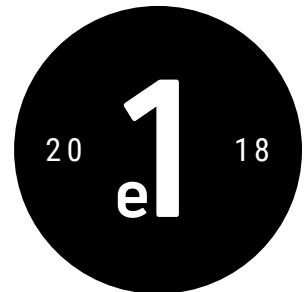


Onkológia



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 ošetrujúci lekár.
Platí to v plnom rozsahu aj pre dávkovanie jednotlivých liekov.

Onkológia – Suplement 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 odporúčaniach 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. Oblast 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/odporucania) 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 podakovať 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 Luboš Drgoňa

Obsah

Úvod

Zoznam autorov

Zoznam skratiek

Všeobecná časť

I. NHL B-pôvodu

Chronická lymfocytová leukémia/lymfóm malých lymfocytov
 Prolymfocytová leukémia B-pôvodu
 Splenický lymfóm marginálnej zóny
 Vlasatobunková leukémia
 Lymfoplazmocytový lymfóm
 Extranodálny lymfóm marginálnej zóny MALT-typu
 MALT lymfóm žalúdka
 Nodálny lymfóm marginálnej zóny
 Folikulový lymfóm
 Lymfóm plášťových buniek
 Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu
 Primárne lymfómy CNS
 Burkittov lymfóm

II. B-bunkové proliferácie s neurčitým potenciálom malignity

Lymfomatoidná granulomatóza
 Potransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie

III. NHL T-pôvodu

Lymfoblastový lymfóm T-pôvodu
 NK-bunkový lymfoblastový lymfóm/leukémia
 T-bunková prolymfocytová leukémia
 Agresívna leukémia z NK buniek
 T-bunková leukémia z veľkých granulárnych lymfocytov
 T-bunková leukémia/lymfóm dospelých
 Extranodálny NK/T-bunkový lymfóm nazálneho typu
 T-bunkový lymfóm združený s enteropatiou
 Hepatosplenický T-bunkový lymfóm
 Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulítide
 Mycosis fungoides a Sézaryho syndróm
 Primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm
 Periférny T-bunkový malígny lymfóm, bližšie nešpecifikovaný
 Angioimunoblastový T-bunkový lymfóm
 Anaplastický veľkobunkový lymfóm

IV. T-bunkové lymfoproliferácie s neistým malígnym potenciálom

Lymfomatoidná papulomatóza

V. Hodgkinov lymfóm

VI. Špecifická liečby malígnych lymfómov pre detský vek

VII. Liečba lymfómov počas gravidity

VIII. Malígne lymfómy u pacientov s HIV

IX. PET, PET/CT v diagnostike a stratégií liečby malígnych lymfómov

X. Rádioterapia v liečbe malígnych lymfómov

XI. Neskoré následky po liečbe malígnych lymfómov

XII. Hepatitída B a pacienti s malígnym lymfómom

XIII. Prílohy

- 1) zásady odberu, zasielania a spracovania materiálu pacientov s malígnym lymfómom na biopatické vyšetrenie
- 2) genetická diagnostika malígnych lymfómov
- 3) prietoková cytometria
- 4) vybrané štádiovacie systémy
- 5) vybrané prognostické indexy
- 6) hodnotenie výkonnostného stavu
- 7) vybrané liečebné schémy
- 8) hodnotenie liečebnej odpovede
- 9) indikácie pacientov s malígnym lymfómom na transplantácie

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 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. L. 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 OOHII LF UK a NOÚ Bratislava
MUDr. M. Ladická, KOH OOH LF UK a NOÚ Bratislava
Prof. MUDr. B. Mladosievičová, 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, LF UK a NOÚ, Bratislava
Prof. MUDr. M. Hrubiško, 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 maligných lymfómov, sú priebežne uvádzané v texte. Na uľahčenie orientácie čitateľa tu uvádzame v abecednom poradí vybrane základné skratky použité v celom teste alebo v jeho viacerých častiach:

| | | | |
|-------|--|------|--|
| AIHA | autoimúnna 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 | L'RO | ľavý rebrrový 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 vel'kobunkový 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 rebrrový 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 | subkutánny (podkožný) |
| ITP | imunitná trombocytopénia | TCR | T-bunkový receptor |
| IV | intravenózny (vnútrozilový) | TRAP | tartrát rezistentná kyslá fosfatáza |
| | | USG | ultrasonografia (ultrazvuk) |

Všeobecná časť

Malígne lymfómy (ML) sú zhuby nádorové ochorenia, ktoré vznikajú nádorovou klonovou transformáciou buniek lymfocytového radu, a to buniek v rôznom štádiu vývoja lymfocytov, resp. ich diferenciácie. Aj preto ich rozdeľujeme na ML z prekurzorových buniek (lymfoblastov), ktoré zodpovedajú včasnému differenciáčnemu štádiu a na ML zo „zrelých“ (periférnych) buniek, ktoré zodpovedajú lepšie differencovaným bunkám lymfocytového radu. S tým súvisí zvláštnosť morfologického 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 morfologicky podobné ich fyziologickým náprotivkom. Nádory z prekurzorových buniek vznikajú obvyčajne v lymfatickom, resp. krvotvornom orgáne, kde sa tieto bunky aj fyziologicky nachádzajú a rozmnožujú. ML z periférnych buniek môžu primárne vznikať bud' v lymfatických uzlinách a ďalších orgánoch lymfoidného systému (tzv. primárne nodálne ML), alebo v iných tkanivách, ktoré obvyčajne de norma lymfatickej tkanivo neobsahujú (tzv. primárne extranodálne lymfómy). Z miesta primárneho vzniku sa väčšina ML šíri preferenčne systémom histohomologických 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 štádiach ochorenia, tendenciu ostať lokalizované na miesto, resp. oblasť vzniku.

Malígne lymfómy sa môžu prejavit ako „solídne“ nádory (lymfómy) alebo vo forme lymfocytovej leukémie, pri ktorej postihnuté tkanivá sú infiltrované skôr difúzne (napr. splenomegália). Obe formy, solídná aj leukemická, sa môžu prejavit 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 vyčlenňovanie lymfocytových leukémií do samostatnej skupiny ochorení pochopiteľné.

ML patria medzi onkologicke ochorenia, ktorých incidencia v posledných dekádach stúpa, podľa posledných údajov dosahuje ročne 15 – 20 nových prípadov na 100 000 obyvateľov. Po plúcnom 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 stavky primárnej alebo sekundárnej imunodeficiencie ako napr. ataxia-teleangiectázia, Wiskottov-Aldrichov syndróm, SCID, HIV infekcia, dlhodobá imunosupresívna liečba, atď. Ďalšími faktormi sú infekcie (*Helicobacter pylori*, HCV, chlamídiové, boréliové a ī.), expozícia napr. fenytoínu, herbicidom, radiácii, atď. Napriek známym rizikovým faktorom nemáme dnes k dispozícii žiadny skríningový program alebo systém preventívnych vyšetrení okrem observácie osôb, ktoré sú exponované alebo trpia niektorým zo známych rizikových faktorov. Slúbným sa ukazuje postupné objavovanie celého radu stavov, ktoré predchádzajú vzniku malígného lymfómu, resp. ktoré predstavujú jeho včasné štádium typu „*lymphoma in situ*“.

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

podklade nielen morfologických a imuno-fenotypových znakov, ale zohľadňuje aj genetické a molekulovo-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 malígne 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 štátia malígného 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 štátia primárnych extranodálnych lymfómov gastrointestinálneho traktu sa môže používať tzv. Luganská modifikácia Ann Arbor systému, pacientov s B-CLL štádiujeme 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 stranach 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 (paketu 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. Všeobecne 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 ambulantné 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 negativite skeletu/kostnej drene)

Tabuľka 3. Fakultatívne vyšetrenia pred začatím liečby ML

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

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

malít na CT, kde nie je možné odlišiť 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 mediastínálnym 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 dovršením 30. roku života, je po 10 rokoch od RT indikovaný intenzívny skríning (USG prsníkov, MRI prsníkov, event. aj MMG pred dosiahnutím 40. roku života).

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

Ďalšie podrobnejšie informácie o možných neskôrkom 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 tkániových infiltrátov.

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

| | |
|------------------------------|---|
| Incidencia | 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 expresie, 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; proliferáčna aktivita závisí od mikroprostredia (tzv. protektívne niky - „niche“ uľahčujú aktívnu proliferáciu) |
| Fenotyp | CD19+, CD23+, CD5+, CD20+ (slabá), CD22+ (slabá), CD79a+, CD11c+ (slabá), slabá expresia slgM/IgD/+, CD10-, cyklin D1-, CD79b, CD43/-, FMC7-, ZAP70 pozit. alebo negat. (prognostický faktor) |
| Genetika | <p>a) podľa mutačného stavu variabilnej časti ľažkého reťazca Ig génu (V_H):</p> <p>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 %);</p> <p>b) podľa cytogenetických abnormalít:</p> <p>b.1) 80 % má genomické aberácie identifikované FISH vyšetrením – majú prognostický význam:</p> <ul style="list-style-type: none"> • delécia 13q14 (cca 50 %), • trizómia 12 (cca 20 %) a menej časté: • delécia 11q22 – 23, • delécia 17p13 (5 – 7 %), • delécia 6q21, prípadne ich kombinácie; <p>b.2) normálny karyotyp (cca 20 % prípadov).</p> <p>c) mutácie TP53 génu.</p> |
| Morfologické varianty | <p>a) histopatologicky: žiadne (existuje morfológická variabilita – 1. pseudofolikuly a relativný podiel proliferujúcich buniek, resp. 2. možná plazmocytoidná diferenciácia – obe s nepresne určeným významom);</p> <p>b) hematologicky:</p> <ul style="list-style-type: none"> - typický (< 10 % atypických lymfocytov) - zmiešaný (prolymfocytový 10 – 54 % prolymfocytov), - atypický |

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 biopstické 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 pre definitiam nemajú byť prítomné prejavy lymfadenopatie ani inej organomegálie (dokázaťeľnej fyzikálnym vyšetrením alebo CT), rovnako ani známkы cytopénie alebo iné symptómy typické pre CLL.

Klinická charakteristika

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

v Európe a USA a 7 % zo všetkých hematologických malignít. Medián veku pri stanovení diagnózy je súčasťou 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 mnohočetná okolo 2 – 3 cm. Postihuje krčnú, axilárnu a inguinálnu oblasť, v pokročiliých štádiach aj abdominálne uzliny. Postihnutie mediastína nie je typické. Masívne izolované zväčšenie LU v ktorerejkoľvek lokalite je podozrivé z transformácie.

Mierna **splenomegália** je iniciálne prítomná u 50 % pacientov, koreluje s pokročilosťou choroby. Niekoľko razy je izolovaným klinickým prejavom aj bez lymfadenopatie (splenomegalická forma). Hepatomegália je zriedkavá. V pokročiliých štádiach bývajú niekoľko až známky extranodálnej infiltrácie – najmä na koži, tonzilách. Môžu sa objaviť B-príznaky (najmä potenie a chudnutie; teplota je na rozdiel od lymfómov prevažne infekčnej etiologie) 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 predchádzajúcim liečbou, nedostatočná tvorba endogénneho erythropoetínu);
- autoimúnna hemolytická anémia** (AIHA) postihuje asi 15 % pacientov (CLL je najčastejšou príčinou sekundárnych hemolytických anémii);
- na imúnnom podklade priebehu aj čistá aplázia erytrocytového radu – „pure red cell“ aplázia – 6 % pacientov;
- raritná anémia spôsobená infekciou parvovírusom B19.

| Diagnostické kritériá | NCI-SWG 1996 | IWCCL 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 jadierok |
| Atypické bunky (prolymphocyty) | < 55% alebo < 15x10 ⁹ /l | < 55% |
| Trvanie lymfocytózy | nevýžaduje sa | > 3 mesiace |
| Imunofenotyp | ≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitívita CD5 pri negativite ostatných T znakov, monoklonová expresia κ a λ reťazca slabá expresia povrchového Ig | ≥ 1 B-znak (CD19, CD20, CD23) a pozitívita 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 autoimmunitná trombocytopenia, postihuje asi 2 % pacientov. Asi tretina pacientov má aj AIHA – tzv. Evansov syndróm.

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

Monoklonová gamapatia sa vyskytuje asi u 5 – 10 % pacientov, môže spôsobiť glomerulonefritidu, 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: nokardioza, listerióza, kandidóza, aspergilóza, infekcia Pneumocystis jirovecii, CMV, mykobakteriá, 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 **solídnich nádorov** (~ 11 % a sú to napr. melanóm, bazocelulárny karcinóm, kolorektálny karcinóm, adenokarcinóm plíuc...). 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 morfologicke varianty. Ak sú prítomné v 10 – 55 % prolymphocyty v periférnej krvi, hovoríme o CLL so zvýšeným počtom prolymphocytov (zmiešaná CLL/PLL). Prítomnosť atypických, veľkých lymfocytov a zriedkavo aj s naštiepeným jadrom definuje pleiomorfný (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 cytopéniah a pri atypickom fenotype v rámci differenciálnej diagnostiky jednotlivých lymfoproliferácií.

Základné vstupné vyšetrenia

Základné vstupné vyšetrenia sú uvedené vo všeobecnej časti a laboratórne

je vhodné doplniť stanovenie KS a fentypu erytrocytov, počtu retikulocytov, Coombsov test a funkčné vyšetrenie obličiek. Ďalej odporúčame pri fyzikálnom vyšetrení pečeň a sleziny odmerať veľkosť exaktne v cm (palpačne hmatnú slezinu zadať v cm pod rebrrovým 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 pregejúcom imunodeficiente 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 rutinnej 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 tažkých reťazcov imunglobulínov (IgV_H) nie je zatial' štandardne odporúčaná, ale je vhodné ju realizovať v centrach a najmä u mladších pacientov. Zatial' 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 vyšetrenia pri každom relapse pred novou líniou liečby. Vyšetrenie zbytočne neopakujeme v rámci observácie!

Viaceré 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 štadium a aktivita ochorenia.

