Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022

Doporučení
České hematologické společnosti
České lékařské společnosti
Jana Evangelisty Purkyně

Editoři: Michael Doubek, Jiří Mayer

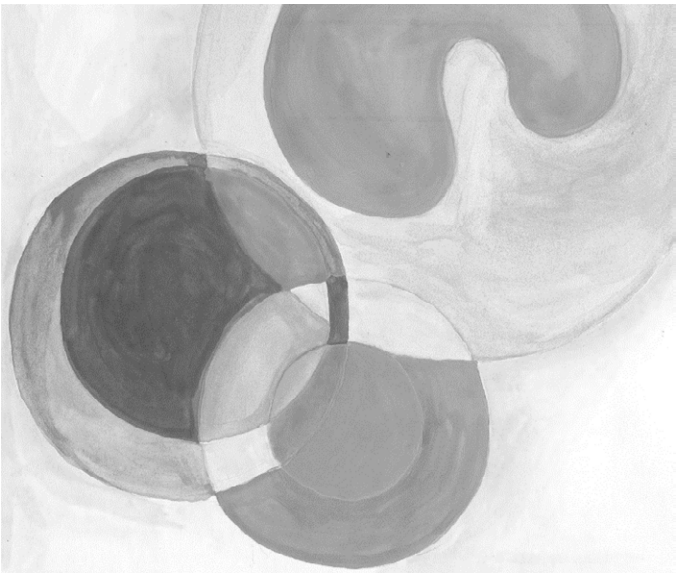
Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022

Doporučení

České hematologické společnosti

České lékařské společnosti

Jana Evangelisty Purkyně



Editoři: Michael Doubek, Jiří Mayer

© Michael Doubek, Jiří Mayer (Eds.), 2022
Cover design © Michael Doubek, 2022
© Česká hematologická společnost ČLS JEP, 2022
ISBN 978-80-270-8240-7

Editoři:

Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Tato publikace byla připravena ve spolupráci s těmito sekcemi České hematologické společnosti ČLS JEP a pracovními skupinami:
Lymfomová sekce ČHS ČLS JEP
Myelomová sekce ČHS ČLS JEP
Leukemická sekce ČHS ČLS JEP
Transplantační sekce ČHS ČLS JEP
Česká leukemická skupina – pro život (*The CzEch Leukemia Study Group – for Life*, CELL)
Česká myelomová skupina (CMG)
Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii (ČSCLL)
Kooperativní lymfomová skupina (KLS)
Kooperativní skupina pro myelodysplastický syndrom (*Czech MDS Group*)

Autoři (abecedně):

Prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. David Belada, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

MUDr. Petra Bělohlávková, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

MUDr. Martin Brejcha, Ph.D.
Hematologické oddělení, Onkologické centrum Nový Jičín

MUDr. Yvona Brychtová, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

MUDr. Hana Bučková, Ph.D.
Kožní oddělení I. dětské kliniky LF MU a FN Brno

MUDr. Vít Campr
Ústav patologie a molekulární medicíny FN Motol, Praha

MUDr. Eduard Cmunt, CSc.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie, 1. LF UK a VFN Praha

Ing. Robert Czékus, MHA
FN Brno

MUDr. Michaela Čepelová
Klinika dětské hematologie a onkologie 2.LF UK a FN Motol

Prof. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

MUDr. Olga Černá
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Libor Červinek, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Kateřina Dědečková
Proton Therapy Center Czech, Praha

MUDr. Dominika Dóczyová
Klinika detskej hematológie a onkológie, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc
Klinika onkohematológie, LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

Prof. MUDr. Edgar Faber, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. František Folber, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Jaromír Gumulec
Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

MUDr. Jan Haber, CSc.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie, 1. LF UK a VFN Praha

Prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.
Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

MUDr. Adriana Heindorfer
Oddělení hematologie a transfuziologie, Krajská nemocnice Liberec

MUDr. Antonín Hluší, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Jan. M. Horáček, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. RNDr. Mgr. Marie Jarošová, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Tomáš Jelínek, Ph.D.
Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

MUDr. Marta Ježová
Ústav patologie LF MU a FN Brno

MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

Doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie, 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Alexandra Jungová
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Tomáš Kabut
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Michal Karas
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

MUDr. Petr Kessler
Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice Pelhřimov

MUDr. Hana Klamová, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie 1. LF UK a VFN Praha

Mgr. Iva Kocmanová
Oddělení lékařské mikrobiologie FN Brno

MUDr. Eva Konířová
1. interní klinika – klinika hematoonkologie, 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Ondřej Kopecký
Centrum podpůrné a paliativní péče VFN, Praha

MUDr. Kateřina Kopečková
Onkologická klinika FN Motol, Praha

Mgr. Bc. Michal Koščík, Ph.D.
Masarykova univerzita Brno

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.
Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

MUDr. Milan Košťál, Ph.D.
4. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

MUDr. Michal Kouba
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

MUDr. Renata Koukalová
Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Prof. MUDr. Tomáš Kozák, Ph.D., MBA
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Zdeněk Král, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Daniel Lysák, Ph.D.
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

MUDr. Jacqueline Soukupová Maaloufová
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Doc. Mgr. Kateřina Machová Poláková, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Prof. MUDr. Vladimír Maisnar, Ph.D.
4. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

MUDr. Naďa Mallátová
Pracoviště parazitologie a mykologie, Nemocnice České Budějovice

MUDr. Jana Marková
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

Prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Doc. MUDr. Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Peter Múdry, Ph.D.
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

MUDr. Milan Navrátil
Klinika hematoonkologie LF OU a FN Ostrava

Doc. MUDr. Jan Novák, Ph.D.
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Aleš Obr, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Petr Pavlíček
Interní hematologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady Praha

MUDr. Tomáš Pika, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Martin Písačka
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

MUDr. Jindřich Polívka
1. interní klinika – klinika hematoonkologie 1. LF UK a VFN Praha

Prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Luděk Pour, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Prof. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Doc. MUDr. Peter Rohoň, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Doc. MUDr. MgA. Kateřina Rusinová, Ph.D.
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN Praha

Doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Lukáš Semerád, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Ivana Skoumalová
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

Prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

Prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.
Klinika dětské hematologie a onkologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

MUDr. Lukáš Stejskal
Hematologicko-transfuzní oddělení, Slezská nemocnice v Opavě

MUDr. Michal Sýkora
Oddělení hematologie a transfuziologie, Nemocnice České Budějovice

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

Doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

MUDr. Mgr. Cyril Šálek, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

MUDr. David Šálek
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie 1. LF UK a VFN Praha

Prof. MUDr. Ivan Špička, CSc.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie 1. LF UK a VFN Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

JUDr. Alena Tobiášová, MBA
Masarykova univerzita Brno

MUDr. Jakub Trizuljak
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
1. interní klinika – klinika hematoonkologie 1. LF UK a VFN Praha

MUDr. Jana Ullrychová
Oddělení hematologie a transfuziologie, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

MUDr. Renata Urbanová, Ph.D.
Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

Doc. MUDr. Veronika Válková, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

Prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.
Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Mgr. Pavlína Volfová, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

MUDr. Lenka Volková
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Věra Vozobulová
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

MUDr. Jan Vydra, Ph.D.
Ústav hematologie a krevní transfuze Praha

MUDr. Barbora Weinbergerová, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

MUDr. Marek Wróbel
Komplexní onkologické centrum, Nový Jičín

Doc. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.
Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Prof. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

Mgr. Václav Živec, MHA
FN Brno

1. Předmluva k vydání 2020

Vážení čtenáři,

dostáváte do rukou aktualizované a doplněné vydání léčebných doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, tzv. Červené knihy.

První vydání se u odborné veřejnosti setkalo s nebývale příznivým ohlasem. Červená kniha se stala zdrojem, podle něhož se léčí pacienti s hematologickými chorobami v naší zemi a o který se rovněž opírají autority například v procesu registrace a schvalování úhrady nových léčiv.

Aktuální vydání Červené knihy je rozšířeno o kapitoly z neonkologické hematologie (zatím bez kapitol týkajících se poruch koagulace), které jsou zařazeny za texty hematologie onkologické a texty týkající se transplantací. Ve vydání opět nechybí právně ekonomický úvod.

V předmluvě k prvnímu vydání bylo uvedeno, že současná hematologie je bouřlivě se rozvíjející obor se záplavou nových poznatků z oblasti molekulární patogeneze chorob a nových léčebných postupů. Toto tvrzení platí i nadále. Právě proto musíme připomenout, že naše kniha není vyčerpávající učebnicí. Je zaměřena na základní rysy diagnostiky a vedení terapie, včetně farmakoterapie s akcentací toho, co je, či není, případně jakým způsobem, v České republice hrazeno.

I Červená kniha 2020 je do značné míry heterogenní z hlediska stylu jednotlivých kapitol. Každá z kapitol má svoje specifika. Autory kapitol jsou odborníci renomovaných českých pracovních skupin (například Kooperativní lymfomová skupina, Česká myelomová skupina, Česká leukemická skupina – pro život, Kooperativní skupina pro myelodysplastický syndrom nebo Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii). Některé pracovní skupiny vydávají svá léčebná doporučení samostatně. Tato byla do Červené knihy převzata. Jiné pracovní skupiny, jako například Česká leukemická skupina - pro život, svá separátní léčebná doporučení vydávat přestala a soustředí se právě na texty v Červené knize. Každopádně všem spoluautorům Červené knihy nesmírně děkujeme!

Věříme, že předkládaná monografie pro vás bude stejně užitečná jako její předchozí vydání.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

editoři druhého vydání Červené knihy

Doplnění 2022

Vážení čtenáři,

ve snaze reagovat na neustálý vývoj hematologické problematiky, jsme si dovolili připravit aktualizaci Červené knihy. Tato aktualizace se týká především nových léčiv a léčebných možností pro některé z hematologických onemocnění, kterým se Červená kniha věnuje.

Toto vydání Červené knihy je publikováno pouze elektronicky. Tištěná verze knihy vyjde až pří následující aktualizaci.

prof. MUDr. Michael, Doubek, Ph.D.

editor aktualizovaného vydání 2022

2. Právní úprava a ekonomické aspekty používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb

Michal Koščík, Alena Tobiášová, Robert Czékus, Václav Živec

A. Právní úprava používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb

1. Základní právní úprava

Listina základních práv a svobod[1] ve svém článku č. 31 zaručuje všem občanům České republiky právo na ochranu zdraví, právo na bezplatnou zdravotní péči a právo na zdravotní pomůcky. To vše na základě veřejného pojištění za podmínek, které stanoví zákon. Právní řád ČR tedy nezaručuje, že má být bezplatná veškerá péče. O tom, která péče bude bezplatná, má rozhodnout právě zákon.

Používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb je upraveno **zákonem o léčivech**[2] a jeho prováděcími předpisy. Zákon o léčivech definuje samotný pojem léčivého přípravku[3], jako „látky prezentované s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění[4]“, nebo látky, kterou lze člověku podat „za účelem obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.[5]“ Zákon o léčivech stanovuje pravidla pro výzkum, výrobu, distribuci, předepisování a výdej léčivých přípravků stejně tak jako právní režim jejich registrace. V neposlední řadě zákon stanovuje kompetence Státního ústavu pro kontrolu léčiv a vymezuje právní rámec pro jeho fungování. Otázek hrazení léčiv z veřejného zdravotního pojištění se však zákon o léčivech dotýká pouze okrajově.

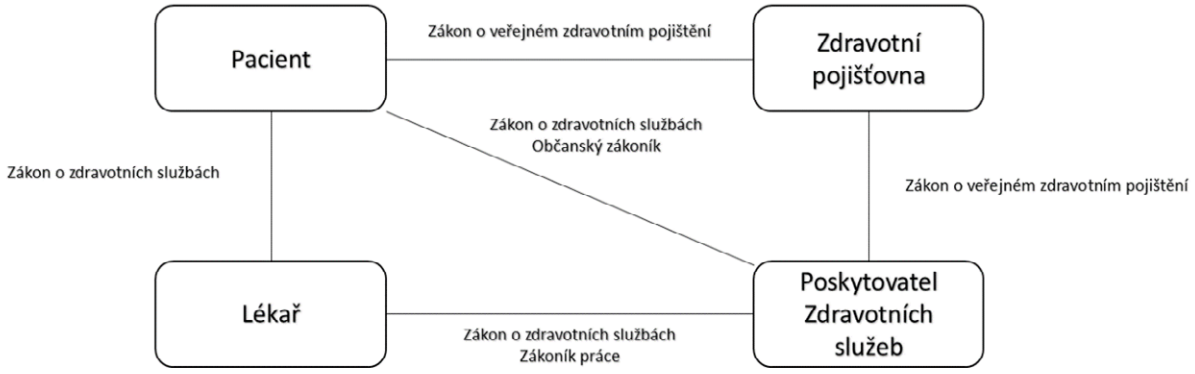
Stěžejním právním předpisem, který upravuje rozsah a podmínky, za nichž jsou ze zdravotního pojištění hrazeny léčivé přípravky, **je zákon o veřejném zdravotním pojištění**[6]**.** Tento zákon rovněž upravuje způsob stanovení cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely (obojí budou v textu nadále souhrnně označovány jako „léčivé přípravky“) a jejich úhrad z veřejného zdravotního pojištění[7]. Zákon taxativním způsobem vymezuje, které léčivé přípravky se za předpokladu nejméně ekonomicky náročného provedení plně hradí vždy a stejně tak, na které se úhrada ze zdravotního pojištění nevztahuje.[8] Nezastupitelnou, zákonem danou, úlohu v regulaci cen a úhradách léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely má Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL).[9] Některá ustanovení vztahující se ke stanovení maximálních cen léčivých přípravků provádí vyhláška Ministerstva zdravotnictví.[10]

Ve spleti právních předpisů nejsou vždy v praxi jednotně uplatňována práva a povinnosti všech zúčastněných na veřejném zdravotním pojištění. Účastníci těchto vztahů mají totiž několik rolí a od nich se odvíjející právní postavení:

- zdravotní pojišťovna a její pojištěnec (pacient),
- zdravotní pojišťovna a poskytovatel zdravotních služeb,
- poskytovatel zdravotních služeb a pacient (pojištěnec),
- lékař a pacient (pojištěnec),
- lékař a poskytovatel zdravotních služeb.

1 Ústavní zákon č. 2/1993 Sb.
2 zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
3 Definice léčivého přípravku je obsažena v §2 zákona o léčivech a je poměrně obsáhlá. Její úplná zákonná definice by zabrala přibližně dvě stránky textu a proto je z důvodu lepší srozumitelnosti textu velmi zjednodušena.
4 Srov. §2 odst. 1 písm a) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
5 Srov. §2 odst. 1 písm b) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
6 zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů
7 §13 odst. 2 zák. č. 48/1997 Sb.
8 § 15 odst. 4 – 11 a § 16 zák. č. 48/1997 Sb.
9 Část šestá zák. č. 48/1997 Sb.
10 Vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění

Vztahy a právní předpisy dopadající na tyto stěžejní vztahy lze ilustrovat tímto zjednodušeným diagramem:



- Za zmínku stojí, že právní řád České republiky v zásadě **nepředpokládá** přímý vztah mezi zdravotní pojišťovnou a ošetřujícím lékařem. Pokud tedy ošetřující lékař činí úkony vůči zdravotní pojišťovně, činí tak zpravidla jménem svého pacienta, nebo jménem svého zaměstnavatele, tj. jménem poskytovatele zdravotních služeb.
- Pacient, resp. pojištěnec, je přímo či nepřímo (prostřednictvím zaměstnavatele či státu) plátcem zdravotního pojistného zvolené zdravotní pojišťovně. Zdravotní pojišťovna (dále také „ZP“) uzavírá za účelem zajištění věcného plnění při poskytování hrazených služeb pojištěncům smlouvy s poskytovateli o poskytování a úhradě hrazených služeb. Poskytovatel zdravotních služeb svými zaměstnanci (lékaři a dalšími zdravotnickými pracovníky) poskytuje zdravotní péči svým pacientům, tj. pojištěncům zdravotní pojišťovny.
- Ve výčtu základních právních předpisů, řešících podmínky poskytování zdravotních služeb včetně práva pacientů a povinností poskytovatelů zdravotních služeb má zásadní postavení **zákon o zdravotních službách**.[11] Zákon zakládá právo pacienta na poskytování zdravotních služeb na náležité odborné úrovni a tomu odpovídající povinnost poskytovatele a zdravotnického pracovníka postupovat s náležitou odbornou úrovní, tzn. podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti. Tato obecná povinnost platí rovněž pro používání či předepisování léčivých přípravků jako nedílné součásti poskytovaných zdravotních služeb. Z nenaplnění této povinnosti může pro poskytovatele zdravotních služeb, resp. zdravotnického pracovníka, plynout právní odpovědnost v občanskoprávní i trestněprávní, případně rovině správních deliktů.

2. Základní zásady použití registrovaných a neregistrovaných léčivých přípravků

Zákon o zdravotních službách předpokládá, že v rámci poskytování zdravotní péče budou používány především registrovaná léčiva, tedy léčiva, u nichž Státní ústav pro kontrolu léčiv posoudil jejich kvalitativní údaje, účinnost a potenciální rizika, stejně tak jako jeho indikace, kontraindikace a nežádoucí účinky. Použití neregistrovaných léčiv, nebo použití již registrovaných léčiv tzv. „off-label“ způsobem je v zásadě možné, avšak pouze v režimu výjimky z obecných pravidel za přesně daných podmínek. Cílem této kapitoly je popsat podmínky, za nichž je možné použít neregistrované léčivé přípravky. Využití neregistrovaných léčivých přípravků má dopady na úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Souvislosti se zdravotním pojištěním a kroky, které je potřeba učinit vůči zdravotním pojišťovnám při použití neregistrovaných léčivých přípravků budou popsány v dalších částech této publikace.

11 zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování

2.1. Registrované léčivé přípravky

*používání **v souladu** se souhrnem údajů o přípravku*

Při poskytování zdravotních služeb lze v zásadě používat **registrované léčivé přípravky.** Registrace je udělována podle zákona o léčivech Státním ústavem pro kontrolu léčiv, nebo Evropskou agenturou pro léčivé přípravky postupem dle Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004.

Státní ústav pro kontrolu léčiv má zákonnou povinnost na internetu zveřejňovat informace o tom, zda je léčivý přípravek registrován v rámci ČR nebo EÚ. Na internetu jsou ze zákona rovněž dostupné **souhrny údajů o léčivých přípravcích**[12] a jejich příbalové informace, stejně tak jako indikační omezení úhrady ze zdravotního pojištění.

Souvislosti zdravotního pojištění jsou popsány v Části B, kapitole B1., odstavcích 2. a 3.

2.2. Registrované léčivé přípravky

*používání **není v souladu** se souhrnem údajů o přípravku*

Jak bylo uvedeno v podkapitole 2.1., SÚKL pro každý léčivý přípravek zveřejňuje informace potřebné pro jeho správné používání. Od instrukcí obsažených v tzv. souhrnu údajů o přípravku se lze odchýlit za podmínek stanovených v §8 odst. 4 a 5 zákona o léčivech. Lékař může použít **registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku**, za předpokladu, že není distribuován nebo není v oběhu jiný léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností a je-li takový způsob použití dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Zde je nutno upozornit na skutečnost, že poskytovatel zdravotních služeb musí před použitím léčivého přípravku způsobem, jež neodpovídá souhrnu údajů o přípravku s touto skutečností seznámit pacienta, informovat jej o přínosech a rizicích navrhované léčby a obdržet jeho informovaný souhlas[13]. Na rozdíl od použití neregistrovaných léčivých přípravků nemá ošetřující lékař povinnost oznamovat „off-label“ použití léčivých přípravků Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Souvislosti zdravotního pojištění jsou popsány v části B, kapitole B1., odstavci 3.3.

2.3. Neregistrované léčivé přípravky

Neregistrovaný léčivý přípravek lze použít u jednotlivých pacientů za účelem poskytnutí optimálních zdravotních služeb, jsou-li zároveň splněny podmínky[14]:

a. v ČR není distribuován nebo není v oběhu registrovaný léčivý přípravek odpovídajícího složení nebo obdobných terapeutických vlastností,

b. jde o léčivý přípravek, který je

   1. již registrovaný v jiném státě, nebo

   2. přípravkem pro moderní terapie, jehož výrobce je držitelem povolení k výrobě dané lékové formy v rozsahu odpovídajícím povolení k výrobě hodnocených léčivých přípravků vydaným SÚKL,

c. takový způsob je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky a

d. nejde o léčivý přípravek obsahující geneticky modifikovaný organismus.

12 Souhrnem údajů o přípravku je písemné shrnutí informací o léčivém přípravku, které je součástí rozhodnutí o registraci léčivého přípravku a obsahuje informace podstatné pro jeho správné používání.

13 Neumožňuje-li zdravotní stav pacienta takové seznámení, učiní tak ošetřující lékař po použití léčivého přípravku neprodleně, jakmile to zdravotní stav pacienta umožní.

14 Srov. §8 odst. 3 Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech

Ošetřující lékař má povinnost vyznačit skutečnost, že se jedná o neregistrovaný přípravek, do lékařského předpisu. Ošetřující lékař má následně povinnost nejpozději do 7 dnů oznámit SÚKL, že došlo k předepsání nebo použití neregistrovaného léčivého přípravku. Oznámení se zasílá elektronicky na formuláři zveřejněném na webových stránkách SÚKL.[15] Za nesplnění této oznamovací povinnosti hrozí ošetřujícímu lékaři sankce až do výše 300.000,- Kč.

Souvislosti zdravotního pojištění jsou popsány v části B, kapitole B1, odstavci 1.

Neregistrované léčivé přípravky lze dále použít v **rámci specifických léčebných programů.** Využití specifického léčebného programu předpokládá existenci *mimořádné* potřeby, kdy pro léčbu, profylaxi a prevenci nebo stanovení diagnózy stavů závažně ohrožujících zdraví lidí neexistuje registrovaný léčivý přípravek. Specifický léčebný program lze realizovat za podmínky písemného souhlasu MZ, vydaného na podkladě stanoviska SÚKL ve zvláštním režimu podrobně upraveném v zákoně o léčivech[16].

Ve zdravotnickém zařízení lůžkové péče je možné použít **neregistrovaný léčivý přípravek pro moderní terapii s povolením nemocniční výjimky**. Z hlediska obecných požadavků na výrobu je takový léčivý přípravek vyráběn nestandardně, avšak v souladu se zvláštními standardy jakosti s cílem dodržet individuální lékařský požadavek pro daného pacienta. O využití nemocniční výjimky pro moderní terapii je nezbytné předem požádat SÚKL. Žádost podává subjekt, který léčivý přípravek vyrábí. Jde-li o léčivé přípravky, které jsou nebo jejichž součástí je geneticky modifikovaný organismus, je součástí žádosti o nemocniční výjimku i povolení Ministerstva životního prostředí. Podmínky, za kterých je možné nemocniční výjimku schválit a následně léčivý přípravek použít, stanovuje zákon o léčivech v §49a a §49b.

Zcela specifický postup je stanoven pro **léčivý přípravek použitý při klinickém hodnocení humánních léčivých přípravků** s účastí fyzických osob jako subjektů hodnocení. Klinické hodnocení může být zahájeno, pokud k němu vydala souhlasné stanovisko etická komise, zřízena dle zákona o léčivech a SÚKL vydal k jeho zahájení povolení, resp. nezamítl klinické hodnocení, které podle zákona o léčivech podléhá ohlášení.

Použití léčivých přípravků, které nejsou registrovány, nebo jejich použití způsobem „off-label“, sebou nese zvýšené **nároky na odpovědnost** zdravotnických pracovníků i poskytovatele zdravotních služeb. Poskytovatel odpovídá za škodu na zdraví nebo za usmrcení pacienta, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použitím registrovaného léčivého přípravku způsobem „off-label“. Nerespektování zákonného postupu při používání léčivých přípravků dále zakládá správní delikt podle zákona o léčivech, který může být potrestán finanční pokutou až do výše 300.000,- Kč.[17]

15 http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered
16 §49 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů
17 §103 -§109 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů

B. Ekonomické aspekty používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb

B1.

ROZDĚLENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ Z POHLEDU JEJICH REGISTRACE V ČR A STANOVENÍ PODMÍNEK A VÝŠE JEJICH ÚHRADY Z VEŘEJNÉHO ZDRAVOTNÍHO POJIŠTĚNÍ

1. Léčivý přípravek neregistrovaný v ČR

1.1. Praktický postup pro podání neregistrovaného léčivého přípravku

1.1.1. Úvod

Jak bylo uvedeno v předchozí části, při poskytování zdravotních služeb lze v zásadě používat registrované léčivé přípravky. Použití neregistrovaných léčivých přípravků podléhá zvláštnímu právnímu režimu z pohledu zákona o léčivech a stejně tak i zvláštnímu režimu z pohledu veřejného zdravotního pojištění.

Léčivý přípravek, který není v České republice registrován, nemá stanovenou výši a podmínky úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. I v případech, kdy není výše úhrady stanovena, lze najít cestu, jak poskytnutí neregistrovaných přípravků uhradit. V praxi je nejčastěji využíván postup dle §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle něhož zdravotní pojišťovna hradí zdravotní služby ve „výjimečných případech *jinak zdravotní pojišťovnou nehrazené, je-li poskytnutí takových zdravotních služeb jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce*“[18]. Před použitím neregistrovaného léčivého přípravku je však třeba zajistit schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny *„s výjimkou případů, kdy hrozí nebezpečí z prodlení.“* Způsob, jakým se o souhlas revizního lékaře žádá, je uveden v metodice VZP ČR, na kterou se odkazuje základní rámcová smlouva uzavřená mezi zdravotní pojišťovnou a poskytovatelem zdravotních služeb.

1.1.2. Vyplnění formuláře „Žádanka o schválení (povolení)“

Žádost o schválení úhrady zdravotních služeb revizním lékařem se podává na formuláři VZP-21/2013 *„Žádanka o schválení (povolení)“*. K vyplňování formulářů VZP ČR stanovuje a pravidelně aktualizuje tzv. „metodiku pro pořizování a předávání dokladů VZP ČR“ (dále také „Metodika“). Dle Metodiky v aktuálním znění,[19] se žádanka VZP-21/2013: *„používá jako **žádost o schválení či povolení úhrady péče, která je v zákonech, vyhláškách (hlavně seznamech) či smlouvě podmíněna schválením revizním lékařem.** Doklad vyplňuje žadatel, tedy ošetřující lékař, případně* poskytovatel zdravotních služeb. *Revizní lékař se k žádosti vyjádří (obvykle do 10 dnů), kopii dokladu vrátí žadateli a originál si založí (v případě dokladu 21 v datovém rozhraní předá i odpověď v datovém rozhraní).“*

Zde je nutno upozornit na mírně zav*ádějící* výklad Metodiky. **I když je v Metodice za žadatele označován ošetřující lékař, je z právního hlediska žadatelem pacient**, který je osobou mající právo na „poskytnutí hrazených služeb v rozsahu a za podmínek stanovených zákonem o veřejném zdravotním pojištění“[20].

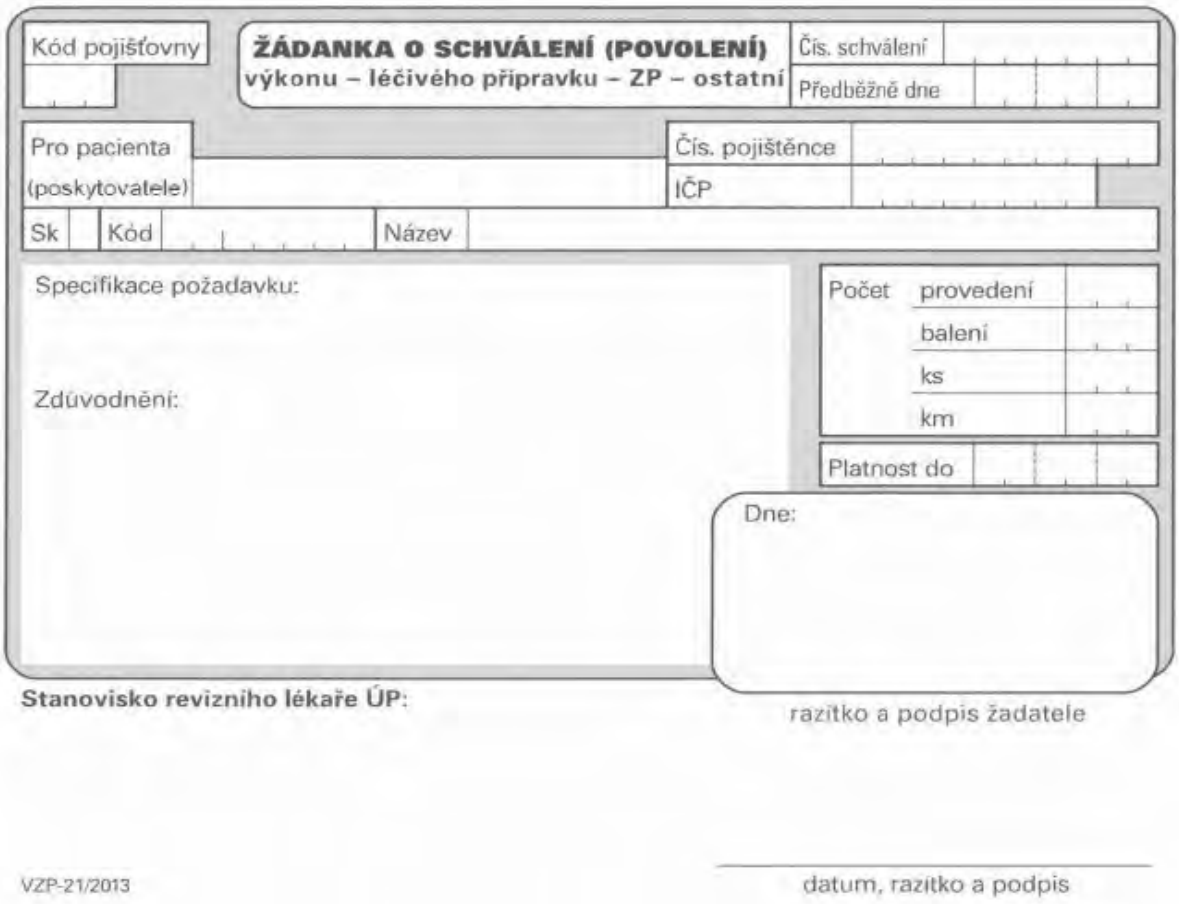
Vyplnění formuláře se řídí výše uvedenou Metodikou a je upraveno v *její k*apitole 2.19. [21]. Kromě obligatorních obecných náležitostí je zásadním pro rozhodnutí revizního lékaře specifikace požadavku a jeho zdůvodnění.

18 Srov. §16 zákona č. 48/1997.o veřejném zdravotním pojištění
19 Metodika pro pořizování a předávání dokladů VZP ČR - k 1. červnu 2020 verze popisu 6.2.XXXVII
20 Srov. §16 zákona č. 48/1997 Sb.,o veřejném zdravotním pojištění
21 aktuálně str. 79 Metodiky

V případě **specifikace požadavku** by měl být uveden konkrétní důvod, pro který je posouzení revizním lékařem vyžádáno. Dle Metodiky m*ůže jít „o schválení výkonu, léčivého přípravku nebo ZP označeného v seznamech symboly požadujícími schválení revizního lékaře, povolení úhrady z veřejného zdravotního pojištění v případech, kdy je delegováno rozhodnutí na revizního lékaře zákonem, příslušnou vyhláškou nebo přímo ve smlouvě se zdravotní pojišťovnou (zde je v zájmu správného a rychlého vyřízení žádosti vhodné uvést konkrétně, podle které části zákona, vyhlášky či smlouvy je povolení žádáno).*[22] *“*

U **zdůvodnění požadavku** je třeba uvést lékařskou epikrízu, ze „*které jednoznačně vyplývá naplnění podmínek pro úhradu z veřejného zdravotního pojištění, uvedených v příslušných platných předpisech“*[23]. Pokud není znám kód léčivého přípravku či zdravotnického prostředku, je nutno uvést jeho cenovou kalkulaci a dodavatele. Nestačí-li místo pro zdůvodnění, pokračuje se na druhé straně tiskopisu, případně na příloze. V případě, že je žádost revizním lékařem zamítnuta, musí být z jeho strany uveden důvod zamítnutí. VZP *ČR* podřídila tento rozhodovací proces správnímu řádu[24]. V případě zamítnutí žádosti tak bude pojištěnec a ošetřující lékař vyrozuměn správním rozhodnutím se zdůvodněním zamítnutí a poučením o možnosti podání odvolání.

formulář VZP-21/2013


Kód pojišťovny
ŽÁDANKA O SCHVÁLENÍ (POVOLENÍ)
výkonu – léčivého přípravku – ZP – ostatní
Čís. schválení
Předběžně dne
Pro pacienta
(poskytovatele)
Čís. pojištěnce
IČP
Sk
Kód
Název
Specifikace požadavku:
Zdůvodnění:
Počet
provedení
balení
ks
km
Platnost do
Dne:
Stanovisko revizního lékaře ÚP:
razítko a podpis žadatele
VZP-21/2013
datum, razítko a podpis

Lékař vyplňující formulář by měl ve specifikaci požadavku jasně formulovat žádost o úhradu zdravotní služby jinak zdravotní pojišťovnou nehrazené dle § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a to nad rámec úhrady sjednané mezi poskytovatelem zdravotních služeb a zdravotní pojišťovnou pro příslušný kalendářní rok. Žádající (ošetřující) lékař by se na revizního lékaře zdravotní pojišťovny měl obracet jménem pacienta, tzn. požadavek odesílá lékař jako zaměstnanec konkrétního poskyto-

22 Srov. VZP, Metodika pro pořizování a předávání dokladů VZP ČR k 1. říjnu 2019 verze popisu 6.2.XXXV, dostupné z https://media.vzpstatic.cz/media/Default/dokumenty/vyuctovani/metodika_pro_porizovani_a_predavani_dokladu_k_1.10.2019.pdf str. 80

23 Srov. tamtéž str. 80

24 Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád

vatele zdravotních služeb jménem pacienta. Navrhujeme, aby žádost byla ve specifikaci požadavku v Žádance o schválení (povolení) uvozena, cit.:

„Pacient XY (r.č. xxxxxx/xxxx), pojištěnec xxxxxx zdravotní pojišťovny, podává v souladu s ust. § 16 zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění, prostřednictvím ošetřujícího lékaře žádost o souhlas s úhradou zdravotních služeb jinak ze zdravotního pojištění nehrazených, a to xxxxxx (schválení podání LP xxxxxx). Poskytnutí v této žádosti uvedených zdravotních služeb je jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce.

Schválením žádosti poskytovatel zdravotních služeb předpokládá dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění, úhradu nad rámec úhrady sjednané mezi poskytovatelem zdravotních služeb a zdravotní pojišťovnou pro příslušný kalendářní rok (nad rámec smluvně sjednaného limitu pracoviště) do výše ….. Kč.

Vaši odpověď očekáváme v termínu dle platné Metodiky pro pořizování a předávání dokladů VZP ČR.“

Vyplněnou žádanku je třeba odeslat na věcně i místně příslušné pracoviště zdravotní pojišťovny pacienta.

1.1.3. Postup, kdy se revizní lékař ZP k žádosti nevyjádří

Pokud žadatel nezíská v potřebném termínu od zdravotní pojišťovny zpětnou vazbu, resp. pokud se oslovený revizní lékař zdravotní pojišťovny nevyjádří, je obvyklou praxí, že ošetřující lékař zaslání tohoto stanoviska neformálně urguje, případně se obrátí na příslušné oddělení nebo odbor (Ekonomický odbor, Oddělení pro styk se zdravotními pojišťovnami) poskytovatele zdravotních služeb, které následně vstoupí do komunikace se zdravotní pojišťovnou.

S ohledem na skutečnost, že se posuzování žádosti řídí správním řádem, připadá v úvahu ještě využití tzv. opatření proti nečinnosti dle §80 správního řádu. K účinnému uplatnění tohoto opatření je však potřeba správně identifikovat zákonnou lhůtu k vydání rozhodnutí a následně identifikovat druhostupňový orgán, který by byl oprávněn nečinnému orgánu přikázat, aby ve stanovené lhůtě učinil potřebná opatření, nebo který by rozhodl namísto nečinného orgánu.

Je nutné vzít v úvahu, že zákon **nestanovuje žádnou speciální lhůtu pro vydání stanoviska revizního lékaře**, a že desetidenní lhůta uvedená v subkapitole 1.1.2. je pouze lhůtou „obvyklou“ a ne lhůtou „zákonnou“. Dle obecného pravidla je správní orgán povinen vydávat rozhodnutí *bezodkladně*, nejpozději však do 30 dnů od okamžiku doručení žádosti. Opatření pro nečinnosti tedy připadá v úvahu nejdříve po třiceti dnech po doručení žádanky.

Jistá nejednoznačnosti plyne i z otázky, který orgán je orgánem „nadřízeným“. Podle nedávné judikatury NSS je akceptovatelný postup, kde je rozhodnutí revizního lékaře konečné, bez nadřízeného orgánu a tím pádem přímo zpochybnitelné u soudu. Také je akceptovaný postup, kdy je revizní lékař prvostupňovým orgánem a zdravotní pojišťovna orgánem druhostupňovým[25]. Konkrétní nastavení rozhodovacího procesu se tak může u jednotlivých pojišťoven lišit.

Zde je na místě uvést, že opatření proti nečinnosti by měl řešit primárně pacient na vlastní náklady za pomoci svého právního zástupce. Ošetřující lékař nemá zákonnou povinnost pacientovi v těchto krocích asistovat.

1.1.4. Postup při zamítnutí žádanky

Zamítnutí požadavku pacienta na hrazení péče jinak nehrazené z veřejného zdravotního pojištění je správním rozhodnutím a musí obsahovat náležitosti předepsané správním řádem[26]. V případě, že zdravotní pojišťovna požadavek zamítne, bude rozhodnutí o zamítnutí žádosti doručeno do vlastních rukou pacienta a pacient bude mít možnost podat odvolání.

25 Rozsudek Nejvyššího správního soudu ze dne 14. května 2020 6 Ads 58/2020 - 43
26 zákon č. 500/2004 Sb., správní řád

Odvolání pacient, nebo jeho zástupce, podává orgánu, který vydal rozhodnutí v 1. stupni[27]. Prvostupňový orgán odvolání buď vyhoví v plném rozsahu (autoremedura) nebo předá k rozhodnutí nadřízenému správnímu orgánu. V případě, že pacient neuspěje ani u odvolacího orgánu může vůči druhostupňovému orgánu podat správní žalobu.

1.1.5. Postup v případě akutního stavu pacienta

Pokud se jedná o akutní stav, který nesnese odkladu a hrozí nebezpečí z prodlení, je na místě postup dle §16 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V tomto případě není poskytnutí zdravotních služeb vázáno na předchozí souhlas revizního lékaře, nicméně doporučujeme o léčbě informovat písemně příslušnou zdravotní pojišťovnu a oprávněně požadovat její úhradu.

V případě, že zdravotní pojišťovna odmítne takto poskytnuté služby následně uhradit, měl by poskytovatel se zdravotní pojišťovnou vstoupit nejprve v jednání. Rámcová smlouva připouští v případě nedohody možnost sporné otázky projednat ve smírčím jednání, čímž „není dotčeno právo smluvních stran uplatnit svůj nárok na řešení sporu u soudu nebo v rozhodčím řízení podle zvláštního právního předpisu, pokud se smluvní strany na řešení sporů v rozhodčím řízení ve smlouvě dohodnou.“.[28] V poslední době se objevují i soudní spory, prostřednictvím nichž se poskytovatelé i jednotliví pacienti domáhají neuhrazené péče. Poskytovatelé péče se domáhají nároků v civilním řízení, zatímco pacienti prostřednictvím správních soudů.

1.2. Úhrada léčivého přípravku při schválení žádanky

1.2.1. Úvod

V případě schvalování podání těchto léčivých přípravků přetrvává v současné době stav, kdy se v některých případech revizní lékaři nevyjadřují k úhradě ve smyslu úhrady za poskytnutou zdravotní péči za příslušné období dle úhradové vyhlášky. Revizní lékař se vyjadřuje k výši úhrady za jednotku (aplikaci, balení), čímž v podstatě supluje pole číselníku, stanovující maximální úhradu léčivého přípravku zdravotní pojišťovnou. Tato úhrada je tak rozmělněna mimo individuálně nasmlouvané složky úhrady do úhrady případovým paušálem, do ambulantní složky úhrady nebo v minimální míře do objemu preskripce. Není pravidlem, že léčivý přípravek schválený revizním lékařem zdravotní pojišťovny bude uhrazen např. nad rámec nebo v rámci centrového budgetu, který bude adekvátně navýšen. Problémem pro poskytovatele zdravotních služeb je i rozdílný přístup zdravotních pojišťoven k této problematice. Ve věci rozdílného přístupu uvádíme následující příklady.

a. ***Zdravotní pojišťovna č. 1*** *uvedla v odpovědi na žádanku následující stanovisko -* ***úhrada v rámci rozpočtu na centrová léčiva****:*

Výsledek posouzení žádanky
Schvaluji

Použitý číselník: HVLP
Typ úhrady: Úhrada 1
Typ hrazení: ZULP
Centrový lék: Ano
Navrhovatel je centrum: Ano
Navrhovatel má lék v pasportu: Ano
Bude uhrazeno v rámci rozpočtu na centrová léčiva.
Bylo schváleno do výše ceny platné ke dni schválení uvedené v příslušném číselníku.

Platnost od 27.06.2019 do 27.09.2019

27 Zpravidla regionální pracoviště zdravotní pojišťovny
28 Vyhláška č. 618/2006 Sb., kterou se vydávají rámcové smlouvy; Příloha č. 1, Článek 12, odst. 1.

b. Zdravotní pojišťovna č. 2 uvedla v odpovědi na žádanku následující stanovisko - úhrada v rámci rozpočtu na centrová léčiva (specifikace dg. sk. HON):

Povoluji úhradu předm. LP pro pokračující efektivní th za identických podmínek úhrady - Zvláštní smlouva, dg. sk. HON,, vykázáno pod kodem 9999912.
Úhrada za jedno balení dle doložené promofaktury lékárny, tj.
[redacted]

***c. Zdravotní pojišťovna č. 3** uvedla v odpovědi na žádanku následující stanovisko - **bez navýšení rozpočtu na centrová léčiva**:*

žádosti se vyhovuje v plném rozsahu.

	Počet:	Cena/jednotka Kč:	Cena/celkem Kč:
Požadováno:	2.0	[redacted]	
Povoleno:	2.0		
Čerpat do:	31.05.2019		

Odůvodnění:

Schválena úhrada LP [redacted] nad rámec indikačního omezení k pokračování udržovací léčby pacienta s CD20+ mantle cell lymfomem po autologní transplantaci kmenových buněk. Jedná se o 5. a 6. podání v intervalu po 3 měsících. Trvá klinická remise onemocnění.
Toto stanovisko neovlivňuje parametry úhradového mechanismu sjednaného dodatkem ke smlouvě resp. definovaného příslušnou vyhláškou pro daný rok a nezakládá tak nárok poskytovatele zdravotních služeb na automatické navýšení limitů úhrad či úhradu mimo ně.

***d. Zdravotní pojišťovna č. 4** uvedla v odpovědi na žádanku bez bližšího - **úhrada v rámci platného smluvního ujednání**:*

Povoluji úhradu LP [redacted] dle §16 z.48/1997 Sb.
kód [redacted] v počtu 3 balení.
Cena dle faktury za 1 balení je [redacted]
Úhrada v rámci platného smluvního ujednání.
Platnost povolení do 31.12.2019 2019.

***e. Zdravotní pojišťovna č. 5 a 6** uvedly v odpovědi na žádanku bez bližšího pouze - **souhlas s úhradou**:*

Souhlas s úhradou 9.:

Účtovat jako ZULP

Schvaluji ....3....balení [redacted]
do celkové ceny [redacted] Kč
dle dodacího listu.

1.2.2 Postup při nejasnosti schvalování úhrady neregistrovaného léčivého přípravku

Pokud má ošetřující lékař nejasnosti týkající se výše úhrady, je pro něj nejvhodnější obrátit se na příslušné oddělení nebo odbor (Ekonomický odbor, Oddělení pro styk se zdravotními pojišťovnami) poskytovatele zdravotních služeb, který vstoupí do komunikace se zdravotní pojišťovnou a následně lékaři podá vysvětlující stanovisko.

2. Léčivý přípravek registrován v ČR bez stanovení úhrady

2.1. Úvod

Jak je uvedeno výše, léčivé přípravky podléhají registraci před uvedením na trh v ČR. Registrace představuje záruky za prověření a průběžné sledování vlastností přípravku, jeho účinnosti pro dané onemocnění, kvality a bezpečnosti, to vše při používání léku v široké praxi. Z rozhodnutí o registraci současně vyplývá řada povinností a odpovědností pro výrobce nebo držitele rozhodnutí o registraci.

2.2. Postup při podávání registrovaného léčivého přípravku bez stanovení úhrady

Podání registrovaného léčivého **přípravku bez úhrady stanovené SÚKL** rovněž podléhá předchozímu schválení revizním lékařem ZP v souladu s §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V tomto případě je postup stejný jako v bodě 1.

3. Léčivý přípravek registrován v ČR včetně stanovení úhrady

3.1. Úvod

Dle § 15 odst. 9 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění **SÚKL rozhoduje o**, cit.:

*„a) **stanovení, změně a zrušení výše úhrady** léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely,*

*b) **podmínění úhrady** léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely uvedených v písmenu a) **způsobem vyúčtování, preskripčními a indikačními omezeními nebo používáním při poskytování zdravotní péče na specializovaných pracovištích („podmínky úhrady“)**,*

*c) **nepřiznání úhrady** léčivým přípravkům a potravinám pro zvláštní lékařské účely, d) **stanovení, změně a zrušení maximálních cen** podle právních předpisů o regulaci cen vyhlášených ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví…“*

Ministerstvo zdravotnictví vydalo k provedení §15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění vyhlášku č. 368/2006 Sb.,[29] s účinností od 1. srpna 2006. Uvedenou vyhláškou byla úhrada některých léčivých přípravků omezena, a to následovně: *„Léčivý přípravek předepisuje lékař specializovaného pracoviště - centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivého přípravku.“* Jednalo se o úhradu léků, které byly v této normě nově označeny symbolem „P“, když dříve byly označeny symboly „X“ a „Z“. Vyhláška č. 368/2006 Sb. byla zrušena a s účinností od 1. dubna 2007 nahrazena vyhláškou č. 63/2007 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, která prakticky převzala výše citované omezení.

V současné době je uvedený proces řízen **vyhláškou č. 63/2007 Sb.,** o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely a **vyhláškou č. 376/2011 Sb.,** kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění a která zrušila vyhlášku č. 92/2008 Sb., o stanovení seznamu zemí referenčního koše, způsobu hodnocení výše, podmínek a formy úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a náležitostech žádosti o stanovení výše úhrady.

3.2. Rámec vykazování podání registrovaného léčivého přípravku

V případě zařazení do číselníku HVLP je léčivý přípravek vykazován dle limitace (LIM 1-3), preskripčního omezení (OME 1-3) a indikačního omezení (IND 1-3).

Výklad limitů lze nalézt na webu SÚKL u aktuálního Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ, kdy SÚKL v souladu s § 39n odst. 1 zákona č. 48/1997 Sb., v platném znění, *má zákonnou povinnost tento seznam zveřejňovat. Seznam je vydáván vždy k 1. dni kalendářního měsíce a je v něm uveden úplný*

29 kterou došlo ke změně vyhlášky č. 532/2005 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely, ve znění vyhlášky č. 37/2006 Sb.

výčet z veřejného zdravotního pojištění hrazených léčivých přípravků (LP) a potravin pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), o jejichž úhradě SÚKL rozhoduje, včetně jejich maximálních či ohlášených cen výrobce, výše a podmínek úhrady.

30

LIM1-3 značí **vykazovací limit úhrady**

Tyto jsou definovány vyhláškou č. 63/2007 Sb., respektive v její příloze č. 2 s názvem „Omezení a symboly stanovující podmínky předepisování léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely hrazených ze zdravotního pojištění.“ Příloha pracuje se symboly L, Z, X, O, K, T, U, H, B, P. Upravuje i úhradu LP ani jedním z těchto symbolů neznačených. S těmito limity pracuje i vyhláška č. 376/2011 Sb., v hlavě IV. PODMÍNKY ÚHRADY[31],. V případě specializovaných pracovišť je zásadní **§ 39** zákonao veřejném zdravotním pojištění, který upravuje použití přípravků specializované péče následovně, cit.: „*(1) Ústav v rozhodnutí označí přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle § 15 odst. 10 zákona, symbolem „S“. (2) Takový přípravek* ***účtuje jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště****, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou. (3) U vysoce inovativního přípravku, kterému je stanovena dočasná úhrada podle § 39d zákona, postupuje Ústav vždy podle odstavce 1.“* Pokud má LP LIM „S“ musí být výslovně vykazován jako ZULP (zvlášť účtovaný léčivý přípravek). Možným problémem je, že LIM „S“ negarantuje automatickou úhradu a nasmlouvání LP jako centrového.

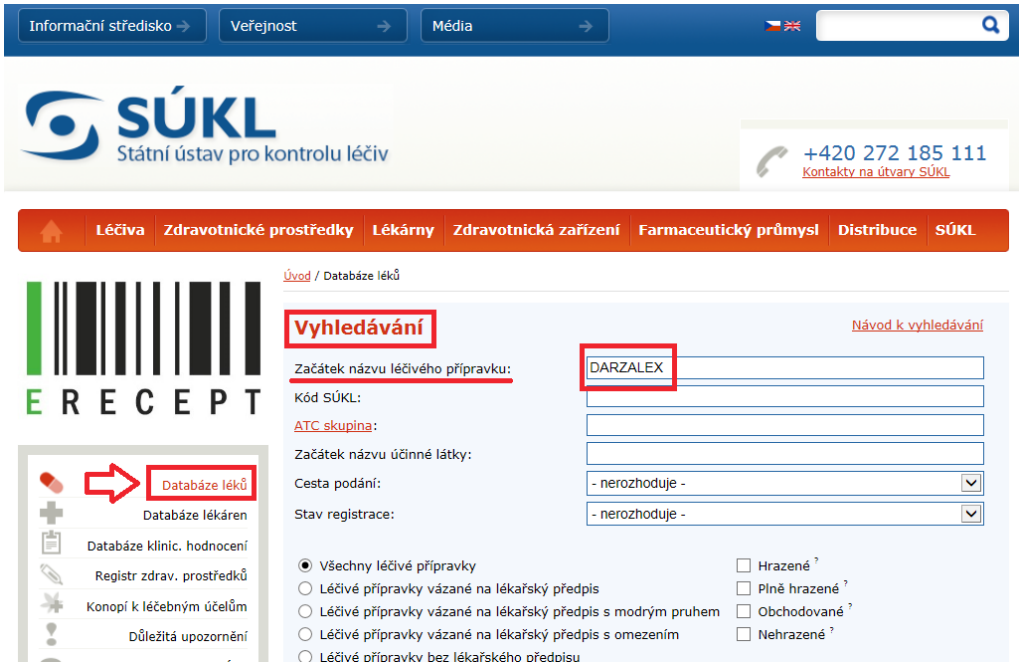
OME1-3 znamená **specializaci předepisujícího lékaře** (*specifikace preskripčního omezení založená na specializaci předepisujícího lékaře. Pro jeden kód LP/PZLÚ může současně nabývat více hodnot OME) - § 33 vyhlášky č.* 376/2011 Sb. *„Preskripční omezení“.*

IND1-3 značí **příznak indikačního omezení** (*Indikační omezení (P). Pro detail indikačního omezení (indikace nebo klinický stav, kterým je podmíněna úhrada LP/PZLÚ) - § 34 vyhlášky č. 376/2011 Sb. „Indikační omezení“*

Z revizí ZP plyne praktická zkušenost, že **je** zásadní **<u>dodržovat indikačních omezení SÚKL</u>.** Jejich dodržením lze jednoznačně předejít sporům se ZP ohledně úhrady těchto léčivých přípravků. VZP ČR v závěrech z revizí jasně deklarovala, že ***uznává jako jediný rozhodný zdroj indikačního omezení databázi SÚKL.***

30 www.sukl.cz
31 konkrétně § 32 až § 39 - Díl 1 Preskripční a indikační omezení a Díl 2 Symboly a způsoby vykazování úhrady

Aktuální indikační omezení lze nalézt na webu SÚKL v **Databázi léků**. V případě požadovaného zadání do formuláře „Vyhledávání“ je v informacích o léčivém přípravku *v záložce* **Ceny a úhrady** uvedeno platné indikační omezení.



Obr: Praktický případ vyhledávání v databázi léků na stránkách SÚKL.

Obr: Znázornění indikačního omezení úhrady na stránkách SÚKL

3.3. Postup při podávání registrovaného LP mimo indikační omezení úhrady

V případě podání léčivého přípravku mimo indikační omezení SÚKL (IND1-3) pacientovi je rovněž třeba mít zajištěno schválení revizním lékařem zdravotní pojišťovny v souladu s §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V tomto případě je postup stejný jako v bodě 1. Další podmínky, za nichž je možné použít léčivý přípravek mimo indikaci, jsou popsány v části A, kapitole 2.2.

B 2.

ROZDĚLENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ Z POHLEDU JEJICH NASMLOUVÁNÍ NA SPECIALIZOVANÁ PRACOVIŠTĚ – CENTRA

1. Úvod

Dle § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění cit.: *„Léčivý přípravek, jehož úhrada ze zdravotního pojištění je rozhodnutím Ústavu podmíněna používáním na specializovaném pracovišti, zdravotní pojišťovna hradí pouze poskytovateli, se kterým za účelem hospodárného užití takových léčivých přípravků uzavřela zvláštní smlouvu. Součástí takové smlouvy musí být uvedení léčivého přípravku a pracoviště zdravotnického zařízení poskytovatele.“* S pojmem specializované pracoviště pracuje i již výše zmíněný § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. V tomto ustanovení je na základě zákonného zmocnění dle § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění konkretizováno jeho účtování (vykazování) s tím, že je zde opět jeho podání vázáno na uzavření zvláštní smlouvy mezi poskytovatelem zdravotních služeb a ZP.

Stanovení mechanismu financování specializovaných pracovišť – center, ustavených v rámci konkrétního zdravotnického zařízení, je předmětem závazkového vztahu mezi zdravotnickým zařízením a konkrétní zdravotní pojišťovnou. Tento mechanismus by měl být podrobně upraven na základě tzv. „zvláštní smlouvy“.

Zvláštní smlouvu uzavírá zdravotní pojišťovna na straně jedné a zdravotnické zařízení se statutem specializovaných pracovišť - center - na straně druhé. Zvláštní smlouva je uzavírána jako dodatek k rámcové smlouvě o poskytování a úhradě zdravotní péče. Sama Zvláštní smlouva by měla být jakousi „rámcovou smlouvou“, deklarací statutu specializovaného pracoviště - centra. Účinnost Zvláštní smlouvy by měla korespondovat s účinností základní rámcové smlouvy. Nedílnou součástí zvláštní smlouvy je v ideálním případě příloha, která jasně stanoví výčet ATC skupin léčiv, jež je zdravotnické zařízení oprávněno v určité odbornosti (indikaci, dg. skupině) předepisovat či vykazovat a ve vazbě identifikační číslo pracoviště (IČP).

Problémem je nejednotný formát příloh dle ZP - obsah (výčet ATC skupin léčiv) a prodlení s jejich aktualizací. V současné době chybí jejich jednotná koncepce, forma, struktura. V případě zařazení léčivého přípravku (LP) do číselníku HVLP je dalším problémem pozdější termín nasmlouvání a možnost vykazování centrového LP s odpovídající úhradou. Jedná se o situaci, kdy SÚKL stanoví výši a způsob úhrady k určitému datu, následně poskytovatel zdravotních služeb požádá ZP o zařazení LP do přílohy Zvláštní smlouvy. Není, ale garantováno, že LP bude poskytovateli zdravotních služeb nasmlouván a pokud bude nasmlouván, tak že k tomuto datu. Stejně tak, pokud se jedná o vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP), je podmíněno rozšíření Zvláštní smlouvy o VILP uzavřením smlouvy o spolupráci v *rámci realizace retrospektivního sběru klinických dat pro hodnocení* VILP (včetně Přílohy – Rozsah sbíraných údajů) mezi poskytovatelem a Kanceláří zdravotního pojištění z.s. (KZP)

2. Problematika VILP

2.1. Definice VILP

Aby mohl být přípravek považován za „vysoce inovativní“ musí splnit kritéria stanovená ve vyhlášce č. 376/2011 Sb., část V., § 40. **Za vysoce inovativní lze označit přípravek, jestliže:**

a) ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění:

1. je při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 %,
2. jako jediný snižuje podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 %,
3. jako jediný snižuje závažné lékové interakce alespoň o 40 %,
4. dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo
5. snižuje rozvoj závažných komplikací o více než 40 %,

b) má při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost, nebo

c) dostupné údaje odůvodňují dostatečně průkazně přínos přípravku pro léčbu vysoce závažného onemocnění, u něhož dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, pokud

1. nemá alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění,
2. jej lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje vedou k závěru, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností,
3. představuje zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností a bezpečností, nebo
4. je přípravek klinicky výše účinný i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující účinek u definované skupiny pacientů neodpovídající na dostupnou terapii.

2.2. Právní rámec použití VILP

Poskytovatelům zdravotní péče je zákonem uložena povinnost hlásit data o vysoce inovativních léčivých přípravcích. Příjemci dat jsou zdravotní pojišťovny a žadatelé. Legislativně je tato povinnost ukotvena v §39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, v platném znění a v prováděcí vyhlášce č. 376/2011 Sb. Dle výše uvedeného ustanovení §39d, je-li to ve veřejném zájmu, SÚKL rozhodne o výši a podmínkách dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku, u něhož není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, a to pouze tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu a splňuje-li vysoce inovativní přípravek ostatní podmínky pro stanovení úhrady a je-li hrazen z veřejných prostředků alespoň v jedné zemi referenčního koše[32]. Výše a podmínky dočasné úhrady se stanoví na dobu 12 měsíců a lze je stanovit i opakovaně, nejvýše však třikrát.

Úhrada VILP je vázána na splnění dvou základních podmínek, kterými jsou povinnosti poskytovatele zdravotních služeb provozujícího specializované pracoviště uzavřít se zdravotní pojišťovnou zvláštní smlouvu a referovat data o jednotlivých VILP zdravotní pojišťovně (všechny zdravotní pojišťovny

32 Země referenčního koše jsou v současné době definovány poněkud neprakticky jako členské státy Evropské unie**, *s výjimkou*** Bulharska, České republiky, Estonska, Lucemburska, Německa, Rakouska, Rumunska, Kypru a Malty

pověřily přijímáním příslušných dat od jednotlivých poskytovatelů Kancelář zdravotního pojištění z.s.).

Úhrada VILP z prostředků veřejného zdravotního pojištění tedy s ohledem na naplnění zákonem stanovených předpokladů může probíhat jen při kumulativním splnění obou výše uvedených podmínek. Harmonogram postupu naplnění předpokladů umožňujících úhradu VILP je následující. Přijetí projektové dokumentace k určenému VILP (seznam pracovišť uvedených v projektové dokumentaci nezavazuje jednotlivé ZP k uzavření smlouvy o úhradě VILP) - odpovídá Rada VILP, uzavření smlouvy o sběru dat k určenému VILP pro potřeby ZP - odpovídá konkrétní poskytovatel zdravotních služeb a KZP (za všechny zdravotní pojišťovny) a uzavření zvláštní smlouvy (nebo jejího dodatku k jednotlivým nově zařazeným VILP), v rámci které budou sjednány konkrétní podmínky úhrady VILP – odpovídá poskytovatel zdravotních služeb a zdravotní pojišťovna.

Za účelem sjednocení sběru a vyhodnocení dat byla vypracována „Metodika pro sběr a vyhodnocení dat o vysoce inovativních léčivých přípravcích.“[33] Metodika obecně vymezuje rozsah a způsob sběru dat o VILP, jakož i proces a způsob hodnocení dat získaných z reálné klinické praxe při používání VILP. Metodika je zpracována v souladu s podmínkami vyplývajícími z § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a dále z § 42 a § 43 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Konkrétní sbírané položky řeší metodika a projektová dokumentace konkrétního VILP.

3. VZP ČR

VZP ČR zakotvuje centra v obecné rovině Zvláštní smlouvou *(„Zvláštní smlouva o poskytování a úhradě léčivých přípravků předepisovaných pro léčbu lékařem specializovaného pracoviště – centra“)*, kterou lze chápat jako „rámcovou smlouvu.“ V příloze (Příloha č. 1) je obsažen výčet ATC skupin léčiv, dg. skupin (indikace) a IČP (IČP pro konkrétní odbornosti v souladu s pasportizací) včetně uvedení odpovědné, resp. oprávněné osoby. Další přílohou (Příloha č. 2 - Doplňující informace) jsou informace o SW aplikaci Kategorizace pojištěnce (KATPOJ), která s účinností od 1. ledna 2017 nahradila Evidenci nákladných pojištěnců (ENP)[34]. Uzavřením smlouvy se poskytovatel zdravotních služeb mj. zavazuje zařazovat pacienty do příslušných diagnostických skupin SW aplikací Kategorizace pojištěnců (KATPOJ). Jedná se o aplikaci, která sestavuje soubory s příslušnými čísly pojištěnců a odpovídajícími diagnostickými skupinami z uznaných primárních dat vykazovaných poskytovatelem (tzv. k-dávka).

V případě VZP ČR je financování center pro příslušný kalendářní rok upraveno v samostatném úhradovém dodatku jednou částkou za veškeré Zvlášť účtované léčivé přípravky (ZULP) a Léčivé přípravky předepisované na recept ve všech dg. skupinách s výjimkou dg. skupin hrazených v souladu s příslušnou úhradovou vyhláškou výkonově. Jediným dělením, je tak dělení na dg. skupiny pevně zastropované limitem a na dg. skupiny hrazené výkonově.

4. Ostatní zdravotní pojišťovny

Oborové zdravotní pojišťovny koncipují smlouvy a dodatky obdobně jako VZP ČR, tj. jsou uzavírány Zvláštní smlouvy, ve kterých v obecné rovině uznávají, že poskytovatel zdravotních služeb má statut specializovaného pracoviště centra. Nedílnou součástí Zvláštní smlouvy je i v těchto případech příloha obsahující výčet ATC skupin léčiv vázaných v souladu s indikačními omezeními na centra. Tato příloha má nejednotnou strukturu lišící se dle ZP – některé mají podobu pouze výčtu ATC skupin léčiv, některé výčtu ATC skupin léčiv s uvedením účinné látky, některé kopírují VZP ČR.

Úhradu za léčivé přípravky vázaná na centra mají pojišťovny snahu řešit v rámci úhradových dodatků upravujících financování ústavní péče, některé i samostatným cenovým ujednáním. Úhrada je pevně zastropována budgetem pro příslušný kalendářní rok.

33 https://www.kancelarzp.cz/images/cmu_documents/vilp/dokumenty/metodika_vilp.pdf

34 Vedení Evidenci nákladných pojištěnců (ENP) po vzoru VZP začaly výslovně vyžadovat i některé ostatní ZP (např. VoZP, ČPZP, ZPMV).

5. Postup při podávání LP, který je centrovým lékem a není nasmlouván se ZP

Pokud ještě **není uzavřeno jednání o nasmlouvání LP jako centrového nebo pokud ZP nemá zájem o nasmlouvání LP pro konkrétní pracoviště** s tím, že péči má zajištěnu dostatečně u jiného poskytovatele zdravotních služeb, je rovněž třeba mít zajištěno schválení revizním lékařem ZP v souladu s §16 zákona č. o veřejném zdravotním pojištění. V tomto případě je postup stejný jako v bodě 1. tohoto oddílu. Jednání o nasmlouvání LP jako centrového vede se zdravotní pojišťovnou příslušné oddělení nebo odbor (Ekonomický odbor, Oddělení pro styk se zdravotními pojišťovnami) poskytovatele zdravotních služeb. Pokud klinické pracoviště disponuje nějakými informacemi od zástupce výrobce nebo distributora ohledně nasmlouvání a úhradě LP jako centrového, doporučujeme si jejich validitu ověřit u příslušného oddělení nebo odboru (Ekonomický odbor, Oddělení pro styk se zdravotními pojišťovnami) poskytovatele zdravotních služeb.

B 3.

ÚHRADOVÁ VYHLÁŠKA

Výše úhrady pro příslušný kalendářní rok je vždy upravena tzv. úhradovou vyhláškou. Dle první věty **§ 17 odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění** cit.:

„Nestanoví-li tento zákon jinak, hodnoty bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulační omezení se vždy na následující kalendářní rok dohodnou v dohodovacím řízení zástupců Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky a ostatních zdravotních pojišťoven a příslušných profesních sdružení poskytovatelů jako zástupců smluvních poskytovatelů. Dojde-li k dohodě, posoudí její obsah Ministerstvo zdravotnictví z hlediska souladu s právními předpisy a veřejným zájmem. Je-li dohoda v souladu s právními předpisy a veřejným zájmem, vydá ji Ministerstvo zdravotnictví jako vyhlášku. Nedojde-li v dohodovacím řízení k dohodě do 30. 6. příslušného kalendářního roku nebo shledá-li Ministerstvo zdravotnictví, že tato dohoda není v souladu s právními předpisy nebo veřejným zájmem, stanoví hodnotu bodu, výši úhrad hrazených služeb, výši záloh na úhradu hrazených služeb a regulační omezení na následující kalendářní rok Ministerstvo zdravotnictví vyhláškou.“

Pro kalendářní rok 2020 se jedná o vyhlášku č. **268/2019 Sb.**, o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020. I v roce 2020 je jednou ze složek úhrady pro akutní lůžkovou péči **„Individuálně smluvně stanovená složka úhrady“**, jejíž součástí je i úhrada centrových léčiv (Příloha č. 1, Část A), odst. 2.2.).

Úhrada LP pro léčbu hematoonkologických onemocnění je upravena v Příloze č. 1, Část A), odst. 2.2.2., e) Hematoonkologie (Leukemie, Lymfomatózní meningitida, Lymfomy, Mnohočetný myelom, Myelo-dysplastické syndromy, Podpůrná hematoonkologie, Zhoubné imunoproliferativní nemoci, Hematologie).

Index navýšení úhrady je pro tuto diagnostickou skupinu v roce 2020 stanoven ve výši 1,217.[35] Úhrada pro rok 2020 se tak vypočte jako referenční úhrada (tj. úhrada roku 2018) krát IN (Index navýšení úhrady) pro diagnostickou skupinu Hematoonkologie.

Úhradová vyhláška připouští možnost dle ustanovení odst. 2.2.4 i **úhrad**y nad rámec takto vypočteného limitu, ale s podmínkou předchozí dohody mezi poskytovatelem a zdravotní pojišťovnou.

Problémem v této oblasti je rozdílný přístup jednotlivých ZP ke stanovení limitu (rozpočtu na léčiva nasmlouvaných ATC na specializovaná pracoviště) na začátku období a přístupu ZP v případě jeho překročení v průběhu období a po ukončení období při vyúčtování.

35 srov. Příloha č. 1, Část A), odst. 2.2.3

Léčivé přípravky vykazované jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP) dle číselníku HVLP vázané na specializované pracoviště – centrum, by měly být ze strany zdravotních pojišťoven hrazeny v rámci dohodnutého rozpočtu.

Léčivé přípravky předepisované na recept lékařem specializovaného pracoviště – centra, by neměly být zahrnuty do regulovaného objemu preskripce, přičemž podíl centrových LP předepisovaných na recept dlouhodobě klesá.

C. PRAMENY

- zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších právních předpisů
  - *vyhláška č. 268/2019 Sb., o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020*
  - *vyhláška č. 63/2007 Sb., o úhradách léčiv a potravin pro zvláštní lékařské účely*
  - *vyhláška č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami*
- zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování
- zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších právních předpisů
  - *vyhláška č. 221/2013 Sb., kterou se stanovují podmínky pro předepisování, přípravu, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití*
  - *vyhláška č. 427/2008 Sb., o stanovení výše náhrad výdajů za odborné úkony vykonávané v působnosti Státního ústavu pro kontrolu léčiv a Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv*
  - *vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků*
  - *vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků*
  - *vyhláška č. 86/2008 Sb., o stanovení zásad správné laboratorní praxe v oblasti léčiv*
  - *vyhláška č. 54/2008 Sb., o způsobu předepisování léčivých přípravků, údajích uváděných na lékařském předpisu a o pravidlech používání lékařských předpisů*
- http://www.sukl.cz/
  - *registrace léčiv*
  - *ceny a úhrady léčiv*
  - *klinické hodnocení léčiv*
  - *přehled subjektů z oblasti výroby léčiv*
  - *pokyny a formuláře*
- http://www.vzp.cz/
  - *Poskytovatelé --- Vyúčtování zdravotní péče --- Metodika vyúčtování - aktuální* stav
  - *O nás --- Dokumenty --- Správní řízení*

3. Akutní myeloidní leukemie (AML), mimo APL

Zdeněk Ráčil, Lukáš Semerád, Jan Vydra, Pavel Žák, Tomáš Szotkowski, Zdeněk Kořístek, Jan Novák, Zuzana Nováková

3.1. Úvod

Tato doporučení vycházejí z recentně vydané WHO klasifikace myeloidních neoplázií[1], doporučení odborníků European Leukemia Net (ELN)[2] a National Comprehensive Cancer Network (NCCN)3 doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní myeloidní leukémie.

3.2. Stanovení diagnózy AML a WHO klasifikace AML

Diagnóza AML je dle současné WHO klasifikace z roku 2016 stanovena při přítomnosti 20% a více blastů v kostní dřeni či periferní krvi. Výjimku představují případy AML charakterizované přítomností t(15;17), t(8;21), inv(16), nebo t(16;16), kde průkaz těchto klonálních cytogenetických změn již vede ke stanovení diagnózy AML bez nutnosti splnění početního kritéria blastů.[1]

Po stanovení diagnózy AML je nutná klasifikace jednotlivých případů AML do kategorií WHO, která vyžaduje multidisciplinární přístup (cytochemické vyšetření, imunofenotypizace, cytogenetické vyšetření, molekulárně biologické vyšetření).

WHO klasifikace z roku 2016 je uvedena v Tabulce 3.1. Největší změnou ve srovnání s předchozí verzí je vytvoření zcela nové kategorie „myeloidních neoplázií s vrozenými predispozicemi“ (Tabulka 3.2). Toto reflektuje rozšíření nových sekvenčních technik a díky tomu narůstající (přesto stále velmi malé) procento případů AML spojených s vrozenými nebo de novo vzniklými germinálními mutacemi.

Tabulka 3.1. WHO klasifikace akutní myeloidní leukémie a souvisejících prekurzorových neoplázií a akutní leukémie neurčité linie[1]

Myeloidní neoplázie s vrozenými predispozicemi (viz Tabulka 3.2)
AML s rekurentními genetickými abnormalitami
AML s t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
AML s inv(16)(p13.1q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
Akutní promyelocytární leukémie s *PML-RARA*[*]
AML s t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*[#]
AML s t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
AML s inv(3)(q21.3q26.2) nebo t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM (EVI1)*
AML (megakaryoblastická) s t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL*[&]
AML s mutací *NPM1*[‡]
AML s bialelickou mutací *CEBPA*[‡]
Provizorní jednotka: AML s mutací *RUNX1*
Provizorní jednotka: AML s *BCR-ABL1*
AML s dysplastickými změnami (AML-MRC) [Π]
Therapy-related myeloidní neoplázie[©]
AML, NOS (not otherwise specified)
AML s minimální diferenciací
AML bez maturace
AML s maturací
Akutní myelomonocytární leukémie
Akutní monoblastická/monocytární leukémie
Čistá erytroidní leukémie[§]

Akutní megakaryoblastická leukémie
Akutní bazofilní leukémie
Akutní panmyelóza s myelofibrózou
Myeloidní sarkom
Myeloidní proliferace spojené s Downovým syndromem
Tranzientní abnormální myelopoéza
Myeloidní leukémie asociovaná s Downovým syndromem
Neoplázie z blastických plasmocytoidních dendritických buněk
Akutní leukémie neurčité linie
Akutní nediferencovaná leukémie
Akutní leukémie smíšeného imunofenotypu s t(9;22)(q23.1;q11.2); *BCR-ABL1*≠
Akutní leukémie smíšeného imunofenotypu s t(v;11 q23.3); *KMT2A* přestavba
Akutní leukémie smíšeného imunofenotypu, B/myeloidní, NOS
Akutní leukémie sníšeného imunofenotypu, T/myeloidní, NOS

Pro diagnózu AML musí být splněna podmínka přítomnosti ≥ 20% blastů nebo jejich ekvivalentů s kostní dřeni. Výjimku tvoří případy AML spojené s rekurentními genetickými abnormalitami t(15;17), t(8;21), inv(16) nebo t(16;16), jejichž diagnóza může být stanovena i v případě nižšího relativního počtu blastů nebo jejich ekvivalentů v kostní dřeni.

* Ostatní vzácné rekurentní translokace zahrnující gen *RARA* jsou hodnoceny zvlášť: například AML s t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*, AML s t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*, AML s t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*, nebo AML s *STAT5B-RARA* (normální chromosom 17 při vyšetření konvenčním cytogenetickým vyšetřením).

Ostatní vzácné translokace *KMT2A (MLL)* jsou hodnoceny zlášť: například AML s t(6;11)(q27;q23.3); *MLLT4-KMT2A*; AML s t(11;19)(q23.3;p13.3*); KMT2A-MLLT1*; AML s t(11;19)(q23.3;p13.1*); KMT2A-ELL*; AML s t(10;11)(p12;q23.3); *MLLT10-KMT2A*

& Vzácný typ leukémie nejčastěji diagnostikovaný u kojenců.

‡ Diagnóza je stanovena nezávisle na přítomnosti nebo nepřítomnosti multilineárních dysplázií.

∏ Přítomnost ≥ 20% blastů s kostní dřeni nebo periferní krvi a splnění další alespoň jedné podmínky: 1. předchozí MDS nebo MDS/MPN v anamnéze; 2. typické cytogenetické abnormality pro myelodysplázii (viz níže); 3. průkaz multilineární dysplázie. Zároveň je nutná absence předchozí cytostatické terapie pro nesouvisející onemocnění a nepřítomnost rekurentních genetických abnormalit.

Cytogenetické abnormality dostačující pro určení diagnózy AML s dysplastickými změnami jsou:

1. komplexní karyotyp (definovaný jako 3 nebo více chromosomální abnormality při nepřítomnosti translokace nebo inverze spojená s definicí AML s rekurentní genetickou abnormalitou = t(8;21), inv(16) nebo t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) nebo t(3;3), AML s *BCR-ABL1*).
2. nebalancované abnormality: -7 nebo del(7q); -5 nebo del (5q); i(17p) nebo t(17p); -13 nebo del(13q), del(11q); del(12p) nebo t(12p); idic(X)(q13).
3. balancované abnormality: t(11;16)(q23.3;p13.3); t(3;21)(q23.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.2); t(2;11)(p21;q23.3); t(5;12)(q32;p13.2); t(5;7)(q32;q11.2); t(5;17)(q32;p13.2); t(5;10)(q32;q21.2); t(3;5)(q25.3;q35.1).

© Případy mají být určeny s příslušnou genetickou abnormalitou uvedenou v diagnóze.

§ Předchozí jednotka akutní erytroidní leukémie, erytroidní/myeloidní typ (≥ 50% erytroidních prekurzorů v kostní dřeni a ≥ 20% myeloblastů mezi neerytroidnímu buňkami) byla z WHO klasifikace 2016 odstraněna. Myeloblasty jsou nyní vždy počítány ze všech jaderných buněk kostní dřeně.

V nové klasifikaci zůstala jednotka AML, NOS, čistá erytroidní leukémie charakterizovaná přítomností > 80% nezralých erytroidních prekurzorů a zároveň ≥ 30% proerytroblastů.

≠ BCR-ABL1 pozitivní leukémie se může prezentovat i jako akutní leukémie smíšeného imunofenotypu. Léčba má zahrnovat TKI.

Tabulka 3.2. WHO klasifikace myeloidních neoplázií s vrozenými predispozicemi[1]

Myeloidní neoplázie s vrozenou predispozicí
Myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí bez preexistující trombocytopatie nebo orgánové dysfunkce AML se zárodečnou *CEBPA* mutací Myeloidní neoplázie se zárodečnou *DDX41* mutací
Myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí s preexistující trombocytopatií Myeloidní neoplázie se zárodečnou *RUNX1* mutací Myeloidní neoplázie se zárodečnou *ANKRD26* mutací Myeloidní neoplázie se zárodečnou *ETV6* mutací
Myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí s preexistující orgánovou dysfunkcí Myeloidní neoplázie se zárodečnou *GATA2* mutací Myeloidní neoplázie asociovaná se syndromem selhání kostní dřeně Myeloidní neoplázie asociovaná s onemocněním telomer Juvenilní myelomonocytární leukémie asociovaná s neurofibromatózou, Noonanův syndrom a podobné syndromy Myeloidní neoplázie asociovaná s Downovým syndromem

3.3. Diagnostické procedury

3.3.1. Vyšetření pro stanovení diagnózy a prognostickou stratifikaci

Vyšetření shrnuje Tabulka 3.3.

Tabulka 3.3. Vyšetření ke stanovení diagnózy, prognostickou stratifikaci a volbu terapie

Iniciální vyšetření pro stanovení diagnózy AML, prognostickou stratifikaci a volbu léčby
krevní obraz s mikroskopickým diferenciálním rozpočtem leukocytů **aspirát kostní dřeně** (v případě suché punkce trepanobiopsie kostní dřeně) **imunofenotypizační vyšetření leukocytů periferní krve/ kostní dřeně** **cytogenetika** (minimálně 20 metafází)/ **FISH** – výsledky do 5-7 dní **molekulární genetika** screening mutací: *NPM1, FLT3* – výsledky do 48 – 72 hodin (u pacientů zvažovaných k intenzivní terapii) *CEBPA, RUNX1, TP53, ASXL1* – výsledky v průběhu prvního cyklu terapie screening přestaveb genů: *PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1*, ostatní fúzní geny (pokud je k dispozici) v případě, že: cytogenetické vyšetření je špatné kvality či nehodnotitelné je typický morfologický obraz, ale suspektní cytogenetické abnormality nejsou přítomny je nezbytné pro určení správné terapeutického postupu a cytogenetické vyšetření není dostupné

Vedle výše uvedených vyšetření se dnes stále více uplatňuje v prognostické klasifikaci masivní paralelní sekvenování (NGS). Zásadní přínos pro prognózu v době diagnózy AML spočívá v identifikaci dalších 3 prognostických skupin (nad rámec molekulárně-cytogenetických skupin zachycených

konvenčními metodami) – AML s mutacemi v genech pro chromatin-spliceosom, AML s mutacemi v genu *TP53* a AML s mutací v genu *IDH2*^{R172}.[4]

3.3.2. Vyšetření pro stanovení orgánového poškození, extramedulárního postižení, komorbidit a další vyšetření nezbytné/vhodné pro volbu léčebné strategie

Vyšetření shrnuje Tabulka 3.4.

Tabulka 3.4. Vyšetření pro stanovení orgánového poškození, extramedulárního postižení, komorbidit a další vyšetření nezbytné/vhodné pro volbu léčebné strategie

Další vyšetření v průběhu iniciální diagnostiky AML
• **demografické údaje**
• **osobní anamnéza** včetně informací o předchozí expozici toxickým látkám, maligním onemocnění a jeho případné terapii, abúzus kouření
• **rodinná anamnéza** k určení případné myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí
• **anamnéza krvácení** k určení případné myeloidní neoplázie se zárodečnou predispozicí a trombocytopatií
• **performance status** (ECOG/WHO skóre)
• **zhodnocení komorbidit/ aktivní infekce**
• **biochemické vyšetření séra a moči**, **koagulační vyšetření**
• **těhotenský test** (u pacientek v reprodukčním věku)
• **kryokonzervace oocytů a spermatu** (na přání pacienta)
• **posouzení vhodnosti k případné alogenní transplantaci krvetvorby** (u indikovaných pacientů HLA typizace a sérologie CMV)
• **serologické vyšetření** hepatitidy B, C a HIV-1
• **RTG hrudníku**, 12svodové **EKG**, **ECHO srdce**
• **lumbální punkce** (při suspekci na infiltraci CNS)
• **biobanking**

3.3.3. Biobanking

Vzhledem k rozvoji nových technologií a pro potřeby dalšího výzkumu je silně doporučováno po podpisu informovaného souhlasu provést biobanking materiálu z kostní dřeně a periferní krve u všech nově diagnostikovaných případů AML a následně z různých období léčby (minimálně po dosažení kompletní remise), při relapsu/ primární rezistenci a během follow upu (při sledování minimální zbytkové choroby – MRD). Materiál z období diagnózy, relapsu/ primární rezistence by měl obsahovat – DNA, RNA, vitálně zamražené buňky. Během léčby a follow up je minimálním materiálem pelleta zamražených buněk z kostní dřeně i periferní krve. Současně je nutno zajistit alespoň jeden vzorek pro izolaci a analýzu germinální DNA – bukální stěr (ale pouze odebraný v době remise), kožní fibroblasty z biopsie (při odběru v diagnóze), eventuálně nehet nebo vlasové folikuly (méně vhodná alternativa pro riziko nedostatečného množství DNA pro izolaci).

3.4. Prognostické faktory

3.4.1. Před léčbou = při diagnóze AML

Vedle klinických/demografických faktorů (komorbidity, věk, PS, předchozí MDS/MPS či předchozí protinádorová léčba), které zhoršují toleranci chemoterapie, respektive zvyšují pravděpodobnost rezistence k chemoterapii, mají zásadní význam pro predikci rizika relapsu a celkového přežití (EFS, OS) genetické změny nádorových buněk.[4]

Současná ELN stratifikace založené na cytogenetických a molekulárně biologických nálezech je uvedena v Tabulce 3.5.[2]

Vedle genetických abnormalit uvedených ve výše uvedené klasifikaci, mohou některé další abnormality negativně ovlivnit prognózu - mutace v *KIT* u *core binding* factor (*CBF*) leukémií, mutace v genech pro RNA splicing (*SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZSR2*) nebo v genech modifikující chromatin (*ASXL1, BCOR, EZH2, STAG*).[4] Nicméně prozatím přítomnost těchto mutací není indikací ke změně v prognostické stratifikaci nemocného (zejména u mutace v *KIT* u *CBF* AML, která je spíše indikací k frekventnějšímu sledování minimální zbytkové choroby po ukončení léčby).[5] Konečně identifikace dalších genetických abnormalit (mutace v *IDH1, IDH2, KIT, FLT3-TKD*), i když dle současného názoru jednoznačně neovlivňují prognózu AML, umožňuje použití cílené terapie.

