | DLBCL – 95 %, časté mutácie MYD88, CD79B Burkittov lymfóm, Lymfóm marginálnej zóny, SLL/CLL T-bunkové lymfómy – 5% |

nálezu po liečbe kortikoidmi nie je dôkazom prítomnosti lymfómu, a teda na základe tejto informácie nemožno začať akúkoľvek liečbu. Biopsia lúzie by sa mala vykonať čo najskôr a bez odkladov s cieľom histologického dôkazu lymfómu. V prípade sporného nálezu, najmä pri biopsii počas liečby kortikoidmi, je kľúčový dôkaz klonality lymfoidnej proliferácie.

Staging a prognostické faktory

Klasifikácia Ann Arbor, ktorá ochorenie klasifikuje ako IE štádium, nevystihuje špecifiká PCNSL, a tak stráca svoj prognostický význam.

Medzinárodná študijná skupina pre extranodálne lymfómy (IELSG) identifikuje 5 rizikových faktorov: vek nad 60 rokov, pokles výkonnostného stavu ECOG > 1, zvýšené hodnoty LDH, zvýšená hladina bielkovín v likvore, postihnutie hlbokých častí mozgu (periventrikulárne oblasti, bazálne gangliá, mozgový kmeň, mozoček). Na základe týchto 5 rizikových

faktorov možno pacientov rozdeliť do troch prognostických skupín s dosahom na dvojročné celkové prežítie.

Liečba

PCNSL je zriedkavé ochorenie a informácie o liečbe pochádzajú z retrospektívnych analýz a z prospektívnych štúdií fázy II a III. Súčasná klinická štúdia sa snažia identifikovať najvhodnejšiu kombinovanú liečbu s významnou pozornosťou na liečbou indukovanú neurotoxicitu.

Chirurgický výkon má diagnostický význam, metódou voľby je stereotaktická biopsia. Odstránenie veľkej tumorózneho masu neprináša benefit prežitia oproti biopsii. Kortikosteroidy dosahujú dočasnú liečebnú odpoveď u 40 % pacientov s progresiou ochorenia po vysadení liečby. Podávanie kortikoidov je indikované pri prejavoch intrakraniálnej hypertenzie. Pred realizáciou biopsie 7 – 10 dní je odporúčané vysadenie kortikoterapie, pre možnú falošnú negativitu odobratej vzorky.

International PCNSL Collaborative group Guidelines

| Patológia | Klinika | Laboratórne | Zobrazovacie |
|------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Biopsia, histológia, hodnotenie patológa | kompletné fyzikálne + neurolog. vyšetrenie | HIV sérológia | kontrastné MRI mozgu |
| | očné vyšetrenie + vyšetrenie štrbinovou lampou | CSF cytológia, flow cytometria IgH PCR | PET/CT CT – hrudník, abdomen, pelvis |
| Imunofenotyp | prognostické faktory (vek, PS) | 24-hodinový zber moču – klírens kreatinínu | trepanobiopsia kostnej drene |
| | hodnotenie kognitívnych funkcií | | USG semenníkov |

Akúkoľvek liečbu pri PCNSL (chemoterapia, rádioterapia) možno indikovať len za základe histologicky verifikovaného PCNSL).

Rádioterapia v liečbe PCNSL má špecifikované postavenie. Liečba sólo rádioterapiou (RT) nedosahuje dlhodobé remisie, je spojená s častými relapsami, so závažnou neurotoxicitou a poruchou kognitívnych funkcií (u 30 % všetkých pacientov, u 40 – 50 % pacientov > 60 rokov). Vzhľadom na uvedené boli v rámci nedávno prebehnutých randomizovaných klinických štúdií testované stratégie liečby PCNSL bez použitia konsolidačnej RT na CNS. Odporúčaná dávka 36 – 40 Gy je liečbou voľby u pacientov nevhodných na liečbu chemoterapiou a kuratívnu metódou u pacientov s indolentnými lymfómami. Konsolidačnú rádioterapiu možno zvážiť pri reziduálnom ochorení po primárnej chemoterapii. Odporúčania pri dosiahnutí kompletnej remisie sú sporné. Alternatívou konsolidačnej RT u mladších pacientov je vysokodávkovaná chemoterapia (odporúča sa použiť myeloablatívny režim s thiotepou) s následnou autológnou

transplantáciou periférnych kmeňových buniek.

Liečba chemoterapiou na báze metotrexátu preukázala významnú superioritu oproti liečbe sólo rádioterapiou. Liečba vysokodávkovaným metotrexátom (HD MTX, minimálne 3 g/m², v trojhodinovej infúzii) v kombinácii s vysokodávkovaným cytozinarabinzidom a rituximabom sa v súčasnosti považuje za štandardnú liečbu *de novo* diagnostikovaných PCNSL. Aj u starších pacientov sa odporúča použiť liečbu HD MTX s cieľom vyhnúť sa RT a následnej závažnej neurotoxicite.

Z nových liekov sa v klinických skúšaníach potvrdzuje účinnosť temozolomidu, topotekanu, pemetrexedu, carmustinu, thiotepy aj mTOR inhibítory, inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy a checkpoint inhibítory. Použitie intratekálnej chemoterapie je pri použití vysokodávkovaného metotrexátu sporné, možnou indikáciou je leptomeningeálna infiltrácia. Postavenie vysokodávkovanej chemoterapie s následnou autológnou transplantáciou krvotvorných buniek (je u mladších pacientov ideálne v prostredí

klinickej štúdie) nachádza využitie pri relaps refraktérnom ochorení. Možnou alternatívou liečby relapsu ochorenia je aj retreatment rádioterapiou s vysokodávkovaným metotrexátom.

Liečba pacientov s PCNSL by sa mala uskutočňovať podľa protokolov na liečbu PCNSL a na pracoviskách, ktoré majú skúsenosť s podávaním HD MTX.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Primárny CNS lymfóm je jedným z mála lymfómov, kde sa po ukončení liečby aj po dosiahnutí kompletnej remisie odporúča pravidelné vykonávanie zobrazovacích vyšetrení, konkrétne MRI mozgu. Optimálne na tom istom pracovisku, vzhľadom na nezriedka problematické hodnotenie reziduálnych nálezov (postoperačné zmeny, zmeny po RT).

V rámci sledovania pacientov s PCNSL sa treba zamerať aj na prejavy neurotoxicity a poruchy kognitívnych funkcií. Nezriedka je u tejto skupiny pacientov potrebná úzka spolupráca s onkopsychológom, prípadne s psychiatrom.

Burkittov lymfóm

KÓD ICD-O: M9687/36

KÓD ICD-O: M9680/36

Definícia

Burkittov lymfóm (BL) je agresívny nádor B-bunkového pôvodu zložený zo stredne veľkých buniek blastového vzhľadu. Morfológia nádorových buniek býva často variabilná, preto je dôležitý dôkaz charakteristickej a pomerne konštantne sa vyskytujúcej translokácie v oblasti MYC génu (nie je však výlučne špecifická pre BL), alebo (nepravidelne) pozitivity EBV genómu. BL sa najčastejšie manifestuje ako solídny nádor, ktorý vzniká primárne nodálne alebo často extranodálne, v časti prípadov prevláda klinický obraz akútnej leukémie. Z epidemiologického hľadiska sa rozlišuje

- endemický* BL (častý najmä v krajinách rovníkovej Afriky a ostatných oblastiach s pravdepodobným vzťahom k endemickej malárii),
- sporadický* BL (väčšina európskych prípadov vrátane našich pacientov) a,
- BL *asociovaný s imunodeficitom* (najmä v súvislosti s HIV infekciou a AIDS).

Klinická charakteristika

Burkittov lymfóm (BL) patrí medzi vysokoagresívne lymfómy a vyznačuje sa extrémne rýchlym rastom. Zdvajovací čas, za ktorý sa zdvojnásobí počet nádorových buniek, sú asi tri dni. Anamnéza ťažkosti je krátka a celkový stav pacienta sa rýchlo zhoršuje. V čase diagnózy sú nezriedka prítomné veľké nádorové masy, u väčšiny pacientov býva pokročilé štádium ochorenia.

Pri BL existujú tri klinické varianty. **Endemická forma BL** sa vyskytuje najmä v oblasti rovníkovej Afriky, Papuy a Novej Guiney. Postihuje najčastejšie deti vo veku 4 – 7 rokov. Táto forma predstavuje v tejto oblasti najčastejšie nádorové ochorenie u detí. Pri vzniku endemickej formy BL zohráva významnú úlohu EBV infekcia. Najčastejšie je pri tejto forme postihnutá čeľusť, prípadne iné tvárové kosti. Nezriedka sú postih-

KÓD ICD-O: M9687/36

Samostatnými typmi lymfómu sú ML s názvom „agresívny B-bunkový lymfóm, neklasifikovateľný (HGBL) a agresívny B-bunkový lymfóm s MYC a BCL2 a/alebo BCL6 rearanžmentom (HGBL – double hit), ktoré sa v minulosti nazývali aj ako „lymfóm podobný Burkittovmu“ (Burkitt-like lymphoma).

KÓD ICD-O: M9680/36

Incidencia

→ endemická forma 5 – 15/100 000 detí
→ sporadická forma 0,2 – 0,3/100 000 obyv.

Medián veku v čase dg

→ endemická forma Pacienti detského veku najčastejšie vo veku 4 – 7 rokov
→ sporadická forma 30 rokov (u dospelých pacientov)

Pomer muži/ženy

2 – 3 : 1

Fenotyp

- sIgM+,
- pozitívita B-markerov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+),
- CD10+, bcl6+, bcl2-, IRF4/MUM1- a proliferačný Ki-67 index > 99 %
- CD5-, CD23-, TdT.

Genetika

- IgR rearanžovaný,
- translokácia 8q24/MYC v 35 – 50 % prípadov, ide o translokácie *IG-MYC*, resp. non *IG-MYC*,
- mutácie *TP53*

Patogenéza

zvýšená expresia *c-MYC* onkogénu → deregulácia bunkového cyklu

Bunkový pôvod

nádor zo zrelých preapoptotických B buniek germinálnych centier

Klinické varianty

- solídny lymfóm sporadický, alebo endemický alebo asociovaný s ID,
- leukemická forma

Morfologické varianty

- klasický BL
- „blastové“ alebo „blastoidné“ varianty

nuté aj iné extranodálne lokality – kostná dreň, distálne ileum, cékum, omentum, ovárium, obličky, prsníky.

Sporadická forma BL sa vyskytuje všade na svete. Je to zriedkavo sa vyskytujúci typ agresívneho lymfómu, predstavuje asi 1 – 2 % všetkých lymfómov v západnej Európe a Amerike. Postihuje viac deti a mladých ľudí. U väčšiny pacientov je prítomné abdominálne postihnutie – rozsiahle tumorózne masy najmä v ileocekalnej oblasti, prípadne tumor v retroperitoneálnej oblasti. Časté je postihnutie rôznych extranodálnych lokalít – obličky, ováriá, žalúdok, prsníky. Veľmi zriedkavé je čisto nodálne postihnutie, postihnutie Waldeyerovho okruhu a mediastinálnych uzlín. Veľká retroperitoneálna masa môže spôsobovať útlak a infiltráciu miechy. U pacientov s Burkittovým lymfómom treba vždy myslieť aj na lep-

tomeningeálne postihnutie (u 13 – 17 % pacientov), časté je aj postihnutie kostnej drene (u 30 – 38 % pacientov) a prítomnosť atypických buniek v periférnej krvi. Existuje aj čisto leukemická forma tohto ochorenia (Burkittov typ leukémie – L3 podľa FAB klasifikácie), ktorá je veľmi zriedkavá.

HIV – asociovaný BL sa vyskytuje u HIV pozitívnych pacientov, nezriedka ako prvý prejav infekcie HIV. Na rozdiel od iných HIV – asociovaných lymfómov, vyskytuje sa u pacientov relatívne s vysokým počtom CD4 lymfocytov (> 200 buniek/ μ l) a bez oportúnnych infekcií. Manifestácia ochorenia je podobná ako u pacientov so sporadickou formou BL.

Medzi príznaky ochorenia patria bolesti brucha, vracanie, pasážové ťažkosti, krvácanie z GIT-u a B-príznaky. Pri útlaku miechy sú prítomné poruchy

hybnosti a citlivosti dolných končatín, pri leptomeningeálnej infiltrácii bolesti hlavy, závraty, zdvojené videnie, vracanie, môže nastať aj porucha vedomia. Pre abdominálne ťažkosti sú pacienti často hospitalizovaní najprv na chirurgických oddeleniach a ochorenie sa diagnostikuje cestou exploratívnej laparotómie. Časť pacientov je operovaná pre náhlu brušnú príhodu.

Pri laboratórnom vyšetrení krvi nachádzame anémiu, leukocytózu, veľmi vysoké hodnoty LDH (niekedy až desaťnásobok normálnej hodnoty), hyperurikémiu, nezriedka zvýšené hodnoty kreatinínu, nezriedka už rozvinutý rozpadový syndróm.

Anamnéza ťažkostí pri BL lymfóme býva krátka (týždne, zriedkavo mesiace). Na BL treba myslieť vždy, keď sú prítomné veľké nádorové masy, najmä v oblasti brušnej dutiny, ak sa klinický stav pacienta rýchlo zhoršuje a ak sú prítomné vysoké hodnoty LDH.

Staging ochorenia

Pozri všeobecnú časť.

Prognostické faktory

Najvýznamnejším rizikovým faktorom je vek. Pacienti > 60 rokov majú výrazne horšiu prognózu. Príčinou je toxicita liečby a s tým súvisiace častejšie úmrtia počas liečby a progresia ochorenia počas liečby. Ďalšie rizikové faktory sú: horší PS, anémia, trombocytopenia, leukemizácia ochorenia, masívna infiltrácia KD.

Terapia

BL je zriedkavo sa vyskytujúci, vysokoagresívny, chemosenzitívny lymfóm. Aj pacienti s pokročilým štádiom ochorenia s rozsiahlymi nádorovými masami a s postihnutím CNS majú vysokú šancu na vyliečenie. Pacienti s BL majú byť liečení v centrách, špecializovaných na liečbu týchto ochorení.

Hlavnú úlohu v liečbe BL má podávanie chemoterapie. Chirurgický výkon umožňuje u pacientov stanovenie diagnózy a nemá terapeutický efekt. Neodporúčajú sa rozsiahle resekčné výkony, prípadne debulkizácia nádorovej

masy. Tieto sú u pacientov s BL spojené s vysokou úmrtnosťou, lebo vedú zvyčajne k oddialeniu podávania chemoterapie. Rádioterapia sa využíva pri postihnutí CNS, testes a zriedkavo po ukončení chemoterapie na oblasť reziduálnych lézií. U pacienta v zlom klinickom stave pri pokročilom ochorení sa odporúča dostatočná hydratácia a nasadenie kortikoidu už v čase odosielania do centra.

Princípy terapie

V súčasnosti sa v liečbe BL používa niekoľko protokolov (GMALL B-ALL/NHL 2002, CALGB, R-Hyper C-VAD/MA, R-CODOX-M/IVAC v kombinácii s rituximabom). Liečba podľa týchto protokolov je založená na rovnakých princípoch:

- prevencia rozpadového syndrómu (tumor lysis syndrome) v úvode liečby masívnou hydrataciou, alkalinizácia moču, podávanie alopurinolu alebo razburikázy. V prípade akútnej renálnej insuficiencie bezodkladné začatie akútnej hemodialýzy.
- relatívne krátka, intenzívna chemoterapia podávaná v blokoch, bez odkladov,
- nepoužíva sa udržiavacia liečba,
- kľúčové lieky: cyklofosfamid/ifosfamid, vysokodávkovaný metotrexát, vinkristín, adriamycín, cytarabín, vepesid, kortikosteroidy,
- redukcia dávok niektorých liekov u pacientov > 60 rokov (metotrexát, cytarabín),
- iniciálna cytoredukcia (prednizón + cyklofosfamid),
- profylaxia CNS postihnutia: podávanie intratekálnej chemoterapie v kombinácii s vysokodávkovaným metotrexátom intravenózne,
- pre významnú CNS toxicitu sa upúšťa od štandardnej RT na CNS u všetkých pacientov, indikuje sa len terapeuticky u pacientov s postihnutím CNS a profylakticky možno zvážiť u pacientov s vysokým rizikom (s leukemizáciou alebo s masívnou infiltráciou KD),
- rituximab je štandardnou súčasťou protokolov na liečbu BL,

- komplexná podporná liečba – podávanie rastových faktorov, parenterálna výživa a analgetiká počas stomatitídy, širokospektrálne antibiotiká a antimykotiká.

Cieľom liečby podľa uvedených protokolov je navodiť čo najskôr remisiu ochorenia a zabrániť vzniku rezistentného ochorenia. Liečba podľa týchto protokolov je spojená s významnou hematologickou a nehematologickou toxicitou, ktorá si vyžaduje komplexnú podpornú starostlivosť. Najmä u starších pacientov je toxicita liečby jednou z príčin horšieho celkového prežívania starších pacientov s BL.

Pacienti s BL a HIV infekciou sa liečia rovnako ako HIV- negatívni pacienti. Dôležitá je nepretržitá kombinovaná antiretrovírusová liečba a pravidelné monitorovanie vírusovej nálože v spolupráci s infektológmi.

U časti pacientov nastáva progresia ochorenia ešte počas chemoterapie. Relaps ochorenia nastáva zvyčajne krátko po ukončení chemoterapie (najčastejšie do troch mesiacov). Relapsy v neskoršom období sú raritné. Pri relapse alebo progresii ochorenia je prognóza u väčšiny pacientov infaustná i napriek intenzívnej záchrannej chemoterapii.

Prognóza

Pacienti, ktorí dosiahnu remisiu ochorenia včas (po 1. – 2. bloku), majú veľmi dobrú prognózu ochorenia. Mladší pacienti so včasným štádiom ochorenia majú takmer 100 % šancu na vyliečenie. Najhoršiu prognózu majú pacienti, ktorí nedosiahnu kompletnú remisiu, progredujú ešte počas chemoterapie alebo u nich nastane relaps krátko po ukončení liečby. Významne horšiu prognózu majú pacienti > 60 rokov.

- pacienti < 60 rokov 3-ročné OS (celkové prežívanie) 80 %

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

B-bunkové proliferácie s neurčitým potenciálom malignity

Na kapitole sa pracuje.

NHL T-pôvodu

Lymfoblastový lymfóm T-pôvodu

Na kapitole sa pracuje.

NK-bunkový lymfoblastový lymfóm /leukémia

Kód ICD-10 (WHO, verzia 2016): C 86.4

Definícia

Blastový lymfóm z NK buniek je zložený z nezrelých progenitorových buniek, ktoré majú súvislosť s NK líniou. NK/T-bunkový lymfoblastový lymfóm sa primárne vyskytuje extranodálne, s najčastejšou lokalitou v koži, GIT-e, testes a vo svaloch. Ide o morfológicko aj fenotypovo podobné prekursorzy ako pri NK/T lymfóme nazálneho typu, ale primárny výskyt je mimo ORL oblasti, čo je potrebné potvrdiť negativitou PET/CT vyšetrenia. Ide o zriedkavé a vysoko-maligne ochorenie, pri ktorom je často prítomná leukemizácia. Pre nejednoznačnosť diagnostických markerov spôsobuje problémy v diferenciálnej diagnóze, najmä s T-ALL a leukémiou z dendritických buniek. Prítomnosť CD56 + pri včasných vývojových formách nemusí byť prítomná (vtedy možná konfúzia s T-ALL). Naopak, CD56+ nevyklučuje diagnózu T-ALL.

Klinická charakteristika

Pri lymfoblastovom NK/T lymfóme ide o extranodálne postihnutie najčastejšie kože. Bývajú však postihnuté aj lymfatické uzliny, pri diseminovanom ochorení aj s leukemizáciou: v periférnej krvi sú prítomné NK cirkulujúce bunky (CD56 +, včasné T- lymfomarkery po-

| | |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | veľmi zriedkavé ochorenie. |
| Medián veku | najčastejšie v strednom veku, pre zriedkavosť je nutné spomenúť aj publikované prípady 20- až 30-ročných pacientov. |
| Pomer muži/ženy | pre nízku incidenciu neurčené. |
| Imunofenotyp | typicky CD56 + spolu s možnou pozitívou T-bunkových markerov: CD2+, CD7+, pri absencii B bunkových a myelomarkerov. sCD3-, pri včasných vývojových radách môžu prevažovať T-bunkové markery CD7+, CD2+, CD5 +, cCD3+, pri ešte negatívnych NK markeroch: CD56-. V tomto prípade môže byť mylne stanovená dg. T-ALL. Bolo by potrebné viac rutinne vyšetrovať včasné NK markery: CD 94, CD 161 (boli by pozitívne aj pri CD56-). |
| Genetika | bez špecifických chromozomálnych aberácií, popísané sú komplexné karyotypy. |
| Patogenéza | pravdepodobne nie je súvislosť s EBV infekciou. |

zit: CD2+, CD7+). Prítomná býva horúčka a celkovo zlý stav.

Staging ochorenia

Ako vo všeobecnej časti. PET/CT negativita v ORL oblasti vylúči primárny NK/T lymfóm nazálneho typu.

Prognóza

Nepriaznivá prognóza. NK/T-bunkové malignity majú agresívny priebeh, ak je prítomné primárne postihnutie mimo ORL oblasti a leukemizácia, prognóza sa zhoršuje.

Liečba

CHOP/CHOP like terapeutické schémy sa dnes už nepoužívajú. Lepšie

výsledky sa dosahujú s L-asparaginázovými terapeutickými schémami (podrobnejšie pozri extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu) Pre zriedkavosť ochorenia chýbajú údaje z prospektívnych, ako aj z retrospektívnych štúdií.

V roku 2017 bola publikovaná kauzistika s liečbou podľa Berlin-Frankfurt-Munster protokolu s dosiahnutím KR (prednizolón + 4-týždenné cykly daunorubicín, vinkristín s L-asparaginázou, 28. deň KD v remisii).

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Ako vo všeobecnej časti.

T-bunková prolymfocytová leukémia

Na kapitole sa pracuje.

Agresívna leukémia z NK-buniek

Kód ICD-10 (WHO, verzia 2016): C 94.8

Definícia

Agresívna leukémia z NK-buniek je najzriedkavejšia forma NK/T bunkovej malignity. Ide o systémové diseminované ochorenie, v etiopatogenéze ktorého zohráva úlohu chronická aktívna EBV (CAEBV) infekcia. Pôvod buniek je identický ako pri NK/T lymfóme nazálneho typu, avšak v čase diagnózy býva infiltrovaná pečeň, slezina, koža, lymfatické uzliny, kostná dreň aj periférna krv. Morfológicky sú typické veľké granulólymocyty.

Klinická charakteristika

Ochorenie má agresívny priebeh. V čase diagnózy je prítomná horúčka, zlý stav, hepatosplenomegália, lymfadenopatia. Hemofagocytárny syndróm prebieha v pečeni, slezine, kostnej dreni. Laboratórne nachádzame hyperferritinémiu, hepatopatiu, pancytopéniu. Prítomný je angiocentrizmus a angiodeštrukcia, ktoré spôsobujú ulcerácie mäkkých tkanív. Klinický priebeh je nepriaznivý s prežívaním v týždňoch, zriedka v mesiacoch.

| | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | veľmi zriedkavé ochorenie, incidencia najmä v ázijských populáciách |
| Medián veku | stredný vek |
| Pomer muži, ženy | častejšie muži |
| Imunofenotyp | CD2+, sCD3-, cCD3ε+, cCD56+, cytotoxické molekuly (granzyme B+, perforin+, TIA+) |
| Genetika | 6q- (spôsobuje chýbanie tumor supresných génov <i>HACE1</i> , <i>PRMD1</i> , <i>FOXO3</i> , <i>PTPRK</i>), JAK3 aktivácia JAK/STAT patogénnej cesty, nadexpresia NK-κB a aurora kinázy A, rearanžovaný TCR negatívny, v súčasnosti chýba klonálny molekulový marker |
| Patogenéza | súvislosť s CAEBV infekciou, ktorá sa prejavuje horúčkou v trvaní viac ako 6 mesiacov, adenopatiou, hepatosplenomegáliou, prítomnými protilátkami proti EBV, cirkulujúcou DNA EBV. Jej prítomnosť môže spôsobovať zvýšenú hypersenzibilitu na poštípacie komárom. Chronická aktívna EBV infekcia a epizodická klonálna prítomnosť genómu EBV poukazuje na to, že vírus EBV sa integruje do bunky pred lymfomagenézou. Patogenéza EBV negatívnej NK-bunkovej leukémie je neznáma. |

Staging ochorenia

Ako pre akútne leukémie. Podľa posúdenia klinika možné aj zobrazovacie metódy.

Diagnostika

Ako je uvedené vyššie, morfológické a imunofenotypové vyšetrenie periférnej krvi a kostnej drene (ako pri akútnych leukémiách).

Liečba

Optimálna liečba nebola stanovená. Používajú sa liečebné schémy

s L-asparaginázou, alogénna transplantácia kostnej drene, avšak terapeutické výsledky zatiaľ nie sú sľubné, ochorenie má zvyčajne fulminantný priebeh.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Ako vo všeobecnej časti.

T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov

Kód ICD-10 (WHO, verzia 2018): C 91.Z

Definícia

T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov je ochorenie, pri ktorom sa v periférnej krvi minimálne počas 6 mesiacov nachádzajú veľké granulóne lymfocyty (veľké lymfocyty s azurofilnými cytoplazmatickými granulami a jadrom oválneho alebo obličkového tvaru). Presná príčina ochorenia nie je známa, ale často sa vyskytuje u pacientov s autoimunitným ochorením (najmä reumatoidnou artritídou). Prítomná je hepatomegália, splenomegália, infiltrácia lymfatických uzlín nebýva častá.

Klinická charakteristika

Ochorenie má indolentný priebeh. Klinickými prejavmi aktivity ochorenia bývajú opakované infekcie, B symptómy, hepatomegália, splenomegália, často symptomatická. Lymfadenopatie bývajú zriedka. Môže sa vyskytovať pravostranné srdcové zlyhávanie. Býva súvislosť s autoimunitnými ochoreniami, najmä s reumatoidnou artritídou.

Staging ochorenia

Ann Arbor systém

Diagnostika

Viac ako 6-mesačné pretrvávajúce klonálnych veľkých granulárnych lymfocytov v periférnej krvi v počte nad $0,5 \times 10^9/l$. Pri nižšom počte, krat-

| | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | veľmi zriedkavé ochorenie, 3 % chronických lymfatických leukémii |
| Medián veku | stredný vek |
| Pomer muží, ženy | 1 : 1 |
| Imunofenotyp | povrchové markery: CD3+, CD8+, CD16+, CD57+, CD56-, CD28-, CD45RA, CD62L, TCR $\alpha\beta$ +, TCR $\gamma\delta$, TIA1+, granzyme B+, granzyme M+ |
| Genetika | mutácia STAT3, STAT5B, rearanžment TCR β , TCR γ |
| Patogenéza | nie je známa, častý výskyt býva pri autoimunitných ochoreniach. Nesignifikantný klon T-LGL buniek môže byť prítomný aj pri insuficiencii kostnej drene. |

šom trvaní alebo pri chýbaní príznakov sa odporúča opakovanie imunofenotypového vyšetrenia a rearanžmentu TCR o 6 mesiacov. Stanovenie diagnózy je založené na kombinácii morfológie buniek v periférnej krvi, imunofenotypových a genetických znakov opísaných v texte. Je nutné vylúčiť prítomnosť reaktívnych NK buniek, preto vyšetrujeme aj reumatoidný faktor, ANA, sérologie na HIV-1, HIV-2, hepatitidy B,C, Ebsteinov-Barrovej vírus a cytomegalovírus.

Liečba

Kritéria liečby sú: pokles počtu neutrofilov pod $0,5 \times 10^9/l$, hemoglobínu pod 100 g/l alebo trombocytov pod $50 \times 10^9/l$. Asociácia s autoimunitným ochorením, symptomatická splenomegália, B symptómy, pľúcna arteriálna hypertenzia.

1. línia: – metotrexát +/- kortikoidy (benefit aj pri autoimunitných ochoreniach)
 - cyklofosamid +/- kortikoidy (benefit pri anémii, najviac 12 mesiacov

pre zvýšené riziko leukemogenézy)

- cyklosporín (benefit pri anémiách)

Vyhodnotenie liečebnej odpovede je po 4 mesiacoch liečby. V prípade dosiahnutia odpovede (KR/PR) sa odporúča pokračovať v liečbe, najviac 12 mesiacov, pri refraktérnom ochorení volíme alternatívny liek 1. línie.

Pri relapse:

2. línia: – purínové analógy (pentostatín, cladribín, fludarabín)
 - alemtuzumab (Campath, t. č. nedostupný)
 - splenektómia

Hodnotenie odpovede

KR: Neutr. $> 1,5 \times 10^9/l$; Hb > 120 g/l; Tr $> 150 \times 10^9/l$.

PR: Neutr. $> 0,5 \times 10^9/l$; Hb > 80 g/l; Tr $> 50 \times 10^9/l$.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Ako vo všeobecnej časti.

T-bunková leukémia/lymfóm dospelých

Kód ICD-10 (WHO, verzia 2018): C 91.5

Definícia

T-bunková leukémia/lymfóm dospelých (ATLL) patrí k periférnym T-bunkovým nádorom. Vzhľadom na súvislosť s infekciou vírusom HTLV-1 sa vyskytuje najmä v oblastiach s jeho endemickým výskytom. Klinicky sa môže prejavovať ako leukemické ochorenie alebo aleukemická, skôr lymfomatózna forma.

Klinická charakteristika

Je typický endemický výskyt v súvislosti s výskytom vírusu HTLV-1 (Karibská oblasť, juhozápadné Japonsko, centrálna Afrika a Južná Amerika). Pri akútnej forme je prítomná lymfadenopatia, hepatosplenomegália, leukocytóza, hyperkalcémia, postihnutie kože. Ochorenie je agresívne, prežívanie je niekoľko týždňov, maximálne jeden rok. Chronická a tlejúca forma pripomínajú myelofibrózu.

Staging ochorenia

Osobitne nebol vypracovaný.

Diagnostika

Morfologické/histologické a imunofenotypové vyšetrenie periférnej krvi alebo nádorového tkaniva.

| | |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | v endemických oblastiach HTLV-1 : 2 – 5/100 000 |
| Medián veku | 45 – 65 rokov |
| Pomer muži/ženy | 2 : 1 |
| Imunofenotyp | CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD7-, CD8-, CD25+, HLA-DR+, CD30+/-, TCR αβ+ Pri ochorení je v periférnej krvi viac ako 5 % patologických lymfocytov. |
| Genetika | 6q- (spôsobuje chýbanie tumor supresných génov <i>HACE1</i> , <i>PRMD1</i> , <i>FOXO3</i> , <i>PTPRK</i>), +7, 14q+, rearanžovaný <i>TCR</i> |
| Patogenéza | súvislosť s HTLV-1 infekciou, vždy ide o klonálnu integráciu genómu HTLV-1 Varianty - akútna (systémová) forma (55 – 60 %) – prežívanie niekoľko týždňov až mesiacov, - lymfomatózna forma – prominentná lymfadenopatia bez leukémie, - chronická forma ATLL, - tlejúca forma (lézie na koži a pľúcach). |

Morfologicky sú prítomne „flower cells“ s polylobulizovaným jadrom, homogénnym chromatinom, a bazofilnou cytoplazmou bez granulácií. Pri akútnej a chronickej forme lymfocytóza nad 4 000/μl.

- imunofenotypové znaky, ako je uvedené vyššie,
- pozitivita HTLV-1 dokázaná sérologicky, ELISA, western blot alebo PCR,
- CT vyšetrenie krku, hrudníka, brucha a panvy,
- trepanobiopsia kostnej drene.

Liečba

1. línia: CHOP, R-CHOEP, DA-EPOCH, hyperCVAD

2. línia – monoterapia: brentuximab vedotín, lenalidomid

Kombinovaná chemoterapia: DHAP, ESHAP, GDP, ICE, GEMOX, ICE, GVD

Alemtuzumab, belinostat, bortezomib, bendamustín, gemcitabín, kyselina arzénová, pralatrexát, RT

Pri indolentnej forme ochorenia: liečba zameraná na kožné postihnutie (ako pri Mycosis fungoides/Sézaryho syndróme), zidovudín a interferón.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Ako vo všeobecnej časti.

Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu

Kód ICD-10 (WHO, verzia 2016): C 86.0

Definícia

Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu je zriedkavé a vysokomalignné nádorové ochorenie s primárnym výskytom v ORL oblasti (nos, paranazálne sínusy), zriedkavo v koži, v gastrointestinálnom trakte, testes, obličkách, horných dýchacích cestách, orbite. Vychádza zo spoločného lymfoidného prekursora pre T a NK bunky. Expresia ID2 a E4BP4 v prekuzoroch vedie k ich diferenciacii na NK bunky a k tomu, že tieto malignity sú prevažne extranodálne. Morfológicky ide o polymorfnú populáciu lymfoidných buniek, eozinofilov a zápalových buniek s angioinvasívnym a angiodeštruktívnym charakterom, čo spôsobuje ulcerácie nádorových mäs. Nádorové NK bunky nemajú klonálny molekulový marker, v onkopatogenéze je kľúčová CAEBV (chronická aktívna EBV infekcia).

Patogenéza

NK bunkové malignity vychádzajú zo spoločného lymfoidného prekursora pre NK a T bunky. Expresia ID2 a E4BP4 vedie k rozvoju NK-bunkovej línie, expresia NOTCH a RUNX vedie k T-bunkovej línii. V NK nádorových bunkách je v epizomálnej forme (neintegrovanej do pôvodnej DNA) prítomný klonálny genóm EBV. Pri rozpade buniek sa uvoľňuje do séra, kde jeho kvantifikácia metódou FISH slúži ako marker rozpadu alebo prognostický faktor po liečbe.

Diferenciálna diagnóza

Podobnosť s ochoreniami z buniek dendritického pôvodu. Pre diagnózu NK malignity je nutná kombinácia: EBV+, CD56+, prítomnosť cytotoxických molekúl. EBV negativita vylučuje NK malignitu. Ak chýbajú cytotoxické molekuly (granzyme B+, perforin+, TIA+), ide o EBV+ PTCL NOS-.

Klinická charakteristika

Najčastejší výskyt je v krajinách Ázie, Strednej a Južnej Ameriky.

| | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | geografická závislosť, incidencia NK malignít v Ázii 5,2 %, v Strednej a Južnej Amerike 3 %, v Severnej Amerike a Európe 0,3 % |
| Lokalizácia | 80 % v ORL oblasti, horný GIT, HDC (nazálny typ, lokálne deštruktívny – lethal midline granuloma), 20 % koža, testes, GIT, svaly |
| Medián veku | 50 – 55 rokov |
| Pomer muži/ženy | častejšie muži |
| Imunofenotyp | CD2+, cCD3ε+, sCD3-, CD56 +, cytotoxické molekuly (granzyme B+, perforin+, TIA+), T-bunkové markery negatívne (CD4-, CD5-, CD8-) |
| Genetika | 6q- (spôsobuje chýbanie tumor supresných génov <i>HACE1</i> , <i>PRMD1</i> , <i>FOXO3</i> , <i>PTPRK</i>), JAK3 aktivácia JAK/STAT patogénnej cesty, nadexpresia NK-κB a aurora kinázy A, reorganizovaný TCR negatívny, v súčasnosti chýba klonálny molekulový marker |

ENKL nazálneho typu spôsobuje lokálnu deštrukciu strednej časti tváre (angiodeštrukcia, perforácia tvrdého podnebia). ENKL je prognosticky najhorší typ lymfómu, hoci väčšinou sa diagnostikuje v skorých štádiách I/II. Najúčinnějšía býva kombinácia chemoterapie a rádioterapie. Aj po dosiahnutí KR táto pretrváva väčšinou iba v mesiacoch, relapsy bývajú diseminované. Transplantácia KD v 1. KR nepredlžuje prežívanie. Prítomný býva hemofagocytárny syndróm v krvi a vo vnútorných orgánoch.

Staging ochorenia

Ako vo všeobecnej časti. Pre povahu NK buniek má PET/CT diagnostickú prevahu nad CT a všeobecne sa odporúča ako stagingové vyšetrenie. Na diagnózu iného ako ENKL nazálneho typu je potrebná PET/CT negativita v ORL oblasti.

Prognóza

Ide o jeden z najagresívnejších lymfómov s nepriaznivou prognózou, hoci väčšina sa diagnostikuje v štádiu I/II. ENKL bunky exprimujú vysoké hladiny p-glykoproteínu, ktorý spôsobuje rezistenciu na antracyklíny (CHOP/CHOP- like schémy). Na druhej strane iba v malom množstve syntetizujú asparaginázu syntetázu, preto sú citlivé na L-asparaginázové terapeutické schémy. Použitie L-asparaginázových režimov vedie aj u pacientov s lokalizovaným ochorením k navodeniu krátkotrvajúcej

kompletnej remisie, zvyčajne len niekoľko mesiacov. V čase relapsu nastáva nezriedka generalizácia ochorenia s následným prežívaním v týždňoch, možno mesiacoch. Dnešný štandard v liečbe je chemoterapia (CHT) SMILE. Dosahuje 79 % ORR pri pokročilých štádiách a R/R ochorení. Podávajú sa 2 – 3 cykly (ďalšie cykly ani sendvičová RAT nezlepšujú ORR). Liečba 2. línie nie je jasne definovaná.

Prognostické indexy:

V čase antracyklínových režimov (v minulosti):

- IPI (International Prognostic Index)
- KPI (Korean Prognostic Index)

V čase L-asparaginázových režimov (v súčasnosti):

- PINK (Prognostic Index for NK/T cell lymphoma)
- PINK-E (PINK EBV)

Prognostické faktory: vek > 60 rokov, štádium III/IV, postihnutie vzdialených LU, extranazálne postihnutie v čase diagnózy (pre PINK), kvantita cirkulujúcej EBV DNA (pre PINK-E).

Po podaní L-asparaginázového režimu (2 – 3 cykly SMILE) je dosiahnutie negativity detekcie EBV- (FISH v sére) a PET/CT vyšetrenia spojené s lepšou prognózou. Približne 90 % pacientov s lokalizovaným ochorením (štádium I/II) môže pri L-asparaginázovom režime dosiahnuť dlhodobú emisiiu. Použitie sólo rádioterapie (RT) u pacientov s lokalizovaným ochorením môže viesť

k navodeniu kompletnej remisie (KR), ale relapsy sú časté a nezriedka spojené s generalizáciou ochorenia. Lepšie výsledky možno dosiahnuť kombináciou L-asparaginázových režimov s RT. Pri podávaní gemcitabínových režimov je ORR 40 %, KR 20 %, PR 20 %, PFS pri KR + PR je 7,3 mesiaca. Sľubná a vysokoefektívna sa javí imunoterapia s anti-PD1 protilátkou. Avšak podľa súčasných údajov prežívanie pri pokročilom štádiu je zriedka jeden rok.

Liečba

CHOP, CHOP/like terapeutické schémy sa dnes už nepoužívajú. Zistená rezistencia je spôsobená p-glykoproteínom na povrchu NK buniek, ktorý spôsobuje export cytostatík, najmä cyklofosfamidu a adriamycínu. Odporúča sa podávanie non-antracyklínových režimov (L-asparaginázové, platinové, gemcitabínové).

Liečba 1. línie v štádiu I/II:

1. **RT sólo (nevhodní na CHT), dávka nad 50 Gy.**
 - včasné začatie a vysoká dávka zlepšuje OS a PFS u pacientov s lokalizovaným ENKL
2. **CHT sólo:** menej efektívna ako kombinácia RAT + CHT
3. **CHT + RT**
 - 3a. **Konkomitatná CHT + RT (concurrent, CCRT):** podávajú sa platinové

režimy, ktoré senzibilizujú nádor na RT

- **RT (50 Gy) + tri cykly DeVIC** (dexametazón, etopozid, ifosfamid, karboplatina)
- **RT 40 – 52,8 Gy a cisplatina, následne tri cykly VIPD** (etopozid, ifosfamid, cisplatina, dexametazón)

3b. Sekvenčná CHT + RT:

- L-asparaginázové režimy
- **CHT režim SMILE:** (dexametazón, metotrexát, ifosfamid, L-ASA, etopozid) 2 – 4 cykly, následne RT 45 – 50,4 Gy.