Staging

| Rai – štadium | Systém podľa Raia: kritérium |
|---------------|---|
| 0. | Lymfocytóza v periférii $> 5 \times 10^9/l$ |
| I. | Lymfocytóza + lymfadenopatia |
| II. | Lymfocytóza + hepato/splenomegália ± LAP |
| III. | Lymfocytóza + anémia (Hgb $< 110 \text{ g/l}$) ± LAP |
| IV. | Lymfocytóza + trombocytopénia ($\text{Tr} < 100 \times 10^9/l$) ± LAP |

Poznámka:

- a) Signifikantná lymfadenopatia znamená priemer LU $> 1 \text{ cm}$; cytopénie nie sú na imunitnom podklade.
- b) Prípady spĺňajúce kritériá CLL: 0. štadium podľa Raia s Hgb $> 130 \text{ g/l}$, s lymfocytózou $< 30 \times 10^9/l$ a s časom zdvojenia lymfocytov > 12 mesiacov zodpovedajú tzv. „tlejúcej“ CLL.

Binet – štadium

| Binet – štadium | Systém podľa Bineta: kritérium |
|-----------------|---|
| A | Postihnutie < 3 oblastí LU, Hgb $> 100 \text{ g/l}$, Tr $> 100 \times 10^9/l$ |
| B | Postihnutie ≥ 3 oblastí LU, Hgb $> 100 \text{ g/l}$, Tr $> 100 \times 10^9/l$ |
| C | Hgb $< 100 \text{ g/l}$, Tr $< 100 \times 10^9/l$ |

Poznámka: definícia oblastí v štádiovacom systéme podľa Bineta:

1. hlava, krk, Waldeyerov okruh (tu sa zväčšenie viacerých skupín LU pokladá za jednu oblast),
2. axily (postihnutie oboch axíl sa pokladá za jednu oblast),
3. inguíny + trigonum femorale (postihnutie oboch inguín sa pokladá za jednu oblast),
4. palpačne hmatná slezina,
5. palpačne hmatná pečeň.

Indikácie liečby CLL

| | |
|----|--|
| 1. | Neodkladne: štadium Rai III a IV alebo Binet C |
| 2. | Celkové príznaky: <ol style="list-style-type: none"> 1. teplota $> 38^\circ\text{C}$ (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 ($> 10 \text{ cm}$) alebo progredujúca alebo symptomatická lymfadenopatia |
| 6. | masívna ($> 6 \text{ cm}$ pod LRO) alebo progredujúca alebo symptomatická splenomegália |
| 7. | AIHA a AITP rezistentná na liečbu kortikosteroidmi a ostatnú štandardnú liečbu |
| 8. | progresívne zlyhávanie kostnej drene |

Poznámka:

- a) nie je špecifikovaný absolútny počet leukocytov alebo lymfocytov na začiatie liečby;
- b) pri tlejúcej CLL vysoký LDT ako súlo 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 dvoch klinických kontrolách (ide o štadium 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 | Znižený 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 $< 5 \times 10^9/l$ 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 komorbidita 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 kompletnej 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 kompletné funkčné zhodnotenie pred liečbou (napr. systém CIRS alebo iné geriatrickej 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 + cyklofosfamid + 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 klírensu 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 regenerácií 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
escalácia 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 vysokorizikoví („high-risk“) pacienti:

- a) **ibrutinib** 420 mg/denne 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 1 000 mg v inf à týždeň, celkovo 7 dávok, 1 000 mg v inf à 4 týždne, celkovo 4 dávky (celkovo 12 infúzií ofatumumabu počas 24 týždňov)

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

CamPred alemtuzumab 30 mg/denne 3-krát týždenne, 16 týždňov i.v./s.c. + methyl-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 krvotvorých kmeňových buniek** ako konsolidácia v prípade dobrej odpovede na liečbu (príbuzenská/nepríbuzenská) je na individuálne zváženie – hlavne mladší a fit pacienti (do 60 – 65 rokov) s nižším transplantáčnym rizikom.
- e) Zaradenie do klinickej štúdie.

5. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s AIHA:

- a) **kortikosteroid:** útočná dávka prednizón/prednizolón 1 mg/kg p.o. 2 – 4 týždne s následnou deeskaliáciou – udržiavacia dávka 2 – 6 týždňov, postupne vysadiť v priebehu troch mesiacov,
- b) ak je nutný rýchly efekt: **HD-MP** 1 g i.v./5 dní + **HD-IVIg** 0,4 mg/kg/5 dní.
- c) **pri nedosiahnutí klinickej odpovede:**
 - non-responder na steroidy iniciálne (napriek eskalácií 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 nekontrolovannej AIHA; riziko OPSI!,
- d) zvážiť **udržiavaciu liečbu CSA** v prípade komplikovaného priebehu po dosiahnutí odpovede.

6. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s AITP:

- a) **kortikosteroidy + HD-IVIg**,
- b) **rituximab** ako vyššie,
- c) TPO mimetiká: eltrombopag sa skúša v rámci klinických štúdií,
- d) ak refrakterita, liečba CLL: RCD, BR,
- e) cyklosporín A je účinnejší pri poliekovej ITP,
- f) splenektómia sa pri CLL neodporúča.

7. Pacienti nevyžadujúci liečbu CLL s PRCA:

- a) preferuje sa cyklosporín A,
- b) alemtuzumab,
- c) RCD režim,
- d) 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

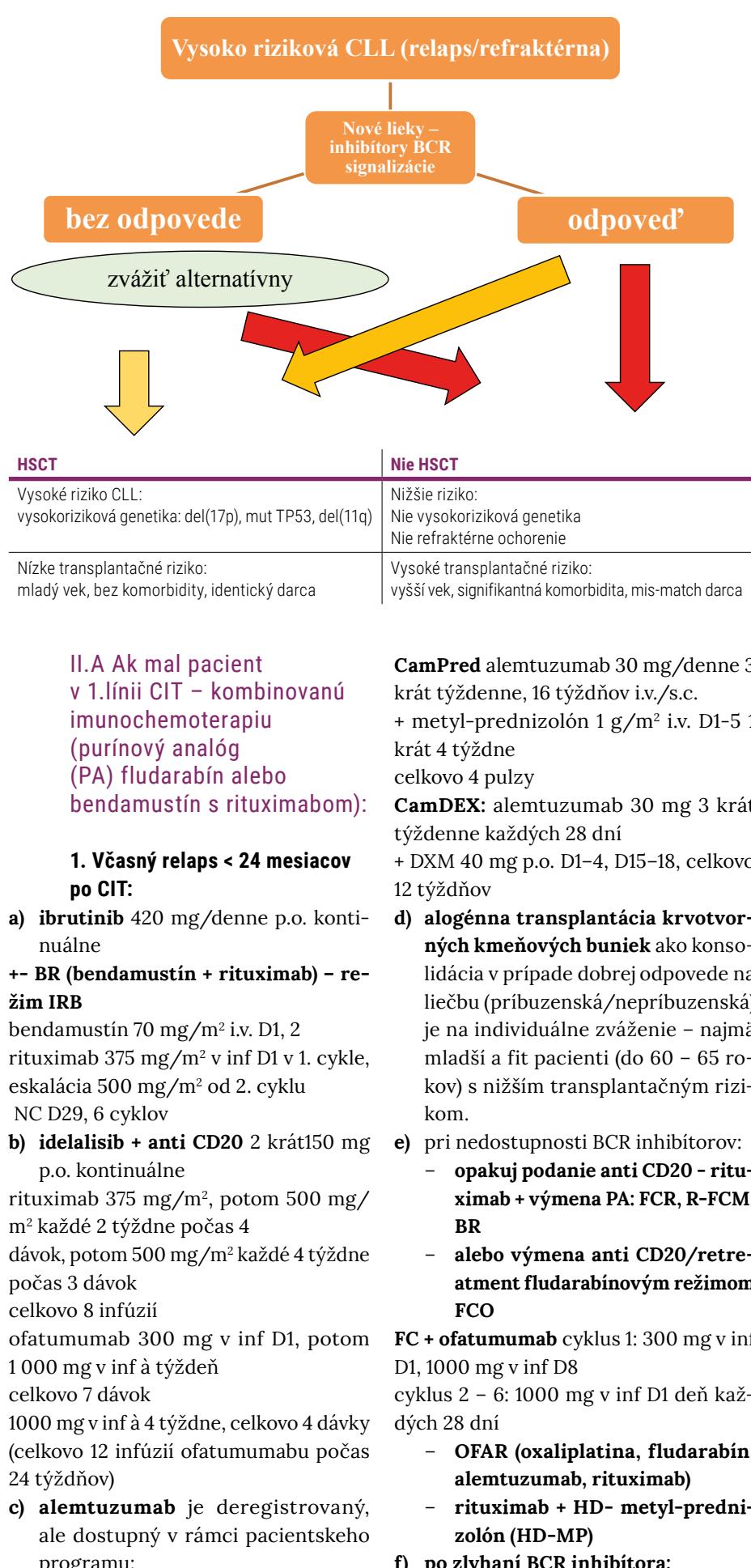
I.C ťažká komorbidita, očakávané skrátené prežívanie (prístup „no-go“)

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

Liečba relapsu

Indikácie začiatia 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:



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 vyšetroenie 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:

- a) KR s lymfoidnými nodulmi v kostnej dreni – nPR („nodular“ PR),
- b) KR s perzistujúcou cytopéniou po liečbe – CRi („CR with incomplete marrow recovery“),
- c) regenerácia v KO nesmie byť hodnotená po použití rastových faktorov, transfúzií,
- d) kritériá skupiny A definujú rozsah tumoru,
- e) 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:

- a) žiadna progresia + žiadna nová LU,
- b) 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:

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

6. Refraktérna CLL – zlyhanie liečby (pozribod 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 až 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:

- a) opakuj kombinovanú imunochemoterapiu anti CD20 s iným/s tým istým PA** (vhodná výmena PA, intenzívnejší režim ako pôvodný – napr. R-FCM),
- b) výmena anti CD20 (ofatumumab) v kombinácii s FC (FCO),**
- c) 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 imunoCHT podľa výknosti**.

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

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

Liečba refraktérnej choroby

1. aktívny prístup:

- a) ibrutinib + BR,**
- b) idelalisib + anti CD 20,**

- c) alemtuzumab + kortikoid,
- d) individuálne zváženie alogénnej TKD po cytoredukcií,
- e) po zlyhaní BCR inhibítora venetoclax začatie liečby 20 mg/denne 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 včasné relaps (do 12 mesiacov) po režime obsahujúcim purínové analógy;
 - b) relaps do 24 mesiacov po kombinovanej imunochemoterapii (CIT) s purínovým analógom alebo po podobne účinnej liečbe (napr. autolóna TKD);
 - c) vysokorizikoví (p53 delécia/mutácia) vyžadujúci liečbu v 1. línii.
2. u pacientov mladších $\leq 50 - 55$ 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 – inhibítorgov BCR a BCL2 sa mierne zmenila stratégia, pričom do úvahy berie 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 zváženie 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, ginekologické 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 prolymfovocytov, ktorá postihuje periférnu krv a vedie k infiltrácii kostnej drene a ďalších orgánov (najmä sleziny). V periférnej krvi tvoria prolymfovocyty viac než 55 % lymfoidných buniek.

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

Klinická charakteristika

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

Symptomatológia:

Typická je symptomatiká splenomegália bez periférnej lymfadenopatie a zvyčajne je prítomná výrazná lymfocytóza. V 50 % prípadov sa nachádzajú anémia a trombocytopénia. Občas zistíme monoklonovú gamapatiu IgM.

Diagnostika

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

| | |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia | raritná, ~ < 1 % z lymfocytových leukémii |
| 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 slgM +/- 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 | <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) |
| cytogenetika a molekulová genetika | <ul style="list-style-type: none"> - 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 ľahšie rozlišovať blastoidný variant MCL, splenický lymfóm marginálnej zóny a variantnú HCL (HCL-v) pre prekrývanie 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 línií bez abnormality TP53: FCR, BR.
3. V prvej línií 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-inhibítorm, klinická štúdia, alogénnu 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 splenického lymfatického folikulu. V tejto zóne prevládajú malé B-lymfocyty a príomné sú ojedinelé disperzné blasty. V počiatocných fázach ochorenia vzniká topograficky typický postih bielej pulpy, neskôr sa infiltrácia rozširuje aj do červenej pulpy a stáva sa tak difúzna. Nádorové bunky môžu osídlovať regionálne hilové splenické LU a šíriť sa, ako tzv. vilózne lymfocyty, aj do periférnej krvi.

Podľa klasifikácie SZO (2008) medzi primárne splenické lymfómy patrí ďalej neklasifikateľný splenický lymfóm/leukémia, ktorý zahŕňa tzv. difúzny splenický 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

Najčastejšimi a veľmi typickými príznakmi pri SLMZ sú splenomegália, lymfocytóza a u časti pacientov aj hemolytická anémia (HA) alebo imunitná trombocytopénia (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 dyskomfort, neurčité bolesti pod ľavým rebrrovým oblúkom, únava, prejavy krvácania, zvýšené teploty. Zväčšenie periférnych LU, prípadne LU iných lokalítach je pri SLMZ veľmi zriedkavé. Postihnutie iných parenchymových 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 hepatitídou 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 | - slgM+, slgD+, monotypický c-Ig (reštrikcia na úrovni ľahkých reťazcov) - pozitívita 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 cytopenie → príznaky hyperviskózneho syndrómu pri IgM paparoteinémii asi 20 – 25 % pacientov medián času do prvej liečby: tri roky |
| Splenektómia Indikácie | Symptomatickí pacienti → symptomatická splenomegália → cytopenia (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 (cytopenie, progresia infiltrácie KD, celkové príznaky, LDH) → po splenektómii, ak sú príomné rizikové faktory |

lymfocytózu, anémiu (u časti pacientov sa dokáže HA a pozitívny Coombsov test), trombocytopéniu rôzneho stupňa, asi u 50 % pacientov monoklonálnu gammopatiu, zväčša typu IgM. U 95 % pacientov so SLMZ je v čase diagnózy príomná infiltrácia kostnej dreny, 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 monocytoïdný alebo plazmocitoïdný 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 typе lymfómu je vždy potrebné sérologické vyšetrenie na vírusovú hepatitídu 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, cyklofosfamid /+ 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 navodia 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 cirkuujúcich 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 siet) a parenchýmu sleziny, kde postihujú červenú pulpu. Môžeme ich nájsť i v hepare a lymfatických uzlinách.