Tabulka 5. ELN prognostická stratifikace de novo AML[2]

Riziková skupina dle ELN 2017	**Cytogenetické/molekulárně genetické nálezy**
Příznivá	• t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
	• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	• mutovaný *NPM1* bez *FLT3-ITD* nebo s *FLT3-ITD*^{low} (mut/wt < 0,5)
	• bialelická mutace *CEBP*A
Střední	• mutovaný *NPM1* s *FLT3*-ITD^{high} (mut/wt ≥ 0,5)
	• nemutovaný *NPM1* bez *FLT3-ITD* nebo s *FLT3*-ITD^{low} (mut/wt < 0,5) (bez negativních cytogenetických abnormalit)
	• t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-KMT2A*
	• cytogenetické abnormality neklasifikované jako příznivé nebo nepříznivé
Nepříznivá	• inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *GATA2, MECOM(EVI1)*
	• t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
	• t(v;11)(v;q23); *KMT2A* přestavba
	• t(9;22)(q34;q11), *BCR-ABL1*
	• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)
	• komplexní karyotyp, monozomalní karyotyp
	• nemutovný *NPM1* a *FLT3*-ITD^{high} (mut/wt ≥ 0,5)
	• Mutace v *RUNX1* (bez příznivých genetických abnormalit)
	• Mutace v *ASXL1* (bez příznivých genetických abnormalit)
	• Mutace v *TP53*

3.4.2. Po zahájení léčby

Klinické/ demografické faktory a zejména pak genetické abnormality v době diagnózy jsou schopny predikovat dlouhodobou léčebnou odpověď z více jak 75-80%. Důležitým doplňujícím prognostickým faktorem dlouhodobé odpovědi, je přítomnost minimální zbytkové choroby (MRD). Kombinace vstupních rizikových faktorů a stanovení MRD umožní (a v některých případech již umožňuje) přesnější klasifikaci nemocných pro volbu postremisní léčby.

MRD lze stanovit:

1. Časně (po indukční, konsolidační léčbě) – k posouzení stupně remise, tzn. kinetiky léčebné odpovědi a tak eventuální volbu/ úpravu postremisní terapie.
2. Po ukončení léčby – pro časný záchyt incipientního relapsu AML.

Ke sledování MRD lze použít:

1. Multiparametrickou průtokovou cytometrii (MFC) – sledovatelný s leukemií asociovaný fenotyp je dle literatury přítomen až u 90% případů (v klinické praxi je však toto procento menší). MRD a její hloubka stanovená pomocí MFC během intenzivní léčby přináší nezávislou prognostickou informaci pro eventuální volbu postremisní léčby.
2. RT-qPCR – cca 60% nemocných pod 60 let má přítomný sledovatelný molekulární marker. Nicméně je velmi důležité, že senzitivita metod, stejně tak jako kinetika markerů, je odlišná u různých sledovaných cílů. Pro časné zhodnocení léčebné odpovědi jsou k dispozici data u CBF-AML a mutNPM1 AML, kde přítomnost molekulárního MRD je lepším prediktorem relapsu než přítomnost kooperujících mutací (KIT u CBF-AML, respektive FLT3-ITD nebo DNMT3A u mutNPM1 AML). Perzistence molekulárního MRD u těchto jinak prognosticky příznivých AML může napomoci k rozhodnutí o provedení alogenní HSCT v první CR.[6], Perzistence nebo vzestup transkriptu zjištěné při následném sekvenčním monitorování molekulárního MRD jsou silným prediktorem relapsu AML.[7] Nicméně role preventivní léčebné strategie zabránění hematologického relapsu je zatím nejasná (jistou výjimku představuje stav po alogenní HSCT a modifikace imunosuprese, respektive podání dárcovských lymfocytů).

Je nutno zmínit, že v současné době probíhá řada studií analyzující roli NGS ve sledování MRD, které umožňuje identifikace cíle pro sledování MRD prakticky u všech nemocných s AML.

3.5. ELN kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi

Přesto, že tato kritéria jsou arbitrální, jsou důležitá zejména pro účely klinických studií a shodného hodnocení v multicentrických databázích.

Tabulka 3.6. ELN kritéria pro hodnocení léčebné odpovědí[2]

Terapeutická odpověď	Definice	Komentář
Kompletní remise (CR)	• < 5% blastů v KD • nepřítomnost blastů v PK a blastů s Auerovými tyčemi • nepřítomnost extramedulární choroby • absolutní počet neutrofilů ≥ $1{,}0 \times 10^9$/l • trombocyty ≥ 100×10^9/l	MRD pozitivní nebo neznámá
Kompletní remise s negativní MRD (CR_{MRD-})	• CR s negativním genetickým markerem vyšetřeným metodou RT-qPCR *nebo* • CR s negativitou flowcytometrického vyšetření	
Kompletní remise s neúplnou restitucí KO (CRi)	• jsou splněna kritéria pro CR s výjimkou: • reziduální neutropénie < $1{,}0 \times 10^9$/l *nebo* • trombocytopenie < 100×10^9/l	

Morfologický „leukemia-free“ stav (MLFS)	• < 5%blastů v KD • nepřítomnost blastů s Auerovými tyčemi • nepřítomnost extramedulární choroby • není vyžadována restituce KO	KD není aplastická; počítáno minimálně na 200 buněk, anebo celularita KD ≥ 10 %
Parciální remise (PR)	• jsou splněna hematologická kritéria CR; • pokles blastů v KD na 5–25 % a minimálně o 50 % oproti vstupní hodnotě	
Selhání léčby		
Primárně refrakterní onemocnění	• nedosažení CR ani CRi po 2 cyklech indukční chemoterapie s výjimkou pacientů, kteří zemřeli v aplazii nebo z nejasné příčiny	
Úmrtí v aplazii	• úmrtí ≥ 7 dní od ukončení indukční léčby v období cytopénie s aplastickou či hypoplastickou KD odebranou během 7 dnů před úmrtím, bez průkazu perzistující leukémie	
Úmrtí z nejasné příčiny	• úmrtí před dokončením indukční chemoterapie nebo za méně než 7 dní od jejího ukončení *nebo* • úmrtí ≥ 7 dní od ukončení indukční chemoterapie bez přítomnosti blastů v PK, ale bez vyšetření KD	
Relaps		
Hematologický relaps (po dosažení CR, CR_{MRD-}, CRi)	• ≥ 5 % blastů v KD • znovuobjevení blastů v PK • vznik extramedulárního onemocnění	
Molekulární relaps (po dosažení CR_{MRD-})	• znovuobjevení se MRD metodou RT-qPCR nebo flowcytometricky	

3.6. Léčba AML

Při volbě léčebné strategie je nutné nejdříve zhodnotit, zdali nemocný je nebo není vhodným kandidátem pro intenzivní terapii, tzn. posoudit riziko mortality spojené s léčbou. Přestože věk nemůže být jediným determinantem při volbě léčebné strategie, je většina nemocných mladších 60–65 let léčena intenzivně. U nemocných starších 60-65 let, přestože existuje řada prediktivních modelů napomáhající rozhodnutí pro volbu léčebné strategie (např.: htttp://www.aml-score.org), jsou klíčovými faktory určující volbu intenzivní nebo neintenzivního léčebného postupu u této skupiny pacientů: 1. nepříznivý performance status, 2. přítomnost závažných komorbidit a 3. nepříznivý cytogenetický/molekulární ELN profil (kdy riziko úmrtí spojené s léčbou nepřeváží benefit z intenzivního přístupu a proto je zejména u této skupiny nemocných nutná znalost cytogenetického nálezu do 5-7 dní = tedy před volbou léčebné strategie).

3.6.1. Intenzivní léčebný přístup

3.6.1.1. Indukční léčba

Standardní indukční režim představuje 3 dny antracyklinů a 7 dní cytarabinu tzv. „3+7“ režim, který vede k dosažení kompletní remise u 60-80 % nemocných ve věku pod 60 let a u 40-60% u starších nemocných.[2]

Antracykliny

Výsledky recentních studií prokázaly[8], že dávka daunorubicinu by neměla být nižší než 60 mg/m^2. Benefit vyšších dávek (90 mg/m^2) není jednoznačný, s výjimkou FLT3-ITD AML, kde 90 mg/m^2 daunorubicinu je spojeno s vyšší frekvencí CR a zlepšením přežití ve srovnání s 60 mg/m^2.[8-11] Nicméně tato data pochází z období před používáním midostaurinu v indukční léčbě FLT3-ITD mutovaných AML.

Alternativu daunorubicinu představuje idarubicin v dávce 12 mg/m^2 (vyšší dávky nebyly spojeny se zlepšením přežití)[12] nebo mitoxantron 12 mg/m^2.

Cytarabin

Standardní dávky cytarabinu v indukční léčbě jsou 100-200 mg/m^2 den. Efekt vyšších (> 1000 mg/m^2) dávek je spojen s vyšší toxicitou bez zlepšení efektivity.[13]

Ostatní léky v indukční léčbě AML

Midostaurin – tento inhibitor FLT3 1. generace přidaný k indukční a konsolidační léčbě nemocných ve věku do 60 let s AML s mutací FLT3-ITD a FLT3-TKD následovaný udržovací terapii 12 měsíců (u nemocných bez alogenní HSCT) vedl ke zlepšení přežití.[14] U stejné skupiny nemocných starších 60 let podstupujících intenzivní léčbu je nutné vždy zvažovat riziko kardiální a plicní toxicity při podávání midostaurinu.[15] Riziko je významně zvýšeno při současné komedikaci CYP3A4 inhibitorem (současné podávání silného CYP3A4 inhibitoru je kontraindikováno nebo je nutno dávku midostaurinu významně redukovat na 25 mg obden).[15]

Gemtuzumab ozogamycin (GO) – humanizovaná anti-CD33 monoklonální protilátka konjugovaná s cytotoxickým kalicheamicinem má k dispozici značně heterogenní data v indukční léčbě AML (rozdílné věkové skupiny, dávkování GO a dávkování chemoterapie). Souhrnně s výjimkou jedné studie [16] ostatní studie a metanalýzy prokázaly, že přidání GO ke standardní intenzivní chemoterapii (a následné konsolidační léčbě) vede ke zlepšení výsledků léčby u nemocných s AML zejména s nízkým cytogenetickým rizikem dle Grimwade et al.[17], ale i středním rizikem, nikoliv však ve skupině pacientů nepříznivým cytogenetickým nálezem.[18-21]

CPX-351 – liposomálně enkapsulovaná fixní kombinace cytarabinu a daunorubicinu v 5:1 molárním poměru, v indukční a konsolidační léčbě vede u nemocných > 60 let s vysoce rizikovými AML (AML -MRC, t-AML mimo APL/CBF leukemie) ve srovnání s konvenčním 3+7 režimem k vyšší frekvenci remisí než konvenčně používaný režim 3+7.[22]

Purinová analoga – přidání cladribinu ke standardní indukční léčbě vedlo ke zlepšení léčebné odpovědi a celkového přežití u nemocných s AML pod 60 let (zejména ve skupině 50 - 60 let, s nepříznivým cytogenetickým nálezem a vstupní leukocytózou > 50 x 10^9/l.[23] Nicméně data o benefitu přidání purinových analog v indukční léčbě nejsou natolik robustní, aby vedla k jasnému doporučení.[24]

Tabulka 3.7. Indukční léčba AML u nemocných s intenzivním léčebným přístupem

Všichni nemocní	daunorubicin 60 mg/m^2 * i.v. nebo idarubicin 12 mg/m^2 i.v. 3 dny + cytarabin 100-200 mg/m^2/den i.v. kontinuálně 7 dní
Specifické podskupiny	

Příznivá/ střední cyto-genetická skupina CD33 pozitivní	daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. 3 dny + cytarabin 100-200 mg/m^2/den i.v. kontinuálně 7 dní + gemtuzumab ozogamycin 3 mg/m^2 (max. 1ampule) i.v. v den 1, 4, 7 indukční léčby**
***FLT3* mutace (ITD nebo TKD)**	daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. nebo idarubicin 12 mg/m^2 i.v. 3 dny + cytarabin 100-200 mg/m^2/den i.v. kontinuálně 7 dní + midostaurin 50 mg p.o. á 12 hodin ve dny 8-21 indukční léčby
AML-MRC nebo t-AML (mimo APL/CBF)	CPX-351 44 mg/100 mg/m^2 i.v. v den 1, 3, 5 indukční léčby§

* Není-li použit midostaurin u nemocných s FLT3-ITD mutací je vhodné zvážit dávku daunorubicinu 90 mg/m^2

** Alternativou je podání pouze 1 dávky 3 mg/m^2 v den 1 indukce.[18]

§ registrován, není hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví

3.6.1.2. Zhodnocení efektu indukční léčby (časné a finální) a volba dalšího postupu

Pro časné zhodnocení efektu indukce je doporučeno provedení časného vyšetření kostní dřeně 14-21 den od zahájení indukce.[3] Další postup dle výsledků zobrazuje Schéma 3.1.

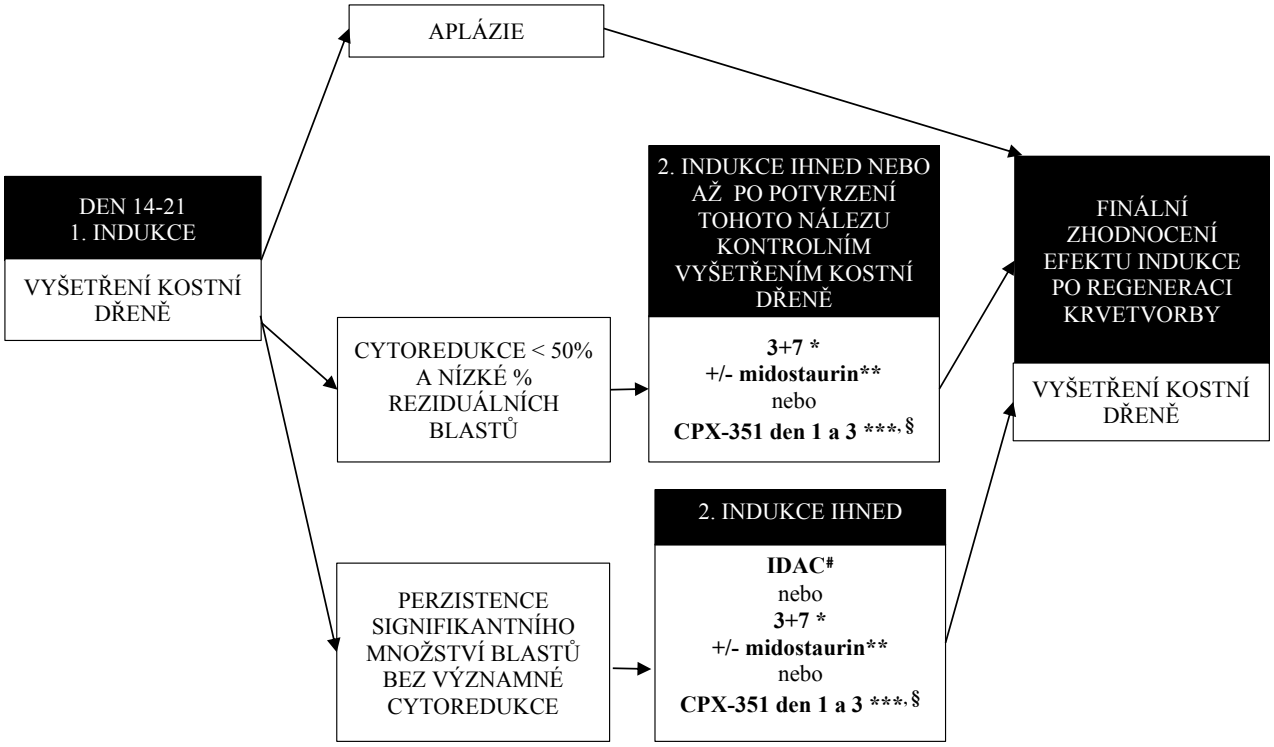
1. Při přítomnosti hypoplazie (celularita < 20%) bez zmnožení blastů (< 5%) je indikováno vyčkání do regenerace krvetvorby a následné vyšetření kostní dřeně po regeneraci krvetvorby (ale nejpozději den +60 od startu chemoterapie) pro finální zhodnocení efektu indukce dle kritérii uvedených v Tabulce 3.6.

2. Při přítomnosti významné cytoredukce (> 50%) a současné přítomnosti reziduálních blastů v menším množství je doporučeno buď podání druhé indukce ve standardním složení ihned, nebo alternativně až po potvrzení tohoto nálezu zopakováním vyšetření kostní dřeně s odstupem 7 dní. Je nutno vždy zvážit riziko kardiotoxicity antracyklinů (eventuálně provést kontrolní echokardiografické vyšetření srdce) a u nemocných > 60 let také riziko komplikací, které mohou převážit nad benefitem z podání druhé indukce. Při dávce daunorubicinu v 1. indukci 90 mg/m^2 je doporučená dávka 45 mg/m^2 v 2. indukci. Podobně je-li použit idarubicin v dávce 12 mg/m^2 je doporučeno ve 2. indukci dávku redukovat na 10 mg/m^2 v 1-2 dávkách.[3] U nemocných s FLT3 mutací, kteří jsou léčeni midostaurinem se tento přerušuje 48 hodin před startem druhé indukce a znovu podává den 8-21 od startu druhé indukce. V případě použití CPX-351 v první indukci, je ve druhé indukci doporučeno použití stejné dávky, ale jen v den 1 a 3 druhé indukce.[22]

3. Při přítomnosti významné zbytkové choroby bez hypoplazie (celularita > 20%) je pro druhou indukci možno volit buď opakování indukční chemoterapie ve standardním složení (viz všechna doporučení uvedená výše), nebo lze použít režim s vysokodávkovaným cytarabinem.[2] K dispozici je několik režimů dávkování vyšších dávek cytarabinu v této indikaci (ev. i s antracykliny). Nicméně jednak není jasná evidence pro lepší efektivitu vyšších než standardních dávek cytarabinu v této indikaci a jednak dávky cytarabinu > 1500 mg/m^2 jsou nad křivkou jeho maximální terapeutické efektivity.[13]

Po regeneraci krvetvorby po indukční léčbě (ale nejpozději den +60 od startu 1. respektive 2. indukce, byla–li podána) je indikováno vyšetření kostní dřeně pro finální zhodnocení efektu celé indukční terapie dle kritérii uvedených v Tabulce 3.6. Nemocní, kteří dosáhli remise (CR, CR_{MRD-}, CR_i) jsou směřování k postremisní terapii. U nemocných, u kterých nedošlo k léčebné odpovědi ani po dvou indukcích, hovoříme o primárně refrakterní AML, a tito buď podstupují záchranou terapii, nebo jsou léčeni paliativně, případně pouze symptomaticky.

Schéma 3.1. Terapeutický postup na základě časného hodnocení efektu 1. indukce u nemocných s intenzivním léčebným přístupem



* při použití 90 mg/m^2 daunorubicinu v 1. indukci je dávka ve 2. indukci 45 mg/m^2, při použití idarubicinu 12 mg/m^2 v 1. indukci je indikováno použití 10 mg/m^2 v den 1 ev. i v den 2 ve 2. indukci

** u nemocných s FLT3 mutací byl-li použit midostaurin v 1. indukci. Midostaurin se přerušuje 48 hodin před 2. indukcí a podává se v dávce 50 mg 2* denně den 8-21 2. indukce

*** byl-li CPX-351 použit v 1. indukci. Dávky CPX-351 jsou stejné jako v 1. indukci, ale podání je jen ve dvou dnech (den 1 a 3)

\# k dispozici je několik režimů dávkování cytarabinu (ev. i s/bez antracyklinu) v této indikaci (dávkování viz. Tabulka 3.9 – Záchranná terapie), ale pro žádný z nich není jednoznačná evidence v této indikaci

§ registrován, není hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví

3.6.1.3. Postremisní léčba

Hlavním parametrem, který řídí volbu postremisní terapie (nezbytné pro udržení dlouhodobé remise) je molekulárně-cytogenetické riziko. Volbu strategie ukazuje Tabulka 3.8. Nicméně pro finální rozhodnutí, jaká léčebná strategie bude zvolena je velmi důležitá také dosažená hloubka remise (přítomnost MRD) a klinický stav nemocného (komorbidity, komplikace při indukční léčbě).

Konsolidační chemoterapie

Konsolidační chemoterapie monoterapií vysokými/ vyššími dávkami cytarabinu je stejně efektivní jako konsolidace za použití kombinace chemoterapeutik.[2] Po desetiletí je za standardní konsolidační chemoterapii považováno podání až 4 cyklů vysokodávkovaného cytarabinu – HiDAC (3000 mg/m^2).[25] Nicméně recentní studie ukazují, že tyto vysoké dávky cytarabinu nejsou u pacientů se středním nebo vysokým cytogenetickým rizikem efektivnější než středně vysoké dávky - IDAC (1000-1500 mg/m^2).[17,26,27] Standardní počet cyklů konsolidační chemoterapie u nemocných nepodstupující alogenní HSCT není přesně definován a ve většině případů jsou doporučovány 3-4 cykly, ev. pouze 2 cykly u starších nemocných (role intenzivní postremisní terapie je zde diskutabilní[28]).[2,3]

U AML s *FLT3* mutací je v konsolidaci k HiDAC přidáván midostaurin ve dnech 8-21.[14]

U nemocných s CD33+ AML, u kterých byl v indukci použit GO, je v prvních dvou konsolidacích možné použití IDAC s daunorubicinem s přidáním jedné dávky GO.[18]

U nemocných > 60 let s vysoce rizikovými AML (AML-MRC, t-AML mimo *APL/CBF* leukemie) je v případě použití CPX-351 v indukci, doporučeno podání maximálně dvou konsolidací opět s CPX-351 v nižších dávkách.[22]

Alogenní transplantace krvetvorné tkáně (HSCT)

Indikace k alogenní HSCT je dána poměrem non-relapsové mortality (určené pomocí HCT-CI skóre [29] a EBMT skóre [30]) versus redukce rizika relapsu AML při provedení alogenní HSCT (dané vstupní molekulárně-cytogenetickou charakteristikou AML).[31] Alogenní HSCT je obecně doporučována pokud riziko relapsu bez provedení alogenní HSCT je vyšší jak 35-40%. Čím vyšší je riziko relapsu, tím vyšší riziko non-relapsové mortality (tzn. vyšší HCT-CI a EBMT skóre) je akceptováno. Obecně nemocní s příznivým molekulárně-cytogenetickým rizikem nejsou směřováni k alogenní HSCT, naopak nemocní ve vysokém molekulárně-cytogenetickém riziku prakticky vždy a alogenní HSCT je jedinou kurativní možnosti pro nemocné s primárně refrakterní chorobou.

Vedle vstupního molekulárně-cytogenetického rizika je volba provedení alogenní HSCT řízena také sledováním MRD (RT-qPCR, MFC). Nemocní s přetrvávající MRD během intenzivní léčby nebo časným znovuobjevením se MRD by měli být směřováni k alogenní HSCT (přímo nebo ev. po záchranné terapii). I když alogenní HSCT přináší lepší výsledky než konvenční konsolidační léčba, není schopna zvrátit negativní efekt přetrvávající pozitivity MRD před alogenní HSCT nebo vstupního nepříznivého molekulárně-cytogenetického nálezu na dlouhodobou prognózu těchto nemocných.

Alogenní HSCT by zejména u nemocných ve vysokém cytogenetickém riziku měla být provedena co nejdříve po dosažení CR. Pro udržení remise do nalezení vhodného dárce a přípravy alogenní HSCT může být (a v klinické praxi často je) nutné vložení konvenční konsolidační chemoterapie (viz výše).

Myeloablativní režim je doporučován pro mladší nemocné, naopak pro starší pacienty nebo pro mladší nemocné s komorbiditami je doporučeno volit režim s redukovanou intenzitou.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní podporou krvetvorby (autologní transplantace krvetvorné tkáně)

Ve skupině AML se středním cytogenetickým rizikem autologní HSCT přináší lepší výsledky než konvenční postremisní chemoterapie a podobné celkové přežití (nikoliv však riziko relapsu) jako alogenní HSCT.[32] Nicméně vzhledem ke zlepšující se non-relapsové mortalitě alogenní HSCT je v současné době použití autologní HSCT doporučeno u nemocných se středním molekulárně-cytogenetickým rizikem pouze v rámci klinických studií. U ostatní molekulárně-cytogenetických skupin není obecně doporučována (možné zvážení v individuálních případech).

Udržovací terapie

Recentní studie nově prokázaly benefit udržovací léčby u nemocných s AML. Dosud jediným lékem schváleným v této indikaci (dosud nehrazeným z veřejného zdravotního pojištění) je perorální azacytidin (CC-486). Perorální azacytidin v dávce 300 mg p.o. 1.-14. den 28 denního cyklu podávaný do progrese nebo toxicity u nemocných se středním a vysokým cytogenetickým rizikem po dosažení CR/CRi u kterých nemůže být provedena alogenní HSCT prodlužuje celkové přežití a dobu do relapsu. Je nutno upozornit, že perorální azacytidin není alternativou postremisní chemoterapie a měl by být používán až po plném dokončení konsolidační léčby. [45]

Tabulka 3.8. Postremisní léčba AML u nemocných s intenzivním léčebným přístupem

Riziková skupina dle ELN	
Nízké riziko	2-4 cykly cytarabin 1000-1500 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-3* *nebo* 2 cykly cytarabin 1000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-4 + daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. + gemtuzumab ozogamycin 3 mg/m^2 (max. 1ampule) i.v. v den 1** *nebo* 3-4 cykly cytarabin 1500-3000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1, 3, 5 + midostaurin 50 mg p.o. á 12 hodin ve dny 8-21 konsolidace***
Střední riziko	alogenní HSCT[#] *nebo* 2-4 cykly cytarabin 1000-1500 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-3* *nebo* 2 cykly cytarabin 1000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-4 + daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. + gemtuzumab ozogamycin 3 mg/m^2 (max. 1ampule) i.v. v den 1** *nebo* 3-4 cykly cytarabin 1500-3000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1, 3, 5 + midostaurin 50 mg p.o. á 12 hodin ve dny 8-21 konsolidace*** *u nemocných bez možnosti alogenní HSCT - perorální azacytidin 300 mg p.o. den 1-14 ve 28 denních cyklech do progrese/toxicity*[§]
Vysoké riziko	alogenní HSCT[#,##] *nebo* 2-4 cykly cytarabin 1000-1500 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-3* *nebo* 3-4 cykly cytarabin 1500-3000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1, 3, 5 + midostaurin 50 mg p.o. á 12 hodin ve dny 8-21 konsolidace*** *u nemocných bez možnosti alogenní HSCT - perorální azacytidin 300 mg p.o. den 1-14 ve 28 denních cyklech do progrese/toxicity*[§]
AML-MRC nebo t-AML (mimo APL/CBF)	alogenní HSCT[#,##] *nebo* 1-2 cykly CPX-351 29 mg/65 mg/m^2 i.v. v den 1 a 3 konsolidace[§]

* alternativou je historicky používaný a dosud velmi rozšířený režim HiDAC - cytarabin 3000 mg/m^2 i.v. á 12 hodin v den 1, 3, 5

** byl-li GO použitý v indukci

*** u nemocných s FLT3 mutací, byl-li použit midostaurin v indukci

alogenní HSCT by měla být zvláště u vysokého molekulárně-cytogenetického rizika provedena co nejdříve. Pro udržení remise je často nutné vložení některé z uvedených konsolidačních chemoterapií

alogenní HSCT je postremisní léčbou volby u této skupiny nemocných

§ registrován, není hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví

3.6.1.4. Záchranná terapie primárně rezistentních AML a léčba relapsu

Léčba nemocných s primárně rezistentní a relabující AML není standardizovaná. Vždy je nutno důsledně zvážit pravděpodobnost s jakou bude nemocný profitovat z další intenzivní léčby versus riziko komplikací, které další léčba přináší.

Pravděpodobnost dlouhodobého přežití u nemocných s relapsem AML klesá s vyšším věkem v době relapsu, krátkou dobou trvání první kompletní remise, nepříznivým cytogenetickým nálezem a jde-li o relaps po alogenní HSCT.[33]

Nemocným s primárně rezistentní a relabující AML by měla být vždy v první řadě nabídnuta participace v probíhajícím klinickém zkoušení.

U nemocných, kteří nepodstoupili alogenní HSCT, je dosud obecně snaha pomocí záchranné terapie dosáhnout léčebné odpovědi a následně provést alogenní HSCT. Možné záchranné léčebné režimy, včetně nově registrovaného gilteritinibu (pro relapsy s přítomností FLT3-ITD/TKD mutace) uvádí Tabulka 3.9. Druhou možností u nemocných s refrakterní nebo aktivní chorobou je možnost sekvenčního podání krátké chemoterapie následované alogenní HSCT po režimu s redukovanou intenzitou ještě v době aplázie.[34] Konečně je nutno upozornit, že recentní data jednoznačný benefit nutnosti dosažení léčebné odpovědi (tedy nutnost podání záchranné terapie) ve srovnání s up-front alogenní HSCT (po předchozí redukci počtu blastů) jednoznačně nepotvrzují[35]).

Prognóza a výsledky nemocných s relapsem po již provedené alogenní HSCT je mimořádně nepříznivá (ještě intenzivněji je nutno proto zvažovat benefit z další intenzivní léčby). Je-li zvolena záchranná chemoterapie, pak je lepších výsledků dosahováno při její kombinaci s podáním dárcovských lymfocytů.[36] Význam volby jiného dárce pro eventuální druhou alogenní HSCT není jednoznačně prokázán.[37]

Tabulka 3.9. Záchranná léčba primárně rezistentních AML a léčba relapsu u nemocných s intenzivním léčebným přístupem

IDAC **(s/ bez antracyklinů)***	cytarabin 1000 – 1500 mg/m^2 i.v. á 12 hodin den 1-3 (500 – 1000 mg/m^2 i.v. u pacientů > 60 let) *nebo* cytarabin 1000 – 1500 mg/m^2 i.v. den 1-5 ev. 6 (500 – 1000 mg/m^2 i.v. u pacientů > 60 let) +/- daunorubicin 45-60 mg/m^2 i.v. den 1-3 *nebo* idarubicin 8-10 mg/m^2 i.v. den 3-5 *nebo* mitoxantron 8-10 mg/m^2 den 1-3
FLAG-IDA, #**	fludarabin 30 mg/m^2 i.v. den 2-6 + cytarabin 1500 – 2000 mg/m^2 i.v. den 2-6 (start 4 hod. po dokapání fludarabinu) + idarubicin 10 mg/m^2 i.v. den 2-4 + G-CSF 5µg/kg s.c. od 7. dne po ukončení chemoterapie do vzestupu NEU > 0,5 x 10^9/l nebo pouze při klinicky/ mikrobiologicky prokázané infekci

MEC	mitoxantron 8mg/m^2 i.v. den 1-5 + etoposid 100 mg/m^2 i.v. den 1-5 + cytarabin 1000 mg/m^2 i.v. den 1-5
Gilteritinib*,** §	120 mg/ den p.o.; při nedostatečné odpovědi po 4 týdnech možno navýšit na 200 mg/den p.o.

* samostatný IDAC (bez antracyklinu) by neměl být použitý v případě relapsu do 6 měsíců od poslední konsolidace vyššími dávkami cytarabinu
** lze použít také pouze FLAG bez idarubicinu
*** u nemocných s FLT3 mutací (TKD/ITD)
# u pacientů > 60 let je vhodné zvážit redukci dávek (fludarabin 20 mg/m^2, cytarabin 500-1000 mg/m^2, idarubicin 8 mg/m^2)
§ registrován pro relabujicí/refrakterní AML s FLT3 TKD/ITD mutací, ale hrazen pouze pro případy relabované AML s mutací FLT3 TKD/ITD v době relapsu

3.6.2. Neintenzivní léčebný přístup

Donedávna byly léčebné výsledky u starších nebo non-fit nemocných neuspokojivé a stále platí, že primárně by všem nemocným měla být nabídnuta participace v klinickém zkoušení. Výraznou změnu do výsledků léčby a dlouhodobého přežívání však přinesla cílená léčba venetoklaxem v kombinaci s azacytidinem (citace 46). Tato kombinace přináší nejlepší a zásadně odlišné výsledky léčby napříč cytogenetickými a molekulárně biologickými skupinami non-fit nemocných s AML a po zvážení klinického stavu nemocného by měla být léčbou volby. V ostatních případech, lze zvolit některou se zavedených neintenzivních režimů (Tabulka 3.10), ev. nově dostupnou kombinace glasdegibu s nízkodávkovaným cytosinarabinosidem, a nebo čistě podpůrnou léčbu eventuálně při nutnosti se současně podávanou cytoredukcí hydroxyureou (u nemocných ve velmi vysokém věku či ve velmi špatném klinickém stavu).

Tabulka 3.10. Neintenzivní léčebné režimy

Název	Režim	Délka podávání/ poznámky
Venetoklax§ + azacytidin	venetoklax 400 mg p.o. den 1-28 + azacytidin 75 mg/m^2 s.c. den 1-7 á 4 týdny	do progrese nebo toxicity
Nízkodávkovaný cytarabin (LD ARA-C)	cytarabin 20 mg s.c. á 12 hodin den 1-10 á 4 týdny	do progrese/ pro minimální efektivitu není doporučeno u nemocných nepříznivým cytogenetickým nálezem
Azacytidin	azacytidin 75 mg/m^2 s.c. den 1-7 á 4 týdny	do progrese nebo toxicity/ indikováno pro nemocné s 20-30% blastů v době diagnózy
Glasdegib § + LD ARA-C	glasdegib 100 mg p.o. den 1-28 + cytarabin 20 mg s.c. á 12 hodin den 1-10 á 4 týdny	do progrese nebo toxicity
Decitabin§	decitabin 20 mg/m^2 i.v. den 1-5 á 4 týdny	do progrese nebo toxicity

§ registrován, není hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví

3.7. Podpůrná léčba

Doporučovaná antiinfekční a profylaxe během intenzivní léčby AML (mimo období během a po alogenní HSCT, které se řídí specifickými doporučeními) je zobrazena v Tabulce 3.10 a vychází ze současných ECIL doporučení.[38,39] Nově je nutno vždy vzít v úvahu riziko lékových interakcí midostaurinu a azolových antimykotik.

Profylaktické podání granulocytárních růstových faktorů je možno zvážit pouze přísně individuálně u rizikových nemocných během postremisní terapie (s nutností ukončení 7 dní před kontrolním vyšetřením kostní dřeně).

Profylaktická transfuze trombocytárními koncentráty je indikována při hodnotách trombocytů < $10x10^9$/l, eventuálně i vyšších u rizikových nemocných.

Tabulka 3.11. Antiinfekční profylaxe během intenzivní léčby AML

Fáze léčby a typ profylaxe	Léky volby	Poznámky
Antibakteriální profylaxe		
– indukce/ reindukce, konsolidační chemoterapie	-	vzhledem k vysoké frekvenci rezistentních bakteriálních kmenů v ČR není obecně doporučována
Antimykotická profylaxe		
– indukce/ reindukce	posakonazol tbl 300 mg/den p.o.	• zahajovací dávka posakonazol tbl 300 mg p.o. á 12 hodin v den 1 • alternativou je posakonazol orální soluce 200 mg p.o. á 8 hodin • zahájení profylaxe 24 hodin po podání antracyklinu pro možné riziko lékové interakce • riziko lékových interakcí při současném podávání midostaurinu (zejména kardiální toxicita midostaurinu); nicméně jasná kontraindikace k podání není *
	flukonazol 400 mg/den p.o.	• pouze v případě nízkého výskytu infekcí vláknitých hub a za současně provádění systematického monitoringu rozvoje invazivní mykotické infekce • kontraindikován pro riziko arytmií při současném podávání midostaurinu *
- konsolidační chemoterapie	-	není obecně doporučována
Profylaxe pneumocystové pnuemonie		
- indukce/ reindukce, konsolidační léčba (bez použití purinového analoga)	-	není obecně doporučována **
- indukce/ reindukce, konsolidační léčba (s použitím purinového analoga)	co-trimoxazol 480 mg p.o. 1*denně *nebo* 960 mg p.o. obden	délka podávání není přesně definována
Profylaxe herpes simplex viru, varicella zoster viru		
– indukce/ reindukce, konsolidační chemoterapie	-	není obecně doporučována

* alternativou při vzniku nebo riziku lékové interakce je mikafungin (minimální interakce na CYP3A4)

** evidence pro profylaxi pneumocystové pneumonie obecně nebyla nikdy validována v randomizovaných studií. Navíc chybí recentní reálná data o epidemiologii pneumocystové pneumonie u AML

3.8. Management speciálních situací a podpůrná léčba

Hyperleukocytóza

U hyperleukocytózy bez známek leukostázy není benefit leukaferézy nad cytoredukcí/ nízkodávkovanou chemoterapií a leukaferéza by neměla být zvažovaná. U hyperleukocytózy s leukostázou by současně s cytoredukční/ nízkodávkovanou chemoterapií měla být leukaferéza zvažována (pokud nejsou kontraindikace jako je těžká krvácivá diatéza nebo hemodynamická nestabilita), a to i přesto, že data o vlivu leukaferézy v této indikaci na časnou a celkovou mortalitu jsou heterogenní.[2,40,41]

U všech případů hyperleukocytózy je indikováno podávání dexamethasonu minimálně po dobu 3 dnů.[42]

Postižení CNS

Vzhledem k incidenci postižení CNS pod 5% u de novo AML není paušální intrathekální (i.t.) profylaxe doporučována.[43]

U nemocných s prokázaným postižením CNS je doporučena i.t. terapie cytarabinem 40-50mg i.t. 2-3 x týdně do vymizení detekce blastů a následně ještě 3 dávky ve stejném složení. Prolongované podávání i.t. profylaxe nemá prokázané opodstatnění a naopak je spojeno s rizikem toxicity (leukoencefalopatie). Alternativou je i.t. aplikace lipozomálního cytarabinu 50 mg i.t. á 2 týdny celkem 6 cyklů. Dostupnost léku je však omezená.

Jako prevence arachnoiditidy je doporučeno podání dexamethasonu 4 mg á 8 hodin p.o. v den i.t. aplikace konvenčního nebo lipozomálního cytarabinu.

U nemocných s recidivou AML v CNS je doporučeno zvolit radioterapii krania s/ bez i.t. aplikace cytarabinu.

Myeloidní sarkom

Myeloidní sarkom (extramedulární myeloidní tumor) může předcházet AML, může se vyskytovat současně s de novo AML a nebo může jít o blastickou transformaci MDS/MPN. Myeloidní sarkom by měl být léčen jako AML.[43] Navíc je možno zvážit následnou „involved field“ radioterapii na místo postižení s cílem zvýšit lokální kontrolu tumoru.

3.9. Nové léky

Nové léky pro použití u AML s možným vstupem na trh v ČR v následujících 1-2 letech (včetně jejich současných postavení v léčebné strategii) ukazuje Tabulka 3.12.

Tabulka 3.12. Nové léky s pravděpodobným vstupem na trh v ČR během následujících 1-2 let

Název	Indikace
Ivosidenib	neintezivní léčba nemocných s de novo AML s prokázanou mutací v *IDH1* léčba relabující/ refrakterní AML s prokázanou mutací v *IDH1*
Enasidenib	léčba relabující/ refrakterní AML s prokázanou mutací v *IDH2*
Quizartinib	léčba relabující/ refrakterní AML s prokázanou mutací ve *FLT3* (ITD)*

* i přes signifikantní efektivitu FDA recentně neschválila použití quizartinibu v této indikaci pro zvýšené riziko toxicity

3.10. Literatura

1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.

2) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447.

3) Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(6):721-749.

4) Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375(9):900-901.

5) Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(12):2213-2223.

6) Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med.* 2016;374(5):422-433.

7) Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for „prime time“? *Blood.* 2014;124(23):3345-3355.

8) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m^2 vs 60 mg/m^2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015;125(25):3878-3885.

9) Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235-1248.

10) Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(14):3832-3841.

11) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Group UKNCRIAMLS. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128(3):449-452.

12) Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):808-814.

13) Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;121(1):26-28.

14) Stone RM, Larson RA, Döhner H. Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1903.

15) Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with. *Blood.* 2019;133(8):840-851.

16) Amadori S, Suciu S, Stasi R, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4424-4430.

17) Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood.* 2011;117(8):2366-2372.

18) Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):369-377.

19) Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-996.

20) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3924-3931.

21) Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2012;379(9825):1508-1516.

22) Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2684-2692.

23) Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2441-2448.

24) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A comparison of clofarabine with ara-C, each in combination with daunorubicin as induction treatment in older patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2017;31(2):310-317.

25) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med.* 1994;331(14):896-903.

26) Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2696-2702.

27) Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3360-3368.

28) Itzykson R, Gardin C, Pautas C, et al. Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with de novo acute myeloid leukemia: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria. *Haematologica.* 2011;96(6):837-844.

29) Elsawy M, Sorror ML. Up-to-date tools for risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(10):1283-1300.

30) Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352(9134):1087-1092.

31) Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(10):579-590.

32) Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia.* 2015;29(5):1041-1050.

33) Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1969-1978.

34) Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006;108(3):1092-1099.

35) Steckel NK, Groth C, Mikesch JH, et al. High-dose melphalan-based sequential conditioning chemotherapy followed by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2018;180(6):840-853.

36) Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol.* 2007;25(31):4938-4945.

37) Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1542-1550.

38) Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230.

39) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-2404.

40) Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246-3252.

41) Oberoi S, Lehrnbecher T, Phillips B, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Res.* 2014;38(4):460-468.

42) Bertoli S, Picard M, Bérard E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018;103(6):988-998.

43) Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-474.

44) Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood.* 2010;116(3):354-365.

45) Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 2020 Dec 24;383(26):2526-253.

46) DiNardo CD, Brian AJ, Vinod P., et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629.

3.11. Akutní myeloidní leukémie u dětí

Jan Starý

Akutní myeloidní leukémie (AML) tvoří 15 % leukémií dětského věku, ročně je v České republice diagnostikováno 10-15 nových případů. Diagnóza AML u dětí je stanovena na základě nálezu ≥20 % blastů v aspirátu kostní dřeně nebo nátěru periferní krve nebo při nižším počtu blastů detekcí s AML spojených známých genetických změn. Existují rozdíly v biologii AML u dětí a dospělých. Nejčastější genetický podtyp dětské AML je vymezen nálezem přestavby genu *KMT2A* (*MLL*) na chromozomu 11, vyskytuje se u 20-25 % dětí a spojuje se s monocytární leukémií, která je nejčastějším morfologickým podtypem AML v prvních 2 letech života. KMT2A-pozitivní AML je heterogenní skupinou onemocnění, jejíž prognóza závisí na partnerském genu. Pacienti s pozitivním aberantním karyotypem jako je t(8;21) nebo inv(16), tvoří 20-25% dětí s AML s šancí na vyléčení 80%. Prognózu pacientů s normálním karyotypem (20 % dětí) zlepšuje nález mutace genu *NPM1* nebo bialelické mutace genu *CEBPA* a zhoršuje přítomnost mutace *FLT3-ITD*. AML je u dětí velmi heterogenní onemocnění, řada genetických podtypů se vyskytuje s frekvencí méně než 1%, nejsou vždy detekovány klasickým cytogenetickým vyšetřením a některé jsou přitom spojeny s velmi nepříznivou prognózou. Proto je nutný kromě klasického cytogenetického vyšetření molekulární screening ev. sekvenování nové generace (RNAseq) na známé prognosticky nepříznivé změny v referenční laboratoři FN Motol. Výsledky těchto vyšetření rozhodují o indikaci k transplantaci krvetvorných buněk v první remisi nemoci. Časná odpověď na léčbu je hodnocena detekcí minimální reziduální nemoci (MRN) metodami molekulární genetiky a průkazem aberantního imunofenotypu průtokovou cytometrií.

Kromě genotypu jsou nepříznivými prognostickými faktory hyperleukocytóza ≥100x10^9/l krve zejména ve spojení s monocytárním typem leukémie bez časné odpovědi na léčbu a výraznou hepatosplenomegalií.

Léčba AML v dětském věku je u dětí v České republice jednotná. Česká republika je členem mezinárodní pracovní skupiny AML-BFM a léčí děti ve společných klinických studiích. Standardním léčebným přístupem je aplikace 4-5 bloků chemoterapie, jejíž hlavní složkou jsou vysoké dávky cytosin arabinosidu a antracyklinů. Indukční blok je tvořen kombinací cytosin arabinosidu, lipozomálního daunorubicinu nebo idarubicinu a etoposidu. Důvodem podání lipozomálního antracyklinu je zvýšené riziko kardiotoxicity po podání vysokých dávek antracyklinů u dětí ve srovnání s dospělými. Druhý indukční blok obsahuje kombinaci mitoxantronu a cytosin arabinosidu, následující tři bloky obsahují vždy cytosin arabinosid, v kombinaci s idarubicinem, cladribinem a etoposidem. Důležitou součástí léčby je intratekální aplikace cytosin arabinosidu a metotrexátu. Děti s mutací *FLT3-ITD* jsou léčeny současně chemoterapií a kinázovými inhibitory sorafenibem nebo midostaurinem.

K transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT) v první remisi jsou indikovány děti, které nedosáhnou remise po druhém indukčním bloku a pacienti s nepříznivým genetickým podtypem (30 % všech pacientů). V rozhodnutí o transplantaci se rovněž uplatňuje výše minimální reziduální nemoci (MRN) po indukčních blocích léčby. MRN je detekována průtokovou cytometrií (aberantní imunofenotyp blastů) a molekulárně geneticky v případě průkazu známé genetické aberace (90 % pacientů). Pravděpodobnost přežití bez selhání, event-free-survival, je u dětí 60 %.

Monitorování MRN průkazem aberantního fenotypu blastů průtokovu cytometrií a při existenci molekulárního markeru metodou PCR má u dětí význam při detekci časné odpovědi na léčbu a diagnóze molekulárního relapsu a stalo se rutinní součástí léčebných protokolů. Detekce MRN je centralizována ve FN Motol.

V léčbě relapsů a u non-responderů na iniciální terapii se uplatňuje kombinace cytosin arabinosidu, fludarabinu a liposomálního daunorubicinu nebo idarubicinu (*DNX/IDA-FLA*) a gemtuzumab ozogamicinu, po dosažení remise podstoupí všichni pacienti alogenní HSCT. Šance na vyléčení pacienta s relapsem je 40 %. Celkové přežití pacientů s AML je přibližně 70-80 %.

Chemoterapie AML vede k protrahovaným apláziím kostní dřeně, zatíženým vysokým výskytem infekčních a krvácivých komplikací. Integrální součástí léčby je profylaktická antimykotická léčba, včasná léčba horečky širokospektrými antibiotiky a profylaktické transfuze trombocytárních koncentrátů.

Akutní promyelocytární leukémie (APL) tvoří u dětí 10-15 % AML, v České republice jsou diagnostikovány 1-2 děti ročně. Pacienti standardního rizika s leukocyty < $10x10^9$/l jsou léčeni kombinací kyseliny all-trans retinové (ATRA) v dávce 25 mg/m^2/den a oxidu arzenitého (ATO), která dosahuje excelentních léčebných výsledků při významném snížení akutní a pozdní toxicity (kardiotoxicita). Šance na vyléčení stoupla při této léčbě na více než 90 %. Pacienti vysokého rizika s leukocyty ≥ $10x10^9$/l mají ke kombinaci ATRA+ATO přidány antracykliny, významným přínosem by mělo být zařazení monoklonální protilátky gemtuzumab ozogamicin.

Samostatnou jednotku tvoří myeloidní malignita u dětí s Downovým syndromem. Asi 1-2% dětí s Downovým syndromem prodělají v dětství akutní leukémii, myeloidní leukémie je častější než ALL, postihuje typicky děti mladší 4 let, má fenotyp megakaryocytární leukémie a kromě konstituční trisomie chromozomu 21 bývá v leukemickém klonu častým nálezem trisomie 8. Onemocnění má často preleukemickou předfázi s prohlubující se trombocytopenií a chemoterapie je zahajována při vzestupu blastů nad horní hranici normy v kostní dřeni, nevyčkává se tedy splnění kritérií AML. Léčebným přístupem je modifikovaný AML protokol pro Downův syndrom se sníženými dávkami cytosin arabinosidu a antracyklinů. Děti s Downovým syndromem hůře tolerují intenzivní chemoterapii, méně intenzivní léčba dosahuje excelentních výsledků s přežitím více než 80 %.

3.12. Literatura

1) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink M, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120: 3167-3205.
2) Chaudhury S, 0´Connor C, Canete A et al. Age-specific biological and molecular profilig distinguishes paediatric from adult acute myeloid leukemia. Nature Comm 2018; 9: 5280
3) Creutzig U, Zimmermann M, Borquin JP, et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from study AML-BFM 2004. Blood 2013; 122: 37-43.
4) Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, et al. Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from Children´s Oncology Group. Blood 2013; 121: 3573-3577.
5) Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. J Clin Oncol 2013; 31: 599-607.
6) Šrámková L, Štěrba J, Hrstková H, et al. Development of treatment and clinical results in childhood acute myeloid leukemia in the Czech republic. Magazine of European Medical Oncology 2013; 6: 41-45.
7) Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD working part. Blood 2018; 131: 1275-1291.
8) Creutzig E, Dworzak M, Bochennek K et al. First experience of the AML-BFM group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. Ped Blood Cancer 2017; 64: e26451.
9) Appelbaum FR, Bernstein ID. Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. Blood 2017; 130: 2373-2376.

4. Akutní promyelocytární leukemie (APL)

Tomáš Szotkowski, Edgar Faber, Karel Indrák, Zdeněk Ráčil

4.1. Stanovení diagnózy APL

Diagnóza APL je stanovena na základě morfologického nálezu patologických promyelocytů **v nátěru aspirátu kostní dřeně a** potvrzena průkazem **přítomnosti fúzního genu PML**/RARalfa **v leukemických buňkách** pomocí molekulární genetiky resp. translokace t(15;17) cytogeneticky. Podezření na toto onemocnění vychází z klinických **příznaků** (krvácivé projevy, vzácně i trombotické komplikace a další projevy útlumu fyziologické hemopoezy, manifestující se bi- nebo pancytopenií) a laboratorních známek, ke kterým patří přítomnost koagulopatie při konsumpci koagulačních faktorů a fibrinolýze. Rozeznáváme dva základní morfologické subtypy APL – hypergranulární a variantní mikrogranulární. Imunofenotyp **nádorových buněk není specifický, častá je exprese znaků CD13, CD33, MPO spolu s negativitou** znaku HLA-DR; toto vyšetření má v diagnostice jen pomocný význam.

4.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou APL

Minimální rozsah vyšetření doporučených v době diagnózy APL:

- KO + optický rozpočet leukocytů, koagulace včetně D-dimerů, fibrinogenu, biochemie
- kostní dřeň (aspirát) – myelogram, molekulární genetika, cytogenetika, průtoková cytometrie
- kultivace – screeningové odběry
- sérologie – CMV, EBV, hepatitidy, HIV
- EKG, echokardiografie, RTG S+P

4.3. Prognostická stratifikace

Aktuální mezinárodní doporučení stratifikují nemocné do dvou prognostických skupin - s nízkým rizikem (iniciální počet leukocytů $\leq 10 \times 10^9$/l) a s vysokým rizikem (leukocyty $> 10 \times 10^9$/l). Leukocytóza, přítomná u 20–30 % nemocných při stanovení diagnózy, je spojena s významně vyšším rizikem vzniku závažných (i fatálních) krvácivých komplikací, rozvoje diferenciačního syndromu a relapsu APL.

Tato prognostická stratifikace má zásadní vliv na léčbu nemocných.

4.4. Léčba APL

4.4.1. *Základní principy*

Léčba pacientů s APL je v ČR soustředěna do center intenzivní hematologické péče, kam by měli být urgentně transportováni všichni nemocní, u nichž bylo vysloveno podezření na APL. K bezpečnému transportu je často nezbytné zahájit substituční terapii (viz níže).

Zcela zásadním aspektem indukční léčby je nutnost zahájení podávání all-transretinové kyseliny (ATRA) co nejdříve po vyslovení podezření na APL, bez vyčkávání na potvrzení diagnózy metodami molekulární genetiky či cytogenetiky. ATRA rychle upravuje přítomnou koagulopatii, čímž výrazně redukuje riziko život ohrožujícího krvácení.

4.4.2. *Podpůrná terapie během indukční léčby*

Velmi důležitou součástí terapie, především na jejím začátku, je intenzivní podpůrná léčba - korekce koagulopatie a trombopenie. Hladina fibrinogenu by měla být udržována nad 1,5 g/l, počty trombocytů nad 30 - 50×10^9/l, v případě přetrvávající přítomnosti krvácivých projevů nad 60 - 100×10^9/l – tyto hladiny je nutné udržet minimálně po dobu prvních dvou týdnů indukce či do plné úpravy poruch

koagulace. Nebyl prokázán přínos paušálního podávání antifibrinolytik ke snížení rizika krvácení ani heparinu v prevenci rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie.

Během indukční léčby, minimálně do doby normalizace koagulačních poměrů, by pacientům neměl být zaváděn centrálně zaváděný centrální žilní katetr (CICC) ani prováděny jiné invazivní zákroky pro značné riziko krvácení.

4.4.3. *Léčba první linie – nízké riziko*

Za standardní primární léčbu APL u nemocných s nízkým rizikem je podle současných mezinárodních doporučení považována kombinace ATRA s oxidem arsenitým (ATO), případně s antracykliny. Použití ATO v první linii léčby je v ČR hrazeno plátci péče u nemocných s nízkým rizikem, tedy bez iniciální leukocytózy. Nejčastěji používaný protokol léčby je uveden v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, nízké riziko – režim ATRA plus ATO

Lo-Coco F et al, 2013 (26)
Indukce ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise + ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 60 dnů dle SPC)
Konsolidace ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) 2 týdny á 4 týdny – 7 cyklů + ATO 0,15 mg/kg 5 dnů v týdnu 4 týdny á 8 týdnů – 4 cykly
Bez udržovací léčby

4.4.4. *Léčba první linie – vysoké riziko*

Za standardní primární léčbu APL u nemocných s vysokým rizikem je aktuálně považována kombinovaná terapie ATRA s chemoterapií, s chemoterapií a ATO, případně s gemtuzumab ozogamicinem (GO). Vzhledem k vysokému riziku diferenciačního syndromu nelze použít samotnou kombinaci ATRA+ATO. Použití ATO v první linii léčby není v ČR u nemocných s vysokým rizikem hrazeno plátci péče, použití GO také není hrazeno a navíc nesplňuje aktuálně platná indikační kritéria. Nejčastěji používané režimy vycházející z velkých randomizovaných studií jsou uvedeny v tabulkách 4.2-4.5.

Tabulka 4.2. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus chemoterapie

Sanz MA et al, 2010 (36)	
Indukce ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise (max. 90 dnů) + idarubicin 12 mg/m^2 dny 2., 4., 6., 8.	
Konsolidace	
1. cyklus	ATRA 45 mg/m^2 denně 15 dnů + idarubicin 5 mg/m^2 1.-4. den + AraC 1 g/m^2 4 dny
2. cyklus	ATRA 45 mg/m^2 denně 15 dnů + mitoxantron 10 mg/m^2 5 dnů
3. cyklus	ATRA 45 mg/m^2 denně 15 dnů + idarubicin 12 mg/m^2 1 den + AraC 150 mg/m^2 á 8 h 4 dny
Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky) ATRA 45 m/m^2 denně 15 dnů + 6-MP 50 mg/m^2/den 15. - 90. den + MTX 15 mg/m^2/týden 15. - 90. den	

Tabulka 4.3. Protokol léčby* akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus ATO plus chemoterapie

* *Použití ATO v první linii léčby u APL s vysokým rizikem podléhá individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

Iland HJ et al, 2012 (17)
Indukce ATRA 45 mg/m^2 dny 1.-36. + idarubicin 6-12 mg/m^2 (dávkováno podle věku) iv dny 2., 4., 6., 8. + ATO 0,15 mg/kg iv dny 9.-36.
Konsolidace 1. cyklus ATRA 45 mg/m^2 denně 4 týdny + ATO 0,15 mg/kg denně 4 týdny 2. cyklus ATRA 45 mg/m^2 denně dny 1.-7., 15.-21., 29.-35. + ATO 0,15 mg/kg dny 1.-5., 8.-12., 15.-19., 22.-26., 29.-33.
Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky) ATRA 45 mg/m^2 denně 1. - 14. den 6-MP 50 mg/m^2/den 15. - 90. den MTX 5-15 mg/m^2/týden 15. - 90. den

Tabulka 4.4. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus chemoterapie

Adès L et al, 2008 (2)
Indukce ATRA 45 mg/m^2 denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 90 dnů) + daunorubicin 60 mg/m^2 iv 3 dny + AraC 200 mg/m^2 7 dnů kontinuální infúze
Konsolidace 1. cyklus daunorubicin 60 mg/m^2 3 dny + AraC 200 mg/m^2 7 dnů 2. cyklus daunorubicin 45 mg/m^2 3 dny + AraC 2 g/m^2 2xdenně 5 dnů (<50 let) nebo daunorubicin 45 mg/m^2 3 dny + AraC 1,5 g/m^2 2xdenně 5 dnů (50-60 let)
Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky) ATRA 45 m/m^2 denně 1. - 15. den + 6-MP 50 mg/m^2/den 15. - 90. den + MTX 15 mg/m^2/týden 15. - 90. den

Tabulka 4.5. Protokol léčby** akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus ATO plus GO

** *Použití ATO v první linii léčby je u APL s vysokým rizikem podléhá individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.). Použití GO nemá v ČR indikaci ani* úhradu *v léčbě APL.*

Abaza Y et al, 2017 (1)
Indukce ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise + ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise + GO 9 mg/m^2 den 1
Konsolidace ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) 2 týdny á 4 týdny – 7 cyklů + ATO 0,15 mg/kg 5 dnů v týdnu 4 týdny á 8 týdnů – 4 cykly
Bez udržovací léčby

4.4.5. *Léčba relapsu*

Relaps APL je v éře diferenciační terapie významně menším problémem než u jiných akutních leukemií. Postihuje do 10% nemocných léčených současnými terapeutickými režimy. Hematologickému relapsu onemocnění vždy předchází relaps molekulární, proto má monitorování minimální reziduální nemoci (MRN) pomocí RT-PCR značný význam, především u nemocných s největším rizikem relapsu, tedy s iniciální leukocytózou. Zde je vhodné zmínit praktický aspekt diagnostiky molekulárního relapsu – tento by měl být potvrzen opakovaným vyšetřením RT-PCR v odstupu 2-4 týdnů.

V léčbě relapsu APL po režimu primární léčby bez ATO je v současné době indikována a standardně hrazena terapie založená na ATO (tabulka 4.6.). Podobný postup je indikován u nemocných léčených ATO v první linii léčby, pokud jde o pozdní relaps (vzniklý po 6 a více měsících od primární léčby). V případě časného (do 6 měsíců) relapsu po léčbě obsahující ATO je doporučována terapie podle některého z režimů založených na antracyklinech (tabulky 4.2.,4.4.).

Tabulka 4.6. Protokol léčby relapsu akutní promyelocytární leukemie u nemocných léčených v 1. linii protokoly ATRA + chemoterapie – režim ATO plus/minus ATRA[#] plus/minus GO[§]

[#] *Přidání ATRA zde nezlepšuje odpověď na léčbu u nemocných léčených ATRA v 1. linii léčby (31)*
[§] *Použití GO nemá v ČR indikaci ani* úhradu *v léčbě APL*

NCCN Guidelines Version 3.2021 AML (29)
Indukce ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 50 dnů dle SPC) ± ATRA 45 mg/m^2 denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise ± GO (dávka a časování léku nespecifikovány)
Konsolidace 6 cyklů ATO 0,15 mg/kg/den (celková dávka a časování nespecifikovány; dle SPC (SÚKL) je ATO podáván 5 dnů v týdnu po dobu 5 týdnů) ± profylaxe postižení CNS (i.th. chemoterapie AraC/MTX)
Bez udržovací léčby

Po dosažení remise je nutno zvážit provedení transplantace krvetvorných buněk (TKB) – v případě dosažení molekulární remise autologní TKB, v případě přetrvávání zbytkové nemoci alogenní TKB. U nemocných nevhodných k provedení autologní transplantace je indikováno podání 6 cyklů konsolidační terapie ATO.

4.5. Specifické aspekty léčby

4.5.1. *Léčba APL v dětském věku*

U dětí a nemocných mladších 20 let je doporučována ATRA v nižší dávce – 25 mg/m^2/den, z důvodu vyššího rizika vzniku tzv. pseudotumor cerebri.

4.5.2. *Léčba starších nemocných*

Přestože není účinnost terapie starších nemocných (nad 60 let) nižší než u mladších (citlivost na léčbu je stejná), vyskytuje se v této věkové skupině významně více časných úmrtí a také úmrtí v remisi, která souvisejí s toxicitou léčby.

Cestou ke zlepšení výsledků léčby v této věkové skupině je redukce intenzity léčby (redukce dávek cytostatik - např. vynechání čtvrté dávky idarubicinu, redukce všech čtyř dávek z 12 mg/m^2 na 6 - 9 mg/m^2), nebo nahrazení antracyklinů ATO a tím i snížení toxicity léčby.

4.5.3. *Minimální reziduální nemoc*

Molekulární remise onemocnění (CRm) je definována jako vymizení transkriptu *PML/RARα* v kostní dřeni zjištěné vyšetřením RT-PCR s citlivostí $\leq 10^{-4}$.

Pozitivita RT-PCR vyšetření na přítomnost *PML/RARα* po ukončení konsolidační terapie je nezávislým prognostickým faktorem asociovaným s relapsem onemocnění.

Použití RT-PCR k monitorování MRN v kostní dřeni i periferní krvi se ukázalo jako velmi účinné v časném odhalení molekulárního relapsu onemocnění a byl prokázán i jeho přínos v podobě lepších výsledků léčby subklinického - molekulárního relapsu ve srovnání s výsledky léčby relapsu hematologického i se všemi jeho průvodními projevy, zejména rizikem krvácení. Vyšetřování a monitorování MRN pomocí RT-PCR je součástí standardní péče o nemocné s APL a také součástí mezinárodních doporučených postupů diagnostiky a léčby u této nemoci.

Vyšetření ověřující dosažení molekulární remise po ukončení konsolidační terapie by mělo být provedeno na vzorku kostní dřeně. Další monitorování může být prováděno i z periferní krve, i když vyšetření kostní dřeně je více senzitivní a může vést k časnějšímu odhalení relapsu. Dříve paušálně doporučované monitorování každé 3 měsíce po dobu 2 let je vhodné provádět zejména u nemocných s vyšším rizikem relapsu (vysoké riziko onemocnění dle Sanze, nemocní hůře tolerující konsolidační či udržovací terapii, u kterých byla léčba redukována či odkládána). Riziko relapsu u nemocných s nízcerizikovým onemocněním dle Sanze, kteří dosáhli molekulární remise po ukončení konsolidační terapie, je nízké a monitorování těchto nemocných není nezbytné.

4.5.4. *Role transplantace krvetvorných buněk*

Význam transplantace krvetvorných buněk (TKB) v léčbě APL se zásadně změnil po zavedení ATO do léčby relapsu. Autologní PKB by měla být indikována u relabujících nemocných, kteří dosáhnou molekulární remisi po léčbě obsahující ATO a je jim úspěšně odebrán dostatečný štěp krvetvorných buněk bez detekovatelné reziduální nemoci. Alogenní TKB by měla být vyhrazena pro nemocné s perzistencí minimální zbytkové nemoci po ukončení léčby, kteří splňují obecná kritéria zařazení do alogenního transplantačního programu.

4.5.5. *Profylaxe a léčba postižení centrálního nervového systému*

Leukemické postižení centrálního nervového systému (CNS) se vyskytuje v cca 10 % případů hematologických relapsů APL, nejčastěji u nemocných se vstupní leukocytózou. Proto některá léčebná doporučení obsahují profylaktické intratékální aplikace cytostatik (6 aplikací během 3 konsolidací) jako součást postremisní terapie u nemocných vysokého rizika. Podle doporučení NCCN 2020 by měla být intratékální profylaxe podávána také všem relabujícím nemocným po dosažení remise choroby.

Léčba leukemické infiltrace CNS u APL je založena, stejně jako u ostatních subtypů AML, na intratékálních aplikacích cytostatik, radioterapii CNS event. chemoterapii založené na vysoce dávkovaném cytosinarabinosidu.

4.5.6. *Hyperleukocytóza a léčba*

Terapeuticky není u APL s hyperleukocytózou doporučována leukaferéza pro vysoké riziko krvácivých komplikací. Je indikována výlučně při život ohrožující leukostáze nereagující na jinou léčbu. Doporučováno je podávání kortikoidů v profylaxi diferenciačního syndromu a také neodkladné přidání chemoterapie k ATRA bez vyčkávání na genetickou verifikaci diagnózy, vzhledem k riziku rozvoje diferenciačního syndromu.

4.5.7. *Léčba APL v graviditě*

Data týkající se léčby APL v graviditě jsou velmi limitovaná. K řešení této ojedinělé situace musí být přizván kromě hematologa i gynekolog-porodník a neonatolog. Další postup by měl zohledňovat vedle komplexního hodnocení zejména preference pacientky, informované o rizicích jednotlivých postupů.

Všechny léky používané v terapii APL jsou považovány za teratogenní. Vzhledem k již dříve prokázaným teratogenním účinkům retinoidů je v prvním trimestru gravidity doporučeno nepodávat ATRA.

Pokud není rozhodnuto o ukončení gravidity, měla by být APL léčena monoterapií daunorubicinem (idarubicin více prochází placentou). Při dosažení remise je pak možné ve druhém a třetím trimetru pokračovat léčbou s ATRA.

Ačkoliv ATO je vzhledem ke své embryotoxicitě kontraindikován po celou dobu gravidity, byly v nedávné době publikovány pozitivní kazuistické zkušenosti s jeho užitím v graviditě.

4.6. Komplikace léčby

4.6.1. *Diferenciační syndrom (DS)*

Diferenciační syndrom je komplikací léčby vznikající u části nemocných léčených ATRA či ATO nebo jejich kombinací v indukční fázi terapie. Rozvíjí se obvykle během několika dnů po zahájení léčby, současně s nárůstem leukocytózy. Může však vzniknout kdykoliv během indukční terapie. Plně vyjádřen se projevuje nárůstem hmotnosti a edémy, pleurálními a perikardiálními výpotky, horečkou, dušností, bolestmi hlavy, intersticiálními plicními infiltráty; v těžkých případech také hypotenzí, renálním, hepatálním či multiorgánovým selháním vedoucím někdy až ke smrti nemocného.

Vyjmenované příznaky však nejsou pro tuto komplikaci specifické a mohou se vyskytnout i u jiných stavů, jako je sepse či městnavé srdeční selhání. Neexistuje žádný příznak specifický jen pro DS, proto je diferenciální diagnostika někdy obtížná. Myslíme na něj ale především při nárůstu hmotnosti s edémy a pleurálním výpotkem vzniklým krátce (2-5 dnů) po zahájení léčby.

Rizikovým faktorem rozvoje DS je vyšší vstupní počet leukocytů (nad $5x10^9$/l) a zvýšená hladina kreatininu.

Léčba spočívá v podání dexametazonu (10 mg intravenózně á 12 hodin) co nejdříve po objevení se prvních známek DS. V těžkých případech DS nebo při progresi symptomů i přes terapii dexametazonem je nutné na přechodnou dobu (do úpravy stavu) vysadit diferenciační léčbu.

Při projevech orgánového selhávání je indikována příslušná intenzívní podpůrná léčba. Po odeznění příznaků je možné léčbu ATRA či ATO obnovit.

Nemocným s výraznou iniciální leukocytózou je doporučováno neodkladně přidat k ATRA chemoterapii bez vyčkávání na genetické potvrzení diagnózy.

Pozitivní role profylaktické aplikace kortikosteroidů nebyla zatím randomizovanou studií jednoznačně prokázána, řadou autorů je však doporučována, nejčastěji u nemocných se vstupní hodnotou leukocytů nad 5 - $10x10^9$/l. Striktně je profylaktické podání kortikoidů doporučováno při leukocytóze nad 30 - $50x10^9$/l. V doporučeních se liší typ podávaného přípravku i dávkování a doba podávání. Velká analýza souborů nemocných ze studií španělské skupiny PETHEMA zjistila nižší výskyt těžkých forem DS při profylaxi prednisonem ve srovnání s dexametasonem.

4.6.2. *Nežádoucí účinky léčby ATO*

Kromě diferenciačního syndromu patří k jejím nežádoucí hepatopatie, prodloužení QT/QTc intervalu, komorové arytmie, periferní neuropatie, hyperglykémie, bolesti svalů a kostí, cytopenie. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou řešitelné a reverzibilní.

Prodloužení QT/QTc intervalu je poměrně časté – 16 % v mezinárodní randomizované studii. Během léčby je proto pravidelně prováděna monitorace EKG a také kontroly hladin iontů. Při prodloužení QT nad 500 milisekund je doporučeno podávání ATO přerušit (do opětovného zkrácení pod 460 ms), substituovat ionty (kalium a magnesium) a pokud možno vynechat jinou medikaci, která se může na prodloužení QT/QTc podílet. Jen výjimečně si tato komplikace vyžaduje ukončení terapie ATO.

4.7. Literatura

1) Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood 2017,* 129(10):1275-1283

2) Adès L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood 2008*, 111: 1078-1084

3) Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res 213,* 37: 1004-1009

4) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood 2016,* 127:2391-2405

5) Avvisati G, Lo-Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-*trans* retinoic acid+idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood 1996,* 88: 1390-1398

6) de Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood 1998*, 92: 2712–2718

7) de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia 2006*, 20: 35–41

8) Breccia M & Lo-Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res 2014*. 133 Suppl 2: 112-116

9) Cull EH & Altman JK. Contemporary treatment of APL. *Curr Hematol Malig Rep 2014,* 9: 193-201

10) Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al. The management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clinical Leukemia 2007*, 1: 183-191

11) Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol 2014*, doi: 10.1111/bjh.13189.

12) Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARA fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial: GIMEMA-AIEOP Multicenter "AIDA" Trial. *Blood 1998,* 92: 784-789

13) Esteve J, Escoda L, Martin G, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia 2007*, 21: 446-452

14) Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli, et al. Use of all-*trans* retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood 2006*, 107: 3469-3473

15) Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct preemptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol 2009,* 27: 3650-3658

16) Chendamarai E, Balasubramanian P, George B, et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. *Blood 2012*. 119: 3413-3419

17) Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood 2012,* 120: 1570-1580

18) Kogan SC. Curing APL: differentiation or destruction? *Cancer Cell 2009,* 15: 7-8

19) Kořístek Z, Schwarz J, Žák P & Mayer J. Akutní promyelocytární leukemie: cesta k nejlépe léčitelné akutní leukemii dospělých. *Vnitř Lék 2008*, 54: 685

20) Kutny MA, Gregory J jr & Feusner JH. Treatment of paediatrics APL: How does the therapeutic approach differ from adults? *Best Pract Res Clin Haematol 2014*, 27: 69-78

21) Latagliata R, Breccia M, Fazi P, et al. GIMEMA AIDA 0493 amended protocol for elderly patients with acute promyelocytic leukaemia. Long-term results and prognostic factors. *Br J Haematol 2011,* 154: 564-568

22) Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population - based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia 2011*, 25: 1128-1134

23) Lengfelder E, Hofman W-K & Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol 2013*, 92: 1181-1188

24) Lo-Coco F, Diverio D, Avvisati G, et al. Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood 1999*, 94: 2225-2229

25) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia withAIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood 2010,* 116: 3171-3179

26) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med 2013,* 369: 111-121

27) Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol 2006*, 135: 450-474

28) Nasr R, Guillemin MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nature Med 2008*, 14: 1333-1342

29) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute myeloid leukemia, v 3.2021 - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

30) Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood 2010,* 116: 3751-3757

31) Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-*trans*-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol 2003,* 21: 2326-2334

32) Sanz MA, Lo-Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood 2000*, 96: 1247-1253

33) Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood 2004*, 103: 1237-1243

34) Sanz MA, Tallman MS & Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood 2005,* 105: 3019-3025

35) Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood 2019*, 133: 1630-1643

36) Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood 2010,* 115: 5137-5146

37) Sanz MA & Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood 2014,* 123: 2777-2782

38) Schwarz J, Mikulenková D & Marková J. Akutní promyelocytární leukémie. v Pospíšilová Š, Dvořáková D, Mayer J, et al. Molekulární hematologie. *Galén 2013,* ISBN 978-80-7262-942-8, 215-219

39) Szotkowski T, Faber E, Hubacek J, et al. Acute promyelocytic leukemia successfully treated also in elderly patients with significant comorbidities: a 20-year single-center experience. *Neoplasma 2015*. 62: 146-151

40) Tallman MS & Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood 2009,* 114: 5126-5135

41) Tsimberidou AM, Kantarjian H, Keating MJ & Estey E. Optimizing treatment for elderly patients with acute promyelocytic leukemia: is it time to replace chemotherapy with all-*trans* retinoic acid and arsenix trioxide? *Leuk Lymphoma 2006*, 47: 2282-2288

42) Vahdat L, Maslak P, Miller WH, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood 1994,* 84: 3843–3849

43) Visani G, Bontempo G, Manfroi S, et al. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri in a young adult with acute promyelocytic leukemia: a possible disease association. *Haematologica 1996*, 81: 152-154

44) Wang ZY & Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood 2008*, 111: 2505-2015

45) Zhu HH, Qin YZ & Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med 2014*, 370: 1864-1866

46) Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS & Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood 2012*, 120: 1993-2002

47) Žák P. Akutní promyelocytární leukémie. *Postgrad Med 2007*. 9: 299-303

5. Akutní lymfoblastová leukemie (ALL)

Cyril Šálek, František Folber, Jan M. Horáček, Tomáš Szotkowski, Michael Doubek

5.1. Stanovení diagnózy ALL

Suspekce na ALL je vyslovena na základě patologického nálezu v krevním obraze, a zejména v diferenciálním rozpočtu leukocytů, kde zpravidla přítomny lymfoblasty a různý stupeň neutropenie, anémie a trombocytopenie. Procento cirkulujících lymfoblastů v periferní krvi je značně variabilní. Pro stanovení definitivní diagnózy je nutno provést podrobné a bezodkladné **vyšetření aspirátu kostní dřeně** panelem vysoce specializovaných metod zahrnujících vyšetření morfologické, imunofenotypizační, cytogenetické a molekulárně genetické. Z tohoto důvodu doporučujeme, aby diagnostická aspirace kostní dřeně byla prováděna ve specializovaném hematoonkologickém centru, které disponuje možností vyšetřit získaný aspirát komplexně a úplně. Odběr kostní dřeně pro diagnostická vyšetření je třeba realizovat bezodkladně po vyslovení suspekce na ALL ještě před zahájením specifické antileukemické léčby, kortikosteroidy nevyjímaje.

Rozsah diagnostických vyšetření vyplývá z charakteristik jednotlivých subtypů ALL definovaných ve WHO klasifikaci nádorů hematopoetické a lymfoidní tkáně z roku 2017.

Kostní dřeň je pro diagnostické účely standardně získána **aspirací ze sterna nebo pánve**. Trepanobioptické vyšetření je indikováno pouze v případech, kdy aspirát je nevýtěžný z důvodu suché punkce nebo výrazné příměsi periferní krve. Dle WHO je pro stanovení diagnózy ALL určující infiltrace kostní dřeně blasty v počtu větším než 25 %. Toto kritérium umožňuje arbitrárně odlišit ALL od lymfoblastového lymfomu (LBL), ačkoliv klinické konsekvence toto dělení žádné nemá. Aktuální WHO klasifikace považuje ALL a LBL za jednu nosologickou jednotku.

Hlavní úlohou **morfologického vyšetření** aspirátu kostní dřeně je určit poměrné zastoupení lymfoblastů mezi jadernými buňkami hematopoezy, odlišit akutní myeloidní leukémii s minimální myeloidní diferenciací (AML M0 dle FAB klasifikace) a leukémii Burkittova typu, která má specifický morfologický obraz (L3 blasty). Součástí morfologického vyšetření aspirátu kostní dřeně jsou i **cytochemické analýzy**, které jsou typické negativním výsledkem v průkazu myeloperoxidázy a pozitivitou v reakci PAS u prekurzorové B-ALL nebo kyselé fosfatázy u T-ALL.

Ústřední roli v diagnostice ALL má **imunofenotypizační vyšetření** metodou průtokové cytometrie. Tato metoda promptně určí příslušnost blastů k B- nebo T-lymfoidní linii a umožní zároveň určit stupeň diferenciance lymfoidního prekurzoru, na němž došlo k leukemické transformaci. K tomuto účelu jsou užívána kritéria definovaná Evropskou skupinou pro imunofenotypizaci leukémií (EGIL) z roku 1995. Leukemické blasty, které splňují kritéria příslušnosti k více vývojovým liniím dle WHO 2017, jsou určující pro diagnózu **leukémií se smíšeným fenotypem** (MPAL). Jmenovaná imunofenotypizační kritéria jsou zahrnuta do přehledu v Tabulce 5.1.

Vstupní diagnostické vyšetření je možno považovat za úplné až po získání výsledků **cytogenetických a molekulárně genetických analýz**. V době diagnózy je žádoucí zejména rychlý záchyt fúzního genu *BCR-ABL1* metodou RT-PCR nebo průkaz translokace t(9;22)(34;q11) – tzv. filadelfského chromosomu – metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH). Je nezbytné trvat na obdržení výsledku jedné či druhé metody nejpozději do pěti kalendářních dnů, neboť protokoly pro léčbu Ph+ ALL se liší jak začleněním inhibitorů tyrosinových kináz (TKI), tak složením chemoterapie.

Delší časový interval si vyžádá vyšetření karyotypu a dalších prognosticky relevantních chromosomálních aberací a genových mutací. K nim patří:

- průkaz přestavby genu *KMT2A (MLL)* metodou RT-PCR nebo abnormalit v lokusu 11q23.3 metodou FISH;

- screening chromosomálních přestaveb definujících samostatné jednotky dle WHO 2017: t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1 (PBX-E2A)*; t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*;
- průkaz numerických chromosomálních aberací definujících hypodiploidní a hyperdiploidní ALL.

Nové možnosti studia biologické podstaty leukémií pomocí genomických přístupů, např. komparativní genomickou hybridizací, genovým expresním profilováním a sekvenováním nové generace (NGS), umožnily definovat dvě nové prognosticky nepříznivé jednotky:

- **Ph-like ALL:** podskupina prekurzorové B-ALL charakterizovaná obdobným genovým expresním profilem jako Ph+ ALL, častým výskytem delecí v transkriptčním faktoru *IKZF1,* zvýšenou expresí *CLRF2* a aktivujícími mutacemi v kinázách *ABL1, JAK2, PDGFRB, EPOR* a dalšími. Jednotka není jednoznačně definována. Význam spočívá v možnosti terapeutického uplatnění TKI.
- časná **prekurzorov**á **T-ALL (ETP-ALL):** charakterizovaná imunofenotypicky chybějící expresí znaku CD1a a CD8, slabou expresí znaku CD5 a přítomností alespoň jednoho myeloidního či kmenového markeru. Transkripční a mutační charakteristiky jsou podobné myeloidním leukémiím. Pacienti profitují z léčby podle protokolů pediatrického typu.

Diagnostická fáze je završena **identifikací cílů pro sledování minimální reziduální nemoci (MRN)**, které zahrnuje:

- definici fenotypu asociovaného s leukémií (LAIP) pro sledování MRN metodou průtokové cytometrie;
- identifikaci citlivého molekulárního cíle (fúzního genu, specifické přestavby v genech pro imunoglobuliny a receptory T-buněk) pro kvantifikaci MRN pomocí PCR.

5.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou ALL

Diagnózu ALL stanoví rychle a spolehlivě **morfologické, cytochemické a imunofenotypizační vyšetření** periferní krve a kostní dřeně. Rozpaky přicházejí v případech hraničních stavů mezi podobnými onemocněními:

- zralá B-ALL (leukémie/lymfom Burkittova typu) – určující je imunofenotyp a průkaz translokace onkogenu *MYC* do lokusu kódujícího imunoglobinové řetězce;
- lymfoblastový lymfom (LBL) – rozhodující je nález histologického vyšetření lymfatické uzliny a infiltrace kostní dřeně blasty v rozsahu menším než 20 %;
- lymfoblastový zvrat chronické myeloidní leukémie (CML) – na tuto jednotku lze usuzovat z předchorobí, rychlosti rozvoje onemocnění, typu *BCR-ABL* přestavby a přítomnosti splenomegalie, někdy však nelze od ALL odlišit;
- akutní myeloidní leukémie (AML), akutní leukémie nejasné liniové příslušnosti (leukémie se smíšeným fenotypem – MPAL), akutní nediferencovaná leukémie, nádor z blastických plasmocytoidních dendritických buněk (BPDCN) a jiné leukémie – obvykle rozhodne podrobné imunofenotypizační vyšetření.

Součástí standardního panelu vyšetření při diagnóze je vyšetření prognosticky relevantních **chromosomálních a molekulárně genetických** aberací.

Všichni pacienti by v okamžiku diagnózy měli podstoupit **lumbální punkci** a mít vyšetřený mozkomíšní mok k vyloučení leukemické infiltrace centrálního nervového systému (CNS).

Všichni nemocní s ALL jsou potenciálními adepty k provedení transplantace krvetvorných kmenových buněk (alo-HSCT). O její definitivní indikaci rozhodují kromě výsledků vstupních prognostických vyšetření především míra léčebné odpovědi na podanou léčbu a celkový stav pacienta. Proto je doporučováno u všech pacientů únosných k provedení alo-HSCT zahájit **typizaci HLA** ihned po stanovení diagnózy s cílem umožnit realizaci alo-HSCT, bude-li indikována, v časné fázi léčby tak, jak je doporučeno v příslušných protokolech.

U všech pacientů **s T-ALL a** u nemocných s B-ALL s hmatnou lymfadenopatií nebo (hepato)splenomegalií nebo při rozšířeném mediastinu na rentgenovém snímku srdce a plic je indikováno **CT vyšetření trupu** k posouzení mediastinální, břišní a retroperitoneální lymfadenopatie.

Přehled doporučených diagnostických vyšetření a hodnocení nálezů shrnuje Tabulka 5.1.

5.3. Rizikové a prognostické faktory u ALL

Prognózu pacientů s ALL ovlivňuje řada faktorů, jejichž posouzení umožňuje definovat skupinu s **vysokým rizikem** (high risk, HR). Tyto faktory jsou zčásti vlastností pacienta (věk, výkonnostní stav), zčásti vlastností nemoci (počet leukocytů při diagnóze, imunofenotyp, karyotyp, molekulárně genetický profil). Zásadním prognostickým faktorem je kinetika odpovědi na podanou léčbu (iniciální odpověď na prednison, čas do dosažení kompletní remise, kinetika minimální reziduální nemoci). Rizikové faktory u dospělých pacientů s ALL jsou přehledně uvedeny v Tabulce 5.2.

Nepřítomnost žádného rizikového faktoru je určující pro skupinu se **standardním rizikem** (standard risk, SR). Vyšší věk, snížená tolerance vysokodávkované léčby a vyšší počet leukocytů při diagnóze, který odráží vyšší nádorovou nálož, jsou obecně chápány jako nezávislé faktory spojené s nižší pravděpodobností dosažení kompletní remise (CR) a kratším přežitím bez relapsu. Hodnocení minimální reziduální nemoci (MRN) je dle výsledků řady studií nejsilnějším nezávislým prognostickým faktorem. Její prognostický význam silně závisí na použité metodě a fázi léčby, kdy je MRN stanovena.