3c. Sendvičová CHT + RT

- **CHT režim GELOX:** (gemcitabín, L-ASA, oxaliplatina) dva cykly, potom RT 56 Gy, potom CHT GELOX 2 – 4 cykly

Liečba relabovaného a refraktérneho ochorenia alebo štádia III/IV:

L-asparaginázové režimy

- **SMILE** (dexametazón, metotrexát, ifosfamid, L-ASA, etopozid)
- **AspaMetDex** (L-asparagináza, metotrexát, dexametazón)

Oba dosahujú 40 – 60 % KR v 2. línii.

- **DGCP** (dexametazón, gemcitabín, cisplatina, pegilovaná L-asparagináza)

- **IMEP L-asp** (ifosfamid, metotrexát, etopozid, prednizolon, L-asparagináza)
- **L-asparagináza** možná aj ako udržiavacia liečba po autológnej transplantácii KD

Gemcitabínové režimy (gemcitabín v dávke 1 000 mg/m² D1,8/21 dní)

- **GDP** (gemcitabín, dexametazón, cisplatina alebo karboplatina)
- **GIFOX** (gemcitabín, ifosfamid, oxaliplatina)
 - gemcitabín, dexametazón, ifosfamid
 - gemcitabín, dexametazón
 - gemcitabín sólo
- **brentuximab vedotín** (anti CD30) – 40 % NK/T lymfómov sú CD30+
- **autológa transplantácia KD** – v CR1 nepredlžuje prežívanie v porovnaní s CHT + RAT, preto nie je odôvodnená
- **alogénna transplantácia KD** (napr. po podaní dvoch cyklov SMILE a dosiahnutí KR1): vysoká peritransplantačná mortalita nepredlžuje prežívanie v porovnaní s transplantáciou v KR2

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Ako vo všeobecnej časti. Kompletnú remisiu je nutné potvrdiť PET/CT vyšetrením. Vyšetrenie DNA EBV metódou FISH je odrazom prítomnosti nádorových NK buniek a prognostickým markerom zároveň.

T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou

KÓD ICD-O M9717/35

Definícia

T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou (EATL) je črevný nádor, obvyčajne jejuna alebo ilea, vznikajúci nádorovou transformáciou aberantných intraepitelových T-lymfocytov, zvyčajne sa prejavujúci ako nádor zložený z veľkých lymfoidných buniek, často so zápalovým pozadím.

Lymfóm sa môže vyskytnúť aj v iných častiach GIT-u (duodenum, žalúdok, hrubé črevo), ojedinele aj mimo GIT-u.

Za EATL sa podľa WHO klasifikácie z roku 2016 považuje len variant EATL I podľa predchádzajúcej klasifikácie, vyskytuje sa v súvislosti s malabsorpčným syndrómom (obvyčajne celiakia), morfológicky sú zreteľné zmeny v sliznici v susedstve nádorovej infiltrácie, nádorové bunky sú pleomorfne so zvýšenou mitotickou aktivitou. V prípade refraktérnej celiakie možno pozorovať evolúciu od reaktívnych zápalových zmien cez klonálne prestavby génu TCR a pridružené chromozómové abnormality, ktoré predstavujú tzv. intraepitelový T-bunkový lymfóm, resp. EATL *in situ*. Zriedkavejší monomorfný epiteliotropný intestinálny T-bunkový lymfóm (MEITL) podľa WHO klasifiká-

cie 2016 (predtým variant EATL II) je morfológicky monomorfný, vyskytuje sa sporadicky a bez súvislosti s celiakiou.

Staging ochorenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Liečba

Operačná liečba:

- lokálna „debulking“ (resekcia veľkej tumoróznej masy),
- resekcia nádorových hmôt s vysokým rizikom obštrukcie,
- krvácania alebo perforácie, ktoré by mohli ovplyvniť priebeh chemoterapie,
- CAVE!: odklad začiatku chemoterapie, pooperačné infekcie,
- problém s hojením rán

Liečba I. – II. štádia:

- konvenčná chemoterapia na báze antracyklínov (CHOP) +/- rádioterapia, alternatívne zväžiť dva cykly IVE (ifosfamid, etoposid, epirubicín) + dva cykly vysokých dávok metotrexátu (3 g/m²) s následnou ASCT po prípravnom režime BEAM (v niektorých štúdiách úspešné výsledky)

Liečba III. – IV. štádia:

- zväžiť primárne „debulking“ resekciu,
- antracyklínový CHT režim.

Liečba relapsu a refraktérneho ochorenia:

- vysokodávkovaná chemoterapia s ASCT,
- záchranné režimy ICE, DHAP,
- monoterapia gemcitabín, bendamustín,
- u pacientov v zlom klinickom stave symptomatická paliatívna starostlivosť.

Klinická charakteristika

| | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Systémové (B) príznaky | horúčka |
| | nočné svrbenie, potenie |
| | nevysvetliteľný úbytok na hmotnosti |
| Gastrointestinálne/črevné príznaky | abdominálna bolesť |
| | hnačka |
| | vracanie |
| | cirkulárna exulcerácia čreva |
| | → perforácia/obštrukcia/krvácanie |
| | → klinický obraz náhlej brušnej príhody |
| Komorbidity | splenická hypotrofia/atrofia |
| | kavitácia mezenterických LU |
| | ťažká malnutricia |
| | celiakia |
| Laboratórny nález | anémia |
| | periférna eozinofília |
| | ↓ albumín ↑ LDH |

Stanovenie diagnózy

| | |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Laparoskopia/biopsia | resekcia čreva, biopsia pečene |
| | a mezenterických uzlín, omenta, |
| | hrubého čreva (lymfóm je solitárny alebo diseminovaný) |
| Staging | MRI, enteroklyza, PET/CT |
| | endoskopia s duodenálnou biopsiou |
| | pozri všeobecnú časť |

| | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | zriedkavé agresívne ochorenie spojené s gluténovou enteropatiou (celiakia), má vyššiu frekvenciu výskytu v oblastiach s vysokou prevalenciou celiakie (severná Európa), monomorfný epiteliotropný intestinálny T-bunkový lymfóm (MEITL, predtým typ II EATL) má širšie geografické rozšírenie a sporadický výskyt je v oblastiach, kde je celiakia zriedkavá (Ázia). |
| Medián veku v čase dg | > 50 rokov |
| Pomer muži/ženy | 3 : 1 |
| Fenotyp | CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8-/+ , CD103+, CD45RO+, TIA-1+, granzyme B -/+, αβ TCR+ |
| Genetika | EATL je geneticky charakterizovaný ziskom chromozómu 9q31.3 alebo deléciou 16q12.1 a je silne spojený s celiakiou a HLA-DQ2 haplotypom. Monomorfný epiteliotropný intestinálny B-bunkový lymfóm (predtým EATL II) je asociovaný so ziskom chromozómu 8q24 a menej často 1q+ a 5q+, je charakterizovaný monomorfnou cytológiou s častou expresiou CD56. Oba typy môžu exprimovať CD30. |
| Patogenéza | EATL (predtým EATL I) súvisí s malabsorpčným syndrómom, najmä s celiakiou, prejavuje sa skôr malabsorpciou a stratou hmotnosti. Monomorfný epiteliotropný intestinálny B-bunkový lymfóm (MEITL, predtým EATL II) nemá súvislosť s celiakiou, klinicky sa prejavuje skôr obštrukciou alebo perforáciou tenkého čreva. |

Rádioterapia:

- možno zvážiť v prípade bulky ochorenia, nekompletnej resekcie v prípade paliatívneho prístupu,
- Involved-field v CTD 35 Gy, 1,5 až 2 Gy denná frakcionácia.

Vysokodávkovaná chemoterapia, autológna a alogénna transplantácia KB:

- všeobecne nedostatočné skúsenosti,

- u väčšiny pacientov limitujúca pre zlý celkový stav, relabujúce/refraktérne ochorenie,
- iatrogénna toxicita a komplikácie,
- benefit v prvej KR alebo PR.

Prognóza

Medián prežívania je 7,5 mesiaca, 5 rokov bez známkov ochorenia prežíva menej ako 5 % pacientov. Prognóza je zvyčajne zlá pre obe formy ochorenia.

EATL má vysoké riziko relapsu (najčastejšie v tenkom čreve) a fatálnych brušných komplikácií, preto sú potrebné dôsledné opatrenia, aby nedošlo k perforácii čreva.

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm

KÓD ICD-O M 9716/35

Definícia

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm (HSTL) je primárne extranodálny lymfóm, biologicky obyčajne vysokoagresívny, prevažne charakterizovaný expresiou TCR $\gamma\delta$ + menej často expresiou TCR $\alpha\beta$ +. Predstavuje menej ako 1 % všetkých NHL. Ochorenie prebieha najčastejšie ako systémové s infiltráciou sínusov kostnej drene, sleziny a pečene. U časti pacientov toto ochorenie vzniká po období imunosupresívnej liečby pre transplantáciu solidných orgánov alebo v dôsledku chronickej antigénnej stimulácie.

Klinická charakteristika

- splenomegália,
- hepatomegália,
- laboratórny nález
 - anémia, trombocytopenia, leukopénia
 - infiltrácia kostnej drene,
 - možná leukemizácia.

Staging ochorenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | extrémne zriedkavé ochorenie |
| Medián veku v čase dg | 34 rokov |
| Pomer muži/ženy | 2 : 1 |
| Fenotyp | CD2+, CD3+, CD5-, CD7-/+, CD4-/+, CD8-/+, CD56+/-, $\gamma\delta$ TCR+, TIA-1+ |
| Genetika | prestavba TCR génu, $\gamma\delta$ alebo $\alpha\beta$ typ, isochromozóm 7q prítomný vo väčšine prípadov a ďalšie abnormality chromozómov 7 a 8 |
| Patogenéza | neznáma |

Diagnóza

- biopsia kostnej drene s nálezom CD3+, CD8-, TIA+/granzyme B- lymfocytov a ich lokalizácia v sínusoch, variantom však môže byť ochorenie s pozitívitou $\alpha\beta$ TCR,
- možná biopsia pečene,
- diagnostická splenektómia nie je potrebná.

Liečba

- štandardná liečba nie je stanovená,
- v 1. línii kombinované polychemoterapeutické režimy na báze antracyklínov(CHOP) alebo režimy s cisplatinou +Ara-C,
- konsolidačná a záchranná vysokodávkovaná liečba nepredĺži život,
- HD CHT s autológou transplantáciou KB môže predstavovať optimálnu

liečebnú voľbu u mladých pacientov, u ktorých je predpoklad dosiahnutia KR po iniciálnej liečbe a nemajú darcu na alogénnu transplantáciu.

Prognóza

Prognóza HSTL je nepriaznivá, 2/3 pacientov odpovedajú na indukčnú liečbu, z toho 2/3 majú KR, 1/3 PR. Medián prežívania je 16 mesiacov.

Prognóza pacientov s posttransplantačným HSTL je obzvlášť nepriaznivá.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde

KÓD ICD-0 M9708/35

Definícia

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde (SPTCL) patri medzi raritné cytotoxické T-bunkové lymfómy charakterizované tvorbou podkožných infiltrátov prevažne v podkožnom tukovom tkanive z malígnych lymfocytov.

V súlade s predchádzajúcimi WHO klasifikáciami bol SPTCL považovaný za veľmi agresívne ochorenie so zlou prognózou. Oba lymfómy – $\alpha\beta$ TCR a $\gamma\delta$ TCR gama – boli klasifikované spoločne ako jeden celok. Podľa aktuálnej WHO klasifikácie tvoria lymfómy s expresiou $\gamma\delta$ TCR samostatnú skupinu kutánných $\gamma\delta$ T-bunkových lymfómov.

Klinická charakteristika

Pacienti majú jedno aj viac ložísk charakteru „uzlíkov“ v podkoží, najčastejšou lokalizáciou sú končatiny a trup. Noduly môžu mať veľkosť od 0,5 cm do niekoľko centimetrov v priemere, väčšie noduly môžu byť nekrotické, ulcerácie sú raritné. Na SPTCL treba myslieť v rámci diferenciálnej diagnózy atypických podkožných lézií s postihnutím podkožného tuku. Pri diagnostike je kľúčový odber biopptickej vzorky v dostatočnej hĺbke a imunohistochemické vyšetrenie.

Systémové príznaky má 50 % pacientov. U pacientov sú prítomné laboratórne abnormality vrátane cytopénii a elevácií hepatálnych parametrov. Lymfadenopatia väčšinou absentuje, často je prítomná hepatosplenomegália. Na toto ochorenie je

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | raritné ochorenie, tvorí 1 % všetkých primárnych kožných T-lymfómov |
| Medián veku v čase dg | 36 – 43 rokov, 19 % pacientov je vo veku 20 rokov a mladších vrátane detí |
| Pomer muži/ženy | 1 : 1, predomancia výskytu u žien |
| Fenotyp | CD45RO+, β F1+, CD3+, CD4-, CD8+, cytotoxické granule (TIA-1+, granzym B+, perforín+), CD56- |
| Genetika | rearanžovanie <i>TCR</i> génu, negativita dôkazu genómu EBV |
| Patogenéza | neznáma, možná súvislosť s autoimunitnými ochoreniami, najčastejšie so systémovým lupus erythematosus |

potrebné myslieť aj v rámci diferenciálnej diagnózy reumatických a autoimunitných ochorení s kožnými prejavmi, najmä ak efekt liečby nie je dostatočný a príznaky pretrvávajú.

SPTCL môže byť komplikovaný hemofagocytárnym syndrómom (15 – 20 % pacientov), ktorý môže urýchliť priebeh ochorenia. Pacienti bez hemofagocytárneho syndrómu majú podstatne lepšiu prognózu (OS 5 rokov je 91 % vs 46 %).

Staging ochorenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Diagnóza

Histologické a imunohistologické vyšetrenie lézie, cytogenetické vyšetrenie, trepanobiopsia KD, laboratórny skrining.

Liečba

Vzhľadom na zriedkavý výskyt štandardná liečba nie je stanovená.

Liečba zahŕňa:

- chirurgickú intervenciu vrátane napr. amputácie končatiny,

- rádioterapiu v prípade lokalizovaných solitárnych kožných lézií,
- systémovú kortikoterapiu,
- cyklosporín A,
- kombinované polychemoterapeutické režimy na báze antracyklínov (CHOP alebo CHOP like),
- fludarabín, event. chemoterapeutické režimy v kombinácii s fludarabínom,
- gemcitabín,
- romidepsín,
- HD CHT s autológou transplantáciou v prípade relapsu u mladších pacientov ,
- individuálne zvážiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek.

Prognóza

Ochorenie má všeobecne zlú prognózu. Medián prežívania sú 2 roky, 5 rokov preživa si 80 % pacientov s indolentnou formou. SPTCL s $\alpha\beta$ TCR, ktorý je CD56 – má indolentný priebeh a lepšiu prognózu. Forma SPTCL s $\gamma\delta$ TCR rearanžovaným génom s CD56 + má veľmi zlú prognózu.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm

KÓD ICD-O pre Mycosis fungoides M9700/35, pre Sézaryho syndróm M9701/35

Definícia

Mycosis fungoides (MF) je lymfóm zo zrelých malých až stredne veľkých cerebriformných T-buniek, ktorý sa manifestuje prevažne ako nádor kože s typickým epidermotropizmom. **Sézaryho syndróm (SS)** je podobný lymfóm zo zrelých malých až stredne veľkých cerebriformných T-buniek, ktorý bol v minulosti považovaný za variant Mycosis fungoides s agresívnejším priebehom. Dnes sa považuje za samostatný typ nádoru. Charakterizuje ho erythrodermia, lymfadenopatia a prítomnosť nádorových (klonových) T-buniek v periférnej krvi (typická triáda znakov). Platná SZO klasifikácia pre definíciu SS vyžaduje ďalej splnenie jedného alebo viacerých nasledovných kritérií: absolútny počet Sézaryho buniek prinajmenej 1 000 buniek/mm³, vzostup počtu populácie CD4+ T-buniek tak, aby pomer CD4/CD8 bol viac než 10 a strata expresie jedného alebo viacerých T-bunkových antigénov, dôkazom prítomnosti T-bunkového klonu molekulovými alebo genetickými metódami.

Klinická charakteristika

V typických prípadoch ochorenie postihuje starších ľudí, má indolentný priebeh s pomalou progresiou počas rokov alebo desaťročí. Ochoreniu často predchádza premykotická alebo premaligna fáza s chronickou ekzematoidnou alebo atopickou dermatitídou, príp. inou formou kožného ochorenia v trvaní 4 až 10 rokov. U niektorých pacientov sú okrem kože postihnuté lymfatické uzliny, v pokročilom štádiu aj vnútorné orgány. V počiatočnom štádiu sú kožné eflorescencie lokalizované na miestach chránených od slnka. Ochorenie prebieha v troch štádiách: **premykotické**, ktoré je lokalizované alebo difúzne, pre ktoré sú charakteristické povrchové ekzematózne alebo erytematózne eflorescencie, štádium **infiltratívnych plakov** a **tumorózne štádium**. V čase stanovenia diagnózy má 42 % pacientov ohraničené plaky na povrchu tela menšom ako 10 %, 30 % má generalizované plaky, 16 % má kožné tumory a 12 % pacientov má generalizovanú erythrodermiu. Lymfadenopatia je prítomná u 47 % všetkých pacientov s najvyššou frekvenciou v tumoróznom štádiu MF a u 80 – 90 % pacientov s erythrodermiou. Viscerálne

postihnutie je najčastejšie v pečeni a kostnej dreni. Pri autopsii sa našla v 60 % infiltrácia pľúc a v 40 % prípadov infiltrácia kostnej drene.

SS je zriedkavé ochorenie a vylučne sa vyskytuje u dospelých. Pre ochorenie je typická už opísaná triáda.

Diagnóza a vyšetrovanie

Dôraz sa kladie na mnohopočetné histologické a imunohistologické vyšetrovanie z kožných eflorescencií počas vývoja ochorenia. Určenie štádia vyžaduje dôkladné vyšetrenie kože a fyzikálne vyšetrenie, ako aj kvantifikáciu atypických cirkulujúcich T-lymfocytov použitím prietokovej cytometrie. Klonalitu T-lymfocytov je možné dokázať molekulovým genetickým vyšetrením (Southern blot, PCR), ktoré

Špecifická vyšetrení:

Fyzikálne vyšetrenie

Popis typu kožných lézií
Pri makulách/plakoch alebo erythrodermii stanoviť rozsah postihnutia povrchu tela a zaznamenať ulcerózne zmeny na léziách
Pri tumoroch stanoviť počet lézií, objem, najväčšiu léziu a oblasti postihnutia
Identifikácia hmatných lymfatických uzlín (LU), s veľkosťou ≥ 1,5 cm alebo tuhých, nepravidelných, fixovaných LU, resp. LU v zhlukoch

Biopsia kože

Najtuhšiu oblasť, ak je plánovaná iba jedna biopsia

Krvné testy

Prestavba *TCR* génu alebo príbuznosť ku klonu v koži
Analýza abnormálnych lymfocytov, buď počet Sézaryho buniek, a/alebo prietoková cytometria (vrátane CD4+/CD7- alebo CD4+/CD26-)

Zobrazovacie vyšetrenia

U pacientov v štádiu T1N0B0, bez iných ťažkostí a selektovaných pacientov v štádiu T2N0B0 s limitovaným postihnutím kože postačuje RTG hrudníka alebo USG periférnych LU na vylúčenie ich prítomnosti
Ostatní pacienti: zobrazovacie vyšetrenia, ako je uvedené v úvode.

Biopsia lymfatickej uzliny

Excízná biopsia je indikovaná u pacientov s LU ≥ 1,5 cm a/alebo, ak sú LU tuhé, nepravidelné, v zhlukoch či fixované
Miesto biopsie: najväčšia LU drénujúca postihnutú oblasť kože alebo v prípade dostupnosti FDG-PET, LU s najväčšou metabolickou aktivitou

Histologické vyšetrenie kože a LU

Hodnotenie klonality prestavby *TCR* génu

| | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | MF je najčastejší kožný T-bunkový NHL, tvorí 50 % všetkých primárnych lymfómov kože, incidencia je 0,4 – 0,9/100 000 SS je zriedkavý lymfóm, tvorí menej ako 5 % všetkých kožných T-NHL |
| Medián veku v čase dg | 55 – 60 rokov, ale vyskytuje sa aj u detí |
| Pomer muží/žien | 1,6 – 2 : 1 |
| Fenotyp: klasická forma | - CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD8-, zriedkavo CD4-/CD8+, - aberantný fenotyp – strata pan T antigénov (CD2, CD3, CD5) - TIA+, granzým B+ v 10 % |
| Genetika | - prítomnosť rearanžovaného <i>TCR</i> génu - žiadna typická chromozómová translokácia nebola zistená - komplexné chromozómové abnormality, v.s. súvisiace s progresiou do vyšších štádií |
| Patogenéza | - je neznáma <i>pri MF</i> - súvis s chronickými kožnými zápalovými ochoreniami - vyššia produkcia IFN-γ reaktívnymi CD8+ cytotoxickými T-bunkami alebo NK bunkami spôsobuje zvýšenú expresiu ICAM-na keratinocytoch, ktorý je zodpovedný za epidermotropizmus <i>pri SS</i> - dochádza k zvýšenej produkcii IL-4 malígnymi bunkami, ktorý inhibuje produkciu IFN-γ a následne dochádza k strate epidermotropizmu |
| Varietné formy MF | - folikulotropná forma - pagetoidná retikulóza - granulomatózne voľná koža (granulomatous slack skin) |

potvrdí rearanžovanie génu T-bunkového receptora (β alebo γ reťazca). Ide o citlivú metódu, ktorá dokáže detegovať klonalitu aj vo včasných fázach ochorenia (dôkaz monoklonality neznamená automaticky malignitu, môže byť prítomný aj pri benígnych kožných ochoreniach).

Prognóza

Závisí od štádia, typu a rozsahu kožných lézií, ako aj prítomnosti mimokožného postihnutia. Pacienti s lokalizovanými plakmi majú 10-ročné prežívanie v 97 – 98 %, pacienti s generalizovanými plakmi v 83 %, pacienti v tumoróznom štádiu v 42 % a pacienti s uzlinovým postihnutím v 20 %. V priebehu ochorenia je možný prechod do veľkobunkového T-lymfómu s agresívnym priebehom a s mediánom prežívania od 2 do 22 mesiacov. Medián prežívania s viscerálnym postihnutím je od 24 do 30 mesiacov. Prežívanie pacientov so SS je v porovnaní s MF horšie, 5 rokov prežíva 24 – 33,5 %. Medián prežívania pri SS sú 2 – 4 roky. Väčšina pacientov zomiera na oportúnne infekcie.

Staging

TNMB klasifikácia:

- T1 ohraničené plaky < 10 % telesného povrchu
 T2 generalizované plaky \geq 10 % telesného povrchu
 T3 kožné tumory
 T4 generalizovaná erythrodermia

Lymfatické uzliny

- N0 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny negat.
 N1 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny negat.
 N2 lymfadenopatia neprítomná, histológia uzliny pozit.
 N3 lymfadenopatia prítomná, histológia uzliny pozit.

Viscerálne orgány

- M0 bez postihnutia
 M1 s postihnutím

Krv

- B0 žiadne cirkulujúce atypické (Sézaryho bunky)
 B1 prítomné cirkulujúce atypické (Sézaryho bunky)

Klinické štádia MF

| Štádium | T | N | M | B |
|---------|-----|-----|---|-----|
| IA | 1 | 0 | 0 | 0,1 |
| IB | 2 | 0 | 0 | 0,1 |
| IIA | 1,2 | 1,2 | 0 | 0,1 |

Pokročilé ochorenie

| | | | | |
|------|-----|-----|---|-----|
| IIB | 3 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| III | 4 | 0-2 | 0 | 0,1 |
| IIIA | 4 | 0-2 | 0 | 0 |
| IIIB | 4 | 0-2 | 0 | 1 |
| IVA1 | 1-4 | 0-2 | 0 | 2 |
| IVA2 | 1-4 | 3 | 0 | 0-2 |
| IVB | 1-4 | 0-3 | 1 | 0-2 |

Liečba

| Liečba | MF | | SS Erythroder. MF | Komentár |
|---------------------------------------------------|--------------|------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Skoré štádia | Pokročilé štádia | | |
| Lokálne kortikosteroidy | ++++ | ++ | +++ | kontrola symptómov |
| PUVA | ++++ | + | +++ | |
| UVB | +++ | + | ++ | viac dostupné ako PUVA |
| Lokálna CHT | + | | | ak je limitovaný počet lézií |
| Imiquimod | + | | | ak sú malé lézie a majú limitovaný počet |
| Fotodynamická liečba | + | | | ak je limitovaný počet lézií; obmedzená dostupnosť |
| Lokálne ožiarovanie nízkoenergetickými elektrónmi | + | | | |
| Retinoidy | + | + | + | zvyčajne v 2. línii; menej používané, ak sú dostupné bexakarotény |
| Bexarotén | ++ | +++ | +++ | zvyčajne v 2. línii; môže sa použiť v kombinácii s PUVA alebo INF- α |
| INF α | ++ | +++ | ++++ | 3 – 10 mil. jednotiek 3-krát týždenne vyššia efektívnosť s kombináciou s PUVA, bexaroténom, chemoterapiou alebo ECP |
| Inhibítory históndeacetylázy (HDACi) | + | +++ | ++++ | po 2. línii liečby romidepsín vorinostat* |
| Nízko dávkovaná chemoterapia (CHT) p.o. | + | +++ | ++ | metotrexát (LD-MTX) 5 – 50 mg 1-krát týždenne etopozid, cyklofosamid, chlorambucil |
| Lokálna rádioterapia (RAT) | + | +++ | | ak sú lokalizované alebo veľké plaky a tumorózne noduly; dosiahnu sa dlhotrvajúce remisie |
| Celokožné žiarenie elektrónmi (TSEBT) | + | ++ | + | pri rozsiahlom ochorení, môže trvať 6 – 10 týždňov |
| Systémová CHT | | | ++ | napr. CHOP, CVP, purínové analógy, gemcitabín, pegylovaný lipozómový doxorubicín |
| Extrakorporálna fotoforéza (ECP) | | | | efektívna, najmä ak je detegovaný cirkulujúci klon |
| Auto. transplantácia | | | + | v selektovaných prípadoch |
| Alog. transplantácia | | | + | v selektovaných prípadoch, efekt grafit verus host |
| Denileukin diftitox* | | | ++ | po 2. línii liečby |
| Alemtuzumab | | + | + | po 2. línii liečby; imunosupresívum |
| Brentuximab vedotín (BV) | | ++ | ++ | po zlyhaní 1. línie pri CD30 pozitívnych kožných T-lymfómoch |
| Pralatrexát* | | | + | 15 mg 1-krát týždenne |

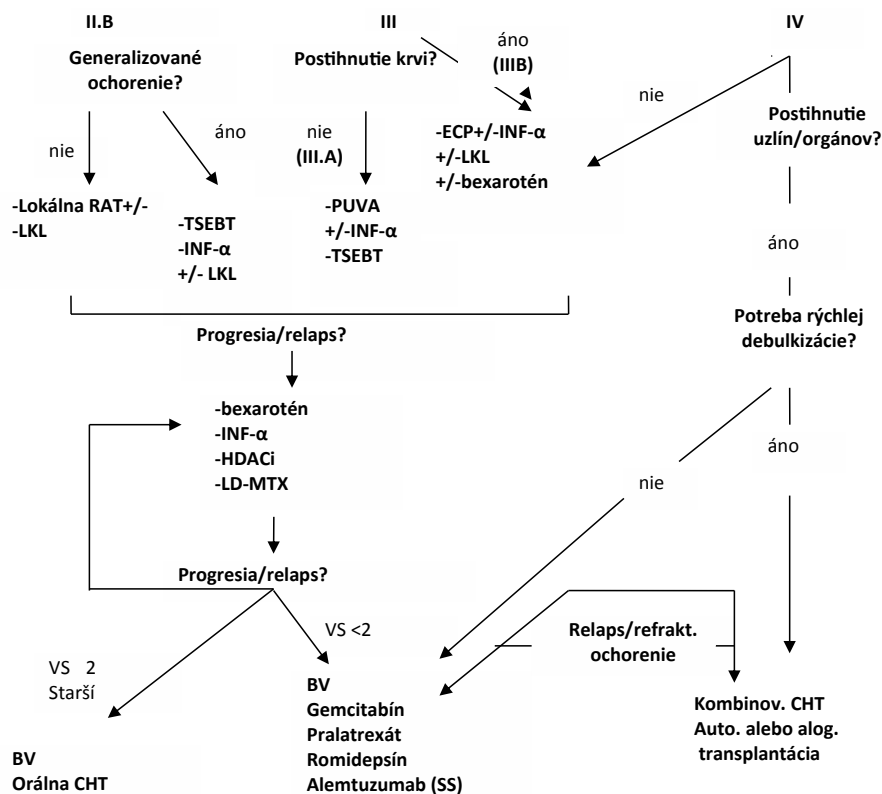
*Denileukin diftitox, pralatrexát, romidepsín, vorinostat nie sú v SR registrované

Podľa ISCL (International Society for Cutaneous Lymphoma) z roku 2002 sa postihnutie krvi delí na:

- B0 bez postihnutia
- B1 neleukemické postihnutie krvi
Sézaryho bunkami < 1,0 K/ul
- B2 leukemické postihnutie krvi:
 - a) Sézaryho bunkami $\geq 1,0$ K/ul
 - b) $CD4+/CD8+ > 10$ s populáciou $CD4+/CD7- > 40\%$ alebo $CD4+/CD26- > 30\%$
 - c) lymfocytóza s molekulovo-genetickým dôkazom T-bunkového klonu
 - d) prítomnosť chromozómovej abnormality T-bunkového klonu

Starostlivosť o pacientov s MF a SS je dlhodobá a dôležitá je úzka spolupráca s dermatológom, prípadne so psychoonkológom či psychiatrom. Dôležitou súčasťou liečby je okrem samotnej protinádorovej liečby aj komplexná podporná starostlivosť – lokálna starostlivosť o suchú citlivú kožu, ovplyvnenie chronického pruritu (antihistaminiká, gabapentín, nezriedka aj antidepresíva) a liečba infekcií (pacienti s rozsiahlym kožným postihnutím a erythrodermiou majú vysoké riziko pre vznik stafylokových infekcií).

Štádium



Liečba pokročilých štádií MF/SS

LKL: Lokálna kožná liečba, VS: výkonnosť stav,

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm

KÓD ICD-O M9718/35

Definícia

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm je T-bunkový lymfóm, ktorý patrí do skupiny CD30 pozitívnych lymfoproliferatívnych ochorení kože. Obyčajne sa manifestuje ako nádor postihujúci kožu, bez systémového rozsevu a ktorý sa skladá z CD30 pozitívnych anaplastických lymfoidných buniek T-fenotypu.

Klinická charakteristika

Ochorenie starších ľudí s mediánom veku 60 – 70 rokov. Prejavuje sa často exulcerujúcimi tumormi skôr lokalizovanými, prípadne multifokálnymi (20 %) nodulmi – tumormi v skupinách, predovšetkým na končatinách, hlave a krku. K spontánnej regresii dochádza v 25 %. Postihnutie regionálnych lymfatických uzlín nezhoršuje prognózu. Prognóza ochorenia je priaznivá, 10-ročné prežítie je v 90 %.

Staging ochorenia

Staging sa hodnotí TNM klasifikáciou primárnych kožných lymfómov iných ako Mycosis fungoides/Sézaryho syndróm.

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | zriedkavé ochorenie |
| Medián veku v čase dg | 60 rokov |
| Pomer muži/ženy | 1,5 – 2 : 1 |
| Fenotyp | CD4+, CD2+/-, CD5+/-, CD3+/-, CD45+/-, CD25+/-, granzymeB+, TIA-1+, perforín+, clusterin -, CD8-/+, CD30+, EMA-/+, ALK- |
| Genetika | translokácia (2;5) chýba, rearanžovanie génu <i>TCR</i> v 60 % prípadov. |
| Patogenéza | neznáma |

Diagnóza a diferenciálna diagnóza

Histologické a imunohistochemické vyšetrenie efluorescencie. V diferenciálnej diagnostike proti lymfomatoidnej papulóze sa okrem histologického vyšetrenia lézie uplatňujú aj klinické prejavy: lymfomatoidná papulóza je ochorenie dospelých s priemerným vekom 45 rokov, postihuje aj deti; prejavuje sa skôr ako generalizované papulózne – nekrotické noduly.

Liečba

Rádioterapia alebo chirurgické odstránenie pri málopočetných prejavoch. Pri multifokálnom postihnutí MTX v nízkych dávkach alebo paliatívna rádioterapia v nízkych dávkach.

V prípadoch neodpovedajúcich na túto liečbu možno skúsiť systémové retinoidy vrátane bexaroténu, interferón alfa, brentuximab vedotin. Pri mimokožnom postihnutí alebo v zriedkavých prípadoch rýchlo progredujúcho kožného postihnutia je indikovaná chemoterapia (CHOP, CHOEP, brentuximab vedotin)

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Periférny T-bunkový malígny lymfóm, bližšie nešpecifikovaný

KÓD ICD-O M9702/35

Definícia

Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný lymfóm (PTCL, NOS) je nádor zo zreých T-buniek, ktorý nezodpovedá žiadnej z uvedených známych kategórií periférnych T-bunkových lymfómov. Oproti predchádzajúcej klasifikácii SZO 2016 vyčlenila folikulový typ ako samostatnú nozologickú jednotku

- folikulový T-bunkový lymfóm s fenotypom folikulových T helperov (FTH) a rekurentnými mutáciami rovnakými ako v rámci podstatnej časti AITL,
- a nodálny PTCL s fenotypom FTH.

Klinická charakteristika

Pre túto heterogénnu skupinu je charakteristické, že ochorenie je v čase diagnózy zvyčajne v pokročilom štádiu, s rýchlou disemináciou, agresívnym správaním a nepriaznivou prognózou. Okolo 75 % pacientov je v III. – IV. štádiu, viac ako 2/3 pacientov má orgánové postihnutie. Okolo 50 % pacientov má systémové príznaky. Častá je leukemizácia. Môžu byť prítomné paraneoplastické príznaky ako

| | |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | v západných krajinách tvoria približne 1/3 periférnych T-bunkových lymfómov |
| Medián veku v čase dg | väčšinou dospelí pacienti |
| Pomer muží/ženy | 2 : 1 |
| Fenotyp | - aberantný T-bunkový fenotyp s prevahou fenotypu CD4+/CD8- a so zníženou expresiou CD5+ a CD7+, obyčajne TCRab+ - v časti prípadov CD4-/CD8- alebo CD4+/CD8+ - CD56 a CD30 môžu byť exprimované, ojedinele aj CD15+FTH fenotyp = minimálne dva z nasledujúcich: CD279/PD1, CD10, BCL6, CXCL13, ICOS, SAP a CCR5. |
| Genetika | - vo väčšine prípadov rearanžovaný gén <i>TCR</i> , - nebola definovaná žiadna typická genetická abnormalita, - minimálne tri subtypy: s nadexpresiou GATA3 (zlá prognóza), TBX21 a cytotoxických génov/expresia molekúl identifikovateľných imunohistochemicky - možné komplexné karyotypické zmeny vrátane 3+, abnormality 7q, 9q; delécie 6q, 13q, 5q, 9p, 10q, 12q, |
| Patogenéza | neznáma |

eozinofília, pruritus alebo hemofagocytový syndróm. Prognosticky sa používa IPI.

Diagnostické a stagingové vyšetrenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Liečba

Prvolíniová liečba: pozri ALCLALK-
V relapse: záchranná chemoterapia (DHAP, MINE, ESHAP, ICE), GEM-P,

monoterapia gemcitabínom, bendamustínom (krátke odpovede), prípadne alemtuzumabom v nízkej dávke, z neregistrovaných liekov romidepsín, pralatrexát a belinostat.

Pre profylaxiu postihnutia CNS sa odporúča použiť rovnaké kritériá ako pre DLBCL.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm

KÓD ICD-O M 9705/35

Definícia

Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm (AITL) je nádor zo skupiny PTCL, ktorý sa prejavuje ako systémové ochorenie postihujúce najmä lymfatické uzliny (LU) s typickou proliferáciou arborizujúcich postkapilárnych venúl a folikulových dendritických buniek.

Klinická charakteristika

AITL je ochorenie staršieho veku, typicky sa prejavuje generalizovanou lymfadenopatiou a B-príznakmi, polyklonálnou hypergamaglobulinémiou. Priemerné prežívanie je 2 – 3 roky. Môže sa objaviť progresia do EBV+ a zriedkavejšie EBV- B-bunkovej neoplázie.

Stanovenie diagnózy

Histologické vyšetrenie LU. V biopsiách iných orgánov môžu prevládajúce reaktívne zmeny zakrývať lymfómovú infiltráciu.

| | |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | 1 – 2 % všetkých NHL, 18 % PTCL |
| Medián veku v čase dg | stredný a vyšší vek |
| Pomer muži/ženy | 1 : 1 |
| Morfologicky | heterogenita obrazu (monomorfne a pleomorfne formy) |
| Fenotyp | - fenotyp T helperových buniek (CXCL13+, CD10+) a CD2+, CD4+, CD3+ - častá CD21+/CD23+/CD35+ proliferácia folikulových dendritických buniek |
| Genetika | - reanžovanie <i>TCR</i> alebo aj <i>IgH</i> génu (v 30 % prípadov) - rôzne iné cytogenetické abnormality (najmä 3+, 5+ a X+) |
| Patogenéza | infekcia EBV (?) |

Staging ochorenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Liečba

Vo väčšine prípadov ako pri iných agresívnych lymfómoch (CHOP, u pacientov ≤ 60 rokov, prípadne CHOEP, DA EPOCH), dosiahnuté odpovede sú zvyčajne neuspokojivé. V KR1 sa odporúča HDT/ASCT. U pacientov nevhodných na kombinovanú chemoterapiu alebo u pacientov s relabovaným a refraktérnym AITL možno skúsiť aj kortikosteroidy, cyklosporín A, monoterapiu fludarabínom cladribínom,

gemcitabínom, bendamustínom, nízke dávky metotrexátu 10 mg/m² 1-krát týždenne + kortikosteroidy (prednizón 15 mg/d s detrakciou), talidomid +/- kortikosteroidy, kontroverzné sú výsledky s interferónom alfa.

Rádioterapia (RT) má limitované použitie vzhľadom na prevažne systémové postihnutie. RT možno zvážiť v rámci paliatívnej liečby na oblasť veľkej lymfómovej masy.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Anaplastický veľkobunkový lymfóm

ALK pozitívny ALCL, ALK negatívny ALCL

KÓD ICD-O ALK+ ALCL M9714/35

KÓD ICD-O ALK- ALCL M9702/35

Definícia

Veľkobunkový anaplastický lymfóm (ALCL) je T-bunkový lymfóm tvorený proliferáciou nádorových buniek, ktoré v individuálnych prípadoch môžu dosahovať rôznu veľkosť, obvyčajne ide o veľké anaplastické CD30+ bunky s hojnou cytoplazmou a polymorfným jadrom. Na rozdiel od primárneho kožného typu ide o systémové ochorenie. Klasifikácia SZO 2016 rozlišuje samostatne ALK1+ ALCL a ALK1- ALCL.

Klinická charakteristika

Systémový ALCL T/0 fenotypu je relatívne zriedkavý. Rozlišujeme dva typy: tzv. ALK+ typ a ALK- typ. ALK+ typ sa vyskytuje u mladých ľudí, medián veku 34 rokov, u 60 % EN postihnutie, najčastejšie mäkké tkanivá a kosti. ALK negatívny typ sa vyskytuje prevažne u starších, EN postihnutie u 20 %, najčastejšie koža, pečeň a pľúca. ALK+ má oveľa lepšiu prognózu, 5-ročné OS 70 – 86 % vs 30 – 49 % pri ALK-; táto lepšia prognóza sa zdá viazaná na mladší vek. Mladší pacienti majú rovnakú prognózu bez ohľadu na ALK pozitivitu. Postihnutie CNS je zriedkavé, vo všeobecnosti spojené s rýchlou a fatálnou progresiou.

Diagnostické a stagingové vyšetrenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Liečba

Liečba je v zásade identická s liečbou difúzných veľkobunkových lymfómov, samozrejme, s výnimkou podávania rituximabu.