Klinická charakteristika

Splenomegalia (90 %), hepatomegalia (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 %), neutropenia < 1x10⁹/l (75 %), monocytopenia < 0,1x10⁹/l (90 %).

Symptomatológia

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

| | |
|-------------------------------------|--|
| Incidencia | 2 % z lymfoidných leukémii, 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, imunohistochémia: CD20, DBA.44, TRAP, ANXA-1, TIA-1, cyklin-D1 |
| Genetika | BRAF V600E, IGHV4-34 (14q32.33), nešpecifické: del-p53, prestavba génov pre ťažký i ľahký reťazec imunoglobulínov, nadmerná expresia bcl-1 a cyklinu-D1 |
| Patogenéza | nezráma, možné etiologické faktory: ionizujúce žiarenie, drevný prach, organické chemikálie (benzén a iné organické rozpúšťadlá, fosforylované insekticídy), prekonaná infekčná mononukleóza (EBV), incidencia lymfoproliferatívnej malignity u pokravných príbuzných. |
| Morfologické varianty | – klasická forma chCL – variantná forma vHCL (WHO 2008: ako samostatná klinicko-patologická jednotka v kategórii neklasifikovateľných splenických B-lymfocytových lymfómov a leukémii). |
| Klinické podtypy | podľa morfológie: klasická, varianta, 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 siet), splenomegalia (infiltrovaná červená pulpa, biela atrofuje a zaniká, dilatované sínusy, erytrocytové jazierka), hepatomegalia (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), imunohistochémia trepanobiopsie (CD20, DBA.44, TRAP, ANXA-1, TIA-1), cytogenetika (BRAF V600E, IGHV4-34).

Diferenciálna diagnostika

Variantná forma (vHCL), aplastická anémia, splenický lymfóm s viloznými 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), maligná histiocytóza

Variantná forma vHCL

Ide o 10 – 20 % prípadov HCL. Morfológicky pripomína PLL (jadro s jadierkami) a HCL (cytoplazma s výbežkami). Prítomná býva masívna splenomegalia, leukocytóza 40 – 60x10⁹/l i viac, chýba monocytopenia, biopatický 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 protílátkach 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 | Odporučaná 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 splenomegálie 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 imunohistochémia 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.línií KR 79 %, PR 21 %, 2CdA v 2.línií KR 70 %, PR 20 %). Po 1.-líniej liečbe 2-CdA prežíva 10 rokov 80 – 90 % pacientov. Pred liečbou sa pre možné riziko reaktivácie 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, symptomatiká splenomegália, „bulky“ alebo bolestivá lymfadenopatia, B-symptómy, opakovane infekcie, autoimunitné poruchy, vaskulítida alebo osteolytické ložiská. Bolesťivé skeletárne ložiská a bolestivú „bulky“ lymfadenopatiu možno indikovať na analgetickú rádioterapiu v TD 10 – 30 Gy.

Štandardná liečba

Purínové analógy: 2-chlórdeoxyadenozín (kladribín, 2-CdA) alebo u nás neregistrovaný 2-deoxykoformycin (pentostatín, 2dCF). U pacientov s hladinou kreatinínu nad normou a s vekom nad 60 rokov dávku 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 tyrozínskych ibrutinib, inhibítory B-Raf enzymu: vemurafenib, cytostatiká: bendamustín, fludarabín, rekombinantné imunotoxiny: 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, rubidázón, 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 klinických 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 rýchlosťou progresiou.

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. centrocytoidný alebo monocyteoidný 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-špecifické, 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-

| | |
|---|---|
| Incidencia | 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 | <ul style="list-style-type: none"> - gény <i>IgR</i> - cytogenetika rearanžovanie génov pre ľahký aj ľahký reťazec, somatické hypermutácie rôznych regiónov, závisí často od lokalizácie MALT-lymfómu: t(11;18)(q21;q21) – najmä MALT lymfóm žalúdka a plúc t(14;18) (q32;q21) – najmä lymfómy očnej oblasti a slinných žlaz 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.: <ul style="list-style-type: none"> - v žalúdku HP, v tenkom čreve <i>Campylobacter jejuni</i>, v koži <i>Borrelia burgdorferi</i>, v okulárnej lokalizácii <i>Clamydia 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, zadýchavanie, niekedy ide o náhodný nálež pri RTG vyšetrení plúc |
| Črevo | pasážové ťažkosti pri obstrukcii, bolesti brucha, krvácanie do GIT-u, zriedkavo perforácia, chronické hnačky |
| Extradurálna lokalizácia | miešna kompresia, poruchy citlivosti a hybnosti DK |
| Koža | kožné lézie |
| Konjunktíva, Slzná žlaza, Retrobulbárny priestor, orbita | infiltrát spojovky, infiltrát slznej žľazy, tumor orbity – infiltrát mäkkého tkaniva orbity, retrobulbárny infiltrát |
| Slinná žlaza Štítna žlaza 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 biotízacia 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 gamapatiá, zvyčajne IgM a/alebo kryoglobulinémia II. typu. Cielene treba pátrať aj po vírusovej hepatítide 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 protivírusová liečba viest k regresii alebo ku kompletnej remisii ochorenia. V prípade potreby systémovej chemoimunoterapie myslieť na zvýšené riziko hepatotoxicity a navodeňa 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 morfologický 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 differenciácii.

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 | - pozitivita B-znakov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+) a povrchový Ig+ (zriedkavo IgD+), bcl2+, - koexpressia CD43+ v cca 50% prípadov, - CD5-, CD10-, CD23-, cyklín D1-. |
| Genetika | klonálne rearanžované, prevaha mutácií VH3 a VH4 oblasti časté trizómie chromozómov 3, 18 a 7 |
| 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 výkonnostný stav, extranodálne postihnutie, zvýšené hodnoty LDH, prítomnosť bulky masy). U časti pacientov nastáva transformácia v čase progresie/relapsu ochorenia.

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

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)

Prognóza

Približne 60 – 80 % pacientov prežíva 5 rokov. Odpoved' 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 morfologických, fenotypových, genotypových znakov a klinickej manifestácie rozdelila na samostatné typy alebo podtypy. Revidovaná klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) ich uvádzá takto:

| |
|---|
| DLBCL, bližšie nešpecifikovaný (NOS) |
| GCB typ |
| ABC typ |
| Veľkobunkový B-lymfóm bohatý na T-bunky a histiocity (TCRBCL) |
| Primárny DLBCL centrálneho nervového systému (PCNSL) |
| Primárny kožný DLBCL končatinového typu |
| EBV pozitívny DLBCL, NOS |
| EBV pozitívny mukokutánny vred |
| DLBCL asociovaný s chronickým zápalom |
| Lymfomatóidná granulomatóza |
| Primárny mediastínálny (týmusový) veľkobunkový B-lymfóm (PMBL) |
| Intravaskulárny veľkobunkový B-lymfóm |
| ALK pozitívny veľkobunkový B-lymfóm |
| Plazmablastový lymfóm |
| Primárny lymfóm asociovaný s efúziou (seróznych blán) |
| HHV8 pozitívny DLBCL, NOS |
| Vysokomáligny B-bunkový lymfóm, s MYC a BCL2 a/alebo BCL6 rearanžovanými génnimi |
| Vysokomáligny 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 relativne 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 prisudzuje 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 rezidua.

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 |
| Štadium | 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 |
| Štadium | 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 |
| Štadium | 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 | | |
| Štadium III, IV | 1 | | |
| Extranodálne postihnutie | 1 | | |
| PS ≥ 2 | 1 | | |

Pre pacientov so závažnými sprivednými 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 výšiu 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. Iniciálna liečba pacientov s DLBCL

| Štadium | 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 vysokodávkovaná liečba s autolognou 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 iniciálnej bulky masy je v čase, keď hodnotíme liečebnú odpoveď PET/CT vyšetrením, sporný. Ak teda restagingové PET/CT potvrdí komplettnú metabolickú remisiu, nie je rádioterapia na oblasť iniciálnej 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.

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

V prípade liečby pacientov starší ako 80 rokov je potrebné zhodnotiť biologický vek pacienta, rozsah choroby a preferencie pacienta. Pre pacientov v dobrom celkovom stave je vhodný liečebný 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 oddaliť 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 komplettnú remisiu, DS 4 – 5 znamená, že pacient nedosiahol komplettnú remisiu. V prípade metabolicky aktívneho rezídua volíme bud 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 konsolidáčnej 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 primárny lymfómom semenníka je 6 cyklov chemoimunoterapie R-CHOP, s profylaxiou infiltrácie CNS a adjuvantným ožiareniom 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 mediastínum (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 konsolidáčnej RT nie je jednoznačná, minimálne však v prípade iniciálnej bulky masy odporúčame po chemoimunoterapii danú oblasť ožiať dávkou 30 Gy.

Relaps/refraktérne ochorenie

V prípade podozrenia na relaps je indikovaná rebiopsia a staging. V čase začiatia druholiniowej liečby je potrebné stratifikovať pacientov na tých, ktorí sú schopní podstúpiť záchrannú (salvage) liečbu a následnú vysokodávkovanú terapiu s autológou 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 najúčinnejší, 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 chemosenzitívnym ochorením (aspoň parciálna remisia po záchrannej liečbe) a úspešnom zbere krvotvorných buniek absolvujú myeloblastívnu terapiu s autológou 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:

- primárnu progresiu počas prvolíniovej liečby,
- reziduálnej 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 antracykliny a je indikovaný na liečbu pacientov s relabujúcimi agresívnymi lymfómami.

Obrázok 1. CNS-IPI

| Rizikové faktory CNS-IPI | |
|---|---|
| Vek > 60 | |
| PS ≥ 2 | |
| EN > 1 | |
| Štádium 3 alebo 4 | |
| ↑LDH | |
| Postihnutie obličiek/nadobličiek | |
| Nízke riziko (0 – 1 RF) | Stredné riziko (2 – 3 RF) |
| 2-ročné riziko relapsu v CNS: Profylaxia nie je indikovaná | < 1 % 2-ročné riziko relapsu v CNS: Profylaxia nie je indikovaná |
| | |
| Vysoké riziko (≥ 4 RF) | |
| | < 5 % 2-ročné riziko relapsu v CNS: > 10 % Profylaxia je indikovaná |

Tabuľka 6. Indikácie CNS profylaxie

| | Frekvencia výskytu (%) | Riziko relapsu v CNS do 2 rokov (%) |
|-------------------------------|-------------------------------|--|
| CNS-IPI ≥ 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 sekréciou 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 incidence 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 ná pomocné stanovenie rizika podľa CNS-IPI (obrázok 1), keď pacienti s vysokým rizikom by mali v rámci liečby absolvoovať 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 mozgomešného moku (lumbálnu punkciu) aj s podaním profylaxie. Likvor sa odosielala 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 cykli). Toxicita asociovaná s podávaním HD-MTX by nemala viest 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 neskôr (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).

Metrotrexát 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 alkalinizáciu (bikarbonát), monitorovať bilanciu tekutín a forsírovať 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 chemoimunoterapie.

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 ďalšie poukazujúce na možný relaps/progresiu, neindikujeme zobrazovacie vyšetrenia.

Primárne lymfómy CNS

Definícia

Primárne lymfómy CNS (PCNSL) predstavujú zriedkavú formu extranodálnych NHL s postihnutím kraniospinalnej 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, leptomeningeálnej 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 dreny. 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 klúčové bioptické vyšetrenie a histologický dôkaz ochorenia. Metódou voľby je stereotaktická biopsia. Regresia

| | |
|------------------------------|---|
| Incidencia | 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 neurolymptomatóza 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. Bioptizácia lézie by sa mala vykonať čo najskôr a bez odkladov s cieľom histologickeho dôkazu lymfómu. V prípade sporného nálezu, najmä pri bioptizácii počas liečby kortikoidmi, je klúčový dôkaz klonality lymfoidnej proliferácie.

Staging a prognostické faktory

Klasifikácia Ann Arbor, ktorá ochorenie klasifikuje ako IE štadium, nevystihuje špecifickú 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 ganglia, mozgový kmeň, mozoček). Na základe týchto 5 rizikových

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

Liečba

PCNSL je zriedkavé ochorenie a informácie o liečbe pochádzajú z retrospektívnych analýz a z prospektívnych štúdií fázy II a III. Súčasné klinické štúdie sa snažia identifikovať najvhodnejšiu kombinovanú liečbu s významnou pozornosťou na liečbu indukovanú neutrotoxicitu.

Chirurgický výkon má diagnostický význam, metódou voľby je stereotaktická biopsia. Odstránenie veľkej tumoróznej masy neprináša benefit prežívania 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 očné vyšetrenie + vyšetrenie štrbinovou lampou | HIV sérologia CSF cytológia, flow cytometria IgH PCR | kontrastné MRI mozgu PET/CT CT – hrudník, abdomen, pelvis |
| Imunofenotyp | prognostické faktory (vek, PS) hodnotenie kognitívnych funkcií | 24-hodinový zber moču – klírens kreatinínu | trepanobiopsia kostnej dreny 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 konsolidácej 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. Konsolidáčnu rádioterapiu možno zvážiť pri reziduálnom ochorení po primárnej chemoterapii. Odporúčania pri dosiahnutí kompletnej remisie sú sporné. Alternatívou konsolidácej 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 cytozinarabinozidom a rituximabom sa v súčasnosti považuje za štandardnú liečbu de novo diagnostikovaných PCNSL. Aj u starších pacienotv sa odporúča použiť liečba HD MTX s cieľom vyhnúť sa RT a následnej závažnej neurotoxicite.

Z nových liekov sa v klinických skúšaniach potvrdzuje účinnosť temozolomídu, topotekanu, pemetrexedu, carmustinu, thioteipy aj mTOR inhibítarov, inhibítarov Brutonovej tyrozínskej kinasí a checkpoint inhibítarov. Použitie intratekálnej chemoterapie je pri použití vysokodávkovaného metotrexátu sporné, možnou indikáciou je leptomeningeálna infiltrácia. Postavenie vysokodávkowanej 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, konkrétnie MRI mozgu. Optimálne na tom istom pracovisku, vzhľadom na nezriedka problematické hodnotenie reziduálnych náleziev (postoperačné zmeny, zmeny po RT).