5.4. Minimální reziduální nemoc

Maligní buňky, které setrvávají v organismu i po dosažení kompletní hematologické remise a nejsou detekovatelné standardními diagnostickými metodami, jsou označovány za minimální reziduální nemoc (MRN). Představuje nezávislý prognostický faktor reflektující individuální odpověď na léčbu. Odráží nejen biologickou podstatu onemocnění, ale i řadu individuálních faktorů, jako např. lékovou rezistenci, farmakogenomiku, komorbidity, komplikace podané léčby a compliance. Prospektivní sledování MRN umožňuje individualizaci prognózy a lepší rizikovou stratifikaci. MRN je vhodným parametrem pro hodnocení efektu nových léčebných přístupů i k identifikaci skupin pacientů, kteří mohou profitovat z transplantační léčby.

Metody detekce a kvantifikace MRN jsou v současnosti vysoce citlivé a standardizované. Zahrnují:

- kvantifikaci klonálních přestaveb imunoglobulinů a T-buněčných receptorů (Ig/TCR) specifických pro konkrétního pacienta pomocí RQ-PCR;
- kvantifikaci transkriptu fúzních genů, zejména *BCR-ABL*;
- detekci specifického leukemického imunofenotypu pomocí multiparametrové průtokové cytometrie.

Výsledky měření MRN jsou interpretovány pomocí pojmů:

- **MRN pozitivita:** definována jako záchyt MRN v kvantifikovatelném rozmezí testu; výsledek vyjádřen číselně;
- **MRN negativita** (kompletní molekulární odpověď při měření metodou RQ-PCR)**:** MRN nebyla detekována testem s citlivostí alespoň $1x10^{-4}$.

V případě, že je metodou RQ-PCR detekován nízký transkript Ig/TCR pod kvantifikovatelným rozmezím testu, je výsledek vydáván slovně jako pozitivní. Klinický význam tohoto nálezu není jednoznačný. Nekvantifikovatelný pozitivní výsledek z tohoto důvodu nesmí sloužit k zásadním klinickým rozhodnutím (k deeskalaci nebo intenzifikaci léčby). Je důvodem k časnější kontrole.

Řada studijních skupin nezávisle potvrdila, že nejsilnějším nezávislým rizikovým faktorem pro přežití bez nemoci (DFS) a celkové přežití (OS) je dosažení **kompletní molekulární odpovědi** časně v průběhu indukční nebo na počátku konsolidační léčby, zpravidla do 3–4 měsíců od zahájení léčby. Pacienti časně dosahující negativity MRN jsou adepty pro méně intenzivní léčbu, zatímco ti

s nepříznivou dynamikou MRN profitují z intenzifikace terapie, zejména alo-HSCT. DFS pacientů dosahujících negativity MRN po indukční léčbě dosahuje 54–74 %, avšak jen 17–40 % u pacientů s perzistující MRN v tomto časovém bodě. Probíhající studie s novými imunoterapeutiky ukáží, zda časně indikovaná cílená terapie může zvrátit nepříznivou prognózu pacientů s perzistující MRN.

Monitorace MRN v průběhu konsolidační a udržovací léčby a v prvních letech po skončení terapie umožňuje časnou detekci molekulárního relapsu. Molekulární relaps je vysoce prediktivní pro relaps hematologický. Relabuje 89 % pacientů při pozitivitě MRN $\geq 10^{-4}$. Medián doby od detekovaného **molekulárního relapsu** do relapsu hematologického je 7 měsíců. Ve studiích s moderními cílenými léčivy bylo opakovaně prokáno, že efektivita a bezpečnost záchranné léčby i přežití pacientů je signifikantně vyšší, je-li léčba zahájena na úrovni molekulárního relapsu.

5.5. Hodnocení léčebné odpovědi

Na základě nálezů hematologických, imunofenotypizačních, molekulárně genetických, zobrazovacích a klinických vyšetření je možné rozlišit následující stupně dosažené léčebné odpovědi (Tabulka 5.3). V případě rezidua extramedulárního postižení na zobrazovacích metodách je indikováno vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET) k posouzení viability reziduálního nádoru. Molekulární odpověď může být hodnocena pouze u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (CR nebo CRi).

5.6. Léčba nově diagnostikované ALL

Léčba by měla být zahájena bezodkladně po stanovení diagnózy ALL. Vzhledem k relativně nízké incidenci ALL u dospělých a vývoji řady nových, zejména cílených léčiv, je žádoucí, aby všichni nemocní byli léčeni v hematoonkologických centrech podle multicentrických, event. i mezinárodních léčebných protokolů velkých pracovních skupin, jako jsou evropská EWALL, česká CELL, německá GMALL, francouzská GRAALL, polská PALG, španělská PETHEMA nebo britská UKALL.

Předpokladem volby správného léčebného protokolu je rychlá diagnostika, včetně vyloučení zralého fenotypu B-ALL a přítomnosti fúze *BCR-ABL* (Ph chromosomu). Tato informace by měla být k dispozici nejpozději do 5 dnů, kdy pacient dostává kortikoidní prefázi.

5.6.1. Prefáze

Před zahájením indukční léčby bývá zpravidla podána prefáze trvající 5–7 dní s cílem snížit objem nádorové masy před podáním vysokodávkované chemoterapie. Základní komponentou léčby jsou **glukokortikoidy**: prednison (PDN) v dávce 20–60 mg/m^2 nebo dexamethason (DEX) v dávce 10 mg/m^2. Prefáze může být doplněna dalšími látkami, např. cyklofosfamidem v dávce 200–300 mg/m^2, neexistují však data, že by toto schéma bylo účinnější než terapie samotnými glukokortikoidy.

Smyslem prefáze je šetrná redukce nádorové nálože před zahájením intenzivní chemoterapie a poskytuje čas na provedení řady specializovaných vyšetření k uzavření diagnózy a stanovení rizika, zejména vyloučení pozitivity *BCR-ABL* (Ph chromosomu). Řada protokolů indikuje v tomto období provedení první intrathékální aplikace cytostatik.

Léčebná odpověď po podání glukokortikoidů definuje příznivou prognostickou skupinu pacientů s časnými vymizením blastů z periferní krve nebo kostní dřeně (stanovuje se zpravidla po 8 až 15 dnech léčby).

5.6.2. Indukční léčba

Indukční terapie bezprostředně navazuje na skončenou prefázi. Jejím cílem je dosažení kompletní remise, tedy vymizení leukemických blastů z periferní krve, kostní dřeně, CNS a dalších extramedulárních lokalit, které byly při diagnóze postiženy. Po vzoru vysoce účinných **pediatrických protokolů** většina národních evropských skupin adoptovala schéma odvozené z pediatrických protokolů skupiny BFM. Sestává zpravidla ze dvou chemoterapeutických bloků (indukce I a indukce II) podaných v bezprostřední návaznosti za jedné hospitalizace. Alternativu, která je standardem léčby v USA,

představuje protokol **Hyper-CVAD** složený z dvou rotujících cyklů (A: cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, dexamethason; B: vysoké dávky methotrexatu a cytarabinu); celkem je v průběhu indukce a konsolidace podáno 8 cyklů. Tento přístup je bez současně provedené alo-HSCT minimálně ve skupině mladých dospělých považován za málo intenzivní.

5.6.2.1. *Indukce I*

Základními stavebními kameny prvního indukčního cyklu jsou vinkristin a prednison. **Vinkristin** (VCR) je podáván v absolutní dávce 1-2 mg a v průběhu indukční léčby je aplikován 2–4krát. Standardním glukokortikoidem je **prednison** (PDN) v dávce 40–60 mg/m^2, v některých protokolech bývá nahrazen **dexamethasonem** (DEX) v dávce 10–16 mg/m^2. DEX je více účinný, lépe proniká do CNS, je však více toxický a jeho podání je spojeno s vyšším výskytem infekčních komplikací. Pravidelnou součástí indukční fáze I je antracyklinové chemoterapeutikum. V evropských protokolech je nejčastěji používán **daunorubicin** (DNR) v dávce 30–60 mg/m^2. Z vysokých dávek profitují zejména pacienti s B-ALL s nízkým rizikem, naopak u Ph+ ALL je dávka antracyklinu úměrná míře infekčních komplikací a jimi zapříčiněné mortalitě v průběhu indukce. DNR může být podáván v týdenních intervalech nebo v těsném sledu 2 nebo 3 následujících dnů s možnou intenzifikací po 1–2 týdnech. Alternativami k DNR jsou idarubicin (12 mg/m^2), adriamycin (50 mg/m^2) nebo epirubicin (40–50 mg/m^2).

Další látky, které jsou začleňovány do polychemoterapeutických indukčních protokolů, významně neovlivňují procento dosažených remisí, odrážejí se však v hloubce molekulární odpovědi (MRN) a délce trvání remise. Na prvním místě je třeba jmenovat **asparaginázu** (ASP), která se po vzoru pediatrických protokolů stala integrální součástí většiny evropských indukčních protoků. Klasická *E. coli* L-asparaginása (3000–10000 U/m^2) je s výhodou nahrazována pegylovanou formou (PEG-ASP, 500–2000 U/m^2, maximální jednorázová dávka 3750 U) pro delší účinnost i menší výskyt alergických reakcí. Z toho důvodu je v současnosti preferována v protokolech řady evropských skupin (GIMEMA, GMALL, HOVON, PALG, UK NCRI) i v ČR (protokoly CELL). U pacientů s klinicky vyjádřenou hypersenzitivitou k *E. coli* asparagináze je indikována změna za imunologicky odlišnou asparaginázu získávanou z kmene Erwinia chrysanthemi (Erwinase). Zařazení **rituximabu** ve standardní dávce 375 mg/m^2 před každý chemoterapeutický blok ALL s >20 % expresí antigenu CD20 na leukemických blastech se odráží v rychlejším dosažení molekulární remise a menším procentu relapsů. Dalšími látkami, kterými je v některých protokolech první fáze indukce intenzifikována, jsou **cyklofosfamid** (300–750 mg/m^2), vysokodávkovaný **cytosin arabinosid** (ARAC) a **etoposid**.

První indukční cyklus trvá 3–4 týdny. Remise je hodnocena v periferní krvi a kostní dřeni přibližně na konci čtvrtého týdne léčby, přesný den je zpravidla určen protokolem.

5.6.2.2. *Indukce II*

Po vzoru pediatrických protokolů sestává z cyklofosfamidu (300–1000 mg/m^2), standardních dávek cytosinu arabinosidu (60–75 mg/m^2) a merkaptopurinu (60 mg/m^2), které jsou podávány v průběhu 21 dnů. Druhý indukční cyklus je podán bez ohledu na remisní stav po skončení první indukce. U neremisních pacientů mohou být alternativou záchranné protokoly s vysokými dávkami chemoterapeutik.

V průběhu indukce II pokračuje intenzivní profylaktická léčba CNS. Kromě profylaktického ozáření hlavy je možno provádět i terapeutickou **radioterapii mediastina** dávkou 24–36 Gy. Přichází v úvahu zejména u T-ALL při reziduálním ložiskovém postižení mediastina po skončení indukční léčby.

5.6.3. Konsolidační léčba

Standardem konsolidační léčby Ph-negativní ALL v dospělém věku je intenzivní sled chemoterapeutických bloků (6–8) podávaných v intervalu 6–12 měsíců. Konsolidační cykly kombinují podání vysokých dávek MTX a ARAC s asparaginázou (preferenčně pegylovanou), cyklofosfamidem a etoposidem. Jeden či dva konsolidační cykly kopírují schéma indukčních bloků (tzv. reindukce). Indikace alogenní (alo-HSCT) či autologní (ASCT) transplantace krvetvorných kmenových buněk je dána konkrétním protokolem a může být zvažována u všech pacientů s HLA-shodným dárcem nebo

vyhrazena pro jasně definovanou rizikovou skupinu pacientů (cytogenetika, imunofenotyp, dynamika MRN). Ve skupině starších nemocných >55-65 let věku jsou preferovány konsolidační cykly s redukovanými dávkami chemoterapie.

Různé protokoly předepisují zpravidla 4–12 dávek vysokodávkovaného ARAC (1–3 g/m^2) a MTX (1,5–3 g/m^2). Jako opodstatněná se jeví eskalace dávek MTX podle liniové příslušnosti ALL na 2,5 g/m^2 u B-ALL a až 5 g/m^2 u T-ALL. Současně s léčbou systémovou pokračuje profylaktická terapie cílená na CNS.

5.6.4. Udržovací léčba

Konsolidační léčba je dle většiny protokolů následována udržovací fází sestávající z denního podávání merkaptopurinu v iniciální dávce 60 mg/m^2 p.o. a týdenních aplikacích MTX v počáteční dávce 20 mg/m^2 i.v. či p.o. Dávky jsou upravovány v průběhu léčby dle aktuální hematologické anebo jaterní toxicity. Některé protokoly předepisují periodické intenzifikace vinkristinem, prednisonem, asparaginázou nebo antracykliny. Celková doba trvání udržovací léčby je 1–2 roky. Tato fáze léčby má zásadní úlohu v eradikaci reziduálních leukemických buněk v organismu. Její vynechání vedlo k signifikantně horšímu přežití u pacientů s prekurzorovou B-ALL. Trend ke kratšímu DFS po vynechání udržovací léčby je méně vyjádřen u T-ALL. Urdžovací léčba není indikována u pacientů po alo-HSCT (nikoliv po ASCT) a pacientů se zralou B-ALL Burkittova typu.

5.6.5. Profylaktická terapie CNS

Neopominutelnou součástí indukční a konsolidační léčby je profylaxe relapsu v CNS. Léčebnými modalitami zaměřenými na CNS kompartment jsou:

- **Intrathékálně podávaná chemoterapie** aplikovaná formou lumbálních punkcí. Aplikační schémata zahrnují monoterapii methotrexatem (MTX, 12–15 mg), kombinovanou terapii MTX+PDN (40 mg) a tzv. „triple“ profylaxi (MTX 15 mg + ARAC 40 mg + PDN 40 mg). PDN může být v kombinačních protokolech pro intrathékální léčbu zaměněn za DEX v dávce 4 mg. Doporučováno je 12-16 intrathékálních aplikací při použití standardních chemoterapeutik. Alternativou je méně frekventní podání liposomálního cytosinu arabinosidu (Depocyte 50 mg), jehož dlouhý poločas v mozkomíšním moku (141 h) několikanásobně překračuje poločas MTX (6–8 h) i nativního ARAC (3–4 h).
- **Radioterapie neurokrania** v dávce 12-24 Gy, je preferována u pacientů se vstupně prokázanou infiltrací CNS blasty.
- **Systémová vysokodávkovaná chemoterapie** (HD-MTX, HD-ARAC), která je integrální součástí indukčních a konsolidačních protokolů.

5.6.6. Transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk je standardem léčby pacientů s ALL vysokého rizika v první kompletní remisi a pacientů v druhé a další remisi po zaléčeném relabujícím nebo refrakterním onemocnění. U pacientů s ALL standardního rizika je považována za možnou alternativu tam, kde z důvodu neočekávané toxicity (např. protrahovaných cytopenií) není možné pokračovat v léčbě dle příslušného protokolu. Většina pracovních skupin nedoporučuje indikovat alo-HSCT mladým dospělým s ALL standardního rizika, léčeným podle protokolů pediatrického typu, kteří jsou v 1. CR, s cílem vyvarovat se riziku peritransplantační mortality a pozdních následků.

Z alo-HSCT profitují pacienti s perzistujícími vysokými hladinami MRN po skončení indukční léčby. Není však jasné, zda je transplantace přínosem pro pacienty ze skupiny HR, kteří časně dosáhli kompletní molekulární odpovědi. Pravděpodobnost jejich přežití při léčbě pouze chemoterapií je >50 %. Výsledky randomizovaných studií v této indikaci zatím nejsou známy.

Optimálním dárcem krvetvorných buněk pro alo-HSCT je HLA shodný sourozenec neho HLA shodný nepříbuzný dárce. Alternativou pro pacienty, kteří nemají HLA shodného dárce, může být transplan-

tace od haploidentického příbuzného dárce nebo dárce s alelickou neshodou. Randomizované studie srovnávající výsledky transplantací od obou jmenovaných alternativních dárců dosud neproběhly.

U pacientů mladších 45 let jsou preferovány myeloablativní přípravné režimy založené na celotělovém ozáření (TBI) dávkou 12-13 Gy v kombinaci s cyklofosfamidem nebo etoposidem. Alternativou jsou režimy kombinující busulfan s cyklofosfamidem. V léčbě pacientů starších 45 let je namístě zvážit nemyeloablativní přístup. EBMT doporučuje režimy kombinující TBI v dávce 8 Gy a fludarabin nebo cyklofosfamid nebo režimy s melfalanem, busulfanem nebo treosulfanem. Specifický problém představují pacienti transplantovaní po zaléčeném relapsu, jejichž riziko peritransplantační mortality převyšuje 30 %. Pacienti předléčení inotuzumabem ozogamicinem se musí vyvarovat přípravných režimů s dvojími alkylačními látkami.

Autologní transplantace není považována za standardní léčebnou metodu u ALL, představuje však možnou alternativu pro pacienty s HR ALL v 1. CR při negativitě MRN a nedostupnosti vhodného dárce. Vhodným přípravným režimem je opět cyklofosfamid nebo etoposid v kombinaci s frakcionovaným TBI v celkové dávce 10–12 Gy. Po autologní transplantaci je indikována standardní udržovací léčba.

5.6.7. Léčba Ph+ ALL

Ph+ ALL (ALL s fúzním genem *BCR-ABL*) představuje cca 20 % všech ALL. Její incidence narůstá s věkem. U pacientů starších 50 let představuje více než polovinu případů ALL. Vznik filadelfského chromosomu vede k expresi chimerického onkoproteinu s dysregulovanou tyrosinkinázovou aktivitou v leukemických blastech. Patofyziologická podobnost tohoto mechanismu s chronickou myeloidní leukémií vedla k zavedení inhibitorů tyrozinových kináz (TKI) do léčby Ph+ ALL. Po zavedení imatinibu do léčby se četnost CR zvýšila z 60–70 % na 80–90 % a procento dosažených molekulárních remisí vzrostlo desetinásobně z 5 % na 50 %, významně stoupl podíl pacientů, kteří dospěli k alo-HSCT a přežití se zlepšilo z ≤20 % na >50 %.

Standardem léčby Ph+ALL tak je **kombinace imatinibu** v dávce 600–800 mg/den s chemoterapií následovaná alogenní transplantací krvetvorných kmenových buněk. Vysoké procento kompletních remisí dosažené kombinovanou léčbou umožnilo redukci dávek standardní chemoterapie, což se odrazilo ve snížení komplikací indukční léčby, včetně časné mortality. V indukční léčbě je doporučeno volit chemoterapeutický režim nižší intenzity v kombinaci s TKI. Možností jsou redukce dávek i úplné vynechání antracyklinů. Tento přístup vede ke snížení časné mortality na infekční komplikace při zachování počtu CR.

Výsledky studií GRAALL ukazují, že provedení alo-HSCT nemusí představovat benefit stran přežití pro všechny intenzivně léčené pacienty. Tato méně riziková skupina dosud nebyla spolehlivě definována. Je pravděpodobné, že hlavním rozlišujícím faktorem bude rychlý pokles transkriptu *BCR-ABL* v úvodu léčby.

Inhibitory tyrosinové kinázy (TKI) jsou podávány od začátku indukční léčby, paralelně s chemoterapií, bez přerušení až do alo-HSCT. Krátkodobé přerušení léčby je někdy nutností ke zkrácení doby léčbou navozené myelosuprese. Udržovací terapie imatinibem po transplantaci představuje terapeutickou eventualitu, která má za cíl snížit riziko potransplantačního relapsu, nebývá však dlouhodobě tolerována.

Na otázku po **volbě optimálního TKI** v léčbě první linie třeba konstatovat, že dosud neexistuje dostatek dat, která by upřednostňovala TKI druhé generace před imatinibem. Podání TKI druhé generace dává šanci na rychlejší dosažení hluboké molekulární odpovědi, je však spojeno s vyšším rizikem selekce mutovaných klonů s rezistencí k TKI. Je pravděpodobné, že změnu v léčebných doporučeních přinese TKI třetí generace ponatinib. Data z M.D. Anderson ukazují bezprecedentní účinnost ponatinibu v kombinaci s chemoterapií u mladších a v kombinaci s redukovanou chemoterapií u starších pacientů. Srovnávací studie oproti současnému standardu však teprve probíhají.

TKI druhé generace dasatinib (Sprycel) je lékem volby při intoleranci imatinibu či refrakteritě onemocnění na indukční léčbu. Je zároveň jediným TKI, který proniká v terapeutické koncentraci přes hematoencefalickou bariéru. Proto je lékem volby při potvrzené leukemické infiltraci CNS.

Ponatinib je v současnosti jednoznačně indikován u pacientů s prokázanou mutací T315 při diagnóze či v relapsu. Je lékem volby při intoleranci či refrakteritě na dasatinib.

V léčbě starších pacientů se v indukční léčbě uplatňují TKI v kombinaci s redukovanou chemoterapií nebo jen samotnými glukokortikoidy. Vyššími dávkami TKI (imatinib 600–800 mg/den, dasatinib 140 mg/den) v kombinaci s PDN 40–60 mg/m^2 ± VCR je ve skupině pacientů starších 55 let dosahováno >90 % kompletních remisí za současné redukce toxických komplikací indukční léčby. Standard konsolidační léčby starších pacientů neschopných podstoupit alo-HSCT v RIC neexistuje. Evropská pracovní skupina EWALL doporučuje alternaci cyklů kombinujících cykly MTX/ASP a ARAC za současného pokračování v terapii TKI do progrese či relapsu. U pacientů v molekulární remisi může být alternativou provedení autologní transplantace.

V případě rezistentního onemocnění (včetně perzistence MRN), progrese nebo relapsu Ph+ ALL je indikováno vyšetření mutací v *BCR-ABL* kinázové doméně a volba TKI vyšší generace na základě citlivosti detekovaného leukemického klonu.

5.6.8. Léčba ALL ve specifických věkových skupinách

Výsledky léčby ALL jsou významně závislé na věku. Procento vyléčených pacientů dosahuje v pediatrické populaci >90 % a klesá na <10 % u starých nemocných neschopných podstoupit intenzivní léčbu. Rozlišují se čtyři skupiny dospělých nemocných, které se liší zejména rizikem hematologické a nehematologické toxicity:

- **adolescenti a mladí dospělí (AYA)** ve věku od 15/18 do 35/40 let;
- **dospělí** ve věku 35/40 až 55/60 let;
- **starší dospělí** ve věku >55/60 let schopní podstoupit intenzivní léčbu;
- **křehcí pacienti („frail“)** neschopní podstoupit intenzivní léčbu, zpravidla starší 65/70/75 let.

Preferovaným léčebným schématem pro **adolescenty a mladé dospělé** jsou protokoly pediatrického typu. Vyznačují se vyšší intenzitou chemoterapie (vyšší dávky, těsnější sled bloků), užitím asparaginázy, intenzivnější léčbou cílenou na CNS, delší udržovací léčbou, hodnocením rizika podle dynamiky MRN, začleněním nových léčiv a individualizovanou indikací alo-HSCT. Publikované metaanalýzy ukazují v této skupině lepší výsledky léčby než při použití konvenčních protokolů (přežití v 5 letech 67–78 % vs. 34–41 %).

Také léčba ALL **dospělých** zaznamenala v posledních dekádách zlepšení výsledků. Přežití v 5 letech ve skupině standardního rizika dosahuje 54 % pouze při léčbě chemoterapií, ve skupině vysokého rizika kolísá kolem >50 % v případě, že pacienti podstoupí alo-HSCT. Konvenční chemoterapie a protokoly pediatrického typu vykazují obdobné výsledky.

Paliativní přístupy k léčbě **starších dospělých** dosahují CR ve 43 %, časná mortalita je 24 % a medián přežití pouze 7 měsíců. Intenzivní chemoterapie v této věkové skupině umožní dosáhnout CR 56 % pacientů, je zatížena časnou mortalitou ve 23 %, medián přežití dosahuje 14 měsíců. Většina pracovních skupin uvedla do praxe méně intenzivní protokoly koncipované specificky pro starší pacienty. Jsou složeny z glukokortikoidů, vinkristinu a asparaginázy; zpravidla vynechávají antracykliny a alkylační látky. Tímto přístupem stoupá šance na dosažení CR na 71 %, riziko časného úmrtí se snížilo na 15 % a medián přežití stoupl na 33 měsíců.

Léčba **křehkých pacientů** je vedena na principu symptomatické a podpůrné terapie. Cytostatika jsou indikována z důvodu cytoredukce. V tomto případě je podáván merkaptopurin, glukokortikoidy, event. vinkristin nebo nízké dávky cyklofosfamidu.

Doporučení pro prvoliniovou léčbu ALL dospělých jsou v přehledu shrnuta v Tabulce 5.4.

5.7. Léčba relapsu/refrakterní ALL

Relaps onemocnění postihne téměř polovinu pacientů s ALL. Relabující ALL je z principu považována za chemorezistentní onemocnění, proto je cílem léčby relapsu dosažení druhé kompletní remise (CR2) s následným provedením alo-HSCT. Pravděpodobnost navození CR2 je však mnohem nižší než v první lini léčby a medián přežití po relapsu činí pouze 4–8 měsíců. Pětileté celkové přežití relabující ALL je nižší než 15 %.

Volbu konkrétního terapeutického přístupu ovlivňují následující parametry:

- doba do relapsu – od dosažení CR1, od ukončení konsolidace, od alo-HSCT;
- rozsah relapsu – molekulární, hematologický, extramedulární, CNS;
- stav pacienta – ECOG, funkce srdce, ledvin a jater, schopnost podstoupit alo-HSCT nebo léčbu pomocí CAR-T;
- imunofenotyp v případě B-ALL – zejména antigeny CD19, CD20 a CD22;
- mutační stav *BCR-ABL* v případě Ph+ ALL, především mutace T315I, ale i jiné.

Léčba relapsu ALL nemá žádný standard a je nutné ji od počátku považovat za experimentální. Při splnění indikačních podmínek nových léků však léčbu klasickou chemoterapií nelze považovat za optimální. Nové léky mají vyšší pravděpodobnost dosažení kompletní hematologické nebo dokonce molekulární remise, a pacient tak do následné transplantace vstupuje v nejlepší možné léčebné odpovědi s lepšími vyhlídkami na přežití a trvalé vyléčení.

V případě **pozdního prvního relapsu** je doporučeno podání některého z vysokodávkovaných chemoterapeutických režimů, případně zopakování standardní indukční chemoterapie. Základním kamenem záchranných režimů jsou vysoké dávky cytosinu arabinosidu a/nebo methotrexatu (režimy FLAG, FLAG-IDA, MTX/ARAC, CLAEG) nebo kombinace cyklofosfamidu, vinkristinu, antracyklinu a glukokortikoidů (režim Hyper-CVAD). Klasická definice pozdního prvního relapsu (12 a více měsíců od dosažení CR1) je kontroverzní, neboť někteří pacienti splňující tuto podmínku jsou teprve velmi časně po ukončení konsolidační léčby nebo u nich léčba dokonce ještě stále probíhá.

Molekulární relaps by měl být ověřen vyšetřením nového vzorku adekvátní metodou v certifikované laboratoři. Klinické studie v této situaci prokázaly jednoznačnou účinnost blinatumomabu (bispecifická monoklonální protilátka anti-CD19 a anti-CD3), který je tudíž u molekulárního relapsu Ph-negativní B-ALL považován za lék volby.

V případě **hematologického relapsu** Ph–negativní B-ALL je nejvíce dat z randomizovaných klinických studií s preparáty blinatumomabem a inotuzumabem ozogamicinem (monoklonální protilátka anti-CD22 konjugovaná s cytostatikem kalicheamicinem). V případě velké nádorové masy (více než 50 % blastů v kostní dřeni nebo extramedulárního postižení) lze dle výsledků klinických studií očekávat lepší léčebnou odpověď na inotuzumab ozogamicin než na blinatumomab, byť přímé srovnání chybí. Antigeny CD19 a CD22 jsou přítomny u většiny nemocných s B-ALL, nicméně jejich pozitivitu v okamžiku relapsu je třeba před zahájením specifické léčby ověřit.

- **Inotuzumab ozogamicin** (LP Besponsa) je hrazen u pacientů předléčených 1-2 liniemi chemoterapie, u kterých je plánována následná HSCT. Z indikačních kritérií jsou vyjmuti pacienti s t(4;11). Maximálně je hrazeno 6 cyklů. Před HSCT by z důvodu rizika venooklozuvní nemoci jater měly být podány maximálně 2 cykly.
- **Blinatumomab** (LP Blincyto) je indikován v monoterapii u CD19 pozitivní relabované nebo refrakterní B-ALL. U Ph+ ALL je indikován po selhání alespoň dvou TKI. V ČR aktuálně nemá v indikaci relapsu stanovenou úhradu.

Relaps v CNS je třeba léčit kombinací cytostatik, která prostupují přes hematoencefalickou bariéru (např. methotrexat, cytosin arabinosid, etoposid, dexamethason), s intratékální terapií (methotrexat, cytosin arabinosid, dexamethason) a radioterapií (12-24 Gy). Z nových léků proniká do CNS pouze dasatinib a omezeně i CAR-T lymfocyty.

V léčbě **relabované/refrakterní T-ALL** lze použít nukleosidové analogon nelarabin. Přímé nebo dokonce randomizované srovnání se standardní chemoterapií však není k dispozici.

Při **relapsu Ph+ ALL** je indikováno vyšetření mutací v tyrozinkinázové doméně fúzního genu *BCR-ABL*, jež může ovlivnit volbu konkrétního TKI.

Léčba **autologními T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem** (CAR-T) je od září 2019 součástí klinické praxe v ČR. Indikována je u pediatrických pacientů a mladých dospělých do 25 let včetně, kteří mají refrakterní B-ALL nebo relaps po transplantaci nebo jsou ve 2. a pozdějším relapsu. V této indikaci je považována za metodu volby. K dispozici je anti-CD19 CAR-T tisagenlecleucel (LP Kymriah).

Přestože nové léky změnily osudy pacientů s relabovanou ALL, výsledky jejich léčby stále nejsou uspokojivé. Proto je žádoucí tyto nemocné zařazovat do **klinických studií**, pokud jsou k dispozici.

Léčbu relapsu, která nesměřuje k provedení alo-HSCT, nelze považovat za kurativní. **Paliativní léčba** relapsu zahrnuje různé kombinace nízkých dávek cyklofosfamidu, vinkristinu, methotrexatu, cytosin arabinosidu, antracyklinů, 6-merkaptopurinu a glukokortikoidů (režimy mini-hyper-CVD, mini-MTX/AraC, VAD, POMP), samotné kortikoidy (dexamethason, prednison) nebo symptomatickou léčbu (antipyretika, analgetika, transfuze). Použití nových léků v paliativní léčbě je možné, ovšem velmi nákladné.

Možné scénáře a doporučení léčby relapsu shrnuje Tabulka 5.5.

Přehled nově užívaných nebo aktuálně zkoumaných léků u různých typů ALL v léčbě první linie a v relapsu je uveden v Tabulce 5.6. Informace o indikaci dle aktuálních poznatků vědy (EBM) a souhrnu údajů o přípravu (SPC) a o úhradě dle Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsou platné k datu 8. 5. 2019.

5.8. Leukémie Burkittova typu

Leukémie/lymfom Burkittova typu (dříve označovaná jako zralá B-ALL) se dle WHO klasifikace z roku 2017 řadí do skupiny zralých B-buněčných neoplázií. Představuje 1–2 % všech lymfomů. O leukemii se hovoří, je-li přítomna >20% infiltrace kostní dřeně a leukemizace. Vyznačuje se typickou morfologií blastů (L3 blasty), imunofenotypem (povrchový imunoglobulin, silná exprese znaku CD20) i genetickým nálezem (mutace zasahující gen *MYC* na chromosomu 8q24). Patří mezi nejagresivnější lidské malignity s extrémně vysokým proliferačním indexem Ki-67 a krátkým zdvojovacím časem. Nejčastěji se manifestuje jako bulky postižení s leukemizací nebo bez ní. V západním světě se objevuje ve sporadické variantě bez vazby na infekci virem EBV, popř. u HIV pozitivních osob. Velmi časté je extramedulární postižení ve formě infiltrace CNS či intraabominálního bulky tumoru, infiltrovány mohou být lymfatické uzliny i mléčné žlázy.

Burkittova leukémie/ lymfom vyžaduje okamžité zahájení léčby. Léčbu zpravidla řídí specialisté na léčbu lymfomů. Patří mezi vysoce chemosenzitivní malignity. Základními principy léčby jsou:

- **prefáze** glukokortikoidy;
- prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu;
- krátké bloky **vysokodávkované chemoterapie** podávané **v těsné časové souslednosti**;
- kombinace alkylačních látek s antimetabolity (methotrexat, cytosin arabinosid);
- zařazení dalších chemoterapeutik, zejména etoposidu;

- kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou **rituximabem**;
- **profylaxe a/nebo léčba CNS postižení.**

Radioterapie má v léčbě první linie minoritní význam. Je indikována jako součást záchranné léčby při perzistujícím CNS postižení. Doporučená dávka je 24 Gy ve 12–13 frakcích. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

Nejlepších publikovaných výsledků léčby zralé B-ALL dosáhly protokoly z M.D. Anderson centra (Texas, USA) a německé pracovní skupiny GMALL:

- M.D. Anderson protokol: 4 cykly CHOP-like režimu s hyperfrakcionovaným cyklofosfamidem v dávce 1800 mg/m^2 alternující s 4 cykly vysokodávkovaného MTX (1000 mg/m^2) a ARAC (3000 mg/m^2), rituximab 375 mg/m^2 po 2 dávkách v průběhu prvních 4 cyklů, CNS profylaxe i.t. aplikacemi MTX 12 mg a ARAC 100 mg;
- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů alternujících MTX 1500 mg/m^2, ifosfamid 800 mg/m^2, nízké dávky ARAC, DEX a VCR s frakcionovaným cyklofosfamidem, MTX, DEX, VCR a doxorubicinem, v poslední verzi protokolu byla terapie posílena o teniposid, rituximab 375 mg/m^2 je podáván před každým cyklem + 2 udržovací dávky (celkem 8 dávek), léčba cílená do CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy.

Oba protokoly mají srovnatelné výsledy s dosažením remise v 90 % a celkovým přežitím taktéž ~90 %. Alternativu představuje podání 4 cyklů chemoterapie v režimu střídajícím cykly R-CODOX -M a R-IVAC. Pro pacienty, kteří netolerují vysoce agresivní režim, je doporučováno podání 6 cyklů DA-EPOCH-R.

Vzhledem k vysoké incidenci postižení CNS u tohoto typu leukémie je součástí protokolů intrathékální chemoterapie a radioterapie CNS, a to i profylakticky. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

Většina **relapsů** leukémie Burkittova typu se objeví do 1,5 roku od diagnózy. Z tohoto důvodu není indikována udržovací léčba. V léčbě relapsu se uplatňují platinové režimy (ESHAP, DHAP, ICE) v kombinaci s rituximabem a následným provedením autologní, eventuálně alogenní transplantace u pacientů mladších 65 let.

5.9. Závěr

Diagnostika a léčba ALL představují vysoce specializované procesy, které jsou přirozeně soustřeďovány do hematologických center se specializovanými týmy zdravotníků, kteří se kontinuálně věnují problematice ALL. Samotná diagnostika musí být podrobná a rychlá, měla by se zaměřit i na vyhledávání nově definovaných biologických podskupin. Navazující léčba musí odrážet biologické riziko nemoci a měla by být adaptována na věk pacienta. Ve skupině mladších nemocných je dosahováno lepších odpovědí i přežití při léčbě protokoly pediatrického typu. Stále platí, že udržovací terapie po skončení konsolidační fáze léčby zlepšuje přežití.

Nejsilnějším parametrem odrážejícím biologické riziko individuálního pacienta je dynamika průběhu MRN. Její sledování umožnuje identifikovat rizikové pacienty, u nichž je plně indikována intenzifikace léčby, konkrétně transplantace. Na druhou stranu neprovedení transplantace v první linii léčby u pacientů v časné a setrvalé molekulární remisi snižuje toxicitu a není spojeno s vyšším rizikem relapsů. Detekce molekulárního relapsu představuje na úrovni dnešních znalostí kategorický impulz pro zahájení záchranné terapie.

Pro sledování MRN je nuností zaručit validitu laboratorních výsledků, neboť přímo ovlivňují klinické rozhodování. Zejména imunofenotypizační a molekulárně genetické testy by měly být soustředěny do několika akreditovaných laboratoří, které se účastní mezinárodních srovnání kvality.

Nově registrované přípravky moderní cílené léčby vykazují specifický profil nežádoucích účinků a je přirozené, že jejich použití je limitováno pouze na specializovaná centra. Bylo opakovaně prokázáno, že efektivita cílené imunoterapie je závislá na nároži nemoci před léčbou, a že její účinnost s každým dalším relapsem klesá. Tyto nálezy jednoznačně hovoří pro časné začlenění cílených léků do léčby.

Samozřejmostí je paralelně probíhající podpůrná léčba zaměřená na prevenci infekčních komplikací, zejména invazivních mykotických infekcí. Zkušenosti vyžaduje prevence a léčba komplikací vyvolaných podáním asparaginázy. Po skončení léčby je indikována dlouhodobá dispenzarizace a včasná léčba komorbidit a pozdních nežádoucích účinků.

Tabulka 5.1. Přehled standardních a doporučených vyšetření u nově diagnostikované ALL.

Metoda	Nález u ALL	Stupeň doporučení
Morfologie		
- vyšetření kostní dřeně a periferní krve	lymfoidní/nediferencované blasty (≥20% infiltrace kostní dřeně) L3 morfologie u leukémie Burkittova typu	povinně povinně
- vyšetření mozkomíšního moku	infiltrace CNS - CNS1: bez přítomnosti blastů - CNS2: ≤5 leukocytů/µl (≤15/3), přítomny blasty - CNS3: >5 leukocytů/µl (>15/3), přítomny blasty - TLP–: >10 ery/µl (>30/3), bez přítomnosti blastů - TLP+: >10 ery/µl (>30/3), přítomny blasty	povinně
Imunofenotypizace		
- **MPO:** dif. dg. oproti AML	MPO negativní; B/T znaky >20 %	povinně
B-lymfoidní linie: CD19, CD79a, cCD22 (alespoň 2 znaky); další: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (kappa nebo lambda)	B-ALL: - Pro-B/B-I (CD19/CD79a/cCD22+) - Common-B/B-II (CD10+/cIgM–) - Pre-B/B-III (cIgM+/sIg–) - Zralá-B/B-IV (sIg+)	povinně
- **T-lymfoidní linie:** cCD3; další: TdT, CD1a, CD2, CD5, CD7, CD4, CD8, TCR α/β nebo γ/δ	T-ALL: - Pro-T/T-I (cCD3/CD7+) - Pre-T/T-II (CD2/CD5) - Kortikální-T/T-III (CD1a+) - Zralá-T/T-IV (CD3+/CD1a–)	povinně
- **kmenové/myeloidní** znaky (nepravidelně): CD34, CD13, CD33, CD117		povinně
Cytogenetika a molekulární genetika		
- karyotyp/FISH/RT-PCR	ALL s nepříznivými klinicko-biologickými vlastnostmi: - Ph+/*BCR-ABL* (rychlá detekce, léčba TKI) - t(4;11)/*KMT2A-AFF1* - t(1;19)/*TCF3-PBX1* - další rizikové cytogenetické změny	povinně
- genomické studie/ analýza SNP/genové expresní profilování/ sekvenování nové generace	ALL s nepříznivými klinicko-biologickými vlastnostmi: - Ph-like - časná prekurzorová T-ALL (ETP-ALL) - *NOTCH1/FBW7*-nemutovaná/*RAS/PTEN*-mutovaná T-ALL - *IKZF1, CRLF2, MLL, TP53, RAS* mutace	doporučeno pro klinické studie

Sledování MRN - identifikace vhodného cíle: LAIP (imunofenotypizačně)/ molekulární cíl (PCR)	určení rizika na základě dynamiky MRN	povinně
Archivace diagnostického materiálu - biobanking diagnostické DNA/RNA/ kryokonzervovaných buněk	výzkum	doporučeno
HLA genotypizace - pacient/potenciální příbuzní dárci	včasné provedení alogenní transplantace, bude-li indikována	doporučeno
Zobrazovací metody - CT trupu	posouzení rozsahu extramedulárního postižení u T-ALL a leukémie Burkittova typu	doporučeno

CNS – centrální nervový systém, FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace, LAIP – imunofenotyp asociovaný s leukémií, MPO – myeloperoxidáza, MRN – minimální reziduální nemoc, RT-PCR – polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí, SNP – jednonukleotidový polymorfismus, TKI – inhibitor tyrozinových kináz, TLP – traumatická lumbální punkce

Tabulka 5.2. Rizikové faktory ALL dospělých.

Hodnocený parametr	**Rizikový faktor**
Rizikové faktory na straně pacienta	
- věk	>40/55/65 let
- výkonnostní stav (ECOG score)	≥2
Rizikové vlastnosti nemoci	
- leukocyty při diagnóze (x 10^9/l)	>30 (u B-ALL), > 100 (u T-ALL)
- imunofenotyp	Pro-B/Pro-T a zralá-T
- cytogenetika (karyotyp)	Ph+/t(4;11)/ další rizikové cytogenetické změny (nízká hypodiploidie, blízká triploidie)
- molekulární genetika	*BCR-ABL*, přestavby *KMT2A(MLL)*, *TCF3-PBX1,* delece *IKZF1*, Ph-like, ETP, nemutovaný *NOTCH1*
- extramedulární postižení	infiltrace CNS
Odpověď na podanou léčbu	
- citlivost na kortikosteroidy	≥1 x 10^9/l blastů v PK po prefázi
- **časná redukce počtu** blastů **v KD**	≥5 % blastů v 8.-15. den léčby
- doba do dosažení CR/CRi	>1 cyklus chemoterapie
- MRN	perzistující MRN po indukční léčbě

CR – kompletní remise, ECOG – Eastern Cooperative Study Group, ETP – časná prekurzorová T-ALL, KD – kostní dřeň, MRN – minimální reziduální nemoc, PK – periferní krev

Tabulka 5.3. Parametry hodnocení léčebné odpovědi u ALL.

léčebná odpověď	**definice**
kompletní remise (CR)	- <5 % blastů v KD - nepřítomnost blastů v PK nebo CSF - neutrofily ≥1,0x10^9/l - trombocyty ≥100x10^9/l - nezávislost na erytrocytárních transfuzích - nepřítomnost extramedulárního onemocnění
kompletní remise s neúplnou reparací KO (CRi)	- stejné jako CR, ale neutrofily <1,0x10^9/l nebo trombocyty <100x10^9/l
rezistentní onemocnění	- po 2 cyklech intenzivní léčby přetrvávají blasty v PK nebo KD; nebo - přetrvává extramedulární onemocnění
molekulární kompletní remise (mCR)	- splněna kritéria CR/CRi - MRN nedetekovaná v testu o citlivosti 10^{-4} nebo větší
molekulární odpověď	- splněna kritéria CR/CRi, nikoliv mCR - detekovaná nekvantifikovaná MRN <10^{-4} nebo <0,01 %
molekulární selhání	- splněna kritéria CR/CRi, nikoliv mCR - kvantifikovaná MRN ≥10^{-4} nebo ≥0,01 %
molekulární relaps	- stále splněna kritéria CR/CRi - dříve dosažena mCR nebo molekulární odpověď - nově detekovaná MRN ≥10^{-4} nebo ≥0,01 %
hematologický relaps	- ztráta CR/CRi ◦ hematologický relaps: lymfoblasty v KD >5 % ◦ extramedulární relaps: v CNS, jinde

CSF – mozkomíšní mok, KD – kostní dřeň, MRN – minimální reziduální nemoc, PK – periferní krev

Tabulka 5.4. Doporučení pro léčbu ALL v první linii.

Riziko	Úvodní léčba	**Odpověď na úvodní léčbu**	**Další léčba**	**Udržovací léčba (maintenance)**
SR	indukce + 1-2 cykly konsolidace pediatrický typ protokolů u AYA ± rituximab u CD20+	mCR	další cykly konsolidace autologní transplantace	ano
		CR MRN+	alogenní transplantace blinatumomab* klinická studie další cykly konsolidace	po samotné konsolidační léčbě
HR	indukce + 1-2 cykly konsolidace pediatrický typ protokolů u AYA ± rituximab u CD20+	mCR	alogenní transplantace další cykly konsolidace? autologní transplantace	po samotné konsolidační léčbě nebo autologní transplantaci
		CR MRN+	alogenní transplantace blinatumomab* klinická studie	u netransplantovaných
Ph+	indukce + 1-2 cykly konsolidace + TKI	mCR	alogenní transplantace autologní transplantace?	ne
		CR MRN+	alogenní transplantace klinická studie	TKI?

AYA – adolescenti a mladí dospělí, CR – kompletní remise, HR – vysoké riziko, mCR – molekulární kompletní remise, MRN – minimální reziduální nemoc, SR – standardní riziko, TKI – inhibitor tyrozinových kináz

* u CD19+ B-ALL

Tabulka 5.5. Doporučení léčby ALL při relapsu.

situace	B-ALL Ph–	T-ALL Ph–	Ph+
molekulární relaps	blinatumomab klinická studie	klinická studie	dasatinib ponatinib klinická studie
1. hematologický relaps	inotuzumab + HSCT blinatumomab + HSCT chemoterapie + HSCT klinická studie	klinická studie chemoterapie + HSCT	dasatinib ± chemoterapie + HSCT ponatinib ± chemoterapie + HSCT inotuzumab + HSCT klinická studie
2. a další hematologický relaps	inotuzumab + HSCT blinatumomab + HSCT chemoterapie + HSCT klinická studie CAR-T	klinická studie nelarabin + HSCT chemoterapie + HSCT	ponatinib ± chemoterapie + HSCT inotuzumab + HSCT blinatumomab + HSCT klinická studie CAR-T
relaps po alogenní transplantaci	redukce imunosuprese DLI		
	inotuzumab + 2. HSCT blinatumomab + 2. HSCT klinická studie CAR-T	klinická studie nelarabin + 2. HSCT chemoterapie + 2. HSCT	inotuzumab + 2. HSCT blinatumomab + 2. HSCT klinická studie CAR-T
špatný stav pacienta	klinická studie paliativní léčba		

CAR-T – T-lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem, DLI – infuze dárcovských lymfocytů, HSCT – alogenní transplantace

Tabulka 5.6. Nové léky v klinické praxi (řazeno abecedně)**.**

Blinatumomab (BLINCYTO)	indikace dle EBM: CD19+ B-ALL (relabovaná/refrakterní, R/R) CD19+ B-ALL (molekulární relaps/selhání, MRN+) indikace dle SPC: R/R: Ph– CD19+ B-ALL relabovaná/refrakterní MRN+: Ph– CD19+ B-ALL v CR1 nebo CR2 s MRN ≥ 0,1 % (tj. ≥ 10^{-3}) způsob podání a dávka: R/R: kontinuální 28denní intravenózní infuze; 9 µg/den prvních 7 dní, dále 28 µg/den do dne 28, poté 2 týdny přestávka MRN+: kontinuální 28denní intravenózní infuze; 28 µg/den po dobu 28 dní, poté 2 týdny přestávka počet podání: R/R: až 5 cyklů do transplantace nebo do progrese (pokud bylo dosaženo CR/CRh po 2 cyklech) MRN+: až 4 cykly úhrada SÚKL: R/R: není MRN+: CD19+ B-ALL, Ph-negativní, ECOG 0-1, předléčení minimálně 3 bloky chemoterapie, MRN ≥0,1 %; hrazeny maximálně 2 cykly
Crisantaspase (ERWINASE)	indikace dle EBM: ALL při hypersenzitivitě na L-asparaginázu nebo pegylovanou asparaginázu *E. coli*, průkaz němé inaktivace indikace dle SPC: ALL při hypersenzitivitě na L-asparaginázu *E. coli* způsob podání a dávka: intravenózní infuze, intramuskulární nebo subkutánní injekce; 6000 IU/m^2 počet podání: 3x týdně po dobu 3 týdnů, počet cyklů dle léčebného protokolu úhrada SÚKL: není
Dasatinib (SPRYCEL)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, rezistence na imatinib, alternativně i léčba 1. linie, terapie postižení CNS), Ph-like ALL indikace dle SPC: Ph+ ALL (rezistence/intolerance předchozí léčby) způsob podání a dávka: perorálně; 1x 140 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není
Inotuzumab ozogamicin (BESPONSA)	indikace dle EBM: CD22+ B-ALL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: CD22+ B-ALL (relabovaná/refrakterní), u Ph+ po selhání alespoň jednoho TKI způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 1. cyklus 0,8 mg/m^2 první dávka (C1D1), 0,5 mg/m^2 další dávky (C1D8, C1D15) a poté 1 týden přestávka, další cykly 0,5 mg/m^2 všechny dávky (D1, 8, 15) a poté 2 týdny přestávka počet podání: až 6 cyklů do transplantace nebo do progrese (pokud bylo dosaženo CR/CRi po 3 cyklech) úhrada SÚKL: po předléčení 1-2 liniemi chemoterapie, je plánována alo-HSCT, nutno vyloučit t(4;11), hrazeno maximálně 6 cyklů

Nelarabin (ATRIANCE)	indikace dle EBM: T-ALL/T-LBL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: T-ALL/T-LBL (relaps/rezistence po léčbě nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy) způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 1500 mg/m^2 den 1, 3 a 5, opakování po 21 dnech počet podání: do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není
Nilotinib (TASIGNA)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, intolerance dasatinibu) indikace dle SPC: není způsob podání a dávka: perorálně; 2x 200 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace nebo do progrese úhrada SÚKL: není
Pegylovaná asparagináza (ONCASPAR)	indikace dle EBM: ALL (1. linie léčby) indikace dle SPC: ALL (1. linie léčby nebo hypersenzitivita na L-asparagináza) způsob podání a dávka: intravenózní infuze, intramuskulární injekce; 500-2000 IU/m^2 počet podání: 1x během indukční léčby, až 6x během konsolidační léčby úhrada SÚKL: není
Ponatinib (ICLUSIG)	indikace dle EBM: Ph+ ALL (relabovaná/refrakterní, mutace T315I) indikace dle SPC: Ph+ ALL (rezistence k dasatinibu; intolerance dasatinibu, pokud není vhodná léčba imatinibem; mutace T315I) způsob podání a dávka: perorálně; 1x 45 mg/den počet podání: nepřetržitě do transplantace, progrese nebo toxicity úhrada SÚKL: selhání/intolerance dasatinibu + není vhodný imatinib + předchozí podání dvou TKI; mutace T315I bez ohledu na linii léčby; léčba je hrazena do progrese, nepřijatelné toxicity nebo transplantace
Rituximab (MABTHERA)	indikace dle EBM: Ph– B-ALL CD20+ (1. linie) indikace dle SPC: není způsob podání a dávka: intravenózní infuze; 375 mg/m^2 počet podání: 1x s každým chemoterapeutickým cyklem úhrada SÚKL: CD20+ ALL (1. linie v kombinaci s chemoterapií); leukémie/lymfom Burkittova typu (1. linie v kombinaci s chemoterapií)
Tisagenlecleucel (KYMRIAH)	indikace dle EBM: CD19+ B-ALL (relabovaná/refrakterní) indikace dle SPC: CD19+ B-ALL do 25 let (refrakterní, relaps po transplantaci, druhý nebo pozdější relaps) způsob podání a dávka: intravenózní infuze po lymfodepleční přípravě; 0,1-2,5 × 10^8 CAR-T lymfocytů (u pacientů nad 50 kg) počet podání: 1x úhrada SÚKL: není

5.10. Literatura

1) Annino L, Vegna ML, Camera A et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. Blood 2002; 99: 863–871.
2) Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2011; 29: 532–543.
3) Bassan R, Spinelli O, Oldani E et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia -negative acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J 2014; 4: e225.
4) Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014; 123: 3739–3749.
5) Béné MC, Castoldi G, Knapp W et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995; 9: 1783–1786.
6) Béné MC, Nebe T, Bettelheim P et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia 2011; 25: 567–574.
7) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981; 47: 553–561. 8.
8) Berry DA, Zhou S, Higley H et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017 Jul 13;3(7):e170580.
9) Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. Sci Transl Med 2013; 5: 177ra38.
10) Brüggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood 2012; 120: 4470–4481.
11) Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials. In: Proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. Leukemia 2010; 24: 521–535.
12) Burke PW, Douer D. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults. Acta Haematol 2014; 132: 264–273.
13) Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010: 7–12.
14) Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018; 132(4): 393-404.
15) Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol 2009; 10: 147–156.
16) DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2015; 29: 526–534.
17) DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood 2007; 109: 5136–5142.

18) Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015; 125: 2486–2496.
19) Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. Curr Hematol Malig Rep 2014; 9: 158–164.
20) Dombret H, Gabert J, Boiron JM et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002; 100: 2357–2366.
21) Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; 109: 944–950.
22) Fielding AK, Rowe JM, Buck G et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014; 123: 843–850.
23) Fielding AK, Rowe JM, Richards SM et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. Blood 2009; 113: 4489–4496.
24) Foà R, Vitale A, Vignetti M et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011; 118: 6521–6528.
25) Garand R, Beldjord K, Cavé H et al. Flow cytometry and IG/TCR quantitative PCR for minimal residual disease quantitation in acute lymphoblastic leukemia: a French multicenter prospective study on behalf of the FRALLE, EORTC and GRAALL. Leukemia 2013; 27: 370–376.
26) Giebel S, Labopin M, Gorin NC et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Eur J Cancer 2014; 50: 411–417.
27) Gökbuget N, Basara N, Baurmann H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood 2011; 118: 3504–3511.
28) Gökbuget N, Bassan R, Dombret H et al. Recommendations of the European Working Group for Adult ALL (EWALL), 1st edition. Bremen: UNI-MED Science Verlag, 2011.
29) Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018; 131(14): 1522-1531.
30) Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 2012; 120: 1868–1876.
31) Gökbuget N, Stanze D, Beck J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 2012; 120: 2032–2041.
32) Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood 2013; 122: 1366–1375.
33) Grupp SA, Kalos M, Barrett D et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. N Engl J Med 2013; 368: 1509–1518.
34) Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 5): v69-v82.
35) Hoelzer D, Gökbuget N. Change in prognostic factors. Leukemia 2012; 1(Suppl. 1): S1–S2.

36) Hoelzer D, Walewski J, Döhner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood 2014; 124: 3870–3879.
37) Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Phnegative adult acute lymphoblastic leukaemia: the Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol 2008; 142: 227–237.
38) Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL2003 study. J Clin Oncol 2009; 27: 911–918.
39) Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015; 125: 3711–3719.
40) Chiaretti S, Zini G, Bassan R. Diagnosis and subclassification of acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6: e2014073.
41) Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381: 1943–1955.
42) Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2017; 376(9): 836-847.
43) Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Inotuzumab ozogamicin, an antiCD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. Lancet Oncol 2012; 13: 403–411.
44) Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. Cancer 2013; 119: 2728–2736.
45) Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016; 375(8): 740-753.
46) Labar B, Suciu S, Willemze R et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. Haematologica 2010; 95: 1489–1495.
47) Lazarus HM, Richards SM, Chopra R et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2006; 108: 465–472.
48) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2016; 71(9):2397-404
49) Marks DI, Moorman AV, Chilton L et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/ MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. Haematologica 2013; 98: 945–952.
50) Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood 2009; 114: 5136–5145.
51) Marks DI, Woo KA, Zhong X et al. Unrelated umbilical cord blood transplant for adult acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission: a comparison with allografts from adult unrelated donors. Haematologica 2014; 99: 322–328.

52) Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. J Clin Oncol 2017; 35(16): 1795-1802.
53) Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1- positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. J Clin Oncol 2009; 27: 5202–5207.
54) Matutes E, Pickl WF, van't Veer M et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. Blood 2011; 117: 3163–3171.
55) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378(5): 439-448.
56) Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2018;97(2):197-207.
57) Mikulska M, Averbuch D, Tissot F et al.; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. J Infect. 2018;76(1):20-37.
58) Mohty M, Labopin M, Volin L et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2010; 116: 4439–4443.
59) Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007; 109: 3189–3197.
60) Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive riskadapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica 2010; 95: 589–596.
61) Patel B, Rai L, Buck G et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. Br J Haematol 2010; 148: 80–89.
62) Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 2013; 27: 1254–1262.
63) Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ et al. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. Blood 2008; 111: 2563–2572.
64) Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. Am J Hematol 2012; 87: 472–478.
65) Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy. Blood 2013; 122: 1214–1221.
66) Ribera JM, García O, Montesinos P et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. Br J Haematol 2012; 159: 78–81.

67) Ribera JM, Oriol A, González M et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. Haematologica 2010; 95: 87–95.

68) Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR03 trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1595–1604.

69) Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6: e2014052.

70) Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2014; 371: 1005–1015.

71) Rousselot P, Coudé MM, Huguet F et al. Dasatinib (Sprycel®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: abstr 666.

72) Rowe JM. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2010; 150: 389–405.

73) Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Cancer 2014; 120: 3660–3668.

74) Soverini S, Gnani A, Colarossi S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. Blood 2009; 114: 2168–2171.

75) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC, 2017.

76) Šálek C, Folber F, Froňková E et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Europ J Hematol, 2016;96(3):276-284.

77) Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. Leukemia 2007; 21: 1907–1914.

78) Thomas DA, O'Brien S, Faderl S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2010; 28: 3880–3889.

79) Topp MS, Gökbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16: 57–66.

80) Topp MS, Kufer P, Gökbuget N et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. J Clin Oncol 2011; 29: 2493–2498.

81) Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R et al. Toward a NOTCH1/ FBXW7/RAS/PTEN -based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. J Clin Oncol 2013; 31: 4333–4342.

82) van der Veer A, Zaliova M, Mottadelli F et al. IKZF1 status as a prognostic feature in BCR-ABL-1-positive childhood ALL. Blood 2014; 123: 1691–1698.

83) van Dongen JM, Lhermitte L, Böttcher S et al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia 2012; 26: 1908–1975.

84) Weston BW, Hayden MA, Roberts KG et al. Tyrosine kinase inhibitor therapy induces remission in a patient with refractory EBF1-PDGFRB-positive acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2013; 31: e413–e416.

85) Wetzler M, Watson D, Stock W et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome -positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). Haematologica 2014; 99: 111–115.

5.11. Akutní lymfoblastová leukémie u dětí

Jan Starý

ALL tvoří 25 % dětských nádorů a je tak s incidencí 3/100 000 dětí/rok nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním. Jedná se o heterogenní onemocnění po stránce fenotypu, genotypu i odpovědi na léčbu. Vrchol výskytu je ve věkové kategorii 2-5 let, 30% případů se vyskytuje u dětí starších 10 let a 5% u kojenců. Věk při diagnóze je důležitým prognostickým faktorem. 70% kojenců má přestavbu KMT2A (MLL) genu na chromozomu 11, která se spojuje s rezistencí na standardní chemoterapii. Daří se vyléčit pouze 50% z nich. Děti mezi jedním a 10 lety mají nejlepší prognózu, více než 50% z nich má v genetickém vyšetření nalezen fúzní gen ETV6-RUNX1 nebo významnou hyperdiploidii (> 50 chromozomů) v leukemické buňce. Intenzivní léčbou se daří více než 90% těchto pacientů vyléčit. Dospívající starší 15 let mají odlišnou biologii onemocnění a léčba dosahuje horších výsledků než u mladších dětí. Základními vyšetřeními nutnými pro stanovení diagnózy a stratifikaci pacientů do prognostických skupin je morfologické, imunofenotypové, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření.

Současná diagnostika a léčba dětí s ALL je v České republice realizována v centrech specializované hematoonkologické péče pro děti, podle jednotných léčebných protokolů. Diagnóza je ověřena v referenčních laboratořích. Určujícími vyšetřeními pro zařazení do rizikové skupiny je imunofenotyp (ALL z T vs. B lymfocytů), genetický podtyp u ALL z prekurzorů B lymfocytů (BCP-ALL) a časná odpověď na léčbu hodnocená redukcí leukemických blastů v periferní krvi po týdenní kortikoidové předfázi, poklesem blastů v kostní dřeni (KD) 2 týdny od zahájení léčby průtokovou cytometriíí a poklesem/vymizením minimální reziduální nemoci (MRN) měřené kvantitativní detekcí přestaveb imunoreceptorových genů (genů pro imunoglobuliny a T buněčné receptory) metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) v KD 1 a 3 měsíce od zahájení léčby. Hladina ≥ 0,1% po skončení měsíc trvající indukce je dokladem suboptimální odpovědi na iniciální léčbu a v současné celostátní léčebné studii **AIEOP-BFM ALL 2017** kvalifikuje pacienty do skupiny časného vysokého rizika s posílením postindukční léčby chemoterapií a inhibitorem proteazomu bortezomibem. Je-li i po 3 měsících léčby MRN ≥ 0,1% blastů, jedná se o chemorezistentní nemoc indikovanou k transplantaci krvetvorných buněk v první remisi. Dle odpovědi na léčbu a změn genotypu jsou pacienti řazeni do léčebných skupin standardního, středního a vysokého rizika a léčeni odlišně. Detekce MRN je prováděna v jediné referenční laboratoři FN Motol pro celou ČR. Kromě klasického cytogenetického vyšetření je nutné provést v referenční laboratoři u všech pacientů s BCP-ALL molekulární screening pomocí PCR k detekci nejčastějších genových fúzí a vzácné fúze TCF3/HLF spojené s velmi nepříznivou prognózou, jejíž nález je indikací k experimentální terapii. SNP-array detekuje významnou hypodiploidii < 45 chromozomů, která řadí pacienty do vysokého rizika nepříznivého průběhu. Podobně i průkaz delece genu transkripčního faktoru *Ikaros* (IKZF1) za přítomnosti dalších delecí v genech *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5* nebo *PAR1* detekovaných metodou SNP-array při absenci delece genu *ERG* prokázané pomocí PCR či amplikonového sekvenování (genotyp „*IKAROS*^{plus}“) kvalifikuje pacienty

s pozitivní MRN po skončení indukce ve studii AIEOP-BFM ALL 2017 do vysokého rizika nepříznivého průběhu a při suboptimální léčebné odpovědi na úrovni MRN k transplantaci kmenových buněk krvetvorby (HSCT) v první remisi. Celotranskriptomové sekvenování (RNA-seq) umožňuje detekci vzácných, léčebně ovlivnitelných kinázových fúzí a mutací, které jsou předpokladem pro nasazení experimentální léčby specifickými inhibitory u pacientů s extrémně nepříznivou léčebnou odpovědí.

Léčba iniciální ataky ALL je u dětí v ČR vedena podle dvou protokolů. Děti s Ph+ALL (ALL s Philadelphským chromozomem a/nebo fúzním genem BCR-ABL1; 3% pacientů) kombinují chemoterapii s imatinibem a ostatní pacienti jsou v současné době léčeni ve studii AIEOP-BFM ALL 2017.

Studie **EsPhALL** využívá k léčbě Ph+ALL intenzivní chemoterapii dle německých BFM a amerických COG protokolů v kombinaci s kontinuálním dvouletým podáváním imatinibu (2 děti ročně v ČR). HSCT je indikována dle výše MRN po 3 měsíce trvající léčbě. Vyléčit se daří více než 50% dětí.

Studie **AIEOP-BFM ALL 2017** odlišuje léčbu dle fenotypu (BCP *vs.* T-ALL) a genetického podtypu (posílení léčby u hypodiploidie < 45 chromozomů, translokace t(4;11)/fúzního genu KMT2A-AF4, průkazu *IKAROS*^{plus}). Zásadní roli ve stratifikaci pacientů do tří rizikových skupin hraje časná odpověď na léčbu hodnocená výší MRN. *Standardní riziko* (SR) je definováno nálezem negativní MRN 1 a 3 měsíce od diagnózy (30% pacientů). Do *vysokého rizika* (HR) jsou řazeni pacienti s nálezem fúzního genu KMT2A-AF4, s významnou hypodiploidií < 45 chromozomů (2% pacientů), s genotypem *IKAROS*^{plus} (7% dětí s BCP-ALL), s nálezem více než 10% blastů v KD vyšetřením průtokovou cytometrií 2 týdny od zahájení léčby, s nedosažením hematologické remise po skončení měsíční indukce (2% dětí), s vysokou hodnotou MRN v KD po skončení indukce s nedostatečným poklesem po 3 měsících léčby či s hladinou MRN po 3 měsících léčby ≥ 0,1%. Skupina vysokého rizika tvoří 25% pacientů. Všechny ostatní děti jsou řazeny do *středního rizika* (45% dětí). Riziko relapsu je ve skupině SR méně než 10%, ve skupině HR 25-50%, ve středním riziku 20%. Vzhledem k početnosti skupiny se v absolutním počtu nejvíce relapsů rekrutuje ze skupiny středního rizika. Skupina vysokého rizika se tradičně léčí velmi intenzivní chemoterapií a část pacientů je indikována k HSCT v první remisi. Předpokladem úspěšné HSCT je nízká/negativní hladina MRN bezprostředně před transplantací. Proto se u pacientů vysokého rizika indikovaných k transplantaci stanovuje hladina MRN po každém bloku léčby, která se modifikuje dle její výše. Vyléčit se tímto postupem daří 60% pacientů vysokého rizika, možnosti standardní chemoterapie jsou v této skupině vyčerpány a do popředí se dostává imunoterapie monoklonálními protilátkami (blinatumomab), jejíž efekt v iniciální léčbě bude formou randomizované studie ověřován jak ve skupině vysokého tak středního rizika. Přibližně 1% dětí s BCP-ALL a nepřítomností fúze BCR-ABL1 má prokázány jiné fúze tyrosinových kináz ovlivnitelné jejich inhibitory v situaci nepříznivé odpovědi na standardní léčbu (Ph-like ALL).

Základní kostra chemoterapie dětské ALL v České republice vychází z německých BFM protokolů a používá se již déle než 30 let. Optimalizací léčebných přístupů se pětileté celkové přežití dětí s ALL zvýšilo z 65% na počátku devadesátých let na 90% v současnosti. Léčebné protokoly se skládají z indukční a intenzivní postindukční léčby (**protokol I**), vysokodávkovaného metotrexátu 5 g/m^2 ve 4 dávkách (protokol M), pozdní intenzifikace (protokol II) a udržovací léčby merkaptopurinem a metotrexátem. Pacienti vysokého rizika (25% dětí), jsou léčeni intenzivněji, krátkými bloky vedoucími k aplázii kostní dřeně a posílenou pozdní intenzifikací (protokol III x 3). Prevence leukemické infiltrace mozku je realizována intratekální aplikací metotrexátu, u části pacientů vysokého rizika v kombinaci s ozářením krania. Celková doba léčby je dva roky. K HSCT v první remisi je indikováno pouze 5-8% dětí nejvyššího rizika s chemorezistentní nemocí dle výše MRN.

Standardními léky jsou v indukci prednison, dexametazon, vinkristin, daunorubicin, PEG-asparaginása. V konsolidaci merkaptopurin, metotrexát, cytosin arabinosid, cyklofosfamid, u pacientů vysokého rizika i vepesid, vindesin, ifosfamid. V pozdní intenzifikaci dexametazon, vinkristin, doxorubicin, PEG asparaginása, erwináza při alergické reakci na PEG asparaginázu, cyklofosfamid, cytosin arabinosid, thioguanin. V prevenci CNS leukémie se uplatňují intratekální aplikace metotrexátu, cytosin arabinosidu. V udržovací léčbě merkaptopurin a metotrexát.

Intenzivní chemoterapie přináší zejména v indukci a pozdní intenzifikaci vysoký výskyt toxických komplikací s rizikem smrti 4%. Podmínkou úspěšné léčby febrilní neutropenie je včasná léčba širokospektrými antibiotiky, v závislosti na výskytu mykotických infekcí v každém centru může být indikována profylaktická terapie antimykotiky, samozřejmostí jsou transfuze krve a krevních derivátů v důsledku protrahovaných aplázií kostní dřeně.

Děti s relapsem ALL jsou léčeny jednotně ve studii **IntReALL**, která stratifikuje léčbu do standardního a vysokého rizika dle intervalu mezi iniciální diagnózou a relapsem (velmi časný, časný, pozdní relaps), lokalizace relapsu (kostní dřeň, CNS, testes, jiný mimodřeňový relaps) a odpovědi na iniciální léčbu detekcí MRN. Pacienti vysokého rizika (40% dětí) jsou všichni po dosažení remise indikováni k HSCT, z pacientů standardního rizika pouze ti s pomalou léčebnou odpovědí měřenou výší MRN po skončení indukční léčby. Pro výsledek transplantace je i zde klíčové dosažení nízké/negativní MRN bezprostředně před HSCT a proto se výše MRN monitoruje v reálném čase po každém bloku chemoterapie a léčba se modifikuje dle výsledku. Složení cytostatik se neliší od iniciální léčby, odlišné jsou jejich sekvence a dávky. Z antracyklinů je kromě daunorubicinu a doxorubicinu využíván i idarubicin a mitoxantron. Pacienti s leukemickou infiltrací mozku podstoupí léčebné ozáření krania, chlapci s leukemickou infiltrací testes orchieketomii a ozáření v kombinaci se systémovou chemoterapií. Šance na vyléčení dětí s prvním relapsem ALL je v současnosti 50-60%, významně nižší u dětí s časným relapsem do půl roku po skončení iniciální chemoterapie. Nadějí na zlepšení léčebných výsledků dává v této skupině imunoterapie (blinatumomab), jejíž efekt je v protokolu ověřován randomizovanou studií.

Malá skupina pacientů primárně rezistentních na chemoterapii nebo dětí s vysokou hladinou MRN v průběhu chemoterapie, u nichž je za těchto okolností HSCT neúčinná, je indikována k imunoterapii monoklonálními protilátkami (blinatumomab, inotuzumab ozogamicin) a následné HSCT za podmínky redukce hladiny MRN, nebo k léčbě genově upravenými vlastními lymfocyty s chimérickými antigenními receptory (CAR-T cells). Léčba CAR-T cells dává naději na vyléčení i u dětí s potransplantačním relapsem. Pacienti s druhým a dalším relapsem ALL jsou všichni indikování k HSCT, imunoterapie v kombinaci s chemoterapií dává části z nich šanci na vyléčení.

5.12. Literatura

1) Hunger S, Mullighan CG. Acute lmphoblastic leukemia in children. New Eng J Med 2015; 373: 1541-1552.

2) Hunger S, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. Blood 2015; 125: 3977-3987.

3) Iacobucci I and Mullighan CG. Genetic basis od acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2017; 35: 975-983.

4) van Dongen JJM, ven der Velden VHJ, Brügemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood 2015; 125: 3996-4009.

5) Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M et al. *IKZF1*^{plus} defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2018; 36: 1240-1249.

6) Zaliova M, Stuchly J, Winkowska L et al. Genomic landscape of pediatric B-other acute lymphoblastic leukemia in a consecutive European cohort. Haematologica 2019;

7) Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed in the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. Leukemia 2010; 24: 265-284.

8) Starý J, Jabali Y, Trka J, et al. Long-term results of treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Czech Republic. Leukemia 2010; 24: 425-428.

9) Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010; 115: 3206-3214.

10) Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2011; 118:2077-2084.

11) Starý J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. J Clin Oncol 2014; 32: 174-84.

12) Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and multicentre randomised trial. Lancet 2007; 370: 240-250.

13) Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (EsPhALL): a randomised, open label, intergroup study. Lancet Oncol 2012; 13: 936-945.

14) Parker C, Waters R, Leighton C, et al. Effect of mitoxantrone on outccome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 376: 2009-2017.

15) Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol 2013; 31: 2736-42.

16) Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: prognostic relevance of early and late assessment. Leukemia 2015; 29: 1648-1655.

17) Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol 2015; 33: 1265-74.

18) Zdráhalová K, Štěrba J, Domanský J, et al. Šance na vyléčení dětí s akutní lymfoblasticckou leukémií stoupla v České republice v 21. století na 90 %. Čas Lék čes 2015; 154: 79-89.

19) Teachey DT and Hunger SP. Immunotherapy for ALL takes the world by storm. Nature Reviews. Clinical Oncology 2017; doi 10.1038/nrclinonc 2017.176.

20) von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2016; 34: 4381-4389.

21) Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018; 131: 1522-1531.

22) Maude SL, Laetsch TW, BUechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. New Engl J Med 2018; 378: 439-448.

6. Chronická myeloidní leukemie (CML)

Edgar Faber, Daniela Žáčková, Petra Bělohlávková, Michal Karas, Hana Klamová, Kateřina Machová Poláková, Peter Rohoň, Ivana Skoumalová, Zdeněk Ráčil, Jiří Mayer

6.1. Stanovení diagnózy CML

Diagnóza CML se stanovuje dle aktuálních doporučení *World Health Organization, European LeukemiaNet, European Society for Medical Oncology* a *National Comprehensive Cancer Network* (WHO, ELN, ESMO a NCCN) na základě výsledků **vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů, aspirátu kostní dřeně, analýzy karyotypu** (v případě potřeby zahrnující vyšetření fluorescenční *in situ* hybridizací; FISH) a **polymerázové řetězcové reakce s využitím reverzní transkriptázy (RT-PCR)** [1-4]. Provedení trepanobiopsie kostní dřeně je možné provést k vyloučení dřeňové fibrózy a ložisek blastů, které mají prognostický význam. Vyšetření karyotypu, FISH a RT-PCR jsou zaměřené na potvrzení **chromosomu Philadelphia (Ph)**, reciproké translokace mezi chromosomy 9 a 22 – **t(9;22)(q34;q11)** a leukemického **onkogenu *BCR::ABL1***. U naprosté většiny pacientů lze při diagnóze prokázat Ph chromosom. V případě, že Ph chromosom není nalezen, musí být diagnóza potvrzena pomocí interfázní FISH a RT-PCR detekující *BCR::ABL1*. V krevním obraze je v typických případech přítomna leukocytóza s posunem doleva v neutrofilech, často se zvýšeným počtem bazofilů nebo eozinofilů. Bývá trombocytémie, nicméně normální nebo snížený počet trombocytů CML nevylučuje. V periferní krvi je běžná přítomnost erytroblastů. Při klinickém vyšetření pacienta je důležité se zaměřit na potvrzení splenomegalie a event. hepatomegalie. Přesah sleziny přes levý žeberní oblouk je nezbytné změřit před zahájením jakékoli léčby. Asi 5–10 % nemocných je diagnostikováno v **blastickém zvratu** (blastické fázi, BF) nebo v **akcelerované fázi** (AF) (kritéria pro určení fází CML jsou uvedena v Tabulce 6.1.) [5,6]. V pokročilých fázích CML je **vzácně** možné **extramedulární postižení**. U pacientů s výraznou leukocytózou hrozí vzácně rozvoj **syndromu leukostázy**, který vyžaduje urgentní intervenci (viz odstavec 6.4.6).

U CML se ve většině případů (99 %) vyskytují 2 typy tzv. *Major* fúze *BCR::ABL1* (e13a2 a e14a2, někdy ještě označované jako b2a2 a b3a2). Ve zbylých případech se vyskytují další fúze (např. e1a2 nebo e19a2, případně jiné) [7,8]. Iniciální vyšetření RT-PCR by mělo být proto schopno zachytit všechny fúzní varianty.

6.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CML

Další vyšetření poslouží k posouzení komorbidity a současně umožní hodnocení toxicity podávané léčby [9]. Vhodné je doplnit:

1. biochemická vyšetření s cílem posoudit funkční stav jater, pankreatu a ledvin, lipidový profil, glykemii a mineralogram
2. elektrokardiogram (také ke stanovení QTc intervalu)
3. echokardiografii
4. sonografii abdominálních orgánů (velikost sleziny stanovená sonograficky se nicméně k výpočtu prognostických indexů ani ověření dosažení hematologické remise nepoužívá)
5. sérologická vyšetření na hepatitidy (možná závažná toxicita inhibitorů tyrosinové kinázy (TKI) při reaktivaci infekce) [10].

V případě AF nebo BF je nezbytné doplnit průtokovou cytometrii k určení typu blastů, případně jejich procentuálního zastoupení, při plánování alogenní transplantace krvetvorných buněk (ATKB) také HLA typizaci.

6.3. Stanovení prognózy CML při diagnóze

Odhad prognózy se provádí pomocí výpočtů prognostických skóre (Tabulka 6.2.). Nejvíce bylo doposud využíváno **Sokalovo skóre** (původně určeno k odhadu prognózy nemocných léčených chemoterapií; zařazuje více pacientů do kategorie vysokého rizika) [11]. Další indexy: **Hasfordovo** (také **EURO**) **skóre** (původně určené pro pacienty léčené interferonem) a **skóre EUTOS** (European Treatment and Outcome Study; primárně určené k odhadu optimální cytogenetické odpovědi na TKI) byly používány spíše výjimečně [12,13]. Podle nových doporučení ELN by mělo být standardně používáno **skóre ELTS** (EUTOS *long-term survival score*), určené k odhadu mortality na CML a přežití nemocných léčených TKI, které by při léčbě TKI mělo mít nejoptimálnější prognostickou výpověď [2, 14]. Zdaleka ne ve všech případech vychází podle jednotlivých skóre konkordantní výsledek kategorie rizika. Byly sice zaznamenány pokusy získat výpočtem ze všech skóre jednu hodnotu, tyto přístupy však doposud nebyly ověřeny na dostatečně velkých souborech a nelze je v praxi používat [15,16]. Skóre ELTS bylo aktuálně ověřeno na velkých souborech pacientů a ve srovnání se Sokalovým skóre by mělo mít lepší výpovědní hodnotu (není natolik jako Sokalovo skóre ovlivněno věkem a zařadí více nemocných do skupiny s nízkým rizikem) [17]. Je naprosto nezbytné k výpočtu skóre použít hodnoty velikosti sleziny, krevního obrazu a diferenciálního rozpočtu vyšetřené před zahájením jakékoli léčby (včetně aferézy nebo cytoredukce hydroxyureou). K výpočtu jednotlivých skóre lze využít internetové odkazy (Tabulka 6.2).

Dalším prognostickým faktorem jsou **přídatné cytogenetické změny** nalezené při iniciálním vyšetření karyotypu v mitózách s Ph chromosomem [18-20]. Tyto reflektují stupeň nestability genomu a mají na rozdíl od tzv. **variantního Ph chromosomu** (do translokace je kromě chromosomů 9 a 22 zahrnut jeden až několik dalších chromosomů) v naprosté většině provedených studií negativní prognostický význam [21,22]. Nová doporučení ELN považují pacienta s přídatnými cytogenetickými změnami +8, +Ph, i(17q), +19, -7/7q, 11q23, aberací 3q26.2 nebo komplexním karyotypem, zjištěnými při diagnóze, za vysoce rizikového. Jejich pozdější výskyt během léčby je již hodnocen jako selhání (viz níže) [2]. Prognostický význam se také uvádí u fibrózy kostní dřeně a výskytu ložisek blastů v trepanobiopsii při stanovení diagnózy. Trepanobiopsie by měla být provedena v případě suchého aspirátu dřeně [2]. O tom, zda má při stanovení diagnózy CML smysl v běžné praxi vyšetřovat novými vysokokapacitními a vysoce citlivými metodami molekulární biologie (např. sekvenování nové generace, *next generation sequencing*, NGS) přítomnost mutací některých dalších genů (tzv. panelové sekvenování) nebo polymorfizmus v genech podílejících se na expresi a funkci buněčných transportérů ovlivňujících intracelulární koncentrace TKI neexistuje prozatím dostatek systematických analýz [23-27].

6.4. Léčba CML

Zavedením TKI do léčby se CML změnila z život ohrožujícího na chronické onemocnění. Prognózu nemocných více než CML ovlivňují věkově závislé komorbidity. Optimálně reagující pacienti dosahují přežití srovnatelné s přežitím běžné populace stejného věku. Cílem léčby se proto podle nových doporučení ELN stává normální přežití nemocného s dobrou kvalitou života bez nezbytnosti trvalé doživotní léčby [2]. Dosavadní standardní cíl léčby tj. dosažení a udržení **velké molekulární odpovědi,** (*major molecular response*, **MMR** nebo **MR 3,0**, definované jako pokles hladiny transkriptu *BCR::ABL1* o 3 logaritmy vůči standardizované hladině odvozené od pacientů v době diagnózy odpovídající 100 % *BCR::ABL1*) [2-4] byl v podstatě nahrazen dosažením **hluboké molekulární odpovědi** (*deep molecular response*, DMR, která je definovaná jako **MR 4,0**; **MR 4,5; MR 5,0**, přičemž čísla určují logaritmický pokles *BCR::ABL1*), která ukončení léčby TKI při udržení DMR nebo alespoň MMR umožňuje. Jde o dosažení tzv. *treatment-free remission* (TFR). Přesto i v současnosti může výjimečně dojít v individuálních případech k tomu, že standardní cíl (MMR) je nahrazen cílem jiným (např. zvládnutí BF nebo AF s dosažením hematologické odpovědi před ATKB, nemožnost dosažení MMR při sníženém dávkování TKI pro toxicitu nebo komorbiditu). Definice jednotlivých odpovědí jsou uvedeny v Tabulce 6.3.

Léčba nemocných s CML se zahajuje ihned po stanovení diagnózy. V případě výrazné leukocytózy nebo při syndromu leukostázy (viz odstavec 6.4.6) je nezbytné zahájit léčbu ještě před průkazem Ph chromosomu nebo fúzního genu *BCR::ABL1*. K iniciální cytoredukci lze využít hydroxyureu v běžné dávce 3-4,5 g denně rozdělené do tří dávek, ale často je možné začít podávat přímo TKI. V úvodu je nezbytné léčbu podávat s dostatečnou hydratací, souběžně s alopurinolem v dávce alespoň 300mg denně a za případné alkalizace moči a/nebo aplikace diuretik jako komplexní prevence syndromu nádorového rozpadu. Léčbu lze ve většině případů vést ambulantně s častými kontrolami, nicméně ve vybraných případech (vysoký věk, komorbidita, riziko nespolupráce pacienta nebo raritně syndrom leukostázy) je plně na místě hospitalizace. Při výrazné trombocytémií a neochotné reakci na hydroxyureu a/nebo TKI první linie je možné přidat do léčby anagrelid v iniciální dávce 0,5 mg denně s možností následné eskalace [28].

6.4.1. Léčba první linie

Podle aktuálně platných doporučení a SPC jednotlivých TKI je pro léčbu první linie nemocných v chronické fázi CML možno zvolit jeden ze čtyř inhibitorů, které prokázaly účinnost ve srovnání s dosavadní standardní léčbou ve III. fázi randomizovaného klinického zkoušení [2-4, 29-38]. Jde o **imatinib**, **nilotinib**, **dasatinib** a **bosutinib**. Preference výběru záleží na posouzení rizika CML (nízké riziko: lze preferovat imatinib; střední a vysoké riziko: přednost mají spíše ostatní inhibitory) a komorbidity pacienta z hlediska možných nežádoucích účinků příslušného TKI (Tabulka 6.4) [2-4,9]. Anamnéza cévní mozkové příhody, ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby dolních končetin představují významné kontraindikace pro léčbu nilotinibem v první linii [2, 9,39-41]. Pacienti s hypertenzí, hypercholesterolémií a diabetes mellitus mohou být také ve zvýšeném riziku nežádoucích účinků nilotinibu. Významná kardiovaskulární morbidita představuje kontraindikaci také pro ponatinib v dalších liniích léčby. Podobně pankreatitida, vyskytující se asi u 5 % pacientů léčených nilotinibem, při výskytu v předchorobí představuje kontraindikaci pro podání nilotinibu. Vysazení imatinibu by se mělo zvážit u pacientů s chronickou renální insuficiencí [2]. Přítomnost závažnějšího plicního onemocnění, plicní hypertenze a ICHS mohou být překážkou pro nasazení dasatinibu, zatímco u bosutinibu mohou sehrát roli chronická onemocnění gastrointestinálního systému [9]. V České republice má prozatím úhradu v první linii léčby imatinib a nilotinib. Výhoda TKI druhé generace vůči imatinibu nespočívá v dosažení statisticky signifikantně lepší pravděpodobnosti přežití nemocných, ale v rychlejším dosažení hlubších molekulárních odpovědí a v menší pravděpodobnosti výskytu náhlých přechodů do AF nebo BF během léčby [32-35,38].