2. Progresia, parciálna remisia, relaps

- pac. ≤ 65 rokov: 2 – 4-krát DHAP (ICE, mini-BEAM) + ASCT,
- pac. > 65 rokov + pacienti nevhodní na ASCT: 2 – 4 kúry režimu s neskrí-

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenca | ALK+ ALCL tvorí pribl. 3 % NHL dospelých a 10 – 20 % NHL detského veku ALK- ALCL: incidencia nie je presne určená |
| Medián veku v čase dg | závisí od typu, ALK+ sa vyskytuje najčastejšie v prvých troch dekádach života človeka, |
| Pomer muží/ženy | 1,5 – 2 : 1 |
| Fenotyp ALK+ typu | - CD30+, CD45+/-, EMA+/-, ALK + (v rôznej lokalizácii), často „strata“ expresie T-bunkových antigénov, obvyčajne CD3-/+ , CD2+, CD43+, granzým B+, EMA+/- , - CD15-/+ , BCL-2- |
| Fenotyp ALK- typu | - bez expresie ALK (anaplastic lymphoma kinase) proteínu, EMA+/- |
| Genetika ALK+ typu | - rearanžovaný gén <i>TCR</i> , - t(2;5) ~ 60 %, t(1;2), t(2;3), inv(2), fúzia <i>ALK</i> génu s rôznymi partnermi, najčastejšie s <i>NPM</i> génom |
| Genetika ALK- typu | - rearanžovaný gén <i>TCR</i> , bez translokácie <i>ALK</i> génu |
| Morfologické varianty | - bežný variant, - malobunkový variant, - lymfohistiocytový variant |

1. Iniciálna liečba

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KS I-II, nízke riziko (bez veľkej tum. masy, IPI 0) | CHOP 3 – 4 krát + RT-IF (30 – 40 Gy) alebo CHOP 6 – 8 krát alebo pri normálnom LDH a veku do 60 rokov: CHOEP 6 – 8 krát |
| KS I-II, vyššie riziko (veľká tumorózna masa alebo „B“ symptómy alebo IPI ≥ 1) | CHOP 6-8x alebo pri normálnom LDH a veku do 60 rokov: CHOEP 6 – 8 krát |
| KS III, IV nízke riziko (IPI 0-2) | |
| KS III, IV vysoké riziko (IPI > 2), | CHOP x 6 – 8 krát |
| ALCL asociovaný s prsnými implantátmi (lymfóm fibróznej kapsuly, seróm) | Pri lokalizovanom ochorení chirurgické odstránenie |

Poznámka: ASCT ako konsolidácia 1. línie: pri ALCL, ALK- negatívne II – IV klinické štádium sa odporúča vykonať ASCT pri chemosenzitívnom ochorení, pri klinickom štádiu I je odporúčenie nejednoznačné.

ženou rezistenciou (DHAP, ICE, mini-BEAM, IAVP-16, COPP alebo monoterapia (gemcitabín, bendamustín),

- pac. > 65 rokov s komorbiditami: symptomatická paliatívna liečba.

Pri relabovanom alebo rezistentnom ALCL je indikovaný brentuximab vedotín v monoterapii.

U mladších pacientov zvážiť alogénu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek, v porovnaní s ASCT nie je spojená s lepším prežívaním; môže byť efektívna aj pri chemorezistentnom ochorení.

Osobitnú entitu predstavuje ALCL asociovaný s prsnými implantátmi (BIA-

ALCL), zvyčajne ALK1-, prejavuje sa ako lymfóm fibróznej kapsuly alebo seróm (potrebná je punkcia a cytologického vyšetrenie aspirátu), zriedka diseminuje, po vylúčení systémového postihnutia zobrazovacími vyšetreniami je postačujúce kompletne odstránenie implantátu a kapsuly. Zriedkavý agresívny priebeh s disemináciou, väčšinou spojený s postihnutím prsného parenchýmu vyžaduje chemoterapiu a rádioterapiu.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

T-bunkové lymfoproliferácie s neistým malígnym potenciálom

Lymfomatoidná papulóza

KÓD ICD-O 9718/15

Definícia

Podľa klasifikácie SZO patrí spolu s už uvedeným primárnym kožným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom do spoločnej skupiny „primárnych CD30-pozitívnych T-bunkových lymfoproliferatívnych kožných ochorení“. Lymfomatoidná papulóza je chronické ochorenie s papulonekrotickými alebo papulonodulárnymi prejavmi na koži. Typický je chronický priebeh so striedaním spontánnych remisii a rekurencií ochorenia.

Klinická charakteristika

Ochorenie sa prejavuje početnými papulami alebo nodulami, ktoré sú spravidla menšie ako 1 cm. Nachádzajú sa na končatinách a trupe. Eflorescencie často exulcerujú a do 3 – 12 týždňov sa hoja jazvou. Choroba trvá niekoľko mesiacov až 40 rokov. Prognóza ochorenia je priaznivá, v 10 až 20 % ochorenie je asociované s iným typom malígneho lymfómu, najmä MF, kožným anaplastickým veľkobunkovým lymfómom a HL.

Diagnostika

Histologické vyšetrenie kožnej lézie, imunohistochemické, cytogenetické

| | |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | 1,2 – 1,9/1 000 000 |
| Medián veku v čase dg | 45 rokov |
| Pomer muži/ženy | 1,5 : 1 |
| Morfologické typy | typ A – najčastejší, obsahuje disperzné veľké CD30+ blasty podobné SR bunkám v záplave lymfocytov a iných zápalových buniek, typ B – je zriedkavý, pripomína obraz MF, typ C – skladá sa z relatívne uniformnej populácie CD30+ blastov typ D – epidermotropické infiltráty malých a stredne veľkých atypických CD8+ a CD30+ lymfoidných buniek, ktoré sa podobajú primárnemu kutánnemu agresívnemu epidermotrofickému CD8+ cytotoxický T-bunkový lymfóm |
| Fenotyp | typ A a C: CD3+/-, CD4+/-, CD8-, CD30+, CD56- typ B: CD3+, CD4+, CD8-, bez koexpresie CD30, |
| Genetika | rearanžovanie TCR génu v 60 – 70 %, bez t(2;5) |

vyšetrenie. Potrebné je vylúčiť koincidenciu s iným typom ML.

Liečba

Lokalizované ochorenie – fototerapia (PUVA, UVA alebo UVB), lokálna liečba kortikosteroidmi. Pri veľkých léziách (> 2cm) alebo pri perzistujúcom ochorení (trvanie lézie > 12 týždňov) môže byť alternatívou rádioterapia alebo chirurgická excízia.

Početné lézie a/alebo generalizované ochorenie – fototerapia (PUVA, UVA alebo UVB), nízкодávkovaný meto-

trexát (5 – 20 mg/týždeň), lokálna liečba kortikosteroidmi Alternatívou môžu byť retinoidy alebo INF α .

Pretože po prerušení liečby ochorenie často relabuje, u pacientov s málo početnými léziami je vhodná observácia.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Hodgkinov lymfóm

KÓDY ICD-O: NPLHL M9659/3

c-HL všeobecne M9650/3,

c-HL nodulárne-sklerotický M9663/3,

c-HL so zmiešanou bunkovosťou M9652/3,

c-HL s prevahou lymfocytov M9651/3,

c-HL s úbytkom lymfocytov M9653/3

Definícia

Hodgkinove lymfómy (HL) tvoria skupinu dvoch rozdielnych klinických jednotiek – klasických Hodgkinových lymfómov (ďalej c-HL) a nodulárneho Hodgkinovho lymfómu bohatého na lymfocyty (NPLHL). Spoločným znakom oboch je menšinový podiel nádorových buniek (Hodgkinove a Sternbergove-Reedovej bunky) na pozadí prevládajúcich nenádorových a primiešaných reaktívnych buniek, pričom nádorové bunky exprimujú imunohistochemicky pre každú z týchto jednotiek príznačný fenotyp. Spájajúcim znakom je aj primárny nodálny pôvod väčšiny HL. Obe skupiny sa od seba líšia klinickými prejavmi, prognózou, epidemiológiou, patogenézou vrátane asociácie s infekciou EB-vírusom a genotypom. Nádorové bunky NPLHL aj c-HL vykazujú vo väčšine známych prípadov pôvod v B-lymfocytovom rade. Prognóza pacientov vo väčšine prípadov Hodgkinových lymfómov je priaznivejšia než v skupine pacientov s NHL.

Klinická charakteristika

Prvým príznakom Hodgkinovho lymfómu (HL) býva najčastejšie zväčšenie lymfatických uzlín (LU). Tieto bývajú nebolestivé, tuhšie na pohmat, hmatné ako jednotlivé LU alebo splývajúce do väčších paketov LU. Tumorózna masa pri postihnutí LU v hrudníku môže spôsobovať pocit tlaku za hrudnou kosťou, dráždivý kašeľ, niekedy dysfagické ťažkosti, zadýchavanie pri námahe, palpitácie a bolesti hrudnej chrbtice. Nezriedka nachádzame menší alebo stredne veľký perikardiálny alebo pleurálny výpotok. Postihnutie retroperitoneálnych uzlín býva často klinicky nemé. Môže byť však príčinou dlhšie trvajúcich bolestí v oblasti lumbálnej chrbtice. Typické je potenie

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidencia | 2 – 3/100 000, c-HL tvoria asi 95 % a NPLHL asi 5 % všetkých HL |
| Medián veku v čase dg | bimodálna incidencia: 1. maximum 25 – 30 rokov 2. maximum naznačené > 50 rokov |
| Pomer muží/ženy | 10 : 6 |
| Fenotyp – cHL – NPLHL | CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20-/+ , PAX5+, MUM1+, LMP-, EBV+/- CD30-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-, EBV-, bcl6+ |
| Genetika – cHL – NPLHL | rearanžovaný IgR gén vo viac ako 98 % prípadov, ale strata B-bunkového programu, častá nadmerná expresia TP53 bez mutácií, rearanžovaný IgR gén, možné translokácie IGH@-BCL6 |
| Patogenéza | V patogenéze c-HL sa uplatňuje infekcia EBV a pravdepodobne aj imunodeficiencia |
| Bunkový pôvod | NPLHL: B-bunky zárodočných centier folikulov v centroblastovom štádiu diferenciácie c-HL: zrelé B-bunky na úrovni diferenciačného štádia zárodočného centra lymfatického folikulu |
| Morfologické typy | cHL: – s nodulárnou sklerózou, – so zmiešanou celularitou, – bohatý na lymfocyty, – s úbytkom lymfocytov (LDHL). |

a chudnutie, tzv. B-symptomatológia. Teploty bývajú kolísavé, objavujú sa zväčša navečer. Teploty nad 38 °C môžu byť sprevádzané zimnicou. Potenie sa typicky vyskytuje v noci a môže byť veľmi intenzívne. Opakujúce sa vysoké teploty a intenzívne potenie sú v niektorých prípadoch jedinými príznakmi ochorenia. Môže trvať mesiace, kým sa ich príčina objasní. B-symptómy bývajú prítomné v čase diagnózy celkovo u 25 % všetkých pacientov s HL. U pacientov s pokročilým štádiom ochorenia sa B-symptomatológia vyskytuje u 50 % pacientov. Menej častými systémovými sprievodnými príznakmi HL sú pruritus kože, únava a bolesť v oblasti postihnutých LU po vypití alkoholu. Tento príznak sa síce vyskytuje veľmi zriedkavo, je však pre HL príznačný.

Hodgkinov lymfóm zvyčajne začína postihnutím jednej LU alebo lymfatickej oblasti. Neskôr sa lymfatickými

cestami šíri zväčša do priľahlých lymfatických oblastí. Vo fáze pokročilého ochorenia alebo pri relapse nastáva hematogénny rozsev do extralymfatických orgánov a tkanív (pľúca, pečeň, kostná dreň, skelet, veľmi zriedkavo CNS). U niektorých pacientov s agresívnejšou formou ochorenia dochádza k hematogénnemu rozsevu nádorových buniek už vo včasnej fáze ochorenia.

V čase diagnózy má asi 70 – 80 % pacientov s klasickým Hodgkinovým lymfómom (cHL) postihnutú oblasť krčných alebo supraklavikulárnych LU vľavo alebo LU v mediastíne. Pacienti s NS podtypom majú častejšie ochorenie lokalizované supradiafragmaticky, nezriedka s veľkou nádorovou masou v mediastíne. U pacientov s MC podtypom nachádzame častejšie postihnutie aj infradiafragmatických oblastí, sleziny a postihnuté LU bývajú menšie. Veľmi zriedkavo sú pri HL postihnuté mezente-

Tabuľka 1. Terapeutické skupiny podľa EORTC a GHSG

| Terapeutická skupina | EORTC | GHSG |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Limitované ochorenie (včasné štádiá s priaznivou prognózou) | štádiá I – II bez RF (supradiafragmatická oblasť) | štádiá I – II bez RF |
| Intermediárne ochorenie (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou) | štádiá I – II s \geq RF (supradiafragmatická oblasť) | štádiá I, IIA s \geq 1 RF štádiom IIB s RF C/D (nie A/B) |
| Pokročilé ochorenie | štádiá III – IV | štádium IIB s RF A/B štádiá III – IV |
| Rizikové faktory | A veľká mediastinálna masa* B vek > 50 rokov C FW \geq 50 (A) alebo \geq 30 (B) D \geq 4 oblasti LU | A veľká mediastinálna masa** B extranodálna choroba C FW \geq 50 (A) alebo \geq 30 (B) D \geq 4 oblasti LU |

Vysvetlivky: EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer; GHSG – German Hodgkin Study Group; RF – rizikový faktor; FW – sedimentácia erytrocytov

* definícia podľa EORTC: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th5/6 stavcov (RTG snímka hrudníka)

** definícia podľa GHSG: maximálna šírka mediastinálnej masy väčšia ako 1/3 maximálneho priemeru hrudníka (RTG snímka hrudníka)

riálne, hypogastrické alebo pre-sakrálne LU. U pacientov s NPLHL býva ochorenie v čase diagnózy zväčša ohraničené na krčnú, axilárnu alebo inguinálnu oblasť. Postihnutie sleziny je prítomné asi u 35 % pacientov s HL. Nezriedka sa postihnutie sleziny zobrazovacími vyšetreniami nezistí. Splenomegália bez ložiskového postihnutia neznamena, že slezina je infiltrovaná. Infiltrácia pečene sa vyskytuje zriedkavo (4 %) a takmer vždy pri súčasnom postihnutí sleziny.

U HIV pozitívnych pacientov býva priebeh ochorenia atypický. Ochorenie je od začiatku diseminované, s postihnutím extranodálnych lokalít a sprevádzané výraznou B- symptomatológiou.

Staging

Ako je uvedené vo všeobecnej časti. PET/CT vyšetrenie je štandardnou súčasťou určenia štádia pacientov s HL, ako aj restagingového hodnotenia. Ak je v rámci stagingu vykonané PET/CT vyšetrenie, nie je potrebné vykonať punkciu kostnej drene.

Liečba

Klasický Hodgkinov lymfóm: prvolíniová liečba

Pacienti s klasickým Hodgkinovým lymfómom (cHL) sú stratifikovaní do troch terapeutických skupín, ktoré sú uvedené v tabuľke 1. Pacienti s klinickými štádiami I a II sú rozdelení do skupiny s limitovaným ochorením (včasné štádiá s priaznivou prognózou) a intermedi-

árnym ochorením (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou). Pacienti, ktorí majú klinické štádium III alebo IV, majú pokročilé ochorenie (nemecká skupina GHSG zaraďuje do skupiny pokročilého ochorenia aj pacientov v štádiu IB alebo IIB, ak majú veľkú mediastinálnu masu a/alebo extranodálnu chorobu). Počet postihnutých oblastí lymfatických uzlín sa určuje tak, ako je uvedené v tabuľke 2.

Najčastejšie používanými liečebnými protokolmi pre prvú líniu terapie cHL sú režimy ABVD a eskalovaný BEACOPP (eBEACOPP).

V prípade terapie režimom ABVD je dôležité dodržanie dávkovej intenzity, liečba sa podáva, ak je pacient bez prejavov aktívnej infekcie, bez ohľadu na počet neutrofilov. Používanie G-CSF je možné, nie však nevyhnutne potrebné. Neodporúčajú sa však pegylované formy G-CSF. V prípade príznakov pľúcnej toxicity bleomycínu (zvýšená teplota, kašeľ, dýchavica) treba neodkladne reaktivovať diagnostické vyšetrenia (funkčné vyšetrenie pľúc, HRCT) a zastaviť ďalšie podávanie bleomycínu.

Liečba režimom eBEACOPP vyžaduje dobrú spoluprácu pacienta, dostupnosť akútnej zdravotnej starostlivosti a dostatočné skúsenosti s manažmentom febrilnej neutropénie, či iných komplikácií prechodnej aplázie krvotvorby. Dávky cytostatík sa u pacientov liečených podľa protokolu eBEACOPP, ktorých plocha tela (BSA) je > 2,1 m², počítajú maximálne na 2,1 m². Eskalovaný BEACOPP nepodáva me pacientom starším ako 60 rokov.

Tabuľka 2. Definícia oblastí lymfatických uzlín

| | Ann Arbor | EORTC | GHSG |
|----------------------------------|-----------|-------|------|
| Krčná + supraklavikulárna vpravo | | | |
| Infraklavikulárna vpravo | | | |
| Axila vpravo | | | |
| Krčná + supraklavikulárna vľavo | | | |
| Infraklavikulárna vľavo | | | |
| Axila vľavo | | | |
| Mediastinálna | | | |
| Hilus vpravo | | | |
| Hilus vľavo | | | |
| Celkovo (počet oblastí) | 9 | 5 | 5 |

Vynechanie rádioterapie (RT) z liečby pacientov s iniciálnym klinickým štádiom I alebo II bez „bulky“ masy je možné, je však spojené so zvýšeným počtom recidív. Podľa dostupných výsledkov klinických štúdií celkové prežívanie nie je horšie. Vynechať RT možno, po dôkladnej konzultácii s pacientom, najmä u mladých žien pred 35. rokom života z dôvodu zvýšeného rizika sekundárnych nádorov prsníkov.

Vo väčšine vyspelých krajín sa dnes v liečbe cHL využíva interim PET/CT (iPET/CT) vyšetrenie, ktoré sa zvyčajne vykonáva po dvoch alebo troch cykloch liečby. Na základe výsledku iPET/CT sa môže liečba skrátiť alebo eskalovať (z ABVD na eBEACOPP) či deeskalovať (z eBEACOPP na ABVD). V čase aktualizácie týchto liečebných odporúčení nebolo iPET/CT štandardne dostupné v SR, preto uvádzame liečebnú stratégiu tak s využitím iPET/CT, ako aj bez neho.

Liečba cHL bez iPET/CT

Liečba limitovaného ochorenia (včasné štádiá s priaznivou prognózou)

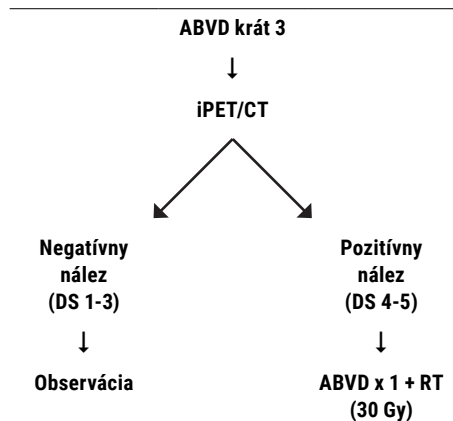
Štandardom v liečbe tejto skupiny pacientov so štádiom I alebo II, ktorí nemajú prítomný žiaden z rizikových faktorov uvedených v tabuľke 1, je: 2 krát ABVD + RT (20 Gy)

Kontrolné CT vyšetrenie sa vykonáva po dvoch cykloch ABVD, RT v dávke 20 Gy sa indikuje u pacientov, ktorí dosiahli aspoň parciálnu remisiu.

Tabuľka 3. Medzinárodné prognostické skóre (IPS)

| Rizikové faktory | Skóre | 5-ročné FFP, % | 5-ročné OS, % |
|-----------------------------------------------------------|-------|----------------|---------------|
| Vek > 45 rokov | 0 | 88 | 98 |
| Mužské pohlavie | 1 | 84 | 97 |
| Štádium IV | 2 | 80 | 91 |
| Anémia (Hb < 105 g/l) | 3 | 74 | 88 |
| Albumín < 40 g/l | 4 | 67 | 85 |
| Leukocytóza (> 15 000/mm ³) | 5 – 7 | 62 | 67 |
| Lymfopénia (< 600/mm ³ alebo < 8 % leukocytov) | | | |

Vysvetlivky: FFP – prežívanie bez zlyhania; OS – celkové prežívanie; Hb – hemoglobín

Schéma 1. Liečba limitovaného ochorenia s využitím iPET/CT

Liečba intermediárneho ochorenia (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou)

V terapeutickej skupine pacientov so štádiom I alebo II, ktorí majú prítomný aspoň jeden z rizikových faktorov (tabuľka 1), je štandardom: 4 krát ABVD + RT (30 – 36 Gy)

Ak má pacient veľkú mediastinálnu masu („bulky“ mediastinálny tumor), je vhodnejšia kombinovaná liečba: 2 krát eBEACOPP + 2 krát ABVD + RT (30 – 36 Gy)

Alternatívou u pacientov s bulky tumorom, ak nie je možné podávať eBEACOPP, je liečba: 6 krát ABVD + RT (30 – 36 Gy)

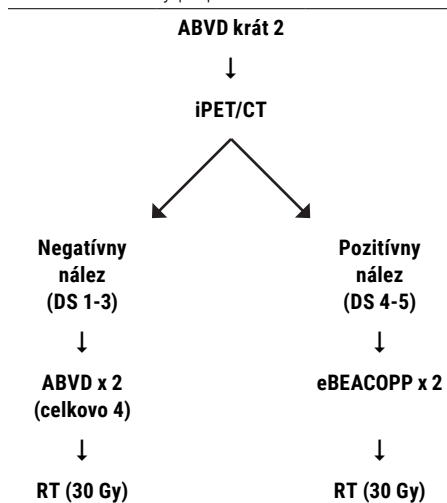
Liečba pokročilého ochorenia

V terapeutickej skupine pacientov s pokročilým ochorením využívame tzv. Medzinárodné prognostické skóre (IPS), ako je uvedené v tabuľke 3.

Pre pacientov s pokročilým ochorením je štandardom podanie: 6 (8) krát ABVD alebo 6 krát eBEACOPP

Indikáciu eskalovaného BEACOPP-u je vhodné zvážiť najmä u pacientov s IPS 3-7.

Rádioterapia sa podáva na oblasť metabolicky aktívnej, lokalizovanej (obšiahnuteľnej rádioterapiou) reziduálnej

Schéma 2. Liečba intermediárneho ochorenia, s eskaláciou liečby pri pozitívnom iPET/CT náleze

choroby na restagingovom PET/CT. V prípade, ak je to možné, odporúčame pred RT biopsiu hypermetabolickej LU či tkaniva.

Liečba cHL s iPET/CT

Princíp konceptu liečby HL s využitím iPET/CT je uvedený v tabuľke 4.

V prípade využitia iPET/CT je nevyhnutné dodržať dva kľúčové faktory:

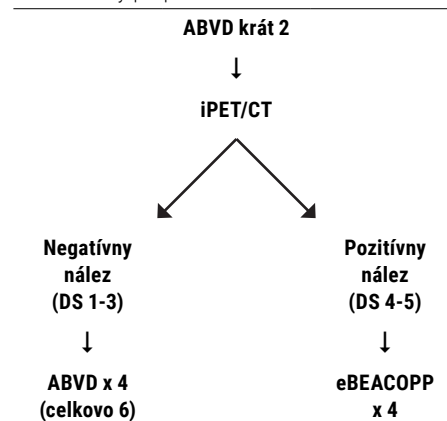
- hodnotenie nálezu podľa tzv. Deauville skóre (DS),
- správne časovanie vyšetrenia tak, aby nedošlo k odkladu ďalšej plánovanej liečby (napr. v prípade ABVD treba iPET/CT uskutočniť 10 až 14 dní od posledného podania liečby, aby v deň 15 mohla liečba pokračovať podľa stanoveného liečebného plánu; v prípade eBEACOPP sa iPET/CT vykonáva v deň 17 – 21 cyklu)

Liečba limitovaného ochorenia (včasné štádiá s priaznivou prognózou)

Primárnym cieľom iPET/CT vyšetrenia v tejto skupine pacientov je de-eskalácia liečby, najmä snaha vyhnúť sa rádioterapii u pacientov s iPET/CT ne-

Tabuľka 4. Koncept liečby HL s využitím iPET/CT (adaptované podľa ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition, www.esmo.org)

| Alternatíva 1 (eskalácia) | Alternatíva 2 (deeskalácia) |
|----------------------------------|---------------------------------|
| menej intenzívna 1. línia liečby | viac intenzívna 1. línia liečby |
| ↓ | ↓ |
| interim PET/CT + | interim PET/CT – |
| ↓ | ↓ |
| eskalácia | deeskalácia |
| riziko: podliečenie | riziko: nadliečenie |

Schéma 3. Liečba pokročilého ochorenia s eskaláciou liečby pri pozitívnom iPET/CT náleze

gatívnym nálezom. Tento postup býva najčastejšie indikovaný u mladých žien (< 30 rokov), u ktorých by rádioterapiou boli ožiarené aj prsníky. Výsledky štúdie RAPID potvrdili, že pacienti s negatívnym PET/CT nálezom po troch cykloch ABVD, ktorí nedostávali RT, mali vyššie riziko recidívy ochorenia (PFS 90,8 vs 94,6 %), v celkovom prežívaní však nebol zistený rozdiel. Algoritmus liečebného postupu podľa štúdie RAPID je uvedený v schéme 1.

Liečba intermediárneho ochorenia (včasné štádiá s nepriaznivou prognózou)

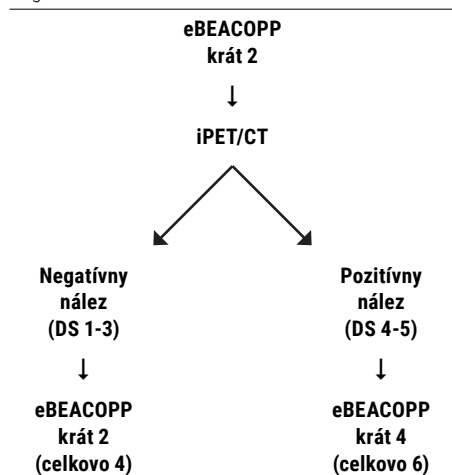
V prípade začatia liečby režimom ABVD a pozitívneho nálezu na iPET/CT po dvoch cykloch liečby je PFS signifikantne dlhšie u pacientov, ktorých liečba bola eskalovaná na eBEACOPP, v štúdiu H10U bolo 5-ročné PFS 91 vs 77 % v prospech eskalovanej liečby. Tento liečebný algoritmus je znázornený v schéme 2.

Liečba pokročilého ochorenia

Eskalácia liečby

Algoritmus liečby pokročilého ochorenia s využitím iPET/CT po dvoch

Schéma 4. Liečba pokročilého ochorenia chemoterapiou eBEACOPP s deeskaláciou liečby pri negatívnom iPET/CT náleze



cykloch liečby s využitím princípu eskalácie liečby u pacientov s pozitívnym PET/CT po dvoch cykloch ABVD je znázornený v schéme 3.

Prežívanie bez progresie je pri ABVD kratšie, ako pri eBEACOPP, dosiaľ však, okrem jednej metaanalýzy, nebol zistený štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní (OS). Výsledky klinických štúdií potvrdili, že ak sa liečba zahájila režimom ABVD, približne 80% pacientov dosiahlo po 2 cykloch metabolickú remisiu (DS 1-3) a len u 20% s metabolicky aktívnym ochorením bola potrebná eskalácia liečby. To tiež znamená, že 80% pacientov je ušetrených toxických prejavov spojených s liečbou eBEACOPP.

Deeskalácia liečby

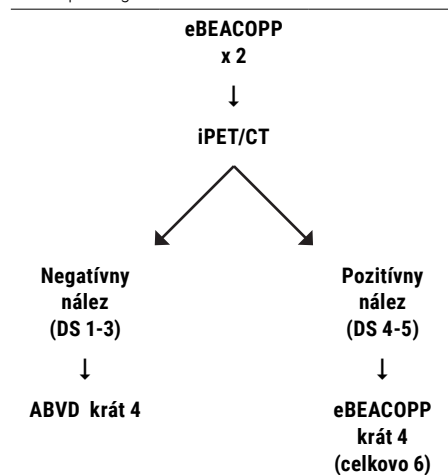
Na základe výsledkov štúdie HD18 nemeckej skupiny GHSG sa štandardom v centrách používajúcich pre liečbu pokročilého ochorenia režim eBEACOPP stal postup znázornený v schéme 4.

To znamená, že pacienti, ktorí po dvoch eBEACOPP dosiahnu metabolickú remisiu (DS 1-3), dostanú dva ďalšie cykly eBEACOPP (celkovo 4) a ukončia liečbu.

Ďalšou možnosťou je v prípade dosiahnutia metabolickej kompletnej remisie deeskalácia z eBEACOPP na ABVD, ako je znázornené v schéme 5.

Zaisťovaciú rádioterapiu na oblasť iniciálnej bulky masy nie je nevyhnutné v prípade dosiahnutia kompletnej metabolickej remisie podávať (platí najmä v prípade, ak bol pacient liečený režimom eBEACOPP). Rádioterapia sa podáva na oblasť me-

Schéma 5. Liečba pokročilého ochorenia chemoterapiou eBEACOPP s deeskaláciou liečby na ABVD pri negatívnom iPET/CT náleze



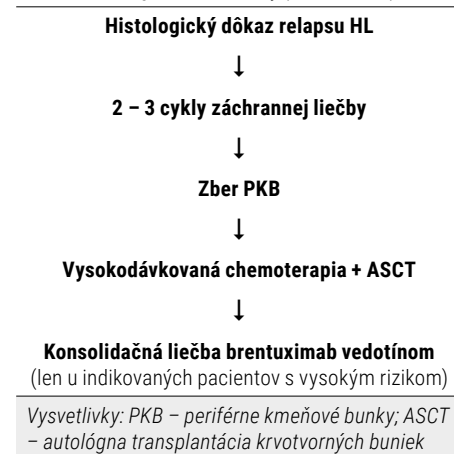
tabolicky aktívnej, lokalizovanej (obšiahnuteľnej rádioterapiou) reziduálnej choroby na restagingovom PET/CT. V prípade, ak je to možné, odporúčame pred začatím RT biopsiu hypermetabolickéj LU či tkaniva.

Liečba pacientov starších ako 60 rokov a pacientov so závažnými sprievodnými ochoreniami

Približne 20 % pacientov s HL je starších ako 60 rokov. Výsledky liečby Hodgkinovho lymfómu u pacientov starších ako 60 rokov sú podstatne horšie ako v prípade mladších pacientov, dlhodobo prežíva len mierne viac ako 30 % pacientov. Príčinou sú najmä závažné komplikácie liečby vedúce k redukcii a odkladom terapie. U starších pacientov sa po chemoterapii častejšie vyskytujú myelosupresie G3/4 majúce za následok závažné infekcie, preto je indikované profylaktické podávanie rastových faktorov.

V prípade ejekčnej frakcie srdca nižšej ako 50 % alebo anamnestického údaja kongestívneho zlyhávania srdca by antracyklíny nemali byť použité. Pri rozhodovaní o podávaní bleomycínu treba anamnesticky zistiť, ako pacient toleruje fyzickú námahu, či fajčí alebo fajčil v minulosti, či bol vystavený v minulosti pľúcny toxínom (azbest, práca v bani a pod.). Znížená funkcia obličiek predlžuje vylučovanie bleomycínu, a tým zvyšuje jeho toxicitu. V takýchto prípadoch, aj napriek vyhovujúcim parametrom funkčných testov, je vhodnejšie bleomycín z liečby vynechať.

Schéma 6. Algoritmus liečby prvého relapsu HL



V prípade rozhodnutia podávať ABVD odporúčame podať bleomycín len v prvých dvoch cykloch, ďalej pokračovať bez bleomycínu, pretože klinické štúdie potvrdili, že neskoršie vynechanie tohto lieku nemá negatívny vplyv na výsledky liečby.

Ak je ABVD kontraindikované, alternatívou sú režimy ako COPP alebo PVAG, eventuálne je možné nahradiť doxorubicín v režime ABVD etopozidom.

Počet cyklov chemoterapie, indikácia a dávky rádioterapie sú v zásade totožné, ako je napísané vyššie, pre pacientov mladších ako 60 rokov.

Relaps ochorenia

Napriek tomu, že väčšina pacientov s cHL má veľmi dobrú prognózu ochorenia a po prvej línii liečby dosiahnu kompletnú remisiu, približne 10 – 15 % má refraktérne ochorenie (nedosiahnutie liečebnej odpovede alebo progresia počas liečby), relabuje 10 – 15 % pacientov s iniciálnym štádiom I alebo II a 15 – 30 % s pokročilou chorobou.

Relaps sa najčastejšie vyskytuje počas prvých dvoch rokov od ukončenia liečby, riziko recidívy cHL je však aj po viac ako piatich rokoch od terapie na úrovni 5 % (neskorý relaps sa častejšie vyskytuje u pacientov s iniciálnym štádiom I alebo II).

Vo všeobecnosti platí, že preferovaným spôsobom liečby relapsu cHL je podanie 2 – 3 cyklov záchranej („salvage“) liečby s následnou vysokodávkovanou chemoterapiou a autológnu transplantáciu krvotvorných buniek (ASCT), ako je znázornené v schéme 6. Tento spôsob liečby relapsu je indikovaný u väčšiny pacientov s relapsom HL, s výnimkou pa-

Tabuľka 5. Odporúčenia ESMO na liečbu NLPHL (ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition; www.esmo.org)

| | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Štádium IA, bez rizikových faktorov | 30 Gy IFRT |
| Ostatné štádiá | liečiť identicky ako cHL |
| Relaps ochorenia | biopsia lokalizovaný relaps: môže byť liečený rituximabom v monoterapii pokročilé štádium: agresívna záchranná liečba ± rituximab |

cientov, ktorí z dôvodu pokročilého veku alebo závažných sprievodných ochorení nie sú schopní takýto spôsob liečby absolvovať. V prípade pacientov s neskorým relapsom ochorenia (po viac ako 5 rokoch) sa indikácia ASCT zvažuje individuálne, najmä s ohľadom na absolvovanú prvotnú liečbu (antracyklíny).

Z prognostických faktorov sú najvýznamnejšími dosiahnutie metabolickej kompletnej remisie pred ASCT, významnými negatívnymi prognostickými faktormi sú refraktérne ochorenie a relaps do 12 mesiacov od ukončenia liečby, ako aj štádium IV pri relapse/progresii.

V rámci záchranných režimov sa najčastejšie používajú ICE, DHAP, GDP, IGEV, BeGeV. Nie je dokázané, ktorý z týchto záchranných režimov je najúčinnnejší, približne 80 – 90 % pacientov odpovedá na záchrannú liečbu a kompletnú remisiu dosiahne 60 – 80 % pacientov. V prípade, ak pacient nedosiahne remisiu po prvom záchrannom režime (optimálne kompletnú), podajú sa dva cykly iného záchranného režimu alebo brentuximab vedotín v monoterapii či v kombinácii s bendamustínom.

Rádioterapia je indikovaná na oblasť metabolicky aktívneho rezídua po ASCT a odporúča sa aj ožiarenie bulky masy. Oblasť bulky masy možno ožiariť buď pred transplantáciou (po podaní záchranného liečby) alebo po nej, preferovaný postup je indikovať RT až po ASCT.

Pacienti s vysokým rizikom by mali byť po ASCT indikovaní na konsolidačnú liečbu brentuximab vedotínom (BV), v štandardnom dávkovaní a trvaní liečby (16 cyklov). Kritériá vysokého rizika sú tieto:

- ochorenie refraktérne na prvotnú liečbu alebo relaps/progresia HL do

Tabuľka 6. Vyšetrenia pacientov s HL v observácii

Odporúčané vyšetrenia pacientov s HL v observácii, počas prvých 5 rokov (upravené podľa ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition; www.esmo.org)

| | 1. rok po liečbe | | | | | Rok 2 | Rok 3 – 5 |
|-----------------------------|------------------|----|----|----|-----|-----------|-----------|
| | M1 | M3 | M6 | M9 | M12 | à 3 – 4 M | à 6 M |
| Anamnéza | X | X | X | X | X | X | X |
| Fyzikálne vyšetrenie | X | X | X | X | X | X | X |
| KO + dif. | X | X | X | X | X | X | X |
| FW (ESR) | X | X | X | X | X | X | X |
| Biochémia | X | X | X | X | X | X | X |
| TSH1) | | X | X | X | X | X | X |
| EKG | X | | | | X | | |
| Echokardiografia | | | | | X | | |
| PET/CT alebo CT?) | | X | | | | | |

Vysvetlivky: M – mesiac

1) v prípade, ak pacient absolvoval RT na krk

2) v prípade nejednoznačného nálezu restagingového PET/CT

12 mesiacov od ukončenia prvotnej liečby,

- B-symptómy v čase relapsu pred ASCT,
- PR alebo SD ako najlepšia dosiahnutá odpoveď po poslednej záchrannej terapii, odpoveď hodnotená CT alebo PET/CT vyšetrením,
- dve alebo viac línií záchranného liečby,
- extranodálne postihnutie v čase relapsu pred ASCT zahŕňajúce extranodálnu extenziu nodálnej masy do príslušných orgánov.

Konsolidačná liečba BV je indikovaná, ak sú prítomné aspoň dva z uvedených kritérií.

Pacienti s relapsom cHL nevhodní na ASCT

Liečbou voľby tejto skupiny pacientov je brentuximab vedotín v dávke 1,8 mg/kg podávaný každých 21 dní, v maximálnom počte 16 cyklov.

Alternatívou v prípade intolerance (neurotoxicita) alebo rezistencie na brentuximab vedotín sú 2 – 4 cykly uvedených režimov záchranného liečby, prípadne režim COPP. Pacienti neschopní absolvovať kombinovanú chemoterapiu môžu byť paliatívne liečení monoterapiou gemcitabínom alebo vinblastínom.

Relaps po ASCT

Pacienti s relapsom po ASCT sú indikovaní na liečbu brentuximab vedotínom. U pacientov schopných podstúpiť alogénnu transplantáciu krvotvorných buniek slúži BV ako premostenie na transplantáciu („bridging“), t. j. BV sa podáva v počte

cyklov do dosiahnutia najlepšej odpovede, zvyčajne 4 – 8, následne sa pristupuje k alogénnej transplantácii s redukovaným režimom („reduced intensity conditioning“).

Inhibítory imunitného bodu (nivolumab, pembrolizumab) sú indikované na liečbu pacientov s relabovaným alebo refraktérnym HL po liečbe brentuximab vedotínom.

Druhú autológnu transplantáciu možno zväžiť v prípadoch neskorého relapsu od prvej ASCT (viac ako 5 rokov).

Nodulárny Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty

Nodulárny HL bohatý na lymfocyty (NLPHL) tvorí asi 5 % prípadov s HL. Ide teda o raritné ochorenie, v dôsledku čoho nie sú k dispozícii výsledky randomizovaných štúdií, ale len retrospektívne pozorovania. Pacienti s NLPHL majú zväčša asymptomatické ochorenie v nízkom štádiu. Napriek vysokému počtu recidív, aj neskorých, ktoré sú pri cHL zriedkavé, je celková prognóza pacientov dobrá a úmrtnosť v dôsledku NLPHL sú veľmi zriedkavé.

Na rozdiel od cHL je u pacientov s NLPHL vyššie riziko transformácie buď do TCRBCL, alebo iného agresívneho lymfómu (0 – 17 %). Najmä u pacientov s rozsiahlou podbráničnou lymfadenopatiou je potrebné vylúčiť transformáciu do agresívneho B-NHL.

Liečebný algoritmus NLPHL podľa ESMO je znázornený v tabuľke 5.

Observácia bez liečby je možná u selektovanej skupiny pacientov so štádiom IA, u ktorých bola kompletne rese-

kovaná LAP. Tento postup je však spojený s vysokým rizikom recidív (až 50%).

Rituximab je účinný liek v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou a najčastejšie je indikovaný v liečbe relapsu NLPHL.

V prípade relapsu je indikovaná biopsia z dôvodu vylúčenia novej transformácie do agresívneho lymfómu.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

V tabuľke 6 je uvedený harmonogram a intervaly vyšetrení, ktoré sú v rámci observácie pacientov odporúčané.

Vo všeobecnosti platí, že ak pacient dosiahol kompletnú remisiu (PET/CT) a nemá ťažkosti poukazujúce na

možný relaps/progresiu, neindikujeme zobrazovacie vyšetrenia.

Špecifiká liečby malígnych lymfómov pre detský vek

Pozn.: Pri vypracovaní tejto časti sa vychádza z faktov už uvedených pre jednotlivé lymfómy v dospelom veku, teda tieto sa neopakujú a zdôrazňujú sa len špecifiká pre detský vek.