V rámci sledovania pacientov s PCNSL sa treba zameriť 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 konštantnej sa vyskytujúcej translokácie v oblasti MYC génu (nie je však výlučne špecifická pre BL), alebo (nepravidelne) pozitivity EBV genómu. BL sa najčastejšie manifestuje ako solídný nádor, ktorý vzniká primárne nodálne alebo často extranodálne, v časti prípadov prevláda klinický obraz akútnej leukémie. Z epidemiologického hľadiska sa rozlišuje

- a) **endemický BL** (častý najmä v krajinách rovníkovej Afriky a ostatných oblastiach s pravdepodobným vzťahom k endemickej malárii),
- b) **sporadickej BL** (väčšina európskych prípadov vrátane našich pacientov) a,
- c) **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. Zdvojovací čas, za ktorý sa zdvojnásobí počet nádorových buniek, sú asi tri dni. Anamnéza ľažkostí 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 čeľušť, 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
- sporadickej forma

5 – 15/100 000 detí
0,2 – 0,3/100 000 obyv.

Medián veku v čase dg

- endemická forma
- sporadickej forma

Pacienti detského veku najčastejšie vo veku 4 – 7 rokov
30 rokov (u dospelých pacientov)

Pomer muži/ženy

2 – 3 : 1

Fenotyp

- slgM+,
- pozitivita B-markerov (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+),
- CD10+, bcl6+, bcl2-, IRF4/MUM1- a proliferáčny 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

- solídný lymfóm sporadickej, alebo endemickej 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.

Sporadickej 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 detí a mladých ľudí. U väčšiny pacientov je prítomné abdominálne postihnutie – rozsiahle tumo-rózne masy najmä v ileoceálnej oblasti, prípadne tumor v retroperitoneálnej oblasti. Časté je postihnutie rôznych extranodálnych lokalít – obličky, ovária, žalúdok, prsníky. Veľmi zriedkavé je čisto nodálne postihnutie, postihnutie Waldeyerovho okruhu a mediastinalných uzlín. Veľká retroperitoneálna masa môže spôsobiť 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 (Burkitt 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 relativne s vysokým počtom CD4 lymfocytov (> 200 buniek/ μ l) a bez oportúnnych infekcií. Manifestácia ochorenia je podobná ako u pacientov so sporadickejou formou BL.

Medzi príznaky ochorenia patria bolesti brucha, vracanie, pasážové ľažkosti, 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, vracaňie, môže nastáť 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, trombocytopénia, leukemizácia ochorenia, masívna infiltračia 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 ochorenií 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 masívou hydratáciou, alkalinizácia moču, podávanie allopurinolu alebo razburikázy. V prípade akútnej renálnej insuficiencie bezodkladné začatie akútnej hemodialýzy,
- relatívne krátka, intenzívna chemoterapia podávaná v blokoch, bez odskakov,
- nepoužíva sa udržiavacia liečba,
- kľúčové lieky: cyklofosfamid/ifosfamid, vysokodávkovaný metotrexát, vin-kristín, adriamycin, 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 masívou infiltráciou KD),
- rituximab je štandardnou súčasťou protokolov na liečbu BL,

- komplexná podporná liečba – podávanie rastových faktorov, parenterálna výživa a analgetiká počas stomatitisí, 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 nefematologickou 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 antiretrovirusová 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, preducujú 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 morfologicko aj fenotypovo podobné prekuryzory ako pri NK/T lymfóme nazálneho typu, ale primárny výskyt je mimo ORL oblasti, čo je potrebné potvrdiť negatívitu PET/CT vyšetrenia. Ide o zriedkavé a vysokomaligné 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+ nevylučuje 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 pozitivitou 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 pripade môže byť mylne stanovená dg. T-ALL. Bolo by potrebné viac rutinne výšetrovať 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 kazuistika 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 granularne lymfocyty.

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 hyperferritinému, hepatopatiu, pancytopeniu. Prítomný je angiocentrismus a angiodestrukcia, ktoré spôsobujú ulcerácie mäkkých tkanív. Klinický priebeh je nepriaznivý s prežívaním v týždňoch, zriedka v mesiacoch.

| | |
|-------------------------|--|
| Incidencia | veľmi zriedkavé ochorenie, incidencia najmä v ázijských populáciach |
| 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 protiľatkami proti EBV, cirkulujúcou DNA EBV. Jej prítomnosť môže spôsobiť zvýšenú hypersenzibilitu na poštípanie komárom. Chronická aktívna EBV infekcia a epizomálna 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 klinka možné aj zobrazovacie metódy.

Diagnostika

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

Liečba

Optimálna liečba nebola stanovená. Používajú sa liečebné schémy

s L-asparaginázou, alogénna transplantácia kostnej dreny, avšak terapeutické výsledky zatiaľ nie sú slubné, 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 granulárne 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 pretrvávanie klonálnych veľkých granulárnych lymfocytov v periférnej krvi v počte nad $0,5 \times 10^9/l$. Pri nižšom počte, krat-

| | |
|-------------------------|--|
| Incidencia | veľmi zriedkavé ochorenie, 3 % chronických lymfatických leukémii |
| Medián veku | stredný vek |
| Pomer muži, 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 ochoreniah. Nesignifikantný klon T-LGL buniek môže byť prítomný aj pri insuficiencií kostnej dreny. |

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 cito-megalovírus.

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, plúcna arteriálna hypertenzia.

1. línia: – metotrexát +/- kortikoidy (benefit aj pri autoimunitných ochoreniah)
 - cyklofosfamid +/- kortikoidy (benefit pri anémii, najviac 12 mesia-

cov pre zvýšené riziko leukemogenézy)

- cyklosporín (benefit pri anémiach)

Vyhodnotenie liečbej 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 lymfomatázna 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 imuno-fenotypové vyšetrenie periférnej krvi alebo nádorového tkaniwa.

| | |
|------------------------|---|
| 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, - lymfomatázna forma – prominentná lymfadenopatia bez leukémie, - chronická forma ATLL, - tlejúca forma (lézie na koži a pľúcach). |

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

- imuno-fenotypové 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, kyseľina 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 vysokomalígne nádorové ochorenie s primárny výskytom v ORL oblasti (nos, paranasálne sínusy), zriedkavo v koži, v gastrointestinálnom trakte, testes, obličkách, horných dýchacích cestách, orbite. Vychádza zo spoločného lymfoidného prekurzora pre T a NK bunky. Expresia ID2 a E4BP4 v prekuzoroch vedie k ich diferenciácii na NK bunky a k tomu, že tieto malignity sú prevažne extranodálne. Morfológicky ide o polymorfnú populáciu lymfoidných buniek, eozinofilov a zápalových buniek s angioinvazívnym a angiodeštrukčným charakterom, čo spôsobuje ulcerácie nádorových mäs. Nádorové NK bunky nemajú klonálny molekulový marker, v onkogenéze je kľúčová CAEBV (chronická aktívna EBV infekcia).

Patogenéza

NK bunkové malignity vychádzajú zo spoločného lymfoidného prekurzora pre NK a T bunky. Expressia ID2 a E4BP4 vedie k rozvoju NK-bunkovej línie, expressia NOTCH a RUNX vedie k T-bunkovej líniu. V NK nádorových bunkách je v epizomálnej forme (neintegravaný do pôvodnej DNA) prítomný klonálny genóm EBV. Pri rozpadе 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.

| | |
|------------------------|--|
| Incidencia | 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 deštrukčný – lethal midline granuloma), 20 % koža, testes, GIT, svaly |
| Medián veku | 50 – 55 rokov |
| Pomer muži/ženy | častejšie muži |
| Imunofenotyp | CD2+, cCD3+, sCD3-, CD56+, cytotoxické molekuly (granzyme B+, perforin+, TIA+), T-bunkové markery negatívne (CD4-, CD5-, CD8-) |
| Genetika | 6q- (spôsobuje chýbanie tumor supresných génon HACE1, PRMD1, FOXO3, PTPRK), JAK3 aktivácia JAK/STAT patogénnej cesty, nadexpressia NK-κB a aurora kináz A, rearanžovaný 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 štadiách I/II. Najúčinnejšia 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 hemofago-cytárny 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 štadiách 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, štadium III/IV, postihnutie vzdialených LU, extranazálne postihnutie v čase diagnózy (pre PINK), kuantita 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 (štádiu I/II) môže pri L-asparaginázovom režime dosiahnuť dlhodobú emisiu. Použitie sólo rádioterapie (RT) u pacientov s lokalizovaným ochorením môže viest'

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. Slubná a vysokoeffektívna sa javí imunoterapia s anti-PD1 proti-látou. 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 cyklofamidu a adriamycinu. Odporuča sa podávanie non-antracyklínových režimov (L-asparaginázové, platinové, gemcitabínové).

Liečba 1. línie v štádiu I/II:

1. **RT sólo (nevhodný 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. **Konkomitná CHT + RT (concurrent, CCRT):** podávajú sa platinové

režimy, ktoré senzibilizujú nádor na RT

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

3b. Sekvenčná CHT + RT:

L-asparaginázové režimy

- **CHT režim SMILE:** (dexametazón, metotrexát, ifosfamid, L-ASA, etoposid) 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, etoposid)
 - **AspaMetDex** (L-asparagináza, metotrexát, dexametazón)
- Oba dosahujú 40 – 60 % KR v 2. línii.
- **DGCP** (dexametazón, gemcitabín, cisplatin, pegilovaná L-asparagináza)

- **IMEP L-asp** (ifosfamid, metotrexát, etoposid, 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, cisplatin alebo carboplatina)
- **GIFOX** (gemcitabín, ifosfamid, oxaliplatina)
 - gemcitabín, dexametazón, ifosfamid
 - gemcitabín, dexametazón
 - gemcitabín sólo
- **brentuximab vedotín** (anti CD30) – 40 % NK/T lymfómov sú CD30+
- **autológna 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 peritransplantančná 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, obyčajne 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 (obyčajne 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 epitheliotropný 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 hmôr 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. štátia:

- konvenčná chemoterapia na báze antracyklínov (CHOP) +/- rádioterapia, alternatívne zvážiť dva cykly IVE (ifosfamid, etoposid, epirubicín) + dva cykly vysokých dávok metotrexaču (3 g/m^2) s následnou ASCT po prípravnom režime BEAM (v niektorých štúdiách úspešné výsledky)

Incidencia

zriedkavé agresívne ochorenie spojené s gluténovou enteropatiou (celiakia), má vyššiu frekvenciu výskytu v oblastiach s vysokou prevalenciou celiakie (severná Európa), monomorfný epitheliotropný 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 epitheliotropný 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 malabsorbciou a stratou hmotnosti.

Monomorfný epitheliotropný intestinálny B-bunkový lymfóm (MEITL, predtým EATL II) nemá súvislosť s celiakiou, klinicky sa prejavuje skôr obštrukciou alebo perforáciou tenkého čreva.

Liečba III. – IV. štátia:

- zvážiť primárne „debulking“ resekcii,
- antracyklínový CHT režim.

Liečba relapsu a refraktérneho ochorenia:

- vysokodávkovaná chemoterapia s ASCT,
- záchranné režimy ICE, DHAP,
- monoterapia gemcitabín, benda-mustín,
- 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 |
| Komorbidita | splenická hypotrofia/atrofia kavitácia mezenteriálnych LU ťažká malnutričia celiakia |
| Laboratórny nález | anémia periférna eozinofília ↓ albumín ↑ LDH |

Stanovenie diagnózy

| | |
|----------------------------|---|
| Laparoskopická/ biopsia | resekcia čreva, biopsia pečene a mezenteriálnych uzlín, omenta, hrubého čreva (lymfóm je solitárny alebo diseminovaný) |
| Staging | MRI, enteroklýza, PET/CT endoskopie s duodenálnou biopsiou |
| | pozri všeobecnú časť |

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.

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

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

Prognóza

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

Vysokodávkovaná chemoterapia, autológna a alogénna transplantácia KB:

- všeobecne nedostatočné skúsenosti,

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm

KÓD ICD-O M 9716/35

Definícia

Hepatosplenický T-bunkový lymfóm (HSTL) je primárne extranodálny lymfóm, biologicky obyčajne vysoko-agresívny, 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 solídnych orgánov alebo v dôsledku chronickej antigénnej stimulácie.

Klinická charakteristika

- splenomegalia,
- hepatomegalia,
- laboratórny nález
 - anémia, trombocytopénia, leukopenia
 - 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 náležom CD3+, CD8-, TIA+/granzyme B- lymfocytov a ich lokalizácia v sínusoch, variantom však môže byť ochorenie s pozitívou $\alpha\beta$ TCR,
- možná biopsia pečene,
- diagnostická splenektómia nie je potrebná.

Liečba

- štandardná liečba nie je stanovená,
- v 1. líni kombinované polychemoterapeutické režimy na báze antracyklinov(CHOP) alebo režimy s cisplatinou +Ara-C,
- konsolidáčná a záchranná vysokodávkovaná liečba nepredĺži život,
- HD CHT s autológnou 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 posttransplantáčnym HSTL je obzvlášť nepriaznivá.

Sledovanie pacienta po skončení liečby

Pozri všeobecnú časť.

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulítide

KÓD ICD-0 M9708/35

Definícia

Podkožný T-bunkový lymfóm podobný panikulítide (SPTCL) patrí 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 kutálnych $\gamma\delta$ T-bunkových lymfómov.

Klinická charakteristika

Pacienti majú jedno aj viac ložísk charakteru „uzlíkov“ v podkoži, najčastejšou lokalizáciou sú končatiny a trup. Noduly môžu mať veľkosť od 0,5 cm do niekoľko centimetrov v prie- mere, 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 bi-optickej 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 hepatosplenomegalia. 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, predominancia výskytu u žien |
| Fenotyp | CD45RO+, β F1+, CD3+, CD4-, CD8+, cytotoxické granule (TIA-1+, granzym B+, perforín+), CD56- |
| Genetika | rearanžovanie TCR 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 skríning.