6.4.2. Další linie léčby

V případě potvrzeného rozvoje hematologické, cytogenetické nebo molekulární rezistence na TKI (po nasazení TKI se v příslušných časových intervalech nepodařilo dosáhnout dané odpovědi) nebo progrese (po dosažení odpovědi došlo k její ztrátě), objevení se nových přídatných cytogenetických abnormalit v Ph nebo **mutace v ABL kinázové doméně** mluvíme o rozvoji **selhání léčby** příslušným TKI. Jeho rozvoj je indikací ke změně TKI. Volba inhibitoru v této situaci je opět daná vstupním rizikem pacienta, přítomností přídatných cytogenetických změn, úrovní rezistence (hematologická, cytogenetická nebo molekulární), přítomností specifické mutace v ABL kinázové doméně a komorbiditou nemocného [2-4,42,43]. Do úvahy připadají TKI druhé nebo třetí generace, v případě **mutace T315I** pouze **ponatinib** [29]. Cílem léčby druhé linie je dosažení optimální odpovědi v daných časových intervalech jako při léčbě první linie. V případě selhání této linie (tj. po selhání dvou TKI) lze u vysoce rizikových pacientů splňujících kritéria k provedení ATKB indikovat provedení transplantace, u standardně nebo nízce rizikových nemocných nasadit další TKI, který doposud nebyl aplikován [2-4] a konečně u vysoce rizikových pacientů, u nichž není možné uvažovat o ATKB lze zvážit převedení na interferon, podávaný event. v kombinaci s TKI [44], či případně na paliativní léčbu hydroxyureou. Dalším důvodem pro zahájení léčby druhé a další linie může být také klinicky významná intolerance nebo toxicita TKI podávaného doposud.

6.4.3. Léčba pokročilých fází CML

Podle výsledků prospektivních studií a SPC jednotlivých TKI lze pacienty nově diagnostikované v AF nebo BF léčit imatinibem nebo v případě potvrzené mutace T315I ponatinibem. V případě AF lze použít také nilotinib. Další inhibitory je možné použít v případě selhání imatinibu v další linii [29]. Jejich výběr se řídí přítomností specifických mutací v ABL kinázové doméně (viz Tabulka 6.5.) a komorbiditou nemocného [2-4,9]. Pokud se v případě akcelerace podaří dosáhnout optimální odpověď (viz níže odstavec 5) je možné nadále pokračovat v léčbě zvoleným TKI, protože tito pacienti by měli mít dobrou prognózu [2]. V případě, že optimální odpovědi se nepodaří dosáhnout, je nezbytné indikovat ATKB. Provedení ATKB je nezbytné v případě BF nebo při AF, k nimž došlo během léčby. U pacientů, které z jakýchkoli důvodů nelze transplantovat (věk, komorbidita, nedostupnost vhodného dárce), je nezbytné pokračovat individuálně v TKI, paliativní chemoterapií hydroxyureou anebo zkusit dle tolerance léčbu interferonem [2-4]. Podávání busulfanu není v současnosti v léčbě CML standardně doporučováno.

6.4.4. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Přesto, že počet ATKB u CML po zavedení TKI do praxe po roce 2000 výrazně klesl, v Evropě se i v současnosti indikuje asi 200 výkonů ročně, přičemž převahu mají pacienti v pokročilých stadiích CML (tj. druhá chronická fáze, AF, BF) [45,46]. Transplantace je indikována po selhání léčby alespoň dvou TKI u pacientů, u nichž je nepravděpodobný úspěch dlouhodobé léčby TKI: AF bez dosažení optimální odpovědi na TKI, BF (optimálně hned po dosažení 2. chronické fáze) [2-4]. Další indikací mohou být vysoce rizikové přídatné cytogenetické abnormality v leukemickém klonu nebo cytogenetické změny v Ph-negativních mitózách, které signalizují rozvoj myelodysplastického syndromu (např. monosomie 7). Při léčbě relapsu po transplantaci lze použít TKI, jehož výběr se řídí výsledky léčby před transplantací, přítomností mutací v ABL kinázové doméně a komorbiditou nemocného, optimálně v kombinaci s infuzemi dárcovských lymfocytů.

6.4.5. Léčba CML v graviditě

V současnosti by už gravidita zjištěná při stanovení diagnózy nebo během léčby chronické fáze CML neměla být důvodem automaticky doporučované interrupce. V obou případech je podávání TKI nebo chemoterapie (hydroxyurey) kontraindikováno [2, 47]. U žen ve fertilním věku je proto během léčby TKI pro potvrzenou nebo neověřenou embryotoxicitu a teratogenicitu jednotlivých TKI podle SPC striktně doporučovaná antikoncepce [29]. Pokud je v situaci nově zjištěné gravidity nemocná léčena TKI, terapii je nezbytné (nejlépe ještě v situaci nepotvrzené gravidity) ihned přerušit a konzultovat gynekologa a genetika k posouzení teratogenních vlivů na plod [47-51]. Pokud je vyšetřením hladiny lidského choriogonadotropinu (v případě potřeby v kombinaci s ultrazvukovým vyšetřením) gravidita potvrzena a předtím již byla dosažena jakákoli úroveň molekulární nebo kompletní cytogenetická odpověď, lze v graviditě pokračovat bez další intervence, pouze za častých kontrol nemocné (minimálně jednou měsíčně kompletní krevní obraz s diferenciálním rozpočtem a **kvantitativní RT-PCR (RT-qPCR)** *BCR::ABL1*. Takto lze postupovat také v situaci plánování gravidity, pro kterou je žádoucí, aby pacientka byla před pokusem o otěhotnění po dobu optimálně dvou let v hluboké nebo alespoň velké molekulární odpovědi [47-51]. Léčba TKI by měla být přerušena první den menstruačního cyklu. V případě cytogenetické nebo hematologické progrese během těhotenství lze nasadit **interferon**, který neproniká v signifikantním množství placentární bariérou. V prvním trimestru je nicméně lépe vyhnout se také podávání interferonu. Při hematologické progresi s významnou leukocytózou lze provádět opakované **leukaferézy** pomocí separátoru krevních elementů. Leukaferézy jsou na místě také v situaci CML náhodně zjištěné v rámci vyšetření v časné graviditě. AF nebo BF jsou bez TKI a/nebo chemoterapie špatně zvládnutelné a na rozdíl od chronické fáze CML jsou při zjištění během gravidity významným důvodem k provedení interrupce [45]. Během léčby TKI je kojení kontraindikováno [29].

6.4.6. Léčba syndromu leukostázy

Syndrom leukostázy je poměrně vzácnou komplikací, která vzniká u CML při vysokých počtech leukocytů (obvykle nad $400x10^9$/l) v důsledku městnání bílých krvinek v mikrocirkulaci, jež vede k hypoxii a hypoperfuzi tkání. Klinicky se projevuje respirační tísní a měnlivou neurologickou symptomatologií s častými poruchami zraku a sluchu [52]. Komplikacemi mohou být cévní mozkové příhody, infarkt myokardu, priapizmus a finálně multiorgánové selhání. Mortalita těžkých forem může dosahovat až 70 %. Cílem léčby je obnovení cirkulace a normoxie, což se dosahuje současným snížením počtu leukocytů **aferézou** pomocí separátoru krevních elementů společně s **cytoredukcí** (nejlépe hydroxyureou), za současné hydratace, antikoagulace, prevence syndromu nádorového rozpadu a podpory diurézy. Cytaferézu je nezbytné provádět opakovaně až do úplného zvládnutí syndromu. **Priapizmus** (s výskytem asi u 3 % mužů s CML při diagnóze) navíc vyžaduje v případě ischemické formy provedení aspirace krve z kavernozních těles. Pokud je aspirace bez odezvy, doporučuje se lokální podání alfa sympatomimetik adrenalinu nebo noradrenalinu v dávce 10 až 500 µg za současného monitorování nemocného [52]. Výše uvedená komplexní léčba koordinovaná společně s urologickou intervencí by měly vést ke zvládnutí priapizmu do 24 hodin, jinak v případě ischemického priapizmu hrozí trvalé následky.

6.5. Monitorování léčby

Léčbu TKI je nezbytné monitorovat na hematologické a molekulární úrovni. Standardní cytogenetické monitorování bylo pro jeho nedostatečnou senzitivitu a zátěž nemocného podle posledních doporučení ELN sice z monitorovacího plánu vypuštěno, nicméně experti připouští, že v určitých situacích (detekce přídatných cytogenetických změn v Ph-pozitivních buňkách, u atypických translokací a *BCR::ABL1* transkriptů, v případě selhání léčby nebo při podezření na progresi do pokročilých stadií CML) jej nelze ničím nahradit [2]. Standardní cytogenetická vyšetření také umožnila časný záchyt přídatných cytogenetických změn v Ph-negativních buňkách. Na jejich přítomnost může upozornit jinak nevysvětlitelná cytopenie při standardně dávkované léčbě TKI, která tedy může být individuální indikací k provedení kontrolního aspirátu kostní dřeně. Cytogenetické vyšetření lze při selhání kultivace nahradit vyšetřením FISH v interfázních buňkách. Kromě těchto aspektů zaměřených na výsledek léčby CML je nezbytné současně sledovat rozvoj nežádoucích účinků TKI [2-4,9]. Optimální časy dosažení jednotlivých úrovní odpovědi na TKI v 1. a 2. linii ukazuje Tabulka 6.6.

K dosažení kompletní hematologické odpovědi je nezbytný ústup klinických symptomů, regrese palpovatelné splenomegalie společně s normalizací počtu leukocytů a trombocytů a normalizace diferenciálního rozpočtu leukocytů, kde je povolena bazofilie do 5 %. Nezbytné je také vymizení extramedulárního postižení v případě, že bylo přítomno. Hematologické monitorování se provádí od stanovení diagnózy až do dosažení odpovědi v týdenních až 4týdenních intervalech, přičemž intervaly kontrol se přizpůsobují klinickému stavu a laboratorním výsledkům pacienta.

Molekulární monitorování hladiny transkriptu *BCR::ABL1* v periferní krvi se doporučuje provádět minimálně jednou za tři měsíce do dosažení MMR. U vysoce rizikových pacientů podle vstupních prognostických faktorů lze zejména při sledování časné odpovědi během prvních měsíců léčby interval zkrátit na jeden měsíc s cílem ověřit trend vývoje hladiny transkriptu *BCR::ABL1*. Za optimální situace má mít hladina transkriptu *BCR::ABL1* před dosažením MMR při každém dalším vyšetření sestupný trend. Tento trend je podle některých autorů důležitější, než dosažení hodnot přesně korespondujících s optimální odpovědí ve stanovených časových intervalech (např. ve 3. měsíci terapie úroveň 10 % *BCR::ABL1* **v mezinárodním měřítku, *international scale*, IS**) [53-55]. Trend hladiny *BCR::ABL1* v IS odráží reakci CML buněk na léčbu, ale může být výrazně ovlivněn např. nepravidelným užíváním TKI pacientem. Následkem je **fluktuace *BCR::ABL1*** kolem určité hladiny (není sestupný trend množství *BCR::ABL1*). Při podezření na selhání léčby je nezbytné odběr k vyšetření molekulární odpovědi zopakovat. Je doporučováno, aby analýzy množství *BCR::ABL1* prováděla laboratoř, která vydává výsledky v IS, což je zajištěno pravidelnou účastí laboratoře v externích

zkouškách kvality dle doporučení ELN [56]. V případě, že pacient má extrémně raritní typ fúze *BCR::ABL1*, je nutné se obrátit na specializovanou laboratoř, která umožní tento typ fúze pomocí RT-qPCR měřit. Monitorování prahové hladiny TKI (plazmatická hladina před užitím další dávky) je podle platných doporučení indikované v běžné praxi pouze k potvrzení nespolupráce pacienta nebo toxických účinků TKI [2-4]. Nedoporučuje se jej používat jako podklad ke změně dávky TKI.

Mutace v ABL kinázové doméně je doporučováno vyšetřit vždy před změnou léčby i v případech, že změna TKI je indikována kvůli toxicitě či komorbiditám. Jelikož se mutace mohou vyskytovat v jakékoliv pozici nukleotidů v celé délce kinázové domény, jsou vhodné vyšetřovací metody na bázi sekvenování. Vzhledem k lepší senzitivitě se místo **klasického sekvenování (tzv. Sangerova)**, v současnosti doporučuje provádění **sekvenování nové generace (NGS)** [2, 56]. Při použití NGS musí laboratoř poskytovat relevantní výsledky s ohledem na skutečnost, že zatím neexistuje doporučení, jak interpretovat tzv. *"low-level"* mutace, tj. mutace na velmi nízkých hladinách (obecně pod hladinou 10 %). Při prvním záchytu *low-level* mutace je doporučeno analýzu opakovat v následujícím odběru pro potvrzení přetrvávání mutace a narůstajícího trendu. V takovém případě by měla být zvážena změna léčby.

6.6. Přerušení (ukončení) léčby TKI

Díky lepší a rychlejší odpovědi na léčbu TKI je úspěšnost jejího přerušení/ukončení po dosažení hluboké molekulární odpovědi významně vyšší než u interferonu, podání interferonu před TKI ale vykazuje určitý modulační efekt [57]. Obecně lze konstatovat, že ke ztrátě velké molekulární odpovědi dochází (většinou během prvních 6 měsíců po vysazení TKI) asi u poloviny pacientů [58-62]. Přesto, že šanci k dosažení TFR po léčbě první linie imatinibem má jenom asi 20 % nemocných, sledování pacientů zařazených do prospektivních studií je zatím relativně krátké (v průměru 2-3 roky s maximem 6 let) a laboratorně byla u většiny nemocných v hluboké molekulární odpovědi prokázaná perzistence *BCR::ABL1* pozitivních buněk, dostala se možnost ukončení léčby TKI a dosažení TFR do většiny recentních doporučení pro léčbu CML a do popředí zájmu kliniků i pacientů [2,4,63]. TFR se může stát cílem především u mladších pacientů, u nichž nebyla dosažena hluboká molekulární odpověď, pacientů s významnou toxicitou TKI nebo u mladých pacientek plánujících graviditu. V těchto případech lze u vybraných pacientů po pečlivém informování (ideálně formou sdíleného rozhodnutí) zvážit změnu léčby imatinibem na účinnější TKI druhé generace umožňující rychlejší dosažení hluboké molekulární odpovědi. Naopak, pokud nebyla hluboká molekulární odpověď dosažena ani po 5 letech TKI druhé generace, lze pro riziko toxicity zvážit převedení na imatinib [2]. Riziko progrese CML je při včasném obnovení léčby TKI po ztrátě MMR sice nízké, nicméně nemocní v naprosté většině prospektivních studií s vysazením TKI při pokusu o TFR jsou sledováni poměrně krátce a proto je prozatím optimální provádět přerušení terapie TKI v prospektivních klinických studií, v jejichž rámci lze dosáhnout pro pacienty nejvyšší bezpečnosti. Nemocní potenciálně vhodní k přerušení léčby se vyznačují příznivým vstupním rizikem, optimální odpovědí na léčbu a delším trváním léčby i hluboké molekulární odpovědi (viz Tabulka 6.7). Naopak nevhodní pacienti mají vysoké vstupní riziko, anamnézu selhání TKI [2,63]. Pacienty je nezbytné po přerušení léčby TKI trvale monitorovat, protože u části nemocných se rozvine **syndrom z vysazení TKI** (*withdrawal syndrome*, typicky se vyskytující v intervalu prvních týdnů nebo měsíců po vysazení asi u 30 % pacientů pod obrazem polymyalgii) a nelze vyloučit riziko pozdních relapsů. Pro potřeby molekulárního monitorování po vynechání léčby je nutné spolupracovat s laboratoří, která má certifikát o detekci hluboké molekulární odpovědi na úrovni MR4,5. Kromě některých imunologických parametrů (změna hladiny NK buněk a jejich fenotypový posun) [64] korelují s úspěšností přerušení terapie zejména délka léčby TKI a délka trvání hluboké molekulární odpovědi. Mimo klinickou studii lze o přerušení léčby TKI uvažovat při plánování gravidity, u nemocných splňujících všechna doporučovaná kritéria, případně u individuálních nemocných s významnými nežádoucími účinky TKI. Tito nemocní však mohou profitovat z pouhého snížení dávky TKI [65-68]. Nemocné je nezbytné podrobně informovat

o známých rizicích (relaps, syndrom z vynechání TKI) a nechat je před vynecháním terapie podepsat informovaný souhlas.

6.7. Budoucnost

Kromě upřesnění kritérií pro dlouhodobě úspěšné přerušení léčby TKI podle výsledků probíhajících klinických studií se očekává zavedení TKI působících mimo oblast pro vazbu ATP. Předpokládá se, že jejich kombinace s klasickými TKI účinně zabrání rozvoji rezistence a dále zlepší výsledky. Na základě výsledků klinické studie byl slibný preparát z této řady tzv. „Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket (STAMP)“ inhibitorů, asciminib, schválen v říjnu 2021 americkou FDA pro dospělé pacienty s CML, u nichž selhala či nebyla tolerována léčba alespoň 2 předchozími TKI či u nichž se vyskytla mutace T315I (69). V oblasti molekulárního monitorování řada prací nasvědčuje tomu, že se standardně bude provádět měření hladiny *BCR::ABL1* v den zahájení léčby a následně každý měsíc do 3. měsíce u všech pacientů. Další změny lze očekávat v technologiích molekulární genetiky: zavedení digitální PCR, kvantitativní PCR na bázi DNA a využití dalších generací sekvenovacích metod k průkazu mutací v dalších postižených genech.

Upozornění: *Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s CML postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

6.8. Literatura

1) Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Radich JP, Kvasnicka HM. Chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1-positive. In Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Revised 4th Edition. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2017, s. 30–36. ISBN 978-92-832-4494-3.
2) Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia publikováno on-line 3. března 2020. DOI: 10.1038/s41375-020-0776-2.
3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myeloid leukemia Version 1.2019 – August I 2018. www.nccn.org.
4) Hochhaus A, Souselle S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4): iv41–iv51.
5) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122(6): 872–884.
6) Voglová J. Průběh a prognóza. In Faber E, Indrák K. Chronická myeloidní leukémie. Praha, Galén, 2010, s. 65–72. ISBN 978-80-7262-680-9.
7) Jarošová M, Moravcová J, Machová Poláková K. Cytogenetika a molekulární genetika. In Faber E, Indrák K. Chronická myeloidní leukémie. Praha, Galén, 2010, s. 29–50. ISBN 978-80-7262-680-9.
8) Rohoň P, Faber E. Chronická myeloidní leukémie. In Pospíšilová Š, Dvořáková D, Mayer J. Molekulární hematologie. Praha, Galén, 2013, s. 178–186. ISBN 978-80-7262-942-8.
9) Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia 2016; 30: 1648–1671.
10) Knoll BM, Seiter K. Infections in patients on BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor therapy: cases and review of the literature. Infection 2018; 46: 409–418.
11) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. Blood 1984; 63(4): 789–799.

12) Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. J Natl Cancer Inst 1998; 90(11): 850–858.

13) Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. Blood 2011; 118: 686–692.

14) Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, et al. Prognosis of long-term survival considering disease -specific death in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia 2016; 30: 48–56.

15) Yahng SA, Jang EJ, Choi SY, Lee SE, Kim SH, Kim DW. Prognostic discrimination for early chronic phase chronic myeloid leukemia in imatinib era: comparison of Sokal, Euro, and EUTOS scores in Korean population. Int J Hematol 2014; 100: 132–140.

16) Čermáková Z, Fürstová J, Fürst T, et al. Prognostické faktory u chronické myeloidní leukemie: můžeme kombinací získat více? Transfuze Hematol dnes 2016; 22(1): 6–13.

17) Pfirrmann M, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal Score for the prognosis of survival with CML. Leukemia 2020;34:2138-2149.

18) Cortes JE, Talpaz M, Gilda F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. Blood 2003; 101: 3794–3800.

19) Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011; 118(26): 6760–6768.

20) Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood 2012; 120(4): 761–767.

21) Deininger MW, Cortes J, Paquette R, et al. The prognosis for patients with chronic myeloid leukemia who have clonal cytogenetic abnormalities in philadelphia chromosome-negative cells. Cancer 2007; 110(7): 1509–1519.

22) Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evaluation of chronic myeloid leukemia. Acta Haematol 2002; 107: 76–94.

23) Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011; 118: 1208–1215.

24) Jaruskova M, Curik N, Hercog R, et al. Genotypes of SLC22A4 and SLC22A5 regulatory loci are predictive of the response of chronic myeloid leukemia patients to imatinib treatment. J Exp Clin Cancer Res 2017; 36(1): 55.

25) Roche-Lestienne C, Marceau A, Labis E, et al. Mutation analysis of TET2, IDH1, IDH2 and ASXL1 in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2011; 25(10): 1661–1664.

26) Kim TS, Zhang Z, Tyndel M, et al. Whole exome sequencing reveals that DNMT3A and ASXL1 mutation are involved in the development of tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia patients without ABL1 tyrosine kinase domain mutation. Blood 2015; 126(23): 1568.

27) Machnicki MM, Solarska I, Zawada M, et al. ASXL1 mutations are frequent in chronic myeloid leukemia patients resistant to tyrosine kinase inhibitors but not in patients with optimal response. HemaSphere 2018; 2(S1): PS1111.

28) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Chronic myeloid leukemia Version 1.2016.

29) Databáze léků Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz.

30) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 994–1004.

31) Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2017; 376(10): 917–927.

32) Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362(24): 2260–2270.

33) Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol 2016; 34(20): 2333–2340.

34) Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362: 2251–2259.

35) Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016; 30(5): 1044–1054.

36) Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. EPIC investigators. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17(5): 612–621.

37) Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012; 30(28): 3486–3492.

38) Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. J Clin Oncol 2018; 36(3): 231–237.

39) Racil Z, Razga F, Drapalova J, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. Haematologica 2013; 98(10): 124–126.

40) Racil Z, Koritakova E, Sacha T, et al. Insulin resistance is an underlying mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy. Am J Hematol 2018; 93(10): E342–E345.

41) Aichberger KJ, Herndlhofer S, Schernthaner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. Am J Hematol 2011; 86(7): 533–539.

42) Šťastný M, Machová Poláková K, Klamová H, et al. Analýza mutací BCR-ABL u CML pacientů rezistentních k imatinibu umožňuje poskytnout „terapii šitou na míru". Transfuze Hematol dnes 2010; 16(1): 47–54.

43) Jabbour E, Hochhaus A, Cortes JE. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. Leukemia 2010; 24(1): 6–12.

44) Polivkova V, Rohon P, Klamova H, et al. Interferon-α revisited: individualized treatment management eased the selective pressure of tyrosine kinase inhibitors on BCR-ABL1 mutations resulting in a molecular response in high-risk CML patients. PLoS ONE 2016; 11(5): e0155959.

45) Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 1037–1056.

46) Krejčí M, Sedláček P, Jindra P, et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2016: doporučení Transplantační sekce České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Transfuze Hematol dnes 2016; 22(2):127–150.

47) Klamová H. Fertilita, těhotenství a chronická myeloidní leukémie. In Faber E, Indrák K. Chronická myeloidní leukémie. Praha, Galén, 2010, s. 173–180. ISBN 978-80-7262-680-9.

48) Apperley JF. CML in pregnancy and childhood. Best Pract Res Clin Haematol 2009; 22: 455–474.

49) Abruzzese E, Trawinska MM, Perotti AP, de Fabritiis P. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6(1): e2014028.

50) Pye SM, Cortes J, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. Blood 2008; 111(12): 5505–5508.

51) Klamová H. Chronická myeloidní leukémie a těhotenství. Postgrad Med 2018;19(5):487–490.

52) Faber E. Urgentní stavy. In Faber E, Indrák K. Chronická myeloidní leukémie. Praha, Galén, 2010, s. 181–186. ISBN 978-80-7262-680-9.

53) Branford S, Yeung DT, Parker WT, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. Blood 2014; 124(4):511–518.

54) Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012; 26(9):2096–2102.

55) Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. Leukemia 2014; 28(10):1988–1992.

56) Zemanová K, Žižková H, Jurček T, et al. Chronická myeloidní leukémie – standardizace molekulárního monitorování hladiny transkriptů BCR-ABL1 v České republice. Transfuze Hematol dnes 2016; 22(1):56–64.

57) Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood 2013; 122(4): 515–522.

58) Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood 2007; 109(1): 58–60.

59) Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2017; 35(3): 298–305.

60) Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol 2018; 19(6):747–757.

61) Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. Blood 2017; 129(7): 846–854.

62) Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol 2017; 4(7):e310–e316.

63) Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood 2016; 128(1): 17–23.

64) Ilander M, Olsson-Strömberg U, Schlums H, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2017; 31(5): 1108–1116.

65) Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. Ann Hematol 2007; 86(10): 749–752.

66) Faber E, Divoká M, Skoumalová I, et al. A lower dosage of imatinib is sufficient to maintain undetectable disease in patients with chronic myeloid leukemia with long-term low-grade toxicity of the treatment. Leuk Lymphoma 2016; 57(2): 370–375.

67) Cervantes F, Correa J-G, Isabel Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. Ann Hematol 2017; 96: 81–85.

68) Itamura H, Kubota Y, Shindo T, Ando T, Kojima K, Kimura S. Elderly patients with chronic myeloid leukemia benefit from a dasatinib dose as low as 20 mg. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(6): 370–374.

69) Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. Blood 2021; 138(21): 2031-2041.

Přílohy

Tabulka 6.1. Definice akcelerované a blastické fáze chronické myeloidní leukemie podle kritérií *World Health Organization* (WHO) a *European LeukemiaNet* (ELN) [1, 5].

Akcelerovaná fáze (AF) (je přítomno jedno či více kritérií) **definice WHO**	**Akcelerovaná fáze (AF)** (je přítomno jedno či více kritérií) **definice ELN**
• 10–19 % blastů v KD nebo PK • ≥ 20 % bazofilů v PK • Perzistující trombocytopenie (<100 x 10^9/l) nezpůsobená léčbou nebo perzistující trombocytóza (> 1000 x 10^9/l) nereagující na terapii • Zvětšující se slezina a narůstající počet leukocytů nereagující na léčbu • Klonální evoluce (tj. přídatné cytogenetické změny)	• 15–29 % blastů v KD nebo PK • ≥ 20 % bazofilů v PK • > 30 % blastů a promyelocytů v KD nebo PK, ale podíl blastů nižší než 30 % • Perzistující trombocytopenie (<100 x 10^9/l) nezpůsobená léčbou • Přídatné *"major"* cytogenetické změny v Ph+ buňkách během léčby
Blastická krize (je přítomno jedno či více kritérií) **definice WHO**	**Blastická krize** (je přítomno jedno či více kritérií) **definice ELN**
• > 20 % blastů v KD nebo PK • Extramedulární blastická infiltrace • Velká ložiska nebo shluky blastů (CD34+, TdT+) v biopsii KD	• > 30 % blastů v KD nebo PK • Extramedulární blastická infiltrace

Zkratky: KD – kostní dřeň; PK – periferní krev.

Tabulka 6.2. Přehled prognostických skóre používaných u CML včetně internetových odkazů na stránky s asistovaným výpočtem skóre [11-14].

Skóre	Výpočet	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Sokalovo	Exp[0.0116 (věk – 43,4) + 0,0345 (velikost sleziny – 7,51) + 0,188 ([trombocyty:700]^2 – 0,563) + 0,0887 (blasty – 2,1)]	< 0,8	0,8 – 1,2	> 1,2
Hasfordovo (EURO)	(0,666 x věk [0 pokud je věk < 50 let, jinak 1] + 0,042 x velikost sleziny (cm pod žeberní oblouk) + 0,0584 x blasty [%] + 0,0413 x eozinofily [%] + 0,2039 x bazofily [0 pokud jsou bazofily < 3 %, jinak 1] + 1,0956 x trombocyty [0 pokud jsou trombocyty < 1500 x 10^9/l, jinak 1]) x 1000	≤ 780	781 – 1480	> 1480
Sokalovo a Hasfordovo skóre http://bloodref.com/myeloid/cml/sokal-hasford				
EUTOS	Velikost sleziny (cm pod žeberní oblouk) x 4 + bazofily x 7	≤ 87	NS	> 87
skóre EUTOS https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html				
ELTS	0,0025 x (věk v letech/10)^3 + 0,0615 x velikost sleziny v cm podžeberní oblouk + 0,1052 x % blastů v periferní krvi + 0,4104 x (počet trombocytů/1000)$^{-0.5}$	≤ 1,5680	> 1,5680 ≤ 2,2185	> 2,2185
skóre ELTS https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html				

Zkratky: NS – neudáno (*not specified*).

Tabulka 6.3. Definice léčebných odpovědí podle expertů ELN [5].

Léčebná odpověď	Definice
Kompletní hematologická odpověď	• Trombocyty < 450 x 10^9/l • Leukocyty < 10 x 10^9/l • Absence nezralých elementů granulopoezy v diferenciálním rozpočtu leukocytů v periferní krvi • Bazofily < 5 % v periferní krvi • Nehmatná slezina • Ústup extramedulárního postižení
Cytogenetická odpověď	• Kompletní: 0 Ph+ metafází • Parciální: 1–35 % Ph+ metafází • Malá: 36–65 % Ph+ metafází • Minimální: 66–95 % Ph+ metafází • Žádná: > 95 % Ph+ metafází
Molekulární odpověď	• Velká (major, MMR, též MR 3,0): hladina transkriptů *BCR::ABL1/* kontrolní gen ≤ 0,1 % IS) • MR 4,0: buď hladina *BCR::ABL1* transkriptů ≤ 0,01 % IS nebo nedetekovatelné *BCR::ABL1* transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu *ABL1* ≥ 10 000 a ≥ 24 000 pro kontrolní gen *GUSB* • MR 4,5: hladina *BCR::ABL1* transkriptů < 0,0032 % IS nebo nedetekovatelné *BCR::ABL1* transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu *ABL1* ≥ 32 000 a ≥ 77 000 pro kontrolní gen *GUSB* • MR 5,0: hladina *BCR::ABL1* transkriptů < 0,001 % IS nebo nedetekovatelné *BCR::ABL1* transkripty se součtem transkriptů kontrolního genu *ABL1* ≥ 100 000 a ≥ 240 000 pro kontrolní gen *GUSB*

Tabulka 6.4. Přehled dávkování, nežádoucích účinků a rizika lékových interakcí TKI [29].

Inhibitor	Dávkování	Riziko lékových interakcí	Riziko prodloužení QTc intervalu	Klinicky důležité nežádoucí účinky
Imatinib	1. linie: 400mg v jedné dávce denně; AF nebo BF: 600–800mg denně	Nízké	Nízké	Hematologická toxicita Retence tekutin Dyspepsie, nauzea až zvracení Průjmy Svalové křeče Kožní vyrážky Zvýšení jaterních testů
Dasatinib	1. nebo 2. linie: 100mg v jedné dávce denně; AF nebo BF: 140mg denně	Antacida snižují vstřebávání; jinak nízké	Nízké	Hematologická toxicita Retence tekutin s tvorbou pleurálních výpotků Reaktivace CMV infekce Plicní hypertenze Cévní ischemické příhody* Srdeční selhání
Nilotinib	1. linie: 300mg dvakrát denně; 2. linie nebo AF: 400mg dvakrát denně	Zvýšené	Zvýšené	Hematologická toxicita Kožní vyrážky Změny sérových hladin minerálů Toxická pankreatitida Zvýšení jaterních testů Hyperglykemie Zvýšení hladiny krevních tuků Cévní ischemické příhody*
Ponatinib	2. linie, AF a BF: 45mg v jedné dávce denně	Nízké	Nízké	Hematologická toxicita Dyspepsie Toxická pankreatitida Zvýšení jaterních testů Cévní ischemické příhody* Žilní trombózy
Bosutinib	1. linie: 400mg v jedné dávce denně; 2. linie, AF nebo BF: 500mg denně	Zvýšené, antacida snižují vstřebávání	Zvýšené	Hematologická toxicita Průjmy Zvýšení jaterních testů Dyspepsie, nevolnost, zvracení Kožní vyrážky Toxická pankreatitida Snížení funkce ledvin

Zkratky: AF – akcelerovaná fáze CML, BF – blastická fáze CML.

Poznámka: všechny uvedené TKI nepříznivě působí na vývoj plodu, ženám v plodném věku se během léčby TKI jednoznačně doporučuje zajištění bezpečné antikoncepce. Při nechtěném otěhotnění je nezbytné ihned přerušit léčbu a informovat ošetřujícího hematologa. Během léčby TKI se také nedoporučuje kojení, přestože údaje o vylučování TKI do mateřského mléka jsou omezené. *zahrnuje arteriální okluze jako: infarkt myokardu, cévní mozkové příhody, ischemickou chorobu dolních končetin ale i okluze jiných artérií.

Tabulka 6.5. Doporučení pro možnosti léčby v případě identifikace vybraných mutací ABL kinázové domény. Upraveno podle [2, 3].

Mutace	Doporučení pro výběr TKI
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, V299L	nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H	bosutinib
T315I	ponatinib

Zkratky: TKI – inhibitor tyrosinové kinázy.

Tabulka 6.6. Kritéria pro posouzení účinnosti TKI v první a druhé linii léčby CML podle doporučení expertů ELN [2]. Platí pro všechny fáze CML.

Doba hodnocení	**Optimální odpověď**	**Varování**	**Selhání**
V době diagnózy	NA	Vysoké riziko podle skóre ELTS nebo vysoce rizikové CCA/Ph+	NA
3 měsíce	*BCR::ABL1*[1] ≤ 10 %	*BCR::ABL1* > 10 %	> 10 % pokud potvrzeno za 1–3 měsíce
6 měsíců	*BCR::ABL1* ≤ 1 %	*BCR::ABL1* > 1–10 %	*BCR::ABL1* > 10 %
12 měsíců	*BCR::ABL1* ≤ 0,1 %	*BCR::ABL1* > 0,1–1 %	*BCR::ABL1* > 1 %
Kdykoliv později	*BCR::ABL1* ≤ 0,1 %	> 0,1–1 %, ztráta MMR	>1 %, rezistentní mutace, vysoce rizikové ACA/Ph+

U pacientů cílem jejichž léčby je TFR, je v jakémkoli čase optimální odpovědí úroveň BCR::ABL1 ≤ 0,01 % (MR 4,0).

Pokud není MMR dosažena po 36 až 48 měsících, je možné uvažovat o změně léčby.

Zkratky: NA – nelze použít (*not applicable*); ELTS – EUTOS *long-term survival score*; CCA/Ph+ – klonální cytogenetické abnormality v Ph pozitivních buňkách (*clonal chromosomal abnormalities*); MMR – velká molekulární odpověď (*major molecular response*); *BCR::ABL1* ≤ 0,1% = MR 3,0 nebo lepší; TFR – remise bez potřeby léčby (treatment-free remission).

[1]Hladina transkriptů *BCR::ABL1* v mezinárodním měřítku IS.

Tabulka 6.7. Podmínky pro ukončení léčby TKI u pacientů s CML podle expertů ELN. Upraveno podle [2].

• **Nezbytné podmínky**
• první chronická fáze CML
• motivovaný pacient, informovaný souhlas
• souhlas pacienta s častým monitorováním po vysazení TKI: prvních 6 měsíců (á 4 týdny), 6.až 12. měsíc (á 8 týdnů) a následně á 12 týdnů
• dostupnost laboratoře provádějící kvalitní kvantitativní PCR s použitím IS a s rychlým dodáním výsledků PCR
• **Minimální podmínky (přerušení povoleno)**
• léčba TKI první linie, léčba druhé linie pouze v případě intolerance jako jediného důvodu změny léčby
• bez anamnézy předchozího selhání léčby
• předchozí léčba TKI trvající > 5 let (déle než 4 roky v případě léčby TKI druhé generace)
• typický *BCR::ABL1* transkript (e13a2 nebo e14a2)
• trvání molekulární odpovědi (minimálně MR 4,0) po dobu > 2 let před vysazením TKI
• **Optimální podmínky (přerušení doporučeno ke zvážení)**
• léčba TKI trvající > 5 let
• hluboká molekulární odpověď MR 4,0 trvá > 3 roky
• hluboká molekulární odpověď MR 4,5 trvá > 2 roky

Zkratky: TKI – inhibitor tyrosinové kinázy, PCR – polymerázová řetězová reakce (*polymerase chain reaction*), IS – mezinárodní škála (*International Scale*), MR – molekulární odpověď (*molecular response*).

7. Chronická lymfocytární leukemie (CLL)

Lukáš Smolej, Martin Špaček, Šárka Pospíšilová, Marie Jarošová, Tomáš Papajík, Renata Urbanová, Martin Šimkovič, Daniel Lysák, Martin Brejcha, Michael Doubek

7.1. Stanovení diagnózy CLL

Diagnóza CLL je stanovena dle doporučení *International Workshop on CLL* (IWCLL) na základě **vyšetření krevního obrazu s mikroskopickým rozpočtem** a **průtokové cytometrie** periferní krve [1]. Diagnostika vyžaduje přítomnost minimálně 5×10^9/l B lymfocytů v periferní krvi s průkazem charakteristického imunofenotypu a klonality průtokovou cytometrií. V krevním nátěru jsou nacházeny převážně malé, zralé lymfocyty s úzkým lemem cytoplazmy a kondenzovaným jádrem bez jadérka; může se vyskytovat příměs větších, atypických lymfocytů s naštípnutým jádrem nebo prolymfocytů, které mohou tvořit až 55 % všech leukemických buněk (tabulka 7.1) [1]. Nález prolymfocytů nad 55 % vede společně s nálezem v průtokové cytometrii k diagnóze B-prolymfocytární leukémie (B-PLL) [1,2]. Vzhledem k tomu, že maligní klon je možno jednoznačně identifikovat v periferní krvi, není pro stanovení diagnózy CLL nutné vyšetření kostní dřeně či mízní uzliny. Vyšetření kostní dřeně je zpravidla prováděno k objasnění etiologie anémie či trombocytopenie – odlišení infiltrace při CLL, autoimunitní příčiny apod. Exstirpace a histologické vyšetření mízní uzliny je indikováno v případě, kdy není diagnóza CLL jednoznačná (např. netypický imunofenotyp) či při podezření na transformaci do jiné lymfoproliferace (Richterův syndrom) [1].

Tabulka 7.1. Diagnostická kritéria CLL dle *International Workshop on CLL* (IWCLL) [1]

B-lymfocyty v periferní krvi >5x10^9/l
Morfologicky ≤55 % atypických buněk (např. prolymfocyty) v periferní krvi
Typický imunofenotyp

Buňky CLL mají charakteristický imunofenotyp definovaný koexpresí znaků CD5, CD19 a CD23. K cytometrické diagnóze CLL a diferenciální diagnostice je možno využít skórovací systém *Royal Marsden* založený na expresi pěti povrchových znaků nádorových lymfocytů (tabulka 7.2) [3]. Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají skóre nízké (0–2 body). Diferenciálně diagnosticky je třeba od CLL odlišit zejména leukemizovaný lymfom z plášťových buněk a B-prolymfocytární leukémii. K odlišení CLL od ostatních lymfoidních malignit může dobře posloužit znak CD200, který je u CLL silně exprimován, znak CD20, který je exprimován slabě, a dále znaky CD43, CD79b, CD81, CD10 a ROR1 [4].

Tabulka 7.2. Skóre pro stanovení diagnózy CLL průtokovou cytometrií [3]. Většina případů CLL má vysoké skóre (4–5 bodů), ostatní B-lymfoproliferace mají typicky skóre nízké (0–2 body).

Ukazatel	**Body**	
	1	**0**
CD5	Pozitivní	Negativní
CD23	Pozitivní	Negativní
sIg	Slabě	Silně
CD79b	Slabě	Silně
FMC7	Negativní	Pozitivní

Lymfom z malých lymfocytů (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) má identický imunofenotyp jako CLL; nejzásadnějším rozdílem vůči CLL je nesplnění kritéria periferní lymfocytózy. Aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace uvádí CLL a SLL jako společnou jednotku CLL/SLL. Diagnóza SLL by v případě nepřítomnosti klonu v periferní krvi či kostní dřeni měla být potvrzena histologickým vyšetřením mízní uzliny, pokud je to možné [1]. Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie

způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle nových doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi [1].

Nález klonální B lymfocytózy <5×10^9/l s imunofenotypem typickým pro CLL, ale bez současné lymfadenomegalie a organomegalie, cytopenie nebo B-příznaků definuje monoklonální B lymfocytózu (MBL), která je prekancerózou CLL. V 1–2 % případů ročně může MBL progredovat do CLL, která vyžaduje léčbu. Jde o případy MBL s vysokými počty lymfocytů (nad 500 lymfocytů/µl; tzv. *high-count* MBL) [5].

7.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou CLL

Při diagnóze onemocnění se stanovuje na základě fyzikálního vyšetření a vyšetření krevního obrazu klinické stádium dle Raie nebo Bineta (tabulka 7.3) [6,7]. Minimální sadu vyšetření doporučených v době diagnózy CLL shrnuje tabulka 7.4 [8].

Tabulka 7.3. Klinická stádia dle Raie [6] a Bineta [7].

Stádia dle Raie	
0	Lymfocytóza
I	Lymfocytóza + lymfadenopatie
II	Lymfocytóza + spleno – nebo hepatomegalie
III	Lymfocytóza + anémie (hemoglobin <110 g/l)
IV	Lymfocytóza + trombocytopenie (<100×10^9/l)
Stádia dle Bineta	
A	<3 postižené skupiny uzlin*
B	≥3 postižené skupiny uzlin*
C	Anémie – hemoglobin <100 g/l a/nebo trombocytopenie <100×10^9/l

Vysvětlivky: * – skupiny uzlin: krční, podpažní, tříselné, slezina a játra. Oboustranné postižení je počítáno za jednu oblast.

Tabulka 7.4. Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s nově zjištěnou CLL [1,11].

Krevní obraz + mikroskopický rozpočet leukocytů, retikulocyty
Minerály, dusíkaté katabolity, jaterní testy, elektroforéza bílkovin, LDH, B2M
Kvantita sérových imunoglobulinů
Přímý antiglobulinový test (Coombsův test)

Vysvětlivky: LDH – laktátdehydrogenáza; B2M – beta 2-mikroglobulin.

7.3. Prognostická vyšetření u CLL

Vzhledem k mimořádné klinické variabilitě nemocných s CLL, a to i v rámci jednoho klinického stádia, je doporučeno u nemocných, kteří jsou kandidáty intenzivní/cílené léčby, zvážit vyšetření umožňující individuální prognózu zpřesnit. Mezi ně patří zejména: vyšetření genetických aberací **fluorescenční *in situ* hybridizací** (FISH – delece 13q, 11q, 17p, trisomie 12) [9], stanovení **mutačního stavu genů pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu** (*IGHV*) [10] a vyšetření **mutací genu *TP53*** [11,12]. Tyto prognostické faktory mají zásadní vliv na délku období bez léčby, období do progrese a celkové přežití. V současné době je proto u nemocných léčených protokoly ovlivňujícími přirozený průběh CLL (kombinované fludarabinové či bendamustinové režimy, obinutuzumab-chlorambucil, inhibitory signálních drah B-buněčného receptoru [BCR], alemtuzumab či alogenní transplantace) doporučeno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména deleci 17p a analýzu mutací *TP53* před zahájením 1. linie léčby a také před každou novou linií léčby [13-15]. Význam nově objevených mutací genů *BIRC3, NOTCH1, MYD88, SF3B1* a dalších, je v současné době intenzivně zkoumán; vyšetření těchto mutací není v současné době vyžadováno pro běžnou praxi [16,17].

Stejně tak je diskutována role minoritních klonů s mutacemi *TP53*, které jsou zjistitelné metodou sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing, NGS) pro prognózu onemocnění [18]. NGS bude v budoucnosti pravděpodobně novým standardem pro vyšetřování mutací *TP53* a dalších, nicméně v současnosti stále platí za standard klasické Sangerovo sekvenování. V posledních letech byla publikována data poukazující na negativní prognostický a prediktivní význam **komplexního karyotypu** (definovaného jako 3 a více chromozomových změn) [19-22]. I když zatím nemáme *in extenso* publikovaná prospektivní data, je vhodné u nemocných s CLL provádět kromě FISH rovněž vyšetření karyotypu periferní krve po stimulaci mitogeny (např. CpG oligonukleotidy a interleukinem-2) a výsledky vyhodnotit podle doporučení a platné cytogenetické nomenklatury [20,21]. Význam prognostických (ovlivňují celkové přežití) a prediktivních (predikují výsledky terapie) genetických faktorů u pacientů s CLL shrnuje tabulka 7.5. Za účelem definování nejvýznamnějších faktorů bylo pro CLL pacienty vytvořeno několik prognostických skórovacích systémů. Mezinárodní tým vedený prof. Hallekem publikoval meta-analýzu zahrnující data z 8 randomizovaných klinických studií, která identifikovala 5 nezávislých prognostických faktorů: delece a/nebo mutace *TP53* genu, přítomnost somatických hypermutací *IGHV*, hladina sérového β_2-mikroglobulinu, klinické stádium a věk [23]. Tento **Mezinárodní prognostický index** (IPI, *International Prognostic Index*) tak zahrnuje klinické, biochemické i genetické faktory (tabulka 7.6). Pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A lze využít k odhadu výše rizika progrese k léčbě prognostický index IPS-E [24], který využívá jako prognostické faktory mutační stav *IGHV*, přítomnost hmatných uzlin a absolutní počet lymfocytů > $15x10^9$/l, či upravenou verzi AIPS-E (Adjusted IPS-E) využívající kombinaci mutačního stavu *IHGV*, přítomnosti delece 11q / delece 17p při vyšetření FISH a absolutní počet lymfocytů > $15x10^9$/l [25]). Prognostické indexy pro nemocné v časném stádiu jsou shrnuty v tabulce 7.7.

Tabulka 7.5. Význam prognostických a prediktivních genetických faktorů u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií. BCR – B-buněčný receptor; FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab; *IGHV* – gen pro těžký řetězec imunoglobulinu. Podle Pospíšilová et al. [103]

	Karyotyp (posouzení komplexních změn)	**Chromozomální aberace (FISH; cytogenetika)**				***TP53* mutace**	**Mutační stav *IGHV***
		del (11)	**trizomie 12**	**del (13)**	**del (17)**		
Při stanovení diagnózy	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano	Ano	Může být provedeno	Ano
Progrese onemocnění / před 1. terapií	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
Relaps onemocnění / před další terapií	Ano	Může být provedeno	Může být provedeno	Může být provedeno	Ano	Ano	Ano, pokud nebylo analyzováno dříve
Prognostický význam	Ano	Ano, u starších pacientů	Ano	Ano	Ano	Ano	Ano
Prediktivní význam	Ano (BcR inhibitory)	Ano	?	Ano	Ano	Ano	Ano (FCR, BCR inhibitory)

Tabulka 7.6. Mezinárodní prognostický index (IPI, *International Prognostic Index*) chronické lymfocytární leukemie [23]. *IGHV* – gen pro těžký **řetězec** imunoglobulinu.

Parametr	**Bodová hodnota**
Přítomnost 17p delece a/nebo *TP53* mutace	4
Nemutovaný *IGHV* mutační stav	2
Koncentrace β2-mikroglobulinu v séru nad 3,5 mg/l	2
Klinické stádium (Rai I-IV / Binet B a C)	1
Věk nad 65 let	1
Rizikové skupiny	
Nízké riziko	0-1 (odhadované 5-leté přežití 93,2 %)
Střední riziko	2-3 (odhadované 5-leté přežití 79,3 %)
Vysoké riziko	4-6 (odhadované 5-leté přežití 63,3 %)
Velmi vysoké riziko	7-10 (odhadované 5-leté přežití 23,3 %)

Tabulka 7.7. Prognostický index IPS-E pro nemocné diagnostikované v časném stádiu Binet A [24].

Parametr	**Bodová hodnota**
Absolutní počet lymfocytů > $15x10^9$/l	1
Nemutovaný *IGHV* gen	1
Hmatná lymfadenopatie	1
Rizikové skupiny	
Nízké riziko	0 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 91,6 %)
Střední riziko	1-2 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 71,6 %)
Vysoké riziko	3 (odhadovaný podíl nemocných bez léčby v 5 letech: 38,8 %)

7.4. Vyšetření zobrazovacími metodami u CLL

Zobrazovací vyšetření u CLL nabývají stále na větším významu vzhledem k častému výskytu nitrobřišní lymfadenopatie a léčbě inhibitory BCR/Bcl-2. Proto je vhodné v rámci stanovení rozsahu onemocnění před léčbou a při hodnocení léčebné odpovědi provádět přinejmenším ultrasonografii břicha a RTG hrudníku, u mladších nemocných je pak ke zvážení CT hrudníku a břicha [1,26-28] Vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET; PET/CT, PET/MR) je u CLL indikováno jen v případě podezření na Richterovu transformaci. Viz kapitola 5.8.

7.5. Léčba CLL

Léčba nemocných s CLL mimo klinické studie je individuální s přihlédnutím ke všem okolnostem aktuálního stavu nemocného, přidruženým onemocněním, přáním apod. Vzhledem k tomu, že pouze klinický výzkum vede ke zlepšování výsledků léčby, měla by být každému vhodnému nemocnému s CLL nabídnuta účast v některé z klinických hodnocení probíhajících v České republice. Zásadní je dobrá komunikace mezi regionálními hematologickými pracovišti a centry vysoce specializované hematoonkologické péče pro dospělé. Velice důležité je do těchto center včas odeslat mladší nemocné s vysoce nepříznivým průběhem CLL ke zvážení alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk.

Tabulka 7.8. Hodnocení léčebné odpovědi u CLL, upraveno podle [1].

Parametr	Kompletní remise (CR)	Parciální remise (PR)	Progresivní choroba (PD)
Skupina A			
Lymfadenopatie	Žádná >1,5 cm	Snížení o ≥50 %*, ***	Zvýšení o ≥50 %
Hepatomegalie	Není	Snížení o ≥50 %*	Zvýšení o ≥50 %
Splenomegalie	Není	Snížení o ≥50 %*	Zvýšení o ≥50 %
ALC	< 4 x 10^9/l	Snížení o ≥50 %*	Zvýšení o ≥50 %*
Kostní dřeň	Normocelulární s < 30 % lymfocytů, bez B-lymfocytárních infiltrátů	Snížení infiltrace dřeně o ≥ 50 % nebo B-lymfocytární infiltráty	
Skupina B			
Počet destiček	>100 x 10^9/l	>100 x10^9/l nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥50 %**
Hemoglobin	>110 g/l	>110 g/l nebo zvýšení o ≥ 50 %*	Snížení o ≥20 g/l %**
ANC	>1,5 x 10^9/l	>1,5 x10^9/l nebo zlepšení o ≥ 50 %*	

Vysvětlivky: * oproti vstupnímu stavu před léčbou; ** v důsledku CLL; *** aniž by se některá z uzlin zvětšila (povolenou výjimkou je zvětšení u malých uzlin do průměru 2 cm o maximálně 25 %). ALC – absolutní počet lymfocytů; ANC – absolutní počet neutrofilů.

7.5.1. Indikace k léčbě CLL

Řídíme se dle mezinárodně uznávaných kritérií IWCLL 2018 [1]. Nemocní s pokročilým onemocněním (**stádium III a IV dle Raie nebo stádium C dle Bineta**) jsou indikováni k zahájení léčby. Pouze u malé skupiny nemocných se stabilní mírnou anémií či trombocytopenií je možno léčbu nezahajovat a pečlivě monitorovat. U nemocných se středně pokročilým onemocněním (Rai I/II či Binet B) by měla být léčba zahájena pouze při průkazu aktivity CLL [1].

K definici **aktivního onemocnění** a zahájení léčby je nutné splnit nejméně jedno z následujících kritérií:

1. Průkaz progresivního selhání kostní dřeně, které se projevuje rozvojem nebo zhoršením anémie a/nebo trombocytopenie.
2. Masivní (tj. >6 cm pod levým žeberním obloukem) nebo progresivní nebo symptomatická splenomegalie.
3. Masivní lymfadenopatie (tj. >10 cm v nejdelším průměru) nebo progresivní nebo symptomatická lymfadenopatie.
4. Progresivní lymfocytóza se vzestupem >50 % během 2 měsíců nebo doba zdvojnásobení počtu lymfocytů (LDT) kratší než 6 měsíců. Zejména u nemocných s úvodní lymfocytózou pod 50 x 10^9/l je třeba vyloučit jiné faktory, které mohou přispívat k lymfocytóze nebo lymfadenopatii, např. infekce. Progrese lymfocytózy se může u některých nemocných zpomalit, proto je vhodné zejména při absenci ostatních známek aktivity CLL pečlivě sledovat klinický vývoj.
5. Autoimunitní anémie a/nebo trombocytopenie špatně odpovídající na kortikosteroidy nebo jinou standardní léčbu.

6. Nejméně jeden z následujících systémových příznaků souvisejících s onemocněním:
   a. Nechtěný úbytek hmotnosti ≥ 10 % v průběhu předchozích 6 měsíců
   b. Významná únava (tj. výkonnostní stav dle ECOG 2 nebo horší, nemožnost pracovat nebo provádět obvyklé činnosti)
   c. Horečky nad 38 °C po dobu 2 nebo více týdnů bez průkazu infekce
   d. Noční pocení po dobu delší než 1 měsíc bez průkazu infekce

Autoimunní hemolytická anémie a autoimunní trombocytopenie nejsou indikací k cytoredukční léčbě, nejsou-li současně splněna jiná kritéria aktivity CLL. Nemocní s autoimunními cytopeniemi by měli být léčeni imunosupresivní léčbou, např. kortikoterapií. **Hypogamaglobulinémie nebo monoklonální/oligoklonální paraproteinémie** není sama o sobě důvodem zahájení léčby. U nemocných s CLL může být značně zvýšený počet leukocytů, avšak u CLL jsou příznaky z leukostázy velmi vzácné. Proto by neměl být absolutní počet leukocytů používán jako samostatný indikátor léčby u asymptomatických nemocných. Samotná přítomnost nepříznivých prognostických faktorů (nemutované *IGHV* geny, delece 17p apod.) bez klinické aktivity CLL není indikací k zahájení léčby [1,26].

Tabulka 7.9. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL.

	Hlavní léčebná možnost	**Další možnosti (dle abecedy)**
Nemocní v dobrém stavu	FCR Ibrutinib*	Alemtuzumab BR RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Delece 17p/mutace *TP53*:	Akalabrutinib Ibrutinib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab	Alemtuzumab RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Nemocní s významnými komorbiditami	Akalabrutinib* BR Ibrutinib* Obinutuzumab + chlorambucil Obinutuzumab + ibrutinib* Rituximab + chlorambucil Venetoklax + obinutuzumab	Alemtuzumab Nízkodávkovaný FCR RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy
Delece 17p / mutace *TP53*:	Akalabrutinib Ibrutinib Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab	Alemtuzumab RCD

Vysvětlivky: * režim nemá t.č. stanovenu úhradu, nutno žádat o schválení revizního lékaře
** v případě nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.
FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab; BR = bendamustin + rituximab; BO = bendamustin + ofatumumab; RCD = rituximab + cyklofosfamid + dexametazon.

7.5.2. Vyšetření před léčbou

Před zahájením léčby je vhodné provést tato vyšetření:

1) **Stanovení rozsahu onemocnění**: fyzikální vyšetření a ultrasonografie břicha + rentgenový snímek hrudníku, u mladších nemocných event. CT hrudníku a břicha. Vyšetření kostní dřeně je nutné zejména u nemocných s anémií či trombocytopenií k posouzení etiologie. Dále je doporučeno provést vyšetření FISH, zejména delece 17p a mutační analýzu *TP53*, jejichž přítomnost může ovlivnit volbu léčby [1,11].
2) **Vyšetření nutná ke stanovení bezpečnosti léčby**: kromě základních biochemických ukazatelů zejména Coombsův (antiglobulinový) test + ukazatele hemolýzy (bilirubin, laktátdehydrogenáza, retikulocyty, haptoglobin) [1,8]. U nemocných s aktivní autoimunitní hemolýzou není zpravidla použití fludarabinu doporučováno. Samotná pozitivita Coombsova testu bez aktivní hemolýzy však není důvodem fludarabin nepoužít. Dále vyšetřujeme sérologie virových hepatitid k vyloučení chronické hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV); u mladších nemocných je vhodné vyšetření sérologie HIV, před chemoimunoterapií či léčbou novými inhibitory též vyšetření sérologie cytomegaloviru (CMV) [11]. Velmi důležité je stanovení funkce ledvin vzhledem k renálnímu vylučování řady cytostatik, např. fludarabinu a cyklofosfamidu. Lze použít např. vypočtenou clearance kreatininu dle Cockcroftovy a Gaultovy rovnice [29].
3) **Posouzení celkového stavu a přidružených onemocnění** je velice důležité pro stanovení cílů léčby[30]. Významná část nemocných s CLL má již v době diagnózy významná přidružená onemocnění, jejichž počet či závažnost ovlivňují celkové přežití[30-32]. Důležitější než kalendářní je biologický věk. Stanovujeme výkonnostní stav dle ECOG, vhodné je však také posoudit počet a závažnost přidružených onemocnění. Je možno využít např. systém *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) [33,34].

Základním způsobem lze rozdělit nemocné do tří skupin:

a) nemocní v **dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění** („*fit*“). V klinických studiích je používána hranice CIRS ≤ 6 bodů k definici této skupiny;
b) nemocní **s významnými přidruženými onemocněními, ale v uspokojivém stavu** („*unfit/less fit*“); CIRS 7-18 bodů.
c) **nemocní ve špatném stavu s těžkými komorbiditami** („*extremely frail*“): CIRS > 18 bodů [26]

Ke stanovení intenzity a typu léčby je v současné době nejdůležitější pečlivé individuální posouzení nemocného.

4) Zásadní je také vzít v úvahu **přání nemocného**. Cíle a představy lékaře a nemocného se nemusí vždy shodovat, proto je důležité s nemocným prodiskutovat všechny vhodné možnosti léčby a podrobně vysvětlit výhody a nevýhody jednotlivých postupů.

7.5.3. Hodnocení léčebné odpovědi

Řídí se doporučeními IWCLL [1]. Hodnocení léčebné odpovědi je vhodné provést **po 2–3 měsících od ukončení léčby** z důvodu umožnění regenerace v krevním obraze po myelotoxických režimech typu FCR. V případě léčby inhibitory BCR a Bcl-2, kdy je léčba dlouhodobá, je zapotřebí opakované posouzení léčebné odpovědi během léčby. Hodnocení léčebné odpovědi se opírá o fyzikální vyšetření a vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů. Tato vyšetření mohou být doplněna o vyšetření kostní dřeně a vyšetření zobrazovacími metodami. Ideálním cílem léčby je dosažení kompletní remise (CR). Jednotlivé kategorie **léčebné odpovědi** a jejich definice jsou shrnuty v tabulce 8. Vzhledem k tomu, že nové preparáty zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (ibrutinib, idelalisib) způsobují redistribuci maligních lymfocytů z mízních uzlin do periferní krve s následnou lymfocytózou, která může být přechodná v úvodu léčby, ale také může trvat i řadu měsíců, byla navržena nová kategorie „částečná odpověď s lymfocytózou“ (PR-L) [35]. Jde o případ, kdy nemocný nesplní kritérium PR z důvodu lymfocytózy vyvolané léčbou. Tato kategorie

slouží zejména k tomu, aby nemocným v léčbě inhibitory BCR nebyla předčasně ukončena léčba; PR s lymfocytózou by neměla být považována za progresi CLL [35].

Definice kompletní remise (CR): splněna veškerá kritéria skupiny A i B a nemocný nesmí mít systémové příznaky spojené s CLL. Vyšetření kostní dřeně není nezbytně nutné pro hodnocení kompletní remise mimo klinické studie.

Definice parciální remise (PR): splněna nejméně 2 kritéria ze skupiny A + nejméně jedno kritérium ze skupiny B.

Definice stabilní choroby (SD): nedosažení léčebné odpovědi (tedy CR či PR), zároveň nejsou splněna kritéria progresivní choroby.

Definice progresivní choroby (PD): splněno nejméně jedno z kritérií skupiny A či B.

Pro splnění definice CR a PR musí být hodnocené parametry stabilní nejméně 2 měsíce.

Kompletní remise s neúplnou restitucí krevního obrazu (CRi) je definována stejně jako CR, je však přítomna reziduální cytopenie po léčbě (snížený ANC a/nebo hemoglobin a/nebo trombocyty).

Pokud bylo dosaženo PR na základě hodnocení krevního obrazu a organomegalie, je vyšetření kostní dřeně irelevantní, neboť nezmění kategorii léčebné odpovědi.

Do kategorie „progresivní choroba“ se řadí také transformace do lymfoproliferace vyšší malignity (Richterův syndrom).

Relaps je stav, kdy u nemocného, jenž dosáhl po léčbě CR nebo PR, dojde za ≥6 měsíců od skončení léčby k progresi nemoci (viz definice PD). Refrakterní onemocnění je definováno jako nedosažení CR nebo PR či relaps/progrese do 6 měsíců od ukončení léčby.

7.5.4. Léčba 1. linie

7.5.4.1. Obecné principy

Je vhodné u každého nemocného s indikací k léčbě zvážit zařazení do prospektivní klinické studie, je-li k dispozici. Vzhledem k výsledkům randomizovaných klinických studií CLL8, CLL10, CLL11 a CLL14 je i v současné době vhodné upřednostnit chemoimunoterapii u nemocných bez poruchy genu *TP53,* kteří mají mutovaný IGHV gen, neboť u těchto nemocných lze očekávat dlouhé období bez progrese [36-39].

7.5.4.2. Léčba 1. linie u nemocných bez významných přidružených onemocnění

Vzhledem ke klinické variabilitě u nemocných s CLL je často nutno léčbu individualizovat. Na základě výsledků randomizované studie CLL8 je režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) považován za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu bez závažných přidružených onemocnění a s normální funkcí ledvin [11],[36,40] zejména u nemocných s mutovaným IGHV genem, kde lze očekávat dlouhé období remise. V případě přítomnosti delece 17p/mutace *TP53* je indikován ibrutinib, který v této indikaci má t.č. jako jediný preparát úhradu [11,41]. Na základě výsledků randomizovaných studií Resonate – 2 [42] a ECOG-ACRIN [43]je v léčbě první linie možno použít rovněž ibrutinib také u nemocných bez defektu *TP53,* v tomto případě je však nutno žádat o schválení revizního lékaře. Dále viz kapitola 5.4.3. Idelalisib v kombinaci s rituximabem je možno použít u nemocných s delecí či mutací *TP53* při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby; podléhá též schválení revizního lékaře [44]. Vzhledem k výsledkům dvou randomizovaných klinických studií, které neprokázaly významné zlepšení léčebné účinnosti při kombinaci ibrutinibu s rituximabem vůči monoterapii ibrutinibem [45,46], je doporučeno podávat ibrutinib bez rituximabu [26,47].

Další léčebné možnosti (řazeno abecedně):

- Alemtuzumab * [48]
- Bendamustin + rituximab (BR) jako alternativa k režimu FCR u nemocných ≥ 65 let věku, zejména v případě vysokého rizika infekcí či předchozích závažných infekcí [40,49]

- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy [50,51], zejména pokud je progrese CLL provázena autoimunitní cytopenií (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie).
  * Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.

7.5.4.3. Léčba 1. linie u nemocných s významnými přidruženými chorobami

U nemocných s významnými komorbiditami (např. skóre komorbidit CIRS >6) či clearance kreatininu <70 ml/min., kteří tedy nejsou vhodní k léčbě plnodávkovaným protokolem FCR, jsou k dispozici tyto hlavní možnosti (v abecedním pořadí):

- Akalabrutinib* [106]
- Ibrutinib* [42]
- Ibrutinib + obinutuzumab* [52]
- Obinutuzumab + chlorambucil [38,53]
- Rituximab + bendamustin (BR) [54]
- Rituximab + chlorambucil [38,54,55]
- Venetoklax + obinutuzumab [39]

* Tento režim nemá v současnosti stanovenou úhradu, je nutno žádat revizního lékaře.

Podle SPC přípravku a na základě studií Resonate-2, ALLIANCE a ILLUMINATE je v léčbě první linie u pacientů bez defektu *TP53* možno použít rovněž ibrutinib v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem (v obou případech podléhá schválení revizním lékařem) [56]. Na základě studie CLL14 se jeví jako vysoce účinná kombinace venetoklaxu s obinutuzumabem, mezi jejíž výhody patří vysoká pravděpodobnost eradikace minimální reziduální nemoci (MRN) a také časové omezení léčby na 12 měsíců ve srovnání s podáváním ibrutinibu, jenž je užíván do progrese či závažné toxicity. U nemocných s delecí 17p/mutací *TP53* nevhodných k léčbě chemoimunoterapií je vhodné použít ibrutinib [11]. Idelalisib v kombinaci s rituximabem je možno použít u nemocných s delecí či mutací *TP53* při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby (podléhá schválení revizním lékařem) [44].

Další možnosti léčby (v abecedním pořadí):

- Alemtuzumab * [48]
- FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR) [57]
- Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy [51,58,59] .
- Ofatumumab, ať již v kombinaci s chlorambucilem či bendamustinem, nemá v podmínkách ČR stanovenou úhradu, v praxi proto není využíván.
  * Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu

U těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii.

7.5.5. Léčba relapsu/refrakterní CLL

Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem a věkem pacienta a také odpovědí na předchozí léčbu a délkou jejího trvání. Pacienti s pozdním relapsem po chemoimunoterapii, u nichž léčebná odpověď trvala déle než 3 roky, mohou profitovat z opakované aplikace chemoimunoterapie [11,26] V případě časných relapsů (do 3 let), refrakterní choroby či přítomnosti delece 17p/mutace *TP53* je nutné změnit léčebný přístup v a použít cílenou léčbu inhibitory BCR či Bcl-2 [11,26].

7.5.5.1. Léčba relapsu/refrakterní CLL u nemocných bez významných přidružených onemocnění

Hlavní léčebné možnosti (řazené dle abecedy):
- akalabrutinib [106]
- ibrutinib [60-62]
- idelalisib + rituximab [63,64]
- venetoklax [65,66]
- venetoklax + rituximab [67,68]

Kombinace venetoklax + rituximab (VR) skýtá několik výhod pro léčbu 2. linie u nemocných s relapsem / refrakteritou na chemoimunoterapii. Má vysokou účinnost ve smyslu častého dosažení negativity minimální reziduální nemoci; léčba venetoklaxem je navíc omezena 2 roky v porovnání s léčbou ibrutinibem či kombinací idelalisib + rituximab, kde je nutná dlouhodobá kontinuální léčba do progrese (či nepřijatelné toxicity), což zvyšuje riziko nežádoucích účinků, poklesu lékové compliance a selekce rezistentního klonu [67,68]. Venetoklax v monoterapii (kontinuální léčba do progrese či nepřijatelné toxicity) je indikován a má úhradu: a) pro léčbu nemocných s delecí 17p či mutací *TP53* po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitorem BCR; b) pro léčbu nemocných bez delece či mutace *TP53* po selhání chemoimunoterapie a léčby BCR inhibitorem. Venetoklax tedy představuje hlavní možnost po selhání léčby ibrutinibem či idelalisibem [65,66]. Kombinace režimu BR a inhibitoru BCR ibrutinibu [69] či BR + idelalisib [70] nepřináší zásadní přínos v porovnání s monoterapií ibrutinibem či kombinací rituximab + idelalisib; v praxi proto nejsou využívány.

Tabulka 7.10. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL.

		Hlavní léčebná možnost	**Další možnosti**
Relaps CLL po ≥ 3 letech		Zopakování léčby 1. linie	BR, FCR, LDFCR, RCD, cílená léčba BCRi či Bcl-2 inhibitory
Refrakterní CLL či relaps do 3 let či relaps s delecí 17p / mutací *TP53*	**Nemocní v dobrém stavu**	Akalabrutinib*	
		Ibrutinib*	Alemtuzumab
		Idelalisib + rituximab*	BR
		Alogenní transplantace	FCR
		Venetoklax**	
		Venetoklax + rituximab	Platinové režimy
			RCD či obdobný režim s vysoko dávkovanými kortikoidy
			Venetoklax + rituximab
	Významně komorbidní	Akalabrutinib*	
		Ibrutinib*	Alemtuzumab
		Idelalisib + rituximab*	BR
		Venetoklax**	Nízkodávkovaný FCR
		Venetoklax + rituximab	
			RCD či obdobný režim s vysokodávkovanými kortikoidy

Vysvětlivky: * Přípravek je hrazen při relapsu do 24 měsíců či při poruše genu *TP53*. **Hrazeno u nemocných s poruchou *TP53* po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitorem BCR, či u nemocných bez aberace *TP53* po selhání chemoimunoterapie i léčby BCR inhibitorem.
BR = bendamustin + rituximab; FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab; LDFCR – nízkodávkovaný FCR; RCD = rituximab + cyklofosfamid + dexametazon.

Další možnosti léčby (řazení dle abecedy):
- alemtuzumab [71,72]
- BR (bendamustin + rituximab)** [73,74]
- FCR [75-77]
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména u refrakterních nemocných [51,58,59]
- kombinace rituximabu s intenzivními platinovými režimy (např. R-DHAP) u refrakterních nemocných mladšího věku ve velmi dobrém stavu bez závažných komorbidit [78]
- Ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab má omezenou účinnost [79] a nemá v ČR stanovenu úhradu, v praxi tedy již není používán.

  ** Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci dle souhrnu údajů o přípravku („*off-label*“ indikace); nutno žádat revizního lékaře o schválení

7.5.5.2. Léčba relapsu/refrakterní CLL u nemocných s významnými přidruženými onemocněními

Hlavní možnosti (řazeno dle abecedy):
- akalabrutinib [106]
- ibrutinib [60-62]
- idelalisib + rituximab [63]
- venetoklax [65,66]
- venetoklax + rituximab [65,66]

Další možnosti (řazeno dle abecedy):
- alemtuzumab [71,72]
- BR (bendamustin + rituximab)** [73,74]
- FCR v redukovaných dávkách („*low dose*“ FCR) [80]
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy, zejména u refrakterních nemocných [51,58,59]

  ** Bendamustin v léčbě relapsu/refrakterní CLL nemá indikaci dle souhrnu údajů o přípravku („*off-label*“ indikace), nutno žádat o úhradu revizního lékaře

- Ofatumumab u nemocných refrakterních na fludarabin i alemtuzumab má omezenou účinnost [79] a nemá v ČR stanovenu úhradu, není tedy již v praxi používán.

U relabujících nemocných s nepříznivou genetikou (delece 17p/mutace *TP53*) by mělo být i v případě pozdního relapsu indikováno podání ibrutinibu či idelalisibu, které nabízí lepší kontrolu nemoci v porovnání s ostatní dosud dostupnou léčbou, s výjimkou alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk. U nemocných po selhání inhibitoru BCR se nabízí dvě hlavní možnosti: a) venetoklax v monoterapii; b) výměna za alternativní inhibitor BCR (ibrutinib ⇨ R-idelalisib a naopak). [81,82]

Nemocní s refrakterní CLL by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematoonkologické péče pro dospělé, které by mělo řídit další strategii léčby, indikovat případně léčbu moderními molekulami či monoklonálními protilátkami, ideálně v rámci klinických studií, a také zvážit provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.

7.6. Minimální reziduální nemoc

Moderní léčebné protokoly vedou u významné části nemocných ke snížení leukemického klonu pod úroveň detekce běžnými metodami; zbytkové leukemické elementy (minimální reziduální nemoc, MRN) mohou být zjistitelné pouze velmi citlivými metodami. V literatuře přibývá důkazů o prodloužení přežití bez progrese a celkového přežití u nemocných, u kterých bylo dosaženo negativity MRN [83,84]. Prognostický dopad MRN navíc není závislý na podané léčbě či na jiných rizikových faktorech (mutační stav *IGHV*, chromozomové aberace apod.). Vyšetření MRN v periferní krvi či kostní

dřeni metodami s citlivostí minimálně 10^{-4} (pomocí 4–8 barevné průtokové cytometrie, PCR s individuálně připravenými primery či pomocí sekvenování nové generace) je vhodné zvážit u nemocných po intenzivní léčbě (např. kombinované fludarabinové a bendamustinové režimy, alemtuzumab, režimy s novými monoklonálními protilátkami, léčba inhibitorem Bcl-2, alogenní transplantace) [84,85]. Dosud se nejedná o vyšetření povinné [11], ale význam analýz MRN v budoucnu pravděpodobně významně vzroste s tím, jak bude pomocí nových léčebných kombinací narůstat počet dosažených negativit MRN. Vhodné je především u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

7.7. Transplantace krvetvorných buněk

Alogenní transplantace krvetvorných buněk by měla být včas zvažována u každého nemocného s vysoce rizikovou CLL (refrakterní na purinová analoga, relaps <24-36 měsíců po chemoimunoterapii, delece 17p/mutace *TP53*) resp. obecně u nemocných s nepříznivým klinickým průběhem [86,87]. Podle Evropské výzkumné iniciativy pro CLL (ERIC) a Evropské společnosti pro transplantaci krve a kostní dřeně (EBMT) lze nemocné vysokého rizika rozdělit na dvě skupiny: *high-risk-I* (klinická rezistence na chemoimunoterapii s defektem TP53, ale s plnou odpovědí na léčbu BCR nebo Bcl-2 inhibitory) a *high-risk-II* (klinická rezistence na chemoimunoterapii s defektem TP53, bez odpovědi na léčbu BCR nebo Bcl-2 inhibitory). K alogenní transplantaci jsou indikováni především pacienti skupiny *high-risk-II* při zvážení rizik, která pro konkrétního pacienta alogenní transplantace přináší [86,87].

Nemocní indikováni k transplantaci by měli být včas konzultováni v některém z center vysoce specializované hematoonkologické péče pro dospělé vzhledem k tomu, že transplantace by měla být provedena včas, dříve, než je onemocnění kompletně refrakterní a pacient masivně předléčený.

Alogenní transplantace má u CLL kurativní potenciál a nabízí dlouhodobou kontrolu nemoci. Část nemocných dosahuje negativity na úrovni minimální reziduální nemoci a výsledek transplantace není nepříznivě ovlivněn negativními genetickými rizikovými faktory (delece 17p/mutace *TP53*). Transplantace je ovšem zatížena cca 15–30% mortalitou v důsledku infekcí nebo toxicity v prvních dvou letech a až u 25 % pacientů omezuje jejich kvalitu života chronická reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) [87].

Nové molekuly (inhibitory BCR/Bcl-2) změnily doporučení pro indikaci a zejména pro načasování alogenní transplantace. Transplantaci není v současné době nutné provádět u CLL s aberací *TP53* v první remisi, s ohledem na to, že je velká šance na dosažení druhé remise novými molekulami. Indikace se více přesouvá do období relapsu onemocnění a kandidáty transplantace se stávají nemocní s relabující/refrakterní CLL a nedostatečnou odpovědí na moderní léky [87]. Přímé porovnání alogenní transplantace s novými léky (inhibitory BCR či Bcl-2) ale zatím nemáme a nevíme ani, jaká bude efektivita transplantace při progresi po inhibitorech Pacientům s vysoce rizikovou CLL by měla být v současné době nabídnuta některá z nových molekul (ibrutinib, idelalisib, venetoklax, případně další), nejlépe v rámci klinických studií [11]. Po dosažení odpovědi může být zvažována konsolidace alogenní transplantací nebo pokračující léčba novými molekulami do progrese onemocnění. Transplantační přístup bude upřednostňován u relabující/refrakterní CLL s delecí 17p/mutací *TP53*, a to především u mladších pacientů s dobře shodným dárcem [87]. Netransplantační cesta je naopak vhodnější pro starší nemocné s komorbiditami, zejména při absenci nepříznivé genetiky a nedostupnosti vhodného dárce.

Pro alogenní transplantaci se v současné době volí nejčastěji použití nemyeloablativního přípravného režimu, který přináší nižší peritransplantační mortalitu a možnost provést transplantaci u nemocných do 65 (výjimečně 70) let. Tato metoda je v současné praxi upřednostňována před klasickým myeloablativním přístupem [87].

7.8. Transformace CLL (Richterův syndrom, RS)

Transformace CLL do jiné lymfoproliferace, nejčastěji **difúzního velkobuněčného lymfomu** (DLBCL), vzácně Hodgkinova lymfomu, je prognosticky vysoce nepříznivý jev. K transformaci dochází u 2–10 % pacientů v průběhu jejich onemocnění, s pravděpodobností 0,5–1 % za rok [88-90]. Na transformaci CLL je nutno pomýšlet při následujících nálezech: významné zvýšení LDH, progrese lymfadenopatie, zejména asymetrické v jedné oblasti, rozvoj B-příznaků, progrese při terapii. Při podezření na Richterův syndrom je možné využít vyšetření PET/CT. Maximální SUV (*standardized uptake volume*) <5 má vysokou negativní prediktivní hodnotu (92–97 %) a znamená tak velmi nízkou pravděpodobnost RS. Při SUV 5-10 se jedná o střední pravděpodobnost RS a SUV≥ 10 znamená vysokou pravděpodobnost transformace [91]. K potvrzení Richterovy transformace je rozhodující exstirpace mízní uzliny s histologickým vyšetřením [89]. U nemocných s Richterovým syndromem je indikována léčba pro agresivní lymfomy, tzn. chemoimunoterapie využívající rituximab (R-CHOP a další režimy), včetně léčby transplantační. Hlavním faktorem, který určuje prognózu pacienta s RS, je klonální příslušnost DLBCL k přítomné CLL. Na základě sekvenování *IGHV* genu lze odlišit, že kolem 20 % případů transformace představuje nově vzniklý DLBCL, bez klonálního vztahu k CLL [89]. Prognóza tohoto RS je stejná jako u *de novo* vzniklého DLBCL; léčí se proto stejným způsobem, nejčastěji protokolem R-CHOP. Při nedosažení kompletní remise je indikována záchranná léčba následovaná autologní transplantací. V 80 % případů Richterovy transformace do DLBCL jde o onemocnění vzniklé klonálně z původní CLL s výrazně nepříznivou prognózou (medián přežití 8-14 měsíců). Jako úvodní léčba je opět vhodný režim R-CHOP a po chemoimunoterapii se zvažuje transplantační léčba. Alogenní transplantace je preferována u mladších nemocných v dobrém celkovém stavu a dostupným vhodným dárcem. Autologní transplantace pro Richterův syndrom lze zvážit u nemocných, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace z důvodu věku či komorbidit. V **případě transformace do Hodgkinova lymfomu** se použije chemoterapie určená k léčbě tohoto onemocnění (např. ABVD) [89].

7.9. Podpůrná léčba

Nemocní s CLL mají vysoké riziko **infekčních komplikací**, které souvisí jak s defekty imunity v důsledku působení choroby samotné, tak i v důsledku imunosuprese navozené léčbou. Podpůrná léčba je tedy cílena zejména na prevenci a včasnou léčbu širokého spektra infekcí včetně oportunních nákaz. U každého nemocného léčeného protokoly obsahujícími fludarabin či kortikoidy by měla být zvážena protiinfekční profylaxe (sulfametoxazol/trimetoprim, antivirotika, event. antimykotika). Prevence pneumocystové pneumonie pomocí kombinace sulfametoxazol/trimetoprim či vhodné alternativy je nutná u všech nemocných na léčbě idelalisibem [44]. Kombinace sulfametoxazol/trimetoprim + antivirotika je povinná u protokolů obsahujících alemtuzumab či vysokodávkované kortikoidy [92,93]. Při léčbě alemtuzumabem či idelalisibem je dále nutná pravidelná klinická a laboratorní monitorace CMV reaktivace a v případě klinicky významné reaktivace CMV pak přerušení terapie a zahájení antivirotické léčby (ganciclovir, valganciklovir) [92,93]

Podpůrná terapie při léčbě venetoklaxem: použití venetoklaxu bylo v časných klinických studiích spojenu s rozvojem **syndromu z rozpadu nádoru** (*tumor lysis syndrome*, TLS). Proto je nutné dodržet dávkovací schéma podle doporučení pro venetoklax [94], dle kterých je první dávka 20 mg a postupně se dávka postupně zvyšuje v týdenních intervalech na 50, 100, 200 až na cílových 400 mg denně. Během tohoto období je nutné pečlivé monitorování biochemických parametrů zaměřených na známky TLS a vyšetřování krevního obrazu. Před zahájením léčby venetoklaxem by měl být nemocný masivně hydratován, podán allopurinol, případně rasburikáza). Doporučeno je zahájení léčby venetoklaxem za hospitalizace, zejména u nemocných s vysokou nádorovou náloží [95,96].

U nemocných s opakovanými bakteriálními infekcemi a sníženou sérovou koncentrací IgG pod 5 g/l by měla být vedle antimikrobiální profylaxe dále individuálně zvážena i substituce **nitrožilními či podkožními imunoglobuliny** [11,97,98]. U pacientů s CLL je dále doporučováno i každoroční **očkování proti chřipce a pravidelné očkování proti pneumokokům** (upřednostňována je konjugovaná vakcína) [99]. Je nutné mít na paměti, že pacienti s CLL mají nižší odpověď na očkování

a v době chřipkové sezóny se doporučuje zvýšená pozornost i u těch nemocných, kteří očkování podstoupili. Pacienti léčení rituximabem by měli být očkováni až poté, co dojde k regeneraci B lymfocytů. Pacientům s CLL se nesmí podávat živé vakcíny. Imunosupresivní terapie může vést také k reaktivaci hepatitidy B nebo C, proto by pacienti před léčbou CLL měli být vyšetřeni na hepatitidy B a C (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc total a IgM, anti-HCV) [11] a v případě průkazu proběhlé infekce je vhodné pacienta dále konzultovat s hepatologem či infektologem, v některých případech je nutná antivirotická profylaxe nebo terapie. U pacientů s CLL léčených chemoterapií, imunoterapií či imunochemoterapií, u kterých dojde k rozvoji anémie, je vhodná léčba erytropoézu-stimulujícími proteiny (erytropoetin, darbepoetin) v souladu s mezinárodními doporučeními [100]. U nemocných, kteří jsou těžce imunosuprimováni, zejména po léčbě fludarabinem či alemtuzumabem a po alogenní transplantaci, stejně jako u nemocných, u kterých se uvažuje o provedení alogenní transplantace v budoucnu, by měly být používány **ozářené transfúzní přípravky** vzhledem ke zvýšenému riziku rozvoje reakce štěpu proti hostiteli spojené s transfúzí [97]. Vzhledem k tomu, že intenzivní léčebné protokoly, zejména protokoly obsahující fludarabin či alemtuzumab, jsou spojeny s vysokým rizikem febrilní neutropenie, je vhodné na základě individuálního rizika zvážit primární profylaxi febrilní neutropenie pomocí **granulocytového kolonie stimulujícího faktoru** (G-CSF) v souladu s doporučeními mezinárodních společností [101]. Toto je velice vhodné zejména u režimu FCR, kdy lze očekávat vysoký výskyt neutropenie 4. stupně [49]; opatrnosti je též zapotřebí u režimů BR a RCD. V případě výskytu neutropenie 4. stupně nebo febrilní neutropenie při léčbě je vhodné podat G-CSF v dalších cyklech léčby jako sekundární profylaxi febrilní neutropenie.