Hodgkinove lymfómy

Malígne lymfómy sú tretia najčastejšia malignita v detskom veku (1. leukémie, 2. nádory CNS) a Hodgkinove lymfómy (HL) sú tu zastúpené vo výške 50 %.

V detskom veku sa rovnako ako v dospelosti vyskytujú dve rozdielne klinické jednotky:

1. klasický Hodgkinov lymfóm (cHL)
 - vyskytujú sa všetky morfológické varianty, pričom cHL s úbytkom lymfocytov je v detskom veku vzácny.
2. nodulárny Hodgkinov lymfóm bohatý na lymfocyty (NLPHL).

NLPHL tvorí asi v 3 – 8 % všetkých prípadov HL, ale v prepubertálnom veku sa môže vyskytovať až v 10 – 20 %.

V porovnaní s cHL je NLPHL je charakteristický:

- s výrazne častejším výskytom u mužského pohlavia,
- vo viac ako v 80 % sa diagnostikuje v I. a II. klinickom štádiu,
- vzácne sú prítomné B-symptómy a postihnutie mediastína,
- charakteristický je indolentný priebeh, častejší výskyt neskorých relapsov a možný prechod do NHL.

Pre detský vek je zatiaľ veľmi málo známeho o klinických charakteristikách, biológii aj výsledkoch liečby pri tomto type HL, najmä po liečbe bez RT

Staging

Rovnako ako v dospelosti v detskom veku sa pri HL pre určenie klinického štádia používa Cotswoldská modifikácia Ann Arbor štádiovacieho systému.

Za bulky ochorenia sa však považuje lymfatická uzlina alebo paket uzlín v dĺžke viac ako 6 cm a zväčšenie tieňa mediastína nad 1/3 priemeru hrudníka vo výške Th 5-6.

Vyšetrenia pred začiatkom liečby HL v detskom veku

- Biopsia a histologické vyšetrenie lymfatickej uzliny alebo primárne postihnutého orgánu
- Komplexná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie vrátane výšky, hmotnosti a povrchu tela
- Zhodnotenie B-symptómov
- FW
- Komplexný KO, biochemické vyšetrenia: hepatálne funkcie, kreatinín, koagulácia
- Virologický skrining: HIV, hepatitídy, VZV, HSV, EBV, CMV
- Zobrazovacie vyšetrenia:
 - celotelové PET/CT vyšetrenie s i.v. kontrastom alebo,
 - celotelové MRI vyšetrenie s i.v. kontrastom alebo,
 - celoletové PET + CT pľúc a CT alebo MRI vyšetrenie krku, brucha a panvy.
- v prípade PET pozitívneho postihnutia skeletu – CT vyšetrenie postihnutej oblasti
- Kostný scan – len pri pozitívnom PET kostnom postihnutí, ktoré nie sú dosiahnuteľné pomocou CT
- EKG, ECHOKG, EEG (voliteľné – optional)
- Rtg hrudníka (voliteľné)
- USG pečene a sleziny
- Kryoprezervácia semena pred liečbou u postpubertálnych chlapcov
- Test na graviditu u dievčat vo fertilnom veku (musí sa vykonať dva týždne pred začiatkom liečby)

Liečba

HL patrí medzi najlepšie terapeuticky ovplyvniteľné malignity v detskom veku. V posledných troch dekádach sa pri liečbe HL v detskom veku udiali dramatické zmeny a v súčasnosti sa pri použití kombinovanej liečby (CHT, resp CHT/RT) dosahuje pri nižších štádiách ochorenia dlhodobé prežívanie u 90 – 100 % detí a pri pokročilom ochorení u 80 – 85 % detí.

Vývoj liečebnej stratégie HL v detskom veku vychádza zo zhodnotení rizík akútnej a neskorkej toxicity pri zachovaní vysokej efektivity liečby z hľadiska kontroly základného ochorenia. V minulosti bolo mnoho detí s nižším štádiom a prognosticky priaznivejšími charakteristikami ochorenia nadliečených a zbytočne vystavených rizikám najmä neskorkej toxicity.

Toxicita rádioterapie:

- na rastúci detský organizmus – ovplyvnenie muskuloskeletálneho vývoja: predčasné uzatvorenie epifyzárnych štrbín, poruchy rastu a atrofizácia svalstva
- kardiotoxicita potenciovaná súčasným podaním antracyklínov
- neskoré sekundárne solídne nádory v ožarovanom poli alebo na jeho okrajoch (Ca štítnej žľazy, Ca prsníka u dievčat, sarkómy kostí a mäkkých tkanív)

V súčasnosti sa podáva len u tých pacientov, kde sa po dvoch cykloch CHT nedostaví dostatočná liečebná odpoveď (KR alebo PR, ale PET negatívna)

Podobne ako v dospelosti, aj v detskom veku boli pri HL identifikované ako nepriaznivé prognostické faktory rôzne klinické aj laboratórne nálezy, čo viedlo k potrebe agresívnejšej liečby pri ich prítomnosti.

Boli to faktory:

- vo vzťahu k nádoru: veľkosť nádorovej masy (bulky masa), počet postihnutých oblastí, spôsob šírenia nádoru (extralymfatické postihnutie)
- biológia nádoru (histologicky priaznivé typy)
- odpoveď na liečbu
- vo vzťahu k samotnému pacientovi (pohlavie, menej vek, stav imunity)

V súčasnosti najdôležitejšími faktormi pri tvorbe tzv „risk- adapted therapy“ sú rozsah ochorenia daný klinickým štádiom a rýchlosť odpovede na liečbu.

Liečba detí s Hodgkinovým lymfómom na Slovensku sa realizuje od roku 2009 podľa protokolov EuroNet – Pediatric Hodgkin's Lymphoma Group. Pri tvorbe najnovšieho protokolu EuroNet-PHL-C2 sú zhodnotené výsledky a skúsenosti z ôsmich predchádzajúcich štúdií DAL/GPOH-HD/EuroNet, ktoré po sebe nasledovali od roku 1978.

Podľa protokolu **EuroNet – PHL C1** sa deti a adolescenti liečili v troch rizikových skupinách – TG (treatment group) TG-1: KŠ I A/B, IIA

TG-2: KŠ I_E A/B, II B, II_E A, III A + (KŠ I A/B s prítomnosťou rizikových faktorov)

TG-3: KŠ II_E B, III B, III_E A/B, IVA/B

V rámci interim analýz sa realizovali niektoré zmeny:

1. zhodnotila sa prítomnosť rizikových faktorov u detí v TG-1: FW \geq 30/1 hod a/alebo objem najväčšej kontinuálnej nádorovej masy \geq 200 ml, tieto deti sa zaradili do liečby v TG-2
2. zrušila sa randomizácia v TG-2 a TG-3 (COPP verus COPDAC)

Zhodnotenie včasnej liečebnej odpovede vyšetrením PET po dvoch cykloch OEPA. Pri dosiahnutí adekvátnej odpovede – metabolická remisia v kombinácii s minimálne parciálnou remisou morfológicky sa po skončení CHT v jednotlivých TG už nepodáva rádioterapia.

Rádioterapia sa podáva na miesta pôvodného postihnutia (involved field) – dávka 20,0 Gy.

TG-1: • 2 x OEPA

– interim PET/CT:

| | |
|---------------------|---------------------|
| adekvátna odpoveď | – bez ďalšej liečby |
| neadekvátna odpoveď | – nasleduje RT |

TG-2: • 2 x OEPA

– interim PET/CT:

| | |
|---------------------|----------------------|
| adekvátna odpoveď | + 2 krát COPDAC |
| neadekvátna odpoveď | + 2 krát COPDAC + RT |

TG-3: • 2 x OEPA

– interim PET/CT:

| | |
|---------------------|----------------------|
| adekvátna odpoveď | + 4 krát COPDAC |
| neadekvátna odpoveď | + 4 krát COPDAC + RT |

Podľa takto upravenej liečby pokračuje liečba u detí v SR aj v roku 2015. Koncom roku 2015, resp. od roku 2016 budú deti a adolescenti liečení podľa protokolu EuroNet – PHL C2.

EuroNet – PHL C2

Second International Inter-Grop Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents

Zmeny oproti EuroNet – PHL C1

Namiesto označenia **TG** (terapeutická skupina) sa použije označenie **TL (treatment level)**. Pri zhodnutí prítomnosti rizikových faktorov v pôvodnej TG-1 – sa v aktuálnych TL rozdelia pacienti nasledovne:

TL-1: predchádzajúca TG-1 bez rizikových faktorov

TL-2: predchádzajúca TG-1s rizikovými faktormi + predchádzajúca TG-2

TL-3: predchádzajúca TG-3

Toto TL vymedzenie je viac porovnateľné s liečebnou stratégiou u dospelých pacientov.

Zmena v hodnotení odpovede na PET

Pôvodne: Adekvátna liečebná odpoveď pri hodnotení podľa Deauville skóre bola 1-2

Zmena: adekvátna odpoveď (**ERA-PET: early respons assessment**) rozšírená na Deauville skóre 1-3. Tým sa zníži počet detí, u ktorých sa podáva rádioterapia.

Intenzifikácia konsolidačnej terapie – randomizácia COPDAC-28 a DECOPDAC-21

DECOPDAC-21 je svojou intenzitou podobný BEACOPPesc – pri ktorom sa u dospelých pacientov s HL vo vysokom riziku dosahujú výborné výsledky. V detskom veku sa táto modalita nepoužije z dôvodu vysokej toxicity.

Liečba v jednotlivých TL

• Pacienti v TL-1

Dva indukčné cykly OEPA

- ERA-PET negatívni pacienti: + 1 konsolidačný cyklus COPDAC-28
- ERA-PET pozitívni pacienti: + RT na postihnutú oblasť v dávke 20,0 Gy

• Pacienti v TL-2 a TL-3 skupine – ERA-PET negatívni

Dva indukčné cykly OEPA +

- 2 konsolidačné cykly v TL-2
- 4 konsolidačné cykly v TL-4, pričom sa randomizuje: COPDAC-28 verus DECOPDAC-21

• Pacienti v TL-2 a TL-3 skupine – ERA-PET pozitívni

Dva indukčné cykly OEPA +

- 2 konsolidačné cykly v TL-2
- 4 konsolidačné cykly v TL-4, pričom sa randomizuje: COPDAC-28 verus DECOPDAC-21

Po skončení celej CHT nasleduje late respons assessment (LRA-PET).

• Pacienti – randomizovaní do COPDAC-28:

dostanú RT na postihnuté oblasti v dávke 20,0 Gy + boost 10,0 Gy len na oblasti, ktoré boli pozitívne pri LRA-PET

• Pacienti randomizovaní do DECOPDAC-21 (intenzívnejšia CHT)

- pri LRA-PET pozitívite dostanú RT len na LRA pozitívne oblasti v dávke 30,0 Gy
- pri LRA-PET negatívite – žiadna RT

Non-Hodgkinove lymfómy

V skupine ML non-Hodgkinovho typu je v detskom veku v porovnaní s dospelým niekoľko významných odlišností.

Výskyt

Non-Hodgkinove lymfómy (NHL) tvoria 6 – 10 % malignít v detskom veku. Na rozdiel od dospelých, v detskom veku sa vyskytujú prevažne „high grade“ lymfómy. Viac ako 95 % detských NHL patrí do skupiny intermediárnych až agresívnych lymfómov podľa SZO klasifikácie.

50 % tvoria zrelé B-bunkové malignity (Burkittov lymfóm -BL/zrelé B-ALL, DLBCL, PMBL)

30 % lymfoblastický lymfóm - LL

10 – 15 % veľkobunkový anaplastický lymfóm – ALCL

V nízkom percente sa vyskytujú vzácne nádory pre detský vek, ako nádory zo zrelých B-buniek – folikulový lymfóm (2 %) a lymfómy maginálnej zóny, periférne T-bunkové lymfómy – iné ako ALCL (PTCL – asi 2 %), iné zrelé T/NK bunkové lymfómy.

Prognóza

Prognóza detí sa v posledných 30 rokoch výrazne zlepšila vo všetkých podtypoch NHL.

Schémy CHT

OEPA

| Liek | Dávka | Dni podania |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Prednizón | 60 mg/m ² /deň, rozdelené do troch denných dávok | 1 – 15 |
| Vinkristín | 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg) | 1 + 8 + 15 |
| Doxorubicín | 40 mg/m ² i.v. infúzia za 1 – 6 hod. | 1 + 15 |
| Etoposid/Etopophos | Etoposid 125 mg/m ² i.v. infúzia za dve hodiny (Cave: 142 mg Etopophos phosphate je ekvivalentné 125 mg etoposidu) | 1 – 5 |

COPDAC – 28 (cykly à 28 dní)

| Liek | Dávka | Dni podania |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Prednizón | 40 mg/m ² /deň, rozdelené do troch denných dávok (max. 80 mg/deň) | 1 – 15 |
| Dakarbazín | 250 mg/m ² i.v. infúzia za 15 – 30 minút | 1 – 3 |
| Vinkristín | 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg) | 1 + 8 |
| Cyklofosfamid | 500 mg/m ² i.v. infúzia za 1 hodinu, hydratácia 3 000 ml/m ² počas 24 hodín | 1 + 8 |

DECOPDAC – 21 (cykly à 21 dní)

| Liek | Dávka | Dni podania |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Prednizón | 40 mg/m ² /deň, rozdelené do troch denných dávok (nie je predpísaná stropná dávka) | 1 – 8 |
| Dakarbazín | 250 mg/m ² i.v. infúzia za 15 – 30 minút | 1 – 3 |
| Vinkristín | 1,5 mg/m ² i.v. (max. 2 mg) | 1 + 8 |
| Cyklofosfamid | 625 mg/m ² i.v. infúzia za 1 hodinu, hydratácia 3 000 ml/m ² počas 24 hodín | 1 + 2 |
| Etoposid/Etopophos | Etoposid 100 mg/m ² i.v. infúzia za 2 hodiny (Cave: 113,6 mg Etopophos phosphate je ekvivalentné 100 mg etoposidu) | 1 – 3 |
| Doxorubicín | 25 mg/m ² i.v. infúzia za 1 – 6 hod. | 1 |

Medzinárodný štádiový systém pre pediatrické NHL

| Štádium | Kritériá na rozsah ochorenia |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I | • Jeden nádor s výnimkou mediastína a brucha |
| II | • Jeden nádor s postihnutím regionálnych lymfatických uzlín • ≥ 2 uzlinové oblasti na tej istej strane bránice • Primárny nádor GIT-u (zvyčajne v ileocekálnnej oblasti) s alebo bez postihnutia pridružených mezenterálnych lymfatických uzlín, ktorý sa kompletne resekoval (ak je prítomný malígny ascites alebo sa nádor šíri do príľahkých orgánov, mal by byť štádium III) |
| III | • ≥ 2 extranodálne tumory (zahrnuté sú aj EN-kosti a EN-koža) na a/alebo pod bránicou • ≥ 2 nodálne nádory nad bránicou a pod ňou • Všetky intratorakálne nádory (mediastínium, hĺy, pľúca, pleura, týmus) • Vnútrobrušné a retroperitoneálne ochorenie vrátane postihnutia pečene, sleziny, obličiek a/alebo ovárií, bez ohľadu na stupeň resekcie (s výnimkou nádoru GIT-u - zvyčajne v ileocekálnnej oblasti - s/alebo bez postihnutia pridružených mezenterálnych uzlín, po kompletnej resekcii) • Všetky paraspínálne a epidurálne nádory bez ohľadu, či sú postihnuté iné miesta • Jedna kostná lézia so sprievodným extranodálnym postihnutím alebo postihnutím non-regionálnych lymfatických uzlín |
| IV | • Všetky z doteraz uvedených postihnutí + – iniciálne postihnutie CNS (štádium IV CNS) – iniciálne postihnutie kostnej drene (štádium IV KD) – iniciálne postihnutie CNS a kostnej drene (štádium IV kombinované) zistené bežnými metódami |

Deti a adolescenti s lokalizovaným ochorením (I. a II. štádium) majú viac ako 95 % a deti a adolescenti s pokročilým ochorením (štádium III/IV s infiltráciou kostnej drene a/alebo CNS) 80 – 90 % šancu na prežitie pri liečbe kombinova-

nou chemoterapiou, bez potreby súčasne podávanej rádioterapie.

Dobrá prognóza vyplýva z biológie samotného nádoru (ide prevažne o agresívne, rýchlo rastúce nádory s vysokou chemosenzitivitou) a súčasne aj

lepšej tolerancie vysokej intenzity liečby v detskom veku.

Staging

Po poznaní rozdielnej biológie detských NHL a prognostických znakov bol vytvorený štádiový systém pre detské NHL podľa Murphyovej (St. Jude), v súčasnosti prepracovaný ako International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System (IPNHLSS).

Liečba

Jedným z kľúčových bodov vo vývoji efektívnych liečebných stratégií liečby NHL v detskom veku bolo poznanie, že rôzne biologické podtypy vyžadujú rôzne liečebné modalities.

Liečba sa v detskom veku podáva vždy s kuratívnym cieľom a podľa možnosti popri vysokej efektivite s najnižšou akútnou a neskorou toxicitou.

Rádioterapia je limitovaná len na liečbu postihnutia CNS pri CNS pri niektorých typoch NHL. Zvažuje sa jej použitie pri reziduálnej mediastinálnej mase po skončení chemoterapie pri primárnom mediastinálnom B-bunkovom lymfóme.

Pre zníženie toxicity sa v jednotlivých subtypoch NHL zhodnocujú rizikové faktory a určujú rizikové skupiny. Pri tomto postupe je možné redukovat liečbu u detí v nižších rizikových skupinách.

Úloha chirurgie je takisto limitovaná a v prípade rizika poškodenia a mutilujúcich výkonov je rezervovaná len na odber dostatočne reprezentatívnej vzorky tkaniva na histologické vyšetrenie. Chemoterapia je primárna a rozsiahly chirurgický výkon vedie k jej oddialeniu.

Vo všeobecnosti vzhľadom na spomenutú rozdielnu biológiu NHL v detskom veku, sa tieto liečia v troch rôznych terapeutických skupinách:

- I. lymfoblastický lymfóm
- II. zrelé B-bunkové lymfómy
- III. ALCL

Je nevyhnutné, aby sa liečba podávala v špecializovaných centrách detskej onkológie.

I. Lymfoblastický lymfóm

Lymfoblastické lymfómy sú malignity z nezrelých alebo prekursorových

lymfoidných buniek. Väčšina vychádza z nezrelých T-buniek, ktoré zodpovedajú definovaným štádiám tymocytovej diferenciácie. Menej ako 10 % LL pochádza z prekursorových B-buniek. Zatiaľ čo najčastejším miestom postihnutia pri T-LL je predné mediastinum a supradiaphragmatické lymfatické uzliny, B-prekursorový LL sa častejšie lokalizuje v periférnych lymfatických uzlinách a extranodálnych miestach, ako sú koža, mäkké tkanivá a kosti, predilekčne v oblasti hlavy a krku. Postihnutie kostnej drene a CNS je častejšie pri T-LL. Ak je infiltrácia kostnej drene $\geq 25\%$, ochorenie sa klasifikuje ako akútna lymfoblastová leukémia (ALL). Na základe spoločných morfológických, imunofenotypových a genotypových nálezov sa považujú ALL a LL za spektrum vyjadrení jednej chorobnej jednotky, ktorá sa v rámci REAL a SZO klasifikácie označuje ako T (alebo B) lymfoblastová leukémia/lymfóm.

Liečba

Lymfoblastové lymfómy sa liečia podľa protokolov, ktoré sú podobné, ak nie identické s protokolmi používanými pre liečbu ALL.

Na Slovensku sa v súčasnosti deti s LL liečia podľa protokolu, ktorý je odporúčaný ako najlepšia možná liečebná stratégia (pre deti, ktoré práve nie sú zaradené v prebiehajúcich randomizovaných štúdiách) a sformoval na báze protokolu NHL BFM 90 (najlepší EFS – 90 %). Aktuálny protokol mal na základe zhodnotení výsledkov liečby podľa ďalších dvoch nasledujúcich protokolov (NHL BFM 95 – I. terapeutická skupina a protokolu EURO LB 2002) zapracované niektoré modifikácie už použité v dvoch naposledy uvedených protokoloch.

Princípy liečby:

I. a II. klinické štádium: za sebou

idúce časti liečby:

- cytoreduktívna pred fáza,
- indukcia I/a + I/b,
- protokol M,
- udržiavacia liečba.

Celková dĺžka liečby: 2 roky.

III. a IV. klinické štádium: za sebou

idúce časti liečby:

- cytoreduktívna pred fáza,
- indukcia I/a + I/b,

Indukčná fáza I/a

| | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prednizón | 60 mg/m ² /deň p.o. (rozdelene do troch dávok) deň 8 – 28 od dňa 29 – znižovanie po 3 x 3 dni, vždy na polovicu predchádzajúcej dávky |
| Vinkristín | 1,5 mg/m ² /deň i.v. (max. 2 mg) deň 8, 15, 22, 29 |
| Daurorubicín | 30 mg/m ² /deň i.v. inf. za 1 hod. deň 8, 15, 22, 29 |
| E.coli asparagináza | 10 000 U/m ² /deň i.v. inf. za 1 hod. deň 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 Pri alergickej reakcii PEG asparaginázy 2 500 U/m ² SD, i.v. inf za 2 hod. – pri prvých 4 dávkach: podať PEG asp. 2 krát (interval 10 dní) – pri 5. – 7.dávke: PEG asp. 1 x – pri alergii na PEG: podať Erwinia asparaginázu 20 000 U/m ² i.m. každý druhý deň (3 dávky Erwinázy nahradia 2 dávky E.coli asparaginázy) |
| Metotrexát intratekálne | Dávka podľa veku: deň 12, 18, 27, 33 < 1 rok: 6 mg, 1 – 2 roky: 8 mg, 2 – 3 roky: 10 mg, ≥ 3 roky: 12 mg |

Indukčná fáza I/b

| | |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyklofosamid | 1 000 mg/m ² deň i.v. inf. 1 hod. deň 36 a 64 Profylaxia hemoragickej cystitídy: – Hydratácia 3 000 ml/m ² tekutín/24 hod. – Uromitexan 400 mg/m ² i.v. pred, 4 a 8 hod. od začatia infúzie s cyklofosamidom – V prípade potreby: furosemid 0,5 mg/kg i.v. 6 a 12 hod. od začiatku inf. s cyklofosamidom |
| Cytarabín | 75 mg/m ² /deň i.v. v 4 blokoch počas 4 dní dni: 38-41, 45-48, 52-55, 59-62 |
| 6- merkaptopurín | 60 mg/m ² /deň p.o. v dňoch 36 – 62 (celkovo 28 dní) v jednej dennej dávke večer nalačno, nie s mliekom |
| Metotrexát intratekálne | Dávka podľa veku: deň 45 a 59 < 1 rok: 6 mg, 1 – 2 roky: 8 mg, 2 – 3 roky: 10 mg, ≥ 3 roky: 12 mg |

Protokol M

| | |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6-merkaptopurín | 25 mg/m ² /deň p.o. počas 56 dní v jednej dennej dávke večer, nalačno, nie s mliekom |
| HD MTX | 5 g/m ² /deň i.v. inf. počas 24 hod. deň 8, 22, 36, 50 Monitorovanie hladiny MTX a úprava hydratácie a dávky leukovorínu!! |
| Leukovorín rescue | 15 mg/m ² i.v. 42, 48, 54 hod. od začiatku infúzie s MTX |
| Metotrexát intratekálne | Dávka podľa veku – 2 hodiny od začatia infúzie MTX deň 8, 22, 36, 50 < 1 rok: 6 mg, 1 – 2 roky: 8 mg, 2 – 3 roky: 10 mg, ≥ 3 roky: 12 mg |

Re- indukcia protokol II/a

| | |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dexametazón | 10 mg/m ² /deň p.o. (rozdelene do troch dávok) deň 1 – 21 od dňa 22 – znižovanie po 3 x 3 dni, vždy na polovicu predchádzajúcej dávky |
| Vinkristín | 1,5 mg/m ² /deň i.v. (max. 2 mg) deň 8, 15, 22, 29 |
| Doxorubicín | 30 mg/m ² /deň i.v. inf. za 1 hod. deň 8, 15, 22, 29 |
| E.coli asparagináza | 10 000 U/m ² /deň i.v. inf. za 1 hod. deň 8, 11, 15, 18 Pri alergickej reakcii PEG asparaginázy 2 500 U/m ² SD, i.v. inf za 2 hod. – pri prvých 4 dávkach: podať PEG asp. 2 krát (interval 10 dní) – pri alergii na PEG: podať Erwinia asparaginázu 20 000 U/m ² i.m. každý druhý deň (3 dávky Erwinázy nahradia 2 dávky E.coli asparaginázy) |
| Metotrexát intratekálne | Dávka podľa veku: deň 1 a 18 < 1 rok: 6 mg, 1 – 2 roky: 8 mg, 2 – 3 roky: 10 mg, ≥ 3 roky: 12 mg |

Re- indukcia protokol II/b

| | |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cyklofosamid | 1 000 mg/m ² deň i.v. inf. 1 hod. deň 36 Profylaxia hemoragickej cystitídy: – hydratácia 3 000 ml/m ² tekutín/24 hod. – uromitexan 400 mg/m ² i.v. pred, 4 a 8 hod. od začatia infúzie s cyklofosamidom – v prípade potreby: furosemid 0,5 mg/kg i.v. 6 a 12 hod. od začiatku inf. s cyklofosamidom |
| Cytarabín | 75 mg/m ² /deň i.v. v 2 blokoch počas 4 dní dni: 38-41, 45-48 |
| 6- tioguanín | 60 mg/m ² /deň p.o. v dňoch 36 – 49 (celkovo 14 dní) v jednej dennej dávke večer nalačno, nie s mliekom |
| Metotrexát intratekálne | Dávka podľa veku: deň 38 a 45 < 1 rok: 6 mg, 1 – 2 roky: 8 mg, 2 – 3 roky: 10 mg, ≥ 3 roky: 12 mg |

Príklad zaradenia pacientov do rizikových skupín – protokoly NHL-BFM 95, B-NHL BFM 04

| Riziková skupina | Resekcia | Štádium a iníciačná hladina LDH |
|------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| R1 | kompletná | |
| R2 | nekompletná | I + II III a LDH < 500 U/l |
| R3 | nekompletná | III a LDH > 500 U/l ale < 1 000 U/l IV alebo B-AL a LDH < 1 000 U/l a CNS negat. |
| R4 | nekompletná | III a LDH ≥ 1 000 U/l IV alebo B-AL a LDH ≥ 1 000 U/l a CNS negat. |
| R4 CNS+ | | CNS pozit. |

Lieky v jednotlivých cykloch liečby v prehľade

| Cykly | Lieky |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V VZ | dexametazón 5 mg/m ² /deň deň 1 – 2, 10 mg/m ² /deň deň 3 – 5, v troch dávkach p.o. alebo i.v. cyklofosfamid 200 mg/m ² /deň v 1 hod. inf. deň 1 a 2 uromitexan 70 mg/m ² i.v. 0, 4, a 8 hod. od začiatku inf. cyklofosfamidu intratekálne: MTX+Ara-C + prednizolón podľa veku deň 1 (pri VZ aj deň 3) |
| A ⁴ | dexametazón 10 mg/m ² /deň : deň 1 – 5 vinkristín 1,5 mg/m ² i.v. deň 1 – 1 hod. pred MTX (nie v R1) (max. 2 mg) cytarabín 150 mg/m ² i.v. inf. za 1 hod. deň 4 a 5 (4 dávky à 12 hod), pred VP-16 etoposid 100 mg/m ² /deň – inf. za 2 hod. deň 4 a 5 (2 dávky à 24 hod.), po Ara-C metotrexát 1 g/m ² i.v. v 4-hod. inf. deň 1, alkalizácia, hydratácia, leukovorín 15 mg/m ² i.v. 42, 48 a 54 hod. od zač. infúzie MTX a sledovanie hladín MTX!!!! ifosfamid 800 mg/m ² /dávku i.v. inf. za 1 hod, 5 dávok à 12 hod. začiatok deň 2 večer a koniec deň 4 večer, uromitexan 300 mg/m ² i.v. 0,4,8 hod., hydratácia 3000 ml/m ² /24 hod. intratekálne: MTX+Ara-C + prednizolón podľa veku deň 2, 24 hod. po začatí inf. MTX |
| B ⁴ | dexametazón 10 mg/m ² /deň : deň 1 – 5 vinkristín 1,5 mg/m ² i.v. deň 1 – 1 hod. pred MTX (nie v R1) (max. 2 mg) doxorubicín 25 mg/m ² /deň v 1 hod. inf. deň 4 a 5 (2 dávky à 24 hod) metotrexát 1 g/m ² i.v. v 4-hod. inf. deň 1, alkalizácia, hydratácia, leukovorín 15 mg/m ² i.v. 42, 48 a 54 hod. od zač. infúzie MTX a sledovanie hladín MTX!!!! cyklofosfamid 200 mg/m ² /dávku i.v. za 15 min. 5 dávok à 12 hod, začiatok deň 2 večer, koniec deň 4 večer, uromitexan 70 mg/m ² i.v. 0, 4, 8 hod. po začatí inf. s cyklofosfamidom, hydratácia intratekálne: MTX+Ara-C + prednizolón podľa veku deň 2, 24 hod. po začatí inf. MTX |
| AA ²⁴ | Všetko ako v A ⁴ , ale dávka MTX je 5 g/m ² v 24-hod. infúzií deň 1. 1/10 dávky na úvod za 30 min., 9/10 za 23,5 hod., alkalizácia, hydratácia, leukovorín 15 mg/m ² i.v. 42, 48 a 54 hod. od zač. infúzie MTX a sledovanie hladín MTX !!!! |
| BB ²⁴ | Všetko ako v B ⁴ , ale dávka MTX je 5 g/m ² v 24-hod. infúzií deň 1. 1/10 dávky na úvod za 30 min., 9/10 za 23,5 hod., alkalizácia, hydratácia, leukovorín 15 mg/m ² i.v. 42, 48 a 54 hod. od zač. infúzie MTX a sledovanie hladín MTX!!!! |
| CC | dexametazón 20 mg/m ² /deň p.o. alebo i.v. deň 1-5 vindesín 3 mg/m ² i.v. deň 1 pred 1. podaním cytarabínu (max. 5 mg) cytarabín 3 g/m ² jednotl. dávka i.v. inf. za 3 hod. deň 1 + 2 – 4 dávky à 12 hod., deň 1 – 3 umelé slzy 2 – 3 kv. à 8 hod., vitamín B ₆ 150 mg/m ² p.o. à 12 hod. etoposid 100 mg/m ² jednotlivá dávka i.v. inf. za 2 hod. deň 3 – 5, t. j. 5 dávok à 12 hod. intratekálne: MTX + Ara-C + prednizolón podľa veku deň 5 |
| AAZ1 | všetko ako v AA ²⁴ , ale intratekálne podanie deň 2, 4, 6 |
| AAZ2 | všetko ako v AA ²⁴ , ale intratekálne podanie deň 2 + 6 |
| BBZ1 | všetko ako v BB ²⁴ , ale intratekálne podanie deň 2, 4, 6 |
| BBZ2 | všetko ako v BB ²⁴ , ale intratekálne podanie deň 2 + 6 |

Dávka liekov i. th. v závislosti od veku dieťaťa

| Vek | MTX (mg) | Ara-C (mg) | Prednizolón (mg) |
|--------------|----------|------------|------------------|
| < 1 rok | 6 | 16 | 4 |
| 1 – < 2 roky | 8 | 20 | 6 |
| 2 – < 3 roky | 10 | 26 | 8 |
| ≥ 3 roky | 12 | 30 | 10 |

Plán liečby pre zrelé B-NHL/B-AL

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|
| R1 | A ⁴ B ⁴ |
| R2 | V A ⁴ B ⁴ A ⁴ B ⁴ |
| R3 | V AA ²⁴ BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴ |
| R4 | V AA ²⁴ BB ²⁴ CC AA ²⁴ BB ²⁴ CC |
| R4 CNS+ | VZ AAZ1 BBZ1 CC AAZ2 BBZ2 CC |

Vysvetlivky: V – cytoreduktívna predfáza, A; AA;BB – jednotlivé bloky chemoterapie

- protokol M,
 - re-indukcia – protokol II/a + II/b, po skončení RT na neurokranium pri CNS+,
 - udržiavacia liečba.
- Celková dĺžka liečby: dva roky.

Cytoreduktívna predfáza: Prednizolón 60 mg/m²/deň p.o. deň 1 – 7 (rozdelene do troch denných dávok)

Udržiavacia liečba

6-merkaptopurín 50 mg/m²/deň p.o. v jednej dennej dávke večer nalačno, nie s mliekom + Metotrexát 20 mg/m² p.o. 1krát týždenne – 2 hodiny po večeri

II. Zrelé B-bunkové NHL

Zrelé B-NHL tvoria najpočetnejšiu podskupinu NHL v detskom veku. Napriek agresívnosti B-NHL a často prítomnému diseminovanému ochoreniu už v štádiu diagnózy sú výsledky liečby v súčasnosti v spektre NHL detského veku najlepšie.

Na rozdiel od dospelého veku, kde DLBCL je veľmi heterogénna skupina ochorení a dlhodobo preživa len okolo 50 % pacientov, u detí ide o jednotnejšiu skupinu skutočne primárnych vysoko-maligných lymfómov, nie je prítomná translokácia t(14;18). Väčšina pediatrických DLBCL je CD10- a BCL-6+, teda sú v skupine GCB, z morfológického hľadiska sa častejšie vyskytuje centroblastický a „monomorfný“ centroblastový variant, čo sú všetko znaky spájajúce sa s lepšou prognózou. Súčasne v detskom veku chýbajú nepriaznivé faktory vyplývajúce v dospelosti z IPI skóre.

Liečba

Pri použití agresívnych liečebných postupov sa ukázalo, že Burkittov lymfóm je vysoko chemosenzitívny, najmä na cyklofosfamid, ale aj na vinkristín, metotrexát a cytarabín. Na základe

de biologických charakteristík tohto lymfómu, ako sú vysoká rastová frakcia a krátky zdvojovací čas, sa vyvinula veľmi intenzívna liečba, v ktorej sa podávajú lieky frakcionovane a aj vo forme kontinuálnej infúzie, ktorá udržiava sérovú hladinu lieku počas najmenej 48 – 72 hodín a liečba sa podáva nárazovo v cykloch s krátkymi prestávkami medzi nimi.

Napriek odlišnej biológii sú deti s DLBCL v súčasných štádiách liečené podľa rovnakých protokolov ako BL a výsledky sú porovnateľné. V súčasnosti sa veľmi intenzívnou liečbou podarí vyliečiť 80 – 100 % detí v závislosti od klinického štádia.

Pri liečbe B-NHL sa ukázalo, že pre voľbu intenzity liečby nie je dostatočným kritériom len *klinické štádium ochorenia* (pre detské NHL St. Jude systém podľa Murphyovej), ale aj *resekovateľnosť nádoru a veľkosť nádorovej masy vyjadrená hodnotou laktát dehydrogenázy (LDH)*, ako aj *postihnutie centrálného nervového systému*. Na základe prítomnosti týchto rizikových faktorov sa pacienti zaraďujú do rizikových skupín (R group) a intenzita liečby sa stupňuje.

Pre prognózu ochorenia je významná aj rýchlosť odpovede na liečbu. V prípade nedostatočnej liečebnej odpovede je nutné zintenzívniť liečbu. Jedna z možností intenzifikácie liečby je aj autológna transplantácia periférnych kmeňových buniek už v štádiu primárnej liečby. Relaps ochorenia B- NHL predstavuje veľmi nepriaznivú známku a liečba má byť vedená tak, aby k relapsu vôbec nedošlo.

Stratégia liečby B-NHL v detskom veku

- krátka, ale veľmi intenzívna liečba (2 – 6 cyklov liečby) v krátkych časových intervaloch
- intenzita chemoterapie v jednotlivých cykloch a počet podaných cyklov sú rozdielne v jednotlivých rizikových skupinách
- pri zaradení do rizikovej skupiny je rozhodujúce klinické štádium, resekovateľnosť nádoru, veľkosť nádorovej masy vyjadrená hodnotou LDH a prítomnosť postihnutia CNS

- kľúčové cytostatiká v liečebných schémach sú HD-MTX a frakcionované podanie alkylačných látok (cyklofosfamid, ifosfamid)
- prevencia postihnutia CNS i. th. podaním MTX, bez rádioterapie
- limitovaná úloha chirurgie pri vyšších štádiách ochorenia

Reziduálna masa počas alebo po liečbe

Pred začiatkom 3. bloku chemoterapie by nemala byť detegovaná žiadna nádorová masa vrátane vymiznutia blastov z kostnej drene a likvoru.

V prípade reziduálnej masy sa odporúčajú nasledujúce procedúry – v závislosti od rizikovej skupiny:

- U pacientov v R2 skupine sa odporúča pokračovať v pôvodnej liečbe a podať ďalšie dva bloky CHT. V prípade veľmi zlej liečebnej odpovede – kontakt s centrálnou štúdiou.
- U pacientov v skupinách R3/R4/R4 CNS+ sa má vykonať „second look“ operácia v prípade, že po 5. bloku CHT pretrváva reziduálna masa. Ak je to možné, vykoná sa totálna resekcia, ak sa tým nespôsobí závažné poškodenie pacienta. Odoberané tkanivo sa podrobí dôslednému imunohistochemickému a molekulárno-genetickému vyšetreniu. V prípade, že sa potvrdí vitálny nádor, dieťaťu sa podá vysokodávkovaná CHT a indikovaná je autológna transplantácia.
- U pacientov v R3 a R4 rizikovej skupine s reziduálnou masou po 3. cykle CHT sa odporúča odber a zamrazenie periférnych kmeňových buniek po nasledujúcom 4. bloku CHT.
- U pacientov s iniciálnym postihnutím kostnej drene by sa mala punkcia KD spraviť pred 2. blokom CHT, v prípade pretrvávania blastov znova pred 3. blokom. Ak naďalej pretrvávajú blasty – kontakt s centrálnou štúdiou.
- u pacientov s iniciálnym postihnutím CNS by sa mal likvor vyšetřovať pri prvej a poslednej punkcii v každom cykle CHT. V prípade pretrvávania blastov počas 3. cyklu nasleduje vysokodávkovaná CHT so zameraním na CNS a následne záchranná terapia autológnou transplantáciou.

Primárny mediastinálny B – lymfóm (PMBCL)

V porovnaní s výbornými výsledkami liečby BL a DLBCL sa pri použití protokolu BFM pri PMBCL dosahuje EFS len okolo 70 %. Toto ochorenie predstavuje odlišnú jednotku, ktorá vyžaduje špecifickú alternatívnu liečbu. V súčasnosti je odporučená schéma *dose adjusted R-EPOCH*. Liečba pozostáva zo 6 cyklov kombinovanej CHT + podania monoklonálnej anti-CD20 protilátky (rituximab-Mabthera) deň 1 cyklu. V cykle je prednizón 5 dní, 24-hodinová kontinuálna infúzia etopozidu, doxorubicínu a vinkristínu počas 4 dní a bolusové podanie cyklofosfamidu 5. deň. Po cykloch nasleduje podávanie G-CSF s.c. V prípade vitálneho rezídua po skončení CHT sa podá RT. Dávka cytostatik sa podľa tolerancie v jednotlivých cykloch liečby navyšuje.

III. Anaplastický veľkobunkový lymfóm

Detské anaplastické veľkobunkové lymfómy (ALCL) sú v 95 % ALK+ a primárny kožný ALCL sa vyskytuje len zriedka.

Medián veku u detí a adolescentov je 12 rokov, veľmi zriedka postihuje deti pod 1 rok.

Pediatrický ALCL charakterizujú:

- pokročilé ochorenie v čase diagnózy (75 %),
- vysoká incidencia nodálneho postihnutia (> 90 %),
- častý výskyt B-symptómov,
- časté extranodálne postihnutie: koža (25 %), pľúca (10 %), kosti (17 %), pečeň (8 %),
- postihnutie CNS je vzácné,
- postihnutie kostnej drene varíruje v závislosti od metódy detekcie postihnutia. Pri použití samotnej morfológie (< 10 %), imunohistochemie s použitím CD30 alebo ALK (15-30%), pri molekulárnej metóde PCR (až 50 %).

Liečba

Za najlepšie dostupnú liečbu pediatrických ALCL sa v súčasnosti považuje liečba podľa protokolu ALCL99 (najväčšia multinárodná štúdia). Štúdia

bola v úvode randomizovaná, výsledky z randomizácie sú zakomponované v dodatku z roku 2006.