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 autológnou 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 prežívá 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 erytrodermia, 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 premalígná 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 uzly, v pokročilom štádiu aj vnútorné orgány. V počiatokom štádiu sú kožné eflorescence lokalizované na miestach chránených od slnka. Ochorenie prebieha v troch štádiách: **premykotické**, ktoré je lokalizované alebo difúzne, pre ktoré sú charakteristické povrchové ekzematálne alebo erytematózne eflorescence, štadium **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 erytrodermiu. Lymfadenopatia je prítomná u 47 % všetkých pacientov s najvyššou frekvenčiou v tumoróznom štádiu MF a u 80 – 90 % pacientov s erytrodermiou. Viscerálne

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

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

Diagnóza a vyšetrenia

Dôraz sa kladi na mnohopočetné histologické a imunohistologické vyšetrenia z kožných efloresencií počas vývoja ochorenia. Určenie štátia 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 vyšetrenia:

Fyzikálne vyšetrenie

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

Biopsia kože

Najtuhšíu oblasť, ak je plánovaná iba jedna biopsia

Krvné testy

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

Zobrazovacie vyšetrenia

U pacientov v štádiu T1NOB0, bez iných ťažkostí a selektovaných pacientov v štádiu T2NOB0 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

Excízna biopsia je indikovaná u pacientov s LU $\geq 1,5$ cm a/alebo, ak sú LU tuhé, nepravidelné, v zhľukoch 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

| | |
|--------------------------------|--|
| Incidencia | 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 muži/ženy | 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 TCR 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 produkcií IL-4 malígnymi bunkami, ktorý inhibuje produkciu IFN-γ a následne dochádza k strate epidermotropizmu |
| Variantné formy MF | - folikulotropná forma - pagetoidná retikulóza - granulomatázne 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 benigných 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 erytrodermia |

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 štádiá 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

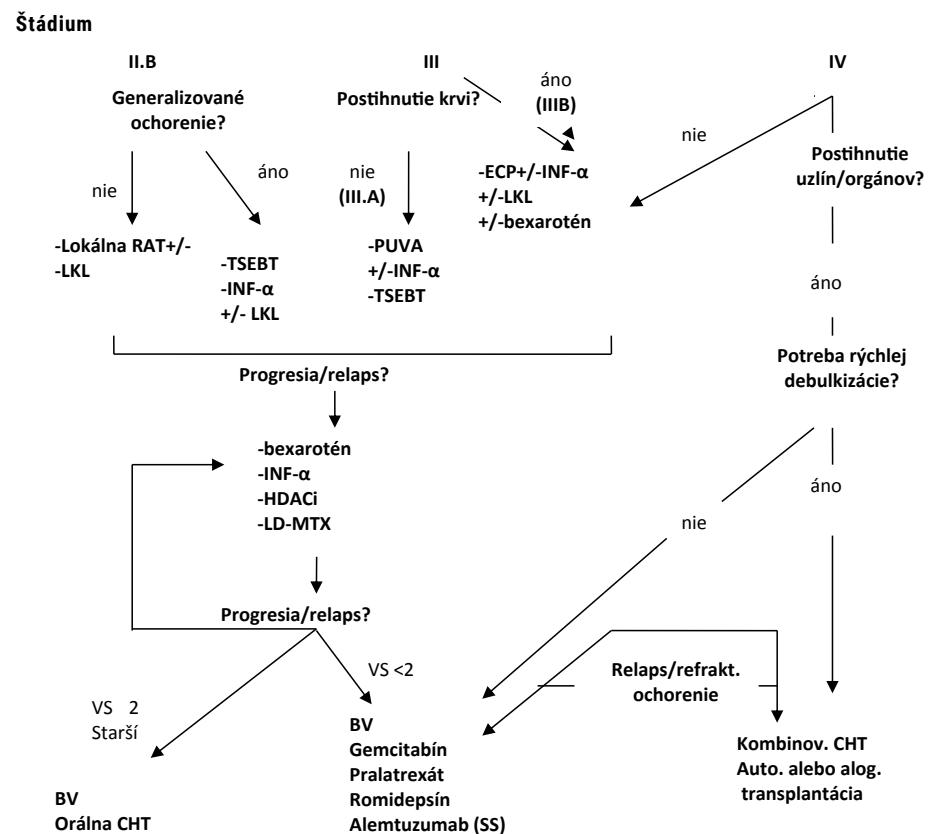
| Liečba | MF | | SS Erytroder. MF | Komentár |
|---|-----------------|---------------------|------------------------|---|
| | Skoré štádия | Pokročilé štádия | | |
| Lokálne kortikosteroidy | ++++ | ++ | +++ | kontrola symptómov |
| PUVA | ++++ | + | +++ | |
| UVB | +++ | + | ++ | viac dostupné ako 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 ožiarenie nízkoenergetickými elektrónmi | + | | | |
| Retinoidy | + | + | + | vyčajne v 2. línií; menej používané, ak sú dostupné bexakarotény |
| Bexarotén | ++ | +++ | +++ | vyčajne v 2. línií; môže sa použiť v kombinácii s PUVA alebo INF- α |
| INF- α | ++ | +++ | ++++ | 3 – 10 mil. jednotiek 3-krát týždenne vyššia efektivita s kombinácií s PUVA, bexaroténom, chemoterapiou alebo ECP |
| Inhibitory históndeacetylázy (HDACi) | + | +++ | ++++ | po 2. línií liečby <i>romidepsín</i> <i>vorinostat*</i> |
| Nízkodávkovaná chemoterapia (CHT) p.o. | + | +++ | ++ | metotrexát (LD-MTX) 5 – 50 mg 1-krát týždenne etopozid, cyklofosfamid, chlorambucil |
| Lokálna rádioterapia (RAT) | + | +++ | | ak sú lokalizované alebo veľké plaky a tumorózne noduly; dosiahnu sa dlhotrvajúce remesie |
| Celokožné žiarenie elektrónmi (TSEBT) | + | ++ | + | pri rozsiahлом 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 graft versus host |
| Denileukin diftitox* | | | ++ | po 2. línií liečby |
| Alemtuzumab | | + | + | po 2. línií 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 krví delí na:

- B0 bez postihnutia
- B1 neleukemické postihnutie krví Sézaryho bunkami < 1,0 K/ul
- B2 leukemické postihnutie krví:
 - a) Sézaryho bunkami >/= 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 (antihistamínika, gabapentin, nezriedka aj antidepresívá) a liečba infekcií (pacienti s rozsiahlym kožným postihnutím a erytrodermiou majú vysoké riziko pre vznik stafylokových infekcií).



Liečba pokročilých štadií MF/ SS

LKL: Lokálna kožná liečba, VS: výkonnostný 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 priažnivá, 10-ročné prežívanie 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+, perforin+, 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 eflorescence. V differenciálnej diagnostike proti lymfomatoídnej 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 palliatívna 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 malígy ny lymfóm, bližšie nešpecifikovaný

KÓD ICD-O M9702/35

Definícia

Periférny T-bunkový, bližšie nešpecifikovaný lymfóm (PTCL, NOS) je nádor zo zrelých 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 rýchloou 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 muži/ženy | 2 : 1 |
| Fenotyp | <ul style="list-style-type: none"> - 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 | <ul style="list-style-type: none"> - vo väčšine prípadov rearanžovaný gén <i>TCR</i>, - nebola definovaná žiadna typická genetická abnormalita, - minimálne tri subtypy: s nadexpresiou GATA3 (zlá prognóza), TBX21 a cyto-toxicických génov/expresia molekúl identifikovateľných imunohistochemicky - možné komplexné karyotypické zmeny vrátane 3+, abnormality 7q, 9q; delécie 6q, 13q, 5q, 9p, 10q, 12q, |
| Patogenéza | neznáma |

ezozinofilia, pruritus alebo hemofago-cytový syndróm. Prognosticky sa používa IPI.

Diagnostické a stagingové vyšetrenia

Ako je uvedené vo všeobecnej časti.

Liečba

Prvoliniová liečba: pozri ALCL ALK-.

V relapse: záchranná chemoterapia (DHAP, MINE, ESHAP, ICE), GEM-P,

monoterapia gemcitabínom, benda-mustínom (krátke odpovede), prípadne alemtuzumabom v nízkej dávke, z ne registrovaných 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 prezívanie 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 (monomorfné a pleomorfné formy) |
| Fenotyp | - fenotyp T helperových buniek (CXCL13+, CD10+) a CD2+, CD4+, CD3+ - častá CD21+/CD23+/CD35+ proliferácia folikulových dendritických buniek |
| Genetika | - reanžovanie TCR alebo aj IgH 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 re-labovaným a refraktérnym AITL možno skúsiť aj kortikosteroidy, cyklosporín A, monoterapiu fludarabínom cladribínom,

gemcitabínom, bendamustínom, nízke dávky metotrexátu 10 mg/m^2 1-krát týždenne + kortikosteroidy (prednizón 15 mg/d s detraciou), talidomid +/- kortikosteroidy, kontroverzné sú výsledky s interferónom alfa.

Rádioterapia (RT) má limitované použitie vzhľadom na prevažné 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, obyčajne ide o veľké anaplastické CD30+ bunky s hojnou cytoplazmom 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/O 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-. tátu 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 difúznych 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-

| | |
|------------------------------|--|
| Incidencia | 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 muži/ženy | 1,5 – 2 : 1 |
| Fenotyp ALK+ typu | - CD30+, CD45+/-, EMA+/-, ALK+ (v rôznej lokalizácii), často „strata“ expresie T-bunkových antigénov, obyčajne 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 TCR, - t(2;5) ~ 60 %, t(1;2), t(2;3), inv(2), fúzia ALK génu s rôznymi partnermi, najčastejšie s NPM génom |
| Genetika ALK- typu | - rearanžovaný gén TCR, bez translokácie ALK 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), ALCL asociovaný s prsnými implantámi (lymfóm fibróznej kapsuly, seróm) | CHOP x 6 – 8 krát 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 odporučenie 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 alogénnu transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek, v porovnaní s ASCT nie je spojená s lepším prežívaním; môže byť efektívna aj pri chemoresistentnom ochorení.

Osobitnú entitu predstavuje ALCL asociovaný s prsnými implantámi (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 kompletné 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 maligným 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 lymfoproliferačných kožných ochorení“. Lymfomatoidná papulóza je chronické ochorenie s papulonekrotickými alebo papulonodulárnymi prejavmi na koži. Typický je chronický priebeh so striedaním spontánnych remisií 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. Eflorescence 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 maligného 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 primárному kutánemu agresívному epidermotrofickému CD8+ cytotoxickým T-bunkovým 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 koincidenčiu s iným typom ML.

Liečba

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

Početné lézie a/alebo generalizované ochorenie – fototerapia (PUVA, UVA alebo UVB), nízkodávkovaný 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: NPHL 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 (NPHL). 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, epidemiologiou, patogenézou vrátane asociácie s infekciou EB-vírusom a genotypom. Nádorové bunky NPHL aj c-HL vykazujú vo väčšine známych prípadov pôvod v B-lymfocytovom rade. Prognóza pacientov vo väčšine prípadov Hodgkinových lymfómov je priažnejšia 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 spôsobať pocit tlaku za hrudnou kostou, dráždivý kašeľ, niekedy dysfagické ťažkosti, zadýchavanie pri námahe, palpitácie a bolesti hrudnej chrabtice. 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 chrabtice. Typické je potenie

| | |
|------------------------------------|---|
| Incidencia | 2 – 3/100 000, c-HL tvoria asi 95 % a NPHL asi 5 % všetkých HL |
| Medián veku v čase dg | bimodálna incidencia: 1. maximum 25 – 30 rokov 2. maximum naznačené > 50 rokov |
| Pomer muži/ženy | 10 : 6 |
| Fenotyp – cHL – NPHL | CD30+, CD15+/-, CD45-, CD20+/-, PAX5+, MUM1+, LMP-, EBV+/- CD30-, CD15-, CD45+, CD20+, EMA+/-, EBV-, bcl6+ |
| Genetika – cHL – NPHL | 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 | NPHL: 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 nodulárnu 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 celkove 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 súčasne 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 hematogenný rozsev do extralymfatických orgánov a tkániv (pluca, pečeň, kostná dreň, skelet, veľmi zriedkavo CNS). U niektorých pacientov s agresívnejšou formou ochorenia dochádza k hematogennemu 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 štadiá s priaznivou prognózou) | štádiá I – II bez RF (supradiafragmatická oblasť) | štádiá I – II bez RF |
| Intermediárne ochorenie (včasné štadiá s nepriaznivou prognózou) | štádiá I – II s \geq RF (supradiafragmatická oblasť) | štádiá I, IIA s \geq 1 RF štádium 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-sakrálné LU. U pacientov s NLPHL býva ochorenie v čase diagnózy zväčša ohraňčené na krčnú, axilárnu alebo inguinálnu oblasť. Postihnutie sleziny je prítomné asi u 35 % pacientov s HL. Nezriedka sa postihnutie sleziny zobrazovacími vyšetreniami nezistí. Splenomegalia bez ložiskového postihnutia neznamená, 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 štadia 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 štadiá s priaznivou prognózou) a intermedi-

árnym ochorením (včasné štadiá s nepriaznivou prognózou). Pacienti, ktorí majú klinické štádium III alebo IV, majú pokročilé ochorenie (nemecká skupina GHSG zaraduje 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 plúcnej toxicity bleomycínu (zvýšená teplota, kašeľ, dýchavica) treba neodkladne reálizovať diagnostické vyšetrenia (funkčné vyšetrenie plúc, 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 $> 2,1 \text{ m}^2$, počítajú maximálne na $2,1 \text{ m}^2$. Eskalovaný BEACOPP nepodávame 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 | | | |
| Hílus vpravo | | | |
| Hílus 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 prezívanie 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 odporučení 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 štadiá s priaznivou prognózou)

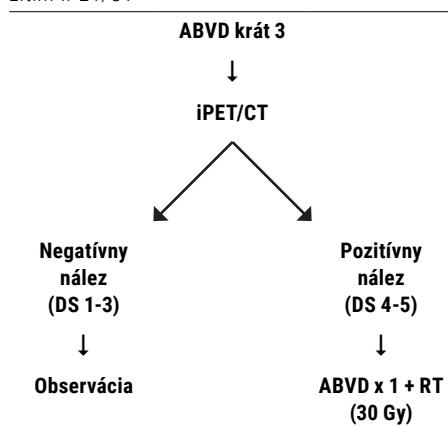
Štandardom v liečbe tejto skupiny pacientov so štádiom I alebo II, ktorí nemajú prítomný žiadny z rizikových faktorov uvedených v tabuľke 1, je: 2 krát ABVD + RT (20 Gy)