Nemocní s CLL mají 2–5krát vyšší **riziko vzniku sekundárních malignit**. Časté jsou zejména kožní nádory, dále karcinom prostaty, plicní a kolorektální karcinom [102]. Proto je vhodné myslet u těchto nemocných ve spolupráci s praktickým lékařem na pravidelný onkologický screening: 1) vyšetření stolice na okultní krvácení, 2) kontroly PSA u mužů, 3) gynekologické vyšetření a mamografie u žen a 4) dermatologické vyšetření [97,102].

7.10. Výhled do budoucna

Léčiva a léčebné kombinace, které budou registrovány v příštích 1-2 letech, nebo v té době získají úhradu plátci zdravotní péče, shrnuje tabulka 7.11.

Tabulka 7.11. Nová léčiva a léčebné kombinace pro chronickou lymfocytární leukemii (CLL). BCRi – inhibitory signalizace B buněčného receptoru; R/R – relabovaný/refrakterní.

Léčivo, kombinace léčiv	Indikace	Studie	Odkaz
Duvelisib	R/R CLL	DUO; fáze 3	[104]
Ibrutinib+obinutuzumab+ venetoklax	R/R CLL	OSU-14266; fáze 1b	[105]
Venetoklax+ibrutinib	1. linie léčby CLL	GLOW; fáze 2; první výsledky 2020	Identifikátor na ClinicalTials.gov: NCT02910583
Zanubrutinib	1. linie léčby CLL	BGB-3111-304; SEQUOIA; fáze 3	[107]
Zanubrutinib	R/R CLL	BGB-3111-305; fáze 3; první výsledky 2021	Identifikátor na Clinicaltrials.gov: NCT03734016
T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CAR-T)	R/R CLL	NCI-2013-00073; fáze1/2	[108,109]

Upozornění: *Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s CLL postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

7.11. Literatura

1) Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia. Blood 2018; 131:2745-2760.

2) Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:645-651.

3) Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol 1997;108:378-382.

4) Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry B Clin Cytom 2018;94:121-128.

5) Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. Blood 2015;126:454-462.

6) Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975;46:219-234.

7) Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981;48:198-206.

8) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v78-84.

9) Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1910-1916.

10) Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, et al. ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2007;21:1-3.

11) Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v78-v84.

12) Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia 2018;32:1070-1080.

13) Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2012;26:1458-1461.

14) Brejcha M, Stoklasova M, Brychtova Y, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia detected by fluorescence in situ hybridization and conventional cytogenetics after stimulation with CpG oligonucleotides and interleukin-2: a prospective analysis. Leuk Res 2014;38:170-175.

15) Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. Leukemia 2018.

16) Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2012;26:1458-1461.

17) Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2014.

18) Malcikova J, Pavlova S, Kozubik KS, Pospisilova S. TP53 mutation analysis in clinical practice: lessons from chronic lymphocytic leukemia. Hum Mutat 2014;35:663-671.

19) Baliakas P, Iskas M, Gardiner A, et al. Chromosomal translocations and karyotype complexity in chronic lymphocytic leukemia: a systematic reappraisal of classic cytogenetic data. Am J Hematol 2014;89:249-255.

20) Stevens-Kroef M, Simons A, Rack K, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature and Reporting. Methods Mol Biol 2017;1541:303-309.

21) Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U, Co-ordinators EP. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. Eur J Hum Genet 2007;15:525-527.

22) Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019;133:1205-1216.

23) International CLLIPIwg. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2016;17:779-790.

24) Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. Blood 2020;135:1859-1869.

25) Smolej L, Turcsányi P, Kubová Z, et al. External validation of International Prognostic Score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukaemia and proposal of an alternative score. Br J Haematol 2020, online early, https://doi.org/10.1111/bjh.17074.

26) Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematol 2019;94:1266-1287.

27) Furstenau M, Bahlo J, Fink AM, et al. Residual abdominal lymphadenopathy after intensive frontline chemoimmunotherapy is associated with inferior outcome independently of minimal residual disease status in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2020;34:924-928.

28) Al-Sawaf O, Bazeos A, Robrecht S, et al. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Am J Hematol 2019;94:1002-1006.

29) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

30) Thurmes P, Call T, Slager S, et al. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2008;49:49-56.

31) Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:1582-1587.

32) Goede V, Cramer P, Busch R, et al. . Interactions between comorbidity and treatment of chronic lymphocytic leukemia: results of German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group trials. Haematologica 2014;99:1095-1100.

33) Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Geriatr Soc 1995;43:130-137.

34) Salvi F, Miller MD, Grilli A, et al. . A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

35) Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, et al. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2012;30:2820-2822.

36) Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. . Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood 2016;127:208-215.

37) Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GC-LLSG). Hemasphere 2020;4:e336.

38) Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015;29:1602-1604.

39) Fischer K, Al-Sawaf O, Fink AM, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2017;129:2702-2705.

40) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-1174.

41) Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2015;16:169-176.

42) Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 2020;34:787-798.

43) Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2019;381:432-443.

44) Singh M, Mealing S, Baculea S, Cote S, Whelan J. Impact of novel agents on patient-relevant outcomes in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia who are not eligible for fludarabine-based therapy. J Med Econ 2017;20:1066-1073.

45) Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2019;133:1011-1019.

46) Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med 2018;379:2517-2528.

47) Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2020;18:185-217.

48) Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

49) Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016;17:928-942.

50) Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015;13:326-362.

51) Michallet AS, Rossignol J, Cazin B, Ysebaert L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2011;52:1401-1403.

52) Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:43-56.

53) Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-1110.

54) Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018;103:698-706.

55) Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol 2014;32:1236-1241.

56) Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018;18:e131-e142.

57) Smolej L. Therapy of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. Curr Pharm Des 2012;18:3399-3405.

58) Simkovic M, Motyckova M, Belada D, et al. Five years of experience with rituximab plus high-dose dexamethasone for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Arch Med Sci 2016;12:421-427.

59) Smolej L, Doubek M, Panovska A, et al. Rituximab in combination with high-dose dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012.

60) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:32-42.

61) Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-223.

62) Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood 2015;125:2497-2506.

63) Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014;370:997-1007.

64) Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2019;37:1391-1402.

65) Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2016;374:311-322.

66) Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016;17:768-778.

67) Seymour JF, Mobasher M, Kater AP. Venetoclax-Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018;378:2143-2144.

68) Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood 2019;134:355-355.

69) Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016;17:200-211.

70) Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2017;18:297-311.

71) Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561.

72) Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2009;27:3994-4001.

73) Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-3566.

74) Cuneo A, Follows G, Rigolin GM, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab as first salvage treatment in chronic lymphocytic leukemia and indirect comparison with ibrutinib: a GIMEMA, ERIC and UK CLL FORUM study. Haematologica 2018.

75) Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756-1765.

76) Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. Blood 2011;117:3016-3024.

77) Awan FT, Hillmen P, Hellmann A, et al. A randomized, open-label, multicentre, phase 2/3 study to evaluate the safety and efficacy of lumiliximab in combination with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab alone in subjects with relapsed chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2014;167:466-477.

78) Durot E, Michallet AS, Lepretre S, Le QH, Leblond V, Delmer A. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. Eur J Haematol 2015;95:160-167.

79) Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1749-1755.

80) Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. Blood 2014;124:4670.

81) Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Ann Oncol 2017;28:1050-1056.

82) Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clin Cancer Res 2020;26:3589-3596.

83) Bottcher S. Minimal Residual Disease Quantification in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Significance and Flow Cytometric Methods. Methods Mol Biol 2019;1881:211-238.

84) Del Giudice I, Raponi S, Della Starza I, et al. Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: A New Goal? Front Oncol 2019;9:689.

85) Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, et al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2013;27:1659-1665.

86) Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007;21:12-17.

87) Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood 2014;124:3841-3849.

88) Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. Hematol Oncol 2009;27:1-10.

89) Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. Blood 2014;123:1647-1657.

90) Parikh SA, Shanafelt TD. Risk factors for Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2014;9:294-299.

91) Mauro FR, Chauvie S, Paoloni F, et al. Diagnostic and prognostic role of PET/CT in patients with chronic lymphocytic leukemia and progressive disease. Leukemia 2015;29:1360-1365.

92) Osterborg A, Foa R, Bezares RF, et al. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23:1980-1988.

93) Smolej L, Prochazka V, Spacek M, et al. Doporučení pro léčbu alemtuzumabem u chronické lymfocytární leukémie. Vnitř Lék 2012;58:232-236.

94) Moia R, Diop F, Favini C, Kodipad AA, Gaidano G. Potential of BCL2 as a target for chronic lymphocytic leukemia treatment. Expert Rev Hematol 2018.

95) Gribben JG. Practical management of tumour lysis syndrome in venetoclax-treated patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2020;188:844-851.

96) Tambaro FP, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. Lancet Haematol 2020;7:e168-e176.

97) Oscier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2012;159:541-564.

98) Dhalla F, Lucas M, Schuh A, et al. Antibody Deficiency Secondary to Chronic Lymphocytic Leukemia: Should Patients be Treated with Prophylactic Replacement Immunoglobulin? J Clin Immunol 2014;34:277-282.

99) Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:158-167.

100) Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007;43:258-270.

101) Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32.

102) Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol 2009;27:904-910.

103) Pospíšilová Š, Jarošová M, Doubek M. Chronická lymfocytární leukemie – současné využití moderních prognostických a prediktivních faktorů v diagnostice. Transfuze Hematol. dnes 2019; 25 (1): 66-71.

104) Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood 2018;132:2446-2455.

105) Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2018;132:1568-1572.

106) Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2020;38:2849-2861.

107) Banerji V, Anglin P, Christofides A, Doucette S, Laneuville P. Updates from the American Society of Hematology 2019 annual meeting: practice-changing studies in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. Curr Oncol 2020;27:e231-e245.

108) Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. Sci Transl Med 2015;7:303ra139.

109) Mato AR, Thompson MC, Nabhan C, Svoboda J, Schuster SJ. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Narrative Review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017;17:852-856.

8. Prolymfocytární leukemie (PLL)

Eduard Cmunt

8.1. Úvod

Prolymfocytární leukemie (PLL) poprvé popsané v sedmdesátých letech jsou vzácná lymfoproliferativní onemocnění (incidence 0,48/1 000 000) B- a T- typu s rozdílnými vlastnostmi a agresivním klinickým průběhem. Byly identifikovány onkogeny – *TP53*, *MYC* v případě B-PLL resp. T-cell leukemia-1 gen (*TCL-1*), ataxia-teleangiectasia-mutated gen (*ATM*) a nově mutace *JAK3* v případě T-PLL, které hrají důležitou roli v patogenesi těchto chorob. Přes pokroky v poznatcích o biologii a patogenesi prognosa těchto chorob zůstává špatná s časnými relapsy a krátkým přežíváním.

8.2. Charakteristika onemocnění – B-PLL

B-PLL je nádorové onemocnění vycházející z B-prolymfocytů postihující periferní krev, kostní dřeň a slezinu. Prolymfocyty tvoří > 55% lymfoidních buněk v periferní krvi. Původně považovaná za variantu chronické lymfatické leukemie byla označena jako rozdílná B-buněčná jednotka vé WHO klassifikaci v roce 2008 a v revidované WHO klassifikaci lymfoidních neoplasií v roce 2016.

B-PLL je extremně vzácná choroba (odpovídající zhruba 1% lymfatických leukemií) s agresivním průběhem, refrakterností k chemoterapii a medianem přežití 3 roky. Většina pacientů je starších 60 let s medianem věku 69-72 let, postižení obou pohlaví je zhruba stejné s mírnou převahou mužů. Pacienti často přichází s B-symptomy, masivní splenomegalií a vysokou leukocytosou; u 1/3 pacientů je malá lymfadenopatie, vzácné jsou výpotky či postižení CNS. Na rozdíl od T-PLL nebývá postižení kůže.

8.3. Stanovení diagnosy B-PLL

Pravá B-PLL je extremně vzácné onemocnění, diagnosa je obtížná i vzhledem k překrývání s ostatními B-lymfoproliferacemi. Základní kriterium pro diagnosu B-PLL je dle FAB klasifikace přítomnost >55% ale většinou >90% prolymfocytů v periferní krvi. Zvýšený počet cirkulujících prolymfocytů spojený se silnou expressí povrchových immunoglobulinů a trisomií 12 bývá spojen s horší prognosou. Prolymfocyty jsou větší buňky (zhruba dvojnásobně větší než malé lymfocyty u CLL) s kulatým jádrem, středně kondensovaným jaderným chromatinem, často výrazným centrálně uloženým jadérkem a relativně malým množstvím slabě basofilní cytoplasmy, která může obsahovati vakuoly či několik azurofilních granul. Na rozdíl od vzácnější variantní hairy cell leukemie je cytoplasma jemnější a nejsou žádné výběžky (villi).

V biopsii kostní dřeně bývají výrazné intersticiální či nodulární infiltráty s intertrabekulární distribucí, spojené s retikulinovou fibrotisací; ostatní hemopoesa je redukována. Na rozdíl od B-CLL nejsou přítomna proliferační centra.

Diagnosticky přínosná hlavně ve smyslu diferenciální diagnosy může býti biopsie sleziny, nachází se rozšířené noduly v bílé pulpě a infiltrace červené pulpy středně velkými až velkými buňkami s větším množstvím cytoplasmy a nepravidelným či kulatým jádrem s centrálně uloženým eosinofilním jadérkem.

Biopsie lymfatické uzliny má malý význam, pokud je vůbec možná.

V imunophenotypisační diagnostice je používáno skore dle Matutesové (viz tabulka 5.2. v kapitole 5) – u B-PLL 0-1, řidčeji 2. Nacházíme silnou expresi B-antigenů (CD19, CD20, CD22, CD24, CD79a i b, FMC7, CD11c), povrchových IgM a/nebo IgD. Většina případů B-PLL je CD5 negativní (70-80%), ale část může býti CD5 positivní a tyto případy mohou pak býti obtížně odlišitelné od leukemisovaného lymfomu z plášťových buněk. Znak CD23 je positivní jen u 20-30% případů. CD38 bývá exprimován u cca 45 % případů, nemá však na rozdíl od B-CLL prognostický význam.

Významné jsou změny karyotypu. U 73% pacientů nacházíme komplexní změny karyotypu (≥3 abnormity) a u 45% vysoce komplexní změny (≥5 abnormit). Nejčastější chromosomové aberace jsou translokace zahrnující *MYC* gen, del(17)(p13) (vč. TP53), delece a mutace ATM, trisomie 18, del(13)(q14), trisomie 3, trisomie 12 a del(8p).

Na základě aberace c-myc a delece/mutace *TP53* je B-PLL klasifikována do tří skupin: low risk (bez aktivace c-myc a delece/mutace *TP53*), intermediate (c-myc aktivace, ale bez delece/mutace *TP53*) a high-risk = double hit (aktivace c-myc a přítomná delece/mutace *TP53*). Vliv mutačního stavu IgHV na celkové přežití je malý.

Na rozdíl od B-CLL je spojení s autoimunní haemolytickou anemií s chladovými protilátkami vzácné.

8.4. Diferenciální diagnosa B-PLL

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišiti B-CLL se zvýšeným počtem prolymfocytů, variantní formu hairy cell leukemie, splenický lymfom marginální zony a různé varianty mantle cell lymfomu (MCL), (leukemisovaného, splenomegalické formy) – t(11;14), která byla dříve u B-PLL popisována, byla spíše projevem leukemisovaného MCL, podobně jako průkaz cyklinu D1 či SOS11. K tomu slouží skore dle Matutesové a další znaky – viz tabulka 8.1. (zkráceně, dle Dearden, 2012).

Tabulka 8.1. Skore B lymfoidních malignit podle Matutesové.

	B-PLL	CLL/PL	HCL variant	SMZL	MCL
Median věku	69	70	71	62	60
Počet lymfocytů	Vysoký - >100^9/l	Variabilní	Střední (20-40x10^9/l	N či lehce vyšší	Obvykle < 50x10^9/l
CD22	+ (silně)	+ (slabě)	+-	+-	+-
CD79b	+-	+ (slabě)	+-	+-	+-
CD23	-	+-	-	30% + (slabě)	-
SImg	Silně (IgM)	Slabě (IgM/IgD)	Silně (IgG)	Silně (IgM+-IgD)	Silně (IgM/IgD)
Jiné antigeny	CD10-	CD10-	CD11c+, CD103+, CD25- CD123-, TRAP-,	CD103-, CD123- anexin1-, cyklin D1-	Cyklin D1+, SOX11+
Cytogenetika	Del11q, del13q, del17p, MYC	Del13q, del11q, del17p, trisomie 12	Nejsou typické	Del7q, trisomie 3, trisomie 18	T(11;14)

8.5. Vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou B-PLL

U nemocných s B-PLL by měla býti provedena tato vyšetření:

1) **Anamnesa a fysikální vyšetření** běžné u hematologických chorob
2) **Krevní obraz s differenciálním rozpočtem leukocytů** (očima) a **retikulocyty**
3) **Biochemické vyšetření** periferní krve (minerály, kreatinin, kyselina močová, jaterní enzymy, celkový bilirubin, laktátdehydrogenasa, β-2-mikroglobulin, thymidinkinasa,)
4) **Immunophenotypisace periferní krve**
5) **Vyšetření genetických aberací fluorescenční *in situ* hybridisací** z periferní krve (FISH –del (17)(p13), del(13)(q14), del (11)(q23), t(11;14)(q13;q32)), inv(14)(q11q32)/t(14;14)(q11;q32). Cytogenetické změny jsou pomocí FISH zjistitelné u u všech nemocných s B-PLL. Prognosticky nejvýznamnější laesí je podobně jako u B-CLL delece 17p, která s sebou nese zkrácení celkového přežití a resistenci na standardní terapii.

8.6. Prognosa B-PLL

B-PLL je považována za nevyléčitelné onemocnění, odpovídá špatně na terapii a průměrné přežití nemocných je 30 - 50 měsíců. Prognosu v době diagnosy ovlivňují cytogenetické změny – hlavně aktivace MYC a del(17)(p13) – viz výše. Lepší celkové přežívání mají pacienti s doutnající (smoldering) PLL, u kterých není nutná léčba během prvních 180 dnů od diagnosy. Podobně jako v případě CLL je za nepříznivý prognostický faktor považována přítomnost mutace TP53; je spojena s resistencí k chemoterapii a krátkým přežíváním.

8.7. Léčba B-PLL

8.7.1. Indikace k léčbě B-PLL

Podobně jako u dalších indolentních lymfoidních malignit léčba v počátku choroby u asymptomatických pacientů není doporučována, ale choroba takřka vždy progreduje.

8.7.2. Léčba B-PLL

Vzhledem k vzácnosti onemocnění nejsou žádné randomisované studie porovnávající efektivitu jednotlivých léčebných režimů.

Nejlepší léčbou první linie u pacientů, kteří nemají abnormality *TP53*, se v současnosti zdá kombinace rituximabu s fludarabinem a cyclophoshamidem. Daří se dosahovati déletrvajících kompletních remisí (až 5 let). Alternativou je kombinace rituximabu s bendamustinem, jež je navíc spojená s menší hematologickou toxicitou. Zatím nejsou zprávy o použití dalších monoklonálních protilátek anti-CD20 (ofatumumab, GA101), předpokládá se podobná účinnost.

Při užití kombinace fludarabinu s cyclophospamidem bylo dosaženo odpovědi u 50 % pacientů s medianem přežití 32 měsíců.

Použitím samotných purinových analog (fludarabin, 2-chlorodeoxyadenosin (CdA) a 2-deoxycoformycin = pentostatin) lze dosahovati odpovědi až u 50% pacientů, včetně dosažení kompletní remisse, která však většinou netrvá déle než 12 měsíců. Účinnost purinových analog lze obvykle předpověděti záhy po zahájení léčby; pokud rychle klesá počet leukocytů, je prognosa dobrá. Nejúčinnější ze tří uvedených purinových analog se zdá býti pentostatin, po kterém bylo pozorováno 40-50 % odpovědí a až 10 % kompletních remisí, průměrné celkové přežití pacientů, kteří dosáhnou kompletní remise je však pouze 14.8 měsíce.

Popsána byla úspěšná kombinovaná léčba alemtuzumabem s následnou allogenní transplantací kostní dřeně. Popsáno bylo i použití alemtuzumabu v kombinaci s rituximabem, případně kombinace rituximabu s bendamustinem a mitoxantronem.

Nadějné se zdá hlavně u pacientů s del17p/mutací *TP53* použití inhibitoru phosphatidylinositol 3-kinasy (idelalisib) v kombinaci s rituximabem v dávkování obvyklém u B-chronické lymfatické leukemie (rituximab 375mg/m^2 2xpo 2 týdnech, dále 4x po 4 týdnech + idelalisib 150 mg 2xdenně kontinuálně), v případě relapsu nebo nutnosti ukončení léčby idelalisibem pro vedlejší účinky byl popsán effekt další léčby ibrutinibem.

U pacientů s masivní splenomegalií může býti indikována splenektomie – jednak je odstraněna nádorová masa, jednak dochází k zlepšení projevů hypersplenismu a usnadnění další léčby. U některých pacientů může dojíti po splenektomii až k normalisaci krevního obrazu. U starších nemocných s kontraindikací splenektomie je možné slezinu ozářiti

U mladších pacientů je možné uvažovati o allogenní transplantaci kostní dřeně; morbidita a mortalita spojená s allogenní transplantací u této diagnosy je signifikantní a často tuto metodu léčby znemožňuje, risiko částečně snižuje nemyeloablativní postup. U agresivně probíhající B-PLL bylo popsáno i použití autologní transplantace.

Určitých výsledků – až u jedné třetiny pacientů, většinou parciálních, vzácněji kompletních remisí – je dosahováno kombinačními režimy (cyclophosphamide, adriablastin, vincristin a prednison – CHOP).

Malý význam má používání alkylačních léků (např. chlorambucil). Je jen málo literárních údajů týkajících se léčby relabující/refrakterní B-PLL. Slibné ale ojedinělé jsou zprávy o navození klinické remisse po použití inhibitorů BCR (ibritunib, idelalisib) a bcl2 signalisace (venetoclax).

8.8. Charakteristika onemocnění – T-PLL

T-PLL je vzácné onemocnění, tvoří as 1/3 zralých T-buněčných malignit s leukemickou presentací, což však odpovídá velmi malému procentu všech lymfoidních malignit (zhruba 2% zralých lymfocytárních leukemií) – klinik se tak s touto chorobou může setkati pouze 1x/5-10 let, což ztěžuje jak diagnostiku tak léčbu. Jde o agresivní leukemii vycházející z T-lymfocytů postihující periferní krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny, slezinu a kůži u dospělých s medianem věku 63-65 let, na rozdíl od B-PLL je T-PLL poněkud častější u mužů.

WHO klasifikace z roku 2017 definuje T-PLL jako agresivní T-buněčnou leukemii z proliferujících malých až středně velkých T-lymfocytů, které nehledě k jejich postthymickému původu a zralému fenotypu se nazývají T-prolymfocyty. T-PLL zahrnuje dříve užívanou kategorii T-CLL. T-PLL je molekulárně i klinicky odlišná od dalších T-buněčných neoplasií (Sézaryho syndrom, T-LGLL, adult T-cell lymfocytární leukemie a další).

8.8.1. Stanovení diagnosy T-PLL

Nejčastější nález při diagnose je splenomegalie přítomná až u 2/3 pacientů, zhruba polovina má hepatomegalii a/nebo lymfadenopatii, která však nebývá massivní. Nejsou neobvyklé kožní projevy – asi 20% pacientů – projevující se jako kožní uzlíky, makulopapulosní rash, vzácně erythrodermie. Relativně často se mohou objevovati periferní otoky, periorbitální nebo konjunktivální. Malá část pacientů (cca 15%) může býti v čase diagnosy asymptomatická, tato fáse může trvati několik měsíců vzácně až let.

V laboratorním vyšetření je asi u poloviny pacientů přítomna anemie a thrombocytopenie, obvykle je absolutní počet lymfocytů > 100 x 10^9/l, až u poloviny pacientů i > 200 x 10^9/l. V nátěrech periferní krve je převaha malých až středně velkých lymfoidních buněk s vysokým nukleo-cytoplasmatickým poměrem, intensivně basofilní cytoplasmou bez granul, nepravidelným kulatým či oválným jádrem s jedním zřetelným jadérkem Typickou morfologickou známkou je přítomnost cytoplasmatických protrusí či bublinek („blebs“).

Bývá zvýšená hladina LD a beta-2-mikroglobulinu - zvýšení obou bývá spojeno s horším přežíváním, inu je možné je použíti v prospektivních klinických studiích pro stážování choroby a výběr léčby, nebývá hyperkalcemie obvyklá u HTLV-1 adultních T-buněčných leukemií/lymfomů. Positivita HTLV-I a II bývá zpravidla negativní a tyto retroviry nehrají roli v patogenesi nemoci.

Morfologické vyšetření kostní dřeně a lymfatické uzliny je málo přínosné a není pro diagnosu nijak zásadní, může však mít význam v potvrzení remise. V biopsii sleziny je nacházeno rozšíření jak bílé tak červené pulpy a atrofie folikulárních center.

V lymfatických uzlinách je difusní postižení hlavně v parakortikálních oblastech, někdy jsou zachovány folikly.

Kožní histologie je charakteristická s dermálními infiltráty, převážně ve škáře a méně v epidermis.

V immunophenotypisaci je charakteristický postthymický immunophenotyp - positivita CD2, CD5, CD7, CD4 a/nebo CD8, silná exprese CD 7, CD52. U 60% pacientů nacházíme CD4+ CD8- lymfocyty, u 25% pacientů je koexprese CD4 a CD8, mohou však býti i CD4-/CD8+ (15%). Více než 2/3 případů exprimuje CD3 a TCR-β. Vzhledem k tomu, že nebyl popsán specifický immunophenotyp T-PLL, průtoková cytometrie samotná k diagnose nestačí, diagnosa T-PLL vyžaduje multidisciplinární přístup = korelaci s klinickým obrazem, morfologií, cytogenetikou a molekulární biologií.

Specifická pro T-PLL se zdá býti exprese onkogenu TCL1, negativní je terminální deoxynukleotidyl transferasa.

Až u 80 % pacientů nacházíme chromosomální aberace zahrnující 14. chromosom - nejčastěji inv(14)(q11q32), časté jsou také translokace mezi 2 chromosomy 14 - t(14;14), dále t(X;14)(q28;q11) prokazovaná u cca 20% pacientů, zahrnující přestavbu TCLα loku s *MTCP1* genem. Nacházeny jsou dále (v 75 % případů) abnormality chromosomu 8 (trisomie, amplifikace a zvýšení exprese genu c-myc – u případů s i(8)(q10)

Ačkoliv abnormality 11q23 nejsou cytogeneticky často nacházeny, molekulární analysa často detekuje abnormality v lokusu Ataxia Teleangiectasia Mutated (ATM) genu.

Na základě cytogenetických změn lze pacienty s T-PLL rozděliti do dvou genetických podskupin: Větší podskupina (cca 80% pacientů) u kterých jsou prokázány abnormality TCRA/D lokusu aktivující protoonkogeny *TCL1* (14q32) nebo *MTCP1* (Xq28). Tato podskupina má vyšší frekvenci i(8)(q10) a mutací ATM, zatímco druhá podskupina je charakterisována vyšší frekvencí *TP53* mutací. Ke stanovení diagnosy T-PLL je nutné splnění buď tří hlavních kriterií (>5% T-PLL buněk v perif. krvi či kostní dřeni; stanovení T klonality; abnormality 14q32 či Xq22 nebo exprese TCL1A/B nebo MTCP1) nebo 2 hlavní kriteria + alespoň 1 vedlejší (abnormality 11. chromosomu; abnormality 8. chromosomu; abnormality 5.12. 13. 22. chromosomu či komplexní karyotyp; přítomnost T-buněk specifického (splenomegalie, výpotky) - tabulka 8.2.

Tabulka 8.2. Diagnostická kritéria stanovení dg. T-PLL

Velká kriteria	Malá kriteria
>5x10^9/l buněk s T-PLL fenotypem v PK či KD	Abnormality chromosomu 11
Potvrzení T-klonality (PCR či immunophenotypisace)	Abnormality chromosomu 8
Abnormality 14q32 nebo Xq28 nebo exprese TCL1A/B či MTCP	Abnormality chromosomu 5, 12, 13, 22 či komplexní karyotyp
	Postižení T-PLL specifických lokalit (slezina, výpotky)

K diagnose nutné splnění buď všech 3 hlavních kriterií, nebo prvních 2 hlavních a 1 malého kritéria.

Další důležitý prognostický faktor je mutace JAK3, která má signifikatní vliv na kratší přežívání.

8.8.2. Diferenciální diagnostika T-PLL

Diferenciálně diagnosticky musíme odlišiti hlavně T-cell large granular leukemii (T-LGL) a Sezaryho sy (SS) nebo adultní T-buněčný lymfom/leukemii (ATLL) – viz tabulka 8.3. (dle Dearden)

Tabulka 8.3. Diferenciální diagnostika T lymfoidních malignit.

Immunophenotyp	T-PLL	T-LGL	SS	ATLL
CD2	+	+	+	+
CD3	+	+	+	+-
CD7	+ (silně)	+-	+-	-
CD4	+ (v 60 %)	-	+ (většinou)	+ (většinou)
CD8	+ (15 %)	+	Vzácně	Vzácně
CD4/CD8 koexpresse	+ (25 %)	vzácně	Vzácně	Vzácně
Jiné		CD57/CD16		

Pozn.: V minulosti užívaný termín T-CLL není v současné WHO klasifikaci přítomen a neměl by býti ani používán, neb připouští možnost, že T-PLL je T-buněčný ekvivalent B-CLL.

8.8.3. Vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou T-PLL

se neliší výrazně od vyšetření pacientů s B-PLL – viz výše, přínosná může býti navíc kožní biopsie v případě přítomnosti postižení.

8.8.4. Prognosa T-PLL

V minulých letech se zdálo, že biologické parametry jako immunofenotyp, cytogenetika či molekulární biologie nemají významný vliv na délku přežívání. S rozvojem technik, se naopak začíná ukazovati důležitost cytogenetických změn – viz výše. Jako důležitá pro prognosu se udává rovněž dobrá odpověď na léčbu alemtuzumabem.

8.8.5. Léčba T-PLL

Podobně jako u B-CLL a B-PLL je léčba indikována až v případě progrese choroby. Indolentní fáse je různá, většinou však netrvá déle než 1-2roky. Častěji však pacienti přichází s agresivním klinickým obrazem a choroba bývá resistentní ke konvenční chemoterapii s prognosou medianu přežití 4 měsíce. Zdvojovací čas leukocytů kratší než 8,5 měsíce je většinou spojen se špatnou prognosou.

Tabulka 8.4. Definice aktivní choroby s indikací k léčbě = alespoň 1 kriterium

Celkové příznaky	Signifikantní únava: ECOG≥2; B-příznaky
Symptomatické selhání dřeně	Hb < 100, Thr < 100
Rostoucí uzliny, slezina, játra	>50% během 2 měsíců, symptomatické zvětšení
Progredující lymfocytosa	LDT <6 měsíců (pokud jsou lymfo >30x10^9/l)
Extranodální postižení	Infiltrace orgánů, peritoneální či pleurální výpotky, infiltrace CNS

Vzhledem k vysoké expresi CD52 na povrchu T-prolymfocytů je lékem volby alemtuzumab ve známém dávkování – po původní eskalaci dávky 3x týdně 30 mg po dobu 12 týdnů. Reagují většinou i pacienti s „bulky“ postižením, nedoporučuje se podávati „debulking“ terapii (např. steroidy, CHOP), neboť většinou nebývá účinná, vede k odkladu zahájení účinné léčby a zvyšuje toxicitu. Výrazně lepších výsledků se dosahuje při intravenosním podávání – celková odpověď bývá 90 % (s 81 % CR) proti 38% při podání s.c., inu se doporučuje tako aplikační cesta.

U selhání běžných dávek alemtuzumabu se zkoušelo podání vyšších dávek – 30 mg denně či kombinace s pentostatinem (který však u nás není dostupný) 4mg/m^2/týden po 4 týdny, u odpovídajících pacientů každé 2 týdny do nejlepší odpovědi či maximálně 12 týdnů.

U vhodných pacientů, kteří dosáhli odpovědi, by měla býti zvážena konsolidace transplantací kostní dřeně, která může prodloužiti čas do progrese a celkové přežití.

Myeloablativní transplantace není často možná vzhledem k pokročilejšímu věku, celkovému performance stavu a komorbiditám u starších pacientů, inu lze zvážiti nemyeloablativní transplantaci, leč komplikace jsou velmi časté a risiko velké. Další možností je případně i autologní transplantace hemopoetických buněk – u pacientů, kteří odpověděli na úvodní léčbu, ale nejsou únosní alogenní transplantaci či nemají vhodného dárce. V prospektivní studii EBMT pacienti, kteří byli celotělově ozářeni 6Gy, měli nižší frekvenci relapsu.

Purinová analoga (fludarabin, chlorodexyadenosin či pentostatin) mohou býti účinná a v některých případech navodí remisi, která sic je krátkodobá (6 měsíců), ale zlepšuje přežívání u odpovědších pacientů ve srovnání s historickými kontrolami.

Kombinace alemtuzumabu s chemoterapií nemá lepší výsledky, a naopak je spojena se signifikantním zvýšením vedlejších účinků, hlavně infekčních komplikací

Byly popsány první výsledky užití bcl-2 inhibitoru venetoclaxu u relabovaných pacientů po několika liniích léčby, byla užita vyšší dávka (1200mg), bylo dosaženo parciální remise, ale přežití resp. čas do relapsu byly krátké. Uvažuje se o kombinaci venetoclaxu s hypometylujícími léky (azacytidin), inhibitorem Brutonovy kinasy (ibrutinib) či PI3k (idelalisib). Vzhledem k přítomnosti mutací JAK-STAT cesty se uvažuje i o užití JAK inhibitorů.

Alkylační látky i kombinovaná chemotherapie (CHOP) mají nízký počet odpovědí s krátkým trváním, proto se již nedoporučují.

Při postižení CNS je nutná buď léčba trojkombinací (MTX, Ara-C a hydrocortison) i.t. či vysokou dávkou MTX (3 g) i.v., rutinní profylaxe CNS však není doporučována.

8.8.6. Hodnocení odpovědi

Hodnocení odpovědi zahrnuje fysikální vyšetření, krevní testy, radiologické metody a v případě hodnocení/potvrzení kompletní remise vyšetření kostní dřeně (aspirát i biopsii).

Kompletní remise (CR)
vyžaduje splnění následujících kriterií:

- Nepřítomnost lymfadenopatie
- Nepřítomnost hepato-splenomegalie
- Nepřítomnost příznaků
- Absolutní počet lymfocytů v PK <4x10^9/l
- Nepřítomnost (=<5% mononukleárních buněk) T-PLL buněk v kostní dřeni
- Nepřítomnost extranodálního postižení (výpotky, infiltrace orgánů)
- Kompletní reparace funkce kostní dřeně (=Hb ≥110 mg/l, absolutní neutrofily ≥ 1,5x10^9/l, Thrombo ≥ 100 x 10^9/l) bez substituce

Kompletní remise s inkompletní úpravou dřeně (incomplete marrow recovery)

Splnění kritérií kompletní remise, ale přetrvává anemie, neutropenie či thrombocytopenie, které jsou v důsledku toxicity léčby, nikoliv ve spojení s T-PLL.

Parciální remise (PR)

- Alespoň 30% ústup lymfadenopatie v alespoň 3 cílových oblastech (target lesion)
- Regrese splenomegalie o 50% (při měření delšího průměru>13cm)
- <30x10^9/l cirkulujících lymfocytů v periferní krvi a pokles ≥50%
- Nedosažení kompletní remise v kostní dřeni
- Částečná reparace funkce kostní dřeně – alespoň v jednom parametru (Hb ≥110 mg/l, absolutní neutrofily ≥ 1,5x10^9/l, thrombocyty≥100 x 10^9/l) méně než 50% ve srovnání se stavem na počátku léčby

Stabilní choroba (SD)

Nesplnění kriterií pro CR či PR ale ani kriterií pro PD (progredující chorobu)

Progresivní choroba (PD)

- Progrese lymfadenopatie>20%
- Progrese splenomegalie>50 % při měření delšího průměru nad normu při zahájení léčby
- Přítomny celkové příznaky
- Progrese cirkulujících lymfocytů ≥50 % od stavu před léčbou

Refrakterní choroba, selhání léčby

Progrese choroby (definovaná jako PD) bez předchozí odpovědi (CR, PR, SD) na léčbu

Vybrané informace k biologické léčbě pomocí alemtuzumabu

8.9. Alemtuzumab v hematoonkologii

Indikace dle SPC (vybrané části týkající se hematologie)

Léčba dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří jsou refrakterní na léčbu standardními přípravky registrovanými v České republice.
Léčba dospělých pacientů s T-prolymfocytární leukémií.
Léčba dospělých pacientů s CLL indukovanou autoimunní hemolytickou anémií či autoimunitní trombocytopenií, s dalšími lymfoproliferativními onemocněními.
Pracoviště:
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno;
Interní klinika hematologie VFN v Praze a I LF UK, U nemocnice 2, 128 00 Praha 2;
Ústav hematologie a krevní transfúze, U nemocnice 1, 128 00 Praha 1;
IV. interní hematologická klinika, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
Interní hematologická klinika, FN Královské Vinohrady, Šrobárova 1150/50, 100 34 Praha 10
Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín
Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I.P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
Klinika hematoonkologie, FN Ostrava, 17. Listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava-Poruba.

Tabulka 8.5. Diferenciální diagnostika B- a T-PLL (dle Dearden, 2012).

	B-PLL	T-PLL
Median věku	69	61
Poměr muži : ženy	1,6 : 1	2 . 1
Median celkového přežití	3 roky	7 měsíců konv. th. 20 měsíců alemtuzumab monoth. 48 měsíců alemtuzumab + HSCT
Počet lymfocytů	Vysoký	Velmi vysoký
Morfologie PK	>55% (obvykle > 90%) prolymfo s prominentním jedním jadérkem, 2xvětší než CLL lymfocyty	Basofilní prolymfocyty s cytoplasmatickými výběžky („blebs“),
Immunophenotypisace	$CD19^{+}$, $CD20^{+}$, $CD22^{+}$, $CD79a^{+}$, $CD5^{+/-}$, $FMC7^{+}$, $SmIg^{++}$	$CD2^{+}$, $CD3^{+}$, $CD5^{+}$, $CD7^{++}$, CD4/8 variabilně, $CD1a^{-}$, TdT^{-}, $CD25^{+/-}$
Cytogenetika	Del13q, del11q, del17p, del6q, vzácně c-myc, častá del/ mutace *TP53*	t(14;14), inv14, t(X;14),trisomie 8, *TCL-1*, *MTCP-1*, *ATM*
Histologie dřeně a sleziny	Nodulární/intersticiální infiltrace KD, nejsou proliferační centra; Slezina infiltrace červené a bílé pulpy prolymfocyty	Smíšený typ (diffusní a intersticiální) infiltrace KD, retikulární fibrosa Slezina – expanse červené i bílé pulpy s atrofií folikulárních center
Diferenciální diagnosa	CLL/PLL, T-PLL, MCL (leukemická fáse), SMZL, HCL-v	B-PLL, T-LGL leukemie, ATLL, SS

8.10. Literatura

1) Adam Z., Klabussay M., Krejčí M.: Buněčná prolymfocytární lymfatická leukemie (B-PLL) in: Adam Z., Krejčí M., Vorlíček J. et al.: Hematologie – přehled maligních hematologických nemocí, Grada Publishing, Praha, 2008: 198-200
2) Aggio M.C.: Splenic irradiation as initial therapy for prolymphocytic leukemia, Eur J Haematol, 1992, 49: 46-47
3) Boidol B., Kornauth Ch., van der Kouwe E., et al.: First-in-human response of BCL-2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia, Blood, 2017;130(23):2499-2503
4) Catovsky D., Müller-Hermelink H.K., Raifkiaer E.: T-cell prolymphocytic leukaemia in: Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours, 2007, 270-271
5) Chapiro E., Roos-Weil D., Bougacha N. et al.: Genetic characterization of B-cell prolymphocytic leukemia (B-PLL): A hierarchical prognostic model involving MYC and TP53 abnormalities. On behalf of the Groupe Francophone de cytogenetique hematologique (GPCH) and the French innovative leukemia organisation (FILO) group, Blood, 2018, 132, Suppl. 1, 943
6) Chen X, Cherian S.: Immunophenotypic characterization of T-Cell prolymphocytic leukemia, Am J Clin Path, 2013, 140: 727 - 735
7) Cmunt E.: Prolymfocytární leukemie, Trans Hematol Dnes, 2010, Suppl. 1
8) Cmunt E.: Prolymfocytární leukemie, Postgradual Med. 2011, 13: 316-322
9) Collignon A., Wanquet A., Maitre E. et al: Prolymphocytic leukemia: New insights in diagnosis and in treatment, CurrOncolRTep. 2017, 19: 29
10) Dearden C.: How I treat prolymphocytic leukemia, Blood, 2012,120(3): 538-551
11) De Lavallade H, Faucher C, Furst S, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in a patient with T-cell prolymphocytic leukaemia: graft-versus-tumor effect and long-term remission. Bone Marrow Transplant, 2006, 37:709-10.
12) Faderl S., Thomas D.A., O´Brien S. et al.: Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refraktory lymphoid malignancies, Blood, 2003, 101: 3413-3415
13) Gardenet L, Bittencourt H., Kaliski A. et al.: Treatment of T-prolymphocytic leukemia with nonmyeloablative allogenic stem cell transplantation, Eur J Haematol, 2001, 66:137-139
14) Herold M., Spohn C., Schlag et al.: Fludarabine/cyclophosphamide chemotherapy for B-prolymphocytic leukaemia, Blood, ASH Abstracts 2003, 102(11): abstrakt 2499
15) Chaar B.T., Petruska P.J.: Complete response to alemtuzumab in a patient with B prolymphocytic leukemia, Am J Hematol, 2007, 82: 417
16) B-prolymfocytární leukemie in: Kačírková E., Campr V. et al.: Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně, Grada Publishing, Praha, 2007, 170-171
17) T-prolymfocytární leukemie in: Kačírková E., Campr V. et al.: Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně, Grada Publishing, Praha, 2007, 217-218
18) Khot A.: Where do we currently stand with T-cell proplymphocytic leukemia?, Leuk Lymphoma, 2019, 60 (3): 563-565
19) Krishnan B, Cazin B, Ireland R, et al. Improved survival for patients with T-cell prolymphocytic leukaemia receiving alemtuzumab therapy followed by stem cell transplantation. IWCLL. Leuk Lymphoma 2007; 48(suppl 1): S180.
20) Krishnan B., Else M., Tjonnford G.E. et al.: Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study, Br J Haematol, 2010, 149: 907-910

21) Matutes E., Owusu-Ankomah K., Morilla R. et al.: The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL, Leukemia, 1994, 8: 1640-1645

22) Mourad Y.A., Taher A., Chehal A. et al.: Successfull treatment of B-cell prolymphocytic leukemia with monoclonal anti-CD20 antibody, Ann Hematol, 2004, 83: 319-321

23) Nakashima H., Saito B., Ariizumi H. et al.: Splenic irradiation as a successful treatment for an elderly patient with B-cell prolymphocytic leukemia, Rinsho Ketsueki, 2008, 49: 1619-1622

24) Pagano I., Barbera E.O, Voso M.T. et al.: Salvage chemotherapy with pentostatin in prolymphocytic leukemia, Haematologica, 1994, 79: 542-545

25) Parsons B., Polewski P., Go R.S. et al.: Confirming the presence of a smoldering T and B PLL associated with improved OS: Using the National cancer data base, Blood, 2018, 132: 5543

26) Shvidel L., Shtalrid M., Klepfish A. et al.: Successfull autologous stem cell transplantation in aggresive prolymphocytic leukemia, Am J Hematol, 2000, 63: 231-232

27) Staber P., Herling M., Bellido M. et al.: Consensus criteria for diagnosis, staging nad treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia, Blood 2019; 134(14):1132-1143

28) Stengel A., Kern W., Zenger M. et al.: A comprehensive cytogenetic and molecular genetic characterisation of patiens with T-PLL revealed two distinct genetic subgroups nad JAK3 mutations as an important prognostic marker, Blood, 2014: 124:1639

29) Van der Velden V.H.J., Hoogeveen P.G., de Ridder D. et al.: B-cell prolymphocytic leukemia: a specific subgroup of mantle cell lymphoma, Blood, 2014, 124(3): 412-419

30) Weide R., Pandorf A, Heymanns J., et al.: Bendamustine⁄Mitoxantrone⁄Rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemo-immunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies. Final results of a pilot study. Leuk Lymphoma 2004; 45:2445–9.

31) Yiu R.C., Tien S-L.: Cold agglutinin disease with prolymphocytic leukemia, Blood, 2012, 119 (22): 5069

9. Vlasatobuněčná leukemie (HCL)

Pavel Žák

9.1. Úvod

Vlasatobuněčná leukemie (*hairy cell leukemia*, HCL) je indolentní B lymfoproliferativní onemocnění. Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit variantní formu HCL (vHCL), která je dle WHO řazena mezi blíže neurčené splenické lymfomy/leukémie.

9.2. Klinické projevy a laboratorní vyšetření

Pacient je vyšetřován pro únavu, krvácivé projevy, tlak v levém podžebří a opakované i oportunní infekce. Je přítomna splenomegalie a u části případů mírná hepatomegalie. V pokročilém stavu může být přítomna intra-abdominální a mediastinální lymfadenopatie. Nádorové buňky charakteristicky infiltrují predilekčně kostní dřeň, slezinu a játra. Charakteristickým nálezem je splenomegalie a cytopenie (obvykle pancytopenie). V diferenciálním rozpočtu je přítomna granulocytopenie a monocytopenie. Velmi častá je neúspěšná aspirace kostní dřeně (tzv „suchá“ sternální punkce).

9.3. Doporučená vyšetření

Základní vyšetření: krevní obraz a diferenciální rozpočet, trepanobiopsie a aspirace kostní dřeně (cytologie, imunofenotypizace, imunohistochemie). Ultrazvukové (UZ) a CT vyšetření břicha a základní onkologický screening. Při podezření na vHCL imunohistochemická nebo molekulární detekce mutace *BRAF* V600E. Vzhledem k léčbě purinovými analogy je nutné vyloučit virovou hepatitidu B/C a HIV.

9.4. Kritéria pro stanovení diagnózy HCL

a) Přítomnost typických leukemických buněk v obvodové krvi a kostní dřeni. Leukemické buňky mají nesegmentované oválné jádro s jemným chromatinem a světle modrou cytoplasmu. Buněčný okraj je po celém obvodu buňky neostrý a místy vybíhá v jemné výběžky. Imunologický profil HCL je CD5-, CD10-, CD11c+, CD20+ (silná exprese), CD22+, CD25+, CD103+, CD123+, cyclin D1+, annexin A1+, CD 200+ (silná exprese). U vHCL CD25-, CD123-, annexin A1- (2).

b) Trepanobiopsie: kostní dřeň je infiltrována leukemickými buňkami (lze zachytit fokální, intersticiální a difúzní typ infiltrace). Charakteristické je, že nedochází k překrývání leukemických buněk a obvykle lze vidět jádro s dobře ohraničeným okrajem cytoplazmy. Dalším charakteristickým rysem je zmnožení retikulinových vláken. Imunohistochemie prokáže středně silnou pozitivu CD20 a silnou pozitivitu CD72 (DBA.44). Imunohistochemické vyšetření u HCL prokáže cyclin D1+, annexin A1 + a mutovaný protein *BRAF*.

c) U splenektomovaných pacientů je typická leukemická infiltrace červené pulpy, atrofie bílé pulpy a tvorba pseudosinusů.

d) Mutaci *BRAF* V600E je možné prokázat imunohistochemicky (BRAF protein) nebo molekulárně geneticky (real time PCR) u většiny HCL. Tato mutace není přítomna u vHCL (3, 4). Toto vyšetření je vždy indikováno při podezření na vHCL nebo při selhání terapie purinovými analogy. (Pozn: Exprese IGHV4-34 přestavba je přítomna jen u malé skupiny HCL, u které není mutace v *BRAF* V600E a je charakterizována rezistencí na purinová analoga.)

Tabulka 9.1. Diagnostická kriteria HCL a vHCL (16)

	HCL	Variantní HCL
Aspirace kostní dřeně	Obtížná (suchá punkce !)	Snadná
Lymfocytoza	-	+
Monocytopenie	+	-
Nápadná jadérka	-	+
Výběžky cytoplazmy	+	+
CD25	+	-
CD103, CD123	+	Variabilní
Annexin A1	+	-
BRAF V600E mutace	+	-
Splenomegalie	+	+
Odpověď na terapii DCF/CDA	dobrá	špatná

9.5. Léčba

Indikace pro zahájení terapie (1, 15,16)

Terapie je indikována při:

- poklesu absolutního počtu granulocytů < 1,0 x10^9/l
- hodnotě hemoglobinu pod < 110 g/l
- poklesu krevních destiček pod < 100 x10^9/l
- B symptomy související s aktivitou HCL
- symptomatická splenomegalie/ hepatomegalie a lymfadenopatie
- rekurentní infekce
- autoimunitní projevy (vaskulitida, …)

Standardní léčba (1,15,16)

Lékem volby jsou purinová analoga: pentostatin (DCF) a cladribin (CDA). Jejich léčebný efekt je srovnatelný a u dosud neléčených pacientů s HCL navozují dlouhodobou odpověď.
Doporučené schéma léčby:
- cladribin (Litak) 0,1 - 0,14 mg/kg.d , podání s.c. po 5 dnů nebo
- cladribin (Leustatin) 0,09 mg/kg/d v kontinuální infúzi po 7 dnů nebo 0,14 mg/kg/d po 5 dnů nebo
- pentostatin (Nipent) 4 mg/m^2 á 2 týdny do dosažení kompletní remise, ale maximálně 6 měsíců

Purinová analoga je i v léčbě první linie možné kombinovat s rituximabem.
Při navození PR 6 měsíců od podání indukční terapie je indikována konsolidace purinovým analogem + rituximabem (375mg/ m^2 týdně, 4 cykly) (5,16).

Poznámka:
- Standardní léčbu purinovými analogy je možné zahájit až po zvládnutí život ohrožující infekce. V případě, že není možné infekci kontrolovat, je nutné podat redukovanou dávku pentostatinu nebo cladribinu (15,16).
- Postavení interferonu (IFN) v iniciální a udržovací léčbě HCL je limitované (15,16):

a) v iniciální léčbě těhotných žen
b) při závažné neutropenii (ANC < 0,2 x 10^9/l) ke zvýšení ANC před terapií CDA nebo DCF

- Splenektomie nebo ozáření sleziny není v iniciální léčbě indikováno.
- Profylaxe: acyklovir a sulfamethoxazol/trimethoprim 3 měsíce po terapii do normalizace CD4+ lymfocytů > 0,2 x 10^9/l .

Hodnocení léčebné odpovědi by mělo být provedeno 4-6 měsíců po léčbě CDA a po 8 cyklech DCF.

Kompletní remise (CR)	Normalizace parametrů KO (Hb > 110 g/l, trombocyty > 100 x 10^9/l, ANC > 1,5 x10^9/l) Není organomegalie Nepřítomnost HCL v obvodové krvi a kostní dřeni
Parciální remise (PR)	Normalizace parametrů KO Zmenšení organomegalie a redukce infiltrace kostní dřeně HCL nejméně o 50 %
Stabilní choroba (SD)	Nesplnění kriterií PR
Progredující choroba (PD)	Progrese symptomů, 25% nárůst organomegalie a/ nebo pokles hodnoty parametrů KO nejméně o 25 %

Terapie relapsu nebo progresivní HCL (15, 16)

Optimální postup závisí jednak na dosažené odpovědi po terapii pentostatinem nebo cladribinem a přidružených onemocněních (ledvinné selhání, závažné oportunní infekce). Je nutná revize diagnózy HCL a vyšetření mutace *BRAF* V600E. V terapii relapsu je možné použít i kombinaci purinového analoga s rituximabem nebo rituximab v monoterapii.

a) Terapie pozdního relapsu (> 2 roky)

Pacienti, kteří dosáhli iniciální léčbou CR trvající 2 roky, profitují z opakování terapie stejným nebo alternativním purinovým analogem v kombinaci s rituximabem. Kombinace analoga s rituximabem významně zvýšila počet a trvání CR (10). V případě nemožnosti podání purinového analoga je indikován rituximab v monoterapii (6,8).

b) Relaps po kladribinu nebo pentostatinu (<2 roky)

Podání stejného nebo alternativního purinového analoga v kombinaci s rituximabem (375mg/m^2 týdně, 4 cykly). V případě nemožnosti podání purinového analoga je indikován rituximab v monoterapii (1, 6, 8, 12).

Doporučené schéma léčby pro bod a, b:

Purinový analog (CDA nebo DCF) + rituximabem (375mg/ m^2 týdně, 4 cykly)

c) Progresivní onemocnění po léčbě kladribinem nebo pentostatinem

Při selhání druhé linie léčby ve složení purinový analog a rituximab nebo při kontraindikaci podání purinové analoga je indikována léčba vemurafenibem (Zelboraf) v kombinaci s rituximabem (9,10,11). Touto kombinací bylo navozeno více jak 90% dlouhodobých kompletních remisí a u 65 % pacientů došlo k eradikaci minimální reziduální odpovědi (11). Méně účinný je moxutomomab pasudotox (Lumoxiti, v Evropě nedostupný) (11). Moxutomomab navodil u 41% pacientů CR, při podání jsou časté edémy, u 5% léčených hemolyticko -uremický syndrom (11, 13). Účinnost je zkoumána i u ibrutinibu (13).

Doporučené schéma léčby:

Vemurafenib 960mg 2x denně po 8 týdnů + rituximab (375mg/ m^2 á 2 týdny, 8 cyklů) (11)

Pozn:

Dříve používané postupy – splenektomie nebo terapie interferonem mohou být prospěšné jen u vybraných pacientů a nelze je obecně doporučit. Splenektomie může být indikována při progresivním onemocnění v těhotenství, dále je vhodná u výrazné splenomegalie (> 10 cm pod oblouk žeberní) a nízké infiltraci kostní dřeně (16).

IFN alfa (3MU 3x týdně) nebo pegylované formy interferonu mohou být použity v moderování aktivity jen u vybraných relabujících a refrakterních forem HCL. Dosažení kompletní remise je nízké (11 %) a intolerance bývá častá (7).

9.6. Prognóza

Zavedení kladribinu a pentostatinu do léčby HCL vede k dosažení vysokého počtu (70-95 %) dlouhodobých kompletních remisí. Relaps je popisován přibližně u 25 % pacientů v prvních 5 letech po podání chemoterapie.

9.7. Literatura

1) Grever MR, Abdel-Wahab O, Andrtsos LA et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patient with classic hairy cell leukemia. Blood 2017, 129, 553-560
2) Shao H, Calvo KR, Gronborg M et al. Distinguish hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: development and validation of diagnostic kriteria. Leuk res 2013, 37, 401-409.
3) Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF Mutations in Hairy Cell Leukemia. N Engl. J. Med. 2011;364: 2305-2315.
4) Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, et al. The BRAF V600E station in hairy cell leukemia and other mature B-cell neoplasms. Blood 2012, 119, 188-191.
5) Dearden CE, Katovsky D. Long-term results for pentostatin and cladribin treatment of hairy cell leukemia. Leuk. Lymphoma. 2011;52, Suppl 2:21-24.
6) Thomas DA, O´Brien S, Bueso-Ramos C, et al. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. Blood. 2003;102: 3906-3911.
7) Benz R, Siciliano RD, Stussi G, et al. Long-term follow-up of interferon – alpha induction and low – dose therapy in hairy cell leukemia. Eur J Haematol 2000, 64, 47-52
8) Zenhausern R, Simcock M, Gratwohl A, et al. Rituximab in patiens with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). Haematologica 2008;93: 1426-1428
9) Troussard X, Montané L, Tiab M et al. Vemurafenib in advanced patiens with hairy cell leukemia (HCL): Results of the Acsé phase II trial (abstrakt). Blood 2017 130: Abstract 156
10) Tiacci E, Park JH, De Carolios L, et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refraktory hairy cell leukemia (HCL). N Engl J Med 2015:373:1733-1747
11) Tiacci E, De Carolic L, Zaja F, et al.: The chemotherapy – free combination of vemurafenib and rituximab produces deep and durable responses in relapsed or refraktory hairy cell leukemia (HCL) patiens (abstract) Bloood 2017, 130, abstrakt 409.
12) Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S et al. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial Br J Haematol 2016: 174: 760-766
13) Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani P, et al. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refraktory hairy cell leukemia. Leukemia 2018, 32: 1768-1777
14) Jones J, Andritsos L, Kreitman RJJ, et al. Efficacy and safety of the bruton kinase inhibitor ibrutinib in patiens with hairy cell leukemia: stage 1 result of a phase 2 study (abstrakt). Blood 2016, 128, Abstract 1215.
15) NCCN guidelines Version 1.2020 Hairy Cell Leukemia
16) Gerrie AS, Zypchen LN, Connors JM: Fludarabine and rituximab for relapsed or refraktory hairy cell leukemia. Blood 2012, 119, 1988-1991
17) Burotto M, Stetler-Stevenson M, Arons E et al.: Clin Cancer Res 2013, 196313-6321
18) Robak T, Matutes E., Catovsky D et al. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follw up. Annals of Oncology 2015, 26 (Suppl 5), 100-107

10. Myelodysplastické syndromy (MDS)

Jaroslav Čermák, Jan Starý, Anna Jonášová a Kooperativní skupina pro MDS (Czech MDS Group)

10.1. Úvod

Myelodysplastický syndrom (MDS) je klonální onemocnění krvetvorby. V jeho patogenezi se přisuzuje důležitá úloha iniciálnímu poškození kmenové hemopoetické buňky, jež ve svém důsledku vede k tvorbě patologického klonu s určitou růstovou výhodou. Stimulace proliferace časných prekursorů spolu se zvýšeným stupněm apoptózy zralejších forem vede v časné fázi choroby k obrazu buněčně bohaté dysplastické kostní dřeně kontrastující s různým stupněm cytopenie v periferní krvi. Důsledkem nestability genomu je zvýšená incidence tzv. „driver mutací“, které se uplatňuji v regulaci proliferace, diferenciace a buněčné apoptózy a jejich exprese je často regulována na epigenetické úrovni. Důsledkem je postupný nárůst počtu blastů v pokročilé fázi onemocnění a možný přechod do obrazu akutní myeloidní leukémie (AML).

V současné době se uplatňuje v klasifikaci onemocnění tzv. WHO klasifikace, jejíž poslední revize z roku 2016 je uvedena v tabulce 10.1. V tabulkách 10.5. a 10.6. jsou nemocní rozděleni do rizikových prognostických podskupin podle tzv. Mezinárodního prognostického skórovacího systému (IPSS) a revidovaného IPSS (IPSS-R), Při volbě léčebných přístupů lze zcela obecně říci, že nemocní s časnými formami choroby bez nadbytku blastů a s nízkým či středním-1 rizikem jsou indikováni spíše ke konzervativním léčebným postupům, nemocní s nadbytkem blastů a středním-2 či vysokým rizikem především k intenzivní léčbě včetně transplantace krvetvorných buněk (SCT).

10.2. Základní klasifikace

název	**počet dysplastických řad**	**počet cytopenií**	**% prsténčitých sideroblastů ve dřeni**	**% blastů ve dřeni a periferni krvi**	**aberace karyotypu**
MDS s dysplasií v 1 řadě (MDS-SLD)	1	1-2	< 15% či < 5% + mutace *SF3B1*	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kriterií pro MDS del(5q)
MDS s dysplasií ve více řadách (MDS-MLD)	2-3	1-3	< 15% či < 5% + mutace *SF3B1*	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kriterií pro MDS del(5q)
MDS s prsténčitými sideroblasty (MDS-RS)					
MDS-RS s dysplasií v 1 řadě (MDS-SR-SLD)	1	1-2	≥ 15% či ≥ 5% + mutace *SF3B1*	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kriterií pro MDS del(5q)
MDS-RS s dysplasií ve více řadách (MDS-RS-MLD)	2-3	1-3	≥ 15% či ≥ 5% + mutace *SF3B1*	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli (krom kriterií pro MDS del(5q)
MDS s izolovanou del(5q)	1-3	1-2	+/-	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	del(5q) izolovaná či s 1 další aberací krom -7 či del (7q)
MDS s nadbytkem blastů (MDS-EB)					

název	**počet dysplastických řad**	**počet cytopenií**	**% prsténčitých sideroblastů ve dřeni**	**% blastů ve dřeni a periferni krvi**	**aberace karyotypu**
MDS-EB-1	0-3	1-3	+/-	BM 5-9%, PB 2-4% bez Auer.tyčí	jakékoli
MDS-EB-2	0-3	1-3	+/-	BM 10-19%, PB 5-19% či Auerovy tyče	jakékoli
MDS neklasifikovatelný					
s 1% blastů v periferní krvi	1-3	1-3	+/-	BM < 5%, PB = 1% bez Auer.tyčí	jakékoli
s dysplasií v 1 řadě a pancytopenií	1	3	+/-	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	jakékoli
založený na definované cytogenetické abnormalitě	0	1-3	< 15%	BM < 5%, PB < 1% bez Auer.tyčí	abnormalita definující MDS
Refrakterní dětská cytopenie	1-3	1-3	žádné	BM < 5%, PB < 2%	jakékoli

Akutní myeloidní leukémie (AML)	≥ 20%

Dysplazie ve dřeni musí být pro všechny kategorie přítomna alespoň v 10 % buněk dané řady.

Tabulka 10.1. Současná WHO klasifikace MDS z roku 2016. Podle Arber D.A. et al. (1)

Chronická myelomonocytární leukémie (**CMML**) je dnes řazena do skupiny smíšených myelodysplastických/myeloproliferativních onemocnění (**MDS/MPN**). CMML je definována jako selhání kostní dřeně s dysplastickými znaky, které mohou vést k cytopenii v periferní krvi na jedné straně a současně na druhé straně s myeloproliferativní složkou reprezentovanou monocytózou v periferní krvi (> $1x10^9$/l) často doprovázenou leukocytózou a dalšími známkami myeloproliferace jako např. hepatosplenomegalií /1/. Rozdělení CMLL na jednotlivé podtypy a diagnostická kritéria pro CMML jsou uvedena v tabulce 10.2.

CMML - 0 :
- blasty /včetně promonocytů/ < 2% v periferní krvi, < 5% v kostní dřeni

CMML - 1 :
- blasty /včetně promonocytů/ < 5% v periferní krvi, < 10% v kostní dřeni

CMML - 2 :
- blasty /včetně promonocytů/ 5-10 % v periferní krvi, 10-19 % v kostní dřeni či přítomnost Auerových tyčí nehledě na počet blastů a promonocytů

CMML dysplastický typ: WBC < 13 x 10^9/l

CMML proliferativní typ: WBC ≥ 13 x 10^9/l

Kritéria pro stanovení dg. CMML :
- Perzistující monoytóza v perifderní krvi (> 1.0 x 10^9/l)
- Nepřítomnost Ph chromozomu či *BCR/ABL1* fuzního genu
- < 20 % blastů v periferní krvi
- Nepřítomnost přeskupení *PDGFRB* či *PDGFRB*
- Dysplazie v jedné či více buněčných liniích

Tabulka 10. 2. Klasifikace a kritéria pro stanovení diagnózy CMML.Podle Arber D.A. et al. (1)

Mezi smíšené MDS/MPN patří dále **MDS/MPN s prsténčitými sideroblasty a trombocytózou** (viz tabulka 10.3.), **JMML** (juvenilní myelomonocytární leukémie (viz níže) a **aCML** (atypická chronická myeloidní leukémie).

Kritéria pro stanovení MDS/MPN s prsténčitými sideroblasty a trombocytózou:
- Anémie spojená s dysplasii v červené řadě či více liniích, ≥ 15% prsténčitých sideroblastů,, < 1% blastů v periferní krvi a < 5% blastů ve dřeni
- Perzistující trombocytóza v periferní krvi **(** ≥ 450 x 10^9/l)
- Prezence mutace *SF3B1(zejména s mutací JAK2)* ,při její absenci nepřítomnost předchozí cytotoxické léby
- Nepřímnost předchozího MDS či MPN (krom MDS-RS)
- Nepřítomnost *BCR/ABL1, PDGFRB* či *PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2,* nepřítomnost *(3;3) (q21;q26), inv(3)(q12q26) či del(5q)*

Tabulka 10.3. Kritéria pro stanovení dg. MDS/MPN s prsténčitými sideroblasty a trombocytózou. Podle Arber D.A. et al. /1/

Kritéria pro diagnostiku JMML

1. Monocytóza v krvi > 1x10^9/l
2. Blasty tvoří méně než 20% leukocytů v krvi a jaderných buněk v kostní dřeni
3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu *BCR-ABL*
4. Mutace genů (nejméně 1 gen): somatické *PTPN11, KRAS,NRAS, NF1*
   zárodečné *CBL a ztráta heterozygozity CBL*
4. Plus u nemocných bez genetických změn :
   - klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)
   A nejméně další 2 abnormality :
   - vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
   - nezralé myeloidní či erytroidní prekursory v periferní krvi
   - hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF *in vitro*
   - hyperfosforylace *STAT5*

Tabulka 10.4. Kritéria pro diagnostiku JMML. Podle Arber D.A. et al. (1)

10.3. Základní diagnostická vyšetření

10.3.1. KO + manuální diferenciální rozpočet (na 500 buněk), retikulocyty

10.3.2. Sternální punkce:

- Morfologické vyšetření + cytochemie (barvení na Fe, PAS, NE, peroxidázu), přítomnost dysplastických změn (≥ 10% buněk jednotlivých linií), prsténčité sideroblasty, bloková PAS+ erytroblastů
- Cytogenetické vyšetření (standardní barvení, FISH (při absenci mitóz, k ověření změn na 5,7 a 20. chromozomu) , RT-PCR, komparativní genomová hybridizace , vyšetření polymorfismu jednotlivých nukleotidů (fakultativně)
- Imunofenotypizace (fakultativní)

- Molekulárně genetické vyšetření: obligatorní – *SF3B1* u MDS-RS, *ASXL1* u CMML, *p53* (pro prognostickou klasifikaci, při indikaci léčby lenalidomidem) (2),
- *PTPN11, KRAS,NRAS, NF1, CBL a ztráta heterozygozity CBL* (u JMML),
- fakultativní: mutace „driver“ genů *(DNMT32, EZH2, TET2,SRSF2, RUNX1)*(3), mutace zárodečného genomu *(DBA,FA,SBSD1)* u mladých nemocných k vyloučení vývoje z kongenitálního selhání krvetvorby (3),
- mutace *JAK2* genu (MDS-RS s trombocytózou), mutace *BCR/ABL1, PDGFRB* či *PDGFRB, FGFR1* u CMML, *BCR/ABL* u MDS/MPN.
- NGS – sekvenování nové generace – fakultativně zejména při dg. hypoplastického MDS

10.3.3. Trepanobiopsie kostní dřeně:

- Stanovení buněčnosti dřeně
- Stanovení přítomnosti a stupně fibrózy dřeně
- Stanovení přítomosti ALIP (abnormálně lokalizovaných nezralých prekutzorů)
- Vyloučení metastazujícího procesu do kostní dřeně

10.3.4. Biochemická a další vyšetření:

10.3.4.1. Sérum:

- minerály, urea, kreatinin, kyselina močová, jaterní testy, LD, glykémie, celková bílkovina +elfo
- Fe, feritin, vazebná kapacita transferinu, saturace transferinu
- hladina B12, kyselina listová, sEPO – *u skupiny s nižším rizikem*
- TSH, T3,T4, ANF, anti ds-DNA – *u skupiny s nižším rizikem*

10.3.4.2. Imunohematologické vyšetření (protilátky proti erytrocytům a trombocytům), základní koagulační vyšetření (PT,APTT,DD,fibrinogen)

10.3.4.3. Testy na PNH (CD59 a CD55 deficitní erytrocyty a granulocyty)

- *u skupiny s nižším rizikem*

10.3.4.4. Virologie: HbSAg, parvovirus B19, HIV

Fakultativně:

HLA-DR 15 u hypoplastických forem MDS
HLA typizace u kandidátů transplantace

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučováno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria (1):

- trvalá neobjasněná cytopenie (neutropenie, trombocytopenie nebo anemie),
- morfologická dysplázie alespoň dvou linií,
- získaná klonální cytogenetická abnormita v krvetvorných buňkách,
- zvýšené procento blastů (≥ 5 %).

Pro diagnostiku JMML mají být splněna následující diagnostická kritéria:

1. Monocytóza v krvi > $1x10^9$/l
2. Blasty tvoří méně než 20 % leukocytů v krvi a jaderných buněk v kostní dřeni
3. Nepřítomnost Ph1 chromozomu nebo fúzního genu *BCR-ABL*
4. Mutace genů (nejméně 1 gen): somatické *PTPN11, KRAS,NRAS, NF1*
   zárodečné *CBL a ztráta heterozygozity CBL*
4. Plus u nemocných bez genetických změn:
   - klonální chromozomální abnormalita (nejčastěji monosomie 7)
   - vzhledem k věku zvýšený hemoglobin F
   - nezralé myeloidní či erytroidní prekursory v periferní krvi
   - hypersenzitivita myeloidních progenitorů vůči GM-CSF *in vitro*
   - hyperfosforylace *STAT5*

10.4. Prognostické parametry

IPSS (Mezinárodní prognostický skórovací systém)

Body	**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**
% blastů ve dřeni	**<5**	**5-10**	**-**	**11-20**	**21-30**
Počet cytopenií	**0/1**	**2/3**			
Karyotyp	**příznivý**	**intermediární**	**nepříznivý**		

Karyotyp: příznivý – normální, del(5q), del(20q), -Y
nepříznivý – komplexní změny (≥ 3 abnormality), abnormality chromosomu 7.
intermediární – ostatní nálezy.

Kritetria cytopenie: neutrofily < 1.8 x 10^9/l, trombocyty< 100 x 10^9/l,
Hb < 100 g/l (4).

Rizikové skupiny dle IPSS

riziko	**skóre**	**medián přežití roky**	**AML transformace roky**
nízké	**0**	**5,7**	**9,4**
střední I	**0,5-1,0**	**3,5**	**3,3**
střední II	**1,5-2,0**	**1,2**	**1,1**
vysoké	**≥ 2,5**	**0,4**	**0,2**

Tabulka 10. 3. Mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS).

Dle Greenberga et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88 (5)

IPSS-R (Revidovaný mezinárodní prognostický skórovací systém)

Prognostický faktor / hodnota	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogenetika	velmi dobrá		dobrá		střední	nepříznivá	velmi nepříznivá
% blastů ve dřeni	≤ 2 %		> 2 - < 5 %		5-10 %	>10 %	
Hb g/l	≥ 10		8 - < 10	< 8			
Trombocity (x10^9/l)	≥ 100	50 - < 100	< 50				
Neutrofily (x10^9/l)	≥ 0,8	< 0,8					

Prognostické parametry

RIZIKO (KATEGORIE)	RIZIKOVÉ FAKTORY
velmi nízké	≤ 1,5
nízké	> 1,5 - 3
střední	> 3 - 4,5
vysoké	> 4,5 - 6
velmi vysoké	> 6

Tabulka 10.4. Revidovaný mezinárodní prognostický systém pro MDS.

Dle Greenberga et al. : Revised international scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120 : 2454-2465 (6).

10.5. Léčba nemocných s MDS s nižším rizikem (nízké či střední I. riziko dle IPSS, velmi nízké a nízké riziko dle IPSS-R)

10.5.1. Observace

Observace je doporučována pouze pro nemocné s nepříliš závažnou cytopenií, bez transfuzní dependence, se stabilní chorobou, bez přítomnosti blastů a nepříznivých chromozomálních aberací *(stupeň D)* (7).

10.5.2. Podpůrná terapie

10.5.2.1. Transfuze erytrocytů:

Účelem je odstranění symptomů vyplývajících z anémie, rizika poškození orgánů ischémií a zlepšení kvality života. Není jednotně stanovena kritická hladina hemoglobinu (Hb), při níž je třeba podat transfuzi erytrocytů, obecně je doporučeno transfundovat nemocné se závažnější anemií (Hb < 80 g/l) a při anemických symptomech nemocné s Hb 80-90 g/l *(stupeň D)*.

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme (7).

10.5.2.2. Transfuze trombocytů:

Účelem je léčba krvácivých projevů způsobených nízkým počtem trombocytů a profylaxe krvácení při trombocytopenii. Není jednotně stanovena kritická hodnota počtu trombocytů pro profylaktické podání trombokoncentrátů, obecně je doporučeno podat trombokoncentrát při přechodném poklesu počtu trombocytů pod $10x10^9$/l, u nemocných se současnou aktivací koagulačního systému (infekce, febrilie) již při poklesu počtu trombocytů pod $20x10^9$/l, nemocní s dlouhodobě nízkými počty trombocytů bez výraznějších výkyvů v jejich počtu a bez krvácivých projevů často nemusejí dostávat profylaktické transfuze destiček, přístup však musí být přísně individuální *(stupeň D)*.

Podáváme deleukotizované přípravky, u kandidátů transplantace přípravky ozařujeme (7).

10.5.2.3. Podávání antibiotik a antimykotik:

Podávání antibiotik a antimykotik se řídí doporučenými postupy pro podpůrnou léčbu hematologických nemocných. Profylaktické podávání antibiotik (chinolony, cotrimoxazol) a antimykotik (itrakonazol, flukonazol) je doporučováno u nemocných s dlouhodobou granulocytopenií (neutrofily < 0.5 x 10^9/l), zejména při současném podávání imunosupresiv *(stupeň D)*.

10.5.2.4. Chelatační léčba:

Chelatační léčba má být zahájena u nemocných s hladinou feritinu v séru > 1000 µg/l (přibližně po podání 20-25 TU erymasy), u nichž je předpokládána déletrvající závislost na podávání transfuzí a kteří mají stabilní chorobu bez komorbidit limitujících přežití *(stupeň B)* (7). Deferioxamine je aplikován nejlépe v kontinuální či minimálně 10-12 hodin trvající i.v. či s.c. infuzi v dávce 25mg/kg/den, dle efektu je možno dávku zvyšovat až na 60mg/kg/den. Deferasirox je indikován tam, kde je léčba deferioxaminem kontraindikována či není dostatečně účinná, dávka činní 20-30mg/kg/den a může být modifikována dle účinku a snášenlivosti nemocného. Deferiprone není pro užití u nemocných s MDS registrován, je ho možno použít individuálně za pravidelné kontroly krevního obrazu v případě nesnášenlivosti či kontraindikace podávání deferasiroxu (renální insuficience) v dávce 75-100 mg/kg/den v monoterapii či v kombinaci s deferioxaminem při přetížení železem těžkého stupně *(stupeň C)*. (8).

10.5.3. Růstové faktory

10.5.3.1. Erytropoesu stimulující proteiny (ESP):

Léčba ESP je indikována u nemocných s hladinou Hb < 90 g/l nebo vyššími hodnotami při manifestních příznacích anemie, hladinou EPO v séru < 500 IU/l (přičemž maximální efekt lze očekávat u nemocných s hladinou EPO < 150-200 IU/l) a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně *(stupeň A)*. (9)

Iniciální dávka je pro rHuEPO 30–60 kU/týdně, pro darbopoetin 150 – 300 µg/týdně *(stupeň B)*. Pokud není do 8 týdnů dosaženo léčebné odpovědi, je možno původní dávku ESP kombinovat s G-CSF v dávce 300 µg/l/týdně ve 2-3 dílčích dávkách *(stupeň A)* (10), či dávku rHuEPO zdvojnásobit (9). Pokud není zaznamenán terapeutický efekt po dalších 4-8 týdnech, má být léčba ukončena, i když v ojedinělých případech byl prokázán i pozdní nástup efektu ESP.

GDF11 (růstový diferenciační faktor 11) patří do skupiny TGFβ proteinů a stimuluje defektní proliferaci a diferenciaci erytroidní řady. Vysoká hladina GDF11 byla popsána jak u myelodysplastického syndromu, tak u anémií s vysokým stupněm inefektivní erytropoezy. **Luspatercept** inhibuje stimulační efekt GDF11 na defektní proliferaci, snižuje tvorbu toxických volných kyslíkovách radikálů a upravuje porušenou diferenciaci červené řady. Jeho užití je však zatím limitováno na klinické studie.

10.5.3.2. Granulopoesu stimulující proteiny:

Podávání G-CSF je indikováno v kombinaci s ESP u nemocných s RARS s hladinou Hb < 100 g/l, hladinou EPO v séru < 500 IU/l a s dependencí na < 2 TU erytrocytů měsíčně od počátku léčby (10), u ostatních nemocných při nedostatečném efektu ESP v monoterapii po 8 týdnech léčby (viz výše) *(stupeň A)*. U nemocných s MDS-SLD s těžkou granulocytopenií je možno podávat G-CSF intermitentně za účelem udržení počtu neutrofilů > 0.5 x 10^9/l *(stupeň D)* (3). Pegylované formy G-CSF nejsou pro podávání u MDS registrovány.

Podávání jiných růstových faktorů (romiplostim, eltrombopag) je zatím doporučeno pouze v rámci klinických studií.

10.5.4. Imunosupresivní látky

Imunosupresivní léčba je indikována u nemocných s cytopenií vyžadující léčbu, kteří nejsou kandidáty pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk (SCT) či pro podávání růstových faktorů. Hlavními prediktivními faktory účinku jsou věk < 65 let, normální karyotyp a závislost na podávání transfuzí erytrocytů < 2 roky *(stupeň B)* (7). Dalšími faktory s možným prediktivním významem jsou: hypoplastická forma MDS se snížením buněčnosti pod 20 % a počtem blastů pod 5% (3), přítomnost přídatného 8. chromosomu, doba trvání choroby a přítomnost dalších autoimunních fenoménů *(stupeň C)* (7).

Antithymocytární globulin (ATG) je doporučován zejména u hypoplastické formy MDS v dávce 3.75 mg/kg/den 5dní /králičí/ a 40mg/kg/den 4dny /koňský/ v kombinaci s prednisonem 1-2 mg/kg/den 14 dní (přičemž druhý týden může být dávka redukována na polovinu) a následným dlouhodobým podáváním cyklosporinu A (CS-A) (iniciální dávka činí 3-5 mg/kg/den a je upravována dle hladiny CS-A v séru a přípravek je podáván nejméně 12 měsíců) (11). Při nedostatečném efektu může být léčba opakována, ne však dříve než za 3 měsíce po prvém cyklu *(stupeň B)* (7).

U některých nemocných (zejména tam, kde jsou přítomny další autoimunní fenomény a při přítomnosti PNH klonu) může mít efekt samotná kombinace methylprednisolonu (0.5-1 mg/kg/den) s CS-A 3-5 mg/kg/den s úpravou dávky dle hladiny CS-A či monoterapie CS-A ve stejných dávkách *(stupeň B)* (12).

10.5.5. Imunomodulační látky

Lenalidomid v dávce 10mg/den x21 v měsíčních cyklech se ukázal být efektivní zejména u nemocných s izolovanou delecí 5q a závislostí na transfuzích erytrocytů nereagující na podávání ESP *(stupeň B)* (13). U nemocných s del(5q) dochází k haploinsuficienci některých regulačních a tumor supresorických genů – RP14, SPRC, miR-145 a CSNKA1, jehož haploinsuficience vede k proliferační výhodě buněk s del(5q), lenalidomid cestou inhibice CSNKA1 cerebelonem tlumí proliferaci buněk s del(5) a k aktivaci TP53 genu. Výsledkem je apoptóza cílových buněk. Současné době je dle SPC lenalidomid indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzi, která vznikla v důsledku myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně, spojených s cytogenetickou abnormalitou izolované delece 5q v případech, kdy jsou ostatní léčebné možnosti nedostatečné nebo neadekvátní (zejména transfuze erytrocytů). Užití lenalidomidu u nemocných s del (5q) a komplexními změnami karyotype či s del(5q) a pokročilou fází choroby či u nemocných s MDS bez přítomnosti del(5q) má menší efekt a je vázáno pouze na klinické studie.

10.5.6. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní SCT je indikována u mladších nemocných s opakovanými závažnými komplikacemi vyplývajícími z těžkého stupně cytopenie, jež nemohou být zvládnuty jiným léčebným přístupem (závislost na ≥ 2 TU erytrocytů měsíčně po více než 6 měsíců, počet neutrofilů < 0.3×10^9/l, počet trombocytů < 30×10^9/l) (14). Dalšími faktory pro indikaci SCT mohou být současná těžká hypoplasie dřeně či přítomnost fibrozy středního stupně (15) a vznik MDS jako sekundárního po chemo/radio-terapii (7). U nemocných léčených kombinovanou imunosupresí je SCT indikována, pokud je nemocný únosný, při relapsu po remisi trvající déle než 1 rok po prvém cyklu imunosuprese či při progresi choroby *(stupeň D)* (14). Není jednoznačná shoda v tom, zda nemocní s nízkým rizikem a nepříznivými prognostickými faktory mají být transplantováni již v době diagnózy (16,17) či při známkách progrese choroby (18). U nemocných se středním 1 rizikem je transplantace indikována při přítomnosti > 5% blastů v kostní dřeni či prognosticky nepříznivého karyotypu dle IPSS *(stupeň B)*. Není jednoznačná shoda ohledně zdroje štěpu pro SCT, zejména u hypoplastické formy MDS někteří upřednostňují obdobně jako u aplastické anémie podání kostní dřeně *(stupeň B)*, některé studie prokazují lepší výsledky při užití redukovaného přípravného režimu zejména u nemocných s nižším rizikem starších 60 let *(stupeň B)* (22). U nemocných s ≤ 10% blastů v kostní dřeni není standardně doporučováno předléčení kombinovanou chemoterapií před transplantací, u nemocných s 5-10% blastů v kostní dřeni je možno použít některý z intenzifikovaných předtransplantačních přípravných režimů či azacytidin k redukci počtu blastů (3). Přítomnost mutace p53 genu a komplexní změny karyotypu jsou nejčastěji zmiňovány jako jeden z faktorů indikace allogenní SCT u časných forem MDS (19), názor na prognostický význam dalších mutací, zejména tzv. „driver“ genů, není zcela jednotný.

10.5.7. Další léčebné postupy

V současné době je již registrován přípravek luspatercept (Reblozyl), jenž je inhibitorem inefektivní erytropézy přítomné u MDS, jeho současnou indikací je podání nemocným s velmi nízkým, nízkým či středním rizikem s prstenčitými sideroblasty, kteří jsou závislí na transfuzích a nereagují na podávání EPO, iniciální dávka je 75 mg s.c. 1x za 3 týdny.

U nemocných s excesivní trombocytózou (např. RARS-T) je při počtech trombocytů > 1.000 x 10^9/l indikováno podání anagrelidu *(stupeň D)*. U trombocytopenických nemocných, kde se na trombocytopenii podílí imunitní složka, může mít určitý efekt danazol *(stupeň D)* (3). Užití jiných přípravků je mimo jejich registrované indikace a je vyhrazeno pro klinické studie.