Podľa týchto odporúčení sa liečia deti s ALCL aj na Slovensku.

Liečba je stratifikovaná podľa prítomnosti postihnutia špeciálnych orgánov a postoperačného stavu. Vznikli tak terapeutické skupiny:

- izolované postihnutie kože,
- systémový ALCL: kompletne resekované štádium I,
- systémový ALCL: všetky ďalšie štádiá,
- pacienti s postihnutím CNS.

Liečebný plán podľa rizikových skupín

Izolované postihnutie kože (veľmi vzácne) – musí byť:

- histologicky potvrdené referenčným patológom,
- kompletne stagingové procedúry vylúčili extrakutánne postihnutie.

Títo pacienti sa neliečia a volí sa metóda „wait and see“

V prípade pochybností – kontakt s centrárou štúdie.

Kompletne resekované štádium I

Liečba: Predfáza + 3 cykly kombinovanej CHT: V – AM – BM – AM

Systémový ALCL – všetky ďalšie štádiá okrem pacientov s postihnutím CNS

Liečba: Predfáza + 6 cykloch CHT: V – AM – BM – AM – BM – AM – BM

Pacienti s iniciálnym postihnutím CNS (len 2 – 3 %)

Liečba: Ako pacienti s B-NHL a postihnutím CNS, po CHT ešte kranálna RT

Pacienti \geq 2 roky: 18 Gy, 1- až 2-ročné deti: 12 Gy, deti pod 1 rok – bez RT.

Reziduálna masa počas liečby alebo po nej

Vo väčšine prípadov by sa prítomnosť reziduálnej masy po skončení liečby nemala považovať za zlyhanie, ak je masa menej ako 30 % z iniciálneho tumoru. (v štúdiu ALCL 99 malo rezíduum len 26/352 (7 %) pacientov, 14 z nich nezávažné rezíduum, 12 zá-

Lieky v jednotlivých cykloch liečby v prehľade

| Cyklus | Lieky |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| V | dexametazón 5 mg/m ² /deň p.o., alebo i.v. v 1 dennej dávke deň 1 + 2, 10 mg/m ² /deň v 2 denných dávkach deň 3 – 5 cyklofosamid 200 mg/m ² /deň v 1-hod. inf. deň 1 a 2 uromitexan 70 mg/m ² i.v. 0, 4, a 8 hod. od začiatku inf. cyklofosamidu intratekálne: MTX + Ara-C + prednizolón podľa veku deň 1 |
| AM | dexametazón 10 mg/m ² /deň v 2 denných dávkach deň 1 – 5 metotrexát 3 g/m ² i.v. inf. za 3 hod. deň 1, bez uvádzacej dávky alkalizácia, pH moču \geq 7,0 pred, počas a najmenej 69 hod. po infúzii s MTX monitorovanie hladiny MTX, leukovorín 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. každých 6 hod. celkovo 12 dávok, začať 24 hod. od začiatku inf. s MTX. Dávka sa zvyšuje podľa hodnôt hladín (špeciálne odporúčenia) ifosfamid 800 mg/m ² /dávku i.v. inf. za 1 hod. deň 1 – 5 hydratácia: 3000 mg/m ² /24 hod., bilancie tekutín uromitexan 330 mg/m ² i.v. 0, 4, 8 hod. od začatia inf. s ifosfamidom cytarabín 150 mg/m ² i.v. inf za 1 hod. deň 4 a 5: 4 dávky à 12 hod. (pred VP-16) etoposid 100 mg/m ² /deň i.v. inf. za 2 hod. deň 4 a 5: 2 dávky, interval 24 hod. |
| AB | dexametazón 10 mg/m ² /deň v 2 denných dávkach deň 1 – 5 metotrexát 3 g/m ² i.v. inf. za 3 hod. deň 1, bez uvádzacej dávky alkalizácia, pH moču \geq 7,0 pred, počas a najmenej 69 hod. po infúzii s MTX monitorovanie hladiny MTX, leukovorín 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. každých 6 hod. celkovo 12 dávok, začať 24 hod. od začiatku inf. s MTX. Dávka sa zvyšuje podľa hodnôt hladín (špeciálne odporúčenia) cyklofosamid 200 mg/m ² /dávku i.v. inf za 1 hod. deň 1 – 5 hydratácia: 3000 mg/m ² /24 hod., bilancie tekutín uromitexan 70 mg/m ² i.v. 0, 4, 8 hod. od začatia inf. s cyklofosfamidom doxorubicín 25 mg/m ² /dávku i.v. inf. za 1 hod. deň 4 a 5 |

važné, z nich 6 podstúpilo biopsiu a u všetkých bol reziduálny tumor nekrotický).

U pacientov so významným rezíduom kontaktovať štúdiu NHL-BFM.

Liečba relapsov a primárne refraktérnych ochorení

Aj po zavedení veľmi intenzívnych chemoterapeutických prístupov so zreteľom na histologický typ, klinické štádium a prítomnosť ďalších rizikových faktorov, kedy sa NHL zaradili medzi najlepšie liečiteľné malignity v detskom veku, ostáva problematická skupina detí s primárne refraktérnym ochorením alebo včasným relapsom. Pri analýze súboru pacientov liečených podľa piatich multicentrických štúdií (NHL BFM 86, 90, 95, ALCL 99 a T-LBL 2000) bol počet pacientov s relapsovaným alebo primárne rezistentným B-NHL/B-ALL, LL a ALCL na úrovni 6,5, 6 a 31 %. Relapsy sa vyskytli veľmi včasne, u väčšiny pacientov v prvých 10 mesiacoch od diagnózy.

V súčasnosti sú prakticky liečebne nezvládnuteľné relapsy T-lymfoblastového lymfómu a zreých B-NHL, ak sa deti nepodarí úspešne zachrániť transplantáciou. Aj po transplantácii sa ďalší relaps vyskytne u vysokého percenta detí, resp. tieto deti zomierajú

na peritransplantačné a potransplantačné komplikácie.

Výnimku tvorí ALCL, pri ktorom je možné dosiahnuť dlhodobé prežívanie aj po niekoľkých relapsoch.

Z uvedených dôvodov má byť už primárna liečba detských NHL vedaná tak, aby k relapsu vôbec nedošlo. Potrebné je teda zvažovať kritériá odpovede na liečbu a pri nedostatočnej odpovedi ju zintenzívniť. Zhodnocujú sa aj rôzne genetické prediktory dobrej, resp. zlej prognózy, zvažuje sa prítomnosť MDD a MRD a zaraďuje sa transplantácia do liečby v prvej línii. Eskalácia dávok chemoterapie už k zlepšeniu výsledkov liečby nevedie a výrazne zvyšuje už aj tak vysokú toxicitu liečby. Zhodnocuje sa použitie nových liekov. Miesto rituximabu v liečbe 1. línii pri B-NHL je potrebné zhodnotiť v prospektívnych randomizovaných štúdiách. V súčasnosti bežia dve štúdie: **Inter-B-NHL 2010** (COG-FAB/LMB) pre deti a adolescentov so zreými B-NHL – okrem PMBCL – v III. klinickom štádiu a LDH $>$ 2-násobok normy a IV. štádiu alebo L3-ALL) a štúdia **B-NHL 2013- R** – z BFM skupiny, s pridaním rituximabu v jednom ramene u pacientov v R3 a R4 rizikovej skupine. Nové lieky – brentuximab-vedotin a kri-zotinib sa začínajú skúšať v liečbe prvej línii aj pri relapsoch ALCL aj v detskom veku.

Relaps lymfoblastového lymfómu

Má veľmi zlú prognózu. Pred transplantáciou sa ako liečba 2. línie môže použiť liečba, ktorá sa podáva pri liečbe HR-ALL, pre relapsy ALL, prípadne kombinácie s novými liekmi (klofarabín – CYCLET, nelarabín – NECTAR).

Relapsy pri zreých B-NHL

Pri retrospektívnej analýze pacientov, ktorí mali relaps po BFM-type prvolíniovej liečby, sa zistilo, že výsledky liečby relapsov pacientov so zreými B-NHL záviseli od histologického typu a času vzniku relapsu. Pacienti s DLBCL

majú prognózu lepšiu (OS 50 %) ako pacienti s BL. Títo pacienti po nízkom počte intenzívnych (najčastejšie 2) re-indukčných cyklov, pri ktorej sa použijú iné kombinácie ako v liečbe 1. línie a s pridaním rituximabu, absolvujú autológnu alebo autológnu transplantáciu. Liekové kombinácie v relapse: CYVE, ICE, ICN – spolu s rituximabom. Pacienti, ktorí neodpovedajú na 2.-líniovú liečbu, sú v súčasnosti nevyliciteľní.

Relaps ALCL

Pri odlišnej biológii nádorov typu ALCL možno ďalšiu kompletnú remisiu dosiahnuť aj po opakovaní lie-

čebnej kombinácie použitej v prvolíniovej liečbe, úspešné sú aj iné liekové kombinácie, často s menšou intenzitou, napr. kombinácia CVA (CCNU, vinblastín, cytozín-arabinozid) či CVBA (CVA + bleomycín), prípadne samostatne vinblastín 1-krát týždenne počas niekoľkých mesiacov. Efektívna je aj vysokodávkovaná chemoterapia s následnou transplantáciou hemopoetických kmeňových buniek

Aktuálna liečba podľa protokolu ALCL-Relapse je koncipovaná podľa času vzniku relapsu, prítomnosti CD3 pozitivity a použitia vinblastínu v liečbe 1. línie.

Liečba lymfómov počas gravidity

Výskyt NHL a HL je počas gravidity 1 : 1 000 – 1 : 6 000 a sú štvrtou najčastejšou malignitou počas tehotenstva. Častejšie sa vyskytujú karcinómy prsníka, ovária, uteru, štítnej žľazy a cervixu ovplyvnené hormonálnymi zmenami a zvýšeným prekrvením týchto orgánov. Postihnutie placenty je zriedkavé a prenos choroby na fétus sa nepozoruje. Vzhľadom na všeobecný trend zvyšovania veku tehotných žien možno očakávať nárast malignít počas tehotenstva.

Pri starostlivosti o tieto pacientky je dôležitý interdisciplinárny prístup a komunikácia medzi onkológom, gynekológom-pôrodníkom a neonatológom. Do rozhodovacieho procesu musí byť zahrnutá aj pacientka a jej rodina. Lekár musí byť pripravený rešpektovať aj religiózne a spirituálne faktory, ktoré majú vplyv na rozhodnutia pacientky.

Diagnostika

Prejavy lymfoproliferatívnych ochorení sú rovnaké ako u netehotných pacientok. Podobnosť niektorých príznakov s ťažkosťami počas tehotenstva (únava, zadýchavanie, anémia, zvýšená sedimentácia, trombocytopenia) a limitované použitie zobrazovacích vyšetrení môžu viesť k oddialeniu stanovenia diagnózy.

Nevyhnutný je bioptický dôkaz (exstirpácia uzliny, prípadne punkčná biopsia).

Zo zobrazovacích vyšetrení je možné použiť ultrazvukové vyšetrenie, MRI vyšetrenie brucha a hrudníka bez použitia kontrastnej látky, prípadne RTG hrudníka so zatienením brucha. Pri indikovaní MRI vyšetrenia je potrebné zvážiť skutočnú potrebu tohto vyšetrenia a či výsledok ovplyvní náš ďalší postup počas tehotenstva.

Chemoterapia počas tehotenstva

Počas tehotenstva nastávajú zmeny, ktoré majú vplyv na farmakokinetiku liekov (zvýšený objem plazmy, zvýšený

metabolizmus v pečeni, zvýšené vylučovanie obličkami, plodová voda ako tretí priestor). Nie sú žiadne štúdie, ktoré by skúmali farmakokinetiku liekov počas tehotenstva ani informácie o tom, že by dávky liekov mali byť modifikované. Treba mať na mysli meniacu sa hmotnosť počas tehotenstva.

Počas prvého trimestra sa liečba chemoterapiou (CHT) vzhľadom na teratogénny efekt cytostatík neodporúča (riziko fetálnych malformácií a spontánneho potratu). Ak je potrebné začať s liečbou čo najskôr (akútna leukémia, agresívne lymfómy), odporúča sa navrhnúť pacientke prerušenie tehotenstva.

Liečba CHT počas 2. a 3. trimestra už nie je spojená s vyšším rizikom vzniku malformácií plodu, môže však zvýšiť riziko retardácie intrauterínneho rastu, nízkej pôdornej hmotnosti, predčasného pôrodu a odumretia plodu, ako aj riziko niektorých komplikácií tehotenstva, ako sú gestačný diabetes, predčasný odtok plodovej vody a iné.

U pacientok s lymfómami je možné bezpečne použiť adriamycín, cyklofosamid, vinkristín, vinblastín, dacarbazín, prednizón, rituximab. V žiadnom prípade sa neodporúča použitie metotrexátu, fludarabínu. Pre použitie bendamustínu počas tehotenstva nie sú žiadne údaje.

Rádioterapia počas tehotenstva

Liečba rádioterapiou (RT) sa všeobecne neodporúča počas tehotenstva, táto by mala byť plánovaná až po pôrode. V špeciálnych prípadoch je možné aplikovať RT na oblasť krku s podmienkou použitia abdominálneho krytia.

Podporná liečba

Antiemetiká – bezpečne možno použiť metoklopramid, dromperidon, setróny, kortikoidy.

Antibiotiká – medzi bezpečné patria cefalosporíny, metronidazol, klaritromycín. Vzhľadom na potenciálne te-

ratogénny efekt sa neodporúča použitie chinolónov a aminoglykozidov.

Rastové faktory – vzhľadom na chýbajúce informácie o bezpečnosti erytropoetínov a G-CSF počas tehotenstva sa odporúča vyhnúť sa ich použitiu u tehotných pacientok.

Bisfosfonáty – ich podávanie sa u tehotných pacientok neodporúča (riziko vzniku kostných defektov plodu, riziko hypokalcémie matky)

Plánovanie pôrodu

Dôležitá je koordinácia a komunikácia medzi inkológom, pôrodníkom a neonatológom. Optimálne je, ak sa podarí udržať tehotenstvo minimálne do 34 týždňa. Pôrod prirodzenou cestou je spojený s minimálnou morbiditou a rekonvalescenciou, podanie CHT je možné už niekoľko dní po pôrode. Pôrod cisárskym rezom sa odporúča len v prípade pôrodnickej indikácie. Posledné podanie CHT je potrebné naplánovať tak, aby sa eliminovalo riziko neutropénie u matky a plodu v čase pôrodu. Potenciálne myelosupresívna liečba (CHOP, AVBD) by mala byť podaná minimálne tri týždne pred plánovaným termínom pôrodu.

Po pôrode

U pacientok, ktoré boli len sledované, možno vykonať potrebné zobrazovacie vyšetrenia s cieľom určenia štádia ochorenia a niekoľko dní po vaginálnom pôrode začať aj liečbu CHT.

U pacientok po cisárskom reze je potrebné zohľadniť hojenie operačnej rany. Laktácia musí byť čo najskôr pozastavená (do materského mlieka prenikajú kontrastné látky a rádioaktívne značená glukóza ako aj cytostatiká). V prípade PET vyšetrenia sa odporúča kontakt s novorodencom po uplynutí minimálne 12 hodín po vykonaní vyšetrenia.

Hodgkinov lymfóm

Hodgkinov lymfóm (HL) je najčastejší typ lymfómu, ktorý sa vyskytuje počas tehotenstva. Samotné tehoten-

stvo nepredstavuje rizikový faktor pre vznik HL ani pre nepriaznivejší priebeh ochorenia.

Pri rozhodovaní sa o liečbe zohľadňujeme nález pri fyzikálnom vyšetrení, celkový stav pacientky, prítomnosť B-príznakov a ťažkostí pacientky, ako aj výsledky laboratórných vyšetrení. Všeobecne sa odporúča po stanovení diagnózy pacientku sledovať v krátkych intervaloch (každé dva týždne) a liečbu oddialiť do neskoršej fázy tehotenstva alebo až po pôrode. Krátko po pôrode možno vykonať riadny staging ochorenia (PET/CT) a začať liečbu podľa štádia ochorenia.

Pacientky, ktoré je potrebné liečiť počas tehotenstva a nie je možné presne stanoviť štádium ochorenia, sú liečené tak, ako keby mali pokročilé štádium ochorenia (všeobecné pravidlo pre kuratívnu onkologickú liečbu).

Pacientky vhodné na sledovanie a oddialenú liečbu:

- neprítomnosť B-príznakov,
- neprítomnosť prejavov útlaku v akejkoľvek lokalite,
- majú pravdepodobne lokalizované štádium ochorenia (IA, IIA),
- neprítomnosť akýchkoľvek prejavov progresie ochorenia počas sledovania.

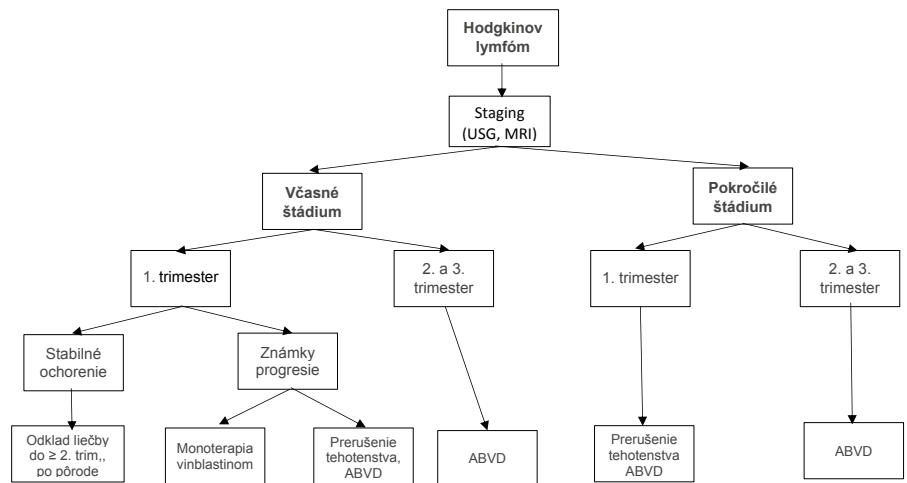
Pacientky nevhodné na sledovanie, ktoré je potrebné bezodkladne liečiť:

- prítomnosť B-príznakov (aj nepríberanie či sklon k chudnutiu),
- ťažkosti svedčiace pre rozsiahlu masu alebo útlak v akejkoľvek lokalite,
- akékoľvek prejavy progresie počas sledovania.

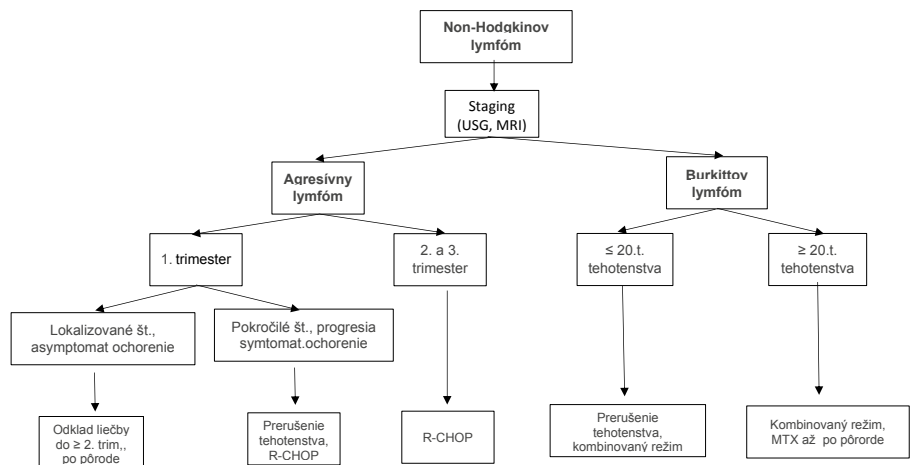
Oddialenie liečby u tejto skupiny pacientiek by malo negatívny vplyv na prognózu.

Ak je potrebná liečba počas 1. trimestra, odporúča sa navrhnuť prerušenie tehotenstva. V prípade, že pacientka odmieta prerušenie gravidity, možno na nad bráničnú oblasť použiť RT v nižších dávkach. Väčšina štúdií odporúča dávku od 10 do 36 Gy aplikovanú ako plášťové pole (mantle field) alebo zúžené pole (involved field) s abdominálnym tienením.

Obrázok 1.



Obrázok 2.



U pacientok v 2. a 3. trimestri sa odporúča liečba ABVD. Neodporúča sa použitie režimu BEACOPP (nie sú žiadne informácie o jeho použití počas tehotenstva). Alternatívnou možnosťou je monoterapia vinblastinom (najmä v prípade odmietavého postoja pacientky proti kombinovanej CHT). Liečba vinblastinom môže zabrániť progresii ochorenia. Po pôrode musí byť vykonaný riadny staging ochorenia, pacientka po liečbe vinblastinom liečená štandardnou liečbou ABVD alebo BEACOPP, podľa štádia ochorenia.

Non-Hodgkinove lymfómy

Indolentné lymfómy

Ich výskyt počas tehotenstva je raritný, ale s nárastom veku tehotných pacientok môže byť častejší.

U asymptomatických pacientok sa odporúča sledovanie. V prípade symptomatického ochorenia je možné podať režim CVP alebo CHOP v kombinácii

s rituximabom (R). Použitie fludarabínu sa neodporúča. Účinnou alternatívou je monoterapia rituximabom. Po liečbe R počas tehotenstva treba počítať s prechodnou B-bunkovou depléciou u dieťaťa určitý čas po narodení.

Agresívne lymfómy

Z tejto skupiny sa počas tehotenstva najčastejšie vyskytuje DLBCL, zriedkavo niektorý z T-bunkových NHL. U mladých žien vo fertilmom veku sa najčastejšie stretávame s primárnym mediastinálnym DLBCL. Lokalizácia v mediastíne a chýbanie periférnej lymfadenopatie môžu byť príčinou, že v čase diagnózy je prítomná už rozsiahla nádorová masa v mediastíne s útlakom okolitých štruktúr. Nezriedka sa ochorenie diagnostikuje tesne po pôrode (pretrvávajúce zadychávanie a tlaku na hrudníku).

V prípade agresívnych lymfómov nie je možné liečbu odkladať.

U pacientok v 1. trimestri sa odporúča navrhnúť pacientke prerušenie tehotenstva.

U pacientok v 2. a 3. trimestri sa odporúča bezodkladné začatie liečby CHIT (R-CHOP). Platí pravidlo, že pacientky, u ktorých nemožno pred liečbou jednoznačne stanoviť štádium, sú liečené tak, ako keby mali pokročilé štádium ochorenia.

U pacientok v pokročilej fáze tehotenstva (po 34. týždni) je možné po konzultácii s pôrodníkom a neonatológom odporučiť indukciu pôrodu. Následne je možné vykonať potrebné

zobrazovacie vyšetrenia a bezodkladne začať CHIT.

U pacientok s minimálnymi príznakmi ochorenia, u ktorých sa agresívny lymfóm diagnostikuje na konci 1. trimestra, je možné krátkodobé sledovanie a oddialenie liečby do 2. trimestra.

Veľmi agresívne lymfómy

Do tejto skupiny patria Burkittov lymfóm a prekursorové B a T-lymfomblastové NHL.

Liečba tehotných pacientok s týmto typom ochorenia je spojená s mnohými úskaliami, ako sú rýchla

progresia ochorenia, potreba okamžitej liečby, intenzívna liečba podľa komplexných protokolov, potreba podávania metotrexátu.

U pacientok v 1. trimestri sa odporúča prerušenie tehotenstva

U pacientok v 2. a 3. trimestri je potrebné bezodkladné začatie liečby. Pacientka musí byť informovaná o vysokom riziku závažnej akútnej toxicity liečby, o negatívnom vplyve na prognózu ochorenia v dôsledku modifikácie liečby (napr. vynechanie metotrexátu) a aj o vysokom riziku komplikácií týkajúcich sa tehotenstva a plodu.

Malígne lymfómy u pacientov s HIV

(HIV asociované lymfómy)

Definícia

Ide o heterogénnu skupinu lymfoproliferatívnych ochorení, ktoré vznikli počas infekcie vírusom humánneho imunodeficitu. Rozdeľujú sa na ochorenia prítomné iba pri HIV infekcii a na ochorenia vyskytujúce sa aj u imunokompetentných osôb.

Rozdelenie AIDS-asociovaných lymfómov

- Lymfómy, ktoré vzniknú špecificky u HIV pozitívnych pacientov, napr. primárny lymfóm asociovaný s efúziou, plazmoblastový lymfóm dutiny ústnej*
- Lymfómy, ktoré sa vyskytujú aj imunokompetentných pacientov, napr. Burkittov lymfóm, difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, klasický Hodgkinov lymfóm*
- Lymfómy, ktoré sú prítomné aj u iných (non-HIV) imunokompromitovaných stavov, napr. polymorfný B-bunkový lymfóm (PTLD podobný)*

Staging ochorenia

Pozri všeobecnú časť.

Špecifiká HIV asociovaných lymfoproliferatívnych ochorení. Pred liečbou je potrebné stanoviť počet CD4+ buniek a HIV vírusovú nálož, HBV a HCV sérológiu, pri agresívnych B-NHL sa odporúča vyšetrenie likvoru. PET CT vyšetrenie má pri HIV+ lymfoproliferatívnych ochoreniach limitovanú výpovednú hodnotu, pre ťažšie odlíšenie zápalu od HIV-asociovej nodálnej reaktívnej hyperplázie, lipodystrofie a infekcie.

Odporúčaný pravidelný monitoring onkologických pacientov na vysokoaktívnej retrovirusovej liečbe (HAART): sledovanie CD4+ lymfocytov, hladina HIV-1 RNA a užívanie HAART. U časti pacientov s lymfómami liečených HAART a chemoterapiou môže v priebehu prvých mesiacov liečby nastať > 50 % redukcia CD4+buniek.

Incidencia

NHL – 4- až 23-krát vyššia v porovnaní s HIV negatívnou populáciou, pacienti na liečbe vysokoúčinnou protívirusovou liečbou (HAART) majú nižší výskyt HL – 5- až 25-krát vyššia ako HIV negatívna populácia s miernym nárastom incidencie v ére HAART

Základná klinická a patologická charakteristika

Burkittov lymfóm

klasický typ (30 – 40 %), morfológicky identický s BL u HIV negat. pacientov
BL s plazmocytoidnou diferenciáciou
tzv. „atypický BL“ s nukleárnym pleomorfizmom, s menším, ale prominujúcim jadrom

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu

centroblastový variant (25 %) derivovaný z germinálneho centra, veľa centroblastov zmiešaných s rôznym počtom imunoblastov
imunoblastový variant (10 %) viac ako 90 % imunoblastov s plazmocytoidnými črtami s ABC má horšiu prognózu a je častejší u pacientov s vyššou imunosupresiou a pri progresii HIV

Klasický Hodgkinov lymfóm

mix celularita a lymfocytová deplécia s vyšším počtom HRS buniek s častejším výskytom *nodulárna skleróza* – nárast výskytu v ére HAART u pacientov s vyšším počtom CD4 – častejšie B symptómy, vyššie štádiá, extranodálne postihnutie, KD je infiltrovaná u 50 %

Plazmoblastový lymfóm dutiny ústnej

morfológicky nerozoznateľný od PBL imunokompetentných pacientov s pozitivitou CD38 a CD138, negativitou CD20, biologicky sa prekrýva s PEL

Primárny lymfóm asociovaný s efúziou (seróznej blany)

– klinickým prejavom sú výpotky (s prítomnosťou veľkých lymfoblastových B buniek) pleury, perikardu alebo brušnej dutiny, pri pokročilom ochorení je postihnutie do príľahlých oblastí. Vzniká pri infekcii humánnym herpetickým vírusom 8/vírusom Kaposiho sarkómu (HHV8/KSV), asi 1/3 má súčasne Kaposiho sarkóm. Hoci je B-bunkového pôvodu, chýba B-bunková antigénna expresia (CD20-, CD79a-). Prítomná je reaktivita na plazmatické bunkové markery, CD30+ a aberantné T-bunkové markery. Má imunoblastovú, plazmoblastovú alebo anaplastickú morfológiu, niekedy má viacej pleomorfných a HRS podobných buniek.
extrakavitárny HHV8+lymfóm, solidný variant PEL, ktorý exprimuje B-bunkové antigény, ale väčšinou odrážajú terminálnu B-bunkovú diferenciáciu, HHV8 aj EBV+. Vyskytuje sa v GIT-e, pľúcach, na koži, resp. v lymfatických uzlinách.

Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT typu

vyskytuje sa najmä v pľúcach, u HIV+ detí

Zrelý T/NK bunkový lymfóm

spravidla *veľkobunkové periférne T-bunkové lymfómy*, NOS menej *Mykosis fungoides*, *anaplastický veľkobunkový lymfóm* (ALK+/-)

Multicentrická Castlemanova choroba

výrazne HHV8+, často vzniká progresia do lymfómov

Genetika

väčšina NHL má prestavbu IgVH alebo IgVL, *malá časť DLBCL* má prestavbu *BCL6, MYC*
Burkittov lymfóm – *MYC* prestavba ako u non-HIV pacientov, *P53* mutácie relatívne časté
PEL – negatívna prestavba *BCL2, BCL6* a *MYC*, bez mutácie *TP53* a *RAS*, môže byť aberantná prestavba TCR

Patogenéza

Predpokladá sa chronická antigénna stimulácia s hypergamaglobulinémiou, ktorá je prítomná pred dokázaním malígneho lymfómu. Pravdepodobne pri infekcii nádorových buniek vírusom Ebsteina-Barrovej, ktorý je prítomný u 20 – 100 % HIV pozitívnych lymfoproliferácií. V nádoroch sa našli klonálne EBV genómy, a tak sa predpokladá, že EBV je asociovaný s B-bunkovou expanziou a získaním genetických zmien v prostredí poškodeného imunitného dohľadu.

Princípy liečby HIV asociovaných lymfoproliferatívnych ochorení

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAART | začatie liečby najlepšie ešte pred podaním onkologickej liečby u HAART naivných pacientov použitie 2 NRTI v kombinácii s NNRTI, PI alebo INSTI podávať konkomitantne s chemoterapiou, vysadenie zvyšuje riziko selekcie rezistentných mutácií zohľadniť medzilekové interakcie (medzi HAART, chemoterapiou a antimikrobiálnou liečbou), prítomnosť ochorenia pečene a obličiek, potenciálne nežiaduce účinky (myelosupresia, intolerancia, periférna neuropatia) pri riziku prekrytia toxicity alebo klinicky významných interakciách medzi ART a CHT treba zvážiť zmenu ART nepodávať zidovudín pre jeho myelosupresívny účinok | | | | | | | | | | |
| Podporná liečba | ak počet CD4+ < 200 bb/μl, opakované mykotické infekcie, liečba prednizónom > 20 mg/d po dobu > 2 týždne, chemoterapia, biologická liečba (napr. rituximab) – prevencia PCP a toxoplazma gondii – trimetoprim/sulfametoxazol, resp. iná alternatíva ak počet CD4+ < 50 bb/μl, prevencia – non TBC (<i>M. avium komplex, M. genavense, M. kansasii</i>) profylaxia – napr. azitromycín cieľená liečba infekčných komplikácií pri výbere liečby zohľadniť aj interakcie s HAART | | | | | | | | | | |
| DLBCL | rituximab podávať simultánne s chemoterapiou štandardná liečba je 6-krát R-CHOP-21 alebo R-EPOCH CNS profylaxiu podať pri vysokom riziku vzniku CNS infiltrácie | | | | | | | | | | |
| Primárny lymfóm asociovaný s efúziou (CD20-) | štandardná liečba nie je definovaná používa sa CHOP alebo CHOP-u podobná liečba | | | | | | | | | | |
| Burkittov lymfóm | GMALL/B-NHL protokol – „nemecký prístup“ (odporúčanie German Study Group of Physicians in Private Practice Threatening HIV Infected Patients) SC-EPOCH-RR (Short Course- EPOCH and 2xrituximab) – „americký prístup“ R-CODOX-M/IVAC | | | | | | | | | | |
| Multicentrická Castlemanova choroba | režim obsahujúci rituximab u pacientov s agresívnym priebehom, so zlým klinickým stavom a pri orgánovom zlyhaní podať liečbu s chemoterapiou (R-CHOP alebo R-etopozid 100 mg/m ² týždenne 4-krát) | | | | | | | | | | |
| Relaps alebo refraktérny HIV asociovaný lymfóm | <table border="1"> <tr> <td>podľa vysokodávkovanú liečbu s ASCT</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Skríning pred ASCT</td> <td>virémia < 10 000 kópií/ml lumbárna punkcia s cytológiou kostná dreň s vyšetrením na MAI neprítomnosť oportúnnych infekcií</td> </tr> <tr> <td>Aferéza</td> <td>HAART režim bez zidovudínu trimetoprim/sulfametoxazol zmeniť pre jeho myelosupresívny vplyv na iný PCP režim (pentamidín alebo dapson)</td> </tr> <tr> <td>ASCT</td> <td>pokračovať v HAART so sledovaním interakcií antifungálna profylaxia-amphotericín alebo flukonazol pentamidín ako PCP profylaxia do uchytenia štepu, potom trimetoprim/sulfametoxazol ATB profylaxia počas neutropénie (napr. levofloxacinom) monitoring hepatálnej toxicity</td> </tr> <tr> <td>Po ASCT</td> <td>PCP profylaxia trimetoprim/sulfametoxazol non TBC (<i>M. avium komplex, M. genavense, M. kansasii</i>) profylaxia, napr. azitromycín profylaxia proti herpes zoster (acyklovir) monitoring CMV/2-krát týždenne do dňa +100 HAART liečba antifungálna profylaxia flukonazolom po úprave hepat. enzýmov</td> </tr> </table> | podľa vysokodávkovanú liečbu s ASCT | | Skríning pred ASCT | virémia < 10 000 kópií/ml lumbárna punkcia s cytológiou kostná dreň s vyšetrením na MAI neprítomnosť oportúnnych infekcií | Aferéza | HAART režim bez zidovudínu trimetoprim/sulfametoxazol zmeniť pre jeho myelosupresívny vplyv na iný PCP režim (pentamidín alebo dapson) | ASCT | pokračovať v HAART so sledovaním interakcií antifungálna profylaxia-amphotericín alebo flukonazol pentamidín ako PCP profylaxia do uchytenia štepu, potom trimetoprim/sulfametoxazol ATB profylaxia počas neutropénie (napr. levofloxacinom) monitoring hepatálnej toxicity | Po ASCT | PCP profylaxia trimetoprim/sulfametoxazol non TBC (<i>M. avium komplex, M. genavense, M. kansasii</i>) profylaxia, napr. azitromycín profylaxia proti herpes zoster (acyklovir) monitoring CMV/2-krát týždenne do dňa +100 HAART liečba antifungálna profylaxia flukonazolom po úprave hepat. enzýmov |
| podľa vysokodávkovanú liečbu s ASCT | | | | | | | | | | | |
| Skríning pred ASCT | virémia < 10 000 kópií/ml lumbárna punkcia s cytológiou kostná dreň s vyšetrením na MAI neprítomnosť oportúnnych infekcií | | | | | | | | | | |
| Aferéza | HAART režim bez zidovudínu trimetoprim/sulfametoxazol zmeniť pre jeho myelosupresívny vplyv na iný PCP režim (pentamidín alebo dapson) | | | | | | | | | | |
| ASCT | pokračovať v HAART so sledovaním interakcií antifungálna profylaxia-amphotericín alebo flukonazol pentamidín ako PCP profylaxia do uchytenia štepu, potom trimetoprim/sulfametoxazol ATB profylaxia počas neutropénie (napr. levofloxacinom) monitoring hepatálnej toxicity | | | | | | | | | | |
| Po ASCT | PCP profylaxia trimetoprim/sulfametoxazol non TBC (<i>M. avium komplex, M. genavense, M. kansasii</i>) profylaxia, napr. azitromycín profylaxia proti herpes zoster (acyklovir) monitoring CMV/2-krát týždenne do dňa +100 HAART liečba antifungálna profylaxia flukonazolom po úprave hepat. enzýmov | | | | | | | | | | |
| Primárny CNS lymfóm | chemoterapia môže byť alternatívou k RAT mozgu | | | | | | | | | | |
| Hodgkinov lymfóm | včasná štádiá HL – dva cykly ABVD s rádioterapiou na postihnutú oblasť včasná štádiá HL s nepriaznivými faktormi – 4 cykly ABVD a RAT 30 Gy na postihnutú oblasť pokročilý HL 6 – 8 cyklov ABVD alebo 6 cyklov BEACOPP baseline | | | | | | | | | | |

Vysvetlivky: ART – antiretrovírusová terapia, ASCT – autológa transplantácia kmeňových krvotvorných buniek, CNS – centrálny nervový systém, CMV – cytomegalovírus, HAART – vysokoaktívna retrovírusová liečba, HL – Hodgkinov lymfóm, CHT – chemoterapia, KS – kaposi sarkóm, KSHV – s Kaposiho sarkomom asociovaný herpetický vírus, NRTI – inhibítory nukleozidovej reverznej transkriptázy, NNRTI – inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy, PI – proteázové inhibítory, PCP – pneumocystis jiroveci pneumónia, RAT; rádioterapia

Základné charakteristiky HIV asociovaných lymfómov, vírusové, genetické a klinické

| Histol. podtyp | EBV | KSHV | Bcl-2 | Bcl-6 | TP53 | myc | CD4+ | Chemo-senziti-vita | Prognóza v ére HAART |
|----------------|--------------|------------|-------|-------|---------|--------|------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | percento (%) | | | | | | | | |
| BL | < 50 | 0 | 0 | 100 | 40 – 60 | 100 | Relat. zachované | výborná | výborná |
| GC-DLBCL | < 30 | 0 | 0 | > 75 | málo | 0 – 50 | Rôzne, zriedka znížené | výborná | výborná |
| ABC-DLBCL | > 50 | Zried-kavo | 30 | 0 | 0 | 0 – 20 | Spravidla nízke | stredná | stredná |
| PCNSL | 100 | 0 | 90 | < 50 | 0 | 0 | < 50 | dobrá | stredná/dobrá ak sa zvýšia CD4 |
| cHL | > 70 | 0 | | | | | zachované | dobrá | stredná/bežné relapsy |
| PBL | > 80 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | rôzna | zlá | zlá |
| PEL | 50 – 90 | 0 | 20 | < 10 | | 40 | rôzna | stredná | zlá |
| HHV-8 MCD | 0 | 100 | | | | | rôzna | stredná | zlepšuje sa so skvalitnením liečby |

Vysvetlivky: ABC-DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm z aktivovaných B-buniek, BL – Burkittov lymfóm, cHL – klasický Hodgkinov lymfóm, EBV – Epstein-Barrovej vírus, GC-DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm germinálneho centra, HHV-8 MCL – multicentrická Castlemanova choroba asociovaná s humánnym herpetickým vírusom-8, KSHV – s Kaposiho sarkomom asociovaný herpetický vírus, PCNSL – primárny lymfóm centrálného nervového systému, PBL – plazmoblastový lymfóm, PEL – primárny lymfóm asociovaný s efúziou

Liečba

Liečba je všeobecne spojená s vyšším výskytom myelosupresie, neurotoxicity, ako aj infekčných komplikácií.

Efekt HAART pri lymfómoch

- znižuje incidencia NHL,
- zvyšuje počet CD4+ T-lymfocytov,
- znižuje incidencia oportúnnych infekcií,
- zvyšuje neurotoxicitu chemoterapie,
- zvyšuje mukozitídu chemoterapie,
- môže zvýšiť počet dosiahnutých kompletných remisii.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Pacienti s HIV infekciou na liečbe HAART sa v súčasnosti dožívajú pomerne vysokého veku. Nádorové ochorenia sú u týchto pacientov najčastejšou príčinou morbidity a mortality. Pri sledovaní po liečbe je dôležité myslieť na pretrvávajúce zvýšené riziko pre vznik následných malignít (najmä nemalobunkový pľúcny karcinóm, karcinóm krčka maternice, análny karcinóm), ako aj vyššie riziko pre vznik kardiovaskulárnych ochorení a metabolických komplikácií.

Riziká vzniku HIV asociovaných non-Hodgkinových lymfómov.