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)

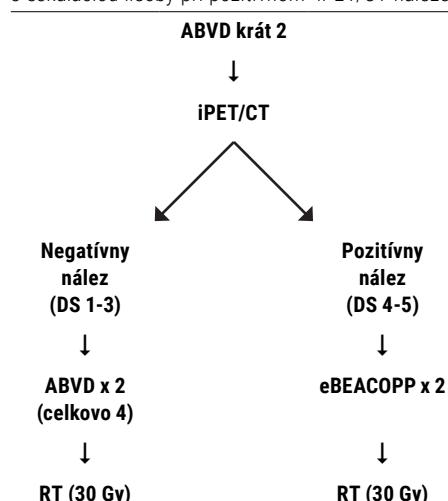
Liečba pokročilého ochorenia

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 (ob-siahnutelnej 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 nevhynutné dodržať dva klúčové 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)

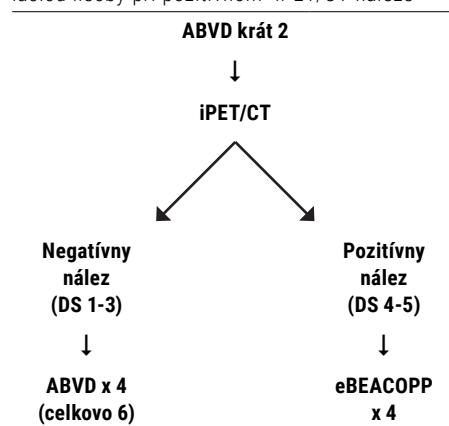
Primárnym cieľom iPET/CT vyšetrenia v tejto skupine pacientov je deskalácia liečby, najmä snaha vyhnúť sa rádioterapii u pacientov s iPET/CT ne-

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

| Alternatíva 1 (escalácia) | Alternatíva 2 (deeskalácia) |
|--|---|
| menej intenzívna 1. línia liečby ↓ interim PET/CT + ↓ escalácia | viac intenzívna 1. línia liečby ↓ interim PET/CT – ↓ deeskalácia |

riziko: podliečenie

riziko: nadliečenie

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

gatívnym náležom. Tento postup býva najčastejšie indikovaný u mladých žien (< 30 rokov), u ktorých by rádioterapiou boli oziarené aj prsníky. Výsledky štúdie RAPID potvrdili, že pacienti s negatívnym PET/CT náležom po troch cykloch ABVD, ktorí nedostávali RT, mali vyššie riziko recidivy ochorenia (PFS 90,8 vs 94,6 %), v celkovom prežívaní však neboli 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

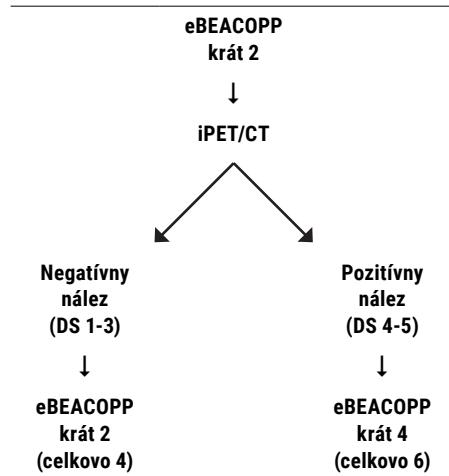
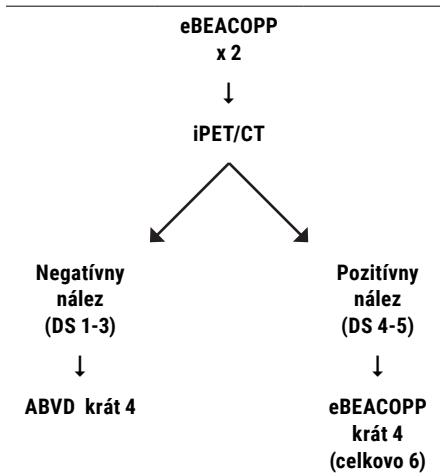


Schéma 5. Liečba pokročilého ochorenia chemoterapiou eBEACOPP s deeskaláciou liečby na ABVD pri negatívnom iPET/CT náleze



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, neboli zistený štatisticky signifikantný 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 toxickejších prejavov spojených s liečbou eBEACOPP.

Deeskalácia liečby

Na základe výsledkov štúdie HD18 nemeckej skupiny GHSG sa štandardom v centrach 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.

Zaistoviaciu 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-

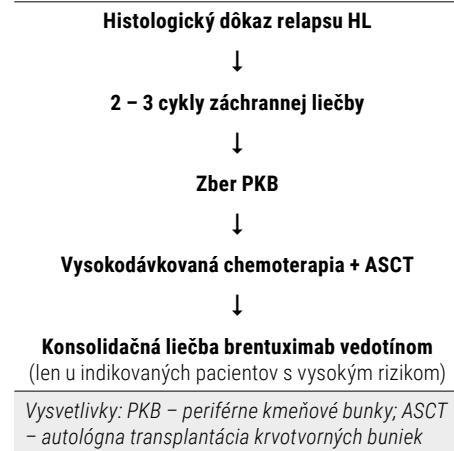
tabolicky aktívnej, lokalizovanej (obsliahnutej rádioterapiou) reziduálnej choroby na restagingovom PET/CT. V prípade, ak je to možné, odporúčame pred začiatím RT biopsiu hypermetabolickej LU či tkaniva.

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 profilaktické podávanie rastových faktorov.

V prípade ejekčnej frakcie srdca nižšej ako 50 % alebo anamnestického údaja kongestívneho zlyhávania srdca by antracykliny 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 pluénym toxinom (azbest, práca v bani a pod.). Znižená funkcia obličiek predlžuje vylučovanie bleomycínu, a tým zvyšuje jeho toxicitu. V takýchto prípadoch, aj napriek vyhovujúcim parametrom funkčných testov, je vhodnejšie bleomycin z liečby vynechať.

Schéma 6. Algoritmus liečby prvého relapsu HL



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

Ak je ABVD kontraindikované, alternatívou sú režimy ako COPP alebo PVAG, eventuálne je možné nahradíť 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 záchrannej („salvage“) liečby s následnou vysokodávkovanou chemoterapiou a autológou transplantáciou 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. Odporučenia ESMO na liečbu NLPHL (ESMO Lymphoma Guidelines, 2nd Edition; www.esmo.org)

| | |
|--|---|
| Štadium 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 záchraná 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 prvolíniovú liečbu (antracykliny).

Z prognostických faktorov sú najvýznamnejšími dosiahnutie metabolickej kompletnej remisie pred ASCT, významnými negatívnymi prognostickým faktormi sú refraktérne ochorenie a relaps do 12 mesiacov od ukončenia liečby, ako aj štadium 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 najúčinnejší, približne 80 – 90 % pacientov odpovedá na záchrannú liečbu a kompletnému remisiu dosiahne 60 – 80 % pacientov. V prípade, ak pacient nedosiahne remisiu po prvom záchrannom režime (optimálne kompletnej), podajú sa dva cykly iného záchranného režimu alebo brentuximab vedotín v monoterapii či v kombinácii s bendamustínom.

Rádioterapia je indikovaná na oblasť metabolicky aktívneho rezidua po ASCT a odporúča sa aj ožiarenie bulky masy. Oblasť bulky masy možno ožiaríť buď pred transplantáciou (po podaní záchrannej 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 prvolíniovú 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 CT²⁾ | | 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 prvolíniové 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 línii záchrannej liečby,
- extranodálne postihnutie v čase relapsu pred ASCT zahŕňajúce extranodálnu extenziu nodálnej masy do príahlých 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 intolerancie (neurotoxicita) alebo rezistencie na brentuximab vedotín sú 2 – 4 cykly uvedených režimov záchrannej liečby, prípadne režim COPP. Pacienti neschopní absolvovať kombinovanú chemoterapiu môžu byť paliatívne liečení monoterapiou gemicitabinom 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 zvážiť 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 úmrta 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 rozsiahloj podbráničnou lymfadenopatiou je potrebné využiť 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 NPHL.

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

Sledovanie pacienta po skončení liečby

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

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

možný relaps/progresiu, neindikujeme zobrazovacie vyšetrenia.

Špecifická liečba 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 špecifická pre detský vek.

Hodgkinove lymfómy

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

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

1. klasický Hodgkinov lymfóm (cHL) – vyskytujú sa všetky morfologické varianty, pričom cHL s úbytkom lymfocytov je v detskom veku vzácný.
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,
- vzácné sú prítomné B-symptómy a postihnutie mediastína,
- charakteristický je indolentný priebeh, častejší výskyt neskorých re-lapsov a možný prechod do NHL.

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

Staging

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

Za bulky ochorenie 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
- Kompletná anamnéza a fyzikálne vyšetrenie vrátane výšky, hmotnosti a povrchu tela
- Zhodnotenie B-symptómov
- FW
- Kompletný KO, biochemické vyšetrenia: hepatálne funkcie, kreatinín, koagulácia
- Virologický skríning: HIV, hepatitidy, VZV, HSV, EBV, CMV
- Zobrazovacie vyšetrenia:
 - celotelové PET/CT vyšetrenie s i.v. kontrastom alebo,
 - celotelové MRI vyšetrenie s i.v. kontrastom alebo,
 - celolelové PET + CT plúc 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 postpubetálnych 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 použíti kombinovanej liečby (CHT, resp CHT/RT) dosahuje pri nižších štádiach 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 neskorej 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 neskorej toxicity.

Toxicita rádioterapie:

- na rastúci detský organizmus – ovplyvnenie muskuloskeletálneho vývoja: predčasné uzavorenie epi-fizárnych štrbín, poruchy rastu a atrofizácia svalstva
- kardiotoxicita potenciovaná súčasným podaním antracyklínov
- neskore 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 ≥ 30/1 hod a/alebo objem najväčšej kontinuálnej nádorovej masy ≥ 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 remisiou 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: | |
| adekvátnej odpovede | - bez ďalšej liečby |
| neadekvátnej odpovede | - nasleduje RT |

TG-2: • 2 x OEPA

| | |
|-----------------------|----------------------|
| - interim PET/CT: | |
| adekvátnej odpovede | + 2 krát COPDAC |
| neadekvátnej odpovede | + 2 krát COPDAC + RT |

TG-3: • 2 x OEPA

| | |
|-----------------------|----------------------|
| - interim PET/CT: | |
| adekvátnej odpovede | + 4 krát COPDAC |
| neadekvátnej odpovede | + 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-Group 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 zhodnotení 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 porovnatelné s liečebnou stratégou u dospelých pacientov.

Zmena v hodnotení odpovede na PET

Pôvodne: Adekvátnej liečebnej odpovede pri hodnotení podľa Deauville skóre bola 1-2

Zmena: adekvátnej odpovede (**ERA-PET: early response 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 responses 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 negativite – 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/zrelá B-ALL, DLBCL, PMBL)

30 % lymfoblastický lymfóm - LL

10 – 15 % veľkobunkový anaplastický lymfóm - ALCL

V nízkom percente sa vyskytujú vzácné 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, rozdelene 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, rozdelene 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, rozdelene 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 pediatricke 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 ileocekalnej oblasti) s alebo bez postihnutia pridružených mezenteriálnych lymfatických uzlín, ktorý sa kompletne resekoval (ak je prítomný malígny ascites alebo sa nádor šíri do príľahkých orgánov, mal 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 ťoňou • Všetky intratorakálne nádory (mediastínum, hľí, plíuca, pleura, týmus) • Vnútrobrušné a retroperitoneálne ochorenie vrátane postihnutia pečene, sleziny, obličiek a/alebo ovárií, bez ohľadu na stupeň resekcii (s výnimkou nádoru GIT-u - zvyčajne v ileocekalnej oblasti - s/alebo bez postihnutia pridružených mezenteriálnych uzlín, po kompletnej resekcii) • Všetky paraspinalné 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 dotedz uvedených postihnutí + - iniciaľne postihnutie CNS (štádium IV CNS) - iniciaľne postihnutie kostnej drene (štádium IV KD) - iniciaľne 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 klúčových bodov vo vývoji efektívnych liečebných stratégii liečby NHL v detskom veku bolo poznanie, že rôzne biologické podtypy vyžadujú rôzne liečebné modality.

Liečba sa v detskom veku podáva vždy s kuratívnym cieľom a podľa možností popri vysokej efektivite s najnižšou akútou 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 redukovať 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 rozdielnú biológiu NHL v detskom veku, sa tieto liečia v troch rôznych terapeutických skupinách:

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

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

I. Lymphoblastic lymfóm

Lymphoblasticke lymfómy sú malignity z nezrelých alebo prekurzorových

lymfoïdnych buniek. Väčšina vychádza z nezrelých T-buniek, ktoré zodpovedajú definovaným štádiám tymocytovéj diferenciácie. Menej ako 10 % LL pochádza z prekurzorových B-buniek. Zatiaľ čo najčastejším miestom postihnutia pri T-LL je predné mediastínum a supradiafragmatické lymfatické uzliny, B-prekurzorový 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 dreny a CNS je častejšie pri T-LL. Ak je infiltrácia kostnej dreny $\geq 25\%$, ochorenie sa klasifikuje ako akútна lymfoblastová leukémia (ALL). Na základe spoločných morfologických, 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 odporučený 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 protokолов (NHL BFM 95 – I. terapeutická skupina a protokolu EURO LB 2002) zapracované niektoré modifikácie už použité v dvoch naposledy uvedených protokoloch.

Principy liečby:

I. a II. klinické štádium: za sebou idúce časti liečby:

- cytoreduktívna predfáza,
- 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 predfáza,
- indukcia I/a + I/b,

Indukčná fáza I/a

| | |
|-------------------------|--|
| Prednizón | 60 mg/m ² /deň p.o. (rozdelené 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 |
| Daunorubicín | 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 asparagináze 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

| | |
|-------------------------|--|
| Cyklofosfamid | 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 začiatia infúzie s cyklofosfamidom - V prípade potreby: furosemid 0,5 mg/kg i.v. 6 a 12 hod. od začiatku inf. s cyklofosfamidom |
| 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. 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 začiatia 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. (rozdelené 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 |
| Doxorubilín | 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 asparagináze 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

| | |
|-------------------------|---|
| Cyklofosfamid | 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 začiatia infúzie s cyklofosfamidom - v prípade potreby: furosemid 0,5 mg/kg i.v. 6 a 12 hod. od začiatku inf. s cyklofosfamidom |
| 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 iniciálna 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. |

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: Prednizó 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 spektri NHL detského veku najlepšie.