10.6. Léčba nemocných s MDS s vysokým rizikem (střední II či vysoké riziko dle IPSS, vysoké a velmi vysoké riziko dle IPSS-R)

10.6.1. Kombinovaná chemoterapie

Kombinovaná chemoterapie je indikována u nemocných mladších 65 let s > 10% blastů v kostní dřeni a bez závažnějších přidružených onemocnění, jež jsou kontraindikací intenzivní chemoterapie či SCT. U nemocných, kteří mají vhodného dárce pro alogenní SCT, se v některých studiích se ukazuje předléčení kombinovanou chemoterapií jako významný faktor snižující incidenci relapsů po SCT *(stupeň B)* (20), avšak randomizované srovnání efektu kombinované léčby s režimy zahrujícími intenzivní indukční kombinovanou chemoterapii jako přímou součást přípravného režimu před SCT na incidenci relapsů po SCT zatím chybí. U nemocných bez vhodného dárce jsou po dosažení kompletní remise kombinovanou chemoterapií podávány 2-3 cykly konsolidační léčby. I když je efekt samotné kombinované chemoterapie bez následné SCT většinou limitován relapsem choroby, nebyl zatím prokázán významnější efekt jiného terapeutického režimu (hypometylační látky, nízkodávkovaná chemoterapie) na prodloužení celkového přežití netransplantovaných nemocných ve srovnání s kombinovanou chemoterapií *(stupeň B)* (13,21).

K léčbě je většinou používána kombinace anthracyklinů (idarubicin, daunorubicin) se standardními dávkami cytosin arabinosidu (100-200mg/m^2) v léčebných schématech identických s postupy při léčbě AML. v konsolidaci jsou užívány obdobné kombinace s vysokými dávkami cytosin arabinosidu (2-3g/m^2).

10.6.2. Alogenní transplantace krvetvorných buněk

Alogenní SCT je indikována u nemocných mladších 65-70 let s > 10% blastů ve dřeni a bez přidružených chorob *(stupeň B)*(13). Předléčení kombinovanou chemoterapií se ukazuje v některých studiích (14,20) jako významný faktor ovlivňující incidenci relapsů po SCT u nemocných s > 10% blastů v kostní dřeni *(stupeň B)*. Nebyl pozorován významnější rozdíl v redukci počru blastů při užití kombinované chemoterapie či hypometylačních látek (24). U nemocných s pokročilými formami MDS je spíše dávána přednost štěpu PBSC *(stupeň B),* v indikacích mezi SCT od HLA identického sourozence či HLA identického nepříbuzného dárce není u MDS rozdíl *(stupeň B)* (výsledky u obou skupin dárců jsou obdobné) (14). Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi různými typy myeloablativních přípravných režimů *(stupeň B)*. Nemocní, u nichž díky přidruženým chorobám není indikován myeloablativní přípravný režim, může být SCT provedena s redukovaným přípravným režimem, jenž snižuje riziko peritransplantační mortality zejména u starších nemocných (22), celkové přežití se však u nemocných s MDS neliší od SCT s myeloablativním přípravným režimem díky vyší incidenci relapsů po SCT *(stupeň B)* (23).

U nemocných starších 50 let s >10 % blastů ve dřeni a současnou přítomností vícečetných aberací karyotypu, resp. s mutací p53 genů však byla prognóza velmi nepříznivá a délka přežití se nelišila od podání hypometylačních látek *(stupeň B)* (22). Přínos autologní SCT nebyl u MDS přesvědčivě dokumentován *(stupeň B)* (14).

10.6.3. Hypometylační látky a inhibitory histon deacetylázy

Podávání hypometylačních látek a inhibitorů histon deacetylázy vede k reverzi vyhasínání funkce některých tumor supresorických genů, což může být spojeno s inhibicí proliferace a navozením diferenciace časných prekurzorů ve zralejší formy.

Dle SPC přípravku Vidaza (5-azacytidin) je tato hypometylační látka indikována k léčbě dospělých pacientů, kteří nejsou způsobilí pro SCT s: MDS intermediárního rizika 2. stupně a vysokého rizika podle IPSS), CMML s 10-29 % blastů v kostní dřeni bez myeloproliferativního onemocnění, akutní myeloidní leukemií (AML) s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích, a AML s >30 % blastů v kostní dřeni podle klasifikace WHO *(stupeň A)* (21). Vidaza je standardně užívána v dávce 75mg/m^2/den x 7 v měsíčních intervalech, přičemž nástup efektu bývá pozorován až po 2-4 cyk-

lech podávání, v případě efektu dosažení terapeutického efektu (hodnoceného dosažením nejméně stabilizace choroby s dobrým klinickým stavem) je doporučováno pokračovat v léčbě v měsíčních intervalech až do nové progrese choroby. Decitabine je používán v dávkách od 45mg/m^2/den x 3, přes 20mg/m^2/den x 5 až po 10mg/m^2/den x 10, v ČR však nemá stanovenu úhradu. V současné době je Vidaza podávána i před SCT místo kombinované chemoterapie za účelem redukce počtu blastů, nebyl prokázán rozdíl mezi oběma způsoby předléčení (24), indikace je ale mimo SPC přípravku, stejně jako podávání hypometylačních látek jako udržovací léčba po kombinované chemoterapii či SCT.

Podávání inhibitorů histon deacetylázy a jejich kombinace s hypometylačními látkami je vyhrazeno pro klinické studie. Léčba nové progrese choroby po selhání léčby hypometylačními látkami je stále problematická, nejlepšího efekt byl dosažen provedením alogenní SCT, pokud to stav nemocného dovolil (25), podávání nových hypometylačních látek (guadecitabine) či kombinace Vidazy s venetoclaxem, s inhibitory IDH1 či IDH2 nebo s inhibitory mediátorů úniku imunitního dozoru (PD-1/PD-L1) je stále pouze předmětem klinických studií.

10.6.4. Nízkodávkovaná chemoterapie

Podávání nízkých dávek cytosin arabinosidu (20 mg/m^2/den x 14) je možnou alternativou k podávání hypometylačních látek, které však mají signifikantně lepší účinek na celkové přežití, zejména u nemocných s nepříznivými změnami karyotypu dle IPSS [8] *(stupeň B*) (21). Kombinace nízkých dávek cytosin arabinosidu s dalšími látkami je vyhrazena pro klinické studie. Není dostatečně dokladováno, že by podávání monoterapie perorálními cytostatiky (hydroxyurea, melphalan, merkaptopurin) mělo významný vliv na celkové přežití nemocných ve srovnání s podpůrnou léčbou *(stupeň C* (7*)*.

10.6.5. Léčba chronické myelomonocytární leukémie (CMML)

Pro léčbu CMML jsou rozhodující prognostické faktory (14,26,27), jejich souhrn je uveden v tabulce 10.5.

K podpůrné léčbě jsou indikováni nemocní s dysplastickým typem MDS a nízkým či středním-1 rizikem (dle IPSS) a staří nemocní, kteří nejsou schopni jiné léčby. Cytoredukční léčba (hydroxycarbamid či etoposid v dávce 2-3x1 drg. denně dle efektu léčby) je indikována u nemocných s proliferativním typem CMML či k cytoredukci před alogenní SCT *(stupeň B)*. Za stejným účelem jsou v současnosti podávány i hypometylační látky . K SCT jsou indikováni nemocní s nepříznivými prognostickými faktory (viz Tab.5), kteří jsou schopni podstoupit transplantaci. Nemocní s dysplastickým typem CMML s 10-29 % blastů ve dřeni, jenž nemohou být transplantováni, jsou indikováni k léčbě hypometylačními látkami. U nemocných s CMML a t(5,12) 5q33 - a fúzí genu PDGFRbeta / Tel je efektivní imatinib *(stupeň C)*.

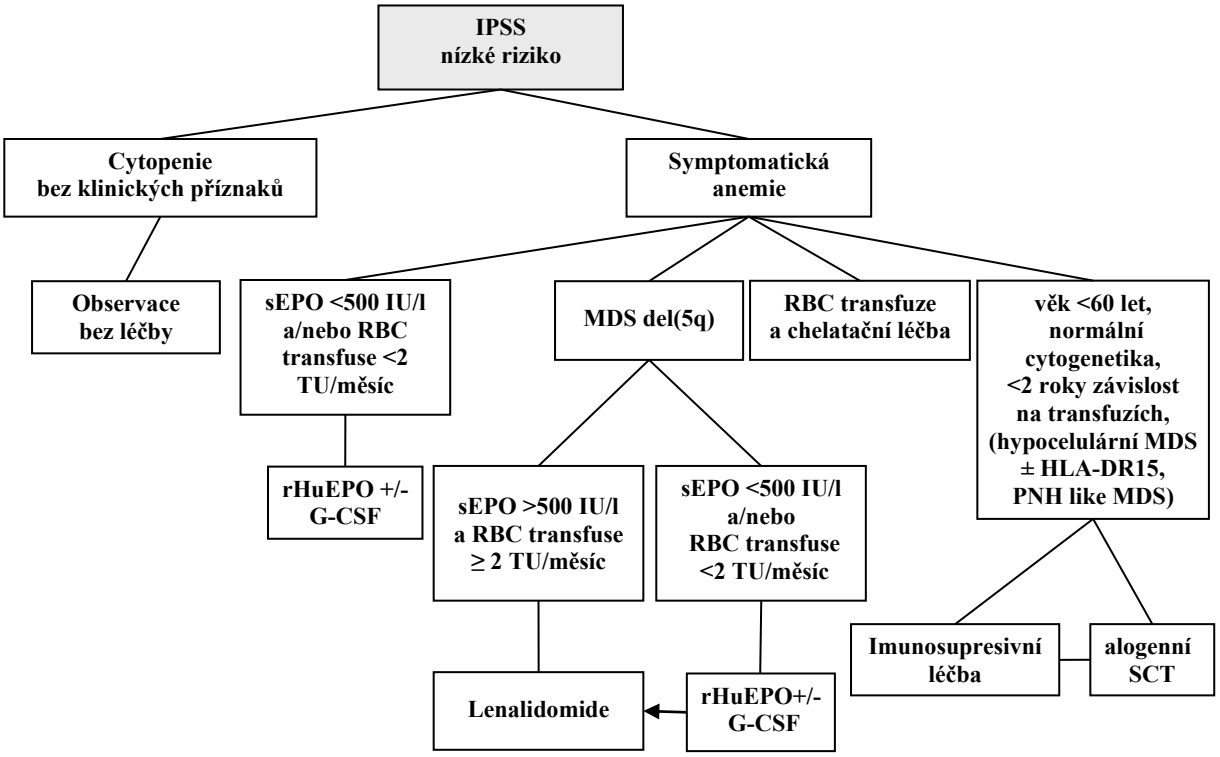
Prognostický faktor	Nepříznivý vliv
hodnoty periferního krevního obrazu	**WBC (> 13 x10^9/l, > 15 x10^9/l) monocyty v periferní krvi (> 10 x10^9/l) PLT (< 100 x10^9/l) Hb (< 100 g/l)**
počet blastů v kostní dřeni	**> 10%**
cytogenetika	**abnormality chromozomu 7 komplexní abnormality**
genové mutace	**mutace ASXL1 genu**
věk	**> 65 let**
rozsah choroby	**symptomatická splenomegalie extramedulární choroba**

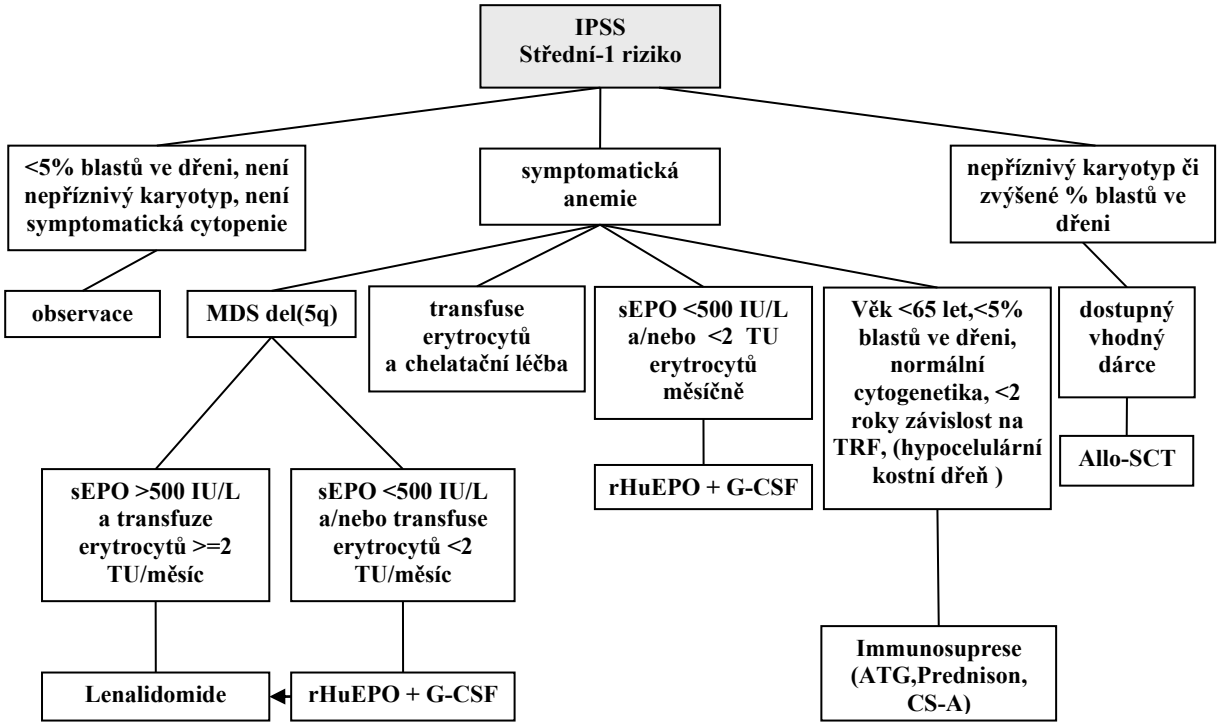
Tab. 10.5. Prognnostické faktory u nemocných s CMML (dle Such et al., Itzykson et al.)

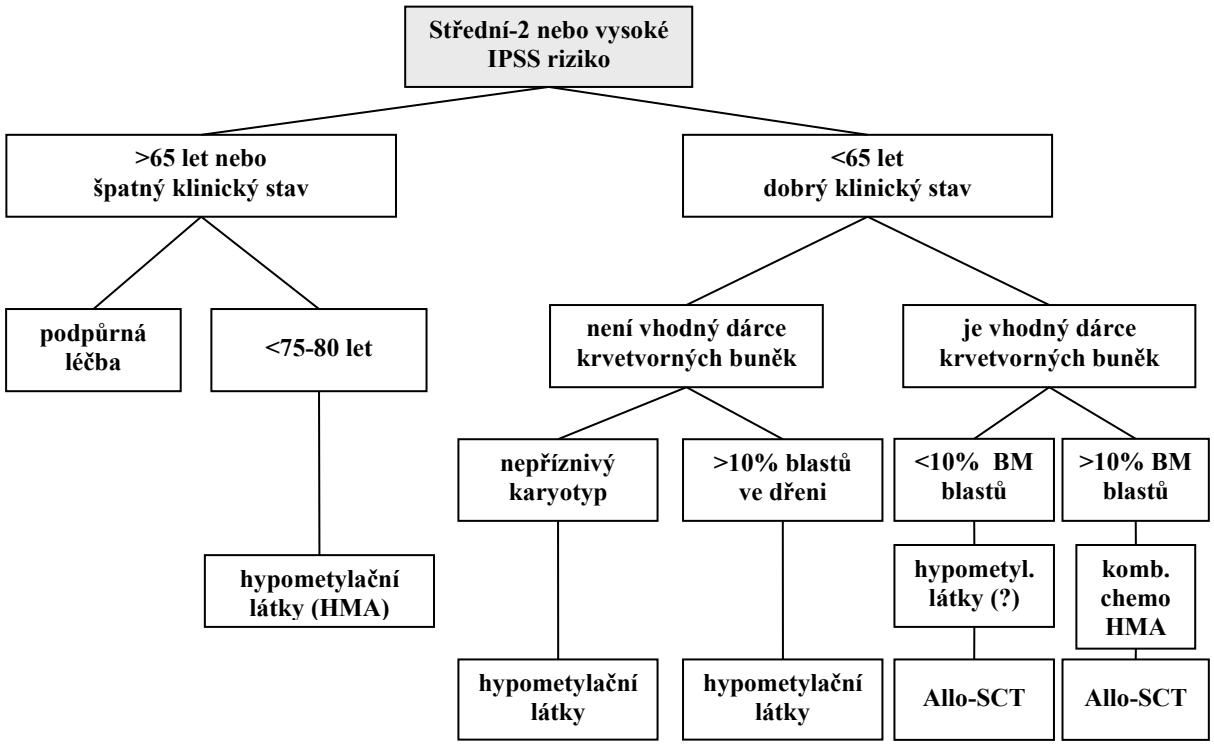
10.6.6. Podpůrná léčba

Podávání podpůrné léčby se řídí stejnými pravidly jako u nemocných s nižším rizikem. K podpůrné léčbě jako jediné metodě léčby jsou indikováni většinou velmi staří nemocní a nemocní v těžkém stavu s řadou komorbidit. Chelatační léčba není u nemocných s vysokým rizikem paušálně indikována, výjimku mohou tvořit nemocní indikovaní k SCT (28), způsob chelatace a dávkování přípravků u této skupiny nemocných však zatím není jednoznačně stanoven.

10.7. Algoritmus léčby nemocných s MDS







Při hodnocení dle IPSS-R jsou nemocní s velmi nízkým si nízkým rizikem indikování většinou ke konzervativní léčbě jako nemocní s IPSS s nízkým rizikem, nemocní s vysokým či velmi vysokým rizikem jsou indikování k intenzivní léčbě jako nemocni se středním-2 či vysokým rizikem dle IPSS. Není jednoznačná shoda v přístupu k nemocným se středním rizikem dle IPSS-R, mladší nemocní jsou většinou indikování k SCT, nicméně důležitou roli v indikaci typu léčby budou jistě hrát další, zejména molekulárně genetické prognostické faktory.

10.8. Literatura

1) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127: 2391-2405.

2) Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab 0 et al.: Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2011;99, 2496-2506.

3) Steensma DP : Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 2018;18, 47-54.

4) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.

5) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. Blood 2018; 128: 2096-2097

6) Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al.: Revised international scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120 : 2454-2465.

7) Malcovati L, Hellstrom-Lonberg E, Bowen D, Ades L, ,Cermak J et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodsplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. Blood ;2013: 122, 2493-2964.

8) Cermak J, Jonasova A, Vondrakova J et al.: Efficacy and safety of administration of oral iron chelator deferiprone in patients with early myelodysplastic syndrome. Hemoglobin 2011;35:217-227.

9) Hellstrom-Lindberg E. : Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta -analysis of 205 patients from 17 studies. Br J Haematol 1995;89:67-71.

10) Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al.: Erythropoietin and Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Associated With Improved Survival in Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol 2008;26: 3607-3613.

11) Passweg JR, Giagounidis AM, Simmock M et al.: Immunosuppresive therapy for patients with myelodysplastic syndrome. A prospective multicenter phase III trial comparing Antithymocyte globulin plus cyclosporine with supportive care – SAKK 33/99. J Clin Oncol 2011;20: 303-309.

12) Jonášová A, Neuwirtová R, Čermák J et al.: Cyclosporin A therapy in hypoplastic MDS patients and certain refractory anaemias without hypoplastic bone marrow. Br J Haematol 1998, 100: 314-309.

13) List A, Kurtin S, Roe DJ et al.: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352: 549-557.

14) de Witte T, Dowen D, Robin M et al.: Allogeneic hemazopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML. Recommendations from an international expert panel. Blood 2017;129: 1753-1762.

15) Della Porta MG, Malcovati L, Boveri e et al.: Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD-34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2009; 27: 754-762.

16) Runde V, de Witte T, Arnold R et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Oarty ofg the European Group for Blood nad Marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 255-261.

17) Alessandrino EP, Della Porta M, Malcovati L et al: Optimal timing of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes.. Am J Hematol 2013;88: 581-588.

18) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P et al.: A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood 2004, 104: 579-585.

19) Bejar R, Stevenson KE, Caughey B et al.: Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014;32: 2691-2698.

20) Sierra J, Perez WS, Rozman C et al.: Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood 2002; 100: 1997-2004.

21) Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. : Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk MDS: a randomized, open-label, phase III study. Lancet Oncology 2009; 10: 223-232.

22) Koreth J, Pidala J, Perez WS et al.: Role of reduced-conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. J Clin Oncol 2013; 31: 2662-2670.

23) Martino R, Iacobelli S, Brand R et al.: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2006; 108: 836-846.

24) Damaj G, Duhamel A, Robin M et al : Impact of azacytidine before allogeneic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a study by the Societé Française de Greffe de Moelle et de thérapie Cellulaire and the Groupe-Francophone des Myélodyplasies. J Clin Oncol; 2012: 30, 4533-4540.

25) Prébet T, Gore SD, Estemi B et al.: Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatmetn failure. J ClinOncol 2011; 29: 3322-3327.

26) Such E, Germing U et al.: Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013; 121, 3005-3015.

27) Itzykson R, Kosmider O, Renneville A et al.: Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 2013; 31: 2428-2436.

28) Armand p, Saivil MM, Kim HT et al.: Does iron overload really matter in stem cell transplantation ? Am J Hematol 2012; 87:569-272.

29) Yoshimi A, van den Heuvel-Eibring M, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. Haematologica 2014; 99: 656-663.

30) Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. Leukemia 2011; 25: 455-462.

31) Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. Br J Haematol 2011; 154: 185-195.

32) Wlodarski MW., Hirabayashi S, Pastor V (2015). Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. Blood 2016; 127:1387-1397.

33) Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2015; 125: 1083-1090.

10.9. Myelodysplastický syndrom u dětí

MDS tvoří 5% hematologických malignit dětského věku. Evropská pracovní skupina pro MDS v dětském věku (EWOG-MDS), jíž je Česká republika členem, dělí MDS do refrakterní cytopenie (RCC), tvořící 50% všech případů MDS, pokročilých stadií MDS (RAEB RAEBt) a juvenilní myelomonocytární leukémie (JMML), mající rysy myeloproliferativního a myelodysplastického onemocnění (diagnostická kritéria viz tabulka 1). Diagnostika a léčba dětského MDS je v České republice prováděna v referenčních laboratořích a řídí se doporučeními EWOG-MDS.

RCC je u většiny pacientů charakterizována hypocelulární kostní dření s nerovnoměrně rozloženou červenou vývojovou řadou tvořící shluky prekurzorů s posunem doleva. Mohou být přítomny mikromegakaryocyty. V cytogenetickém vyšetření je u většiny pacientů normální nález, pokud jsou přítomny klonální změny, jedná se nejčastěji o monosomii 7 nebo trisomii 8. Pacienti s klonální chromozomální změnou jsou indikováni k časné transplantaci. Léčebný přístup k hypocelulární RC s normálním karyotypem záleží na hodnotách periferního krevního obrazu. Není-li pacient závislý na transfuzích krve a má-li více než 1000 neutrofilů/ul, je doporučeno sledování v hematologické ambulanci bez léčby. Při závislosti na transfuzích či neutropenii je indikována transplantace krvetvorných buněk od sourozeneckého dárce, není-li nalezen, je možné volit nepříbuznou HSCT či kombinovanou imunosupresivní léčbu antitymocytárním globulinem a cyklosporinem A a HSCT indikovat pouze při jejím selhání. Šance na vyléčení pacientů s RC je více než 80%.

Pokročilá stadia MDS jsou indikována k HSCT od příbuzného i nepříbuzného dárce. Při nálezu více než 15% blastů v kostní dřeni je vhodná cytoreduktivní léčba před HSCT. Šance na vyléčení je 70%. Riziko potransplantačního relapsu je 30%. Při diagnóze je nutné cytogenetickým a molekulárním vyšetřením vyloučit nálezy charakteristické pro AML. 25% pacientů s RAEB a RAEBt má monosomii 7 v cytogenetickém vyšetření.

U RCC i pokročilého MDS je nutné vyloučit predisponující onemocnění vyšetřením germinální mutace v genech GATA2 a SAMD9/SAMD9L.

JMML tvoří 1% dětských leukémií, u 90% případů je nalezena mutace aktivující buněčnou dráhu RAS-RAF-MAPK. Léčbou je HSCT od příbuzného i nepříbuzného dárce. Šance na vyléčení je 60%, 30% pacientů prodělává po HSCT relaps, druhá HSCT má kurativní potenciál. Léčba hypometylačními léky (azatacytidin) před HSCT má potenciál snížit riziko potransplantačního relapsu.

Pro diagnostiku MDS u dětí je doporučeno, aby byla splněna nejméně 2 následující diagnostická kritéria:

- Trvalá neobjasněná cytopenie (neutropenie, trombocytopenie nebo anémie)
- Morfologická dysplázie alespoň dvou linií
- Získaná klonální cytogenetická abnormita v krvetvorných buňkách
- Zvýšené procento blastů (≥ 5 %)

Diagnostická kritéria juvenilní myelomonocytární leukémie (WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Lyon 2017)

Klinická a hematologická kritéria (všechna 4 vyžadována)

- Monocyty v krvi ≥ $1x10^9$/l
- Procento blastů v krvi a kostní dřeni ≤ 20%
- Splenomegalie
- Nepřítomnost Ph chromozomu nebo *BCR-ABL* fúze

Genetická kritéria (jakékoli jedno postačuje)

- Somatická mutace v *PTPN11, KRAS* nebo *NRAS*

- Klinická diagnóza neurofibromatózy 1. typu nebo *NF1* mutace

- Zárodečná *CBL* mutace a ztráta heterozygosity *CBL*

Další kritéria

Případy, které nesplňují žádné genetické kritérium musí splňovat následující kritéria k nahoře uvedeným klinickým a hematologickým kritériím:

- Monosomie 7 nebo jiná chromozomální abnormita

Nebo

- ≥ 2 z následujících:

- Zvýšený HbF

- Myeloidní nebo erytroidní prekurzory v nátěru krve

- Hypersenzitivita myeloidních prekurzorů vůči GM-CSF *in vitro*

10.10. Literatura

1) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Revised 4th edition, Lyon 2017. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM. Childhood myelodysplastic syndrome, str. 116-120. Juvenile myelomonocytic leukaemia, str. 89-92.

2) Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. Bone Marrow Transplant 2007; 40: 329-333.

3) Yoshimi A, van den Heuvel-Eibring M, Baumann I, et al. Comparison of horse and rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy for refractory cytopenia of childhood. Haematologica 2014; 99: 656-663.

4) Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. Br J Haematol 2011; 154: 185-195.

5) Strahm B, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. Leukemia 2011; 25: 455-462.

6) Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2015; 125: 1083-1090.

7) Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C et al. Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1806-1817.

8) Wlodarski MW., Hirabayashi S, Pastor V (2015). Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. Blood 2016;

9) Lipka DB, Witte T, Toth R et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia. Nat Comm, DOI: 10.1038/s41467-017-02177-w

11. Ph-negativní myeloproliferativní choroby (esenciální trombocytémie, pravá polycytémie, primární myelofibróza)

Petra Bělohlávková, Antonín Hluší, Zdeněk Ráčil, Lukáš Stejskal

Tato doporučení vycházejí z recentně vydané WHO klasifikace myeloidních neoplázií, doporučení odborníků European Leukemia Net (ELN) a National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Doporučení se zabývají pouze třemi nejvýznamnějšími onemocněními – esenciální trombocytémií (ET), pravou polycytémií (PV), a primární myelofibrózou (PMF).

11.1. Esenciální trombocytémie (ET)

11.1.1. Stanovení diagnózy

Vyšetření pro stanovení diagnózy a diagnostická kritéria dle WHO ukazuje Tabulka 11.1 a 11.2.

Vyšetření pro určení rizika tromboembolických komplikací zobrazuje Tabulka 11.4.

Tabulka 11.1. Vyšetření pro potvrzení diagnózy ET

Anamnéza	• osobní i rodinná anamnéza se zaměřením na krvácivé nebo trombotické komplikace a příčiny reaktivní trombocytózy (viz. Tabulka 11.3. – diferenciální diagnostika trombocytózy)
Fyzikální vyšetření	
Periferní krev	• krevní obraz + mikroskopicky diferenciální rozpočet leukocytů, morfologie, erytrocytů, retikulocyty, • biochemický screening – natrium, kalium, chloridy, kalcium, glukóza, urea, kreatinin, kyselina močová, bilirubin celkový, AST, ALT, ALP, GMT, LDH, CRP, celková bílkovina, albumin, metabolizmus Fe, vitamin B12, folát, TSH, elektroforéza bílkovin séra, hladina sérových imunoglobulinů - IgG, IgA, IgM, • při polyglobulii či zvýšených hodnotách hematokritu i hladinu erytropoetinu • sedimentace erytrocytů,
Kostní dřeň	• aspirace kostní dřeně k cytologickému vyšetření • trepanobiopsie kostní dřeně (je základní pro stanovení diagnózy) • cytogenetické vyšetření (karyotyp) a FISH (minimálně na *BCR-ABL*)
Molekulárně genetické vyšetření **(z periferní krve nebo kostní dřeně)**	• mutace *JAK2 V617F* - periferní krev - testovat v prvním kole, při pozitivitě není třeba k potvrzení diagnózy dalších molekulárně biologických vyšetření • v případě negativity *JAK2 V617F* a trvající suspekci na ET doplnit vyšetření *CALR* a *MPL* mutací • v případě negativity předchozích mutací lze pro potvrzení klonality, upřesnění prognózy onemocnění a rizika další maligní transformace doplnit vyšetření přídatných somatických mutací nejčastěji pomocí NGS (*TP53, ASXL1, EZH2, IDH1/IDH2* a *SRSF2*)
Sada vyšetření k vyloučení reaktivní trombocytózy	• viz. Tabulka 11.3. – Diferenciální diagnostika trombocytózy
Zobrazovací vyšetření	• sonografie nitrobřišních orgánů (velikost sleziny a jater), individuálně další vyšetření k vyloučení reaktivní trombocytózy

Tabulka 11.2. WHO kritéria ET

Velká kritéria 1. Přetrvávající počet trombocytů > 450 x 109/l - nejméně po dobu 2 měsíců 2. Histologicky v kostní dřeni proliferace megakaryocytů se zvýšeným zastoupením zvětšených zralých megakaryocytů s hyperlobulovanými jádry*, velmi vzácně – drobný výskyt retikulinových vláken (maximálně grade 1) 3. Nález nesplňuje WHO diagnózu PV, PMF, CML, MDS nebo jiných myeloidních neoplazií 4. Průkaz klonality choroby – mutace *JAK2, CALR* nebo *MPL*
Malé kritérium Přítomnost jiného klonálního markeru, v případě negativity nutno vyloučit reaktivní trombocytózu
Pro diagnózu ET je nutné splnění všech 4 velkých kritérií, nebo 1. - 3. velkého kritéria a malého kritéria

Tabulka 11.3. Diferenciální diagnostika trombocytózy

	onemocnění, klinické situace
Dlouhodobá - perzistující reaktivní trombocytóza	sideropenie, chronickém krvácení, chronická zánětlivá onemocnění (systémová onemocnění pojiva - morbus Wegener, morbus Crohn, revmatoidní artritida, sklerodermie), chronické infekce (bakteriální, plísňové, TBC), splenektomie, funkční asplenie, hemolytické anémie, malignity (lymfomy, karcinomy – např. plic, GIT, prsu)
Krátkodobá reaktivní trombocytóza	přestřelení po léčbě trombocytopenie (idiopatická trombocytopenická purpura, perniciózní anemie), po akutní krevní ztrátě, poléková (růstové faktory, cytostatika, vinca alkaloidy, ATRA, IL-1ß , adrenalin), excesivní fyzická zátěž, alergická reakce, akutní pankreatitida
Klonální trombocytóza - mimo ET	prepolycytemická fáze PV, prefibrotická fáze PMF, CML, MDS 5q- syndrom a další myeloidní neoplázie, POEMS syndrom

Tabulka 11.4. Doporučená vyšetření hemostázy

Základní vyšetření hemostázy	protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), trombinový čas (TT), fibrinogen, D-dimery
K určení rizika trombózy*	deficit proteinů C nebo S, antitrombinu, mutace F V Leiden (G1691A), mutace protrombinového genu (G20210A), lipidy + homocystein
K určení rizika krvácení **	vWF vWF:Ag, vWF RiCo, PFA epi/kol, agregace trombocytů po ADP, epinefrinu, kolagenu, ristocetinu

* Některé pracovní skupiny uznávají jako rizikový faktor také přítomnost specifických vrozených a získaných trombofilních faktorů (deficit proteinů C nebo S, mutaci F V Leiden (G1691A), mutaci protrombinového genu (G20210A), deficit antitrombinu)

** Počet trombocytů sám o sobě nekoreluje dobře s rizikem trombózy, nicméně vysoký počet trombocytů >1500 x 10^9/l je používán jako indikátor zahájení cytoredukční terapie z pohledu zvýšeného rizika krvácení

11.1.2. Prognostická stratifikace nemocných s ET

Pacienti s prokázanou ET by měli být v době dg. stratifikováni a léčeni podle rizika tromboembolických komplikací. Základní stratifikace (identická pro nemocné s PV) je zobrazena v Tabulce 11.5.

Tabulka 11.5. Základní prognostické skóre **pro ET, PV s ohledem na riziko trombózy/ embolie**

Skupina	Kritéria
Nízké riziko	Věk < 60 let Anamnéza bez trombózy
Vysoké riziko	Věk ≥ 60 let Historie trombózy

Další možností stratifikace je použití New-IPSET prognostické skóre, které kromě rizika tromboembolické komplikace upřesňuje i riziko přežití pacientů s ET (Tabulka 11.6).

Tabulka 11.6. *New-IPSET* prognostické skóre pro určení pravděpodobnosti přežití pacientů s ET. (Tuto stratifikaci považujeme za vhodnější, neboť zahrnuje další rizikové faktory přítomné u pacienta.)

Kritérium	0 bodů	1 bod	2 body	HR *
Věk	< 60 let	> 60 let		1,5
Kardiovaskulární rizikové faktory	Ne	Ano		1,56
Předchozí trombóza	Ne		Ano	1,93
Pozit. *JAK2 V617F*	Ne		Ano	2,04

0 bodů = nízké riziko - medián přežití neurčen

1-2 body = střední riziko - medián přežití 24,5 let

3-4 body = vysoké riziko - medián přežití 14,7 let

*** HR** - hazard ratio = riziko trombózy proti běžné populace

11.1.3. Léčba ET

11.1.3.1. Obecné cíle léčby u pacientů s ET

1. Vyhnout se prvnímu výskyt a/nebo recidivě tromboembolických nebo krvácivých komplikací:

- kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávce 50-100 mg/den by měla být podávána všem pacientům s ET ve vysokém i nízkém riziku trombotických komplikací, pokud je počet trombocytů do 1500 x10^9/l a nemají kontraindikace podání ASA nebo již nastavenou plnou antikoagulační léčbu z jiné indikace.
- zaměřit se na obecná doporučení prevence aterosklerózy: redukce nadváhy, abstinence kouření, tělesný pohyb, kontrola krevního tlaku, glykémie a metabolismu tuků.
- jakékoli kardiovaskulární rizikové faktory by měly být intenzivně řešeny.

2. Léčba nemá působit závažná poškození, snaha minimalizovat riziko zvratu do sekundární akutní leukémie/MDS či post-ET myelofibrózy, tzn. mladším pacientům raději nepodávat dlouhodobě léky potencionálně zvyšující riziko maligní transformace.
3. Kontrolovat případné konstituční symptomy onemocnění.
4. Léčit komplikace (trombózu/ embolii nebo krvácení) - viz. bod Léčba/ prevence komplikací spojených s ET. Přítomnost závažných rizikových faktorů by měla uspíšit nasazení cytoredukční léčby s cílem předejít manifestaci komplikací.
5. Řešit pokud možno s předstihem rizikové situace a vhodnou cytoredukcí upravit počet trombocytů (např. invazivní výkony, příprava před operací, těhotenství/porod).
6. Post-ET myelofibróza by měla být léčena jako primární myelofibróza.

11.1.3.2. Léčebné schéma u nemocných s ET

Léčebné schéma dle ELN nemocných na základě rizika trombózy/ embolie (Tabulka 11.5.) je uvedeno v Tabulce 11.8.

Tabulka 11.8. Doporučení ELN pro 1. linii léčby ET

Skupina	Kriteria	Počet trombocytů x 109/l	Léčba
Nízké riziko	Věk < 60 let Anamnéza bez trombózy	450 - 1500	Úprava kardiovaskulárních rizikových faktorů + ASA či jiná antitrombotika
		> 1500	Cytoredukce*
Vysoké riziko	Věk ≥ 60 let a/ nebo Historie trombózy	450 - 1500	Cytoredukce Úprava kardiovaskulárních rizikových faktorů ASA či jiná antitrombotika
		> 1500	Cytoredukce

* U nízkorizikových pacientů může být cytoredukční léčba zvážena v případě přetrvávání konstitučních příznaků spojených s onemocněním nebo progredující splenomegalie, extrémní trombocytémie > 1500 x 10^9/l** a/nebo u progredující leukocytózy.

11.1.3.3. Cytoredukční léčba 1. linie ET

V případech vysoce rizikové ET (Tabulka 11.5) prokázaly HU, INFa a ANG nebo jejich kombinace schopnost vést k hematologické odpovědi. Panel expertů ELN souhlasil s doporučením HU a INFa jako léků 1. linie. Přestože většina odborníků uvedla ANG jako vhodnou volbou pro léčbu 1. linie v ET, panel ELN vzhledem nedostatečnému důkazu non-inferiority ANG s HU a nedostatečnému poměru rizika a přínosu nedoporučil ANG v této indikaci. NCCN doporučení však ANG v 1. linii u nemocných s ET a s vysokým rizikem dle IPSET (Tabulka 11.6) doporučují jako alternativu k HU nebo INFa. Také CZEMP konsensuální doporučení vycházející z klinických zkušeností umožnují použití ANG jako cytoredukční léčbu 1. linie. ANG je v ČR u pacientů s vysokým rizikem v této indikaci registrován a hrazen. V ČR jsou již dostupná generika anagrelidu, která však mají indikaci až pro 2. linii léčby ET.

11.1.3.4. Cytoredukční léčba 2. linie a alternativní možnosti cytoredukce

Anagrelid – je indikován pro léčbu pacientů s ET ve vysokém riziku, u nichž selhala nebo je neúčinná jiná cytoredukční terapie, či tuto terapii pacient netoleruje. Alternativně může být podán pacientům s vysokým rizikem i jako lék první volby (viz. 11.1.3.2).

Ruxolitinib – JAK 2 inhibitor – není v této indikaci registrován a není tedy hrazen z prostředků veřejného zdravotnictví. Podání může být zvažováno pro refrakterní formy onemocnění se systémovými příznaky a refrakterní trombocytózou.

Trombocytaferéza - trombocytaferéza představuje možnost rychlé, ale jen krátkodobé korekce extrémní trombocytózy (trombocyty > 1500-2000 x 10^9/l) u pacientů s ET (případně s trombocytózou u dalších klonálních onemocnění) s aktivním krvácením, s vysokým rizikem závažného krvácení nebo v rámci přípravy před akutním operačním zákrokem.

Busulfan, pipobroman a radioaktivní fosfor - jsou rezervovány k cytoredukci pouze pro pacienty s očekávanou krátkou dobou přežití a v ČR se v podstatě nepoužívají.

11.1.4. Hodnocení léčebné odpovědi u ET

Léčebnou odpověď je možno hodnotit stejně jako u PV podle kritérií ELN/ mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu myelofibrózy (IWGNRT) založených na kombinaci hematologické, klinické a molekulární odpovědi.

Tabulka 11.9. Hodnocení léčebné odpovědi u ET

Hodnocení léčebné odpovědi	
Kompletní odpověď	trombocyty ≤ 400 x 10^9/l + žádné symptomy + normální velikost sleziny + leukocyty ≤ 10 x 10^9/l
Parciální odpověď	není kompletní odpověď + trombocyty ≤ 600 x 10^9/l nebo pokles trombocytů o > 50 % proti vstupním hodnotám
Žádná odpověď	není léčbou dosaženo ani parciální odpovědi
Progrese	transformace do PV, post-ET myelofibrózy, MDS, sAML
Molekulární odpověď	- lze hodnotit jen u pacientů s prokázanou genetickou abnormalitou - odběr se standardně provádí z periferní krve - hodnotí se bez ohledu na klinický průběh a hodnoty KO
Kompletní molekulární odpověď - CMR	vymizení preexistující genetické abnormality
Parciální molekulární odpověď - PMR	pokles o > 50% alelické nálože, pokud v úvodu byla alespoň 20% alelická nálož

11.1.5. Definice selhání / rezistence na HU

Definice rezistence/intolerance ET a PV pacientů na hydroxyureu dle ELN udává Tabulka 11.10.

Tabulka 11.10. Definice selhání / rezistence na HU

Definice rezistence na HU - pokud po 3 měsíce léčby HU v denní dávce ≥ 2g/den a přetrvává alespoň jedna z uvedených možností:	**Definice intolerance HU pokud přítomna jedna z uvedených možností:**
Potřeba venepunkcí, aby HCT < 0,45	k dosažení hematologické odpovědi i při nejnižší dávce HU je současně absolutní hodnota: NEU < 1,0 x 10^9/l nebo PLT < 100 x10^9/l nebo HGB < 100 g/l
PLT > 400 x 10^9/l anebo LEU > 10 x 10^9/l	výskyt nehematologické toxicity HU - bércové vředy - dermatitida - karcinomy kůže - GIT intolerance - pneumonitida
Redukce palpovatelné splenomegalie o < 50% anebo nezmizely konstituční příznaky onemocnění	

11.1.6. Léčba a prevence komplikací spojených s ET

11.1.6.1. Antiagregační léčba

- kyselina acetylsalicylová ASA v dávce 50 - 100 mg denně.
- v případě alergie na ASA alternativně clopidogrel 75 mg denně.
- je postačující léčbou u osob mladších (do 65 let věku) bez přídatného trombofilního rizika, s počtem trombocytů pod 1000 x10^9/l, nebo u pacientů do 40 let věku do počtu trombocytů 1500 x 10^9/l, při vyšších počtech trombocytů již výrazně stoupá riziko krvácení.

- lze s opatrností vysadit při stabilním normálním počtu trombocytů u nízkorizikových pacientů do 65 let.

11.1.6.2. Antikoagulační léčba

- indikována v případě akutní trombózy/ embolie, používá se nízkomolekulární heparin, kumariny či přímými perorálními inhibitory (DOAC)
- délka a intenzita antikoagulační léčby závisí na závažnosti tromboembolické události, stupni kontroly trombocytózy, riziku krvácení a riziku rekurence po vysazení antikoagulace.

11.1.6.3. Léčba krvácení

- dle tíže a lokalizace zdroje krvácení nutno včas nalézt odpovídající řešení krvácení.
- nutno přerušit ASA / antikoagulační léčbu dokud není zajištěna kontrola krvácení.
- pokud přetrvává trombocytóza je třeba nasadit vhodnou cytoredukční terapii, při vysokém počtu trombocytů > 1500-2000 x 10^9/l event. trombocytaferézu.
- při nekontrolovaném gastrointestinálním krvácení je vhodná konzultace speciality gastroenterologa, endoskopisty, zvláště v případech s portální hypertenzí a/nebo jícnovými varixy.

11.1.7. Léčebný postup v graviditě

- léčba by měla být vedena multidisciplinárním týmem.
- s ohledem na aktuální riziko trombózy a krvácení – nasazení ASA a/nebo preventivní zajištění nízkomolekulárními hepariny (LMWH).
- podávání ASA v nízkých dávkách může být podle některých autorů dostatečným opatřením při zabezpečení těhotných pacientek, ASA raději vysadit před porodem a například od 38. týdne gravidity podávat jen LMWH v preventivních dávkách.
- pravidelná Dopplerovská ultrasonografie děložních arterií po 24. týdnu těhotenství je užitečným nástrojem předvídajícím možných komplikací dalšího průběhu těhotenství.
- cytoredukční terapie v těhotenství (i v rámci plánování těhotenství u žen fertilního věku) je lékem volby interferon alfa. V současné době v ČR jsou dostupné pouze dva pegylované interferony: peginterferonum alfa-2a a ropegintrefe-ron, kde však ani jeden preparát podle SPC nemá indikaci pro ET.

11.2. Pravá polycytémie (PV)

11.2.1. Stanovení diagnózy

Vyšetření pro stanovení diagnózy a diagnostická kritéria dle WHO ukazují Tabulky 11.11. a 11.12.

Tabulka 11.11. Vyšetření pro stanovení diagnózy PV

Klinická	anamnéza, fyzikální vyš. s pečlivou palpací velikosti sleziny	včetně trombotických a krvácivých příhod, kardiovaskulárního rizika a medikace

Laboratorní	KO + mikroskopické vyšetření nátěru periferní krve, koagulace (PT, aPTT, Fbg, vWFA, vWF:RCo)	
	trepanobiopsie	v některých situacích nevyžadována, viz. Tabulka 12
	BCR-ABL1, *JAK2V617F*, (*JAK2* exon 12, *CALR*, *MPL*)	*JAK2* exon 12, *CALR* a *MPL* v případě negativity *JAK2V617F*
	Biochemické vyšetření – včetně KM, LDH, JT, Fe-soubor, sérový EPO	
Zobrazovací	UZ břicha	individuálně
Jiné	objem cirkulující erymasy	individuálně
	určení symptomatického skóre (MPN-SAF TSS)	

Tabulka 11.12. WHO diagnostická kritéria PV

Hlavní kritéria 1. HB > 165 g/l (HCT > 49%) u mužů; >160 g/l (> 48%) u žen; nebo zvýšení erytrocytární masy 25% nad průměr normy 2. biopsie dřeně: věku odpovídající hypercelularita s bilineární myeloproliferací, prominující erytroidní, granulocytární a megakaryocytární proliferací s pleomorfními zralými MGK 3. přítomnost mutace *JAK2V617F* nebo JAK2 exon 12 mutace
Vedlejší kritéria 1. subnormální hladina sérového EPO
Diagnóza PV vyžaduje splnění všech hlavních kritérií nebo prvních dvou hlavních kritérií a vedlejší kritérium.
Biopsie není vyžadována v případech trvalé erytrocytózy s HB > 185 g/l (HCT 55,5%) u mužů a >165 g/l (HCT 49,5%) u žen při splnění přítomnosti 3. hlavního a vedlejšího kritéria

11.2.2. Prognostická stratifikace nemocných s PV

Prognostická stratifikace se stejně jako u pacientů s ET (Tabulka 11.5) odvíjí od rizika tromboembolických komplikací, které je jednoznačně vyšší u pacientů s prodělanou trombotickou komplikací a u starších nemocných. Vyšší riziko tromboembolie lze očekávat i u pacientů mladších nesplňujících kritéria high-risk s vyšším počtem leukocytů a/nebo souběžnými kardiovaskulárními rizikovými faktory, jejichž význam zatím nebyl formálně validován. Jednoznačné a potenciální RF shrnuje Tabulka 11.13.

Tabulka 11.13. Prognostická stratifikace nemocných s PV dle rizika rozvoje tromboembolických komplikací

	nízké riziko	vysoké riziko
anamnestické údaje	nepřítomnost faktorů	prodělaná trombóza a/nebo věk (< 60 let)
další rizikové faktory		
počet leukocytů	> 15 x 10^9/l	mladší věk, negativní anamnéza TEN význam nevalidován
kardiovaskulární rizikové faktory	kouření, hypertenze, diabetes, hyperlipidémie	

nejasné rizikové faktory		
mutace	ASXL1/SRSF2/IDH1/2	asociace s horším celkovým přežitím
mutace	JAK2 exon 12	mladší věk, nižší počty leukocytů a trombocytů ve srovnání s JAK2 V617F mutací
trombofilní stavy	získané, vrozené	typy a jejich význam spolehlivě nestanoven

11.2.3. Léčba PV – 1. linie

Léčbu PV 1. linie zobrazuje Schéma 11.1.

Schéma 11.1. Léčba PV – 1. linie

NÍZKÉ RIZIKO (dle Tabulky 11.5)

VENEPUNKCE (udržovat HCT < 45%)
ASA 100 mg/den
+ snížení kardiovaskulárních rizik

→ pravidelná monitorace
- trombotických a krvácivých komplikací
- efektivity a tolerance léčby
- projevů a symptomů onemocnění
- známek progrese choroby

↓

cytoredukční terapie je indikována:
- nová tromboembolická komplikace nebo PV-asociované krvácení
- špatná tolerance venepunkcí při frekventní a/nebo perzistetní potřebě provádění
- symptomatická nebo progresivní splenomegalie
- progresivní leukocytóza
- symptomatická trombocytóza
- progrese symptomatologie PV (např. svědění, noční poty, slabost)

VYSOKÉ RIZIKO (dle Tabulky 11.5)

VENEPUNKCE (udržovat HCT < 45%)
ASA 100 mg/den
CYTOREDUKČNÍ TERAPIE
- **HYDROXYUREA**

nebo

- **INTERFERON-α**

+ snížení kardiovaskulárních rizik

→ pravidelná monitorace
- trombotických a krvácivých komplikací
- efektivity a tolerance léčby
- projevů a symptomů onemocnění
- známek progrese choroby

Venepunkce -
- objem odebrané krve v indukční fázi 300- 450 ml 1-2 x týdně do dosažení cílového HCT
- stejný objem v udržovací fázi, intervaly venepunkcí v závislosti na hladině HCT
- možná individualizace cílového HCT (např. 42% u žen, progresivních symptomech)
- přechodná suplementace Fe při významném symptomatickém deficitu (pika, ezofagitida, ústní parestezie, syndrom neklidných nohou), frekventní monitorování krevního obrazu pro nebezpečí excesivního vzestupu HB a HCT
- k rychlé korekci objemu erymasy a HCT lze využít erytrocytaferézu

Kyselina acetylsalicilová (ASA) -
- zohlednit riziko krvácení u pacientů se získanou vWCH
- možnost vyššího dávkování individuálně při vazomotorických symptomech, zvážit benefit a rizika krvácení

Interferony alfa -
- jako cytoredukční terapie je preferován u mladších pacientů, při nevhodnosti hydroxyurey, v graviditě jediná možnost
- lepší tolerance a menší výskyt NÚ u pegylovaných forem
- potenciál dosažení významné molekulární odpovědi
- dostupné formy: peginterferon alfa-2b, ropeginterferon alfa-2b
- indikace pro léčbu PV dle SPC stanovena pouze u ropeginterferonu alfa-2b (v monoterapii u dospělých pacientů s PV bez symptomatické splenomegalie), další interferony léčbu PV v SPC nemají. Léčba peginterferonem alfa-2a je tedy léčbou off-label, i když má stanovenou úhradu. Použití této léčby je tedy odpovědností lékaře. U gravidních žen by rozhodně měl být preferován on-label preparát, tedy ropeginterferon.

11.2.4. Hodnocení léčebné odpovědi

Hodnocení odpovědi na léčbu zobrazuje Tabulka 11.14. Definici rezistence na cytoredukční léčbu hydroxyureou pak zobrazuje Tabulka 11.10. (společná definice také pro použití hydroxyurey u ET).

Tabulka 11.14. Hodnocení léčebné odpovědi u nemocných s PV

Kompletní remise (splněny body A-D)	
A	trvající nepřítomnost známek onemocnění vč. hepatosplenomegalie, významné zlepšení symptomů onemocnění (pokles ≥ 10 bodů na škále MPN-SAF TSS)
B	setrvalá remise v KO (HCT < 45% bez potřeby venepunkcí), PLT ≤ 400 x 10^9/l, LEU < 10 x 10^9/l
C	nejsou známky progrese choroby a absence krvácivých nebo trombotických komplikací
D	histologická remise v kostní dřeni – normocelularita odpovídající věku, vymizení trilineární hyperplazie, absence retikulární fibrózy > 1 st.
Parciální remise (splněny body A-D)	
A	trvající nepřítomnost známek onemocnění vč. hepatosplenomegalie, významné zlepšení symptomů onemocnění (pokles ≥ 10 bodů na škále MPN-SAF TSS)
B	setrvalá remise v KO (HCT < 45% bez potřeby venepunkcí), PLT ≤ 400 x 10^9/l, LEU < 10 x 10^9/l
C	nejsou známky progrese choroby a absence krvácivých nebo trombotických komplikací
D	nedosažení histologické remise – persistence bilineární hyperplazie
Žádná odpověď	jakákoli odpověď nesplňující kritéria parciální remise
Progrese choroby	transformace do post-PV myelofibrózy, myelodysplastického syndromu nebo akutní leukémie

11.2.5. Léčba PV – 2. a další linie

Potenciální indikací pro změnu zvedené cytoredukční léčby u nemocných s PV mohou být:
- intolerance nebo rezistence k terapii hydroxyureou nebo interferonem
- nová tromboembolická komplikace nebo PV-asociované krvácení
- špatná tolerance venepunkcí při frekventní a/nebo perzistetní potřebě provádění
- symptomatická nebo progresivní splenomegalie
- progresivní leukocytóza
- symptomatická trombocytóza
- progrese symptomatologie PV (např. svědění, noční poty, slabost)

Ruxolitinib – JAK 2 inhibitor – dle SPC má indikaci u PV při nedostatečné odpovědi nebo netoleranci hydroxyurey, avšak nemá stanovenu úhradu.

Hydroxyurea – pokud nebyla v této indikaci dosud použita.

Interferon alfa – pokud nebyl v této indikaci dosud použit. Zejména vhodný v graviditě a u mladších nemocných.

Anagrelid – možnost v případě nekontrolovatelné/ obtížně kontrolované trombocytémie.

Busulfan – je rezervován k cytoredukci pouze pro pacienty s očekávanou krátkou dobou přežití a v ČR se v podstatě nepoužívá.

11.2.6. Léčba a prevence komplikací

11.2.6.1. Tromboembolické komplikace

- adekvátní antikoagulační terapie (LMWH, DOAC, warfarin) u pacientů s aktivní trombózou.
- indikace k prevenci a terapii TEN komplikací vychází z platných mezinárodních doporučení

délka antikoagulační terapie se odvíjí od tíže a typu komplikace, stavu onemocnění a jeho kontroly a pravděpodobnosti rekurence komplikace po vysazení antikoagulační léčby. Doporučení pro případnou kombinaci s antiagregační léčbou není stanoveno

- pokud nebylo provedeno dříve, posouzení indikace cytoredukční terapie, v případě nedostatečného efektu zavedené cytoredukční léčby zvážení její intenzifikace nebo změny.

11.2.6.2. Krvácení

- vyloučit jiné potenciální zdroje a léčit případné spolupodílející se stavy
- přerušení ASA do dosažení kontroly krvácení. Zvážit odpovídající cytoredukční léčbu k dosažení normalizace počtu trombocytů
- koagulační vyšetření pro možnost získané vWCH a/nebo jiných koagulopatií (v případech rizikových chirurgických zákroků, v případě vysokých počtů trombocytů a/nebo splenomegalie nebo nevysvětlitelného krvácení)
- při nečekaném gastrointestinálním krvácení (zvláště v přítomnosti splenomegalie, portální hypertenze a žaludečních varixů) konzultace gastroenterologa nebo hepatologa stran indikace endoskopického vyšetření /ošetření.

11.3. Primární myelofibróza (PMF)

11.3.1. Diagnostická vyšetření u PMF

Při podezření na PMF je doporučeno provedení těchto vyšetření:

- fyzikální vyšetření se zaměřením na palpaci jater a sleziny
- krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem, retikulocyty
- parametry metabolismu železa (Fe, saturace transferinu, feritin)
- biochemie (Na, K, Cl, Ca, P, bil, ALT, AST, GMT, ALP, LDH, urea, kreatinin, kyselina
- močová, celková bílkovina, albumin, 25-hydroxyvitamin D)
- S-EPO
- molekulární genetika (*JAK2V617F* mutace, *CALR* mutace, MPL u *JAK2V617F* a *CALR* negativních pacientů)
- *BCR-ABL* u *JAK2V617*-negativních pacientů

- vyšetření kostní dřeně: cytologie, cytogenetika a histologie dřeně (posouzení fibrózy)
- fakultativně (např. velmi obézní pacienti) UZ břicha se zhodnocením velikosti sleziny

U mladších pacientů před možnou HSCT:
- mutační stav (*ASXL1, EZH2, SRSF2, SF3B1, TET2, U2AF1, IDH1/IDH2*)
- zhodnocení kardiovaskulárního rizika (glykemie, glykovaný HB, lipidogram)

Ke stanovení diagnózy PMF je nutné provedení trepanobiopsie s histologií dřeně a diagnóza prefibrotické či pokročilé PMF je stanovena na základě splnění WHO kritérií (Tabulka 11.15) Kritéria pro diagnózu postpolycytemické a postrombocytemické PMF dokumentuje Tabulka 11.16.

Medián přežití pacientů s PMF je velmi variabilní, proto byly vyvinuty skórovací systémy k určení prognózy pacienta - mezinárodní prognostický skórovací systém (IPSS), který je kalkulován pro stanovení rizika v době diagnózy a dynamický mezinárodní prognostický skórovací systém (DIPSS) a DIPSS-plus, jejichž výhodou je užití kdykoliv během trvání choroby (Tabulka 11.17). Tyto prognostické skórovací systémy přinesly také důležitý význam při rozhodování o vhodné léčbě daného pacienta. V současné době jsou již známy další skórovací systémy zahrnující - mutační a genetický nález pacienta (GIPSS a MIPSS), které zatím nebyly do doporučení NCCN či ELN zahrnuty.

Během léčby pacientů s PMF by měla být hodnocena tíže symptomů a jejich vývoj pomocí dotazníku MPN-SAF TSS (myeloproliferative neoplasm symptom assessment form total symptom score). Dosažená léčebná odpověď je hodnocena na základě parametrů v krevním obraze a ve dřeni (Tabulka 11.18) podle doporučení mezinárodní pracovní skupiny pro léčbu myelofibrózy (IWG-MRT) a ELN.

Tabulka 11.15. WHO klasifikace PMF

Prefibrotická primární myelofibróza (prePMF)
Velká kritéra 1. Histopatologický obraz v kostní dřeni (zvýšená buněčnost dřeně, megakaryocytární proliferace s atypiemi, granulocytární proliferace, často snížení erytropoézy) bez přítomnosti fibrózy stupně > 1 2. Nesplněna WHO kritéria pro *BCR-ABL* pozitivní CML, PV, ET, MDS nebo jiné myeloidní neoplazie 3. Přítomnost *JAK2*, *CALR* nebo *MPL* mutace nebo při absenci mutace přítomnost jiného klonálního znaku* nebo nebyla prokázána reaktivní retikulinová fibróza#
Malá kritéria a. anémie nezpůsobená jinou komorbiditou b. leukocytóza ≥ 11,1 x 10 × 10^9/l c. palpovatelná splenomegalie d. elevace LDH nad normu
Diagnóza prePMF: splnění 3 velkých kritérií a alespoň 1 malého kritéria

Pokročilá primární myelofibróza (pokrPMF)
Velká kritéra 1. Histopatologický obraz v kostní dřeni (megakaryocytární proliferace s atypiemi) doprovázený přítomností retikulinové nebo kolagenní fibrózy stupně 2 nebo 3 2. Nesplněna WHO kritéria pro *BCR-ABL* pozitivní CML, PV, ET, MDS nebo jiné myeloidní neoplazie 3. Přítomnost *JAK2*, *CALR* nebo *MPL* mutace nebo při absenci mutace přítomnost jiného klonálního znaku* nebo nebyla prokázána reaktivní retikulinová fibróza#

Malá kritéria a. anémie nezpůsobená jinou komorbiditou b. leukocytóza ≥ 11.10 × 10^9/l c. palpovatelná splenomegalie d. elevace LDH nad normu
Diagnóza pokrPMF: splnění 3 velkých kritérií a alespoň 1 malého kritéria

* při absenci těchto tří mutací vyšetření dalších, nejčastěji se vyskytujících mutaci u PMF (*ASXL1, EZH2, U2AF1, SRSF2, SF3B1, IDH1/2, TET2*)

\# reaktivní retikulinová fibróza způsobena infekcí, autoimunitní nebo jinou chronickou chorobou

Tabulka 11.16. Kritéria pro diagnózu postpolycytemické a postrombocytemické PMF

Postpolycytemická PMF	**Posttrombocytemická PMF**
Nutná kritéria: 1. Dříve dle WHO kritérií prokázána PV 2. Ve dřeni přítomna fibróza ≥ stupeň 2	**Nutná kritéria:** 1. Dříve dle WHO kritérií prokázána ET 2. Ve dřeni přítomna fibróza ≥ stupeň 2
Přídatná kritéria (požadována alespoň dvě): - rozvoj anémie nebo ztráta potřeby venepunkcí při absenci cytoredukce - leukoerytroblastoidní nátěr periferní krve - nárůst splenomegalie (nově palpovatelná nebo zvětšení velikosti o ≥ 5cm) - rozvoj konstitučních příznaků	**Přídatná kritéria (požadována alespoň dvě):** - rozvoj anémie nebo snížení hodnoty HB o ≥ 20 g/l - leukoerytroblastoidní nátěr periferní krve - nárůst splenomegalie (nově palpovatelná nebo zvětšení velikosti o ≥ 5cm) - rozvoj konstitučních příznaků - stoupající hodnota LDH

Tabulka 11.17. Určení prognostického rizika u PMF (IPSS, DIPSS, DIPSS-plus)

Skórovací systém	**Stanovení**	**Prognostické faktory**	**Risk skóre (body)**	**Riziková skupina (body), medián přežití (měsíce, M)**
IPSS	V době diagnózy	• Věk > 65 let	1	Nízké riziko (0): 135M Střední-1 riziko (1): 95M Střední-2 riziko (2): 48M Vysoké riziko (≥ 3): 27M
		• Anémie < 100 g/l	1	
		• Leukocyty > 25× 10^9/l	1	
		• Cirkulující blasty ≥ 1%	1	
		• Konstituční symptomy*	1	
DIPSS	V průběhu nemoci	• Věk > 65 let	1	Nízké riziko (0): nedosaženo Střední-1 riziko (1-2): 170M Střední-2 riziko (3-4): 48M Vysoké riziko (5-6): 18M
		• Anémie < 100 g/l	2	
		• Leukocyty > 25x 10^9/l	1	
		• Cirkulující blasty ≥ 1%	1	
		• Konstituční symptomy*	1	
DIPSS-plus#	V průběhu nemoci	• DIPSS nízké riziko	0	Nízké riziko (0): 185M Střední-1 riziko (1): 78M Střední-2 riziko (2-3): 35M Vysoké riziko (≥ 4): 16M
		• DIPSS střední-1 riziko	1	
		• DIPSS střední-2 riziko	2	
		• DIPSS vysoké riziko	3	
		• Transfúzní závislost	1	
		• Nepříznivý karyotyp¶	1	
		• Počet trombocytů < 100 x10^9/l	1	

* Konstituční symptomy: horečka, hubnutí, noční pocení

\# Kalkulace DIPSS + transfúzní závislost, cytogenetika a tíže trombocytopenie

¶ Nepříznivý karyotyp: komplexní karyotyp nebo změny zahrnující +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, či přestavbu 11q23)

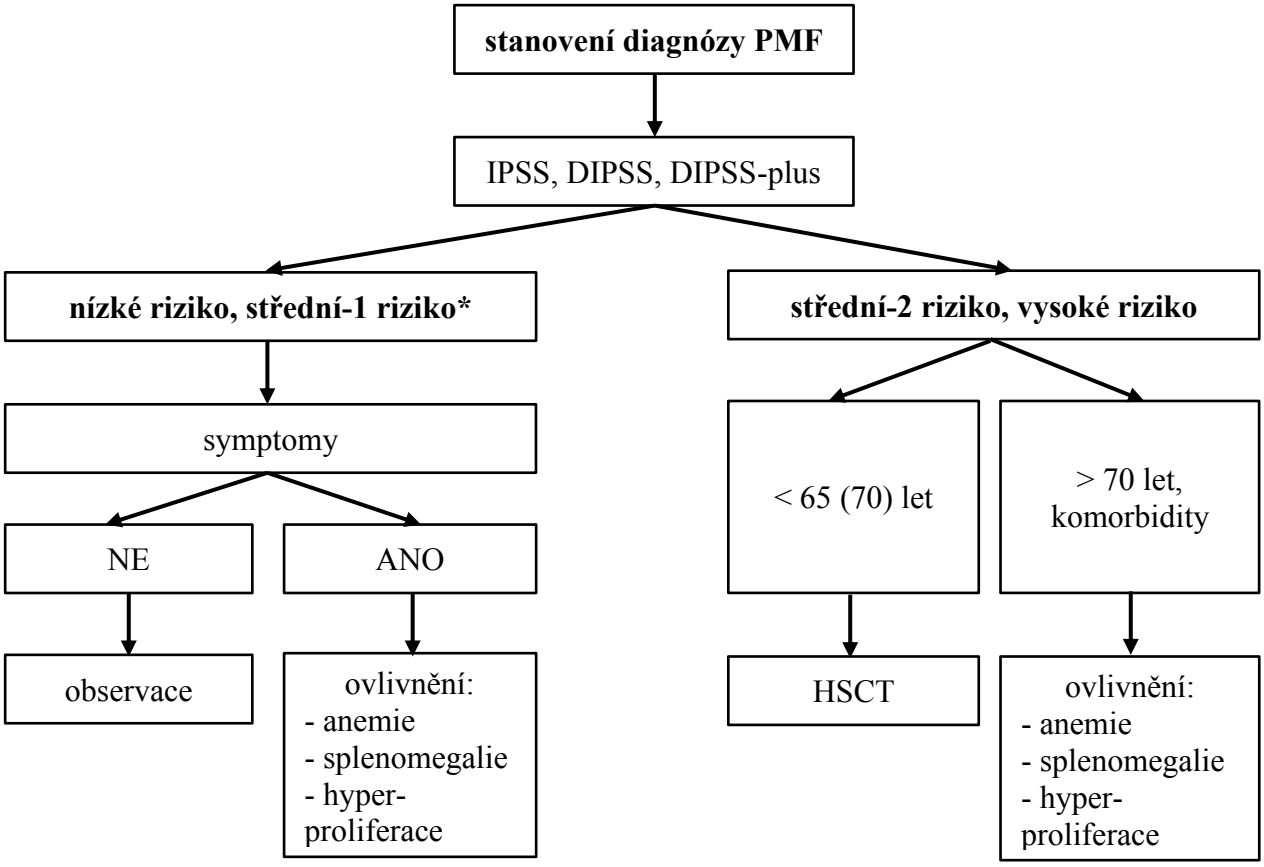
11.3.2. Léčba PMF

Léčebné cíle u PMF můžeme shrnout do těchto bodů:

- zvážení kurativního řešení - alogenní transplantace krvetvornými buňkami (HSCT)
- léčba anémie
- léčba symptomatické splenomegalie
- redukce konstitučních symptomů (váhový úbytek, noční pocení, horečka, svědění kůže)
- prevence trombotických nebo krvácivých komplikací a jejich řešení
- snížení rizika progrese do akutní leukémie

Algoritmus léčby PMF znázorňuje Schéma 11.2. Hodnocení léčebné odpovědi pak Tabulka 11.18.

Schéma 11.2. Algoritmus léčby PMF dle ELN a NCCN



* u rizikových pacientů ≤ 65 (70) let zvážení HSCT (nepříznivá cytogenetika či molekulární markery, těžká trombocytopenie, transfúzní závislost, vysoké počty cirkulujících blastů ..)

Tabulka 11.18. Kategorie hodnocení dosažené odpovědi podle IWG-MRT a ELN

Kategorie odpovědi	**Požadavek - efekt musí být ≥ 12 týdnů, aby mohlo být bráno jako odpověď**	
CR	Nález ve dřeni: Normocelulární nález k věku vztažený < 5% blastů ≤ MF stupeň 1 **A** Nález v periferní krvi: HB ≥ 10 g/l a < horní hranice normy (HHN) NEU ≥ 1 x 10^9/l a < HHN PLT ≥ 100 x 10^9/l a < HHN < 2% nezralých myeloidních buněk	Klinicky: Vymizení symptomů choroby, nehmatná slezina a játra, nepřítomnost extramedulární hematopoézy
PR	Nález v periferní krvi: HB ≥ 10 g/l a < HHN NEU ≥ 1 x 10^9/l a < HHN PLT ≥ 100 x 10^9/l a < HHN < 2% nezralých myeloidních buněk **NEBO** Nález ve dřeni: Normocelulární nález k věku vztažený < 5% blastů ≤ MF stupeň 1 **A** Nález v periferní krvi: HB ≥ 85 g/l a < 100 g/l a < HHN NEU ≥ 1 x 10^9/l a < HHN PLT ≥ 50 x 10^9/ a < 100 x10^9 a < HHN < 2% nezralých myeloidních buněk	Klinicky: Vymizení symptomů choroby, nehmatná slezina a játra, nepřítomnost extramedulární hematopoézy
Progrese choroby	Výskyt nové palpovatelné splenomegalie minim. ≥ 5 cm pod oblouk žeberní **NEBO** Zvětšení palpovatelné sleziny o ≥ 100% u sleziny vstupně velikosti 5-10 cm **NEBO** Zvětšení palpovatelné sleziny o 50% u sleziny vstupně velikosti > 10 cm **NEBO** Leukemická transformace potvrzena ve dřeni s blasty ≥ 20% **NEBO** Počet blastů v periferii je ≥ 20% doprovázen absolutním počtem blastů ≥ 1 x 10^9/l minimálně po dobu 2 týdnů	
Stabilní choroba	Nejsou splněna žádná výše uvedená kritéria	
Relaps choroby	Nejsou již splněna kritéria pro trvání CR, PR, klinického zlepšení nebo je ztráta odpovědi anémie trvající minimálně 1 měsíc NEBO Ztráta odpovědi ve velikosti sleziny trvající minimálně 1 měsíc	
Klinické zlepšení	Dosažení odpovědi v anémii, velikosti sleziny nebo symptomů bez progrese choroby nebo zhoršení anémie, trombocytopenie a neutropenie	
Odpověď v anemii	Transfúzně – nezávislí pacienti: zvýšení ≥ 20 g/l v hodnotě hemoglobinu Transfúzně – závislí pacienti: dosažení transfúzní nezávislosti	

Odpověď ve slezině	Vstupně palpovatelná slezina velikosti 5-10cm POŽ je nepalpovatelná **NEBO** Vstupně palpovatelná slezina velikosti > 10 cm POŽ je zmenšena o ≥ 50% Vstupně palpovatelná slezina velikosti < 5 cm je POŽ je nevhodná k hodnocení Hodnocení odpovědi ve slezině vyžaduje potvrzení CT nebo MR s průkazem ≥ 35 % redukce objemu sleziny
Odpověď v symptomech	Redukce symptomů ≥ 50 % dle dotazníku MPN-SAF

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, HHN - horní hranice normy, POŽ – pod oblouk žeberní

11.3.2.1. Alogenní transplantace krvetvornými buňkami

U mladších pacientů (≤ 65 - 70 let) s rizikem středním-2 a vysokým a současně bez přítomnosti závažných komorbidit je vždy nutné posouzení možnosti provedení alogenní transplantace krvetvornými buňkami (HSCT), která představuje jedinou kurativní metodu. U pacientů se středním-1 rizikem s potenciálem transplantace je podle současných názorů HSCT indikována pouze při přítomnosti některého z rizikových faktorů (transfuzní dependence, přítomnost blastů v periferní krvi, nepříznivý cytogenetický nález nebo mutace).

Provedení HSCT je až v 50% spojeno s velmi vysokým počtem úmrtí z důvodu transplantace nebo následnou závažnou morbiditou pacientů (infekce, reakce štěpu proti hostiteli) bez ohledu na zvolený přípravný režim. Při užití redukovaného přípravného režimu (RIC) se sníží riziko NRM (non- relaps mortality), ale je přítomen vyšší výskyt relapsů choroby. Nejsou rovněž dostupná žádná prospektivní data srovnávající výsledky HSCT při užití myeloablativního a RIC režim. Další otázkou je načasování provedení HSCT v éře dostupnosti JAK1/2 inhibitorů. Oddálení provedení HSCT může však zhoršit výsledek několika faktory (věk, nárůst splenomegalie, zhoršení celkového stavu), na druhou stranu retrospektivní práce studie s HSCT pacientů prokázaly, že výsledky HSCT po předchozí léčbě JAK1/2 inhibitory jsou příznivější.

11.3.2.2. Léčba anémie

Erytropoézu stimulující léky (ESA) - můžeme užít k řešení léčby anémie při hladině sérového erytropetinu (s-EPO) < 500 mU/ml. Někteří autoři však tuto léčbu nedoporučují pro možnost exacerbace zvětšování sleziny. Darbepoetin ani epoetin alfa - nemají léčbu anémie u PMF v indikačních kritériích dle SPC, přičemž úhrada stanovená SÚKL se řídí těmito indikacemi.

Danazol - semisyntetický steroidní hormon. Před zahájením léčby danazolem musí být u mužů odebrána anamnéza a prostata-specifický antigen (PSA) k vyloučení karcinomu prostaty. Doporučená dávka je 600 mg denně perorálně. Následně je doporučeno dávku snížit na minimálně nutnou k udržení odpovědi (cca 200 mg/den). Některými autory je při neefektivitě léčby doporučeno přidat prednison (20-30 mg /denně). Během léčby jsou nutné pravidelné kontroly jaterních testů a u mužů hodnoty PSA. Danazol nemá registraci v ČR a je dovážen pouze v rámci specifického léčebného programu v jiné indikaci.

Imunomodulační látky (thalidomid, lenalidomid, pomalidomid) - nejlepšího efektu s nejnižším výskytem toxicity je dosaženo při užití nízkých dávek thalidomidu (50 mg denně) s nízkou dávkou kortikoidu – prednison 0,5mg/kg/den. Nežádoucí účinky se objevily asi u 1/3 (neuropatie, ospalost, zácpa) pacientů a byly pouze mírného charakteru. Při užití lenalidomidu a pomalidomidu byla přítomna především významnější myelosuprese. Lenalidomid by mohl být lékem volby pro vzácné případy PMF s prokázanou delecí 5q. Thalidomid ani lenalidomid nemají léčbu anémie u PMF ve svých indikacích v SPC. Úhrada SÚKL se řídí indikačními kritérii dle SPC.

11.3.2.3. Léčba splenomegalie

Splenektomie - jako řešení výrazné splenomegalie je indikováno výjimečně. Její provedení může být zváženo u pacientů s velmi objemnou a bolestivou splenomegalií po vyčerpání předchozích léčebných možností. Výkon je zatížen vysokým rizikem komplikací (krvácivé, trombotické, infekční) s udávanou 10% perioperační mortalitou. Výkon nezlepší přežití pacientů a někteří autoři popisují navíc zvýšené riziko akcelerace choroby.

Ozáření sleziny - se v dnešní době používá velmi málo a může být zváženo u pacientů s výraznou splenomegalií refrakterní na předchozí léčbu hydroxyureou a JAK1/2 inhibitory. Ozáření probíhá frakcionovaně a jsou nejčastěji doporučovány nižší dávky 0,25 – 0,5 Gy denně do celkové dávky 2 Gy za pravidelných kontrol krevního obrazu. Nevýhodou je přechodný efekt této metody (trvání odpovědi kolem 6 měsíců) a velké riziko rozvoje komplikací. Až u 1/3 pacientů se rozvine těžká cytopenie s následnými komplikacemi (sepse, krvácení).

Hydroxyurea - je prvním lékem volby pro pacienty s PMF a splenomegalií. Počáteční denní dávka je obvykle 500 mg s následnou eskalací v závislosti na odpovědi, toleranci a parametrů v krevním obraze. Nejčastěji se vyskytuje nehematologická toxicita ve smyslu dyspepsie, ulcerace v dutině ústní a na dolních končetinách. Efekt je přechodný a většina léčených pacientů vyžaduje po 1 roce léčby alternativní terapeutický postup. Léčba PMF není v SPC hydroxyurey uvedena, přičemž úhrada SÚKL se řídí právě těmito indikacemi.

Ruxolitinib (RUXO) představuje jediný JAK1/2 inhibitor, který je schválený pro léčbu pacientů s PMF. RUXO vede k signifikantnímu zmenšení splenomegalie a k rychlé kontrole konstitučních symptomů spojených s PMF. Data ukazující na možné zlepšení přežití léčených nemocných nejsou zatím dostatečně robustní. Hlavními nežádoucími účinky představují hematologická toxicita a oportunní infekce. Dávkování RUXO se u PMF se řídí vstupními hodnotami trombocytů, dávka 15 mg podávaná dvakrát denně je určena pacientům s počtem PLT 100 − 200 × 10^9/l a dávka 20 mg dvakrát denně pro pacienty s počtem PLT > 200 × 10^9/l. U pacientů s počtem PLT 50 - 99 × 10^9/l je doporučena úvodní dávka 5 mg 2x denně za průběžné kontroly vývoje hodnot PLT, při poklesu PLT < 50 × 10^9/l či NEU < 0,5 x 10^9/l je doporučeno přerušení léčby. Dávkování není nutné upravovat při lehké až střední renální insuficienci. Při těžké renální insuficienci, stejně tako jako při současném podávání silných CYP3A4 inhibitorů (např. klaritromycin, posakonazol, vorikonazol) nebo duálního inhibitoru CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol) je doporučena redukce dávky na 50%. V těchto případech je doporučena 50% redukce dávky RUXO a pečlivá monitorace stran možného rozvoje nežádoucích účinků. RUXO je dle SPC indikován k léčbě dospělých pacientů se splenomegalií nebo s příznaky přidruženými k PMF. V ČR RUXO zatím nemá v ČR úhradu.

Fedratinib je dalším schváleným zástupcem ze skupiny JAK 1/2 inhibitorů, který byl na základě studií schválen do léčby všech podtypů PMF. Léčba dle indikace může být zahájena u naivních pacientů či po selhání léčby RUXO se symptomy choroby a symptomatickou splenomegalií. Zahájení léčby fedratinibem se nedoporučuje u pacientů s výchozím počtem krevních destiček pod 50 x 10^9/l a ANC < 1,0 x 10^9/l. Preparát v ČR zatím nemá stanovenu úhradu.

11.3.2.4. Ostatní léčba u PMF

Anagrelid - může být indikován u proliferativní formy prePMF s vysokými hodnotami trombocytů u pacientů < 65 let věku s vysokým rizikem trombotických komplikací. Dávkování se pohybuje od 0,5g – 5 g/denně s postupnou titrací dávky, která je dále stanovena podle parametrů v krevním obraze.

Interferon alfa - v léčbě PMF nemá přesvědčivé a jasné postavení, neboť léčebné výsledky jsou velmi variabilní, což je však dáno různorodým spektrem léčených pacientů. O léčbě lze uvažovat v případech časné PMF, tedy prePMF, bez přítomnosti velké splenomegalie (< 10 cm) či významné leukopenie a/nebo trombocytopenie. IFN alfa nemá ve svých indikacích podle SPC uvedenu léčbu pacientů s PMF. Úhrada SÚKL se řídí indikacemi SPC.

11.3.2.5. Podpůrná léčba

Hlavní součástí podpůrné léčby u pacientů s PMF bývá velmi často podávání transfuzí, neboť polovina pacientů s PMF vyvine klinicky signifikantní anémii. Role chelatační léčby u PMF zatím není jednoznačně prokázána, i když dle NCCN doporučení by mohla být indikována u pacientů PMF nízkého a středního-1rizika při významné transfúzní dependenci a hladině feritinu >2500 **µ**mol/l. Součástí podpůrné léčby je i léčba antiinfekční, zejména při léčbě RUXO, kde byl zaznamenán vyšší výskyt všech typů infekcí včetně oportunních. Růstové faktory (G-CSF) jsou indikovány při závažné či rekurentní infekci a těžké neutropenii.

11.3.2.6. Komplikace PMF

Extramedulární hematopoéza **-** mimo postižení jater a sleziny může u pacientů představovat významný klinický problém. K nejčastějším lokalizacím patří postižení peritonea s následným ascitem, postižení plic a pleury s následnými výpotky, dušností nebo postižení páteře s neurologickými projevy. Léčebně se jedná o velmi problematickou situaci, kdy klademe důraz především na symptomatickou léčbu. Jako léčebná možnost byla popsána možnost radioterapie nízkými dávkami (100-1000 cGy v 5-10 frakcích) se zlepšením klinického stavu.

Tromboembolické komplikace - vyskytují se v podobné incidenci jako u ET. Neproběhla však žádná prospektivní studie, která by hodnotila přínos nasazení antiagregační léčby ASA na snížení rizika výskytu trombotických komplikací. Zahájení antiagregační léčby musí být posouzeno individuálně podle parametrů v krevním obraze s přihlédnutím na komorbidity pacienta.

Krvácivé projevy – u časných forem PMF s vysokými hodnotami trombocytů je riziko krvácení vyšší než u ET. Krvácení pak doprovází také konečná stádia onemocnění s trombocytopenií.

Transformace do akutní leukemie - u PMF v rámci skupiny MPN nejvyšší (5 – 20 %). U pacientů s počtem blastů ≥10% v periferii nebo dřeni mluvíme o *akcelerované fázi* a u pacientů s počty blastů ≥20% v periferii nebo dřeni se jedná o *blastickou fázi* PMF či *transformaci do akutní myeloidní leukemie*. Vyšší riziko transformace mají pacienti s PMF s následujícími rizikovými faktory: počet blastů ve dřeni ≥ 10%, počet blastů v periferii ≥ 3%, trombocytopenie < 100 x 10^{9}/l, nepříznivý karyotyp nebo nepříznivý mutační stav („triple negativní“, ASXL1, SRSF2, EZH2 nebo IDH1/2). Role předchozího podávání hydroxyurei je nejistá.

11.4. Literatura

1) Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. Blood. 2012;119:1363-1369.

2) Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et all.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Blood 127:2391-2405, 2016.

3) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-405.

4) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127(20):2391-2405.

5) Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29(6):761-770.

6) Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. Blood 2010; 115:778-82.

7) Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSETthrombosis). Blood. 2012;120:5128-5133.

8) Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 2018; 32:1057-1069.

9) Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069.

10) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and Essentials thrombocythemia: an ELN and IWGMRT consensus project. Blood. 2013;121: 4778-4781.

11) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. Blood 2013; 121:4778.

12) Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia 2008; 22:437-8.

13) Campbell PJ, MacLean C, Beer PA et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia: analysis of the prospective PT1 cohort. Blood 2012;120:1409-141.

14) Campr V, Histologická diagnostika Ph-negativních myeloproliferativních neoplázií, Česká Patol 2011; 47(3): 84-93.

15) Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, et al. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofi brosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. Br. J. Haematol. 2005;129:771-775.

16) Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009; 113: 2895–2901.

17) Červinek L, Doubek M, Penka M et al. JAK2 inhibitory v léčbě primární myelofibrózy. Dodatek k doporučením pro diagnostiku a léčbu Ph negativních myeloproliferativních onemocnění České pracovní skupiny pro Ph negativní myeloproliferativní onemocnění České hematologické společnosti ČLS JEP (CZEMP) Vnitř Lék 2014; 60(2): 158−163

18) Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016; 2016: 543-551.

19) Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 1998;103:505-511.

20) Emanuel RM, Dueck A, Geyer H, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS): Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among 1408 MPN patients. J. Clin. Oncol. 2012; 30:4098-4103.

21) Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11:56-70.

22) Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol. 2011; 29: 392–397.

23) Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classifi ed essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121:1720-1728.

24) Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alpha□2 b induces high rates of clinical, hematological and molecular responses in polycythemia vera: two□year results from the first prospective randomized controlled trial. Blood. 2017;130:320.

25) Greil R, Pleyer L, Neureiter D, et al. Chronic Myeloid Neoplasias and Clonal Overlap Syndromes Springer Wien New York, 2010.

26) Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. Am J hematol 2016 Jun;91(4):390-4

27) Harrison CN, Bareford D, Butt N et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol, 2010, 149(3):352-75.

28) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. N. Engl. J. Med. 2005;353:33-45.

29) Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? Blood. 2013; 122:3843-3844.

30) Hernández-Boluda JC1, Alvarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. Br J Haematol 2011;152:81-88.

31) Kaifie A, Kirschner M, Wolf D, et al. Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry. J Hematol Oncol. 2016; 9:18.

32) Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. AntithromboticTherapyfor VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149:315-352.

33) Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. N Engl J Med 2013;368(1): 22-23.

34) Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Ann Hematol. 2010; 89: 1233-1237.

35) Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15:1193-1207.

36) Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 2003;101:2534-2541.

37) Mesa RA, Nagorney DS, Schwage, et al. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. Cancer 2006; 107:361-370.

38) Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010; 115: 1703–1708.

39) Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am. J. Med. 2004;117:755–761.

40) Penka M, Schwarz J, Campr V, et al. Shrnutí doporučení České pracovní skupiny pro Ph-negativní myeloproliferativní onemocnění (CZEMP) České hematologické společnosti ČLS JEP pro diagnózu a terapii BCR/ABL-negativních myeloproliferací. Vnitř Lék 2012; 58(2): 163– 168.

41) Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytemie a trombocytemie provázející jiné myeloproliferativní choroby. Vnitř Lék 2005; 51(6): 741–751.

42) Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Br J Haematol. 2020; 189 :625-634.

43) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Pierce S, et al. Prognostic model to identify patients with myelofibrosis at the highest risk of transformation to acute myeloid leukemia. Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13:315-318.e2

44) Schwarz J, Ovesná P, Černá O et al. Thrombosis in thrombocythemic Ph- myeloproliferations is associated with higher platelet count prior to the event: results of analyses of prothrombotic risk factors from a registry of patients treated with anagrelide. Eur J Haematol 2015;96:98-106.

45) Schwarz J, Penka M, Campr V, et al. Diagnostika a léčba bcr/abl-negativních myeloproliferativních onemocnění – principy a východiska doporučení CZEMP. Vnitřní lékařství 2011; 57(2): 189-213.

46) Schwarz J, Penka M, Trombocytózy a trombocytemie, Vnitř Lék 2005; 51, (7§8): 861-871.

47) Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, et al. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Cochrane Database Syst. Rev. 2013;4:CD006503.

48) Tefferi A, Barbui T. New and treatment-relevant risk stratifi cation for thrombosis in Essentials thrombocythemia and polycythemia vera. Am. J. Hematol. 2015;doi:10.1002/ajh.24037.

49) Talpaz M, Kiladjian JJ. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. Leukemia. 2021; 35: 1–17.

50) Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013, 22; 122: 1395-8.

51) Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP: Management of extreme thrombocytosis in otherwise lowrisk essential thrombocythemia: Does number matter?, Blood. 2006;108:2493-2494.

52) Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood. 2014;124:2507-2513.

53) Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia. 2010;24:1128–38.

54) Tefferi A.,et al An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. Leukemia. 2014;28:1407–13.

55) Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015; 372:426.

56) Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. J Hematol Oncol. 2017; 22:10: 55.

57) Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. Haematologica 2016; 101:821.

12. Myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofilií

Yvona Brychtová, Michael Doubek

12.1. Charakteristika onemocnění

Získané eozinofilie zahrnují širokou skupinu hematologických (primárních, klonálních) a nehematologických (sekundárních, reaktivních) onemocnění, v obou případech s potenciálem orgánového postižení. Klonální eozinofilie se odlišuje od idiopatické eozinofilie přítomností histologických, cytogenetických anebo molekulárně genetických změn, které svědčí o přítomnosti malignity.

Hypereozinofilie je definována jako přítomnost eozinofilů v periferní krvi >1,5 x10^9/l. Hypereozinofilní syndrom je podmnožina idiopatické eozinofilie s eozinofily v periferní krvi >1,5 x10^9/l trvající déle než 6 měsíců, s orgánovým postižením, po vyloučení klonální eozinofilie a kdy nejsou přítomny klonální a/nebo fenotypicky abnormální T lymfocyty. Kratší doba než 6 měsíců je akceptována, pokud jsou přítomny symptomy, které vyžadují terapii ke snížení počtu eozinofilů.

Dle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) mezi eozinofilie řadíme:

1/ idiopatickou hypereozinofilii/hypereozinofilní syndrom – diagnóza je *per exclusionem*

2/ lymfocytární variantu hypereozinofilie/hypereozinofilního syndromu

3/ chronickou eozinofilní leukémii dále nespecifikovanou (patří do skupiny Ph negativních myeloproliferací)

4/ myeloidní/lymfoidní neoplázii s eozinofilií a patologickými variantami genů *platelet-derived growth factor receptor A/B (PDGFRA/PDGFRB), fibroblast growth factor receptor 1* (*FGFR1*), *pericentriolar material 1 protein - Janus kinase 2* (*PCM1-JAK2*).

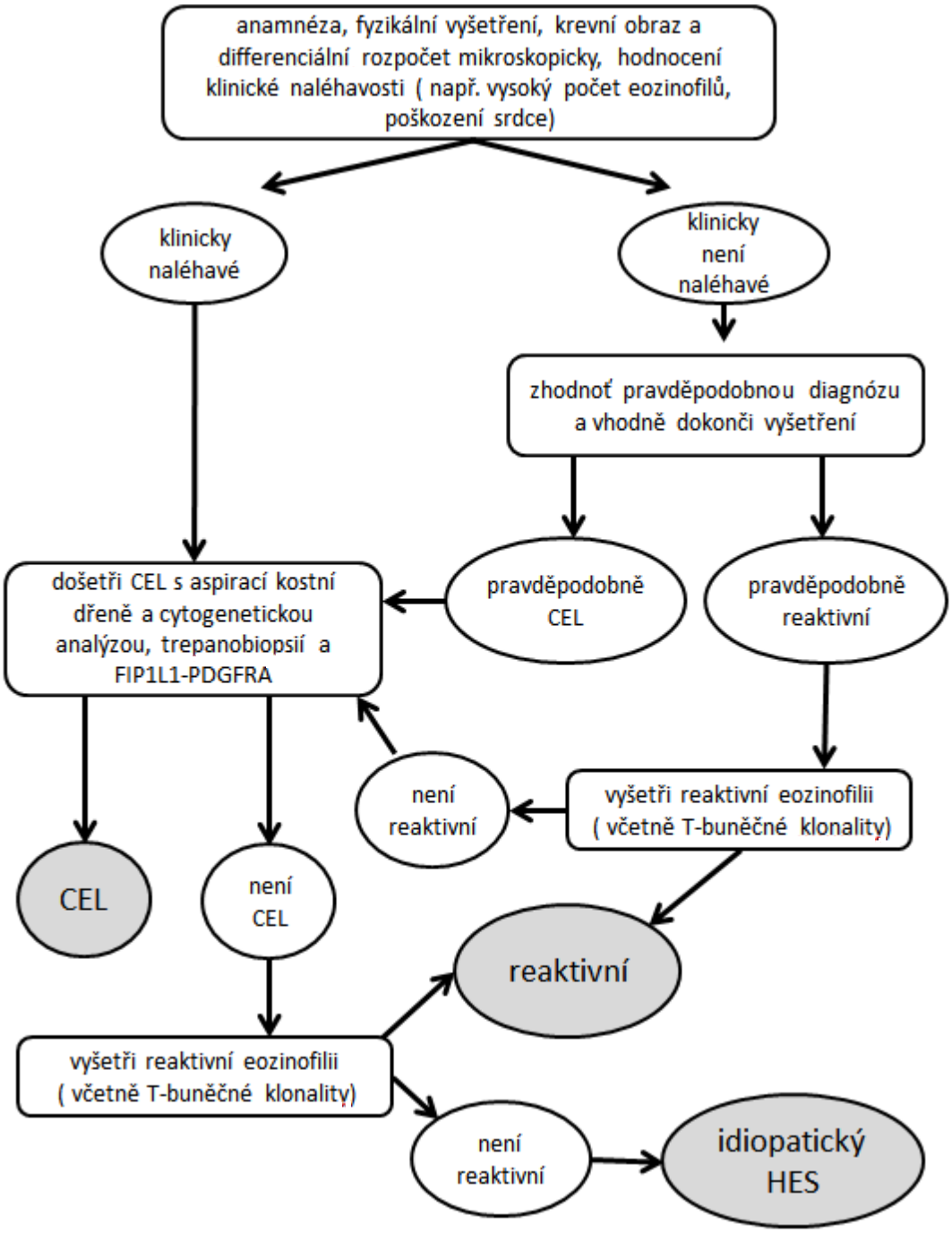
Klonální eozinofilie může být spojena s dalšími hematologickými malignitami, definovanými dle WHO klasifikace: chronickou myeloidní leukémií *BCR-ABL1* pozitivní, myelodysplastickým syndromem, chronickou myelomonocytární leukémií a systémovou mastocytózou. (1-6)

Incidence hypereozinofilie se odhaduje na 0,036 případů na 100 000 obyvatel. Incidence eozinofilií s rekurentní genetickou abnormalitou *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* nebo *PCM1-JAK2* představuje jen minoritu pacientů.

12.2. Stanovení diagnózy

Diagnostické schéma dle WHO klasifikace je znázorněno na Obrázku 12.1.

Obrázek 12.1. Diagnostické schéma dle WHO klasifikace, upraveno dle Swerdlow a kolektiv (1).



12.2.1. Diagnostická kritéria

12.2.1.1. Diagnostická kritéria chronická eozinofilní leukémie, dále nespecifikovaná (CEL, NOS)

Chronická eozinofilní leukémie, dále nespecifikovaná (CEL, NOS) je definována:

1. eozinofilií v periferní krvi >1,5 x10^9/l
2. nepřítomností Ph chromozomu nebo *BCR-ABL1* fúzního genu, nepřítomností jiné myeloproliferace (polycytemia vera, esenciální trombocytémie, primární myelofibrózy, systémové mastocytózy) nebo myelodysplastického/myeloproliferativního syndromu (chronické myelomonocytární leukémie nebo atypické chronické myeloidní leukémie)
3. nepřítomností přestavby genu *PDGFRA* a fúzního genu *FIP1L1/PDGFRA*

4. nepřítomností t(5;12)(q31-q35;p13) nebo jiné přestavby *PDGFRB*
5. nepřítomností *FGFR1, PCM1-JAK2*
6. blasty v periferii a kostní dřeni jsou <20 % a není přítomna inv(16)(p13q22) nebo t(16;16)(p13;q22) nebo jiný nález diagnostický pro akutní myeloidní leukémii
7. je přítomna klonální cytogenetická nebo molekulárně genetická abnormalita, nebo počet blastů je >2 % v periferní krvi nebo >5 % v kostní dřeni

12.2.1.2. Diagnostická kritéria myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou PDGFRA

Myeloidní nebo lymfoidní neoplázie, obvykle spojené s významnou eozinofilií a současně přítomností fúzního genu *FIP1L1-PDGFRA* nebo variantního fúzního genu s přestavbou PDGFRA nebo aktivující mutací PDGFRA genu.

Jestliže molekulární analýza není možná, tato diagnóza je pravděpodobná u myeloproliferace bez přítomnosti Ph chromozomu a s nálezem chronické eozinofilní leukémie spojené se splenomegalií, zvýšenou hladinou vitaminu B 12, zvýšenou hladinou sérové tryptázy a zvýšeným počtem mastocytů v kostní dřeni.

12.2.1.3. Diagnostická kritéria myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou PDGFRB

Myeloidní nebo lymfoidní neoplázie, obvykle spojené s významnou eozinofilií a někdy s neutrofilií nebo monocytózou a současně přítomností t(5;12)(q32;p13.2) nebo variantní translokací, nebo přítomností fúzního genu *ETV6-PDGFRB* nebo variantního fúzního genu s přestavbou *PDGFRB.*

Případy s fúzním genem typicky asociovaným pouze s *BCR-ABL1* podobnou B-lymfoblastickou leukémií (*Ph-like*) jsou specificky vyřazeny: jedná se o fúzní geny *EBF1-PDGFRB, SSBP2-PDGFRB, TNIP1-PDGFRB, ZEB2-PDGFRB a ATF7IP-PDGFRB*.

Protože t(5;12)(q32;p13.2) nevede vždy ke vzniku fúzního genu *ETV6-PDGFRB*, je molekulárně genetická konfirmace žádoucí; pokud molekulárně genetická analýza není možná, tato diagnóza je pravděpodobná v případě myeloproliferativní neoplazie s eozinofilií, s vyloučením Philadelfského chromosomu a nálezem translokace se zlomem 5q32.

12.2.1.4. Diagnostická kritéria myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou FGFR1

Myeloproliferativní nebo myelodysplasticko/myeloproliferativní neoplázie s dominující eozinofilií a někdy neutrofilií nebo monocytózou nebo akutní myeloidní leukémie, T nebo B akutní lymfoblastická leukemie/lymfom nebo akutní leukémie smíšeného fenotypu (obvykle spojeno s eozinofilií v periferní krvi nebo kostní dřeni) a současně přítomnost t(8;13)(p11.2;q12) nebo variantní translokace vedoucí k *FGFR1* přestavbě, přítomna v myeloidních buňkách, lymfoblastech nebo obou liniích.

12.2.1.5. Diagnostická kritéria myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou PCM1-JAK2

Myeloidní/lymfoidní neoplázie spojená s t(8;9)(p22;p24.1) *PCM1-JAK2* postrádá specifické klinické a laboratorní projevy.

12.2.1.6. Lymfocytární varianta hypereozinofilie

Zatím není jednota v diagnostických kritériích lymfocytární varianty hyperozinofilie.

Pro lymfocytární variantu hypereozinofilie je typická přítomnost abnormálního klonu T lymfocytů. Imunofenotyp těchto klonálních lymfocytů je dvojitě negativní, nezralé T buňky např. CD3+CD-4-CD8-, nebo CD3-CD4+. Mohou být také další abnormality, včetně zvýšené exprese CD5 na CD-3-CD4+ buňky, ztráta povrchového CD7 a/nebo exprese CD27. Pokud je prokázána pouze T-buněčná klonalita pomocí PCR bez imunofenotypizační abnormality T-buněk nebo průkazu produkce cytokinů Th2, nejsou naplněna kritéria lymfocytární varianty hypereozinofilie. Hypereozinofilní syndrom

vyvolaný T lymfocyty stojí v pozadí všech reaktivních eozinofilií. Za fyziologických okolností dochází k T-lymfocyty mediované eozinofilii při parazitárních infekcích. Za patologických okolností dochází k této reakci u alergických stavů, autoimunitních onemocnění a nakonec i u maligních lymfomů, obzvláště T typu (7-8).

12.2.2. Doporučená vyšetření u hypereozinofilií

Podrobná cytogenetická analýza společně s molekulárně genetickou analýzou musí být provedena u všech myeloproliferací s eozinofilií, stejně tak u akutních leukémií nebo lymfoblastických lymfomů s eozinofilií. Jednotlivé cytogenetické a molekulárně genetické nálezy jsou uvedeny v tabulkách 12.3, 12.4, 12.5.

Doporučená vyšetření jsou také zaměřena na zjištění etiologie hypereozinofilie a stanovení přítomnosti orgánového postižení. Orgánová postižení shrnuje tabulka 12.1. Část pacientů je asymptomatická v době diagnózy. Nejzávažnějším klinickým nálezem je endomyokardiální fibróza, vedoucí k restriktivní kardiomyopatii. Poškození mitrální a/nebo trikuspidální chlopně vede k valvulární regurgitaci. Často se formují intrakardiální tromby na poškozeném endokardu, které navíc mohou embolizovat. Žilní a arteriální trombózy jsou také častým projevem. Plicní postižení je obvykle restrikčním postižením při fibróze plicní tkáně, vedoucí k dušnosti a kašli. Je možný také obstrukční typ postižení.

Doporučená vyšetření:

- cestovatelská anamnéza, epidemiologická anamnéza
- opakované vyšetření stolice na parazity (minimum 3 vzorky stolice obden)
- serologické vyšetření periferní krve na parazity
- člověk, který neopustil ČR: larvární toxokaróza, trichinelóza, askarióza, trichurióza, enterobióza, strongyloidóza, tenióza, ankylostomatóza, hidatidóza(echinokóza), při kožních příznacích cerkáriová dermatitida
- periferní krev - molekulární genetika *FIP1L1/PDGFRA, C-KIT, JAK2, CALR, MPL*
- periferní krev - imunofenotypizace k vyloučení hemoblastózy a abnormálního klonu T lymfocytů
- periferní krev molekulární genetika k vyloučení klonality T buněčného receptoru (TCR)
- periferní krev - sérová tryptáza
- aspirace kostní dřeně : myelogram, imunofenotypizace, cytogenetika (karyotyp a FISH delece 4q12, delece 5q, 8p11, ev další cytogenetické došetření dle nálezu), molekulární genetika *FIP1L1/PDGFRA*
- histologické vyšetření kostní dřeně dle nálezu v myelogramu
- biopsie uzlin a tkáňových infiltrátů
- zobrazovací vyšetření: RTG srdce a plíce, sonografie břicha, echokardiografie, CT mediastina, břicha a pánve
- EKG, troponin
- plicní, spirometrie
- endoskopie zažívacího traktu nebo bronchoskopie
- neurologické vyšetření, kožní, oční
- revmatologie, alergologie, onkologie

Tabulka 12.1. Orgánové postižení při hypereozinofilii/ hypereozinofilním syndromu.

hematologické	leukocytóza s eozinofilií; neutrofilie, bazofilie, nezralé granulocyty, nezralé a/nebo dysplastické eozinofily; anemie, trombocytopenie nebo trombocytóza, zvýšený počet blastů ve dřeni, myelofibróza
kardiovaskulární	kardiomyopatie, konstriktivní perikarditis, endomyokarditis, nástěnné tromby, dysfunkce chlopní, endomyokardiální fibróza, infarkt myokardu
kožní	angioedém, urticaria,papuly/noduly, svědivá erytrodermie, slizniční vředy, vesikobulozní léze, mikrotromby, vaskulitis, Wellsův syndrom
neurologické	tromboembolie, periferní neuropatie, encefalopatie, demence, epilepsie, cerebelarní nemoc, eosinofilní meningitis
plicní	plicní infiltráty, efuze, fibróza, syndrom akutní respirační tísně ARDS
splenické	hypersplenismus, infarkt
jaterní	hepatomegalie, fokální nebo difuzní jaterní leze, chronická aktivní hepatitida, hepatální nekróza, Budd-Chiariho syndrom, sklerozující cholangitis, cholecystitis, cholestáza
GIT	ascites, průjem, gastritis, kolitis, pankreatitis
oční	mikrotromby, choroidalní infarkty, retinální arteritis, episkleritis, keratoconjunctivitis sicca, Adie syndrom (pupillotonie)
muskuloskelet	artritis, bursitis, synovitis, Raynaudův fenomén, nekróza prstu, polymyositis/ myopatie
renální	akutní renální selhání s Charcot-Leyden krystalurií, nefrotický syndrom, glomerulopatie, glomerulonephritis

Hypereozinofilie provází řadů různých onemocnění: infekční, alergické, plicní, imunologické, maligní. Přehled sekundárních příčin eozinofilie a předpokládaného absolutního počtu eozinofilů dle etiologie eozinofilie uvádí tabulka 12.2. Při diferenciální diagnostice eozinofilie je vhodné přihlédnout i k absolutnímu počtu eozinofilů v periferní krvi, i když pravděpodobnost ireverzibilního orgánového postižení při eozinofilii nezávisí na absolutním počtu všech eozinofilů. (7, 8, 10, 11)

Tabulka 12.2. Příčiny eozinofilie a stupeň eozinofilie, upraveno dle Doubek a kolektiv (8).

Příčiny eozinofilie	**Stupeň eozinofilie v periferní krvi**
Chronická eozinofilní leukémie **Idiopatický hypereozinofilní syndrom**	vysoká eozinofilie
Infekce <u>Parazitární infekce</u> Prvoci (toxoplazmóza, trichomonaz vaginalis, giardia intestinalis) Červi (strongyloides, trichinelóza, hookworm, echinococcus, enterobióza, askarióza, trichurióza, filarióza, toxokaróza, taenióza)	 mírná až vysoká eozinofilie
- *parazité infiltrujících tkáně* (strongyloides, trichinelóza, filariáza, toxokaróza)	vysoká eozinofilie
- *střevní helmintóza*	žádná nebo mírná eozinofilie
<u>Fungální infekce</u> (kokcidiomykóza, aspergilóza)	mírná eozinofilie
<u>Bakteriální infekce</u> (brucelóza, mykobakteria, záškrt)	mírná eozinofilie
<u>Chlamydie</u>	mírná eozinofilie
<u>Viry</u> (HIV , herpes simplex virus, infekce HTLV-1 retrovirem)	mírná eozinofilie

Alergie reakce na léky antikonvulsiva, antipsychotika,antibiotika, antimykotika, antiflogistika, antirevmatika, allopurinol, antiepileptika, antidiabetika, antikoagulancia, protinádorové léky DRESS syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptomes) potravinová alergie atopické choroby (atopická dermatitis, senná rýma, alergická rýma, alergická cystitida) alergické astma bronchiale	 mírná až vysoká eozinofilie mírná eozinofilie mírná až střední eozinofilie mírná až střední eozinofilie
Plicní eozinofilie - eozinofilní syndromy s plicními projevy chronická eozinofilní pneumonie, akutní eozinofilní pneumonie, prostá plicní eozinofilie, Löfflerův syndrom, alergická bronchopulmonální aspergilóza, alergická granulomatózní angiitis , syndrom Churg-Straussové, plicní eozinofilie indukovaná léky, radiací indukované plicní postižení s eozinofilií, hypereozinofilní syndrom	mírná až střední eozinofilie
Další příčiny související s autoimunitou a zánětem či toxickou reakcí Eozinofilie-myalgie syndrom, syndrom asociovaný s podáním L-tryptofanu v toxickém oleji Eozinofilní fasciitis, Schulmanův syndrom, Kimurova choroba, Wellsův syndrom, Omennův syndrom Choroby pojiva (sklerodermie, polyarteritis nodosa), granulomatóza s polyangiitidou, lupus erythematodes, revmatoidní artritis Sarkoidóza, zánětlivé střevní nemoci, chronická pankreatitis	 střední až vysoká eozinofilie mírná eozinofilie
Maligní nemoci (metastazující karcinomy, plicní tumory, Hodgkinův lymfom, nonhodgkinův lymfom, především T-lymfomy)	mírná až vysoká eozinofilie
Defekty imunity (hyper IgE syndrom, Selektivní IgA deficit, Wiscott Aldrichův syndrom, infekce HIV a HTLV-1 retrovirem)f	mírná eozinofilie
Jiné Addisonova nemoc insuficience nadledvinek, deficit růstového faktoru IL-2 terapie rejekce ledvinného štěpu, dialýza	 mírná eozinofilie
Eozinofilní syndromy s kožními projevy (hypereozinofilní dermatitis, episodický angioedém s eozinofilií, eozinofilní celulitis)	mírná eozinofilie
Eozinofilní syndromy s postižením pojiva a svalů (eozinofilní perimyositis, eozinofilní myositis, eozinofilní fasciitis, sklerodermie)	
Eozinofilní syndrom s vaskulitidou (Churgův-Straussové syndrom, smíšený polyangiitický syndrom s eozinofilií, syndrom eozinofilní vaskulitidy)	střední eozinofilie

mírná eozinofilie: 0,7 – 1,5.10^9/l, střední eozinofilie: 1,5 – 5,1.10^9/l, vysoká eozinofilie: > 5.10^9/l

12.3. Léčba

12.3.1. Obecná doporučení

Časné zahájení léčby může předejít orgánovému postižení a tedy závažné prognóze nemoci. Je obtížné předpokládat vývoj závažnosti eozinofilie a dobu trvání eozinofilie a pravděpodobnost orgánového postižení u jednotlivého pacienta. Nejsou jednoznačná doporučení, kdy zahájit terapii v případě absence orgánového postižení, ale při počtu eozinofilů 1,5 – 2,0 x 10^9/l je start terapie ke zvážení. Došetření etiologie eozinofilie (včetně klonality) a stanovení orgánového postižení je časově náročné. V případě detekce přestavby *PDGFRA* je obecná shoda, že léčba imatinibem má být zahájena co nejdříve i v případě nepřítomnosti orgánového poškození. Léčbou pacientů s hypereozinofilií jsou kortikoidy. Prednison 1mg/kg/den jako úvodní terapie a obvykle vede k rychlé redukci počtu eozinofilů. V případě dlouhodobé terapie je tato terapie limitována výskytem vedlejších účinků. V retrospektivní analýze 188 pacientů bylo indikováno podání kortikoidů u 75 % pacientů v první linii jako monoterapie a v 85 % došlo ke kompletní nebo parciální hematologické remisi po měsíci terapie (12). Medián udržovací dávky byl 10mg prednisonu denně a trvání léčby 2 měsíce až 20 let. Pokud dojde k poklesu eozinofilů a nejsou klinické symptomy, je dávka kortikoidů redukována při hodnotách eozinofilů pod 1,5 x 10^9/l. U pacientů s výraznou hypereozinofilií bez průkazu přestaveb genů *PDGFRA, PDGFRB* či *FGFR1* lze použít i mepolizumab (anti inteleukin-5 protilátka) v dávce 300 mg s.c. každé 4 týdny.

Hypereozinofilie s uvolňováním cytokinů a humorálních faktorů z eozinofilních granulí je trombofilním stavem, podání kortikoidů dále navyšuje trombofilní riziko, z těchto důvodů je indikováno profylaktické podání nízkomolekulárního heparinu po dobu trvání hypereozinofilie a kortikoterapie.

12.3.2. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRA*

CEL s fúzním genem *FIP1L/PDGFRA* je velmi citlivá na imatinib. Fúzní protein *FIP1L1/PDGFRA* je 100násobně citlivější na imatinib než fúzní protein BCR-ABL1. Úvodní dávkování imatinibu je 100mg/ denně, dle léčebné odpovědi je možno dávku navýšit na 200mg/den, 400mg/den. Benefit imatinibu v léčbě myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou PDGFRA byl prokázán v mnoha studiích. Přestože většina pacientů dosáhne molekulární remise při léčbě 100 mg imatinibu/ den, jiní pacienti potřebují dávku 400mg/ den. Je popsáno podávání udržovací dávky imatinibu 100-200mg/ týdně k dosažení dlouhodobé molekulární remise (4, 13, 14). Kompletní hematologické remise po imatinibu dosáhne 100 % pacientů, kompletní molekulární remise dosáhne 95 % pacientů (15). Není obecné doporučení délky podávání imatinibu. Je předpoklad, že u části pacientů je možno imatinib vysadit s následnou dlouhodobou molekulární remisí nemoci, ale u části pacientů je pravděpodobně nutná dlouhodobá terapie imatinibem 100mg/den. V případě molekulárního relapsu je terapie imatinibem znovu účinná. V kontrastu s chronickou myeloidní leukémií je popsáno velmi ojediněle získaná rezistence na imatinib. Ve většině případů byla popsána mutace T674I v oblasti ATP-vazebné domény *PDGFRα* v době přechodu do blastické fáze nemoci. V případě variantní přestavby *PDGFRA* s jiným genem než FIP1L1, je indikována terapie imatinibem 400mg denně, která je schopna dosáhnou dlouhodobé cytogenetické remise nemoci.

12.3.3. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRB*

V případě myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou PDGFRB je indikována terapie imatinibem 400mg/ denně, která je schopna dosáhnou dlouhodobé cytogenetické remise nemoci. Dlouhodobé sledování pacientů s přestavbou PDGFRB léčených imatinibem (medián sledování 10,2 roku, medián terapie imatinibem 6,6 roku) prokázalo léčebnou odpověď u 96 % pacientů a 10leté přežití 90 %. Žádný z pacientů, který dosáhl cytogenetické nebo molekulárně genetické léčebné odpovědi neztratil léčebnou odpověď, neprogredoval do blatické krize (16).

12.3.4. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *FGFR1*

Pacienti s myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou FGFR1 mají přirozeně z povahy nemocí vyplývající agresivní průběh nemoci obvykle zakončený přechodem do akutní myeloblastické leukémie

během 1-2 let (3). Z tohoto důvodu je indikována intenzivní chemoterapie režimem hyper-CVAD a následnou alogenní transplantací krvetvorných buněk. Midostaurin a ponatinib mají jen limitovanou inhibiční aktivitu FGFR1 tyrozinkinázy (17, 18).

12.3.5. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PCM1-JAK 2*

Jsou publikovány dva případy kompletní hematologické remise a cytogenetické odpovědi u dvou pacientů s myeloidní/lymfoidní neoplazií s přestavbou *PCM1-JAK2*, kteří byli léčení JAK1/JAK2 inhibitorem ruxolitinibem (19, 20). Léčebná odpověď může však trvat jen 1-2 roky a tedy je indikována alogenní transplantace krvetvorných buněk.

12.4. Prognóza

Prognóza nemoci záleží na typu eozinofilie. Po vyloučení sekundární příčiny eozinofilie, WHO klasifikace v roce 2008 vytvořila semi-molekulární klasifikační schéma subtypů nemocí, obsahujících myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofilií a abnormalitami *PDGFRA, PDGFRB* nebo *FGFR1*, v roce 2016 WHO klasifikace rozšířena o subtyp *PCM1-JAK2 (1, 21, 22)*. Všechny tyto neoplázie jsou charakterizované přítomností fúzního genu nebo výjimečně přítomností mutace, což vede k expresi aberantní tyrozinkinázy.

12.4.1. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRA*

CEL asociovaná s *FIP1L1-PDGFRA* je velmi dobře léčitelná imatinibem. Dlouhodobá prognóza je neznámá. V případě, že nedošlo k postižení srdce a je dostupná terapie imatinibem je prognóza dobrá. V průběhu léčby imatinibem může dojít k rozvoji rezistence na imatinib (například při mutaci T674I). Je možné použití alternativního inhibitoru tyrosinkinázy midostaurin nebo sorafenib. Pacienti s akutní myeloidní leukémií nebo T lymfoblastickou leukémií mohou dosáhnout dlouhodobé kompletní molekulární remise při léčbě imatinibem.

Kromě varianty *FIP1L-PDGFRA* fúzního genu asociovaného s CEL jsou popsány také další varianty obsahující *PDGFRA* přestavbu viz tabulka 12.3.

Tabulka 12.3. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRA*, upraveno dle Swerdlow a kolektiv (1).

Translokace	Fúzní gen	Hematologická diagnóza
del(4)(q12) t(1;4)(4q44;q12) t(4;10)(q12;p11.1-p11.2)	*FIP1L1-PDGFRA*	CEL
komplexní změny karyotypu 3,4 a 10	*KIF5B-PDGFRA*	CEL
ins(9;4)(q33;q12q25)	*CDK5RAP2-PDGFRA*	CEL
t(2;4)(p24;q12)	*STRN-PDGFRA*	CEL
t(4;12)(q12;p13.2)	*ETV6-PDGFRA*	CEL
t(4;22)(q12;q11.2)	*BCR-PDGFRA*	CEL/CML, akcelerovaná fáze, T-lymfoblastická transformace, B-lymfoblastická transformace
t(4;10)(q12;q23.3)	*TNKS2-PDGFRA*	CEL
normální karyotyp	bodová mutace *PDGFRA*	CEL

Zkratky: CEL chronická eozinofilní leukémie; CML chronická myeloidní leukémie;

12.4.2. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRB*

V případě myeloidních /lymfoidních neoplázií spojených s přestavbou *PDGFRB* na 5q32 je nejčastější t(5;12)(q32;p13.2) se vznikem fúzního genu *ETV6-PDGFRB*. Méně častou variantou jsou translo-

kace s 5q32 zlomem vedoucí k formaci jiných fúzních genů viz tabulka 12.4. Před možností terapie imatinibem byl medián přežití u těchto pacientů méně než 2 roky. Data přežití pacientů léčených imatinibem nejsou k dispozici, ale byli publikováni jednotliví pacienti s mediánem přežití 65 měsíců. Je předpoklad, že medián přežití se bude prodlužovat s narůstající možností identifikovat pacienty s přestavbou *PDGFRB* a zahájením vhodné terapie před vznikem kardiálních komplikací nebo před transformací nemoci.

Tabulka 12.4. Variantní translokace asociované s myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PDGFRB*. Případy s fúzním genem typicky asociovaným pouze s *BCR-ABL1* podobnou B-lymfoblastickou leukémií jsou specificky vyřazeny. Upraveno dle Swerdlow a kolektiv (1).

Translokace	Fúzní gen	Hematologická diagnóza
t(1;3;5)(p36;p22.2;q32)	*WDR48-PDGFRB*	CEL
der(1)t(1;5)(p34;q32) der(5)t(1;5)(p34;q15) der(11)ins(11;5)(p13;q15q32)	*CAPRIN1-PDGFRB*	CEL
t(1;5)(q21.3;q32)	*TPM3-PDGFRB*	
t(1;5)(q21.2;q32)	*PDE4DIP-PDGFRB*	MDS/MPS s eozinofilií
t(2;5)(p16.2;q32)	*SPTBN1-PDGFRB*	
t(4;5;5)(q21.2;q31;q32)	*PRKG2-PDGFRB*	Chronická basofilní leukémie
t(3;5)(p22.2;q32)	*GOLGA4-PDGFRB*	CEL nebo atypická CML s eosinofilií
kryptická intersticiální delece 5q	*TNIP1-PDGFRB*	CEL s trombocytózou
t(5;7)(q32;q11.2)	*HIP1-PDGFRB*	CMML s eozinofilií
t(5;7)(q32;q14.1)	*HECW1-PDGFRB*	JMML
t(5;9)(q32;p24.3)	*KANK1-PDGFRB*	Esenciální trombocytémie bez eozinofilie
t(5;10)(q32;q21.2)	*CCDC6-PDGFRB*	atypická CML s eozinofilií nebo MPN s eozinofilií
neinformativní	*SART3-PDGFRB*	MPN s eozinofilií a myelofibrozou
t(5;12)(q32;q24.1)	*GIT2-PDGFRB*	CEL
t(5;12)(q32;q13.3)	*ERC1-PDGFRB*	AML bez eozinofilie
t(5;12)(q32;q13.1)	*BIN2-C-PDGFRBPDGFRB*	atypická CML s eozinofilií
t(5;14)(q32;q22.1)	*NIN-PDGFRB*	Ph negativní CML
t(5;14)(q32;q32.1)	*CCDC88C-PDGFRB*	CMML s eozinofilií
t(5;15)(q32;q15.3)	*TP53BP1-PDGFRB*	Ph negativní CML s výraznou eozinofilií
t(5;16)(q32;p13.1)	*NDE1-PDGFRB*	CMML
t(5;17)(q32;p13.2)	*RABEP1-PDGFR*	CMML
t(5;17)(q32;p11.2)	*SPECC1-PDGFRB*	JMML
t(5;17)(q32;q11.2)	*MYO18A-PDGFRB*	MPN s eozinofilií
t(5;17)(q32;q21.3)	*COL1A1-PDGFRB*	MDS nebo MPN s eozinofilií
t(5;20)(q32;p11.2)	*DTD1-PDGFRB*	CEL

Zkratky: CEL, chronická eozinofilní leukémie; MDS/MPS, myelodysplasticko-myeloproliferativní syndrom; CML, chronická myeloidní leukémie; CMML, chronická myelomonocytární leukémie; JMML, juvenilní myelomonocytární leukémie; MPN; myeloproliferativní nemoc; MDS, myelodysplastický syndrom;

12.4.3. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *FGFR1*

V minulosti byla tato skupina onemocnění nazývána 8p11 myeloproliferativní syndrom. Hematologické neoplázie s přestavbou FGFR1 jsou heterogenní. Jsou derivované z pluripotentní hematopoetické kmenové buňky, ale u různých pacientů v různých stadiích nemoci mohou neoplastické buňky vycházet z prekurzorových buněk nebo zralých buněk. Cytogenetické a molekulárně genetické nálezy u myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *FGFR1* uvádí tabulka 12.5. Prognóza je velmi špatná z důvodu vysoké incidence transformace i u pacientů v chronickém stádiu nemoci. Není dosud prokázán efekt inhibitorů tyrozinkináz, v jednom případě byl popsán efekt midostaurinu. Interferon α může indukovat cytogenetickou odpověď. Pokud nebude specifická terapie, je jedinou možností provedení transplantace krvetvorných buněk.

Tabulka 12.5. Cytogenetické a molekulárně genetické nálezy u myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *FGFR1*, upraveno dle Swerdlow a kolektiv (1).

Cytogenetický nález	Fúzní gen
t(8;13)(p11.2;q12.1)	*ZMYM2-FGFR1*
t(8;9)(p11.2;q33.2)	*CNTRL-FGFR1*
t(6;8)(q27;p11.2)	*FGFR1OP-FGFR1*
t(8;22)(p11.2;q11.2)	*BCR-FGFR1*
t(7;8)(q33;p11.2)	*TRIM24-FGFR1*
t(8;17)(p11.2;q11.2)	*MYO18A-FGFR1*
t(8;19)(p11.2;q13.3)	*HERVK-FGFR1*
ins(12;8)(p11.2;p11.2p22)	*FGFR1OP2-FGFR1*
t(1;8)(q31.1;p11.2)	*TPR-FGFR1*
t(2;8)(q13;p11.2)	*RANBP2-FGFR1*
t(2;8)(q37.3;p11.2)	*LRRFIP1-FGFR1*
t(7;8)(q22.1;p11.2)	*CUX1-FGFR1*
t(8;12)(p11.2;q15)	*CPSF6-FGFR1*

12.4.4. Myeloidní/lymfoidní neoplázie s přestavbou *PCM1-JAK2*

Myeloidní/lymfoidní neoplázie spojená s t(8;9)(p22;p24.1) a *PCM1-JAK2* postrádá specifické klinické a laboratoní příznaky, což vysvětluje uznání této skupiny nemocí jen jako provizorní skupina. Translokace a vznik fúzního genu mezi *JAK2* a alternativním partnerem t(9;12)(p24.1;p13.2) *ETV6-JAK2* a t(9;22)(p24.1;q11.2) *BCR-JAK2*. Obě tyto skupiny nemocí jsou více heterogenní než nemoci s přestavbou *PCM1-JAK2*. Přežití je vysoce variabilní, pacienti v chronické fázi mohou žít dny nebo roky. Prognóza je také variabilní v případě akutní leukémie nebo akutní transformace je od týdnů do více než 5 let, v případě provedení transplantace krvetvorných buněk i delší. Jediným známým prediktivním faktorem je akutní fáze nemoci.

12.5. Literatura

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition).IARC: Lyon 2017.ISBN 978-92-832-4494-3.

2) Gotlib J. World Health Organisation-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematology 2014; 89: 325-337. doi:10.1002/ajh.23664

3) Arber DA, Orazi A, Hasserijan R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2404.

4) Gotlib J. World Health Organisation-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am. J. Hematology 2017; 92: 1243-1259.

5) Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinofilia. Blood 2017;129:704-714.

6) Valent P, Gleich GJ, Reiter A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. Expert Rev Hematol.2012; 5: 157–176. doi:10.1586/ehm.11.81.

7) Adam Z, Elbl L, Buliková A. a kol.: Eozinofilie, idiopatický hypereozinofilní syndrom. Postgrad Med, 5, 2003: 471 - 487.

8) Doubek M, Brychtová Y, Kissová J et al. Diferenciální diagnostika eozinofilie. Vnitř Lék 2014; 60(suppl 2):21-27.

9) Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Laser K.: Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. N Engl J Med, 341, 1999: 1112 – 1120.

10) Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A.: Eosinophilia: secondary, clonal and idiopatic. Br J Haematol, 133, 2006: 468 - 492.

11) Tefferi A, Gotlib J., Pardanani A.: Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. Mayo Clin Proc, 85, 2010: 158 – 164.

12) Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1319-1325.

13) Pardanani A, D´souza A, Knudson RA, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFRA-mutated patients with eosinophilia:survival and clinical outcome. Leukemia 2012; 26: 2439-2441.

14) Helbig G, Kyrcz-Krzemien S, Cessation of imatinib mesylate may lead to sustained hematologic and molecular remission in FIP1L1-PDGFRA-mutated hypereosinophilic syndrome. Am J Hematol. 2014; 89: 115.

15) Legrand F, Renneville A, Macintyre E, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia:new insights basaed on survey of 44 cases. Medicine (Baltimore) 2013; 92: e1-e9.

16) Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood 2014; 123: 3574-3577

17) Khodadoust MS, Luo B, Medeiros BC, et al. Clinical aktivity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed phenotype acute leukemia. Leukemia 2016; 30: 947-950.

18) Kreil S, Ades L, Bommer M, et al. Limited efficacy of ponatinib in myeloproliferative neoplasms associated with FGFR1 fusion genes. Blood 2015; 126.(abstract 2812)

19) Lierman E, Selleslag D, Smits S, et al. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins in vitro and induces complete cytogenetic remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. Blood 2012; 120: 1529-1531.

20) Rumi E, Milosevic JD, Selleslag D, et al. Efficacy of ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 fusion gene. J Clin Oncol 2013;31:e269-e271.

21) Pardanani A, Lashi T, Wassie E, et al. Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing. Leukemia 2016; 30: 1924-1926.

22) Podjasek HC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with review of literature. Leuk Res. 2013; 37: 392-395.

13. Systémová mastocytóza

Jakub Trizuljak, Michael Doubek

13.1. Systémová mastocytóza

Systémová mastocytóza je myeloproliferativní choroba, která vychází z žírných buněk neboli mastocytů, odpovídajících tkáňovým makrofágům (1). Onemocnění vzniká patologickou kumulací těchto buněk v různých orgánech, velmi často v kůži. I když v českých zemích a na Slovensku se této nemoci několik pracovišť dlouhodobě věnuje (2-4), naše zkušenost naznačuje, že často o ní nemá širší lékařská veřejnost plné povědomí a mnozí nemocní tak mohou mít i roky potíže, aniž by měli stanovenu přesnou diagnózu, nebo jsou léčeni a sledováni jen pro kožní projevy nemoci, aniž by bylo vyšetřeno, zda nemají také systémové postižení.

13.1.1. Patogeneze

Mastocyty mají původ v CD34+/KIT+ pluripotentních hematopoetických buňkách kostní dřeně (5-7). Progenitory mastocytů exprimují znaky CD13 a CD34 (9) a lze je zjistit nejen v kostní dřeni, ale i periferní krvi (26). Nejdůležitějším faktorem, který řídí růst a diferenciaci mastocytů, je faktor kmenových buněk (*stem cell factor*, SCF, c-kit ligand). Tento cytokin je ligandem receptoru c-kit (CD117), jenž se objevuje na myeloidních progenitorech, progenitorech mastocytů a zralých mastocytech (7,8).

Mastocyty se liší od jiných myeloidních buněk skladbou svých povrchových antigenů (CD antigeny, receptor pro IgE s vysokou afinitou k této protilátce), mediátory, které produkují (viz níže), i dlouhou dobou, po kterou v těle přežívají – několik měsíců až let (7,9). Expresi různých CD antigenů na normálních a maligních mastocytech a na dalších krevních buňkách ukazuje tabulka 13.1.

Systémová mastocytóza byla oddělena od dalších myeloidních neoplázií Lennertem a Parwareschem v roce 1979 (10). Klonální podstata nemoci byla potvrzena roku 1995, kdy byla zjištěna asociace mutace Asp-816-Val (D816V) genu označovaného KIT pro receptor c-kit (substituce aspartát/valin v kodonu 816) (11,12). Tato mutace se vyskytuje téměř výhradně jen u systémové mastocytózy a ne u jiných myeloidních malignit. U pacientů s indolentní systémovou mastocytózou lze tuto mutaci najít pouze v mastocytech, zatímco u agresivních mastocytóz i v dalších hematopoetických liniích, například v monocytární řadě (7). Mutaci KIT má většina dospělých nemocných se systémovou mastocytózou (2, 12). V některých případech systémové mastocytózy bývá také zjišťována translokace genu *PDGFRβ* (t(4;5)) či fuzní gen *FIP1L1/ PDGFRα* (9,13). Jde především o systémové mastocytózy spojené s lymfadenopatií a eozinofilií. Sporadicky lze nají i cytogenetické změny: del 20(q12), +9, t(8;21) (1,7).

Jak už bylo zmíněno, patologické mastocyty u nemocných se systémovou mastocytózou uvolňují řadu látek: histamin, heparin, tumor nekrotizující faktor α (TNFα), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), leukotrieny (LTC_4), transformující růstový faktor (TGFβ), tkáňový aktivátor plazminogenu (tPA), prostaglandin D_2, interleukiny (IL-1, -2, -3, -5, -6, -9, -10, -13), chemokiny (IL-8, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*), MIP-1α (*macrophage inflammatory protein*)) a proteázy (7). Tyto biologicky aktivní látky jsou zodpovědné za některé klinické příznaky nemoci. Viz níže.

13.1.2. Epidemiologie

Systémová mastocytóza je onemocnění vzácné, jeho přesná incidence není známa. Je pravděpodobné, že onemocnění zůstává u mnoha nemocných nediagnostikováno. Nemoc se může vyskytnout v každém věku, častěji ale po 20 roku života. Poměr mužů a žen s touto nemocí se pohybuje od 1:1 do 1:3 (1).

13.1.3. Klasifikace mastocytózy

Podle nové klasifikace Světové zdravotnické organizace se mastocytóza dělí především na kožní mastocytózy a systémové mastocytózy (1,14).

Kožní mastocytózy jako všechny typy mastocytóz vykazují klinické rysy nebo jejich podstatnou část vyvolanou nadměrnou produkcí mediátorů uvolňovaných mastocyty. Jde především o urtikarielní otok, podklad tzv. erektilních eflorescencí (15).

Kožní mastocytózy mají několik forem: 1. *Makulopapulózní systémová mastocytóza*, neboli *urticaria pigmentosa*, 2. *Difúzní kožní mastocytóza*, 3. *Solitární mastocytom kůže* (1,15,16).

U *urticaria pigmentosa* v dětském věku se hustý výsev žlutohnědých, hnědočervených či šedohnědých makul nebo lehce prominujících papul objevuje především na trupu. Makuly jsou obvykle neostře ohraničené. Oblasti exponované slunečnímu záření jsou postiženy méně často, týká se to především obličeje, plosek a dlaní. Mírné podráždění v oblasti makuly či papuly vede ke vzniku urtikarielního pupenu a erytému – tzv. Darierovo znamení. Část dětí má nevelké potíže s příznaky jen v místě tření kůže ve stále stejných oblastech, např. jako důsledek tření plenami. Výjimečně se objevují v místech skvrn či papul hemoragie. Vystupňovaná reakce může vést až k tvorbě puchýřů, což vidíme spíše jen v kojeneckém věku. Spouštěcími faktory pro tento vývoj může být infekce či imunizace. Tendence k tvorbě puchýřů obvykle vymizí do puberty.

Projevy *urticaria pigmentosa* u dospělých mají hnědavé zbarvení. Dermografizmus s výrazným erytémem nebo kopřivkovými pupeny je silně vyjádřen. S puchýři se u této formy nesetkáváme. U rozsáhlého postižení se může objevit komplex systémových příznaků z uvolňovaných mediátorů (především histaminu) až po ztrátu vědomí.

Projevy typu urticaria pigmentosa se vyskytují u více než 90 % nemocných s indolentní systémovou mastocytózou a u méně než 50 % nemocných se systémovou mastocytózou spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním.

Difúzní kožní mastocytóza je velmi vzácnou formou. Vyskytuje se téměř výlučně u dětí, může přetrvávat do dospělosti. Kůže má difúzně vzhled pomerančové kůry s červenohnědavými barevnými okrsky. Je provázena živým dermografizmem s možností tvorby puchýřů. (6, 24).

U kožních mastocytóz nejsou zjistitelná postižení dalších tkání a orgánů. Pacienti s kožní mastocytózou by ale měli být vyšetřeni důkladně, neboť řada nemocných může mít zatím asymptomatické postižení dalších orgánů.

Mastocytomy se manifestují jako hnědavé uzly obvykle do 6. měsíce věku. Při traumatizaci mohou vyvolat systémové symptomy – „flushing“ a hypotenzi. Představují 15–20 % všech mastocytóz v dětském věku. Souvislost se systémovými mastocytózami nebývá.

Systémová mastocytóza se dělí na **indolentní systémovou mastocytózu** (ISM), která má dále podskupinu takzvané izolované mastocytózy kostní dřeně (BMM), **doutnající systémovou mastocytózu (SMM), systémovou mastocytózu asociovanou spojenou s dalším klonálním hematologickým onemocněním** (akutní myeloidní leukemií, myelodysplastickým syndromem, myeloproliferativním onemocněním, chronickou myeloidní leukemií nebo ne-Hodgkinovými lymfomy) (SM-AHN), **agresivní systémovou mastocytózu** (ASM) a **mastocytární leukemii** (MCL) (23). Pod ASM spadá dále nová kategorie agresivní systémové mastocytózy v transformaci (ASM-t), se zastoupením 5 %-20 % mastocytů v nátěrech kostní dřeně (stále však nesplňující kritéria pro MCL). Velmi vzácně se mohou vyskytnout i lokalizované mastocytární tumory – mastocytární sarkom a extrakutánní mastocytom (23). Vzhledem k extrémně vzácnému výskytu byl extrakutánní mastocytom vyňat ze současné WHO klasifikace. Mastocytární sarkom je dle nové klasifikace podtypem MCL (14).

Klinické a laboratorní nálezy u jednotlivých typů mastocytózy představuje tabulka 13.2.

K rozlišení jednotlivých podtypů systémové mastocytózy pomáhají takzvané B- a C-příznaky. U pacientů se systémovou mastocytózou a méně než 2 B-příznaky a žádnými C-příznaky je stanovena diagnóza **indolentní systémové mastocytózy (ISM).** Pokud je přítomno 2 a více B-příznaků ale žádné C-příznaky nejsou přítomny, jedná se o **doutnající systémovou mastocytózu (SSM)**. Pokud je přítomno 1 nebo více C-příznaků (s nebo bez přítomných B-příznaků), jedná se buď o diagnózu **agresivní systémové mastocytózy (ASM)** (<20 % mastocytů v nátěrech kostní dřeně) nebo **mastocytární leukemie** (mastocyty tvoří ≥20 % v nátěrech kostní dřeně) (14). Seznam B-a C-příznaků shrnuje tabulka 13.3.

13.1.4. Příznaky

Příznaky systémové mastocytózy jsou velmi různorodé. Bývají způsobeny jednak látkami, které se z patologických mastocytů uvolňují, a jednak postižením orgánů, které je způsobeno jejich infiltrací maligními buňkami.

Pacienti trpí velmi často kožními příznaky typu *urticaria pigmentosa* , osteoporózou a postižením jaterních funkcí. Kožní příznaky mohou trvat roky, aniž by byly správně diagnostikovány jako projev systémové mastocytózy! Je také zajímavé, že tento příznak provází většinou indolentní formy mastocytózy a je méně častý u agresivních forem nemoci. Kožní postižení má asi 80 % nemocných se systémovou mastocytózou (1). U agresivních forem systémové mastocytózy může být přítomno postižení kterékoliv tkáně a orgánu. Častá je hmatná splenomegalie, hepatomegalie, lymfadenopatie, ascites, cytopenie v periferní krvi způsobená infiltrací kostní dřeně nebo hypersplenismem, osteoporóza, osteolýza nebo malabsorpce (7,17).

Kromě těchto příznaků mají nemocní i řadu příznaků systémových, které jsou způsobeny biologicky aktivními látkami, jež se z mastocytů uvolňují: bolesti hlavy, otoky, průjmy, časté močení, svědění kůže, ataky zarudnutí kůže, náhlé poklesy nebo zvyšování krevního tlaku, horečka, nevolnost, hubnutí, deprese (7).

Diferenciální diagnostiku systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplázií se zvýšenou hladinou tryptázy uvádí tabulka 13.4.

13.1.5. Diagnostika

Ke stanovení diagnózy systémové mastocytózy je zapotřebí provedení histologického, hematologického a biochemického vyšetření, případně i další vyšetření zobrazovacími metodami.

K specializovanému vyšetření patří histologické vyšetření kožních lézí, denzitometické vyšetření kostí, vyšetření kostní dřeně trepanobiopsií a vyšetření periferní krve. Histolog v kostní dřeni vidívá shluky masocytů. Molekulárně biologické vyšetření často v buňkách kostní dřeně (nebo jiné postižené tkáně) prokazuje bodovou mutaci KIT genu (D816V). Molekulárně genetické vyšetření periferní krve nebývá zejména u pacientů s ISM přínosné. To dokazují i česká data, podle nichž má pozitivitu mutace KIT jen 46 % nemocných, i když podle literatury je to naprostá většina systémových mastocytóz. Řada pacientů z české analýzy měla na přítomnost mutace vyšetřenu jen periferní krev (2,11-12). Viz níže.

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně (viz níže). **Malými kritérii** jsou: 1) nález více jak 25 % mastocytů v kostní dřeni, 2) průkaz mutace KIT (D816V), 3) exprese znaků CD2 a/nebo CD25 na mastocytech a 4) zvýšená hladina sérové tryptázy. Diagnóza systémové mastocytózy je splněna, když u nemocného zjišťujeme jedno velké a jedno malé kritérium, nebo tři malá kritéria (18). Viz tabulka 13.3.

Hladina sérové tryptázy je většinou normální (pod 20 ng/ml) u pacientů s izolovanou kožní mastocytózou, zatímco u pacientů se systémovou mastocytózou bývá až na výjimky zvýšená.

V séru pacientů sesystémovou mastocytózou může být zvýšená hladina kalcitoninu nebo prostaglandinu F2α. V moči lze detekoval histamin nebo N-metylhistamin (7).

13.1.6. Histopatologické nálezy u systémové mastocytózy

Velkým kritériem pro stanovení diagnózy systémové mastocytózy je nález více jak 3 denzních infiltrátů mastocytů v biopsii kostní dřeně. Takovýto infiltrát je agregátem více jak 15 atypických mastocytů a lze ho najít v kostní dřeni nebo v jiné tkáni či orgánu (1).

Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů shrnuje tabulka 13.4. Typické cytomorfologické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi nemocných se systémovou mastocytózou pak uvádí tabulka 13.5.

K průkazu mastocytů používají histopatologové různá speciální barvení. Nejčastěji používané je imunohistochemické značení protilátkou proti tryptáze mastocytů. Z histochemických metod lze užít k identifikaci cytoplazmatických granulí metachromatická barvení (toluidinová modř nebo barvení podle Giemsy) či názorné barvení kresylovou violetí).

13.2. Terapie

Léčbu pacientů se systémovou mastocytózou lze rozdělit na léčbu systémových příznaků (tzv. mediátorovou terapii), lokální léčbu kožních příznaků a cílenou terapii proti proliferaci maligních mastocytů.

13.2.1. Terapie systémových příznaků

V léčbě systémových (mediátory uvolněnými z patologických buněk způsobených) příznaků se uplatňují antihistaminika (antagonisté H_1 i H_2 receptorů). Antihistaminika je nutné podávat u pacientů se symptomy dlouhodobě. V případě, že antihistaminika efekt nemají, je zapotřebí nasadit kortikoidy. V léčbě zažívacích potíží provázejících systémovou mastocytózu se osvědčil omeprazol či další inhibitory protonové pumpy a také kromoglykát sodný. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji anafylaktické reakce je zapotřebí intenzivní léčba tohoto stavu vysokými dávkami kortikoidů a katecholaminů. Je také vhodné pacienty vybavit pohotovostním aplikátorem adrenalinu k možnosti rychlé intervence v případě opakování anafylaktické reakce. Analgetika jsou indikována v léčbě bolestivých zejména kostních lézí. V terapii osteopenie a osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty, kalcium a vitamín D (7, 19-21).

13.2.2. Lokální terapie kožních příznaků

U dětí lze pozorovat velmi často spontánní regresi kožních lézí. U dospělých je to ale jev zřídkavý (méně než 10 % dospělých) (22).

Symptomaticky se široce používají steroidní externa a emoliencia, dále lokálně aplikované inhibitory kalcienurinu. Osvědčuje se také fototerapie, resp. PUVA (fotochemoterapie) na principu kombinace UVA záření se syntetickými psoraleny, především 8-methoxypsoralenem celkově podávaným. Dobré výsledky přináší také metoda UVA I se zářením v oblasti 340-400 nm o vysoké energii. U *teleangiectasia macularis perstans* lze použít laser (16).

13.2.3. Cílená terapie proti proliferaci maligních mastocytů

Tato terapie je indikována u nemocných u všech pacientů s agresivními formami systémové mastocytózy a u pacientů s indolentní systémovou mastocytózou, kteří mají systémové symptomy onemocnění.

Interferon alfa je lékem, který u nemocných potlačuje systémové příznaky choroby. Aplikuje se většinou v dávce 3 miliony jednotek podkožní injekcí 3x týdně. Dávky však mohou být i mnohem vyšší. Není vhodný pro nemocné s agresivní systémovou mastocytózou a mastocytární leukemií, u nichž má maximálně jen přechodný efekt (7,19-21,24).

Imatinib, tyrozinkinázový inhibitor, je účinný především u pacientů se systémovou mastocytózou, kteří nemají mutaci *KIT D816V*. U těchto nemocných je po podání léku pozorováno až 80 % příznivých léčebných odpovědí (zejména ústup systémových příznaků nemoci). Mutace *KIT D816V* způsobuje rezistenci na imatinib (23-24). Imatinib je dále 100% účinný u nemocných s pozitivním nálezem fúzního genu *FIP1L1/ PDGFRα* (19).

Nilotinib, tyrozinkinázový inhibitor, jenž je odvozen od imatinibu, prokázal v pokusech na myším modelu efekt na buňky s mutací KIT D814V, které odpovídají lidské mutaci D816V (27).

Dasatinib je další z tyrozinkinázových inhibitorů, který má širší spektrum inhibice tyrozinkináz než imatinib. Jeho efekty v monoterapii jsou ale u systémové mastocytózy omezené. Větší úspěšnost léčby tímto lékem lze možná očekávat v kombinaci s chemoterapií (například kladribin) (18,28-29).

Masitinib je nový tyrozinkinázový inhibitor, který má selektivně inhibiční efekt na KIT, způsobuje zástavu buněčného cyklu a apoptózu mastocytů. Masitinib na rozdíl od imatinibu inhibuje mastocyty s mutovaným i *wild type KIT*. Kromě KIT inhibuje i PDGFR, FGF-R3 a FAK (*focal adhesion kinase*). Studie fáze III s tímto lékem u výrazně symptomatické indolentní a doutnající systémové mastocytózy prokázaly výraznou redukci systémových příznaků nemoci u pacientů a dobrou toleranci léčby. (30).

Midostaurin je multikinázový inhibitor, s inhibičním účinkem na mastocyty s mutovaným i *wild type* KIT. Tento lék byl primárně studován pro léčbu pokročilé systémové mastocytózy. V celosvětové studii II. fáze, zahrnujících 116 pacientů s ASM, SM-AHN a MCL, dosahovala celková odpověď na léčbu dosahovala až 60 % a medián přežití dosáhl 28.7 měsíce. Navíc, až u 45 % pacientů došlo k ústupu příznaků spojených s orgánovým poškozením (C-příznaků). (31). V roce 2017 byl ve Spojených Státech schválen FDA pro léčbu pokročilých stadií mastocytózy. V České republice pro tento lék toho času úhrada není schválena, lze o něj ale žádat v rámci tzv. §16.

13.2.4. Chemoterapie a další léčebné možnosti – v léčbě pomalu progredujících systémových mastocytóz může mít efekt aplikace kladribinu (2-chlordeoxy-adenosin; po jeho podání je dosahováno 32–65 % parciálních remisí), nebo cyklosporinu A. Paliativně lze podávat hydroxyureu. U mladších nemocných s mastocytární leukemií lze užít chemoterapeutické režimy jako u pacientů s akutní myeloidní leukemií a lze u nich uvažovat i o alogenní transplantaci kostní dřeně. Prognóza mastocytární leukemie je však i přes tuto razantní terapii velmi špatná (7,19-21). Nemocní se SM-AHN samozřejmě profitují z léčby základního onemocnění.

13.3. Průběh a prognóza

Prognóza onemocnění se liší podle typu systémové mastocytózy. Pacienti s ISM mají medián přežití 198 měsíců, pacienti s ASM 41, pacienti se SM-AHNMD 24 a nemocní s MCL pouhé 2 měsíce (32).

K nezávislým rizikovým faktorům systémové mastocytózy se řadí: věk ≥ 65 let, váhový úbytek, hladina hemoglobinu ≤100 g/l, trombocyty v periferní krvi ≤100 x 10^9/l, hypalbuminemie a> 5 % blastů v kostní dřeni (32).

13.4. Závěr

Systémová mastocytóza je raritní myeloproliferativní onemocnění s různým průběhem, na které je ale třeba myslet především v diferenciální diagnostice anafylaktických reakcí, organomegalie, uzlinového syndromu, osteolytických ložisek a samozřejmě *urticaria pigmentosa*. Nová molekulární léčiva, zejména Midostaurin, přinášejí naději pro zmírnění příznaků i dosažení dlouhodobé remise onemocnění.

13.5. Literatura

1) Swerdlow, S.H., Campo, E., Hartus, N.L. a kol. (eds.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, Ženeva 2008, 440 s.

2) Kozák, T., Doubek, M., Polívka, J., Janovská, M., Peková, S.: Diagnostika a léčba systémové mastocytózy. XXIV. olomoucké hematologické dny. Sborník abstrakt, 2010, abstrakt 1756.

3) Nováková, L., Kučera, P.: Systémová mastocytóza. Transfuze Hematol. dnes 15(1), 2009, s. 31–38.

4) Péč, M. (ed): Mastocytózy. Osveta, Martin 2004, 125 s.

5) Kirshenbaum, A.S., Goff, J.P., Semere, T. a kol.: Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase (CD13). Blood 94, 1999, s. 2333–2342.

6) Kitamura, Y., Yokoyama, M., Matsuda, H., Ohno, T., Mori, K.J.: Spleen colony-forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. Nature 291, 1981, s. 159–160.

7) Valent, P., Akin, C., Sperr, W. a kol.: Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art. Br. J. Haematol. 122, 2003, s. 695–717.

8) Valent, P., Spanblöchl, E., Bankl, H.C. a kol: Kit ligand/mast cell growth factor-independent differentiation of mast cells in myelodysplasia and chronic myeloid leukemic blast crisis. Blood 84, 1994, s. 4322–4332

9) Pardanani, A., Kimlinger, T., Reeder, T., Li, C.Y., Tefferi, A.: Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. Leuk. Res. 28, 2004, s. 777–783.

10) Lennert, K., Parwaresch, M.R.: Mast cells and mast cell neoplasia: a review. Histopathology 3, 1979, s. 349–365.

11) Nagata, H., Worobec, A.S., Oh, C.K. a kol.: Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cell sof patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 1995, s. 10560 – 10564.

12) Garcia-Montero, A.C., Jara-Acevedo, M., Teodosio, C. a kol.: KIT mutation in mast cells and other bone marrow haematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood 108, 2006, s. 2366–2372.

13) Pardanani, A., Brockman, S.R., Páternoster, S.F. a kol.: FIP1L1-PDGFRA fusion: prevalence and clinocopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. Blood 104, 2004, s. .3038 – 3045.

14) Valent, P., Akin, C., & Metcalfe, D. D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood, 129(11), 1420-1427.

15) Amon, U.: Mastocytózy v Dermatológia a venerológia , Ed. Braun-Falco O., Plewig, G., Wolff, H.H., Vydavatel´stvo Osveta, s.r.o., Martin, 2001, s. 1313 – 1319.

16) Carter, M.C., Metcalfe, D.D.: Biology of Mast Cells and the Mastocytosis Syndromes in Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine, Ed. Wolff, K., Goldsmith, L.A., Katz, S.I. et al, Mc Graw Hill, 2008, s. 1434–1443.

17) Metcalfe, D.D., Akin, C.: Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogenity. Leuk. Res. 25, 2001, s. 577–582.

18) Aichberger, K.J., Sperr, W.R., Gleixner, K.V., Kretschmer, A., Valent, P.: Treatment response to cladribine and dasatinib in rapidly progressing aggresive mastocytosis. Eur. J. Clin Invest. 38, 2008, s. 869–873.

19) Valent, P., Akin, C., Sperr, W. a kol.: Mastocytosis: pathology, genetics, and current options for therapy. Leuk. Lymphoma 46, 2005, s. 35–48

20) Valent, P., Sperr, W. R., & Akin, C. (2010). How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. Blood, 116(26), 5812-5817.

21) Coltoff A., Mascarenhas J. Relevant updates in systemic mastocytosis. Leuk Res. 2019 Apr 4;81:10-18.

22) Brockow, K., Scott, L.M., Worobec, A.S. a kol.: Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. Arch Dermatol. 138, 2002, s. 785–790.

23) Bubnoff, N. von, Gorantla, S.H.P., Kancha, R.K. a kol.: The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by tyrosine kinase inhibitor AMN107. Leukemia 19, 2005, s. 1670–1671.

24) Butterfield, J.H., Tefferi, A., Kozuch, G.F.: Successful treatment of systemic mastocytosis with high-dose interferon-alfa: long-term follow-up of a case. Leuk. Res. 29, 2005, s. 131–134.

25) Ma, Y., Zeng, S., Metcalfe, D.D. a kol.: The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resitant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymetic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. Blood 99, 2002, s. 1741–1744.

26) Pardanani, A., Elliott, M., Reeder, T. a kol.: Imatinib for systemic mast cell disease. Lancet 362, 2003, s. 535–536.

27) Bubnoff, N. von, Gorantla, S.H.P., Kancha, R.K. a kol.: The systemic mastocytosis-specific activating cKit mutation D816V can be inhibited by tyrosine kinase inhibitor AMN107. Leukemia 19, 2005, s. 1670–1671.

28) Purtill, D., Cooney, J., Sinniah, R. a kol.: Dasatinib therapy for systemic mastocytosis: four cases. Eur. J. Hematol. 80, 2008, s. 456–458.

29) Ustun, C., Corless, C.L., Sabate, N. a kol.: Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecilar remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. Leuk. Res. 33, 2009, s. 735–741.

30) Lortholary, O., Chandesris, M. O., Bulai Livideanu, C., Paul, C., Guillet, G., Jassem, E., Hermine, O. et al. (2017). Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet, 389(10069),612–620.

31) Valent P., Akin C., Hartmann K., George T.I., Sotlar K., Peter B., Gleixner K.V., Blatt K., Sperr W.R., Manley P.W., Hermine O., Kluin-Nelemans H.C., Arock M., Horny H.-P., Reiter A., Gotlib J., Midostaurin: a magic bullet that blocks mast cell expansion and activation, Annals of Oncology, Volume 28, Issue 10, October 2017, 2367–2376

32) Lim, K-H., Tefferi, A., Laso, T.L. a kol.: Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: surfoval studies and prognostic factors. Blood 113, 2009, s. 5727–5736.

Tabulky

Tabulka 13.1. Exprese antigenů na normálních a patologických mastocytech a dalších krevních buňkách. Podle: Valent a kol., 2003 (26).

CD	Maligní mastocyty u systémové mastocytózy	Normální mastocyty	Kultivované mastocytární progenitory	Bazofily	Monocyty
CD2	+	-	-	-	-
CD4	+/-	-	-	-	-
CD13	+/-	-	+	+	+
CD14	-	-	-	-	+
CD15	-	-	-	-	+
CD25	+	-	-	+	+/-
CD33	+	+	+	+	+
CD34	-	-	+/-	-	-
CD45	+	+	+	+	+
CD63	+	+	+	+	+
CD117 (c-kit)	+	+	+	-	-

Tabulka 13.2. Klinické a laboratorní známky systémové mastocytózy. ISM - indolentní systémová mastocytóza, SSM – doutnající systémová mastocytóza, SM-AHN – systémová mastocytóza spojená s klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systémová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie. Izolovaná mastocytóza kostní dřeně (BMM) není do tabulky zahrnuta, neboť pro ni je typická jen méně než 30% infiltrace kostní dřeně mastocyty.

	ISM	SSM	SM-AHN	ASM	MCL
Hepatomegalie	-	+/-	+/-	+/-	+/-
Splenomegalie	-	+	+/-	+	+/-
Lymfadenopatie	-	+/-	+/-	+/-	-/+
Hypercelulární kostní dřeň	-	+	+	+	+
Myeloproliferace	-	+	+	+/-	+
Postižení kostní dřeně mastocyty nad 30 %	-	+/-	+/-	+/-	+
Anémie	-	-	+/-	+	+
Trombocytopenie	-	-	+/-	+	+
Zvýšená laktát dehydrogenáza v séru	-	-	+/-	+/-	+
Urticaria pigmentosa	+	+/-	+/-	-/+	-
Osteoporóza	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

Tabulka 13.3. Definice a kritéria B-příznaků a C-příznaků zaznamenaných u pacientů se systémovou mastocytózou (SM). Zkratky: SM, systémová mastocytóza MC, mastocyty; WHO, světová Zdravotnická Organizace; MDS, myelodysplastický syndrom; MPN, myeloproliferativní onemocnění; CT, počítačová tomografie; ANC, absolutní počet neutrofilů; HGB, hemoglobin; PLT, počet destiček.

B-Příznaky: Indikují vysokou nálož mastocytů (MC) a expanzi neoplastického procesu do více hematopoetických linií, bez zjevného zhoršení orgánových funkcí	
1.	Infiltrace kostní dřeně mastocyty >30 % dle histologie a zároveň zvýšená hodnota sérové tryptázy >200 ng/ml.

2.	Hypercelulární kostní dřeň se ztrátou tukových buněk, diskrétní známky dysmyelopoézy bez zásadních cytopenii nebo splněných WHO kritérii pro MDS nebo MPN
3.	Organomegalie: hmatná hepato- nebo splemomegalie, nebo hmatná lymfadenopatie (na CT nebo ultrazvuku >2 cm) bez zhoršení orgánových funkcí
C-Příznaky: Indikují orgánové poškození způsobené infiltrací mastocyty (pokud možno, potvrzené biopsii)	
1.	Cytopenie: ANC <1,000/µL or Hgb<10 g/dL or PLT<100,000/µL
2.	Hepatomegalie s ascitem a poškozenou funkcí jater (elevace transamináz, porucha syntetické funkce jater)
3.	Hmatná splenomegalie s asociovaným hypersplenismem
4.	Malabsorpce s hypoalbuminemii a ztrátou váhy
5.	Léze skeletu (jako u myelomu): osteolýzy většího rozsahu s patologickými frakturami
6.	Život ohrožující orgánové postižení v jiných orgánových systémech způsobené MC infiltráty ve tkáních

Tabulka 13.4. Diferenciální diagnostika systémové mastocytózy, reaktivní hyperplazie mastocytů, akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V a myeloidních neoplázií se zvýšenou hladinou tryptázy.

Diagnóza	**Hlavní nálezy**
Systémová mastocytóza	Nejméně jedno velké a jedno malé kritérium systémové mastocytózy nebo tři malá kritéria systémové mastocytózy (viz text).
Reaktivní hyperplazie mastocytů	Nález dalšího onemocnění (lymfomy, infekce červy, bazaliom, melanom, tkáňové infekce); kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna.
Akutní myeloidní leukemie s mutací KIT D816V	Diagnóza akutní myeloidní leukemie podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty; mutace KIT D816V je přítomna.
Myeloidní neoplázie se zvýšenou hladinou sérové tryptázy	Diagnóza akutní myeloidní leukemie, myelodysplastického syndromu nebo myeloproliferativní nemoci podle klasifikace Světové zdravotnické organizace; zvýšená hladina sérové tryptázy nad 20 ng/ml; kritéria systémové mastocytózy nejsou naplněna; nejsou zmnoženy charakteristické patologické mastocyty.

Tabulka 13.5. Morfologické charakteristiky typických a atypických mastocytů.

Buňka	**Charakteristika**
Typický mastocyt	Kulaté a bohatě granulované buňky s centrálně uloženým kulatým jádrem.
Atypický mastocyt typu I	Protažená buňka, často tvaru vřetena; hypogranulární nebo jen lokálně nahromaděná granula v cytoplazmě; oválné jádro, které není uloženo ve středu buňky.
Atypický mastocyt typu II (promastocyt)	Nezralá buňka s dvoj- nebo vícelaločnatým jádrem.

Tabulka 13.6. Typické cytomorfologické nálezy v kostní dřeni a periferní krvi u jednotlivých typů systémové mastocytózy. ISM – indolentní systémová mastocytóza, BMM – izolovaná mastocytóza kostní dřeně, SSM – doutnající systémová mastocytóza, SM-AHN – systémová mastocytóza spojená s dalším klonálním hematologickým onemocněním, ASM – agresivní systémová mastocytóza, MCL – mastocytární leukemie. Valent a kol., 2003 (26).

Nález	**ISM**	**BMM**	**SSM**	**SM-AHN**	**ASM**	**MCL**
Kostní dřeň						
Procento mastocytů						
Pod 1 %	+/-	+	-	-/+	-	-
1–5 %	+	+	+/-	+	+/-	-
5–10 %	-	-	+/-	+/-	+/-	+
10–20 %	-	-	-	-	-/+	+
Nad 20 %	-	-	-	-	-	+
Dominují atypické mastocyty typu I	+	+/-	+	+	+/-	-/+
Dominují promastocyty	-	-	-/+	+/-	+/-	+
Metachromatické blasty	-	-	-	-/+	+/-	+
Periferní krev						
Cirkulující mastocyty	-	-	-	-	-	+
Cirkulující blasty	-	-	-	+/-	-	+/-
Eozinofilie	+/-	-	+	+/-	+	+/-
Monocytóza	-/+	-	+/-	+/-	+/-	+/-

14. Mnohočetný myelom a AL amyloidóza

Roman Hájek, Vladimír Maisnar, Jiří Minařík, Lukáš Stejskal, Petr Pavlíček, Tomáš Jelínek, Alexandra Jungová, Petr Kessler, Luděk Pour, Michal Sýkora, Ivan Špička, Jana Ullrychová, Adriana Heindorfer, Marek Wróbel, Tomáš Pika

Na vytvoření tohoto doporučení se podíleli členové Myelomové sekce ČHS a České myelomové skupiny.

14.1. Charakteristika onemocnění

Mnohočetný myelom (MM) je lymfoproliferativní onemocnění charakterizované klonální proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných plazmatických buněk v kostní dřeni, útlakem fyziologické krvetvorby, přítomností monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči a osteolytickým postižením skeletu. Pro stanovení diagnózy MM je nezbytný průkaz přítomnosti klonální populace plazmatických buněk v kostní dřeni. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu dělí MM na secernující (sekreční) a nesecernující typ. Rozvoj onemocnění u pacienta zásadně ovlivňuje jeho genetická výbava, mikroprostředí kostní dřeně a exogenní činitelé (Bianchi and Munshi, 2015). MM patří mezi tři nejčastější krevní nádorová onemocnění s incidencí v České republice 4,8 případu na 100 000 obyvatel. Medián věku při stanovení diagnózy je 68 let u mužů a 70 let u žen (Malúšková et al., 2017). U většiny nemocných se po léčbě vstupní fáze onemocnění vyskytuje nová aktivita nemoci při opakovaných relapsech. V roce 2021 lze říct, že MM může být vyléčitelný za příznivých prognostických podmínek při stanovení diagnózy a při použití komplexní intenzivní vstupní léčby včetně udržovací léčby (Barlogie et al., 2014). MM v relapsu či progresi již není stávajícími léčebnými možnostmi vyléčitelný, avšak s využitím nových vysoce účinných léků se prognóza stále zlepšuje. Asi 40 % nemocných podstupujících intenzivní léčbu žije déle než 10 let od stanovení diagnózy (Hájek et al., 2018).

14.2. Kritéria pro stanovení diagnózy a klinického stádia mnohočetného myelomu

14.2.1. Stanovení diagnózy mnohočetného myelomu

Základní charakteristikou MM zůstává přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (MIg, dříve paraprotein, M-protein) v séru či v moči, který však již není podmínkou pro stanovení diagnózy. M-protein může být přítomen i u relativně benigní jednotky tzv. monoklonální gamapatie nejistého významu (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*), případně i u dalších závažných chorob: AL-amyloidózy, u B buněčných non-hodgkinských lymfomů (včetně Waldenströmovy makroglobulinémie a chronické lymfocytární leukémie) či u jiných, nenádorových stavů. Stanovení diagnózy mnohočetného myelomu je založeno na aktuálních kritériích International Myeloma Working Group (IMWG) (Rajkumar et al. 2014). Z hlediska diferenciální diagnostiky a indikace k zahájení terapie mnohočetného myelomu (MM) je nezbytné odlišit monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS), asymptomatickou a symptomatickou formu mnohočetného myelomu (dle aktuálních IMWG doporučení se používá opět termín „doutnající MM“ a „MM“ jako takový), formulace jednoznačně odlišuje stav vyžadující léčbu a je vhodné toto názvosloví dále používat. Srovnání diagnostických kritérií těchto jednotek je uvedeno v tabulce 14.1, diagnostická kritéria pro monoklonální gamapatie nejasného významu a související plazmocelulární dyskrázie jsou uvedena v tabulce 14.2.

Tabulka 14.1. Srovnání kritérií MGUS, asymptomatického a symptomatického mnohočetného myelomu (upraveno podle doporučení International Myeloma Working Group)

MGUS	DOUTNAJÍCÍ MYELOM	MNOHOČETNÝ MYELOM
Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru < 30 g/l	Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l a/nebo počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni 10 - 59%	V kostní dřeni je přítomno ≥ 10 % klonálních plazmocytů anebo je plazmocytom prokázán biopsií tkáně. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru ≥ 30 g/l a je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem.
Počet klonálních plazmocytů v kostní dřeni <10 % při cytologickém a event. i histologickém vyšetření (pokud bylo provedeno).		Je obvykle přítomen monoklonální imunoglobulin v séru a/nebo v moči.
Není poškození orgánů či tkání myelomem (kostní ložiska) a nejsou další symptomy.	Není přítomno poškození orgánů či tkání myelomem (včetně kostních ložisek) a nejsou jiné symptomy	Je přítomno poškození orgánů a tkání myelomem nebo jsou přítomny biomarkery malignity - infiltrace kostní dřeně ≥ 60 % klon. plazmocytů nebo poměr postiž./nepostižených FLC v séru ≥ 100 nebo >1 ložisko při MRI (tak jak je definováno v níže uvedené tabulce „CRAB“)
Není jiná B-lymfoproliferativní choroba. Není přítomna AL-amyloidóza, nebo choroba z ukládání lehkých či těžkých řetězců anebo jiný typ poškození organismu monoklonálním Ig.		**Symptomatický nesekreční myelom** Infiltrace kostní dřeně ≥ 10 % klonálních plazmocytů, bez průkazu monoklonálního imunoglobulinu, ale se známkami poškození orgánů.

Tabulka 14.2. IMWG kritéria pro stanovení diagnózy monoklonální gamapatie nejasného významu a souvisejících plazmatických dyskrázií (*International Myeloma Working Group, 2014*).

	Definice†
Non Ig-M monoklonální gamapatie nejasného významu[10]	M-Ig v séru (non Ig-M typ) < 30 g/l
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které mohou souviset s proliferací plazmatických buněk
Ig-M monoklonální gamapatie nejasného významu[11]	M-Ig v séru < 30 g/l
	Lymfoplazmocytární infiltrace kostní dřeně < 10%
	Není přitomna anémie, B-symptomy, hyperviskozita, lymfadenopatie, hepatosplenomegálie či jiné postižení cílových orgánů související s lymfoproliferativním onemocněním

Light-chain gamapatie nejasného významu[8,12]	Abnormální poměr FLC (< 0.26 či > 1.65)
	Zvýšená hodnota patologického FLC (zvýšená κ FLC u pacientů s poměrem > 1.65 a zvýšená λ u pacientů s poměrem < 0.26)
	Neprokázaná existence těžkých řetězců imunofixačním vyšetřením
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které mohou souviset s proliferací plazmatických buněk
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	M-Ig v moči < 500 mg/24h
Solitární plazmocytom[13-16]	Biopticky prokázané solitární ložisko kosti či měkkých tkání (s klonálními plazmocyty)
	Normální kostní dřeň bez průkazu klonálních plazmocytů
	Normální nález na rentgenu skeletu a MRI (či CT) páteře a pánve (mimo solitární ložisko)
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které může souviset se proliferativním onemocněním lymfoplazmatických buněk
Solitární plazmocytom s minimálním postižením kostní dřeně[†13-16]	Biopticky prokázané solitární ložisko kosti či měkkých tkání (s klonálními plazmocyty)
	Klonální plazmatické buňky v kostní dřeni < 10%*
	Normální nález na rentgenu skeletu a MRI (či CT) páteře a pánve (mimo solitární ložisko)
	Absence orgánového postižení - hyperkalcémie, renální insuficience, anémie, kostní léze (CRAB) či amyloidózy, které může souviset se proliferativním onemocněním lymfoplazmatických buněk
POEMS syndrom[‡11,17]	Polyneuropatie
	Proliferativní onemocnění klonálních plazmatických buněk (přítomnost M-proteinu)
	Alespoň jedno z následujících tří hlavních kritérií:
	Sklerotizovaná kostní léze
	Castlemanova choroba
	Zvýšené hodnoty VEGFA§
	Alespoň jedno z následujících šesti vedlejších kritérií:
	Organomegálie (splenomegálie, hepatomegálie, lymfadenopatie)
	Extravaskulární retence tekutin (otoky, pleurální výpotek, ascites)
	Endokrinopatie (nadledvin, štítné žlázy, hypofýzy, pohlavních žláz, příštítných tělísek, slinivky břišní¶)
	Kožní změny (hyperpigmentace, hypertrichóza, glomerulární hemangiom, plethora, akrocyanóza, návaly, bílé nehty)
	Papilledéma
	Trombocytóza/polycytemie

Systémová AL amyloidóza ‖**[11,18]	Onemocnění způsobené přítomností a ukládáním amyloidu z lehkých řetězců imunoglobulinu v cílových tkáních (např. postižení renální, jaterní, srdeční, gastrointestinální či periferního nervového systému)
	Pozitivní výsledek barvení vzorku tkáně kongo červení (aspirát tuku, kostní dřeně, orgánová biopsie)
	Průkaz amyloidózy z lehkých řetězců stanovený přímým vyšetřením amyloidu proteomickou analýzou za užití hmotnostní spektrofotometrie, imunofluorescenčního vyšetření nebo imunohistochemického vyšetření
	Důkaz plazmocelulární dyskrázie (M-Ig v séru či moči, abnormální FLC poměr či klonální plazmocyty v kostní dřeni)

IgM = imunoglobulin M, AL = amyloidóza z lehkých řetězců, AHL = amyloidóza z těžkých a lehkých řetězců, FLC = volné lehké řetězce. *Vyšetření kostní dřeně může být odloženo u pacientů s nízce rizikovou monoklonální gamapatií nejasného významu (IgG typ, M-Ig v séru < 15 g/l, normální poměr FLC) u kterých se nevyskytují klinické projevy mnohočetného myelomu. † Solitární plazmocytom s > 10 % klonálních plazmocytů je považován za mnohočetný myelom. ‡ Ne všichni pacienti splňující tato kritéria jsou nemocní POEMS syndromem; příznaky by měly mít souvislost a existovat bez jiné zjevné příčiny. Anémie či trombocytopenie jsou výrazně nezvyklé u tohoto onemocnění, pokud nejde o Castlemanovu nemoc. § Zdrojová data nedefinují optimální hraniční hodnotu pro zhodnocení elevace VEGFA hladin. Navrhujeme, aby se za zvýšené VEGFA hodnoty považovaly hodnoty, které třikrát až čtyřikrát překračují standardní meze. Ke splnění tohoto kritéria je nutno, aby byl pacient diagnostikován s jiným onemocněním, než je diabetes či hypotyreóza, jelikož tato dvě onemocnění jsou v populaci obvyklá. Pacienti s AL amyloidózou, kteří také splní kritéria onemocnění mnohočetným myelomem jsou považováni za nemocné s oběma nemocemi. ** 2-3 % pacientů s AL amyloidózou nesplní kritéria důkazu onemocnění monoklonálních plazmocytů, diagnóza AL amyloidózy musí v těchto případech stanovena pozorně a opatrně. †† Všechna uvedená kritéria musí být splněna pro stanovení diagnózy.