Nižšie riziko je nad 350 – 500 CD4 buniek/mm³, riziko stúpa pod 200 CD4 buniek/mm³.

| Germinálne centrum | | Postgerminálne centrum | | |
|-------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
| Germinálne centrum B-bunkového typu (GCB) | | Aktivované B-bunkové centrum (ABC) | | Plazmocytové |
| Mierny imunodeficit | | Ťažký imunodeficit | | |
| Stredné počty CD4 | | Nízke počty CD4 | | |
| > 350 | 200 – 349 | 100 – 200 | 50 – 99 | < 50 |
| AIDS asociované lymfómy | | | | |
| 15,9 | 33,6 | 73,3 | 164,7 | 223,2 |
| Dobrá prognóza | | Zlá prognóza | | |
| | | Počet CD4 < 50 je spojený s rizikom pre AIDS asociované komplikácie: PCP, CMV, KS, non TBC infekcie, PML | | |
| BL | DLBCL-CB | DLBCL-IB | PEL | PBL |
| CD20+ | CD20+ | CD20+ | CD20- | CD20- |
| EBV+/- | EBV-/+ | EBV+ +/- | EBV+ | EBV+ |
| MUM1/IRF4- | MUM1/IRF4- | MUM1/IRF4+ | MUM1/IRF4- | MUM1/IRF4- |
| CD10/BCL6+ | CD10/BCL6+ | CD10/BCL6- | CD10/BCL6- | CD10/BCL6- |
| | | | KSHV/HHV8+ | KSHV/HHV8+ |

Vysvetlivky: BL – Burkittov lymfóm, CMV – cytomegalovírus, DLBCL-CB – difúzny veľkobunkový lymfóm – centroblastový variant, DLBCL-IB – difúzny veľkobunkový lymfóm – imunoblastový variant, EBV – Epstein-Barrovej vírus, HHV-8 – humánný herpetický vírus-8, KS – kaposi sarkóm, KSHV; s Kaposiho sarkomom asociovaný herpetický vírus PBL – plazmoblastový lymfóm, PCP – pneumocystis jiroveci pneumónia, PEL – primárny lymfóm asociovaný s efúziou, PML – progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Význam pozitronovej emisnej tomografie v diagnostike a liečbe malígnych lymfómov

V porovnaní so štandardne používaným CT vyšetrením má pozitronová emisná tomografia (PET) s ^{18}F -fluorodeoxyglukózou (^{18}FDG) kombinovaná s CT vyšetrením (PET/CT) vďaka funkčno-metabolickému spôsobu zobrazenia významne vyššiu senzitivitu a špecifickú detekciu patologických zmien pri väčšine histologických typov malígnych lymfómov. Medzinárodné odporúčania (Luganská klasifikácia, Konsenzus medzinárodnej konferencie pracovnej skupiny o zobrazovaní malígnych lymfómov) o použití PET/CT v tejto indikácii boli aktualizované v septembri roku 2014 a stali sa základom odporúčaní ďalších pracovných skupín (ESMO, NCCN a pod.). PET/CT je v súčasnosti rutinné vyšetrenie na posúdenie rozsahu ochorenia pred liečbou, v prípade potvrdenia kompletnej remisie ochorenia

Tabuľka 1. FDG avidita lymfómov podľa ich histologického typu

| Histológia | Avidita k ^{18}FDG [%] |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|
| HL | 97 – 100 |
| DLBCL | 97 – 100 |
| FL | 91 – 100 |
| Mantle-cell lymfóm | 100 |
| Burkittov lymfóm | 100 |
| Lymfóm z marginálnej zóny, nodálny | 100 |
| Lymfoblastický lymfóm | 100 |
| Anaplastický veľko-T-bunkový lymfóm | 78 – 100* |
| NK/T-bunkový lymfóm | 83 – 100 |
| Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm | 78 – 100 |
| Periférny T-bunkový lymfóm | 86 – 98 |
| MALT lymfóm z marginálnej zóny | 54 – 81 |
| Malolymfocytový lymfóm | 47 – 83 |
| Enteropatický T-bunkový lymfóm | 67 – 100 |
| Lymfóm z marginálnej zóny, splenický | 53 – 67 |
| Lymfóm z marginálnej zóny, nešpecifikovaný | 67 |
| Mycosis fungoides | 83 – 100 |
| Sézaryho syndróm | 100** |
| Primárne kožný anaplastický veľko-T-bunkový lymfóm | 40 – 60 |
| Lymfomatoidná papulóza | 50 |
| Subkutánný panikulitída-like T-bunkový lymfóm | 71 |
| Kožný B-bunkový lymfóm | 0 |

* iba 27 % kožných lézií; ** iba 62 % kožných lézií

je považované za štandard zdravotnej starostlivosti. Prínos PET/CT na hodnotenie prebiehajúcej liečby je naďalej predmetom prebiehajúcich klinických štúdií. Využívanie vyšetrenia na ďalšie sledovanie pacientov v remisii sa neodporúča.

Histologický typ lymfómu a indikácia PET/CT

Miera glykolýzy, a tým aj akumulácie ^{18}FDG v nádorových tkanivách je zvyčajne úmerná ich dediferenciácii („gradingu“). Použitie PET/CT je preto efektívne prakticky pri všetkých histologických typoch primárne nodálnych lymfómov (tabuľka 1) s výnimkou chronickej lymfocytovej leukémie/malolymfocytového lymfómu, lymfoplazmatického lymfómu/Waldenströmovej makroglobulinémie, pri ktorých má význam iba v prípade podozrenia transformácie na agresívnejší typ lymfómu. Najväčšie klinické skúsenosti sú najmä v diagnostike HL, DLBCL a FL.

Stanovenie iniciálneho rozsahu ochorenia

PET/CT vyšetrenie možno využiť už pri primárnej diagnóze lymfómu, napríklad v diferenciálnej diagnostike febrilit nejasnej etiológie alebo na určenie vhodného miesta na odobratie bioptického materiálu na histologické vyšetrenie v prípade ťažko prístupnej lymfadenopatie.

Prínos PET/CT v presnom stanovení iniciálneho rozsahu ochorenia je dostatočne zdokumentovaný, preto sa odporúča jeho rutinné používanie v klinickej praxi pri FDG-avidných lymfómoch. V porovnaní s CT vyšetrením u významného počtu pacientov vedie k identifikácii ďalších lézií a zvýšeniu štádia ochorenia. Prítomnosť rozsiahlej „bulky“ masy je významným prognostickým faktorom pri niektorých druhoch lymfómov. Súčasťou iniciálneho hodno-

tenia by preto mali byť aj volumetrické údaje, resp. metódy kombinujúce objem a metabolickú aktivitu masy. Presná definícia „bulky“ je však naďalej predmetom diskusií.

PET/CT je dostatočne senzitívne na detekciu postihnutia kostnej drene pri HL a agresívnych formách NHL, čo umožňuje vynechať trepanobiopsiu u väčšiny pacientov. Pri FL a indolentných lymfómoch je trepanobiopsia nevyhnutná.

PET/CT vyšetrenie je senzitívnu metódou na detekciu okultného systémového postihnutia u pacientov s primárnym lymfómom centrálného nervového systému (PCNSL). Difúzne leptomeningeálne postihnutie nie je pomocou PET bežne detegovateľné, preto je MR odporúčanou modalitou pre diagnostiku lymfómov CNS. PET vyšetrenie môže byť prínosom pri ložiskových formách PCNSL, najmä v prípade nejednoznačného MR nálezu.

PET/CT je vhodné vyšetrenie aj u pacientov s podozrením na transformáciu indolentných lymfómov alebo chronickej lymfocytovej leukémie B-pôvodu na lymfóm vyššieho stupňa malignity (Richterov syndróm).

Včasnú posúdenie odpovede na liečbu

FDG-PET/CT vyšetrenie je na základe zmeny metabolickej aktivity schopné zachytiť odpoveď na liečbu skôr, ako je to možné s použitím morfológických kritérií na CT alebo MR. Vyšetrenie vykonávané v priebehu liečby, najčastejšie po 2. alebo 3. cykle chemoterapie, sa označuje ako iPET („interim“ PET). iPET sa v klinických štúdiách ukazuje ako silný prognostický faktor pri HL a agresívnych NHL, výsledok iPET vyšetrenia je dobrým prediktorom dosiahnutia remisie ochorenia po ukončení liečby. V budúcnosti by mohol slúžiť na včasnú individualizáciu terapie, zatiaľ

Tabuľka 2. Revidované kritériá hodnotenia liečebnej odpovede (Cheson a spol., 2014)

| Odpoveď a lokalita | Na PET/CT založené hodnotenie | Na CT založené hodnotenie |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kompletná (CR) | Kompletná metabolická odpoveď | Kompletná rádiologická odpoveď |
| LU a extralymfatické lokality | Skóre 1, 2, alebo 3* s alebo bez reziduálnej masy | Cieľové LU/nodálne masy musia regredovať na $\leq 1,5$ cm LDi |
| | Ak bolo iniciálne postihnutie v miestach s možnou fyziologicky zvýšenou akumuláciou (Waldayerov okruh, slezina, kostná dreň), kompletnú metabolickú odpoveď možno predpokladať, ak reziduálna akumulácia nie je vyššia ako okolité normálne tkanivo | Bez extralymfatických lézií ochorenia |
| Nemerateľné lézie | - | Neprítomné |
| Orgánové zväčšenie | - | Regresia na normu |
| Nové lézie | Žiadne | Žiadne |
| Kostná dreň | Bez známkov FDG-avidných lézií | Morfologicky v norme, ak neurčitý nález, musí byť IHCh negatívna |
| Čiastočná (PR) | Čiastočná metabolická odpoveď | Čiastočná remisia (všetky nasledovné) |
| LU a extralymfatické lokality | Skóre 4 alebo 5* s redukovanou akumuláciou v porovnaní so vstupným vyšetrením, s ľubovoľnou veľkosťou reziduálnych mäs | ≥ 50 % pokles v SPD u max. 6 cieľových merateľných LU a extranodálnych lézií |
| | V prípade iPET, nález svedčí pre odpovedajúce ochorenie ne liečbu | Ak je lézia príliš malá, aby ju bolo možné zmerať na CT, použite veľkosť 5 krát 5 mm |
| | V prípade vyšetrenia po ukončení liečby, nález svedčí pre reziduálne ochorenie | Ak lézia nie je pozorovateľná, použite 0 krát 0 mm |
| Nemerateľné lézie | - | Neprítomné/normálne, v regresii, bez zväčšenia |
| Orgánové zväčšenie | - | Slezina musí zregredovať o > 50 % dĺžky pod normu |
| Nové lézie | Žiadne | Žiadne |
| Kostná dreň | Reziduálna ložisková akumulácia vyššia ako v normálnej kostnej dreni, ale nižšia v porovnaní so vstupným vyšetrením (v prípade difúzne zvýšenej akumulácie môže ísť o reaktívne zmeny po chemoterapii). Pri perzistencii ložiskových zmien v kostnej dreni a súčasnej nodálnej odpovedi, zvážte MRI, biopsiu alebo opakované vyšetrenie | - |
| Neprítomná odpoveď alebo stabilizované ochorenie (SD) | Bez metabolickej odpovede | Stabilizované ochorenie |
| Cieľové LU/nodálne masy, extranodálne lézie | Skóre 4 alebo 5* bez významnej zmeny akumulácie v porovnaní so vstupným vyšetrením počas alebo po ukončení liečby | < 50 % pokles v SPD u max. 6 merateľných LU alebo extranodálnych lézií, bez splnenia kritérií pre progredujúce ochorenie |
| Nemerateľné lézie | - | Bez zväčšenia svedčiacom pre progresiu |
| Orgánové zväčšenie | - | Bez zväčšenia svedčiacom pre progresiu |
| Nové lézie | Žiadne | Žiadne |
| Kostná dreň | Bez zmeny v porovnaní so vstupným vyšetrením | - |
| Progredujúce ochorenie (PD) | Progredujúce metabolické ochorenie | Progredujúce ochorenie vyžaduje aspoň 1 z nasledovných kritérií |
| Individuálne cieľové LU/nodálne masy | Skóre 4 alebo 5* so zvýšením intenzity akumulácie v porovnaní so vstupným vyšetrením a/alebo | PPD progresia: |
| Extranodálne lézie | Nové FDG-avidné lézie, konzistentné s lymfómom počas alebo po ukončení liečby | Individuálna LU/lézia musí byť abnormálna s: LDi $> 1,5$ cm a zväčšenie LDi o \geq z nadiru PPD a zväčšenie LDi alebo SDi od nadiru 0,5 cm pre lézie ≤ 2 cm 1,0 cm pre lézie > 2 cm V prípade splenomegálie, dĺžka sleziny sa musí zväčšiť o > 50 % rozsahu jej predošlého zväčšenia proti vstupnému vyšetreniu. Ak nebola splenomegália, musí byť zväčšenie o najmenej 2 cm od vstupného vyšetrenia. Nová alebo rekurentná splenomegália |
| Nemerateľné lézie | - | Nové alebo zjavná progresia preexistujúcich nemerateľných lézií |
| Nové lézie | Nové FDG-avidné lézie, konzistentné s lymfómom a nie inou etiológiou (napr. infekcia, zápal). Ak je neistota ohľadne etiológie nových lézií, zvážte biopsiu alebo opakované vyšetrenie. | Opätovné zväčšenie v minulosti vyliečených lézií Nová LU $> 1,5$ cm v ľubovoľnej osi Nová extranodálna lézia $> 1,0$ cm v ľubovoľnej osi; ak $< 1,0$ cm jej prítomnosť musí byť nespochybniteľná a v súvislosti s lymfómom Posúditelná lézia ľubovoľnej veľkosti v jednoznačnej súvislosti s lymfómom |
| Kostná dreň | Nové alebo rekurentné FDG-avidné ložiská | Nové alebo rekurentné postihnutie |

Vysvetlivky a skratky: * - Deauville 5 bodové skóre; FDG - fluórideoxyglukóza; IHCh: imunohistochemia; LDi - najväčší transverzálny priemer; PPD - súčin LDi a jeho kolmého priemeru; SDi - najkratšia os kolmá na LDi; SPD - súčet druhých mocnín kolmých priemerov viacerých lézií

však nie sú dostupné klinické štúdie, ktoré by definitívne potvrdili zlepšenie prežívania pacientov. Preto sa v súčasnosti neodporúča zmena liečby iba na základe iPET s výnimkou jednoznačného nálezu progresie ochorenia.

Potvrdenie remisie ochorenia

Morfologické zobrazovacie metódy nedokážu spoľahlivo odlišiť fibrózu po liečbe od viabilného základného ochorenia. Súčasné odporúčania Medzinárodnej pracovnej skupiny z roku 2014 (Luganská klasifikácia) sa preto opierajú o funkčno-metabolické PET kritériá (Cheson a spol., JCO 2014) a považujú FDG-PET/CT vyšetrenie v tejto indikácii za štandard zdravotnej starostlivosti.

Pacienti sú zaradení do skupín kompletná remisia (CR), parciálna remisia (PR), stabilné ochorenie (SD), relaps alebo progredujúce ochorenie (tabuľka 2). Pri histologických typoch s variabilnou akumuláciou ¹⁸FDG sa PET/CT vyšetrenie na posúdenie efektu terapie odporúča len vtedy, ak bolo realizované aj iníciaľne vstupné vyšetrenie pred liečbou, inak sa berú do úvahy len CT kritériá.

V prípade zobrazenia nových patologických lézií s vysokou akumuláciou ¹⁸FDG, sa odporúča histologická verifikácia všetkých PET pozitívnych lézií, ktoré sú mimo miesta pôvodného postihnutia, prípadne vedú k zásadnej zmene terapeutického postupu.

Pri negatívnom výsledku PET/CT u pacienta s ¹⁸FDG-avidným malígnym lymfómom nález svedčí pre kompletnú metabolickú remisiu, odporúča sa však zdokumentovať veľkosť reziduálneho nálezu v CT časti vyšetrenia. Perzistenciu minimálneho mikroskopického reziduálneho ochorenia a riziko neskorého relapsu nemožno absolútne vylúčiť. Redukcia plánovanej liečby (napr. vynechanie rádioterapie na reziduálnu „bulky“ masu) sa zatiaľ považuje za experimentálny postup, čaká sa na ďalšie údaje z dlhodobých klinických štúdií.

PET vyšetrenie možno použiť na potvrdenie dosiahnutia metabolickej remisie aj u pacientov s PCNSL (s výnimkou drobnoložiskovej leptomeningeálnej infiltrácie), pričom nález sa koreluje s MR vyšetrením.

Dlhodobé sledovanie po ukončení liečby

Použitie PET/CT vyšetrenia v dlhodobom monitorovaní pacientov po ukončení liečby sa neodporúča. Vyšetrovanie asymptomatických pacientov bez príznakov relapsu ochorenia vedie k zvýšenému zachytu falošne pozitívnych náleзов.

Realizácia a interpretácia PET vyšetrenia

Medzinárodné odporúčania publikované v roku 2014 štandardizujú aj spôsob indikácie vyšetrenia, metodiku jeho realizácie, vyhodnotenia a interpretácie (Barrington a spol., JCO 2014; Cheson a spol. JCO 2014).

V záujme zjednodušenia manažmentu pacientov a zníženia radiačnej záťaže z opakovaných CT vyšetrení sa vstupné PET/CT vyšetrenie odporúča vykonávať s použitím intravenózne kontrastnej látky, negatívnej perorálnej kontrastnej látky, na rovnom „plánovacom“ vyšetrovacom lôžku, s rádioterapeutickou pomôckou zabezpečujúcou štandardnú polohu rúk a ramien.

Je nevyhnutné prísne dodržiavanie realizácie vyšetrenia nalačno aspoň 8 hodín a u diabetikov prerušenie podávania inzulínu počas 12 hodín vopred (podľa biologického polčasu), pretože hyperinzulinémia znižuje akumuláciu ¹⁸FDG v malígnych bunkách. Na minimalizáciu vizualizácie hnedého tuku a svalov u mladých žien je potrebné zabezpečiť primeraný tepelný komfort pred vyšetrením (teplé oblečenie počas celého dňa), v niektorých prípadoch sa používajú sedatíva a neselektívne beta-blokátory.

Aby sa minimalizovala možnosť falošne pozitívnych náleзов v dôsledku postterapeutických zápalových zmien, PET/CT vyšetrenie sa musí vykonať v odstupe minimálne štyroch týždňov od ukončenia posledného cyklu chemoterapie a dvanásť týždňov od rádioterapie. Nevyhnutnou podmienkou realizácie iPET vyšetrenia na posúdenie včasnej terapeutickú odpovede je dostupnosť vstupného PET/CT vyšetrenia pred liečbou. Vykonanie iPET musí byť plánované včas v spolupráci s PET pracoviskom a nesmie viesť k oddialeniu ďalšieho cyklu liečby. PET vyšetrenie možno sa

Tabuľka 3. Deauville 5-bodové skóre

| | |
|---|------------------------------------------------------|
| 1 | bez akumulácie |
| 2 | akumulácia ≤ mediastínium |
| 3 | akumulácie > mediastínium ale ≤ pečeň |
| 4 | akumulácia mierne viac ako pečeň |
| 5 | akumulácia výrazne viac ako pečeň a/alebo nové lézie |
| X | nové oblasti akumulácie nesúvisiace s lymfómom |

vždy vyhodnocuje v korelácii s MR vyšetrením, ktoré musí byť k dispozícii v digitálnej forme a nesmie byť staršie ako dva týždne.

Kvalitatívne, vizuálne hodnotenie náleзов sa považuje za dostatočné, kvantifikácia alebo používanie semikvantitatívnej štandardnej hodnoty akumulácie („standard uptake value“, SUV), nie je nevyhnutné. Na posúdenie PET/CT náleзу počas liečby a po jej ukončení sa odporúča používať 5-stupňovú škálu, tzv. Deauville skóre (tabuľka 3). Skóre 1 – 3 sa považuje za negatívny PET nález (kompletná metabolická odpoveď/remisia), skóre 4 – 5 za pozitívny nález (podľa prítomnosti nových lézií ide buď o stabilizované, alebo progredujúce ochorenie). Skóre bolo validované viacerými klinickými štúdiami, je jednoduché, dobre reprodukovateľné, s nízkou intra- aj interobservačnou variabilitou.

Falošne pozitívne a falošne negatívne nálezy

Tak ako každá diagnostická metóda má aj ¹⁸FDG-PET/CT svoje obmedzenia. Riziko falošne pozitívnych náleзов je pri zvýšenej akumulácii ¹⁸FDG v infekčných ložiskách, v granulomatóznych léziách pri sarkoidóze a tuberkulóze, pri fokálnom hromadení v aktivovanom hne-dom tuku a svaloch na podklade fyziologických stresových mechanizmov. Po chemoterapeutickej liečbe najmä u mladých pacientov dochádza k hyperplázii týmusu so zvýšenou akumuláciou ¹⁸FDG, čo v prípade ak pôvodný lymfóm bol lokalizovaný v prednom mediastíne, môže viesť tak k nesprávne pozitívnym, ako aj negatívnym nálezom.

Príčinou falošne negatívnych náleзов môže byť malá veľkosť patologických lézií. Priestorové rozlíšenie v súčasnosti klinicky používaných PET/CT tomografov je 6 mm, čo je limitujúcim faktorom za-

chytenia najmä drobných intrapulmonálnych a intrahepatálnych lézií. Senzitivita PET na odhalenie patologického procesu je nižšia v tkanivách s fyziologicky vysokou akumuláciou ^{18}F FDG (mozog, vylučovanie rádiofarmaka obličkami). Cytokíny stimulujúce granulocytové kolóny (GCSF) zvyšujú akumuláciu ^{18}F FDG v aktivovanej kostnej dreni, čo môže znemožniť odhalenie jej malígnej infiltrácie.

Špecifiká PET vyšetrenia u detí

Indikácie použitia PET/CT vyšetrenia u detskej populácie v zásade sledujú

odporúčania u dospelých, špecifiká sú v realizácii vyšetrenia a v jeho vyhodnotení.

V závislosti od veku dieťaťa je potrebné zväziť potrebu sedácie, anesteziologického tímu a hospitalizácie. Aplikovaná dávka ^{18}F FDG sa individualizuje v závislosti od hmotnosti na základe pediatrických tabuliek EANM. CT vyšetrenie sa štandardne vykonáva ako nízкодávkové, intravenózna CT kontrastná látka sa bežne nepoužíva.

Vstupné vyšetrenie pred liečbou sa pre širší rozsah aktívnej kostnej drene u detí odporúča realizovať ako

skutočne celotelové. Opakované vyšetrenie po liečbe možno obmedziť podľa pôvodného rozsahu nálezu, napr. len na oblasť trupu.

Pri interpretácii vyšetrenia je potrebné počítať s častejším zobrazením hnedého tuku a svalov, lymfatického tkaniva Waldayerovho okruhu, rastových zón kostí a hyperplázie týmusu po chemoterapii. Deti sú bežne zaradené v klinických štúdiách, preto obrazové dáta z PET/CT vyšetrenia musia byť k dispozícii v digitálnej forme na odoslanie na centrálnu vyhodnotenie.

Rádioterapia v liečbe malígnych lymfómov

Indikácia rádioterapie (RT) a odporúčaná celková dávka

Hodgkinov lymfóm

- **HL I-IIA bez rizikových faktorov:** 2 krát ABVD + 20 Gy ISRT (Involved Site RT)

Rizikové faktory:

- extranodálna oblasť
- mediastinálna masa > 1/3
- ≥ 3 oblasti
- FW ≥ 50,
- **HL I a II s rizikovými faktormi** (vrátane bulky a B príznakov): 4 krát ABVD + 30 Gy ISRT
- **HL III a IV non-bulky:** 6 krát ABVD
- **HL III a IV bulky a PET+ po chemo:** + 30 Gy ISRT (36 – 40 Gy pri PET+)
- **samostatná RT (výnimočne okrem NLPHL):** nepostihnuté oblasti: 25 – 30 Gy, postihnuté oblasti 30 – 36 Gy (30 Gy pri NLPHL)

DLBCL

- **štádium I s IPI 0:** 3 krát R-CHOP + 30 – 36 Gy ISRT

Nízke riziko:

- vek do 60 rokov
- LDH v norme
- PS 0, 1
- ≤ 1 extranodálne postihnutie
- **štádium I s IPI >0 a štádium >I:** 6 – 8 krát R-CHOP
- **bulky nález (> 7,5 cm):** ožiarenie oblasti s iniciálnym bulky nálezom po chemoterapii 30 – 36 Gy
- **doplnenie liečby pri PR:** 40 – 50 Gy
- **primárna RT pre refraktérnych alebo KI chemo:** 40 – 55 Gy
- **rádioterapia primárneho CNS lymfómu (pozri samostatnú kapitolu)**
- **rádioterapia na semenníky (primárny testikulárny DLBCL alebo postihnutie pri generalizácii DLBCL):** - profylaktická na kontralaterálny nepostihnutý semenník: 24 – 30 Gy - terapeutická na postihnutý semenník: 30 – 36 Gy

Iné

FL

- **štádium I:** ISRT 24 – 30 Gy

MZBL

- **štádium I:** ISRT 24 – 30 Gy, gastrický 30 Gy
- **primárny kožný:** 24 – 30 Gy

Periférne NK/T bunkové lymfómy

- 3- až 6-krát CHOP + 45 – 60 Gy IFRT
- **RT ako primárna liečba:** 50 – 65 Gy
- **anaplastický veľkobunkový pri kožnej lokalizácii:** 30 – 36 Gy

Lymfocytový lymfóm

- **zriedka lokalizovaný:** IFRT 24 – 30 Gy

Lymfóm z plášťových buniek

- **zriedka lokalizovaný:** IFRT 30 – 36 Gy

Paliatívna lokálna kontrola FL, SLL, MZL, MCL: 2 krát 2 Gy, opakovať podľa potreby

Profylaktická rádioterapia na CNS sa riadi pravidlami a odporúčaniami jednotlivých protokolov, ktorými sa rizikovní pacienti s malígnymi lymfómami liečia na jednotlivých pracoviskách.

Odporúčania na plánovanie rádioterapie

HL

- ISRT predstavuje primeraný rozsah ožarovania:
 - vyžaduje si modernú 3D alebo 4D simuláciu (v prípade postihnutia mediastína a/alebo horného abdomenu),
 - potrebné je vyšetrenie PET,
 - zahrňa pôvodne postihnutý objem (tento vyznačujeme ako GTV), ktorý predstavuje podklad na stanovenie klinického cieľového objemu (CTV),
 - šetrí zdravé nepostihnuté rizikové orgány, pričom je potrebné

rešpektovať dobrú prognózu a dlhodobé prežívanie pacientov. Je vhodné využiť technológie umožňujúce zníženie dávky v rizikových orgánoch, predovšetkým v srdci, najmä ožarovanie pri zadržanom dychu a vo vybraných prípadoch s postihnutím v blízkosti srdca aj ožarovanie protónmi, ak je možné takto dosiahnuť klinicky významné zníženie strednej dávky v srdci. Konformné techniky si vyžadujú ožarovanie vedené zobrazením.

- Stanovenie CTV:
 - je potrebný individuálny odhad neurčitostí lokalizácie GTV, ktoré spočívajú predovšetkým v nepresnosti zobrazenia a reprodukcie polohy pacienta,
 - NLPHL liečený samostatnou RT si vyžaduje väčší CTV ako napríklad cHL liečený kombináciou modalít,
 - špecifické situácie v liečbe extranodálneho postihnutia:
 - šírenie do steny hrudníka: zahrnúť celý rozsah pôvodného postihnutia,
 - postihnutie pľúc: oblasti šírenia do pľúc z mediastinálneho alebo hilového postihnutia môžu byť liečené nižšou dávkou (okolo 15 Gy), pokiaľ rozsah šírenia nebol malý, kde je možná vyššia dávka s prihliadnutím na dávkovo -objemové limity, nodulárne postihnutie pľúc s regresiou po chemoterapii nie je liečené,
 - pleurálny alebo perikardiálny výpotok nie je zahrnutý v GTV, nodulárne perikardiálne postihnutie môže byť zahrnuté s prihliadnutím na toleranciu srdca,
 - kosti: pri postihnutí kosti CTV môžeme expandovať mimo pôvodného GTV, napríklad pri prerastaní do stavca liečime celý stavec,

- PTV predstavuje expanziu CTV, šírka lemu je zvyčajne 1 cm, pri postihnutí v mediastíne zvyčajne viac v kranio-kaudálnom smere,
 - **Odporúčania na plánovanie RT HL** sú v plnom znení dostupné na: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(13\)00534-8/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(13)00534-8/abstract).
- **NHL**
 - ISRT predstavuje primeraný rozsah ožarovania:
 - vyžaduje si modernú 3D alebo 4D simuláciu (v prípade postihnutia mediastína a /alebo horného abdomenu),
 - vhodné si ďalšie zobrazovacie metódy, predovšetkým PET,
 - zahŕňa pôvodne postihnutý objem (tento vyznačujeme ako GTV), ktorý predstavuje podklad na stanovenie klinického cieľového objemu (CTV),
 - šetrí zdravé nepostihnuté rizikové orgány,
 - Pri stanovení CTV je potrebný individuálny odhad neurčitostí, ktoré spočívajú predovšetkým v nepresnosti zobrazenia a reprodukcie polohy pacienta,
 - Rozsah CTV pri plánovaní primárnej rádioterapie indolentných lymfómov musí byť väčší, (zodpovedajúci IFRT) ako napríklad pri stanovení CTV pri DLBCL po chemoterapii,
 - PTV predstavuje expanziu CTV,
 - V prípade extranodálneho postihnutia a najmä pri indolentnom ochorení:
 - v niektorých prípadoch predstavuje celý orgán CTV (napr. žalúdok, slinná žľaza, štítna žľaza),
 - v iných prípadoch: orbita, prsník, pľúca, lokalizované kožné postihnutie a v situácii konsolidačnej RT po chemoterapii môže byť dostatočné aj ožiarenie časti orgánu,
 - ožarovanie nepostihnutých lymfatických uzlín nie je potrebné,
 - Je vhodné využiť technológie umožňujúce zníženie dávky v rizikových orgánoch, predovšetkým v srdci, a to najmä ožarovanie pri zadržanom dychu a vo vybraných prípadoch s postihnutím v blízkosti srdca aj ožarovanie protónmi, ak je možné takto dosiahnuť klinicky významné zníženie strednej dávky v srdci,
- **Odporúčania na plánovanie RT NHL sú v plnom znení dostupné pre:**
 - nodálne NHL na: <http://www.redjournal.org/article/S0360-3016%2814%2900064-9/abstract>
 - extranodálne NHL na: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)00050-4/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)00050-4/abstract)
 - primárne kožné lymfómy na: [http://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(15\)00027-9/abstract](http://www.redjournal.org/article/S0360-3016(15)00027-9/abstract).

Monitorovanie neskorých následkov po kuratívnej liečbe malígnych lymfómov

Úvod

Neskorá toxicita býva indukovaná na úrovni subklinických abnormalít už počas liečby chemoterapiou, rádioterapiou aj steroidmi. Klinicky sa prejavuje až po latentnej perióde s odstupom viac ako 5 rokov od stanovenia onkologickej diagnózy. Niektoré z neskorých nepriaznivých následkov môžu zapríčiniť nielen vyššie riziko morbidít, ale aj predčasnej mortality u vyliečených pacientov. Aj keď viacerí experti definujú neskoré následky ako následky objavujúce sa s odstupom už jeden rok po ukončení intenzívnej protinádorovej terapie, v predkladaných návrhoch dlhodobého sledovania sa podľa vzoru renomovaných pracovísk (napríklad MD Anderson Cancer Center) a odborných spoločností obmedzíme na neskorú toxicitu vyskytujúcu sa s odstupom viac ako 5 rokov po kuratívnej liečbe lymfómov, pričom budeme vychádzať z odporúčaní National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2015) a European Society of Medical Oncology (ESMO) (2014).

Neskorými následkami sú najviac ohrození pacienti liečení vysokodávkovanou chemoterapiou a následnou transplantáciou krvotvorných buniek, antracyklínmi (v dávke viac ako 240 mg/m² a vo veku menej ako 15 rokov alebo viac ako 65 rokov) a rádioterapiou (najmä po dávkach viac ako 30 Gy). Na rozdiel od neskorých následkov sa dlhodobé následky manifestujú už počas liečby a pretrvávajú po jej ukončení.

Pohľad na neskoré a dlhodobé následky sa významne zmenil vďaka najnovším výsledkom prospektívnych klinických štúdií s viacročným sledovaním, a to nielen u bývalých detských, ale aj u dospelých pacientov.

Z patofyziologického hľadiska je pri objasňovaní neskorých následkov u pacientov po liečbe lymfómov potrebné okrem typu a intenzity terapie zohľad-

ňovať aj interindividuálnu variabilitu v odpovedi na liečbu – najmä genetické determinanty toxicity, rizikové faktory a komorbiditu prispievajúcu k toxicite liečby.

V klinickom manažmente je potrebné sa zameriavať na tzv. actionable neskorú toxicitu, ktorú je možné pozitívne ovplyvniť bez traumatizácie pacientov zbytočnými, prípadne nesprávne načasovanými vyšetreniami.

Súčasnou snahou vo vyspelých krajinách je integrácia sumarizácie liečby a plánu vyšetrení v rámci dlhodobého sledovania do zdravotnej karty vyliečeného pacienta. V období po 5 rokoch od ukončenia protinádorovej liečby prechádza spravidla pacient po prekonanom lymfóme do starostlivosti praktického lekára, ktorý by mal mať možnosť v prípade neskorých zdravotných problémov (napr. objavenia sa klinických symptómov súvisiacich s možnou toxicitou) konzultovať onkológa, ktorý mal pôvodne pacienta v starostlivosti.

Sumarizácia liečby by mala obsahovať onkologickú diagnózu, dosiahnutú odpoveď na liečbu, použité liečebné modality (chemoterapeutický režim, počet cyklov, vybrané kumulatívne dávky, napr. antracyklínov, typ operácie, použité metódy rádioterapie s oblasťami a dávkami ožiarenia), prípadne závažnú akútnu toxicitu. Podľa viacerých expertných skupín onkológ by mal navrhnúť aj ďalšie vyšetrenia ohrozených orgánových systémov zamerané na možné včasné odhaľovanie závažnej neskorej toxicity. U pacientov po liečbe lymfómov je potrebné aktívne pátrať po symptómoch súvisiacich s poškodením dôležitých orgánov (najmä srdca a pľúc) a po symptómoch súvisiacich so sekundárnymi malignitami.

Nevyhnutná je aj primeraná informovanosť vyliečeného pacienta o potenciálnych neskorých následkoch a podpora jeho zdravého životného štýlu.

Neskoré a dlhodobé následky po kuratívnej liečbe lymfómov zahŕňajú:

- sekundárne malignity (hematologické a solídne – najmä karcinóm prsníka, pľúc, štítnej žľazy),
- kardiovaskulárne (zlyhávanie srdca, ischemická choroba srdca, myo/perikarditída, chlopňové chyby, poruchy vodivého systému, poškodenie karotíd a iných ciev v ožarovacom poli),
- pľúcne (pneumonitída/fibróza),
- endokrinné (adrenálne/tyreoidálne nedostatok vitamínu D, diabetes, hypogonadizmus/ poruchy fertility, predčasná menopauza),
- hepatálne a renálne dysfunkcie,
- muskuloskeletálne (myopatie, poruchy minerálnej denzity kostí, osteonekróza),
- gastrointestinálne (malabsorbcia, poruchy motility, striktúry),
- hematologické (sekundárne leukémie/MDS, immunosupresia),
- neurologické (neuropatia, kognitívne poruchy, ototoxicita),
- oftalmologické (katarakta, suchosť očí),
- abnormality dutiny ústnej (dentálne, periodontálne, xerostómia),
- nešpecifické – bolesti, chronická únava, znížená výkonnosť, anxióza, depresie, poruchy spánku, sexuálne poruchy.

Monitorovanie pacientov vyliečených z Hodgkinovho lymfómu v období 5 a viac rokov po liečbe

Potrebné vyšetrenia:

- anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, krvný obraz a diferenciál, biochemické vyšetrenie, lipidový profil

Zvážiť:

- TSH, fT4 ročne (po RT na oblasť krku),
- hodnotenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a symptómov*,
- hodnotenie fertility,

- skrining karcinómu pľúc (u rizikových pacientov – fajčiarov alebo po RT na oblasť hrudníka), preferujeme low-dose CT alebo MRI,
- ročný skrining karcinómu prsníka; mamografia 8 – 10 rokov po RT na oblasť hrudníka alebo axily alebo vo veku 40 rokov (podľa toho, čo bolo skôr); mamografia a MRI u žien, ktoré boli ožarované na hrudník vo veku od 10 do 30 rokov,
- skrining kolorektálneho karcinómu – kolonoskopia každých 10 rokov u pacientov od veku ≥ 50 rokov, u vysokorizikových pacientov od veku 40 rokov,
- skrining karcinómu krčka maternice,
- skrining karcinómu prostaty,
- dermatologické vyšetrenie ročne,
- hodnotenie psychosociálnych následkov – prítomnosť stresorov, problémov s prístupom k primárnej starostlivosti, partnerských problémov, problémov so zamestnaním.

*Na základe najnovšieho konsenzu amerických aj európskych expertov v oblasti kardiotoxicity publikovaného v roku 2014 v J Am Soc Echocardiogr. 2014 sa odporúča aj u asymptomatických pacientov po protinádorovej liečbe echokardiografia a EKG, a to 10 rokov po liečbe, u vysokorizikových 5 rokov po liečbe; neinvazívny záťažový test pre včasnú detekciu ICHS 5 – 10 rokov u vysokorizikových pacientov, neskôr hodnotenie pomocou týchto metód každých 5 rokov, ultrazvuk karotíd sa odporúča u pacientov po RT na oblasť krku s neurologickou symptomatológiou a magnetická rezonancia srdca u pacientov s podozrením na konstriktívnu perikarditídu).

Monitorovanie pacientov vy liečených z DLBCL lymfómu v období 5 a viac rokov po liečbe

Potrebné vyšetrenia:

- anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, krvný obraz a diferenciál, biochemické vyšetrenie, lipidový profil

Zväziť:

- hodnotenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a symptómov, zvýšenú pozornosť je vhodné venovať pacientom po RT na hrudník a/alebo liečbe antracyklínmi (detailne vyššie),
- skrining karcinómu pľúc (u rizikových pacientov – fajčiarov alebo po RT na oblasť hrudníka) preferujeme low-dose CT alebo MRI,
- ročný skrining karcinómu prsníka; mamografia 8 – 10 rokov po RT na oblasť hrudníka alebo axily alebo vo veku 40 rokov (podľa toho, čo bolo skôr); mamografia a MRI u žien, ktoré boli ožarované na hrudník vo veku od 10 do 30 rokov,
- TSH, fT4 ročne (po RT na oblasť krku),
- hodnotenie hladín imunoglobulínov v prípade rekurentných infekcií,
- ročné dermatologické vyšetrenie,
- vyšetrenie kognitívnych funkcií po RT na oblasť mozgu podľa klinickej indikácie,
- skrining kolorektálneho karcinómu (detailne vyššie),
- skrining karcinómu krčka maternice,
- skrining karcinómu prostaty,
- edukácia zameraná na prevenciu kostných komplikácií,
- hodnotenie psychosociálnych následkov – prítomnosť stresorov, partnerských problémov, problémov so zamestnaním, problémov s prístupom k primárnej starostlivosti.

Monitorovanie pacientov po liečbe folikulárneho lymfómu v I. a II. štádiu v období 5 a viac rokov

Potrebné vyšetrenia:

- anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, krvný obraz a diferenciál, biochemické vyšetrenie, lipidový profil

Zväziť:

- monitorovanie pľúcnej toxicity pomocou funkčných testov (v prípade symptómov alebo abnormálneho nálezu po liečbe),
- ročné sledovanie kardiovaskulárneho stavu,
- ročný skrining karcinómu prsníka; mamografia 8 – 10 rokov po RT na oblasť hrudníka alebo axily alebo vo veku 40 rokov (podľa toho, čo bolo skôr); mamografia a MRI u žien, ktoré boli ožarované na hrudník vo veku od 10 do 30 rokov,
- TSH, fT4 ročne (po RT na oblasť krku),
- ročné vyšetrenie hladín imunoglobulínov,
- ročné dermatologické vyšetrenie,
- aktívne pátranie po symptómoch neuropatie,
- skrining kolorektálneho karcinómu (detailne vyššie),
- skrining karcinómu krčka maternice,
- skrining karcinómu prostaty,
- skrining karcinómu pľúc (u rizikových pacientov – fajčiarov (aj bývalých)),
- edukácia zameraná na prevenciu kostných komplikácií,
- hodnotenie psychosociálnych následkov – prítomnosť stresorov, partnerských problémov, problémov so zamestnaním, problémov s prístupom k primárnej starostlivosti.