Na rozdiel od dospelého veku, kde DLBCL je veľmi heterogénna skupina ochorení a dlhodobo prežíva len okolo 50 % pacientov, u detí ide o jednotnejšiu skupinu skutočne primárnych vysokomalígnnych 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 zákl-

Liek v jednotlivých cykloch liečby v prehľade

| Cyklus | Liek |
|------------------|--|
| V | 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. |
| VZ | 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 začiatí 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 začiatí inf. s cyklofamidom, hydratácia intratekálne: MTX+Ara-C + prednizolón podľa veku deň 2, 24 hod. po začiatí inf. MTX |
| AA ²⁴ | Všetko ako v A ⁴ , ale dávka MTX je 5 g/m ² v 24-hod. infúzii 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. infúzii 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 vindezin 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., vitamin 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 |

de biologických charakteristik tohto lymfómu, ako sú vysoká rastová frakcia a krátka zdvojovací čas, sa vyvinula veľmi intenzívna liečba, v ktorej sa podávajú lieky frakcionovane a aj vo forme kontinuálnej infúzie, ktorá udržuje 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 štúdiach liečené podľa rovnakých protokolov ako BL a výsledky sú porovnateľné. V súčasnosti sa veľmi intenzívnu liečbou podarí vyliečiť 80 – 100 % detí v závislosti od klinického štadia.

Pri liečbe B-NHL sa ukázalo, že pre voľbu intenzity liečby nie je doстатočným kritériom len *klinické štadium 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 centrálnego 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 štadiu 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 štadíum, 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 štadiách ochorenia

Reziduálna masa počas alebo po liečbe

Pred začiatkom 3. bloku chémoterapie by nemala byť detegovaná žiadna nádorová masa vrátane vymiznutia blastov z kostnej dreni 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 centrálou štúdie.
- 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. Odobraté tkanivo sa podrobí dôslednému imunohistochimickému a molekulárno-genetickému vyšetreniu. V prípade, že sa potvrď 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 nasledujúcim 4. bloku CHT.
- U pacientov s iniciálnym postihnutím kostnej dreny sa mala punkcia KD spraviť pred 2. blokom CHT, v prípade pretrvávania blastov znova pred 3. blokom. Ak naďalej pretrvávajú blasty – kontakt s centrálou štúdie.
- U pacientov s iniciálnym postihnutím CNS by sa mal likvor vyšetrovať 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 očorenie 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 cytostatík sa podľa tolerancie v jednotlivých cykloch liečby navýsuje.

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 %), plúca (10 %), kosti (17 %), pečeň (8 %),
- postihnutie CNS je vzácne,
- postihnutie kostnej dreny varíruje v závislosti od metódy detektie postihnutia. Pri použití samotnej morfológie (< 10 %), imunohistochémie 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 do-datku z roku 2006.

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

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

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

Liečebný plán podľa rizikových skupín

Izolované postihnutie kože (veľmi vzácné) – musí byť:

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

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

V prípade pochybností – kontakt s centrálou štúdie.

Kompletne resekované štádium I

Liečba: Predfáza + 3 cykly kombi-novanej CHT: V – AM – BM – AM

Systémový ALCL – všetky ďalšie štádiá okrem pacientov s postihnutím CNS

Liečba: Predfáza + 6 cyklov 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 kra-niálna RT

Pacienti ≥ 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 prí-tomnosť reziduálnej masy po skončení liečby nemala považovať za zlyhanie, ak je masa menej ako 30 % z iniciál-neho tumoru. (v štúdii ALCL 99 malo reziduum len 26/352 (7 %) pacientov, 14 z nich nezávažné reziduum, 12 zá-

Liek v jednotlivých cykloch liečby v prehľade

| Cyklus | Liek |
|--------|---|
| 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 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 |
| 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, za-čať 24 hod. od začiatku inf. s MTX. Dávka sa zvyšuje podľa hodnôt hladín (špeciálne odporučenia) 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 začiatku 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 moča $\geq 7,0$ 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, za-čať 24 hod. od začiatku inf. s MTX. Dávka sa zvyšuje podľa hodnôt hladín (špeciálne odporučenia) cyklofosfamid 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 začiatku 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 signifikantným rezíduom kontaktovať štúdiu NHL-BFM.

Liečba relapsov a primárne refraktérnych ochorení

Aj po zavedení veľmi intenzívnych chemoterapeutických prístupov so zreteľom na histologický typ, klinicke 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 prakticke liečebne nezvládnuteľné relapsy T-lymfoblastového lymfómu a zrelých B-NHL, ak sa deti nepodarí úspešne zchrániť 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 vedená tak, aby k relapsu vôbec nedošlo. Potrebné je teda zvažovať kritériá od-povede na liečbu a pri nedostatočnej od-povedi 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. línie pri B-NHL je potrebné zhodnotiť v prospektívnych randomizovaných štúdiach. V súčasnosti bežia dve štúdie: **Inter-B-NHL 2010** (COG-FAB/LMB) pre deti a adolescentov so zrelými 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 skupiny. Nové lieky – brentuximab-vedotin a kri-zotinib sa začinajú skúšať v liečbe prvej línie 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 zrelých B-NHL

Pri retrospektívnej analýze pacientov, ktorí mali relaps po BFM-type prvolíniovej liečby, sa zistilo, že výsledky liečby relapsov pacientov so zrelými 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.-líniu liečbu, sú v súčasnosti nevyliečiteľní.

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 hemopoetickej 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 gravity

Výskyt NHL a HL je počas gravity 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, gynékológom-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, trombocytopénia) 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 nás 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 teratogénnu efekt cytostatik neodporúča (riziko fetálnych malformácií a spontálneho potratu). Ak je potrebné začať s liečbou čo najskôr (akútnej leukémia, agresívne lymfómy), odporúča sa navrhnuť pacientke prerušenie tehotenstva.

Liečba CHT počas 2. a 3. trimestra už nie je spojená s výším rizikom vzniku malformácií plodu, môže však zvýšiť riziko retardácie intrauterínnego rastu, nízkej pôdornej hnotnosti, 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 adriamycin, cyklofosfamid, vinkristín, vinblastín, dacarbázin, prednizón, rituximab. V žiadnom prípade sa neodporúča použitie metotrexátu, fludarabínu. Pre použitie benda-mustínu počas tehotenstva nie sú žiadne údaje.

Rádioterapia počas tehotenstva

Liečba rádioterapiou (RT) sa všeobecne neodporúča počas tehotenstva, táto by mala byť plánovaná až po pôrodu. 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 céfalosporíny, metronidazol, klatritromycín. Vzhľadom na potenciálne te-

ratogénnu efekt sa neodporúča použitie chinolónov a aminoglykozidov.

Rastové faktory – vzhľadom na chýbajúce informácie o bezpečnosti erytropoetínu 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 rekonvalenciou, podanie CHT je možné už niekoľko dní po pôrade. Pôrod cisárskym rezom sa odporúča len v prípade pôrodnickej indikácie. Posledné podanie CHT je potrebné naplánovať tak, aby sa eliminovalo riziko neutropenie u matky a plodu v čase pôrodu. Potenciálne myelosupresívna liečba (CHOP, AVBD) by mala byť podaná minimálne tri týždne pred plánovaným termínom pôrodu.

Po pôrade

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

U pacientok po cisárskom reze je potrebné zohľadniť hojenie operačnej rany. Laktácia musí byť čo najskôr počasťaná (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 ľažkostí pacientky, ako aj výsledky laboratórnych vyšetrení. Všeobecne sa odporúča po stanovení diagnózy pacientku sledovať v krátkych intervaloch (každé dva týždne) a liečbu oddiaľiť do neskoršej fázy tehotenstva alebo až po pôrode. Krátko po pôrode možno vykonať riadny staging ochorenia (PET/CT) a začať liečbu podľa štadia ochorenia.

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

Pacientky vhodné na sledovanie a oddialenú liečbu:

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

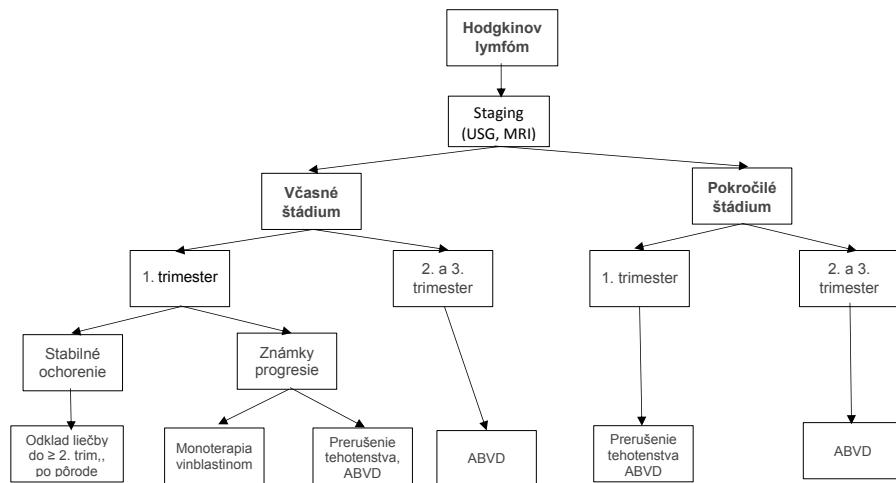
Pacientky nevhodné na sledovanie, ktoré je potrebné bezodkladne liečiť:

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

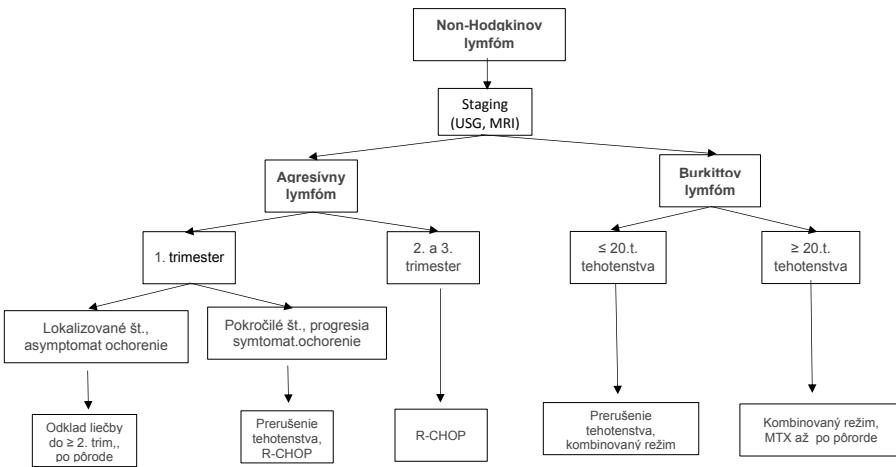
Oddialenie liečby u tejto skupiny pacientiek by malo negatívny vplyv na prognózu.

Ak je potrebná liečba počas 1. trimestra, odporúča sa navrhnuté 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). Alternatívou možnosťou je monoterapia vinblastinom (najmä v prípade odmiestavého 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 štadia 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 symptomického 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 fertilnom veku sa najčastejšie stretávame s primárny mediastínálnym 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 (pretrvávanie zadýchavanie a tlaku na hrudníku).

V prípade agresívnych lymfómov nie je možné liečbu odložiť.

U pacientok v 1. trimestri sa odporúča navrhnuté 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.

Velmi agresívne lymfómy

Do tejto skupiny patria Burkittov lymfóm a prekorzorové B a T-lymfoblastové NHL.

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

progressia ochorenia, potreba okamžitej liečby, intenzívna liečba podľa komplexných protokолов, 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 veryšokom riziku závažnej akútnej toxicity liečby, o negatívnom vplyve na prognózu ochorenia v dôsledku modifikácie liečby (napr. vyniechanie metotrexátu) a aj o veryšokom 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

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

Staging ochorenia

Pozri všeobecnú časť.

Špecifická 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 ďalšie odlišenie zápalu od HIV-asociovanej nodálnej reaktívnej hyperplázie, lipodystrofie a infekcie.

Odporučaný pravidelný monitoring onkologických pacientov na vysokoaktívnej retrovírusovej 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 protivírusovou liečbou (HAART) majú nižší výskyt HL – 5- až 25-krát vyššia ako HIV negatívna populácia s miernym nárastom incidence v ére HAART

Základná klinická a patologická charakteristika

Burkittov lymfóm

klassický typ (30 – 40 %), morfologicky 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 zmešaných 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 výšou imunosupresiou a pri progresii HIV

Klasický Hodgkinov lymfóm

mix celularita a lymphocytová 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, výšie stádiá, extranodálne postihnutie, KD je infiltrovaná u 50 %

Plazmoblastový lymfóm dutiny ústnej

morfologicky nerozoznateľný od PBL imunokompetentných pacientov s pozitívou CD38 a CD138, negatívou 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 ochoreni je postihnutie do príťahlivých 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 viacero pleomorfických a HRS podobných buniek. *extrakavitárny HHV8+lymfóm*, solídný variant PEL, ktorý exprimuje B-bunkové antigény, ale väčšinou od rážajú 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 časte 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 malígného 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 použiť 2 NRTI v kombinácii s NNRTI, PI alebo INSTI podávať konkomitantne s chemoterapiou, vysadenie zvyšuje riziko selekcie rezistentných mutácií zohľadniť medziliekové interakcie (medzi HAART, chemoterapiou a antimikrobiálou liečbou), prítomnosť ochorenia pečene a obličiek, potenciálne nežiaduce účinky (myelosupresia, intolerancia, periférna neuropatia) pri riziku prekrytie 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, opakovane mykotické infekcie, liečba prednizónom > 20 mg/d po dobu > 2 týždne, chemoterapia, biologická liečba (napr. rituximab) – prevencia PCP a toxoplazma gondii – trimetoprim/sulfametoaxazol, resp. iná alternatíva ak počet CD4+ < 50 bb/μl, prevencia – non TBC (<i>M. avium complex</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. kansasii</i>) profylaxia – napr. azitromycin cielená 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 | podať vysokodávkovanú liečbu s ASCT Skrínning 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/sulfametoaxazol 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 štoku, potom trimetoprim/sulfametoaxazol ATB profylaxia počas neutropénie (napr. levofloxacinom) monitoring hepatálnej toxicity Po ASCT PCP profylaxia trimetoprim/sulfametoaxazol non TBC (<i>M. avium complex</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. kansasii</i>) profylaxia, napr. azitromycin profylaxia proti herpes zoster (acyklovir) monitoring CMV/2-krát týždenne do dňa +100 HAART liečba antifungálna profylaxia flukonazolom po úprave hepat. enzymov | | | | | | | |
| Primárny CNS lymfóm | chemoterapia môže byť alternatívou k RAT mozgu | | | | | | | |
| Hodgkinov lymfóm | včasné štadiá HL – dva cykly ABVD s rádioterapiou na postihnutú oblasť včasné štadiá HL s nepriaznivým 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 – autológna 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 – Ebsteini-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 centrálneho 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 incidenciu NHL,
- zvyšuje počet CD4+ T-lymfocytov,
- znižuje incidenciu oportúnnych infekcií,
- zvyšuje neurotoxicitu chemoterapie,
- zvyšuje mukozitídu chemoterapie,
- môže zvýšiť počet dosiahnutých kompletnejších remisií.