Hepatitída B a pacienti s lymfómom

Pacienti s hematologickými malignitami patria do skupiny onkologicky chorých s vysokým rizikom reaktívacie hepatitídy B spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV). Reaktívacia hepatitídy B môže viesť až k zlyhaniu pečene a smrti.

Profylaxia počas protinádorovej liečby **redukuje výskyt reaktívacie HBV**.

Profylaktický prístup je efektívnejší ako terapia reaktívacie HBV.

Najvyššie riziko reaktívacie prekonanej hepatitídy B majú pacienti s lymfómami podstupujúci transplantáciu krvotvorných buniek, protilymfómovú liečbu obsahujúcu látky spôsobujúce depléciu B-lymfocytov (najmä anti-CD20 monoklonové protilátky), antracyklíny, purínové analógy, kortikosteroidy (podávané v dávke aspoň 20 mg prednizónu alebo ekvivalentu počas minimálne 4 týždňov). Prípady reaktívacie sa opisujú aj pri podávaní inovatívnej liečby cielenej na B-bunku (ibrutinib, idelalisib a pod.).

Všetkých pacientov s novodiagnostikovaným lymfómom a najmä tých pred plánovanou protinádorovou liečbou je potrebné testovať na infekciu HBV. Štandardným testom je vyšetrenie povrchového HBs antigénu (HBsAg) a anti-HBc protilátok. V prípade pozitivity HBsAg alebo protilátok proti HBc sa odporúča vyšetriť hodnoty HBV DNA metódou PCR.

| Novodg. pacienti / pacienti pred začiatkom liečby | Vyšetrenie | Indikuje/realizuje* |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
| Skríning | sérologia: HBsAg; anti-HBc | hematológ/onkológ/internista* |
| | HBV DNA PCR (v prípade pozitivity sérologie) | hematológ/onkológ/internista* |
| Pacienti s pozitívnym skríningom a rizikovými faktormi | | |
| Profylaxia | monitoring (HBV DNA) | hepatológ |
| Preemptívna liečba | monitoring (anti-HBs; HBV DNA) | hepatológ |

* pozri indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Uvedený skríning indikuje a realizuje hematológ/onkológ, v prípade dôkazu chronickej hepatitídy B indikuje hepatologické vyšetrenie na špecializovanom pracovisku (infektológia, hepatológia, gastroenterológia), ktoré riadi ďalší postup profylaxie, liečby a sledovania.

Všetkým pacientom s lymfómom a pozitívnym skríningovým testom na hepatitídu B je potrebné podávať protivírusovú profylaxiu alebo liečbu.

Cieľom **profylaxie** je zabránenie reaktívacie HBV podávaním nukleozidových analógov (lamivudín, entekavir, tenofovir). Všetci HBsAg pozitívni pacienti ako aj pacienti HBsAg negatívni s pozitívou protilátok anti-HBc a rizikovými faktormi by mali mať nasadenú profylaxiu. Profylaxia by **sa mala začať pred alebo** súčasne s protilymfómovou liečbou a skončená najskôr po troch, ale optimálne po 12 mesiacoch od ukončenia protinádorovej liečby. Monitoring HBV

DNA sa odporúča 1-krát mesačne a po skončení protinádorovej liečby možno interval predĺžiť na 1-krát za tri mesiace. Samozrejmosťou je sledovanie pečenoých funkcií pacienta.

Preemptívna liečba sa zvažuje v prípade pacientov s negatívnym HBsAg a pozitívnymi anti-HBc protilátkami bez uvedených rizikových faktorov. Riadi sa hodnotami vírusovej nálože (HBV DNA) a podávajú sa nukleozidové analógy uvedené pri profylaxii.

Vakcinácia proti HBV je možná u pacientov, ktorí nemajú urgenciu protilymfómovej liečby a neboli očkovaní alebo nemajú dostatočné hladiny protilátok (anti-HBs). Odporúča sa podanie troch dávok vakcín, avšak účinnosť vakcinácie je všeobecne nižšia ako u imunokompetentných pacientov. Preočkovanie proti hepatitíde B je súčasťou vakcinačných schém po transplantácii krvotvorných buniek.

Príloha č. 1

Na prílohe sa pracuje.

Genetická diagnostika malígnych lymfómov

Príloha č. 2

Vývoj nádorových ochorení je sprevádzaný množstvom genetických zmien na rôznych úrovniach genómu. Niektoré z týchto zmien sú stále predmetom skúmania, ale iné sú už známe do takej miery, že sa spájajú s konkrétnym typom malignity, jej vývojom alebo možnosťami liečby. Onkogenetika disponuje širokým spektrom vyšetrovacích metodík, ktorými je možné tieto zmeny spoľahlivo odhaliť, a to buď na úrovni chromozómov – cytogenetika, alebo na úrovni génov a ich produktov – molekulárna cytogenetika, respektíve molekulárna biológia.

Základné vyšetrovacie metódy:

1. cytogenetika – prúžkovacie metódy
2. molekulová cytogenetika (FISH)
3. molekulová RNA/DNA genetika

Klasická cytogenetika – prúžkovacie metódy

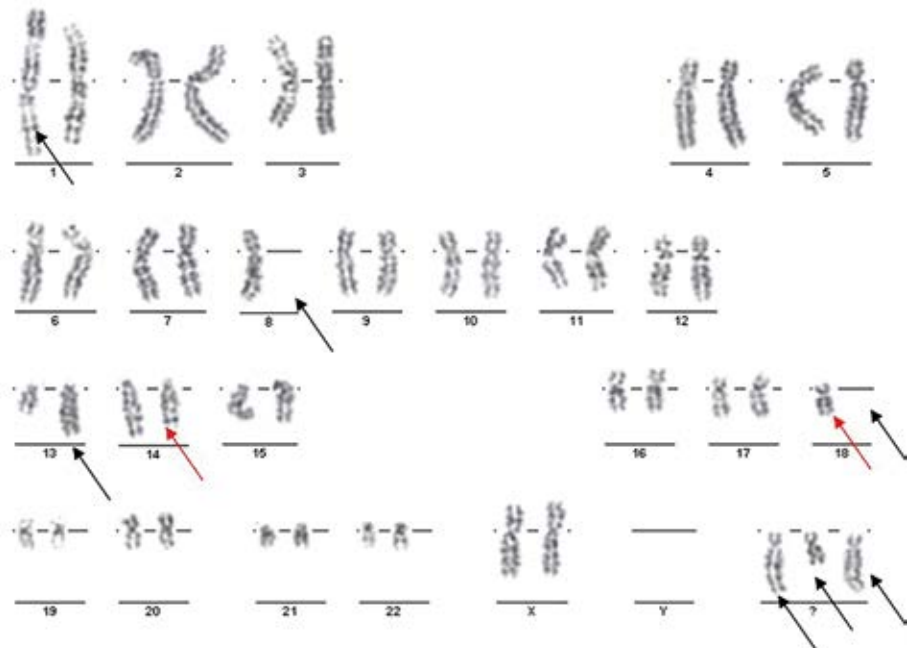
Termín chromozóm má pôvod v dvoch gréckych slovách: chroma = farba a soma = telo. Vedci pôvodne použili toto označenie preto, lebo cytogenetické metódy využívajú na odhalovanie zmien genetického materiálu rozličné druhy farbiacich metód. Techniky vytvárajúce charakteristický vzhľad horizontálnych pruhov na chromozómoch sa nazývajú prúžkovacie metódy alebo banding.

Prúžkovacie metódy možno rozdeliť do dvoch skupín:

1. tie, ktoré vizualizujú tmavé a svetlé prúžky pozdĺž celého chromozómu, a tým aj miesta potenciálnych zlomov (G-band, Q-band, R-band),
2. tie, ktoré zobrazujú špecifické chromozómové štruktúry ako heterochromatín (C – band, teloméry (T – band) alebo polohu jadierka (NORs).

Najrozšírenejšou a najčastejšie používanou prúžkovacou technikou na zostavenie karyotypu je G-band. Vychádza zo vzoriek, ktoré prešli aspoň

Obrázok 1. Karyotyp pacientky v pokročilom štádiu folikulového lymfómu 47,XX,t(1;13)(p?36;q?14),-8, t(14;18)(q32;q21),-18,+mar1(D),+mar2(D),+mar3(G)



Poznámka: Červenou šípkou je označená primárna translokácia t(14;18) a čiernou sekundárne chromozómové zmeny.

krátkodobou kultiváciou v príslušnom médiu (24 – 48 hodín) a výsledkom kultivácie sú mitózy s metafázny chromozómami – tzv. metafázy. Z takto zafarbených chromozómov dokáže skúsený cytogenetik identifikovať nielen konkrétne chromozómy a ich numerický stav, ale predovšetkým štrukturálne zmeny karyotypu, ktoré sú často sprievodným javom rozvoja malígnych chorôb.

Chromozómové aberácie nádorových buniek možno rozdeliť na:

- a) špecifické – charakterizujú určitý typ nádoru,
- b) nenáhodné – postihujú tie isté chromozómy pri rôznych diagnózach,
- c) náhodné – postihujú náhodne rôzne chromozómy.

Väčšina chromozómových zmien nádorových buniek je klonálna. Za klonálnu zmenu sa považuje nález dvoch metafáz s rovnakou numerickou odchýl-

kou alebo štruktúrnou chromozómovou aberáciou, alebo tri metafázy s rovnakým chýbajúcim chromozómom. Pravidlá na definovanie cytogenetických nálezov upravuje medzinárodná cytogenetická nomenklatura – ISCN (International System for Human Cytogenetics Nomenclature). Výhodou G-bandu je skutočnosť, že dáva pohľad na celý obraz genómu s možnosťou pozorovať „všetky“ aberácie (delécie, inercie, inverzie, translokácie, alebo zisky), ak zodpovedajú jeho rozlišovacej schopnosti.

Molekulová cytogenetika (FISH)

Nástup metód molekulárnej cytogenetiky odštartoval novú éru v diagnostike genetických aberácií. Fluorescenčná *in situ* hybridizácia (FISH) definitívne zmenila dovedy čierno-biely svet cytogenetiky na farebný a položila základy moderných vyšetrovacích metód

Obrázok 2. Príklady interfáznej FISH (delécia oblasti 13q14 – strata jedného fialového signálu, prítomné dva kontrolné zelené signály; trizómia chr. 12 – použitie centromérovej sondy, prítomné tri fialové signály; IGH/BCL2 – použitie translokačnej sondy, prítomnosť červeno-zeleného signálu svedčí o translokácii)



Tabuľka 1. Prehľad a porovnanie detekčných vlastností niektorých metód molekulárnej cytogenetiky

| Metodika | Aplikovateľnosť | | Detekcia aberácií | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------|-------------------|-------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| | Interfázy | Metafázy | Poly n | Aneuploidie | Vyvážené translokácie | Nevyvážené translokácie | Inverzie |
| Interfázna FISH (iFISH) | + | + | + | + | + | + | + |
| Chromozómové maľovacie sondy (Chromosome painting) | - | + | + | + | +- | + | +- |
| Spektrálne karyotypovanie (SKY) | - | + | + | + | + | + | - |
| Mnohofarebná FISH (M-FISH) | - | + | + | + | + | + | - |
| Farebné prúžkovacie metódy (RxFISH, M-BAND) | - | + | + | + | + | + | + |
| Komparatívna genómová hybridizácia (CGH) | - | + | - | + | - | + | - |
| Array CGH (aCGH) | 0 | 0 | - | + | - | + | - |

ako M-FISH, CGH, array CGH a mnohých iných. Postupne sa tieto metodiky stali súčasťou rutínnej nádorovej diagnostiky všade vo svete. Princíp spočíva v krátkych fluorescenčne značených DNA úsekoch – sondách, ktoré hybridizujú k cieľovým lokusom vyšetrovanej DNA/RNA s následnou analýzou pomocou fluorescenčného mikroskopu a príslušného softvéru.

Podľa miesta aplikácie možno FISH sondy rozdeliť do troch skupín, lokusovo-špecifické viažuce sa ku konkrétnemu regiónu na chromozóme, satelitové sondy viažuce sa k špecifickým α -satelitovým a β -satelitovým oblastiam, ako sú centroméry alebo subtelomeric-kým koncom chromozómov a celochromozómové sondy. Lokusovo-špecifické a satelitové sondy majú univerzálne využitie a sú základom interfáznej FISH

(i-FISH). Celochromozómové, respektíve maľovacie sondy, sú zosťrojené z krátkych úsekov, ktoré sa viažu k rôznym miestam, buď pozdĺž celého chromozómu, alebo jeho segmentov. Ako už napovedá samotný názov, na ich zmysluplné použitie je potrebná prítomnosť metafáz. Používajú sa na špecifikáciu veľkých a komplexných chromozómových zmien v karyotype nájdených G-bandom.

Moderné metódy molekulárnej cytogenetiky

Snaha skĺbiť výhodu G-bandu a senzitivity FISH bola dôvodom vzniku nových techník molekulárnej cytogenetiky ako spektrálne karyotypovanie (SKY), mnohofarebná FISH (M-FISH) a komparatívna genómová hybridizácia (CGH). SKY a M-FISH sú metafázne formy FISH diagnostiky, ktoré umožňujú simul-

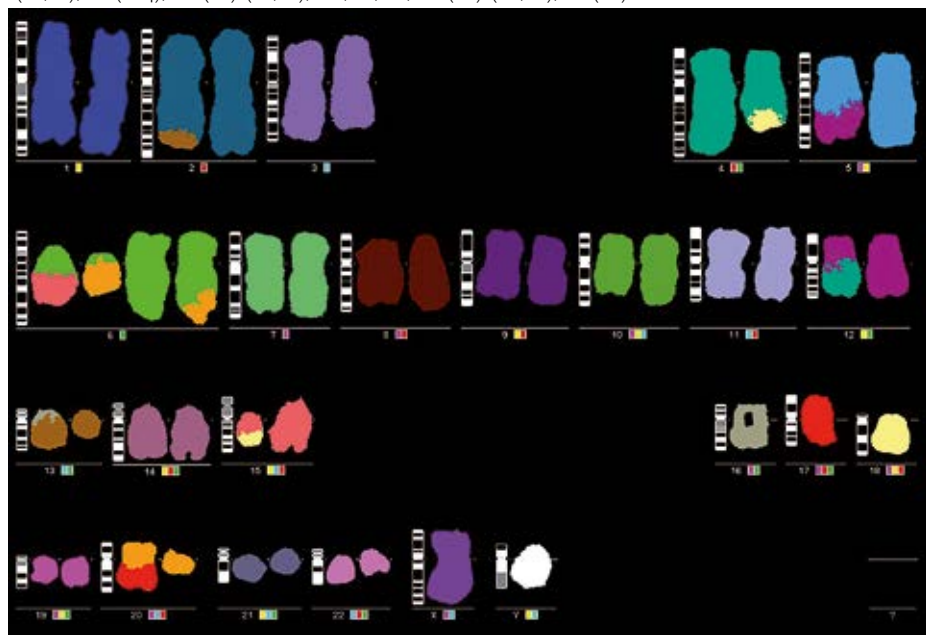
tánu vizualizáciu všetkých ľudských chromozómov v rôznych farbách, čo do veľkej miery uľahčuje analýzu karyotypu, predovšetkým v prípadoch komplexných zmien markeroch neznámeho pôvodu. „Farebnou obdobou“ G-bandu je mnohofarebné prúžkovanie (M-BAND). Princíp je totožný s M-FISH, ale výsledkom sú farebné pruhované chromozómy, z ktorých sa dajú presnejšie identifikovať konkrétne miesta zlomov na postihnutých chromozómoch. CGH bola vyvinutá na celogenómový skrining nebalansovaných zmien nad 10 – 20 Mb. Takto je možné odhaliť zmeny génovej dávky na všetkých chromozómoch súčasne alebo priamo numerické zmeny celých chromozómov. Nevýhoda CGH je fakt, že nedokáže odhaliť balansované translokácie, inverzie ani početnosť chromozómovej sady – ploidie. Vyriešiť problém s mitózami a zvýšiť senzitivitu sa pokúša metóda array CGH (aCGH), ktorej princíp je rovnaký, ale namiesto k chromozómom sa využívajú unikátne sekvencie DNA (klony), ktoré sú fixované na sklíčku – tvorba DNA čipov.

Molekulová RNA/DNA genetická diagnostika

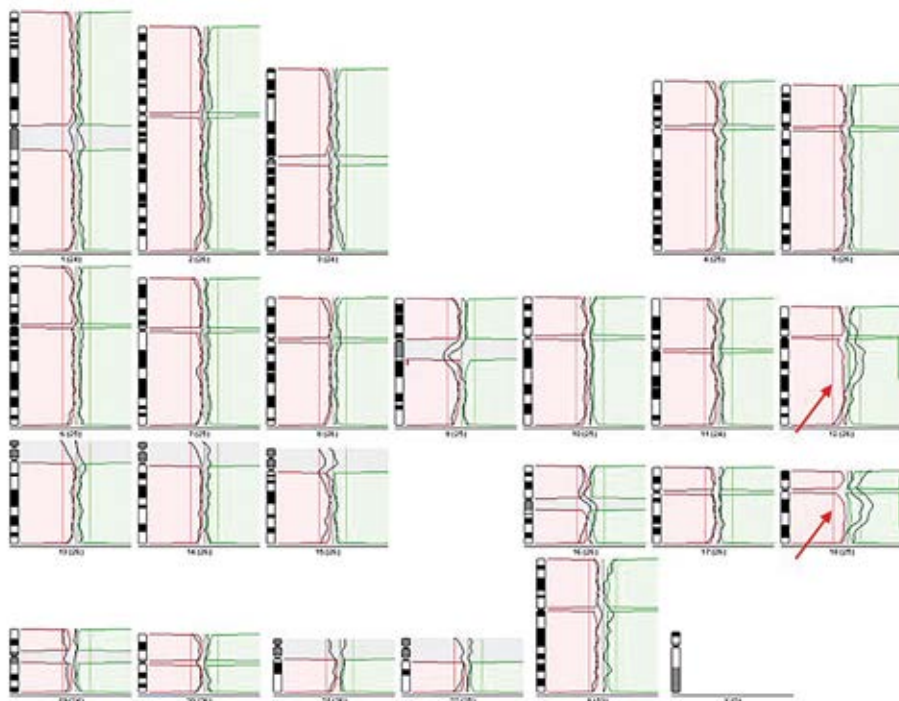
Oblasť molekulovej diagnostiky prekonala za posledné obdobie výrazný pokrok. Zmeny sa týkajú nielen množstva nových inovatívnych prístupov, ktoré nám umožňujú vyšetrovať v čo najkratšom čase čo najväčší počet vzoriek, ale aj zvyšovania senzitivity používaných nových metód. Napriek tomu si svoje nezastúpiteľné miesto udržali aj základné metódy, ako PCR alebo Sangerove sekvenovanie.

PCR predstavuje *in vitro* metódu, ktorá nesporne patrí k prelomovým objavom v molekulárnej biológii. Jej princíp bol objavený v roku 1983. V súčasnosti PCR metóda predstavuje základnú a najpoužívanejšiu techniku pri štúdiu, ale aj diagnostike hematologických malignít. Pomocou PCR metódy je možné namnožiť definovaný úsek DNA (nukleovej kyseliny) z minimálneho množstva (teoreticky z jednej molekuly), pričom sú potrebné len priméry – dva krátke syntetické úseky DNA (NK), ďalej deoxynukleotidtrifosfáty, DNA polymeráza a, samozrejme, templátová DNA. Keďže

Obrázok 3. Vyšetrenie metódou M-FISH so spresnením komplexného karyotypu: 45,XY, der(2)t(2;13), der(4)t(4;18), der(5)t(5;12), der(6)t(6;15), +6, +6, der(6)t(6;20), der(6)t(6;20), der(12)t(12;4), der(13)t(13;16), del(13q), der(15)t(15;18), -16, -17, -18, der(20)t(20;17), del(20)



Obrázok 5. Vyšetrenie metódou CGH u pacientky s DLBCL a nálezom nadbytočného materiálu v oblasti 12q11.1-q21 a 18p11.2-q21



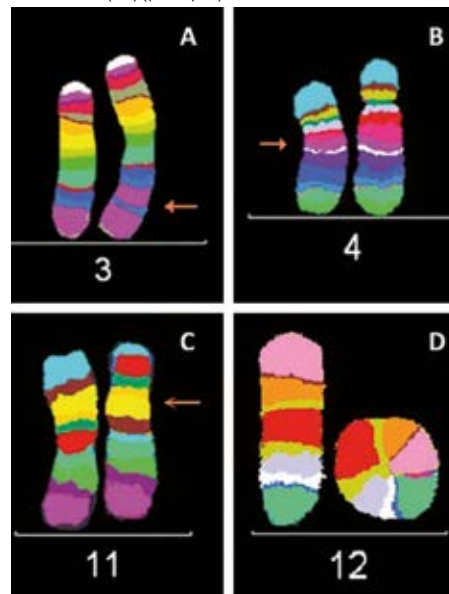
množstvo DNA kópií sa zdvojuje v každom cykle, po 20 cykloch získame okolo milión kópií pôvodného fragmentu DNA. Každá PCR reakcia sa dá modifikovať tak, aby produkovala čo najväčší výťažok pri vysokej špecificite a senzitivite.

Reverzná PCR (RT-PCR)

Schopnosť kvantifikovať transkripčné hladiny špecifických génov má zásadný význam pri rozvoji niektorých

ochorení. Analýza množstva mRNA je častou nevyhnutnosťou aj v klinickej diagnostike. Reverzná transkripcia s následnou polymerázovou reťazovou reakciou (RT-PCR) je najcitlivejšia metóda na detekciu malých množstiev mRNA, ktoré sa často získavajú z veľmi malých množstiev tkaniva. Reverzná transkripcia je proces, pri ktorom dochádza k prepísaniu RNA do sekvencie cDNA (komplementárna DNA), pričom cDNA na rozdiel

Obrázok 4. Vyšetrenie metódou M-BAND. A – duplikácia na chr. 3 – dup(3)(q25.1q29), B – intersticiálna delécia na chr. 4 – del(4)(q13.1q21.1), C – pericentrická inverzia na chr. 11 – inv(11)(p15.2q14.1), D – prstencový (ring) chr. 12 – r(12)(p13;q24)



od DNA už obsahuje len exóny (kódujúce časti DNA).

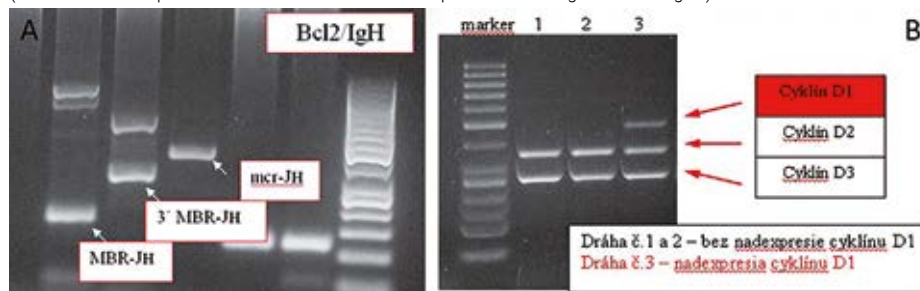
Sekvenovanie

Metóda DNA sekvenovania publikovaná F. Sangerom koncom 70. rokov minulého storočia označovaná aj ako dideoxynukleotidové sekvenovanie priniesla nové a v čase svojho vzniku ešte netušené možnosti analýzy jednotlivých génov a neskôr celých génomov. V princípe ide o zisťovanie poradia jednotlivých nukleotidov DNA (NK). Prvogenetická Sangerova metóda sa postupne vyvinula na výkonnú automatizovanú technológiu využívajúcu polymerázovú reťazovú reakciu (PCR), fluorescenčné značenie dideoxynukleotidov, kapilárnu elektroforézu a komplexné počítačové spracovanie dát a metodicky stále predstavuje zlatý štandard. Napriek určitým obmedzeniam automatizácia Sangerovho postupu umožnila úspešnú realizáciu projektu sekvenovania ľudského génomu a etablovanie sekvenačnej analýzy v rutínnej molekulovo-genetickej diagnostike. Pomocou sekvenačnej reakcie sme schopní identifikovať bodové mutácie, inzercie alebo delécie.

NGS

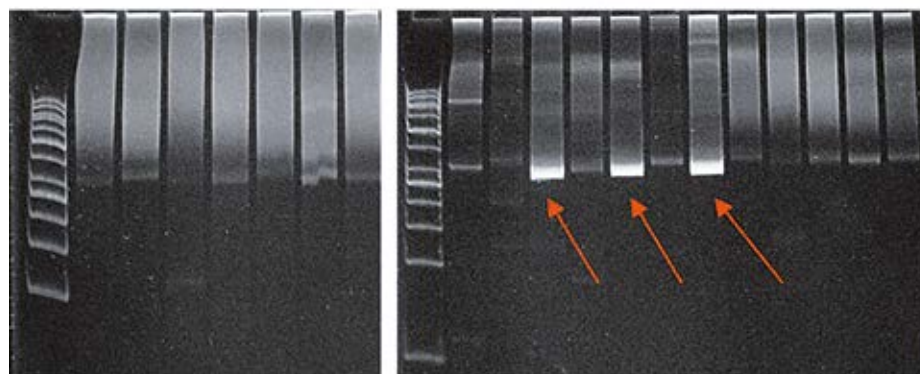
Dopyt po výkonnejšom a nízko-nákladovom sekvenovaní mal za ná-

Obrázok 6. A. Výsledok PCR reakcie na dôkaz translokácie BCL2-IgH, t(14;18) pri folikulovom lymfóme
B. Výsledok RT PCR reakcie na dôkaz nadexpresie Cyklínu D1 pri MCL
 (Po PCR reakcii prebehla následne vizualizácia produktu na agarózovom géli)



Obrázok 8. Príklady hodnotenia heteroduplexnej analýzy pri vyšetrovaní IGHV mutačného statusu pri chronickej lymfocytovej leukémii. (PCR, HDA s následnou vizualizáciou produktov na PAGE géli)

Elektroforetická separácia



Vzorka bez klonálnej prestavby

Vzorka s klonálnou prestavbou

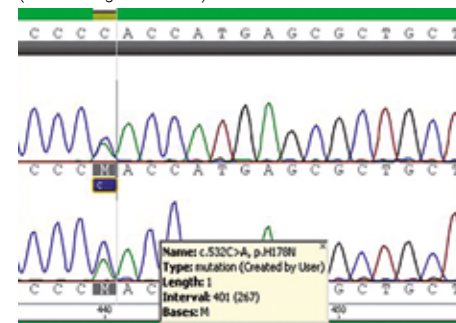
sledok tlak na vývoj vysokovýkonných, tzv. „high-throughput“ technológií. Technológie sekvenovania novej generácie (NGS) sa od automatizovanej Sangerovej metódy odlišujú najmä svojou vysokou výkonnosťou. Podstata zvýšenej efektivity spočíva v masívnej paralelizácii biochemických a meracích krokov, ako aj výraznom zvýšení rýchlosti sekvenovania. Nové metódy umožňujú simultánnu analýzu miliónov sekvenačných „čítaní“ v jednej vzorke, preto sa NGS označuje aj ako masívne paralelné sekvenovanie. Ďalšie rozdiely zahŕňajú odlišnú formu východiskového templátu (tzv. fragmentové knižnice) a o niečo kratšiu dĺžku sekvenovania analyzovaných fragmentov v porovnaní so Sangerovou metódou. Obmedzenia spôsobené kratšími čítaniami však kompenzuje masívna hĺbka pokrytia a paralelizácia, t. j. mnohonásobné opakovanie analýzy tej istej cieľovej oblasti genómu v zmesi obrovského množstva súbežne zoradených DNA fragmentov rôzneho typu.

V súčasnosti môžu byť NGS technológie rozdelené do dvoch základných kategórií. Prvú skupinu predstavujú platformy založené na PCR amplifikácii templátu (PCR-based technologies), nazývajú sa aj sekvenátory druhej generácie. Druhú skupinu tvoria technológie bez nutnosti amplifikačného kroku pred vlastnou sekvenáciou, ktoré využívajú tzv. Single-molecule sequencing a sú označované za sekvenátory tretej generácie.

Svoje nezastupiteľné miesto majú rôzne rovnako typy skriningových metód, ako je napríklad HRMA (high resolution melting analysis), alebo vizualizačné metódy ako agarózová alebo polyakrylamidová gélová elektroforéza, ktoré sa používajú buď priamo finálne na identifikáciu produktu PCR reakcie, alebo sú len medzikrokom (kontrola produktu) pri identifikácii zmeny.

Všeobecne možno povedať, že všetky metódy používané v súčasnosti majú svoje pozitívne aj negatívne stránky. Cytogenetické hodnotenie nemá vysokú

Obrázok 7. Výsledok sekvenačnej reakcie s následnou analýzou identifikovanej zmeny (mutácia génu TP53)



senzitivitu, ale poskytuje nám celkový obraz o karyotype pacienta a predstavuje pomerne rýchlu a finančne nenáročnú metódu. Metódy molekulovej cytogenetiky – FISH sú špecifické, pomerne senzitivne a ponúkajú široké spektrum možností detekcie veľkého množstva rôznych typov aberácií. Ďalšou výhodou je použitie aj na interfáznych jadrách. Medzi ich nevýhody patrí vyššia cena a neschopnosť identifikovať intra-génové zmeny. Medzi najsenzitivnejšie jednoznačne patria molekulové metódy. Už jednoduchá PCR reakcia nám vysokošpecificky umožňuje identifikovať translokáciu alebo bodovú mutáciu nehovoriac o nových úžasných metódach, ktoré sa v poslednom čase omnoho častejšie spomínajú v rutinnej praxi. Ich výhody sú nesporné, aj cenová dostupnosť sa postupne mení, dôležité však je povedať, že množstvo získaných dát je potrebné správnym spôsobom efektívne analyzovať a predovšetkým správne interpretovať.

Správny odber materiálu na genetické vyšetrenie

Skúmavky s materiálom musia byť označené:

- menom pacienta, rokom narodenia pacienta (RČ), druhom biologického materiálu (KD, PK, tkanivo....), typom protizrážavého roztoku (heparín, EDTA), odberovým médiom – ak je prítomné!

Tkanivo

Čerstvé tumorové tkanivo (FISH, molekulové vyšetrenie)

- do fyziologického roztoku,
- alebo do suchej sterilnej skúmavky,
- uchovávať pri 2 – 8 °C.

B a T-bunkové neoplázie

| Dg. | Typ materiálu | Chromozómové aberácie | FISH | Molekulová diagnostika |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| B-NHL (NOS) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | t(14;18) | IGH/BCL2 v progresii:TP53, BCL6,MYC | BCL2-IGH (MBR, 3' MBR, mcr) IG/TCR klonality |
| FL (follicular lymphoma) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | t(14;18) | IGH/BCL2 v progresii:TP53, BCL6 | BCL2-IGH (MBR, 3' MBR, mcr) |
| DLBCL HGBL (high grade B-cell lymphoma) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | prestavba(18)(q21) prestavba(3)(q27) del(17)(p13) prestavba/amp (8)(q24) | BCL2, BCL6, TP53, MYC karyotyp | BCL2-IGH (MBR, 3' MBR, mcr) |
| CLL (chronic lymphocytic leukemia) | PK - heparín PK - EDTA | del(13)(q) del(17)(p13) del(11)(q23) +12 del(6q21-23) t/del(14)(q32) | 13q14/13q34, TP53, ATM/c11, c12, MYB, IGH | mutačný status TP53 mutačný status IGHV (u pac. do 65 r.) NOTCH1 mutácie |
| MCL (mantle cell lymphoma) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | t(11;14) t(6;14) | IGH/CCND1 IGH/CCND3 | BCL1-IGH Cyklín D1 overexpresia |
| HCL (hairy cell leukemia) | KD, PK - heparín KD, PK - EDTA | t/del(14)(q32) | IGH | BRAF p.V600E mutačný status IGHV |
| MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) | KD, PK - heparín | t(11;18) | IGH/MALT1 | ----- |
| BL (Burkitt lymphoma) | KD, PK - heparín KD, PK - EDTA | t(8;14) t/del(2)(p12) t/del(22)(q11) | MYC, IGH, IgK, IgL | ----- |
| PBL (Plasmablastic lymphomas) | KD, PK - heparín KD, PK - EDTA | t(8;14) t/del(2)(p12) t/del(22)(q11) | MYC, IGH, IgK, IgL | ----- |
| SLVL (Splenic lymphoma with villous lymphocytes) | KD,PK - heparín | t/del(14)(q32) +3 del(13)(q14) del(7)(q31) | IGH, c3, RB1, c7/7q | ----- |
| SLL (small lymphocytic lymphoma) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | del(13)(q14) del(11)(q23) del(6)(q23) | 13q14, ATM, MYB | mutačný status IGHV |
| MZBCL (marginal zone B-cell lymphoma) | KD - heparín | del(7)(q) t/del(18)(q21) +3/+3q prestavba(3)(q27) t/del(14)(q32) | c7/7q, MALT1, c3, BCL6, IGH | ----- |
| B-PLL (B-cell prolymphocytic leukemia) | KD, PK - heparín | t(11;14)(q13;q32) t/del(6)(q) TP53 abnormality | MLL/cep11 MYB/CEP6 TP53/cep17 | ----- |
| LPL / WM (Lymphoplasmacytic lymphoma /waldenstrom macroglobulinemia) | KD - heparín KD - EDTA | t/del(14)(q32) | IGH | MYD88 |
| Myelóm MGUS plazmocytóm | KD - heparín KD - EDTA (separácia CD138+ buniek z KD) | t/del(14)(q32) del(17)(p13) del(13)(q14) +5/+9/+15 t(11;14) t(4;14) t(14;16) amp(1)(q21)/ del(1)(p36) | IgH, TP53 Rb1 5p15/c9/c15 IGH/CCND1 IGH/FGFR3 IGH/MAF CKS1B/CDKN2C | Cyklín D1 overexpresia IGH-FGFR3 |
| T-NHL (NOS) | KD, PK - heparín KD,PK - EDTA | prestavba(14)(q11) prestavba(7)(q34) prestvba(7)(p14) del(6)(q) | TCR α/δ, TCRB, TCRγ u detí - MYB karyotyp | TCR klonality u detí - NOTCH1 mutácie |
| CTCL (cutaneous T-cell lymphoma) | KD,PK - heparín KD,PK - EDTA | del(17)(p13) del(9)(p21) | TP53, p16 | TCR klonality |
| Mycosis fungoides | KD, PK - EDTA | ----- | ----- | TCR klonality |
| Sézaryho syndróm | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | ----- | karyotyp | TCR klonality |
| ALCL (anaplastic large cell lymphoma) | KD,PK - heparín KD,PK - EDTA | t(2;5) | ALK, TLX3 | NPM-ALK |
| PTCL (peripheral T-cell lymphoma) | KD,PK - heparín KD, PK - EDTA | zisk(7)(q) del(9)(p21) del(6)(q23) | c7/7q, p16, MYB karyotyp | TCR klonality |
| T-PLL (T-cell prolymphocytic leukemia) | KD,PK - heparín | inv/t(14)(q11q32) i(8)(q10) der8 t(8;8) | TCR α/δ karyotyp | ----- |
| ATLL (Adult T-cell leukemia/ lymphoma) | KD,PK - heparín | aneuploidia a viac ako 6 chrom. zlomov, vrátane 17p oblasti | TP53 karyotyp | ----- |
| HSTCL (hepatosplenic T-Cell lymphoma) | KD,PK - heparín | (14)(q11) | TCR α/δ | ----- |
| LGL (Large granular lymphocytes) | KD,PK - heparín KD,PK - EDTA | del(6)(q23) | MYB | IG/TCR klonality |
| HL (Hodgkin lymphoma) | KD,PK - heparín | t/del(14)(q32) del(6)(q23) | IGH, MYB | ----- |

- Otlačkové preparáty tumorového tkaniva (FISH)
- 3 – 4 ks odmastené, suché sklá,
 - otlačiť tkanivo dobre (ako keď sa gumuje),
 - zaschnúť pri izbovej teplote,
 - posielat' poštou (+ označiť meno, materiál, dátum).
- Parafínové bločky/rezy
- rezy na silanizované sklá (FISH), 3 – 5 kusov,
- stružlikance do skúmavky, 6 – 8 rezov (molekulové vyšetrenie),
 - určiť percentuálne zastúpenie patologických buniek.
- Kostná dreň, periférna krv**
- Cytogenetické vyšetrenie (karyotyp, FISH) – **KD, PK**
- do heparínom prepláchnutej striekačky tak, aby v kónuse zostali len 2 – 3 kvapky (väčšie množstvo je pre bunky toxické), povytiahnuť piest a prevracaním premiešať, preniesť do suchej, sterilnej skúmavky, premiešať (jemne prevracať skúmavku),
 - alebo do heparínovej skúmavky,
 - pred transportom uchovávať pri 2 – 8 °C.
- Molekulové vyšetrenie – **KD, PK**
- do skúmavky s EDTA,
 - premiešať (jemne prevracať skúmavku),
 - pred transportom uchovávať pri 2 – 8 °C.

Prietoková cytometria v diagnostike lymfómov

Príloha č. 3

Okrem typickej formy CLL je imunoFenotyp stanovený prietokovou cytometriou nešpecifický, umožňuje určiť bunkovú líniu, prípadne počet patologických buniek, stanovenie klonality, vylúčenie aspoň niektorých diagnostických jednotiek.

Pri jednotlivých diagnostických jednotkách uvádzame materiál, ktorý literatúra odporúča na analýzu.

Vysvetlivky k CD antigénom:

++ = silne pozitívny

+ = pozitívny

- = negatívny

+/- = variabilný, častejšie pozitívny

-/+ = variabilný, častejšie negatívny

±/- = dominantne pozitívny, len ojedinele negatívny

±/+ = dominantne negatívny, len ojedinele pozitívny

s = povrchový znak (membránová expresia)

cy = cytoplazmatický znak (cytoplazmatická expresia)

Vysvetlivky k skratkám:

FC = flow cytometria

PK = periférna krv

KD = kostná dreň

Indikácie FC analýz likvoru:

- agresívne a veľmi agresívne non-Hodgkinove lymfómy (**DLBCL** – difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu, **ALCL** – anaplastický veľkobunkový lymfóm, **PTCL** – periférny T-bunkový malígny lymfóm, **BL** – Burkittov lymfóm, **LL** – lymfoblastový lymfóm) v čase diagnózy, relapsu/progresie.
 - so stredným a s vysokým IPI/aaIPI alebo
 - s LDH nad hornou hranicou normy a min. dvoma extranodálnymi postihnutiami

a

- akýkoľvek lymfóm pri podozrení na postihnutie CNS

Predanalytická fáza – podmienky odosielania a uchovávania vzorky:

Literatúra: „Guidelines on the use of multicolour flow cytometry in the diagnosis of haematological neoplasms“ Ulrika Johansson, in British Journal of Haematology, 2014, 165, 455-488 ;

Likvor: odber do Transfix – skladovanie pri +4 °C, maximálne 72 hodín alebo do kultivačného média – skladovanie pri +4 °C, maximálne 24 – 48 hodín.

Bez použitia transportných médií spracovať ihneď po odbere.

Krv, kostná dreň: odber do K₂EDTA, K₃EDTA

Skladovať pri izbovej teplote a spracovať do 48 hodín, avšak pre testovanie B-bunkovej klonality skladovať pri +4 °C a spracovať do 72 hodín; pri high-grade lymfómoch sa odporúča bezprostredná analýza.