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 plávucny 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 – Ebstein-Barrovej vírus, HHV-8 – humánny 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 pozitrónovej emisnej tomografie v diagnostike a liečbe malígnych lymfómov

V porovnaní so štandardne používaným CT vyšetrením má pozitronová emisná tomografia (PET) s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (¹⁸FDG) kombinovaná s CT vyšetrením (PET/CT) vďaka funkčno-metabolickému spôsobu zobrazenia významne vyšiu senzitivitu a špecifiku detekcie patologických zmien pri väčine histologických typov malígnych lymfómov. Medzinárodné odporúčania (Luganská klasifikácia, Konsenzus medzinárodnej konferencie pracovnej skupiny o zobrazení 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 maginálnej 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 |
| Sézáryho syndróm | 100** |
| Primárne kožný anaplastický veľko-T-bunkový lymfóm | 40 – 60 |
| Lymfomatoïdná papulóza | 50 |
| Subkutánny paniklitídna-like T-bunkový lymfóm | 71 |
| Kožný B-bunkový lymfóm | 0 |

* iba 27 % kožných lémijí; ** iba 62 % kožných lémijí

je považované za štandard zdravotnej starostlivosti. Prínos PET/CT na hodnotenie prebiehajúcej liečby je nadalej 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 ¹⁸FDG v nádorových tkanivách je zvyčajne úmerná ich dediferenciácií („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 febrilít nejasnej etiológie alebo na určenie vhodného miesta na odobratie biopického materiálu na histologické vyšetrenie v prípade ľahko 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 lémijí a zvýšeniu štátia 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 nadalej 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 nevhodná.

PET/CT vyšetrenie je senzitívnu metódou na detekciu okultného systémového postihnutia u pacientov s primárny lymfómom centrálnego 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).

Včasné 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 štúdiach ukazuje ako silný prognostický faktor pri HL a agresívnych NHL, výsledok iPET vyšetrenia je dobrým prediktorem dosiahnutia remisie ochorenia po ukončení liečby. V budúcnosti by mohol slúžiť na včasné 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 odpoved | Kompletná rádiologická odpoved ^d |
| LU a extralymfatické lokality | Skóre 1, 2, alebo 3* s alebo bez reziduálnej masy | Cieľové LU/nodálne masy musia regredovať na ≤ 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 známok FDG-avídnych lézií | Morfologicky v norme, ak neurčitý nález, musí byť IHCh negatívna |
| Čiastočná (PR) | Čiastočná metabolická odpoved ^d | Čiastočná remisia (všetky nasledovné) |
| LU a extralymfatické lokality | Skóre 4 alebo 5* s redukovanou akumuláciou v porovnaní so vstupným vyšetrením, s ľubovoľhou 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 ísiť o reaktívne zmeny po chemoterapii). Pri perzistencii ložiskových zmien v kostnej dreni a súčasnej nodálnej odpovedi, zväžte MRI, biopsiu alebo opakovane 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-avídne lézie, konzistentné s lymfómom počas alebo po ukončení liečby | Individuálna LU/lézia musí byť abnormálna s: LDi > 1,5 cm a zväčšenie LDi o ≥ 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-avídne lézie, konzistentné s lymfómom a nie inou etiológiou (napr. infekcia, zápal). Ak je neistota ohľadne etiológie nových lézií, zväžte biopsiu alebo opakovane vyšetrenie. | Opäťovné 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 nespochybniťná a v súvislosti s lymfómom Posúditeľná lézia ľubovoľnej veľkosti v jednoznačnej súvislosti s lymfómom |
| Kostná dreň | Nové alebo rekurentné FDG-avídne ložiská | Nové alebo rekurentné postihnutie |

Vysvetlivky a skratky: * - Deauville 5 bodové skóre; FDG - fluórdeoxyglukóza; IHCh: imunohistochémia; LDi - najväčší transverzálny priemer; PPD - súčin LDi a jeho kolmého priemera; 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 kompletnej remisia (CR), parciálnej 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 iniciálne 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-avídnym malígnum lymfómom nález svedčí pre kompletnej metabolické 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 zatial 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 drobnoloziskovej 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 viedie k zvýšenému záchytu falošne pozitívnych nálezov.

Realizácia a interpretácia PET vyšetrenia

Medzinárodné odporučenia publikované v roku 2014 standardizujú 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 intravenóznej kontrastnej látky, negatívnej perorálnej kontrastnej látky, na rovnom „plánovacom“ vyšetrovacom lôžku, s rádioterapeutickou pomôckou zabezpečujúcou štandardnú polohu rúk a ramien.

Je nevyhnutné prísne dodržiavať 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 maligných 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 nálezov v dôsledku postterapeutických zápalových zmien, PET/CT vyšetrenie sa musí vykonať v odstupe minimálne štyroch týždňov od ukončenia posledného cyklu chemo-terapie a dvanásť týždňov od rádioterapie. Nevyhnutou podmienkou realizácie iPET vyšetrenia na posúdenie včasnej terapeutickej 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 mozgu sa

Tabuľka 3. Deauville 5-bodové skóre

| | |
|---|---|
| 1 | bez akumulácie |
| 2 | akumulácia <= mediastínum |
| 3 | akumulácie > mediastínum 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 nálezov sa považuje za dostatočné, kvantifikácia alebo používanie semikvantitatívnej štandardnej hodnoty akumulácie („standard uptake value“, SUV), nie je nevyhnutné. Na posúdenie PET/CT nálezu počas liečby a po jej ukončení sa odporúča používať 5-stupňovú škalu, tzv. Deauville skóre (tabuľka 3). Skóre 1 – 3 sa považuje za negatívny PET nález (kompletná metabolická odpoved/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- a interobservačnou variabilitou.

Falošne pozitívne a falošne negatívne nálezy

Tak ako každá diagnostická metóda má aj ¹⁸FDG- PET/CT svoje obmedzenia. Riziko falošne pozitívnych nálezov je pri zvýšenej akumulácii ¹⁸FDG v infekčných ložiskách, v granulomatóznych léziach pri sarkoidóze a tuberkulóze, pri fokálnom hromadení v aktivovanom hnedom 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 pozitívny, ako aj negatívny nálezu.

Pričinou falošne negatívnych nálezov 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 tkanicích s fyziologicky vysokou akumuláciou ^{18}FDG (mozog, vylučovanie rádiofarmaka oblickami). Cytokíny stimulujúce granulocytové kolóny (GCSF) zvyšujú akumuláciu ^{18}FDG v aktivovanej kostnej dreni, čo môže znemožniť odhalenie jej malignej infiltrácie.

Špecifika 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 výhodnotení.

V závislosti od veku dieťaťa je potrebné zvážiť potrebu sedácie, anestéziologického tímu a hospitalizácie. Aplikovaná dávka ^{18}FDG sa individualizuje v závislosti od hmotnosti na základe pediatrických tabuľiek EANM. CT vyšetrenie sa štandardne vykonáva ako nízkodávkové, 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 tkiva 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 centrálny výhodnotenie.

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 (výnimcočne 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 odporúcaniami jednotlivých protokolov, ktorými sa rizikovi 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 označujeme 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 plúc: oblasti šírenia do plúc 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 plúc 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,

Odporučania 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,
 - zahrňa pôvodne postihnutý objem (tento označujeme ako GTV), ktorý predstavuje podklad na stanovenie klinického cieľového objem (CTV),
 - šetrí zdravé nepostihnuté rizikové orgány,

- Pri stanovení CTV je potrebný individuálny odhad neurčitosti, 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,

Odporučania na plánovanie RT

HNL 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 període s odstupom viac ako 5 rokov od stanovenia onkologickej diagnózy. Niektoré z neskorých nepriaznivých následkov môžu zapríčiňovať nielen vyššie riziko morbidity, 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).

Neskorími 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 oblastami a dávkami ožiarenia), prípadne závažnú akútну toxicitu. Podľa viacerých expertných skupín onkológ by mal navrhnuť aj ďalšie vyšetrenia ohrozených orgánov systémov zamerané na možné včasné odhalovanie závažnej neskorej toxicity. U pacientov po liečbe lymfómov je potrebné aktívne pátrat po symptónoch súvisiacich s poškodením dôležitých orgánov (najmä srdca a plúc) a po symptónoch 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, plúc, štítnej žľazy),
- kardiovaskulárne (zlyhávanie srdca, ischemická choroba srdca, myo/periarkarditída, chlopňové chyby, poruchy vodivého systému, poškodenie kardí a iných ciev v ožarovacom poli),
- plúcne (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, znižená výkonnosť, anxiózita, depresie, poruchy spánku, sexuálne poruchy.

Monitorovanie pacientov vyliečených z Hodgkinovo 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,

- skríning karcinómu plúc (u rizikových pacientov – fajčiarov alebo po RT na oblasť hrudníka), preferujeme low-dose CT alebo MRI,
- ročný skríning 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,
- skríning kolorektálneho karcinómu – kolonoskopie každých 10 rokov u pacientov od veku ≥ 50 rokov, u vysokorizikových pacientov od veku 40 rokov,
- skríning karcinómu krčka maternice,
- skríning karcinómu prostaty,
- dermatologické vyšetrenie ročne,
- hodnotenie psychosociálnych následkov – prítomnosť stresorov, problémov s prístupom k primárnej starostlivosti, partnerských problémov, problémov so zamestnaním.

*Na základe najnovšieho konzenu 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 včasného 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 perikarditidu).

Monitorovanie pacientov vyliečených 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
- Zvážiť:**
- hodnotenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov a symptómov, zvýšenú pozornosť je vhodné venovať pacientom po RT na hrudník a/alebo liečbe antracyklínmi (detailne vyššie),
- skríning karcinómu plúc (u rizikových pacientov – fajčiarov alebo po RT na oblasť hrudníka) preferujeme low-dose CT alebo MRI,
- ročný skríning 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,
- skríning kolorektálneho karcinómu (detailne vyššie),
- skríning karcinómu krčka maternice,
- skríning 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
- Zvážiť:**
- monitorovanie plúcnej toxicity pomocou funkčných testov (v prípade symptómov alebo abnormálneho nálezu po liečbe),
- ročné sledovanie kardiovaskulárneho stavu,
- ročný skríning 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 symptónoch neuropatie,
- skríning kolorektálneho karcinómu (detailne vyššie),
- skríning karcinómu krčka maternice,
- skríning karcinómu prostaty,
- skríning karcinómu plúc (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.

Hepatítida B a pacienti s lymfómom

Pacienti s hematologickými malignitami patria do skupiny onkologicky chorých s vysokým rizikom reaktivácie hepatitídy B spôsobenej vírusom hepatitídy B (HBV). Reaktivácia hepatitídy B môže viesť až k zlyhaniu pečene a smrti.

Profylaxia počas protinádorovej liečby **redukuje výskyt reaktivácie HBV.**

Profylaktický prístup je efektívnejší ako terapia reaktivácie HBV.

Najvyššie riziko reaktivácie prekonanej hepatitídy B majú pacienti s lymfómami podstupujúci transplantáciu krvotvorných buniek, protilymfomovú liečbu obsahujúcu látky spôsobujúce depléciu B- lymfocytov (najmä anti-CD20 monoklonové protilátky), antracykliny, purínové analógy, kortikosteroidy (podávané v dávke aspoň 20 mg prednizónu alebo ekvivalentu počas minimálne 4 týždňov). Prípady reaktivácie 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 protilátkov. V prípade pozitivitu HBsAg alebo protilátkov proti HBc sa odporúča vyšetriť hodnoty HBV DNA metódou PCR.

| Novodg. pacienti / pacienti pred začiatkom liečby | Vyšetrenie | Indikuje/realizuje* |
|--|---|-------------------------------|
| Skrínig | sérologia: HBsAg; anti- HBc | hematológ/onkológ/internista* |
| | HBV DNA PCR (v prípade pozitivitu sérologie) | hematológ/onkológ/internista* |
| Pacienti s pozitívnym skrínингom a rizikovými faktormi | | |
| Profylaxia | monitoring (HBV DNA) | hepatológ |
| Preemptívna liečba | monitoring (anti-HBs; HBV DNA) | hepatológ |

* pozri indikačné obmedzenia zdravotných poisťovní

Uvedený skrínig 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 skrínigovým testom na hepatitídu B je potrebné podávať protivírusovú profylaxiu alebo liečbu.

Cieľom **profylaxie** je zabránenie reaktivácie HBV podávaním nukleozidových analógov (lamivudín, entekavir, tenofovir). Všetci HBsAg pozitívni pacienti ako aj pacienti HBsAg negatívni s pozitívou protilátkou anti-HBc a rizikovými faktormi by mali mať nasadenú profylaxiu. Profylaxia by **sa mala začať pred alebo súčasne s protilymfomovou 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. Samozrejmostou je sledovanie pečeňových 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 protilymfomovej liečby a neboli očkovani alebo nemajú dostatočné hladiny protilátkov (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.