Iné tekutiny: skladovať pri +4 °C, maximálne 24 hodín, nepoužívať transportné médiá

I. NHL B-pôvodu

Chronická lymfocytová leukémia/lymfóm malých lymfocytov

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD19++, CD23++, CD5+, CD20slabo+, CD22-/+, CD79a+, CD11c+/-, slabá expresia slgM, slgD, CD10-, CD79b-/+, CD43+/-, FMC7-/+, CD45+heterogénna, často v progenitorovom gate, BCL2+, BCL6-, slabá expresia ľahkých reťazcov κ alebo λ, CD200+. Existuje aj atypický imunoFenotyp: CD5- alebo CD23-, FMC7+ alebo slg++ alebo CD79b+, CD20+, CD22+. Expresie ZAP-70 a CD38 sú asociované s horšou prognózou (prognostické faktory), malé FSC/SSC. |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina, likvor |
| Význam FC analýzy | imunoFenotypový nález je špecifický pri typickej forme |
| Iné | na vyhodnotenie použiť skórovací systém podľa Matutes (1994) a neskoršiu modifikáciu podľa Moreau (1997), pri slabej pozitívite CD23 v PK?/sporný imunoFenotypový nález – indikovať histologické vyšetrenie uzliny, KD |

Prolymfocytová leukémia B-pôvodu

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | stredné, heterogénne FSC/nízke SSC, slgM+/-, IgD+, κ alebo λ++ CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, CD79b+, FMC7+, CD23-/+, CD5-/+, ZAP70+/-, CD38-/+, CD45+, bunky v lymfoidnom gate, CD24++ |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň |
| Iné | pomôže nález - > 55 % prolymfocytov v nátere |

Splenický lymfóm marginálnej zóny

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | nízke, stredné FSC/SSC, slgM+, slgD+/-+, κ alebo λ+ CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, FMC7+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-, monoklonový cyIg (reštrikcia na úrovni ľahkých reťazcov), CD103-/+, CD11c+, CD25-/+, CD38-/+, cyklín D1, BCL6- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina |

Vlasatobunková leukémia (HCL)

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | stredný, heterogénny FSC/vysoké SSC, bunky sa nachádzajú až v monocytovom gate, CD19++, CD20++, CD22++, CD79a+, CD79b+/-, FMC7+, CD38-, CD23-, CD5-/+ , CD10-/+ , slg++(hlavne slgM), κ alebo λ+ , CD200++, CD11c+, CD25+, CD103+, CD123+, CD45+, CD24-, CD43-/+ , cyklín D1+/- , imunoFenotypové varianty: CD10+, CD5+ |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, menej často uzlina |
| Význam FC analýzy | IF nález je špecifický |
| Iné | existuje aj variantná forma HCL:CD25-, slabšia CD103 a CD11c, CD123-, slgG+ |

Lymfoplazmocytový lymfóm

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | nízke FSC/SSC, slg+, cylg+ (zvyčajne IgM, niekedy IgG, zriedka IgA, IgD-), s/cy κ alebo λ+ ,CD19+, CD20+, CD22+/-, CD79a+,FMC7+, CD79b+/-, CD5-/+ , CD10-, CD103-, CD23-/+ , CD25+/-, CD38+/- , CD43+/-, CD138+ v plazmocytoch, CD11c-, BCL2+, BCL6- |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina, kostná dreň |

Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD19+, CD22+,CD20+, CD79a+, slgM+ (menej často IgA alebo IgG), CD79b+, FMC7+, CD103-, cyklín D1-variabilný cylg, CD5-/+ , CD10-, CD23-, CD43+/-,CD11c+/-, CD21+, CD35+ |
| Vhodný materiál na analýzu | tkanivo z GIT-u, kože, kostná dreň, likvor |

Nodálny lymfóm marginálnej zóny

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, slg+ (zriedkavo IgD+), CD43+/, CD5-, CD10-, CD23-, BCL6-, cyklín D1-, BCL2+/-, podobný Fenotyp ako MALT |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina, kostná dreň |

Folikulový lymfóm

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | nízky, heterogénny FSC/nízke SSC, slg+/- (slgM+/-, alebo slgD, slgG, zriedkavo slgA), κ alebo λ+ , CD19slabo+/-, CD20++, CD22+, CD79a+, BCL2+/-, cyBCL6+, CD10+heterogénna+/-, CD43-/+ , CD5-, CD21+/-, CD23-/+ , CD25-, CD45mierne znížený, CD11c-/+ , FMC7+, CD79b+, CD103-, CD38+, CD200-/+ |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina, slezina |
| Význam FC analýzy | pomerne špecifický Fenotyp, potrebné odlíšiť od iných diagnostických jednotiek – BL, DLBCL |
| Iné | v dif. dg. proti BL, DLBCL pomôže morfológia patologických buniek |

Lymfóm z plášťových buniek

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | heterogénny FSC/nízke SSC, slgM/slgD+, častejšie s lambda, než kappa reštrikciou, CD45+, CD19++, CD20+, CD22+, CD79b+, CD79a+, CD5+/-, FMC-7+/-, CD43+/-, TdT-, CD10-/+ , BCL6-/+ , CD23- alebo slabo +, CD11c-, CD25-, BCL2+, cyklínD1+/-, CD38+/-, CD200-/+ |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina |
| Význam FC analýzy | pomerne špecifický Fenotyp, diferenciálne diagnosticky je nutné odlíšiť predovšetkým B-CLL/SLL(odlíši CD200) a iné CD5+ imunoproliferatívne ochorenia z B radu |

Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | vyššie FSC/SSC, CD45+/-, CD19+/-, CD20+/-, CD22+/-, CD79a+/-, slg+/-, cylg+/-, CD5+DLBCL(cyklínD1-), CD5-DLBCL, vzácne CD38 a CD138, CD30+/-, CD10-/+ , BCL6+/-, Ki67+/-, p53+/-, CD11c-/+ , CD23-/+ , CD25-/+ , CD43-/+ , BCL2+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň (avšak ich primárna infiltrácia je vzácna), likvor |
| Význam FC analýzy | IF nález je nešpecifický |

Burkittov lymfóm

| | |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | heterogénne FSC/nízke SSC, slgM+ s reštrikciou ľahkého reťazca κ alebo λ+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD79b+, CD10+, BCL6+, BCL2-/+ , Ki67+, CD5-, CD23-, jTdT-, CD38+, CD77+, CD43+, CD45+, CD11c-, CD25-, CD34- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, likvor, tkanivo z GIT-u |

II. B-bunkové proliferácie s neurčitým potenciálom malignity

Lymfomatoidná granulomatóza

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | a) veľké atypické bunky: CD20+/-, CD79a+, CD43+, CD45+, variabilne CD30+, CD15-, slg+, cylg+ (kappa alebo lambda) b) malé lymfocyty: CD3+, CD4+ častejšie než CD8+ |
| Vhodný materiál na analýzu | tkanivo kože (opísané aj obličky), kostná dreň |

III. NHL T-pôvodu

T-bunkový lymfoblastový lymfóm /leukémia

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | jTdT+/-, CD1a+/-, CD99+/-, CD34+/-, CD2+/-, CD3+/-, cyCD3+/-, CD4+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD8+/-; CD10+/-, CD79a+/-, CD13+/-, CD33+/-, CD117+/-, CD56+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, výpotky |

NK-bunkový lymfoblastový lymfóm/leukémia

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | sCD3-, CD56+, CD16+/-, CD94+/-, CD161+/-, CD4+/-, CD43+/-, CD68+/-, CD2+/-, CD7+/-, jTdT+/-, CD34+/-, CD5+/-, cyCD3+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | kostná dreň, krv |
| Význam FC analýzy | |
| Iné | |

T-bunková prolymfocytová leukémia

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | TdT-, CD1a-, CD2+, sCD3+(aj slabo), cyCD3+ CD7+, CD4+CD8- (alebo vzácné CD4+CD8+ alebo CD4-CD8+), CD25-, CD56-, CD52+/, CD11b-, CD11c-, CD57-, CD45+, TCRαβ+, TCRγδ-, CD5+, cyTCL-1 |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina, tkanivo kože |

Agresívna leukémia z NK-buniek

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+, sCD3-, cyCD3+, CD56+, CD57+/-, CD16+/-, CD11b+/-, CD5-, CD8-, CD4-, CD7+/-, CD25-, TcR- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina |

T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov

| | |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | varianty CD8+/- TCR αβ+ (80%, CD4+8- TCRαβ, CD4+8+ TCRαβ, CD8+4- TCRγδ+, CD8-4- TCRγδ+, CD3+, CD56+/-, CD57+/-, CD5+/-, CD7+/-, CD16+/-, CD94+/-, CD25-, CD11b+, CD11c+, CD2+, CD38+, CD45RA |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, lymfadenopatia je vzácná |

T-bunková leukémia/lymfóm dospelých

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+, CD3+, CD4+CD8- (zriedka CD4-CD8+ alebo CD4+CD8+), CD5+, CD7+/-, HLA-DR+, CD25+/, CD30+/-, FOXP3, CD45+, TCRαβ+/-, CD16, CD56-, CD57- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina |
| Iné | HTLV-1 pozitívny |

Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+, sCD3-, CD4+/-, CD5+/-, CD8+/-, βF1+/-, TCRδ+/-, CD16+/-, CD57+/-, cyCD3+, CD56+/-, CD43+, CD45RO+, HLA-DR+, CD25+, CD95+, CD7+/-, CD30+/-, CD11b+/-, CD16+/-, CD57+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina |

T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou

| | |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD3+, CD5-, CD7+, CD4-, CD8+/-, CD103+, CD45RO+, TCRβ+/-, CD30+, CD56+/-, CD43+, CD45+, CD2+ |
| Vhodný materiál na analýzu | infiltruje prevažne tenké črevo, infiltrácia KD je vzácná |

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm

| | |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+, CD3+, CD5+/-, CD7+/-, CD4+/-, CD8+/-, CD56+/-, CD16+/-, CD11b+, TCRγδ+/-, TCRαβ+/-, CD94+/-, CD45+, CD57+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | kostná dreň |

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulitíde

| | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| Fenotyp | TCRαβ+, CD8+/-, CD56- |
| Vhodný materiál na analýzu | tkanivo kože a podkožia |

Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | Klasická forma: CD2+, CD3+, TCRαβ+, CD4+, CD5+, CD8-/-, CD7-/-, CD45RO+, CD26-, CD25- aberantný fenotyp: CD2-, CD3-, CD5- |
| Vhodný materiál na analýzu | krv, kostná dreň, uzlina (koža sa neuvádza) |

Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+/-, CD3-/-, CD5-/-, CD4+/-, CD8-/-, CD45+/-, CD45RO+/-, CD25+/-, CD30+/-, CD43+/-, CD15-/-, CD68+/-, CD7-/-, TCRαβ+/-, CD56-, CD57-, CD16- |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina, kostná dreň – len v 10 % prípadov je postihnutá, likvor, tkanivo kože |
| Význam FC analýzy | |
| Iné | |

Periférny T-bunkový malígny lymfóm, bližšie nešpecifikovaný

| | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD4+/CD8- (CD4-/CD8- alebo, CD4-CD8+ alebo CD4+/CD8+), CD5-/-, CD7-/-, TCRβF1+/-, CD56-/-, CD30-/-, CD15-/-, CD52-/-, CD20-/-, CD79a -/-, CD2-/-, CD3-/-, Ki67+/-, CD10-, BCL6- TCRαβ+/- |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina, krv, kostná dreň, likvor |

Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm

| | |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | CD2+, CD4+/-, CD3+, CD5+, CD8-/-, CD7+, patologický pomer CD4/CD8, TCRαβ+, CD10+ |
| Vhodný materiál na analýzu | uzlina, pleurálny výpotok, ascites |
| Význam FC analýzy | IF nález je nešpecifický |
| Iné | |

IV. T-bunkové lymfoproliferácie s neistým malígnym potenciálom**Lymfomatoidná papulóza**

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fenotyp | morfológický typ A a C: CD3+/-, CD4+/-, CD8-, CD30+, CD56- morfológický typ B: CD3+, CD4+, CD8-, CD30- |
| Vhodný materiál na analýzu | koža |
| Iné | klinický priebeh je zvyčajne benígny |

Vybrané štádiovacie systémy

Príloha č. 4

CLL

MALÍGNE LYMFÓMY

Staging primárne nodálnych lymfómov podľa Luganskej klasifikácie

Po dlhodobom používanom tzv. Ann Arbor systéme bolo v Lugane v roku 2013 odporučené a v roku 2014 publikované nové odporúčenie pre diagnostiku, staging a hodnotenie odpovede nodálnych lymfómov.

Väčšina lymfómov sa považuje za metabolizujúcu fluorodeoxyglukózu a preferenčne pre ich staging sa odporúča používať PET-CT, ak je dostupné. Týka sa to všetkých lymfómov, okrem:

- CLL/SLL
- LPL/WM
- Mycosis fungoides
- MZBCL

Ak nie je podozrenie na ich blastickú transformáciu.

MCL – PET-CT nie je dostatočné na odhalenie črevného postihnutia.

Veľká tumorózna masa (bulky disease) ≥ 10 cm / $> 1/3$ transtorakálneho priemeru v ktorejkoľvek úrovni pre HL na CT, neexistuje konsenzus pre NHL: v.s. 6 cm pre FL a 6 – 10 cm pre DLBCL.

Splenomegália - > 13 cm vertikálne, postihnutie stanoviť optimálne PET aviditou

Pri zobrazení podľa CT sa za patologické považujú LU dlhšie ako ako 1,5 cm., merateľné E postihnutie musí byť v dlhšom rozmere > 1 cm.

Biopsia kostnej drene sa vykonáva pri všetkých lymfómoch okrem HL (ak je vykonané vstupné PET/CT vyšetrenie) a CLL, pri DLBCL sa nemusí urobiť, ak je KD podľa PET postihnutá.

Celkové symptómy (nevžaduje sa už pri hodnotení NHL):

- A žiadne B symptómy
- B prítomnosť najmenej jedného z nasledujúcich:

Štádiovací systém podľa RAI-a

| Štádium | | Riziko |
|---------|---------------------------------------------------------|---------------|
| 0 | lymfocytóza $> 15\,000/\mu\text{l}$ v PK, $> 40\%$ v KD | nízke |
| I | štádium 0 + lymfadenopatia | intermediárne |
| II | štádium 0, I so spleno-, hepatomegáliou alebo oboma | intermediárne |
| III | štádium 0-II + Hb < 110 g/l alebo Ht $< 33\%$ | vysoké |
| IV | štádium 0-III a Tr $< 100\,000/\mu\text{l}$ | vysoké |

Štádiovací systém podľa BINET-a

| | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | lymfocytóza $> 15\,000/\mu\text{l}$ v PK, $> 40\%$ v KD, bez anémie, ale Tr-pénie, < 3 oblasti LU |
| B | štádium A + ≥ 3 oblasti LU vrátane pečene alebo sleziny |
| C | anémia Hb < 110 g/l (muži), Hb < 100 g/l (ženy) alebo trombocytopenia $< 100\,000$ |

Vysvetlivky: PK – periférna krv, KD – kostná dreň, Hb – hemoglobín, Ht – hematokrit, Tr – trombocyty

| Ochorenie | Štádium | Postihnutie | Extranodálne (E) postihnutie |
|-----------|----------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| obmedzené | I | 1 LU/1 skupina LU | 1 extranod. postihnutie bez postihnutia LU |
| | II | ≥ 2 skupiny LU na tej istej strane bránice | I-II podľa nod. post. + priame šírenie do extralymfatického orgánu |
| | II bulky | II s veľkou tumoróznou masou | |
| rozsiahle | III | LU na oboch stranách bránice/ LU nad bránicou a slezina | |
| | IV | Prídavné postihnutie extralymfatického orgánu bez priameho šírenia z LU | |

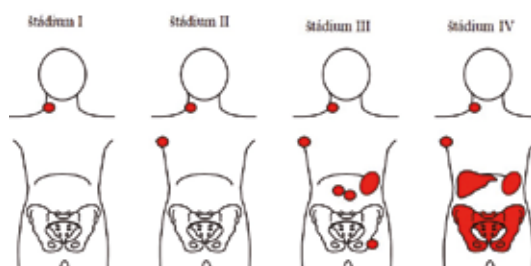
Tonzily, Waldeyerov okruh a slezina sa považujú za nodálne tkanivo
E sa používa len pre štádium I – II
X sa už nepoužíva (ale vyznačí sa veľkosť tumoróznej masy)

Kritériá na hodnotenie postihnutia jednotlivých lokalizácií:

| Lokalita | Klinické vyš. | FDG avidita | Test | Positívny nález |
|----------|--------------------------|------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Lu | palpovateľné | FDG avidné lymfómy Neavidné ochorenie | PET-CT Ct | \uparrow vychytávanie FDG nevysvetlené \uparrow lu |
| LIEN | palpovateľné | FDG avidné lymfómy Neavidné ochorenie | PET-CT CT | dif. vychytávanie, ložiská > 13 cm vertikálne, ložiská |
| HEPAR | palpovateľné | FDG avidné lymfómy Neavidné ochorenie | PET-CT CT | dif. vychytávanie, masa noduly |
| CNS | symptómy | | CT MRI vyš. likvoru | ložisková lézia/e ložiská, leptomening. infiltrácia cytológia, FC+ |
| INÉ EN* | v závislosti od lokality | | PET-CT biopsia | |

*(koža, pľúca, GIT, kosť, KD); FC – prietoková cytometria

- (1) nevysvetliteľná strata $> 10\%$ telesnej hmotnosti počas 6 mesiacov pred štádiováním
- (2) opakujúce sa horúčky ≥ 38 oC bez inej, vysvetliteľnej príčiny (infekcia apod.)
- (3) opakujúce sa profúzne nočné potenie



LYMFÓMY GIT-U: Lugano a Paris staging systém

Dlhodobu sa používa Lugano, v súčasnosti ESMO odporúča Paris staging systém, keďže umožňuje lepšiu predpoveď odpovede na eradikáciu *H.pylori*.

TNM klasifikácia primárnych kožných lymfómov iných ako *Mycosis fungoides*/Sézaryho syndróm

T

T1: solitárne kožné postihnutie
 T1a: solitárna lézia < 5 cm v priemere
 T1b: solitárna lézia > 5 cm v priemere
 T2: regionálne kožné postihnutie: viacpočetné lézie obmedzené na jednu oblasť tela alebo dve susediace oblasti tela*
 T2a: všetky prejavy ochorenia v kruhovej oblasti s priemerom do 15 cm
 T2b: všetky prejavy ochorenia v kruhovej oblasti s priemerom 15 – 30 cm
 T2c: všetky prejavy ochorenia v kruhovej oblasti s priemerom nad 30 cm
 T3: generalizované kožné postihnutie
 T3a: viacpočetné lézie v dvoch nesusediacich oblastiach
 T3b: viacpočetné lézie v ≥ 3 oblastiach
 T4: generalizovaná erythrodermia

N

N0: bez postihnutia LU klinicky a histologicky
 N1: postihnutie jednej oblasti LU, ktoré drénujú v súčasnosti alebo v minulosti postihnutú oblasť kože †
 N2: postihnutie ≥ 2 periférnych oblastí LU, ktoré nedrénujú v súčasnosti alebo v minulosti postihnutú oblasť kože †
 N3: postihnutie centrálnych LU

M

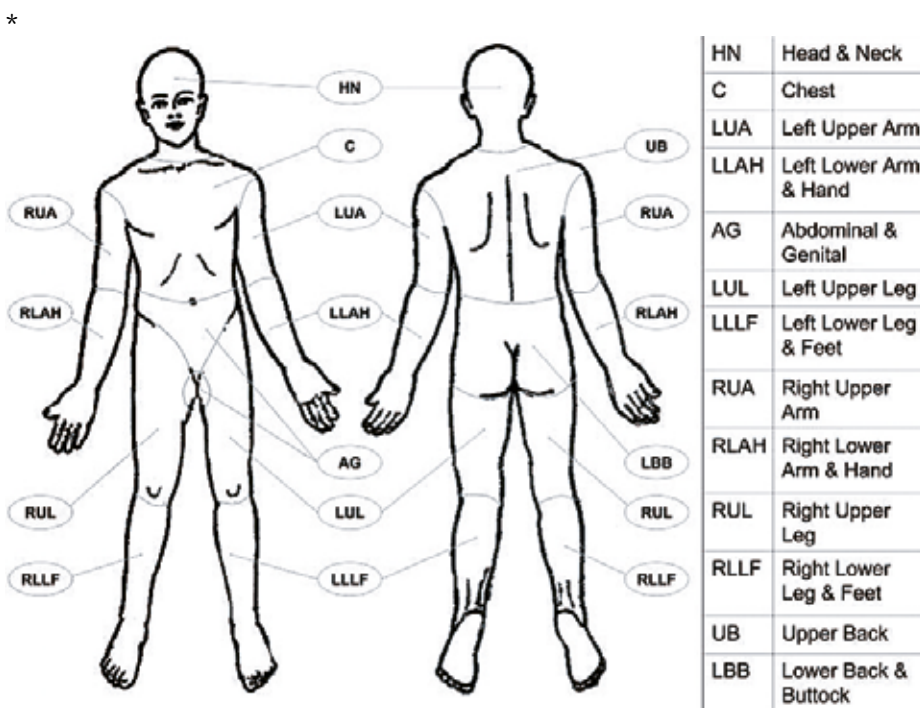
M0: bez extrakutánneho extranodálneho postihnutia
 M1: extrakutánne extranodálne postihnutie

† definícia oblastí LU:

Periférne oblasti: predlaktie, krčné, supraklavikulárne, axilárne, inguinálne a femorálne a popliteálne

Centrálné: mediastinálne, pľúcne, hilové, paraaortálne, iliakálne

| Lugano staging system | Paris staging system | Rozsah tumoru |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy jedno primárne ložisko alebo mnohopočetné nesplyvajúce ložiská | T1mN0M0 T1smN0M0 T2N0M0 T3N0M0 | mukóza submukóza Muscularis propria seróza |
| II tumor lokalizovaný v žalúdku bez prerastania serózy + postihnutie regionálnych LU II1: lokálne LU – perigastrické LU II2: vzdialené LU – paraaortálne, parakaválne LU | T1-3N1M0 T1-3N2M0 | perigastrické LU vzdialenejšie regionálne LU |
| IIIE prerastanie tumoru cez serózu, infiltrácia okolitých orgánov, tkanív (IIIE, II1E, II2E) perforácia, peritonitída pri perforácii | T4N0-2M0 | invázia príľahlých štruktúr+/-abdominálne LU |
| IV diseminované extranodálne/nodálne postihnutie postihnutie žalúdka a súčasne postihnutie nadbráničných LU | T1-4N3M0 T1-4N0-3M1 T1-4N0-3M2 T1-4N0-3M0-2BX T1-4N0-3M0-2B0 T1-4N0-3M0-2B1 | extraabdomin. LU a/alebo prídátne vzdialené neprerastajúce GI post. alebo non-GI post. KD nehodnotená KD nepostihnutá KD postihnutá |
| A bez príznakov | | |
| B výrazné nočné potenie teploty > 38 °C úbytok > 10 % telesnej hmotnosti za posledných 6 mesiacov | | |



Vybrané prognostické indexy

Príloha č. 5

DLBCL, PTCL

IPI (medzinárodný prognostický index):

- vek > 60 rokov
- LDH > norma
- PS 2 – 4 (ECOG)
- štádium III, IV
- extranodálny postih > 1 lokality (alebo ≥ 2 lokality)

| Riziková skupina | Počet rizikových faktorov |
|----------------------|---------------------------|
| Nízke riziko | 0,1 |
| Nízke intermediárne | 2 |
| Vysoké intermediárne | 3 |
| Vysoké | 4,5 |

Pacienti, ktorí majú 60 alebo menej rokov, môžu byť hodnotení podľa tzv. age-adjusted IPI (aaIPI):

aaIPI (≤ 60 rokov):

- štádium III, IV
- LDH > norma
- PS 2 – 4 (ECOG)

| Riziková skupina | Počet rizikových faktorov |
|----------------------|---------------------------|
| Nízke riziko | 0 |
| Nízke intermediárne | 1 |
| Vysoké intermediárne | 2 |
| Vysoké | 3 |

Revidovaný IPI:

Hodnotia sa identické klinické ukazovatele ako pri IPI. Podľa počtu prítomných negatívnych prognostických faktorov sú pacienti stratifikovaní do troch skupín.

| Riziková skupina | Celkové prežívanie (4 roky) | Počet faktorov |
|----------------------|-----------------------------|----------------|
| Nízke riziko | 93 % | 0 |
| Intermediárne riziko | 79 % | 1 – 2 |
| Vysoké riziko | 57 % | 3 – 5 |

FOLIKULOVÝ LYMFÓM

FLIPI:

- vek (≤ 60 vs > 60 rokov)
- štádium (I, II vs III, IV)
- LDH (N vs > N)
- Hb (≥ 120 vs < 120 g/l)
- počet postihnutých oblastí (< 5 vs ≥ 5)

| Riziková skupina | Celkové prežívanie (10 rokov) | Počet faktorov |
|----------------------|-------------------------------|----------------|
| Nízke riziko | 71 % | 0 – 1 |
| Intermediárne riziko | 51 % | 2 |
| Vysoké riziko | 36 % | 3 – 5 |

HODGKINOV LYMFÓM

EORTC stratifikácia:

1. Skoré štádiá, prognosticky priaznivé: štádium I – II (nad bránicou), bez RF
2. Skoré štádiá, intermediárne riziko: štádium I – II (nad bránicou), s ≥ 1 RF
3. Pokročilé štádiá

RF (rizikové faktory):

- bulky mediastínium
- vek ≥ 50 rokov
- FW (≥ 50, ak bez „B“ alebo ≥ 30, ak „B“ symptómy prítomné)

IPS (medzinárodné prognostické skóre):

- albumín < 40 g/l
- Hb < 105 g/l
- mužské pohlavie
- vek ≥ 45 rokov
- štádium IV (Ann Arbor)
- leukocytóza (≥ 15 000/mm³)
- lymfocytopenia (< 600/mm³ alebo < 8 % leukocytov)

Hodnotenie výkonnostného stavu

Príloha č. 6

Hodnotenie výkonnostného stavu podľa WHO/ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

| Stupeň | Opis telesnej aktivity |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | plne aktívny, schopný vykonávať všetky činnosti ako v predchorobí |
| 1 | obmedzený vo fyzicky namáhavej aktivite, ale schopný vykonávať ľahšiu prácu |
| 2 | ambulantný a sebestačný, ale neschopný práce, viac ako 50 % denného času trávi mimo lôžka |
| 3 | čiastočne sebestačný, pripútaný na lôžko viac ako 50 % denného času |
| 4 | úplne nesebestačný, odkázaný na cudziu starostlivosť, pripútaný na lôžko |
| 5 | mŕtvy |

Vybrané liečebné schémy

Príloha č. 7

Fludarabínové režimy

Fludarabín monoterapia 28

| | | | |
|------------|----------------------|----|------|
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-5 |
| Fludarabín | 40 mg/m ² | po | D1-5 |

Fludarabín kombinované režimy 28

| | | | |
|---------------|------------------------|--------|------|
| Fludarabín | 20 mg/m ² | iv | D1-5 |
| Cyklofosfamid | 1000 mg/m ² | iv | D1 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Cyklofosfamid | 250 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Fludarabín | 30 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Cyklofosfamid | 300 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | po | D1-5 |
| Cyklofosfamid | 150 mg/m ² | po | D1-5 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | po | D1-5 |
| Cyklofosfamid | 250 mg/m ² | po | D1-3 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Mitoxantron | 10 mg/m ² | iv | D1 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-5 |
| Rituximab | 375 mg/m ² | iv | D1 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Mitoxantron | 10 mg/m ² | iv | D1 |
| Dexametazon | 20 mg/m ² | iv, po | D1-4 |
| Fludarabín | 25 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Cyklofosfamid | 200 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Mitoxantron | 8 mg/m ² | iv | D1 |
| +/- Rituximab | 375 mg/m ² | iv | D0 |

> 65 rokov

| | | | |
|---------------|-------------------------------------|----|------|
| Fludarabín | 25 mg/m ² , max 40 mg | po | D1-4 |
| Cyklofosfamid | 150 mg/m ² | po | D1-4 |

FCR lite

| | | | |
|----------------|-----------------------|----|------|
| Fludarabín* | 20 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Cyklofosfamid* | 150 mg/m ² | iv | D1-3 |

Odporúčané profylaktické opatrenia pri liečbe fludarabínom

Sulfametoxazol/trimetoprim 2 krát 480 alebo 1 krát 960 mg Po-St-Pia
Valacyclovir 2 krát 500 mg (alebo acyclovir 2 krát 400 mg) ožiarené krvné deriváty
Vysvetlivky: po - perorálne, iv - intravenózne, Po-St-Pia - podávanie pondelok-streda-piatok

Dávka rituximabu pri CLL

| | | |
|------------|-----------------------|-------------|
| Rituximab | 375 mg/m ² | cyklus 1 |
| Rituximab | 500 mg/m ² | cyklus 2-5 |
| * FCR lite | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² | D1 cyklus 1 |

| | | |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------|
| Rituximab | 500 mg/m ² | D14 cyklus 1, D1,14 cyklus 2-5 |
|-----------|-----------------------|-----------------------------------|

Ak lymfocyty > 25x10⁹/l
v prvom cykle D1 podať 50 (alebo 100) mg/m²,
D2 podať zostávajúcu dávku (napr. 325 mg/m²)
ostatné cykly podať 500 mg/m² D1

Protokoly v liečbe CLL

CFAR 28

| | | |
|---------------|-----------------------------|----------|
| Cyklofosfamid | 200 mg/m ² | D3-5 |
| Fludarabín | 20 mg/m ² | D3-5 |
| Rituximab | 375 – 500 mg/m ² | D2 |
| Alemtuzumab | 30 mg | D1, 3, 5 |

Alemtuzumab monoterapia 12 týždňov

| | | |
|-------------|-------|-----------------|
| Alemtuzumab | 30 mg | 3 krát týždenne |
|-------------|-------|-----------------|

CamPred 28

| | | |
|------------------|---------------------|-----------------|
| Alemtuzumab | 30 mg | 3-krát týždenne |
| Metylprednizolón | 1 gr/m ² | D1-5 |

Alemtuzumab +HD DXM

| | | |
|-------------|-------|--------------------------|
| Alemtuzumab | 30 mg | 3-krát týždenne à 28 dní |
| Dexametazón | 40 mg | D1-4 a D15-18 |

Chlorambucil + ofatumumab 28

| | | |
|--------------|----------------------|------------------------------|
| Chlorambucil | 10 mg/m ² | D1-7 |
| Ofatumumab | 300 mg | D1 1 cyklus |
| | 1 000 mg | D8 1 cyklus D1 2-6 cyklus |

Bendamustín + ofatumumab 28

| | | |
|-------------|----------------------|------------------------------|
| Bendamustín | 90 mg/m ² | D1, 2 |
| Ofatumumab | 300 mg | D1 1 cyklus |
| | 1 000 mg | D8 1 cyklus D1 2-6 cyklus |

Chlorambucil + obinutuzumab 28

| | | |
|--------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Chlorambucil | 0,5 mg/m ² | D1, 15 |
| Obinutuzumab | 1 000 mg | D1, 8, 15 1 cyklus D1 2-6 cyklus |

Idelalisib + rituximab

| | | |
|------------|-----------------------|-----------------------------|
| Idelalisib | 2 krát 150 mg p.o. | denne |
| Rituximab | 375 mg/m ² | D1, ďalšia dávka o 2 týždne |

| | | |
|-----------|-----------------------|------------------------------------------------------------|
| Rituximab | 500 mg/m ² | à 2 týždne, 4 dávky à 4 týždne 3 dávky Spolu 8 dávok |
|-----------|-----------------------|------------------------------------------------------------|

Odporúčané profylaktické opatrenia pri liečbe idelalisibom
Sulfametoxazol/trimetoprim 2 krát 480 alebo 1 krát 960 mg Po-St-Pia
Pravidelné monitorovanie CMV
Vysvetlivky: Po-St-Pia - podávanie pondelok-streda-piatok

Ibrutinib

| | | |
|-----------|--|-------------|
| Ibrutinib | | 420 mg p.o. |
|-----------|--|-------------|

Bendamustinové režimy (dávkovanie)

| CLL | D1,2 NC 29 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Iniciálna liečba, monoterapia | 100 mg/m ² |
| Iniciálna liečba, s rituximabom | 90 mg/m ² |
| Relaps/refraktérne ochorenie, monoterapia (fludarabín naivný) | 70 (100) mg/m ² |
| Relaps/refraktérne ochorenie, s rituximabom | 70 mg/m ² |
| Folikulový/indolentný lymfóm | D1,2 NC 29 |
| Iniciálna liečba, s rituximabom | 90 mg/m ² |
| Relaps/refraktérne ochorenie, monoterapia | 120 mg/m ² |
| Relaps/refraktérne ochorenie, s rituximabom alebo obinutuzumabom | 90 mg/m ² |
| Agresívne B-bunkové NHL | D1,2 NC 22 |
| Relaps/refraktérne ochorenie, monoterapia | 120 mg/m ² |
| Relaps/refraktérne ochorenie, s rituximabom | 90 mg/m ² |
| T a NK -bunkové NHL, Hodgkinov lymfóm | D1,2 NC 22 |
| Relaps/refraktérne ochorenie | t.č. neznáma |

Chlorambucilové režimy (dávkovanie)

| Dávka | Dni | NC |
|----------------------|-------------|-----|
| 10 mg denne | D1-14 | D28 |
| 10 mg/m ² | D1-7 | D28 |
| 4 mg denne | kontinuálne | |

MITOXANTRON +ARA-C 22-29

| | | | |
|-------------|----------------------|-------------|------|
| Mitoxantron | 10 mg/m ² | iv | D2,3 |
| ARA-C | 1 g/m ² | iv/à 12 hod | D1,2 |

IAVP-16 21

| | | | |
|-----------|-----------------------|----|------|
| Ifosfamid | 1 g/m ² | iv | D1-5 |
| ARA-C | 200 mg/m ² | iv | D1+2 |
| Etopozid | 100 mg/m ² | iv | D1-3 |

< 65 rokov

| | | | |
|-----------|-----------------------|----|------|
| Ifosfamid | 1 g/m ² | iv | D1-4 |
| ARA-C | 150 mg/m ² | iv | D1+2 |
| Etopozid | 75 mg/m ² | iv | D1-3 |

> 65 rokov

| | | | |
|-------|---------------------------------------------------|--|--|
| Mesna | 20 % z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo | | |
|-------|---------------------------------------------------|--|--|

IMED 21- 29

| | | | |
|-------------|-----------------------|--------|-------|
| Ifosfamid | 1 g/m ² | iv | D1-5 |
| Etopozid | 100 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Metotrexát | 30 mg/m ² | iv | D3+10 |
| Dexametazón | 40 mg/d | iv, po | D1-5 |

| | | | |
|-------|---------------------------------------------------|--|--|
| Mesna | 20 % z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo | | |
|-------|---------------------------------------------------|--|--|

Režimy pre Hodgkinove lymfómy**ABVD 28**

| | | | |
|-------------|-----------------------|----|-------|
| Doxorubicín | 25 mg/m ² | iv | D1+15 |
| Bleomycín | 10 mg/m ² | iv | D1+15 |
| Vinblastín | 6 mg/m ² | iv | D1+15 |
| Dakarbazín | 375 mg/m ² | iv | D1+15 |

BEACOPP esc 21

| | | | |
|---------------|-------------------------|------|-------|
| Bleomycín | 10 mg/m ² | iv | D8 |
| Etopozid | 200 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Doxorubicín | 35 mg/m ² | iv | D1 |
| Cyklofosfamid | 1 250 mg/m ² | iv | D1 |
| Vinkristín | 1,4 mg/m ² | iv | D8 |
| Prokarbazín | 100 mg/m ² | po | D1-7 |
| Prednizón | 40 mg/m ² | po | D1-14 |
| G-CSF | | s.c. | od D8 |

BEACOPP baseline 21

| | | | |
|---------------|-----------------------|----|-------|
| Bleomycín | 10 mg/m ² | iv | D8 |
| Etopozid | 100 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Doxorubicín | 25 mg/m ² | iv | D1 |
| Cyklofosfamid | 650 mg/m ² | iv | D1 |
| Vinkristín | 1,4 mg/m ² | iv | D8 |
| Prokarbazín | 100 mg/m ² | po | D1-7 |
| Prednizón | 40 mg/m ² | po | D1-14 |

DA-EPOCH (Dose adjusted EPOCH)

Dávky sa adaptujú podľa prítomnosti alebo neprítomnosti hematologickej toxicity pri poslednom predchádzajúcom cykle

| | Level -2 | Level -1 | Level 1 1. cyklus | Level 2 | Level 3 |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| | 64 % (80 % x 0,8) | 80 % (100 % x 0,8) | 100 % úvodná dávka | 120 % (100 % x 1,2) | 144 % (120 % x 1,2) |
| Rituximab d1 | 375 mg/m ² iv | 375 mg/m ² iv | 375 mg/m ² iv | 375 mg/m ² iv | 375 mg/m ² iv |
| Etopozid d1-4 | 50 mg/m ² iv | 50 mg/m ² iv | 50 mg/m ² iv | 50 mg/m ² iv | 50 mg/m ² iv |
| Doxorubicín d1-4 | 10 mg/m ² iv | 10 mg/m ² iv | 10 mg/m ² iv | 10 mg/m ² iv | 14,4 mg/m ² iv |
| Vinkristín d1-4 | 0,4 mg/m ² iv | 0,4 mg/m ² iv | 0,4 mg/m ² iv | 0,4 mg/m ² iv | 0,4 mg/m ² iv |
| Prednizón d1-5 | 60 mg/m ² po | 60 mg/m ² po | 60 mg/m ² po | 60 mg/m ² po | 60 mg/m ² po |
| Cyklofosfamid d1-4 | 480 mg/m ² iv bolus | 600 mg/m ² iv bolus | 750 mg/m ² iv bolus | 900 mg/m ² iv bolus | 1 080 mg/m ² iv bolus |

G-CSF

Od dňa 6

Etopozid, doxorubicín a vinkristín sa podávajú spolu počas 96 hodín

Prednizón podať pred rituximabom ako premedikáciu à 21 dní

IGEV 21

| | | | |
|------------|---------------------------------------------------|----|------|
| Ifosfamid | 2 g/ m ² | iv | D1-4 |
| Gemcitabín | 800 mg/m ² | iv | D1+4 |
| Vinorelbín | 20 mg/m ² | iv | D1 |
| Prednizón | 100 mg | po | D1-4 |
| Mesna | 20 % z dávky Ifosfamidu pred Ifo, 4, 8 hod po Ifo | | |

GCP 21

| | | | |
|-------------|-------------------------|----------|------|
| Gemcitabín | 1 000 mg/m ² | iv | D1+8 |
| Cisplatina | 75 mg/m ² | iv/3 hod | D1 |
| Dexametazón | 40 mg/m ² | iv, po | D1-4 |

EVA 28

| | | | |
|-------------|-----------------------|----|------|
| Etopozid | 100 mg/m ² | iv | D1-3 |
| Doxorubicín | 50 mg/m ² | iv | D1 |
| Vinblastín | 6 mg/m ² | iv | D1 |

PVAG 21

| | | | |
|-------------|-------------------------|----|------|
| Prednizón | 40mg/m ² | po | D1-5 |
| Vinblastín | 6 mg/m ² | iv | D1 |
| Doxorubicín | 50 mg/m ² | iv | D1 |
| Gemcitabín | 1 000 mg/m ² | iv | D1 |

Príloha č. 8

Na prílohe sa pracuje.

Indikácie pacientov s malígnym lymfómom na transplantácie

Príloha č. 9

Indikácie na transplantáciu kmeňovými krvotvornými bunkami pri lymfoproliferatívnych ochoreniach v dospelom veku

| Ochorenie | Stav ochorenia | Typ transplantácie | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------|
| | | alogénna | | | Alternatívni darcovia | autológna |
| | | HLA identická | | nepríbuzenská veľmi dobrá zhoda* | | |
| | | príbuzenská | | | | |
| ALL | KR1 (štand./stred. riziko) KR1 (vysoké riziko) KR2 Relaps/refraktérne och. | V Š Š KM | NO Š Š V | NO KM KM V | V V NO NO | |
| CLL | Vysokorizikové ochorenie | Š | Š | V | KM | |
| NHL | | | | | | |
| DLBCL | KR1 (stred./vysoké riziko) Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne och. | NO KM V | NO KM V | NO NO NO | KM Š NO | |
| MCL | KR1 Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | KM KM V | V V V | NO NO NO | Š Š NO | |
| LBL, BL | KR1 Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | KM KM V | KM KM V | NO NO NO | KM KM NO | |
| FL | KR1 (stred./vysoké riziko) Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | NO KM KM | NO KM KM | NO V V | KM Š NO | |
| T-bb NHL | KR1 Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | KM KM V | V KM V | NO NO NO | KM V NO | |
| Klasický Hodgkin. lymfóm | KR1 Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | NO KM V | NO KM V | NO KM NO | NO Š KM | |
| Nodul. lymfocyt. predominancia | KR1 Chemosenz. relaps, ≥ KR2 Refraktérne ochorenie | NO NO NO | NO NO NO | NO NO NO | NO KM KM | |
| Myelóm | | KM | KM | NO | Š | |

Vysvetlivky: KM – klinická možnosť, pri zhodnotení rizika a benefitu, V – výskum, vykonať na akreditovaných a skúsených pracoviskách podľa protokolu, NO – všeobecne neodporúčané, Š – štandardná indikácia, * – zhoda 10/10 alebo 8/8