14.2.2. CRAB

Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem „CRAB“ – hyperkalcemie, renální insuficience, anémie a kostního postižení dle International Myeloma Working Group – tabulka 14.3.

Tabulka 14.3. CRAB – Kritéria poškození orgánů či tkání myelomem (*International Myeloma Working Group, 2014*).

C - hyperkalcemie: koncentrace sérového Ca o >0,25 mmol/l (1 mg/dl) vyšší než horní limit normálního rozmezí nebo >2,75 mmol/l (11 mg/dl) **R** - renální insuficience: snížení clearence kreatininu <40 ml/min (= 0,67 ml/s) nebo koncentrace sérového kreatininu >177 µmol/l (2 mg/dl) **A** - anémie: koncentrace hemoglobinu o >20 g/l nižší než dolní limit normálního rozmezí nebo <100 g/l **B** - kostní postižení: jedno nebo více osteolytických ložisek na rtg skeletu, CT nebo CT/PET[2]
Biomarkery maligního procesu: • zmnožení klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni ≥ 60%[1] • poměr postižených/nepostižených volných lehkých řetězců v séru ≥ 100[3] • >1 ložisko při vyšetření pomocí MRI[4]

[1] Klonalita by měla být stanovena pomocí průkazu κ/λ restrikce lehkých řetězců při vyšetření pomocí průtokové cytometrie, imunohistochemie nebo imunofluorescence, počet plazmatických buněk by měl být přednostně stanoven z biopie kostní dřeně; v případě rozdílu v procentuálním zastoupení plazmatických buněk zjištěném v aspirátu a bioptickém vzorku by měla být použita vyšší hodnota.

[2] Pokud je počet klonálních plazmatických buněk v kostní dřeni < 10 %, pak je nutná přítomnost více než jednoho ložiska k odlišení od solitárního plazmocytomu s minimálním postižením kostní dřeně.
[3] Při použití stanovení pomocí metody Freelite© (The Binding Site, Birmingham, UK).
[4] Velikost ložiska musí být minimálně 5 mm.

14.2.3. Stanovení prognostického indexu dle ISS (International Staging System)

Prognostický systém pro mnohočetný myelom (Greipp et al., 2005) vychází ze sérových koncentrací albuminu a β2-mikroglobulinu stanovených v době diagnózy (tabulka 14.5). Systém ISS u MM je také často nazýván IPI (International Prognostic Index), jak v české, tak světové literatuře. Prognostický systém ISS byl v roce 2015 rozšířen o koncentraci LDH a přítomnost rizikových cytogenetických změn na nový prognostický model R-ISS (Palumbo et al., 2015), je uveden v tabulce 14.6 s validací na rozsáhlém souboru nemocných v rámci ČR (Radocha et al, 2018).

Tabulka 14.5. Mezinárodní prognostický index pro mnohočetný myelom (Greipp et al., 2005).

Klinické stadium	β2-mikroglobulin (mg/l)	Albumin (g/l)
I	< 3,5	≥ 35
II	< 3,5 nebo 3,5 – 5,5	< 35 nezávisle na hodnotě albuminu
III	> 5,5	

Tabulka 14.6. Revidovaný mezinárodní prognostický index (R-ISS) mnohočetného myelomu (Palumbo et al., 2015).

R-ISS stádium	Kritéria
I	ISS stádium I a standardní cytogenetické riziko při vyšetření iFISH a normální koncentrace LDH
II	Nejsou splněna kritéria R-ISS I ani III
III	ISS stádium III a současně přítomnost vysoce rizikových cytogenetických změn při vyšetření iFISH nebo zvýšené LDH

Vysoce rizikové cytogenetické změny – přítomnost del(17p) a/nebo translokace t(4;14) a/nebo translokace t(14;16) při iFISH; standardní riziko = nebyla prokázána žádná z uvedených změn.

14.3. Kritéria pro hodnocení léčebné účinnosti

Tabulka 14.7. Standardní definice dosažených léčebných odpovědí u MM dle *IMWG 2006 a 2011.*

mCR *„Molecular Remission"*	CR + negativní ASO-PCR, možnost využití NGS, VM (senzitivita 10^{-6})
iCR *„Immunophenotypic Remission"*	sCR + nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni při vyšetření min. 10^6 buněk při použití > 4barevné průtokové cytometrie
sCR *„stringent CR"*	CR + normální výsledek vyšetření FLC v séru a nepřítomnost klonu plazmatických buněk v kostní dřeni dle imunohistochemie *nebo* imunofenotypizace
CR *„Complete Remission"*	Negativní výsledek imunofixace séra i moči *a* normální počet plazmatických buněk v kostní dřeni (≤ 5 %) *a* ústup tkáňové infiltrace plazmatickými buňkami
VGPR *„Very Good PR"*	≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a M-Ig v moči < 100 mg za 24 hodin nebo jen pozitivní výsledek imunofixace séra či moči při již negativní elektroforéze
PR *„Partial Remission"*	≥ 50% pokles původní koncentrace M-Ig v séru *a* ≥ 90% pokles původní koncentrace M-Ig v moči nebo M-Ig v moči < 200 mg za 24 hodin *a* ≥ 50% zmenšení velikosti event. plasmocytomu
MR *„Minimal Remission"*	25-49% pokles původní koncentrace M-Ig v séru a 50-89% pokles původní koncentrace M-Ig v moči *a* 25-49% zmenšení velikosti event. plazmocytomu
SD *„Stable disease"*	Nedosažení kritérií CR, VGPR, PR, MR *nebo* PD
PD *„Progressive disease"*	≥ 25% nárůst původní koncentrace M-Ig, vznik nových kostních ložisek, hyperkalcémie nebo jiné známky zhoršování stavu

Vysvětlivky: ASO-PCR - alelově specifická polymerázová řetězová reakce; mCR – molekulární kompletní remise; iCR – kompletní remise potvrzena průtokovou cytometrií; sCR – přísná kompletní remise; FLC – volné lehké řetězce; CR – kompletní remise; VGPR – velmi dobrá parciální remise; PR – parciální remise; MR – minimální remise; SD – stabilní nemoc; PD – progresivní nemoc.

Tabulka 14.8. Definice minimální reziduální choroby dle *IMWG 2016*

Trvající MRD-negativita	MRD negativita při vyšetření kostní dřeně (pomocí průtokové cytometrie *nebo* NGS *nebo* obojí) a při zobrazovacím vyšetření (PET/CT *event.* MR/PET/CT) trvající min. 1 rok
„*Flow*" MRD-negativita	Absence fenotypově abnormálních klonálních plazmatických buněk v aspirátu kostní dřeně při použití Euroflow nebo obdobného protokolu s minimální citlivostí 1z 10^5 jaderných buněk
NGS MRD - negativita	Absence klonu plazmatických buněk při vyšetření pomocí vyšetření NGS metodou LymphoSIGHT nebo ekvivalentní validovanou metodou s minimální citlivostí 1z 10^5 jaderných buněk
PET/CT plus MRD-neg.	MRD negativita stanovená pomocí průtokové cytometrie nebo NGS a dále normalizace zobrazení při PET/CT vyšetření

Vysvětlivky: MRD – minimální reziduální onemocnění; PET/CT – pozitronová emisní tomografie v kombinaci s počítačovou tomografií; MR - magnetická rezonance; *flow* MRD - MRD stanovená pomocí průtokové cytometrie; NGS - sekvenování nové generace

14.4. Léčebná doporučení

Léčba mnohočetného myelomu by měla být zahájena v případě splnění kritérií symptomatické fáze onemocnění, kterými jsou známky orgánového poškození označované „CRAB“ nebo u vysoce rizikových asymptomatických nemocných, u kterých je riziko časné progrese do aktivního onemocnění vyžadujícího léčbu vyšší než 80 % (což v současnosti splňuje přítomnost kteréhokoli z tzv. “biomarkerů malignity”, tabulka 14.3).

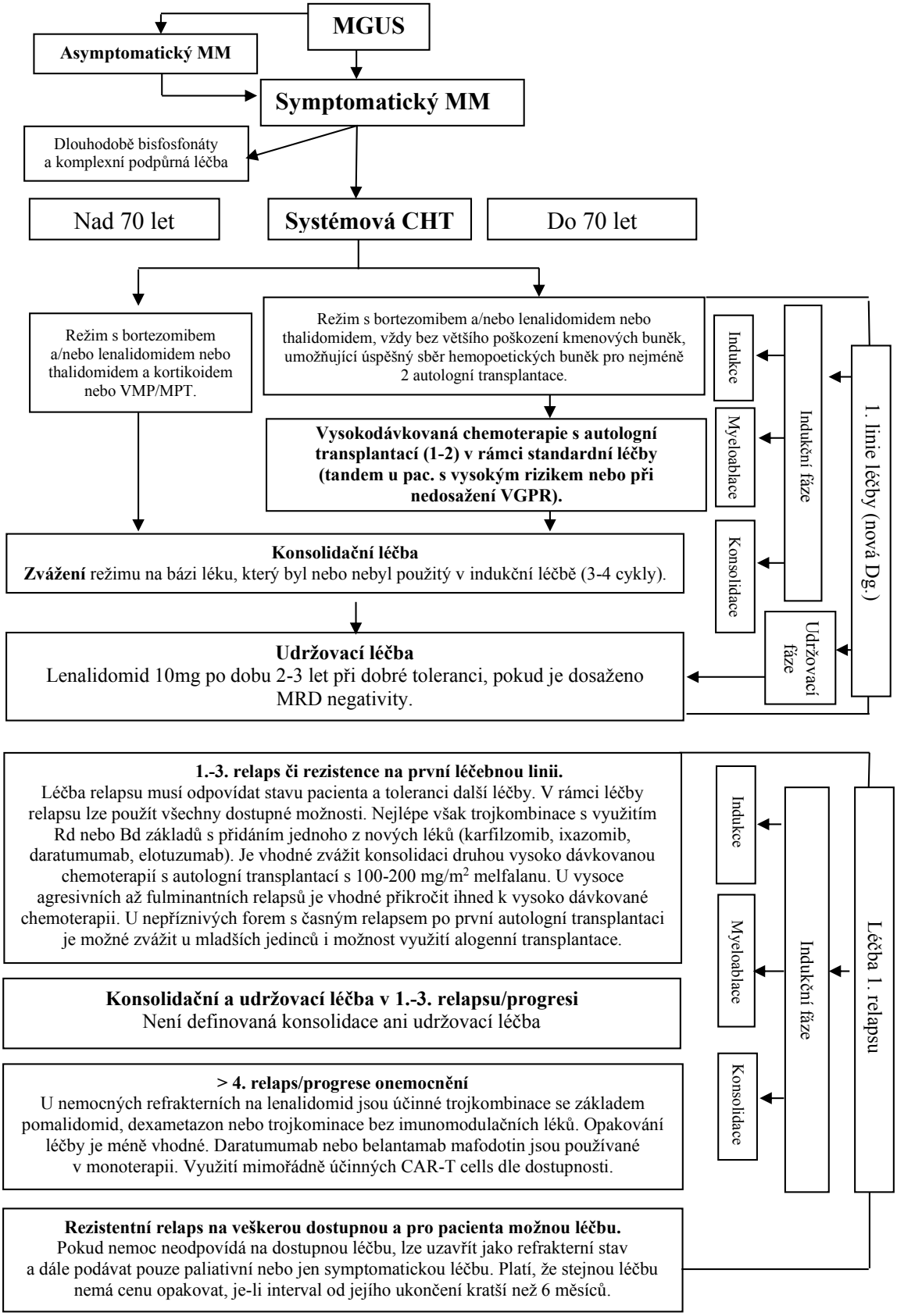
Vyléčitelnost MM je podmíněna dosažením hluboké a trvalé kompletní remise onemocnění, což je v současné době možné u 40 % nemocných s prognosticky příznivým MM při stanovení diagnózy a při použití intenzivní léčby zahrnující provedení autologní transplantace (Barlogie and Crowley, 2011; Rhee et al., 2010). Kvalifikovaný odhad na základě dokladovatelných prací je, že šanci na vyléčení mělo doposud asi 10 % nemocných s MM (Hájek et al., 2012).

U nově diagnostikovaných nemocných dnešní léčebné strategie používají vždy, pokud je to možné, maximální možnou intenzivní léčbu, která zahrnuje vstupní indukční fázi (2-6 cyklů kombinované léčby – režim s bortezomibem a/nebo lenalidomidem nebo thalidomidem), myeloablativní léčbu (1-2 autologní transplantace – obvykle po vysokodávkovaném melfalanu), fakultativní konsolidační léčbu (3-4 cykly kombinované léčby jiné než ve vstupní části indukce) a udržovací léčbu (lenalidomid). Podobný postup bez provedení autologní transplantace by měl být zvažován u seniorů, léčba je zde však méně intenzivní a více modifikovaná s ohledem na stav nemocného. Zde se stal základním doporučeným režimem režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon. U všech nově diagnostikovaných pacientů s MM se zásadním přínosem zdá přidání antiCD38 monoklonální protilátky, třebaže je její použití v současnosti vyhrazeno především pro relabované onemocnění. Obecný léčebný algoritmus je uveden v tabulce 14.9. Aktuálně preferujeme léčbu dle protokolů doporučených Českou myelomovou skupinou v roce 2018 (Hájek et al., 2018) aktualizovanou v této publikaci pro rok 2022. Zde uvádíme základní protokoly (tabulka 14.10 a 14.11).

Největší význam pro výrazné zlepšení dlouhodobého přežití u MM v posledních letech má použití nových léčebných kombinací s novými léky v relapsu MM, zařazení monoklonálních protilátek do léčby a možnost dosažení MRD negativity. Základem velmi účinných režimů pro relaps nemoci je inhibitor proteazomu nebo imunomodulační látka v kombinaci s dexametazonem, ke kterým se přidává nový lék do trojkombinace: karfilzomib, ixazomib, daratumumab, elotuzumab. Triplety jsou účinnější než dublety a jsou dnes považované za standard léčby u relabujícího MM. Opakovaní léčby bortezomibem s dexametazonem bez přidání třetího léků není doporučované, neboť má velmi limitovanou účinnost (2-3x kratší dobu do progrese než využití tripletu na bázi lenalidomidu).

U nemocných refrakterních na lenalidomid jsou dostupné trojkombinace na bázi kombinace pomalidomid-dexametazon s přidáním bortezomibu, elotuzumabu nebo antiCD38 monoklonální protilátky, které významně zlepšují výsledky oproti dvojkombinaci pomalidomid-dexametazon.

Tabulka 14.9. Základní algoritmus léčby mnohočetného myelomu od roku 2018.



14.4.1. Doporučení pro léčbu vysoce účinnými léky

- Délka doby do další progrese koreluje s hloubkou léčebné odpovědi. Při neuspokojivé léčebné odpovědi (kompletní remise u nové dg. a parciální remise v 1-3 relapsu) je vhodným opatřením změna léčebného režimu nebo jeho zesílení.
- Thalidomid je indikován v kombinované léčbě v relapsu onemocnění, limitovaně je využíván v léčbě nově diagnostikovaných MM.
- Lenalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován u nově diagnostikovaného MM i relapsu onemocnění. Lenalidomid je indikován k udržovací léčbě po provedení autologní transplantace. Podávání lenalidomidu pouze s dexametazonem není doporučeno u nemocných s přítomností "high-risk" cytogenetických změn. Režim bortezomib-lenalidomid-dexametazon je standardem od roku 2020 pro nemocné nevhodné k provedení autologní transplantace. Režim se základem lenalidomid-dexametazon a přidáním třetího léku (daratumumab, karfilzomib, ixazomib, elotuzumab) jsou nejúčinnější možnosti léčby 1.-3. relapsu onemocnění.
- Pomalidomid je v kombinaci nejméně s dexametazonem indikován k léčbě nemocných s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebné linie zahrnující lenalidomid i bortezomib a při poslední terapii vykazovali progresi nemocnění. Léčebný efekt významně navyšuje přidání třetího léku (bortezomib, elotuzumab, antiCD38 MoAb). V roce 2021 získala úhradu v České republice kombinace pomalidomid, borezomib, dexametazon.
- Bortezomib je indikován v kombinované léčbě u nově diagnostikovaného MM i relapsu onemocnění.
- Karfilzomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM, kteří již podstoupili nejméně jednu předchozí léčebnou linii.
- Ixazomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM po 1-3 předchozích liniích léčby. Po autologní transplantaci lze zvážit udržovací léčbu ixazomibem, zvláště v případě pokud nelze použít lenalidomid.
- Daratumumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo přidaný k režimu VMP indikovaný u nově diagnostikovaných nevhodných k provedení autologní transplantace. Daratumumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován u pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí léčebnou linii. V monoterapii indikován k léčbě nemocných s RRMM, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu i imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci.
- Elotuzumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s MM, kteří již absolvovali alespoň jednu linii léčby. Elotuzumab je indikován s pomalidomidem a dexametazonem u nemocných předléčených lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a jejichž onemocnění progredovalo na poslední terapii.
- Panobinostat je v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM, kteří již podstoupili nejméně dvě předchozí léčebné linie včetně bortezomibu a imunomodulačního léku.
- Bendamustin je možné využít u nemocných s nově diagnostikovaným MM nevhodných k autologní transplantaci, je-li kontraindikován lenalidomid nebo thalidomid či bortezomib v případě přítomné neuropatie. Jeho použití je možné v relapsu onemocnění při vyčerpání účinnějších léků.
- Isatuximab je indikovaný s pomalidomidem a dexametazonem u nemocných, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí terapie včetně lenalidomidu a inhibitoru proteazomu a jejichž onemocnění progreduje během poslední terapie. Isatuximab je indikovaný s karfilzomibem a dexametazonem u pacientů, kteří byli léčeni alespoň 1 linií léčby.

- Venetoclax je indikovaný s bortezomibem a dexametazonem u nemocných v relapsu onemocnění, kteří mají přítomnou translokaci t (11;14).
- Selinexor je indikovaný v kombinaci s dexametazonem u nemocných s mnohočetným myelomem, kteří obdrželi alespoň 4 předchozí linie a jsou refrakterní nejméně ke dvěma inhibitorům proteasomu, nejméně ke dvěma IMiDům a anti-CD38 monoklonální protilátce.
- Belantamab mafodotin je indikovaný v monoterapii k léčbě relabujícího a refrakterního MM nejdříve ve 4. léčebné linii, u kterého selhala dostupná léčba, přičemž byl použitý nejméně jeden proteasomový inhibitor, nejméně jeden imunomulační lék a nejméně jedna anti-CD38 monoklonální protilátka.
- Car-T buňky jsou mimořádně účinné u refrakterních nemocných. Jejich indikace ke konci roku 2020 ještě není přesně stanovena, ale předpokládá se následující omezení: k léčbě relabujícího MM nejdříve ve 4. léčebné linii, u kterého selhala dostupná léčba, přičemž byl použitý nejméně jeden proteasomový inhibitor, nejméně jeden imunomodulační lék a nejméně jedna anti-CD38 monoklonální protilátka.

14.4.2. Doporučení pro vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk

- Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk by měla být součástí primární léčebné strategie u pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním ve věku do 70 let či vhodného biologického věku.
- Optimálním předtransplantačním režimem je melfalan 200 mg/m^2.
- Nejvíce účinným postupem v současnosti (z hlediska četnosti kompletních remisí, PFS, OS) je kombinace zahrnující 1-2 nové léky v indukční fázi a 1-2 autologní transplantace kostní dřeně (ASCT).
- Opakovaná (tandemová) autologní transplantace může být použita jako konsolidace u nemocných s cílem dosáhnout maximální léčebné odpovědi a dlouhodobého trvání remise. Rovněž je doporučena u nemocných s přítomností „high risk“ cytogenetických změn
- Pacienti starší 70 let v dobrém celkovém stavu (performance status) mohou být také vhodnými kandidáty pro tento postup s využitím melfalanu v dávce redukované na 100 mg/m^2 podané dvakrát krátce po sobě. Nutné je zvážení všech možných rizik a přínosu tohoto postupu u konkrétního pacienta.
- Vysokodávkovaná chemoterapie u pacientů s těžkým poškozením ledvin (clearance <50 ml/min) vyžaduje vždy redukci dávky melfalanu, zpravidla na 100-140 mg/m^2.

14.4.3. Doporučení pro alogenní transplantaci

- Za možnou indikaci lze v dnešní době považovat časný první senzitivní relaps onemocnění u vysoce rizikových nemocných s časnou progresí (do 12 měsíců) po vstupní léčbě. Za optimální léčebný postup využití kombinace auto-allo transplantace s použitím RIC režimů. V éře nových léků s biologickým mechanismem účinku však není role alogenní transplantace u MM jednoznačná.

14.4.4. Doporučení pro konsolidační léčbu

- Jednoduchou nebo tandemovou autologní transplantaci lze považovat za konsolidační léčbu.
- Jiné typy konsolidační léčby jsou rovněž účinné, zatím však není v ČR schválena jejich úhrada, je nezbytné schválení zdravotní pojišťovny (§16 zákona 20/1966- sb., o péči o zdraví lidu, dále jen §16).

14.4.5. Doporučení pro udržovací léčbu

- Lenalidomid je doposud nejúčinnějším lékem v udržovací léčbě MM. Doporučená dávka lenalidomidu pro udržovací léčbu je 10 mg denně. Léčba je indikována až do progrese onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity. Od roku 2020 je v ČR schválena úhrada lenalidomidu v této indikaci.
- Ixazomib lze použít v udržovací léčbě nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem po autologní transplantaci krvetvorných buněk. V současné době není v ČR schválena úhrada ixazomibu v této indikaci, nezbytné je schválení zdravotní pojišťovnou (§16).

14.4.6. Doporučení pro léčbu pacientů se selháním funkce ledvin

- Základní podmínkou pro úspěšnou záchranu funkcí ledvin je použití standardních opatření, jako jsou dostatečná hydratace a adekvátní bilance tekutin, korekce minerální dysbalance, zvláště hyperkalcemie.
- Pro iniciální léčbu mnohočetného myelomu u pacientů s poškozenou funkcí ledvin se doporučuje režim s rychlým nástupem účinku, s dobrou tolerancí a především s vysokou šancí na léčebnou odpověď s využitím plné dávky léku. Důležité je však především zahájit léčbu rychle, ať už je použitý jakýkoliv léčebný režim.
- Režimy s proteasomovými inhibitory (v kombinaci nejméně s dexametazonem) lze v současnosti považovat za optimální postup splňující v současnosti nejlépe výše uvedené parametry optimálního režimu pro záchranu ledvin. Intenzitu režimu lze zvýšit přidáním monoklonální protilátky (anti CD38), což může dále zvýšit šanci na záchranu ledvin. Nutno vždy přihlédnout k pravidlům úhrady jednotlivých léků, respektive kombinací.
- Režim s thalidomidem nebo pomalidomidem lze použít v případě, kdy není vhodné podat režim s bortezomibem
- Režimy s lenalidomidem (v kombinaci nejméně s dexametazonem) lze použít v případech kdy není vhodné podat režim s bortezomibem nebo thalidomidem. Je nutná redukce dávky a nutno myslet na možnost zhoršení funkce ledvin v průběhu podání lenalidomidu.
- Samotný dexametazon je možno podat okamžitě po stanovení diagnózy, jako léčbu první volby před ujasněním další strategie.

14.4.7. Podpůrná léčba

- Bisfosfonáty nebo denosumumab jsou indikovány u všech pacientů se symptomatickým mnohočetným myelomem v rámci prevence projevů kostního postižení. Erytropoetin je indikován k léčbě anémie u pacientů s mnohočetným myelomem a renálním selháním, respektive u všech pacientů s anémií pod 100 g/l. U režimů s vysokodávkovanými kortikoidy je indikován cotrimoxazol v rámci prevence pneumocystové pneumonie, u režimů s inhibitory proteasomu a s lenalidomidem je indikována antivirová profylaxe (acyklovir, valacyclovir), profylaktická antibiotika ani antimykotika nejsou rutinně doporučena. Profylaxe trombotických komplikací je indikována dle rizikovosti léčebného režimu a rizikovosti pacienta, zejména u režimů obsahujících IMiDy.

14.4.8. Doporučení pro modifikaci léčby v době vlny COVID-19

Od konce roku 2019 se nemoc COVID-19, způsobena koronavirem SARS-CoV-2, postupně rozšířila po celé planetě. Doposud nelze jednoznačně potvrdit, že by nemocní s krevními nádory byli jednoznačně vysoce rizikovou skupinou se závažným až fatálním průběhem onemocnění. Přesto toto riziko nelze podceňovat. Pacienti s MM mohou být ve zvýšeném riziku těžkého průběhu nemoci kvůli imunosupresi vyplývající z povahy nemoci, vyššímu věku, četnějším komorbiditám a toxicitě

léčebných režimů. Doporučení světových společností, jak modifikovat přístup k pacientům s MM, vychází z názorů expertů a měla být vždy přizpůsobena aktuální závažnosti nákazy v daném regionu.

Všichni pacienti s mnohočetným myelomem by měli být očkováni vakcínou proti COVID-19. Toto doporučení platí i pro jejich rodinné příslušníky. Očkování pacientů by mělo optimálně probíhat v období, kdy je onemocnění dobře kontrolované, bez aktivní protinádorové léčby. Je-li plánováno podání vysokodávkované chemoterapie s podporou autologní transplantace kmenových buněk, vakcinace je doporučena krátce před výkonem nebo po období rekonvalescence (tj. tři měsíce nebo déle). U pacientů s aktivním onemocněním, na protinádorové léčbě nebo bez ní, lze očekávat subptimální nebo žádnou protilátkou odpověď po vakcinaci, přesto se očkování individuálně zvažuje (Ludwig 2021).

Obecně je snaha o minimalizaci ambulantních návštěv u stabilních pacientů (telefonická konzultace, výdej farmak na 2-3 cykly dopředu) a pravidelné PCR testování na nákazu koronavirem u aktivně léčených jedinců. U pacientů s nově diagnostikovaným MM a vysoce rizikovým onemocněním bychom s léčbou neměli otálet, na rozdíl od pozvolných laboratorních relapsů. Jsou preferovány perorální režimy a u pacientů dobře odpovídajících na léčbu lze zvážit v akutní vlně covid-19 pandemie deeskalaci glukokortikoidů i parenterálně podávaných přípravků: daratumumab jedenkrát měsíčně již od 3. cyklu a bortezomib a karfilzomib jedenkrát týdně (Malard et al., 2020), rozvolnění aplikace bisfosfonátů i.v. á 3 měsíce. K maximalizaci bezpečnosti pacienta je doporučena důsledná prevence neutropenie růstovými faktory, individuálně vážená substituce imunoglobuliny, sezónní vakcinace, profylaxe antiinfektivy a preference antikoagulace před antiagregací v profylaxi trombembolických příhod (Terpos et al., 2020). U pacientů se symptomatickou nákazou COVID-19 je doporučeno léčbu přerušit až do zotavení, u asymptomatických pacientů je vhodné zvážit léčebnou pauzu po dobu 14denní karantény.

U nemocných, kteří se nakazili nebo byli vystaveni infekci COVID-19, se zvažuje podání neutralizačních monoklonálních protilátek - casirivimab – imdevimab (REGEN-COV) nebo kombinace bamlanivimabu a etesevimabu. Podání rekonvalescentní snižuje progresi mírně symptomatických forem infekce COVID-19 u starších pacientů (Ludwig 2021). V klinickém vývoji jsou aktivní antivirotika proti SARS-CoV-2 (remdesivir, favipiravir, molnupiravir).

14.5. Vybrané informace k moderním látkám k léčbě mnohočetného myelomu

14.5.1. Bortezomib

Indikace dle SPC

Bortezomib je indikován k léčbě:

- dospělých pacientů s progredujícím mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili ASCT nebo jsou pro tuto transplantaci nevhodní
- dospělých pacientů s dříve neléčeným MM, u kterých není vhodná vysokodávková chemoterapie a následná ASCT (v kombinaci s melfalanem a prednisonem)
- dospělých pacientů s dosud neléčeným MM (indukční léčba), u kterých je vhodná vysokodávková chemoterapie a následná ASCT (v kombinaci s dexametazonem nebo s dexametazonem a thalidomidem)

Indikační omezení

Dle názorů expertů myelomové sekce ČHS by měl být bortezomib používán v trojkombinaci vždy, když je možné. V roce 2021 je přinejmenším prokázaná vysoká účinnost v kombinaci s daratumumabem, lenalidomidem či pomalidomidem, venetoclaxem. Přínos v kombinaci s panobinostatem je limitován velkým počtem gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Bortezomib je hrazen:

1) v indukční léčbě pacientů s dosud neléčeným MM, u kterých je vhodná vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk, a sice v kombinaci s dexametazonem nebo s dexametazonem a thalidomidem (v obou případech do podání celkové dávky 24 aplikací), u pacientů s renálním selháním rovněž v kombinaci s doxorubicinem a dexametazonem (do podání celkové dávky 12 aplikací).
2) v léčbě pacientů s dosud neléčeným MM neindikovaných k transplantaci kostní dřeně, a sice v kombinaci s melphalanem a prednisonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG je možné podat maximálně dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 52 aplikacím nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).
3) v léčbě pacientů s progresivním MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, a sice v kombinaci s dexametazonem (pro jinou indikaci než VD, PVD nebo DVD je nezbytné povolení zdravotní pojišťovny). V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG jsou hrazeny dva následné cykly terapie, v ostatních případech je bortezomib hrazen do podání celkové dávky odpovídající 44 aplikacím nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).

14.5.2. Karfilzomib

Indikace dle SPC

- Karfilzomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo pouze s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již podstoupili nejméně jednu předchozí léčbu.

Indikační omezení

Karfilzomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem MM), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity nebo do vyčerpání 18 cyklů podávání karfilzomibu.

Karfilzomib je hrazen v kombinaci s dexametazonem v léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří prodělali 1-3 linie léčby, se stavem výkonnosti ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2-3 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem MM), nejsou refrakterní vůči bortezomibu. Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

14.5.3. Ixazomib

Indikace dle SPC

- Ixazomib je v kombinaci kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu.

Indikační omezení

Ixazomib je v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem MM), kteří již podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk nebo jsou pro autologní transplantaci nevhodní a kteří 1) vykazují high-risk cytogenetický nález a současně již prodělali nejméně jednu předchozí linii léčby nebo 2) již prodělali dvě až tři předchozí linie léčby a nespadají pod skupinu 1). Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

14.5.4. Imunomodulační látky

14.5.4.1. Thalidomid

Indikační omezení

Thalidomid je hrazen na §16 z historických důvodů

1) U nově diagnostikovaného MM i relapsu onemocnění v rámci Specifického léčebného programu.
2) K indukční léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným MM, u kterých je vhodná vysokodávkovaná chemoterapie s transplantací hematopoetických krvetvorných buněk, a to v kombinaci s dexametazonem či prednisonem a bortezomibem nebo cyklofosfamidem.
3) K léčbě pacientů s dosud neléčeným MM neindikovaných k transplantaci kostní dřeně, a sice v kombinaci minimálně s dexametazonem či prednisonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG je možné podat maximálně dva následné cykly terapie, v ostatních případech je thalidomid hrazen maximálně po dobu 2 let nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).
4) V léčbě pacientů s progresivním MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, a sice v monoterapii nebo v kombinaci minimálně s dexametazonem či prednisonem. V případě dosažení imunofenotypové kompletní remise dle kritérií IMWG jsou hrazeny dva následné cykly terapie, v ostatních případech je thalidomid hrazen maximálně po dobu 2 let, nebo do progrese onemocnění (co nastane dříve).
5) Thalidomid v udržovací léčbě je doporučen jen v případě nedostupnosti lenalidomidu nebo při jeho kontraindikaci či nesnášenlivosti z důvodu menší účinnosti a vyšší toxicity. V udržovací léčbě je thalidomid doporučen ve vstupní dávce 100 mg denně.

14.5.4.2. Lenalidomid

Indikace dle SPC

Lenalidomid je indikován:

- V kombinované terapii s dexametazonem nebo s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s doposud neléčeným MM, kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci.
- V kombinaci s dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii.
- V monoterapii k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.

Indikační omezení:

1) Lenalidomid je hrazen v kombinaci nejméně s dexametazonem k léčbě pacientů s MM, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Léčba pokračuje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
2) Lenalidomid je hrazen v kombinované terapii s bortezomibem a dexamethasonem k léčbě pacientů s doposud neléčeným MM o stavu výkonnosti ECOG 0-1 (vyšší hodnoty ECOG jsou přípustné pouze pokud jsou prokazatelně způsobeny mnohočetným myelomem), kteří nejsou vhodnými kandidáty pro transplantaci. Maximální počet hrazených cyklů indukční fáze kombinované terapie s bortezomibem a dexametazonem je osm, následně je hrazena udržovací léčba (lenalidomid + dexamethason) do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

3) Lenalidomid je hrazen v monoterapii k udržovací léčbě pacientů s nově diagnostikovaným MM, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk kostní dřeně a jejichž stav výkonnosti ECOG dosahuje hodnot 0-1. Léčba lenalidomidem se ukončí v případě progrese onemocnění nebo v případě nepřijatelné toxicity.

14.5.4.3. Pomalidomid

Indikace dle SPC

- Pomalidomid je v kombinaci s dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata, zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib, a při poslední terapii vykazovali progresi onemocnění.
- Pomalidomid je v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid.

Indikační omezení

Pomalidomid je v kombinaci s dexametazonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s RRMM, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak bortezomib, s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), a u kterých je jedinou další alternativou léčby (kromě pomalidomidu) léčba vysokodávkovaným dexamethasonem (tj. nelze u nich opětovně použít režim na bázi bortezomibu, ani režim na bázi lenalidomidu) a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Hrazena je léčba prováděná pouze 1 denní dávkou pomalidomidu v odpovídající síle. Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Pomalidomid 3 mg a 4 mg je hrazen v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem u dospělých pacientů s MM, kteří kumulativně splňují následující kritéria: prodělali minimálně 1 linii léčby, absolvovali alespoň jedno předchozí léčebné schéma zahrnující lenalidomid, nejsou refrakterní na bortezomibu a jsou ve stavu výkonnosti ECOG 0-1 (horší stav výkonnosti je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu). Léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity. Pokud je z důvodu toxicity nutné dočasně či trvale přerušit podávání jedné z aktivních složek terapie, je možné pokračovat v podání složky zbývající (v kombinaci s dexametazonem) do progrese onemocnění.

14.5.5. Monoklonální protilátky

14.5.5.1. Daratumumab

Indikace dle SPC

Daratumumab je indikován:

- V kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- V kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným MM, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- V kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem nebo bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii.
- V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním MM, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

Indikační omezení

Daratumumab je hrazen:

1) V monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním MM, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby, včetně inhibitoru proteazomu a imunomodulační látky, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci,
2) V kombinaci s bortezomibem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s MM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní, nejsou refrakterní na bortezomib, nejsou vhodní pro léčbu režimem na bázi lenalidomidu (refrakterita na lenalidomid nebo kontraindikace lenalidomidu nebo nepřijatelná toxicita lenalidomidu v případě, že byl použit v poslední linii léčby). V obou uvedených indikacích je podmínkou úhrady stav výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu) a terapie daratumumabem je hrazena do progrese onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

14.5.5.2. Elotuzumab

Indikace dle SPC

- Elotuzumab je v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem indikován k léčbě MM u dospělých pacientů, kteří podstoupili nejméně jednu předchozí terapii.
- Elotuzumab je indikován v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s relabující a refrakterní formou MM, kteří podstoupili alespoň dvě předchozí terapie zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu a jejich onemocnění progredovalo během poslední terapie.

Indikační omezení

Elotuzumab v současné době v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní jišťovnou na § 16.

14.5.6. Panobinostat

Indikace dle SPC

- Panobinostat je v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem indikován k léčbě pacientů s RRMM, kteří již podstoupili nejméně dvě předchozí léčebné linie včetně bortezomibu a imunomodulačního léku.

Indikační omezení

Panobinostat v současné době v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou na §16.

14.5.7. Belantamab mafodotin

Indikace dle SPC

- Belantamab mafodotin je indikovaný v monoterapii k léčbě relabujícího MM nejdříve ve 4. léčebné linii, u kterého selhala dostupná léčba, přičemž byl použitý nejméně jeden proteasomový inhibitor, nejméně jeden imunomulační lék a nejméně jedna anti-CD38 monoklonální protilátky (Lonial et al. 2020).

Indikační omezení

Belantamab mafodotin v současné době v České republice nemá stanovenou úhradu. Využití léku vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou na §16.

14.5.8. Další látky

Bendamustin je indikován v primoléčbě při kontraindikaci thalidomidu či bortezomibu z důvodu přítomné neuropatie. Jak v první linii, tak i v následných liniích je bendamustin indikován v kombinovaných režimech místo melfalanu a cyklofosfamidu u nemocných s renální insuficiencí. V této indikaci musí být úhrada předem domluvena se zdravotní pojišťovnou (§16).

Dalšími látkami používanými v léčbě mnohočetného myelomu jsou zejména glukokortikoidy (dexametazon a prednison), alkylační cytostatika (cyklofosfamid a melfalan) a antracykliny (doxorubicin). Vzhledem k tomu, že jsou to látky běžně používané i u jiných indikací, nebude jim v tomto textu věnována bližší pozornost. Je však třeba znát aktuální stav dostupnosti léků (například cyklofosfamid je přechodně vázán na §16).

14.5.9. Vybrané léčebné kombinace bez stanovené úhrady, u kterých jsou známé výsledky randomizovaných studií fáze III nebo jiných zásadních studií

Pomalidomid v kombinaci s dexametazonem a elotuzumabem (studie ELOQUENT 3, fáze II) (Dimopoulos et al. 2018), daratumumabem (studie APOLLO, fáze III) (Dimopoulos et al. 2021) nebo isatuximabem (studie ICARIA, fáze III) (Attal et al. 2019) lze na základě výsledků randomizovaných klinických studií zařadit do léčby u pacientů s výkonnostním stavem ECOG 0-2, po předchozí léčbě lenalidomidem a inhibitorem proteazomu. Léčba pokračuje do progrese nemoci nebo neakceptovatelné toxicity.

Carfilzomib s dexametazonem a daratumabem (studie CANDOR) nebo isatuximabem (studie IKEMA) lze na základě výsledků randomizovaných studií fáze 3 (Dimopoulos et al. 2020, Moreau et al. 2020) indikovat u pacientů s refrakterním a relabujícím MM se stavem výkonnosti dle ECOG 0-2, kteří absolvovali 1-3 předchozí léčebné linie. Terapie pokračuje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Venetoclax lze indikovat v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem na základě výsledků randomizované studie fáze 3 (Kumar et al. 2020) u pacientů s refrakterním a relabujícím MM se stavem výkonnosti dle ECOG 0-2, kteří absolvovali 1-3 předchozí léčebné linie. Terapie pokračuje do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Použití kombinovaného režimu venetoclax, bortezomib, dexametazon vyžaduje schválení úhrady zdravotní pojišťovnou.

Selinexor v kombinaci s dexametazonem lze na podkladě randomizované studie fáze 2b (Chari A, 2019) podávat u nemocných s mnohočetným myelomem, kteří obdrželi alespoň 4 předchozí linie a jsou refrakterní nejméně ke dvěma inhibitorům proteasomu, nejméně ke dvěma IMiDům a anti-CD38 monoklonální protilátce. Selinexor lze indikovat v kombinaci s bortezomibem a dexametazonem u nemocných s relabujícím nebo refrakterním MM na základě výsledků randomizované studie fáze 3 (Grosicky et al. 2020).

Car-T cells jsou mimořádně účinné u refrakterních nemocných. Jejich indikace ke konci roku 2020 ještě není přesně stanovena, ale od roku 2021 se předpokládájí následující omezení: k léčbě relabujícího MM nejdříve ve 4. léčebné linii, u kterého selhala dostupná léčba, přičemž byl použitý nejméně jeden proteasomový inhibitor, nejméně jeden imunomulační lék a nejméně jedna anti-CD38 monoklonální protilátka (Raje et al. 2019).

Tabulka 14.10. Přehled režimů doporučených myelomovou sekcí ČHS, respektive CMG.

VTD w (*weekly* - týdně) á 28 dní			
Bortezomib Thalidomid Dexametazon*	1,3 mg/m^2 100 mg/den 40 mg/den	i.v. bolus/ s.c. p.o. p.o.	den 1, 8, 15, 22 kontinuálně den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
VTD intenzifikovaný á 21 dní			
Bortezomib Thalidomid Dexametazon*	1,3 mg/m^2 100 mg/den 40 mg/den	i.v. bolus/ s.c. p.o. p.o.	den 1, 4, 8, 11 (15) kontinuálně, den 1-21 den 1, 4, 8, 11 (15)
(*dex. v celkové dávce 160 mg/den v alternativním dávkování, den 1-4)			
VTD-PACE á 28 dní			
Bortezomib Dexametazon Thalidomid Cisplatina Cyklofosfamid Etoposid Doxorubicin	1,0 mg/m^2 40 mg 100 mg 10 mg/m^2 400 mg/m^2 40 mg/m^2 10 mg/m^2	s.c. p.o. p.o. i.v. i.v. i.v. inf. i.v.	den 1, 4, 8, 11 den 1-4 den 1-28 den 1-4 den 1-4 den 1-4 den 1-4
VMP w (*weekly*) á 28 dní			
Bortezomib Alkeran Prednison	1,3 mg/m^2 6-9 mg/m^2/den 1-2 mg/kg/ den	i.v. bolus/ s.c. p.o. p.o.	den 1, 8, 15, 22 den 1-4 den 1-4
VMP intenzifikovaný á 21 dní			
Bortezomib* Alkeran Prednison	1,3 mg/m^2 6-9 mg/m^2/den 60 mg/ m^2/ den	i.v. bolus/ s.c. p.o. p.o.	den 1, 4, 8, 11 (C1-C4) den 1, 8 (C5-C9) den 1-4 (každý lichý cyklus) den 1-4 (každý lichý cyklus)
(*bortezomib max. 52 aplikací)			

VD á 28 dní			
Bortezomib Dexametazon*	1,3 mg/m^2 40 mg/den	i.v. bolus/s.c. p.o.	den 1, 8, 15, 22 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
VP á 28 dní			
Bortezomib Prednison	1,3 mg/m^2 1-2 mg/kg/den	i.v. bolus/s.c. p.o.	den 1, 8, 15, 22 den 1-4
CVD w á 28 dní			
Cyklofosfamid Bortezomib Dexametazon*	500 mg/m^2 625 mg/m^2 1,3 mg/m^2 40 mg/den	i.v. p.o. i.v. bolus/s.c. p.o.	den 1 a 15 den 1, 8, 15, 22 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
CVD w (CFA p.o.) á 28 dní			
Cyklofosfamid Bortezomib Dexametazon*	50 mg 1,3 mg/m^2 40 mg/den	p.o. i.v. bolus/s.c. p.o.	kontinuálně den 1, 8, 15, 22 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
BDD (vhodný u renálního selhání, intenzivní) á 28 dní			
Bortezomib Adriamycin Dexametazon	1,3 mg/m^2 9 mg/m^2/den 40 mg/den nebo 40 mg/den	i.v. bolus/s.c. i.v. p.o./i.v. i. v.	den 1, 4, 8, 11 (15) den 1, 4, 8, 11 (15) den 1-4, 15-18 den 1, 4, 8, 11
RD á 28 dní			
Lenalidomid Dexametazon*	10-15-25 mg/ den 40 mg/den	p.o. p.o.	den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
V-RD á 28 dní			
Bortezomib Lenalidomid Dexametazon*	1,3 mg/m^2 10-15-25 mg/ den 40 mg/den	i.v. bolus/s.c. p.o. p.o.	den 1, 8, 15, 22 den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
V-RD á 21 dní			
Bortezomib Lenalidomid Dexametazon	1,3 mg/m² 10, 15, 25 mg 20 mg	i.v. bolus/s.c. p.o. p.o.	den 1, 4, 8, 11 den 1-14 den 1,2, 4,5, 8,9, 11,12
I-RD á 28 dní			
Ixazomib Lenalidomid Dexametazon*	4 mg 10-15-25 mg/ den 40 mg/den	p.o. p.o. p.o.	den 1, 8, 15 den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
KRD á 28 dní			
Carfilzomib Lenalidomid Dexametazon*	20 mg/den (max. 44 mg) 27 mg/den (max. 60 mg) 10-15-25 mg/ den 40 mg/den	i.v. i.v. p.o. p.o./i.v.	den 1+2 (C1) den 8+9, 15+16 (C1) den 1+2, 8+9, 15+16 (C2-C12) den 1+2, 15+16 (od 13. cyklu) den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			

KD á 28 dní			
Carfilzomib Dexametazon	20 mg/den (max. 44 mg) 56 mg/m^2 (max. 123 mg) 20 mg/den	i.v. i.v. p.o. nebo i.v	den 1+2 (C1) den 8+9, 15+16 (C1) den 1+2, 8+9, 15+16 (od C2) den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23
PD á 28 dní			
Pomalidomid Dexametazon*	4 mg/den 40 mg/den	p.o. p.o./i.v.	den 1-21 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
V-PD á 21 dní			
Pomalidomid Bortezomib Dexametazon*	4 mg/den 1,3 mg/m^2 20 mg/den	p.o. i.v. bolus/ s.c.	den 1-14 den 1, 4, 8, 11 (C1-C8) den 1, 8 (od C9) den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1-C8) den 1+2, 8+9 (od C9)
(*10 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
C-PD á 28 dní			
Pomalidomid Cyklofosfamid Dexametazon*	4 mg/den 400 mg (nebo 50 mg) 40 mg/den	p.o. p.o. p.o. p.o./i.v.	den 1-21 den 1, 8, 15 den 1-28 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Daratumumab á 28 dní			
Daratumumab	16 mg/kg	i.v. inf.	1x týdně - týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny - týden 9-24 (C3-C6) 1x za 4 týdny - od 25. týdne (od C7)
Dara–VD á 21 dní			
Daratumumab Bortezomib Dexametazon*	16 mg/kg 1,3 mg/m^2 20 mg/den	i.v. inf. i.v. bolus / s.c. p.o.	den 1, 8, 15 (C1-C3) den 1 (C4-C8) 1x za 4 týdny (od C9) den 1, 4, 8, 15 (C1-C8) den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1-C8) den 1, 8, 15
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Dara-RD á 28 dní			
Daratumumab Lenalidomid Dexametazon*	16 mg/kg 10-15-25 mg/den 20 mg/den	i.v. inf. p.o. p.o./i.v.	1x týdně - týden 1-8 (C1,C2) 1x za 2 týdny - týden 9-24 (C3-C6) 1x za 4 týdny - od 25. týdne (od C7) den 1-21 den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 den 1,8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			

Elo-RD á 28 dní			
Elotuzumab Lenalidomid Dexametazon*	10 mg/kg 10-15-25 mg/den 20 mg/den	i.v. inf. p.o. p.o./i.v.	den 1, 8, 15, 22 (C1, C2) den 1 a 15 (od C3) den 1-21 den 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
Pano-VD á 21 dní			
(≤ 75 let, C1-C4): Panobinostat Bortezomib Dexametazon	 20 mg cps. 1,3 mg/m² 20 mg tbl.	 p.o. s.c. p.o.	 den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1, 4, 8, 11 den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12
(>75 let C1-C4 a pro všechny pacienty od C5)			
Panobinostat Bortezomib Dexametazon	20 mg cps. 1,3 mg/m² 20 mg tbl.	p.o. s.c. p.o.	den 1, 3, 5, 8, 10, 12 den 1 a 8 den 1+2, 8+9
Venetoclax monoterapie á 21 dní			
Venetoclax	400 mg = 4 x 100 mg tbl 4-0-0 800 mg = 8 x 100 mg tbl 8-0-0 1200 mg = 12 x 100 mg tbl 12-0-0	p.o. p.o. p.o.	den 1-7 den 8-14 kontinuálně
Venetoclax - dexametazon á 21 dní			
Venetoclax Dexametazon	400 mg = 4 x 100 mg tbl 4-0-0 800 mg = 8 x 100 mg tbl 8-0-0 dle tolerance do 40 mg/den	p.o. p.o. p.o.	den 1-7 den 8-kontinuálně den 1, 8, 15
Venetoclax - VD C1-8 á 21 dní, od C9 á 35 dní			
Venetoclax Bortezomib Dexametazon	400 mg = 4 x 100 mg tbl 4-0-0 800 mg = 8 x 100 mg tbl 8-0-0 1,3 mg/m² dle tolerance do 20 mg/den	p.o. p.o. s.c. p.o.	den 1-7 den 8-kontinuálně den 1, 4, 8, 11 (C1-C8) den 1, 8, 15, 22 (od C9) den 1+2, 4+5, 8+9, 11+12 (C1-C8) den 1, 8, 15, 22 (od C9)
Režim s bendamustinem - nahrazující jinou alkylační látku á 28 dní			
Bortezomib Bendamustin Dexametazon	1,3 mg/m² 70 mg/m²/den (max. 140 mg) 20-40 mg/den	i.v. bolus/s.c. i.v. p.o. nebo	den 1, 4, 8, 11 (15) den 1, 2 den 1, 4, 8, 11 (15)
BD á 28 dní			
Bendamustin Dexametazon*	120 mg/m²/den 40 mg/den	i.v. p.o.	den 1, 2 (1, 15) den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			

CTD á 28 dní			
Cyklofosfamid Thalidomid Dexametazon *	500 mg/m^2 625 mg/m^2 200 mg/den 40 mg/den	i.v. p.o. p.o. p.o./i.v.	den 1 a 15 kontinuálně den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
CTD (CFA p.o.) á 28 dní			
Cyklofosfamid Thalidomid Dexametazon*	50 mg 100 mg/den 40 mg/den	p.o. p.o. p.o./i.v.	kontinuálně kontinuálně den 1, 8, 15, 22
(*20 mg/den p.o. u pacientů nad 75 let)			
MPT á 28 dní			
Alkeran tablety Prednison Thalidomid	6-9 mg/m^2/den 1-2 mg/kg/ den 100 mg/den	p.o. p.o. p.o.	den 1-4 den 1-4 kontinuálně
CP á 28 dní			
Cyklofosfamid Prednison	50 mg/den 20 mg/den	p.o. p.o.	kontinuálně obden
R - udržovací léčba á 28 dní			
Lenalidomid	10 mg/den	p.o.	den 1-28 nebo (dle tolerance) den 1-21
T - udržovací léčba á 28 dní			
Thalidomid	100 mg/den	p.o.	den 1-28
MOBILIZACE **C+G-CSF**			
Uromitexan 1000 mg (fixně) Cyklofosfamid 2500 mg/m^2 Uromitexan 4000 mg (fixně) G-CSF 10 ug/kg/den			den 1 den 1 den 1 ode dne +5
ARA+G-CSF			
ARA-C 400 mg/m^2/ á 12 h G-CSF 10 ug/kg/den			den 1-2 ode dne +5

Tabulka 14.11. Přehled doporučených léčebných režimů

Nová dg.	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT*	VRD, VTD, CVD Dara-VTD	MEL 200 mg/m^2 1-2x	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
Nevhodní k AT	VMP, VRD, VTD, CVD, RD, Dara-VMP, Dara-RD	MEL 100 mg/m^2	VRD, VTD, CVD	R 10 mg
1-2. relaps	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
Vhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, IRD, VRD, Elo- RD, KD, RD, P-VD, C-PD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 200 mg/m^2 1-2x	-	-
Nevhodní k AT	Dara-RD, Dara-VD, KRD, IRD, VRD, Elo-RD, KD, RD, P-VD, C-PD, VTD, CVD, VMP, CTD, MPT	MEL 100 mg/m^2	-	-
	Indukce	Myeloablace	Konsolidace	Udržovací léčba
≥ 3. relaps ≥ 4. relaps	Stejné režimy jako v 1.-2. relapsu + V-PD, C-PD, Pano-VD, Daratumumab, Bendamustin-VD/D Venetoclax Venetoclax-VD/D Belantamab mafodotin, CAR-T cells	MEL 100-200 mg/m^2	-	-

*AT – autologní transplantace

14.6. Literatura

1) Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10214):2096-2107

2) Barlogie B, Crowley J. Could CR mean cure? Blood. 2011;118:483

3) Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood 2014;124:3043-3051; Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. Blood. 2015;125:3049-3058

4) Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. J.N Engl J Med. 2018;379(19):1811-1822

5) Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2020;396(10245):186-197

6) Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun; 22(6): 801-812

7) Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36:842-854

8) Greipp PR, Miguel JS, Durie, Durie BGM, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. J. Clin. Oncol. 2005;23:3412-3420

9) Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10262):1563-1573

10) Hájek R, Adam Z, Ščudla V, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transf. Hematol. Dnes 2012;(Suppl 1):1-60

11) Hájek R, Maisnar V, Krejčí M, et al. Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transf. Hematol. Dnes. 2018;(Supl.1):1-155

12) Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou G, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Eng J Med 2019;381(8):727-738

13) Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;S1470-2045(20)30525-8

14) Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17:e328-e346

15) Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncology 2020;21(2):207-221

16) Ludwig H, Sonneveld P, Facon T, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. Lancet Haematol 2021; https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00278-7 1

17) Malard F, Mohty M. Management of patients with multiple myeloma during the COVID-19 pandemic. The Lancet Haematology. 2020;7(6):e435–7

18) Malúšková D, Svobodová I, Kučerová M, et al. Epidemiology of multiple myeloma in the Czech Republic. Klin. Onkol 2017;30:35-42

19) Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol. 2020;16(2):4347-4358

20) Raje N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Eng J Med 2019;380(18):1726-1737

21) Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J. Clin. Oncol. 2015;33:2863-2869

22) Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am. J. Hematol. 2014;89:998-1009

23) Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol.2014;15:e538-e548

24) Rhee F, van, Szymonifka J, Anaissie E, et al. Total Therapy 3 for multiple myeloma: prognostic implications of cumulative dosing and premature discontinuation of VTD maintenance components, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, relevant to all phases of therapy. Blood.2010;116:1220-1227

25) Terpos E, Engelhardt M, Cook G, et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). Leukemia. 2020;34(8):2000–11

14.7. AL amyloidóza

Charakteristika

Amyloidózy jsou heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná ukládáním amyloidu. Jako amyloid je nazýván insolubilní bílkovinný materiální fibrilárního charakteru. Amyloidové masy jsou extracelulárně deponovány v tkáních, což vede k jejich dezorganizaci a úbytku normálních buněčných elementů s následným narušením funkce orgánů. V současné době je známo více než 30 typů amyloidóz. AL amyloidóza (AL, light chain, primární) je systémové nebo orgánově limitované onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií, resp. plazmocelulárních dyskrázií.

Incidence AL je přibližně 10 nemocných na milion obyvatel za rok, medián věku při diagnóze je 65 let, výskyt ve věku pod 50 let je méně než 10%. Přibližně v 10-20% případů bývá asociována s mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií.

AL je charakterizovaná depozicí fibril tvořených fragmenty nebo kompletními molekulami monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinu produkovaných klonální plazmocelulární populací, imbibice tkání amyloidem má za následek progredující postižení orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému. V naprosté většině případů bývá u nemocných zjevné multiorgánové postižení. Nejčastěji postiženým orgánem jsou ledviny s obrazem progredující renální nedostatečnosti s excesivní proteinurií, nezřídka s rozvinutým obrazem nefrotického syndromu. Postižení srdce bývá detekováno u přibližně 50-60% nemocných, přičemž klinické známky srdečního postižení mívá v době stanovení diagnózy 20-35% nemocných. Postižení srdce představuje nejvýznamnější prognostický faktor ve vztahu k přežití nemocných.

Diagnostika a diferenciální diagnóza

Komplexní vyšetření zahrnuje průkaz monoklonálního imunoglobulinu v séru a/nebo v moči či strukturálních podjednotek – volných lehkých řetězců imunoglobulinu, průkaz produkujícího B-buněčného klonu (klonální plazmocyty ev. vyloučení asociace s mnohočetným myelomem, Waldenströmovou makroglobulinémií či jinou B-lymfoproliferací) a orgánový screening (echokardiografie ev. MR srdce, UZ ledvin a jater, stanovení proteinurie, kardiomarkerů (troponin,NT-proBNP) a aktivity alkalické fosfatázy).

Nezbytný je odběr tkáně s histologickým průkazem (barvení Konžskou červení) a následnou typizací amyloidových mas (imunofluorescence, imunohistochemie, hmotnostní spektrometrie). Primárně se užívá necílených biopsií (podkožní tuk), teprve v případě negativity a přetrvávání podezření se provádí biopsie cílená dle dominujícího postiženého orgánového systému (biopsie ledviny, jater či endomyokardiální biopsie). Pokud byl v případě AL amyloidózy verifikován amyloid z necílené biopsie, není nutné pro potvrzení orgánového postižení provádět cílenou biopsii, pokud jsou splněna laboratorní a paraklinická kritéria. Hladiny troponinů a natriuretického peptidu (NT-proBNP) jsou užívány jako diskriminační parametry stážovacího systému Mayo Clinic, který umožňuje nejen stratifikovat nemocné do 3 rizikových skupin, ale dovoluje do jisté míry i určení vhodné terapie (Tab. 1). V současné době tento systém doplňuje Evropský stážovací systém pokročilého srdečního postižení, který dovoluje identifikovat pacienty s extrémně nepříznivou prognózou (Tab. 2).

Tabulka 14.12. „Mayo Clinic“ stážovací systém systémové AL amyloidózy.

Skóre 1: cTnT *(μg/l)* ≥ 0,035, cTnI ≥ 0,1 ***nebo*** NT-proBNP *(ng/l)* ≥ 332			
Stádium	**I**	**II**	**III**
Celkové skóre	0	1	2
Zastoupení (%) OS (měs.)	33 26,4	37 10,5	25 3,5

cTnT – c-troponin, cTnI – i-troponin, NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid („N-terminal pro-brain natriuretic peptide“), OS – celkové přežití („overall survival“)

Tabulka 14.13. Evropský stážovací systém pokročilého srdečního postižení při systémové AL amyloidóze.

Mayo stádium III **plus** systolický tlak krve < 100 mm Hg (1 bod) ***a/nebo*** NT-proBNP *(ng/l)* ≥ 8500 (1 bod)			
Stádium	**a**	**b**	**c**
Celkové skóre	0	1	2
OS (měs.)	26	6	3

NT-proBNP – N-terminální pro-brain natriuretický peptid („N-terminal pro-brain natriuretic peptide“), OS – celkové přežití („overall survival“)

Léčba AL amyloidózy

Obecné principy léčby AL amyloidózy zahrnují:

1. přísně individuální volbu terapie („risk-adapted) s ohledem na věk a pokročilost orgánového postižení
2. dosažení hematologické odpovědi je podmínkou k dosažení orgánové léčebné odpovědi
3. eliminaci B-lymfocytárního klonu a redukcí nálože amyloidogenních lehkých řetězců v séru s dosažením alespoň velmi dobré parciální remise
4. indikace vysokodávkované terapie s podporou autologního štěpu (ASCT)
5. podpůrná terapie
6. indikace orgánové transplantace ve vybraných případech

Tabulka 14.13. Schéma vhodné terapie pro pacienty s nově dg. AL amyloidózou [upraveno dle Muchtar, 2021; Sidiqi, 2021]

Transplantabilní nemocní • ± indukční terapie nejméně 4 cykly Dara - CyBorD • ASCT (HD-Mel 200 mg/m^2) • pokud nebude dosaženo VGPR volba režimu pro relabující/refrakterní onemocnění
Netransplantabilní nemocní • Dara – CyBorD – 6 cyklů, následně Dara monoterapie do celkové dávky 24 cyklů • pokud nebude dosaženo VGPR po 4 cyklech, zvážit změnu režimu • BMDex – pokud není možné užít kombinaci s Dara • CyBorD – pokud není možné užít kombinaci s Dara, nižší účinnost než BMDex u t(11;14)

ASCT – autologní transplantace, VGPR – velmi dobrá parciální remise, CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, dexametason, MDex – melfalan, dexametason, BMDex – bortezomib, melfalan, dexametason, Dara - daratumumab.

Tabulka 14.15. Doporučené léčebné kombinace pro relabující/refrakterní nemocné [upraveno dle Sidiqi,2021; Al Hamed, 2021]

• Opakovaná léčba iniciálním režimem pokud relaps ≥ 2 roky a pokud byl spojen s dosažením léčebné odpovědi
• Daratumumabem nepředléčení – daratumumab monoterapi ev. v kombinaci
• Nemocní nonrefrakterní na bortezomib – režim na bázi bortezomibu (VD, CyBorD,BMDex)
• Nemocní nonrefrakterní na bortezomib s polyneuropatií – ixazomib, ixazomib+cyklofosfamid
• Bortezomib refrakterní nemocní – lenalidomid, pomalidomid (bendamustin)
• Nemocní nepředléčení alkylačními látkami – MDex, (ASCT)
• Nemocní s prokázanou t(11;14) – venetoclax

ASCT – autologní transplantace, VD – bortezomib, dexametazon, CyBorD – cyklofosfamid, bortezomib, dexametason, MDex – melfalan, dexametason, BMDex – bortezomib, melfalan, dexametason.

<u>Léčba cílená na eliminaci patologického plazmocytárního klonu</u>

Daratumumab

- V první linii léčby je pro nemocné s AL (stádium I-IIIA) indikována terapie režimem daratumumab-CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, dexametazon). Léčebné odpovědi bývá dosaženo u 92% nemocných, přičemž míra VGPR/CR činí 78,5%. Srdeční a renální odpověď bývá registrována u 41,5% a 53% nemocných. Nemocní léčení touto kombinací mají nižší riziko fatálního selhání orgánů, hematologické progrese či úmrtí (0,58; 95%CI, 0,36 až 0,93; p = 0,02) ve srovnání s konvenční terapií (CyBorD). Režim daratumumab-CyBorD lze užít i jako indukční režim před vysokodávkovanou terapií. Daratumumab v monoterapii či kombinovaných schématech je indikován i u nemocných s refrakterní/relabující AL.

Vysokodávkovaná terapie s podporou autologního štěpu

- Část nemocných s AL amyloidózou splňující výběrová kritéria je možno bezpečně léčit vysokodávkovanou terapií s podporou autologního štěpu, tito nemocní s nízkou mírou orgánového postižení z této terapie profitují.

Další léčebné možnosti

- Režim BMDex (Alkeran, bortezomib, Dexametazon) je považován za standard pro nově diagnostikované pacienty s AL amyloidózou, kteří nejsou referováni k ASCT a u kterých není možné užít režim s daratumumabem.
- Kombinovaná schémata s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými režimy pro všechny nově diagnostikované nemocné, bez ohledu na to, zda jsou či nejsou vhodnými kandidáty vysokodávkované terapie. Kombinované režimy s bortezomibem jsou vhodnými léčebnými modalitami pro relabující nemocné.
- Ixazomib s dexametazonem a ev. cyklofosfamidem je indikován v léčbě nemocných s relabující/refrakterní amyloidózou a u nemocných v 1. linii terapie s preexistující neuropatií, kteří nejsou vhodní k terapii bortezomibem.
- Schémata s imunomodulačními látkami (lenalidomid, pomalidomid) jsou indikována u relabujících/refrakterních nemocných.
- Venetoclax je možno užít v terapii relabujících/refrakterních ALA nemocných s prokázanou t(11;14).

<u>Podpůrná terapie</u>

- podpůrná terapie je cílena na zlepšení či náhradu funkce postižených orgánů
- nezbytná je spolupráce s kardiologem, nefrologem, neurologem znalým problematiky léčby amyloidóz

Orgánově transplantační terapie

- přísně individuálně lze zvážit orgánovou transplantaci u mladších nemocných s významným izolovaným orgánovým postižení
- samotná srdeční transplantace či transplantace následovaná chemoterapií je spojena s 5-letým přežitím u 20 – 36% nemocných. Pokud je však srdeční transplantace následována ASCT, 1-leté přežití dosahuje 75%. Optimálně by ASCT měla být provedena v odstupu 6 – 12 měsíců od srdeční transplantace. Srdeční transplantace tedy umožňuje překlenout fázi symptomatického srdečního selhání s následnou intenzivní terapií u nemocných, u kterých by tato terapie byla jinak nemyslitelná

14.8. Literatura

1) Al Hamed et al. Comprehensive review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J 2021;11:97.
2) Cohen AD, Sharpley F, Gillmore JD et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. Br J Haematol 2020;189(4):643-649.
3) D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, et al. Improved outcomes after autologous hematopoietic cell transplantation for light chain amyloidosis: A center for international blood and marrow transplant research study. J Clin Oncol 2015;33(32):3741-3749.
4) Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia 2018;32(9):1883-1898.
5) Gillmore, JD; Wechalekar, A; Bird, J et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. Brit J Hematol. 2015; 168: 207 – 218.
6) Kastritis E et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light chain amyloidosis. J Clin Oncol 2020; 38:3252-3260.
7) Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med 2021;385:46-58.(b)
8) Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette LA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. Blood 2017;130:900-902.
9) Muchtar E et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update Mayo Clin Proc 2021;96(6):1390-1392.
10) Muchtar E, Gertz MA, Laplant B et al. Phase 2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone for treatment of previously untreated light chain amyloidosis. Blood 2020;136:52-53.
11) Nahi H, Kashif M, Klimkowska M et al. Low dose venetoclax as a single agent treatment of plasma cell malignancies harboring t(11;14).Am J Hematol 2021;96(8):925-933.
12) Roussel M, Merlini G, Chevret S et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. Blood 2020;135(18):1531-1540.
13) Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. J Clin Oncol 2018; 36:1323-1329.
14) Sidiqi MH, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. Blood Cancer J 2021;11:90.
15) Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. Blood Cancer J 2020;10(5):55.
16) Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood 2013;121:3420-3427.

15. Maligní lymfomy

David Belada, Vít Campr, Michaela Čepelová, Michael Doubek, Kateřina Dědečková, Andrea Janíková, Pavel Jindra, Pavel Klener, Ondřej Kopecký, Michal Kouba, Zdeněk Král, Kateřina Kopečková, Jana Marková, Heidi Móciková, Aleš Obr, Jindřich Polívka, Vít Procházka, Robert Pytlík, Kateřina Rusinová, Lukáš Smolej, Alice Sýkorová, Cyril Šálek, Lenka Volková, Martin Špaček, Veronika Válková, Samuel Vokurka, Hana Bučková, Edita Kabičková, Jaroslav Štěrba, Marek Trněný

15.1. Epidemiologie lymfomů

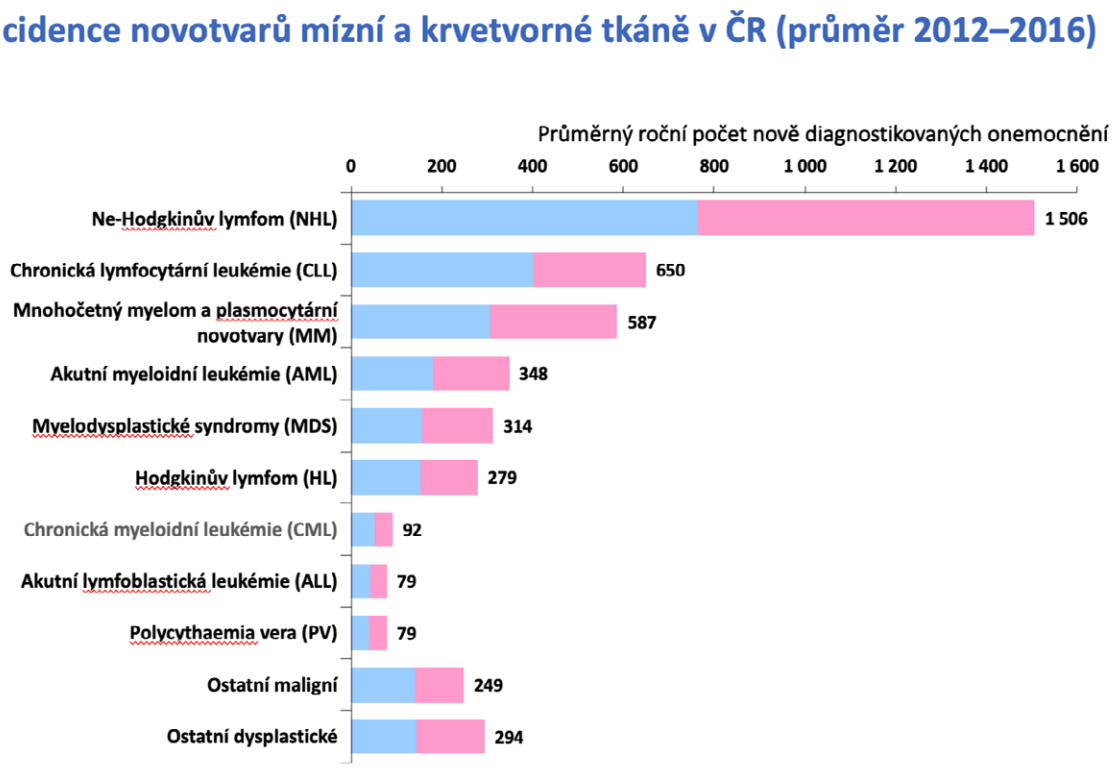
Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zaujímají po kolorektálním karcinomu, karcinomu plic, prsu a dělohy páté místo v incidenci. Ročně je v ČR diagnostikováno cca 2500 nových pacientů, což představuje prakticky každé 3,5 hodiny nový diagnostikovaný případ.

Mezi krevními nádory pak Ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) pak tvoří nejčastější skupinu (Graf 1). Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která je klasifikována podle WHO klasifikace dělící lymfoproliferativní nádory na nádory vycházející z prekurzorových resp. periferních B či T lymfocytů.

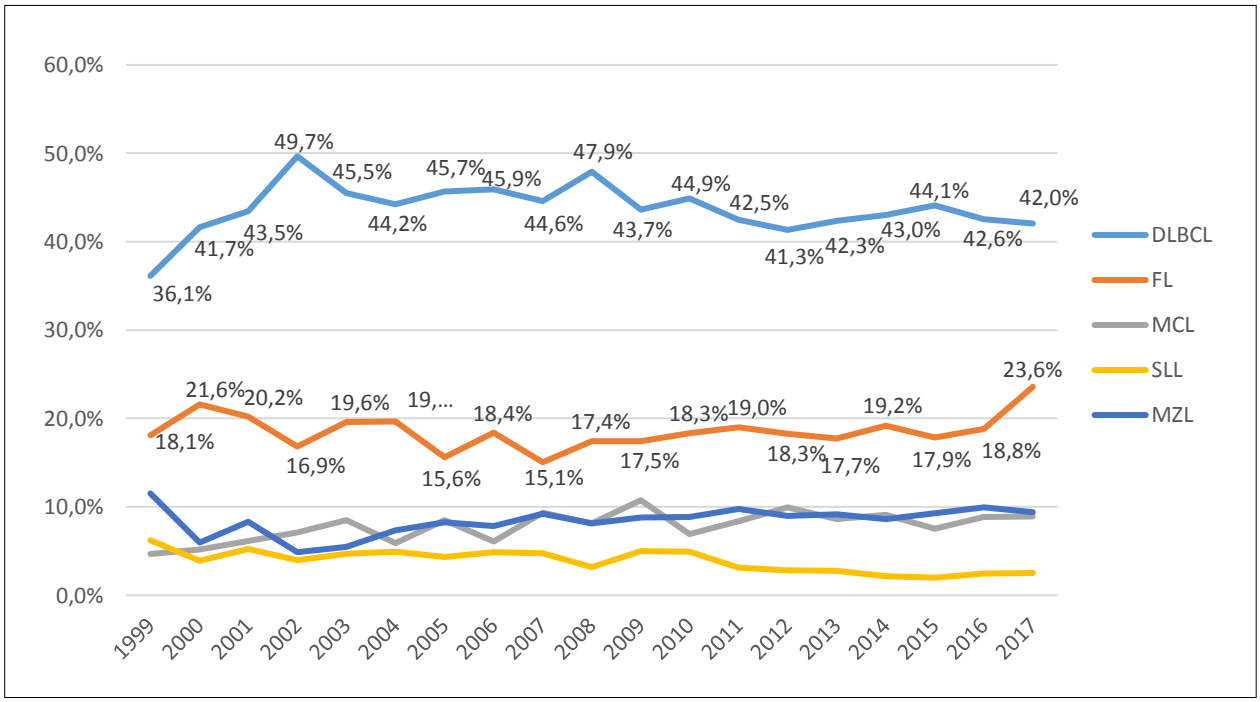
Incidence maligních lymfomů v posledních desetiletích stoupala a stoupá i v ČR, tento jev byl zaznamenán jak v Evropě, tak v severní Americe, i když existují zprávy o tom, že vzestup se v posledních letech zastavil. Příčina stoupající incidence není zcela jasná, uvažuje se o vlivu prodlužujícího se věku populace, vzrůstající imunokompromitace populace, ale jednoznačnou odpověď nemáme.

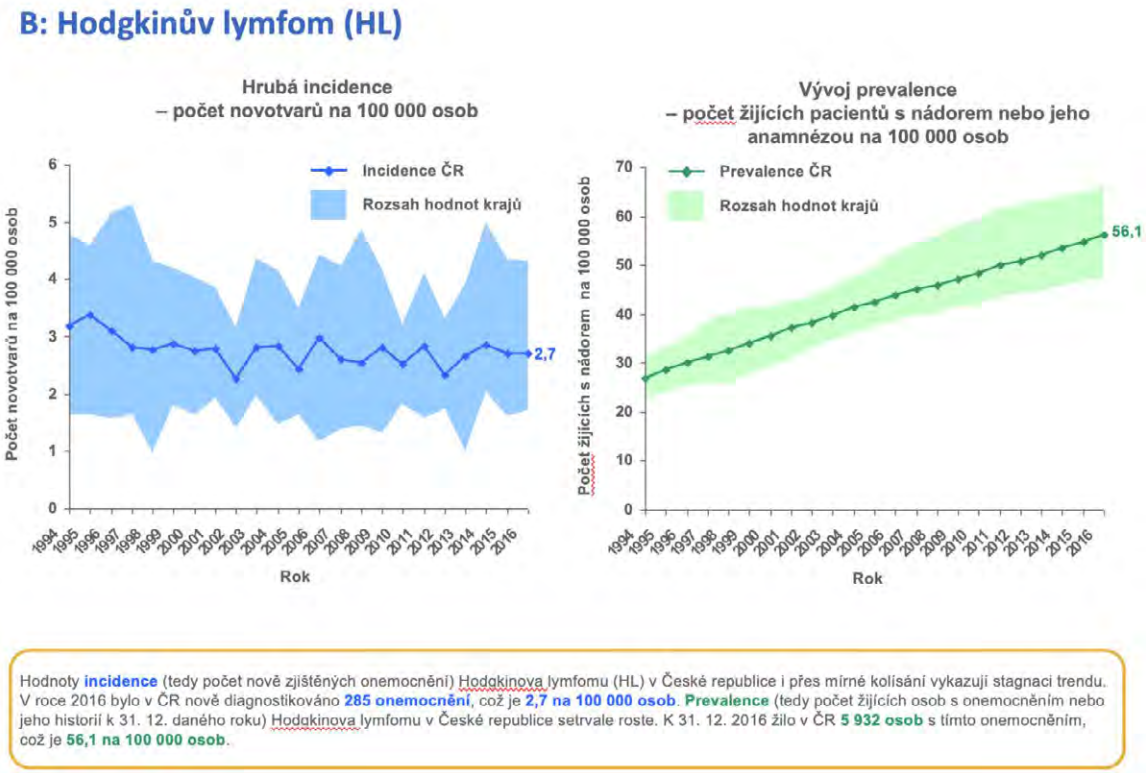
Na základě údajů Ústavu zdravotnických informací ČR lze odhadnout incidenci Hodgkinova lymfomu (HL) na 2,7/100 000 obyvatel, pro NHL to je 14,4 na 100000 obyvatel (údaje za rok 2016). Odhadem pak v současnosti žije v ČR více než 18 000 obyvatel, u nichž byla učiněna někdy v minulosti diagnóza maligního lymfomu nebo chronické lymfocytární leukémie/malobuněčného lymfomu. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difúzní velkobuněčný lymfom z B lymfocytů (DLBCL) s více než 40% a dále folikulární lymfom (FL) se zhruba 20% podílem ze všech NHL. Tato distribuce jednotlivých podtypů je v průběhu let celkem stacionární a je ilustrována na následujících grafech. Na grafu č.3 je dokumentována vzrůstající incidence a prevalence NHL a HL. V posledních 20 letech došlo k výraznému zlepšení celkového přežití jak nemocných s HL, u nějž se 5leté relativní přežití všech diagnostikovaných pacientů zlepšilo z 64,5% (v letech 1990-1994) na 81,4% (v letech 2010-2015). Totéž platí i pro NHL, u nichž došlo ke zlepšení z 41,5% (v letech 1990-1994) na 63,7% (v letech 2010-2015), jak ukazuje obrázek 4.

Graf 1. Incidence krevních nádorů (data Národního onkologického registru)



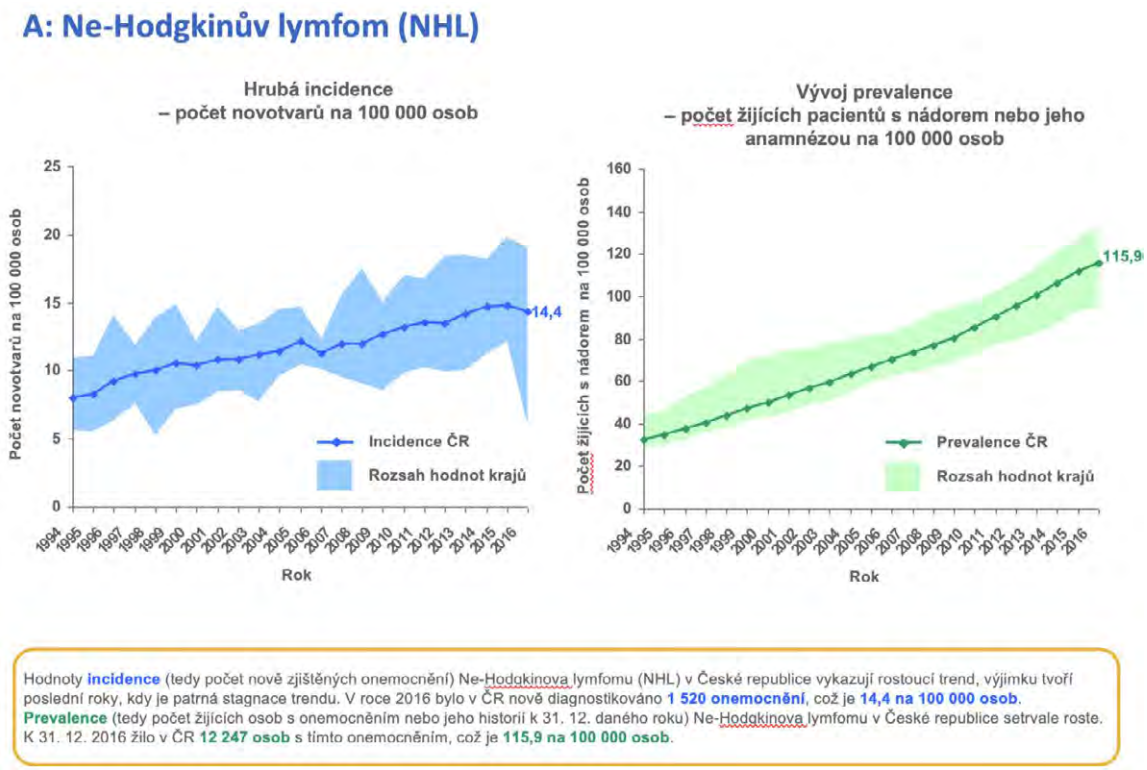
Graf 2. Zastoupení nejčastějších podtypů B lymfomů v ČR v % (data z registru KLS)





Graf 3. Vývoj incidence a prevalence lymfomů v České republice (data Národního onkologického registru);

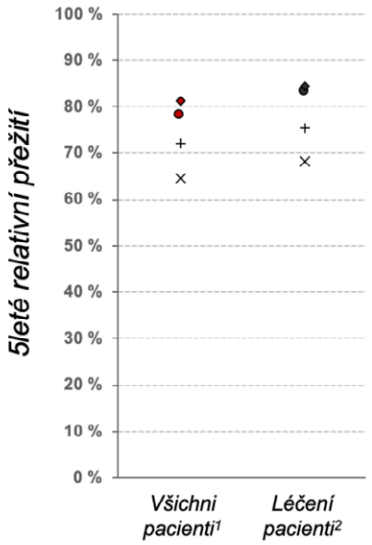
A: Non-Hodgkinovy lymfomy B: Hodkinův lymfom



Graf 4. Vývoj relativního 5letého přežití od roku 1990. A: Ne-Hodgkinovy lymfomy,

B: Hodgkinův lymfom (data Národního onkologického registru)

B: 5leté relativní přežití: Hodgkinův lymfom



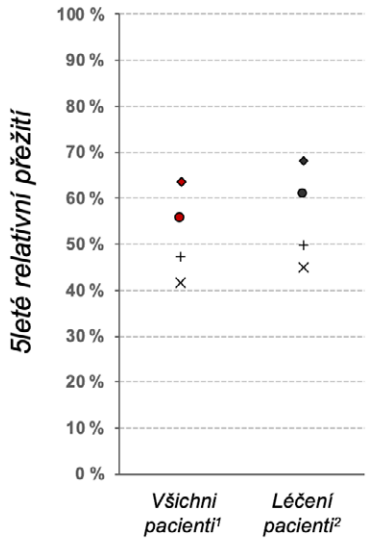
5leté relativní přežití v daném období (95% intervaly spolehlivosti)

	Kohortní analýza³ 1990–1994	Kohortní analýza³ 1995–1999	Analýza periody⁴ 2005–2009	Analýza periody⁴ 2010–2015
Všichni pacienti	64,5 (61,9–67,0)	71,8 (69,1–74,2)	78,4 (75,7–80,9)	81,4 (79,2–83,3)
Léčení pacienti	67,9 (65,2–70,5)	75,1 (72,4–77,6)	83,1 (80,1–85,7)	84,4 (82,2–86,4)

- ◇ *Analýza periody³ 2010–2015*
- ● *Analýza periody³ 2005–2009*
- + *Kohortní analýza⁴ 1995–1999*
- × *Kohortní analýza⁴ 1990–1994*

*Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově **standardizovány**.*
[1] Hodnocení dle záznamů NOR ČR: všichni onkologičtí pacienti s danou diagnózou.
[2] Hodnocení dle záznamů NOR ČR: onkologičtí pacienti se zaznamenanou protinádorovou léčbou.
[3] Kohortní analýza pacientů diagnostikovaných v daném časovém období.
[4] Analýza periody zahrnující do výpočtu informaci o přežití pacientů diagnostikovaných v recentním období.

A: 5leté relativní přežití: Ne-Hodgkinovy lymfomy



5leté relativní přežití v daném období (95% intervaly spolehlivosti)

	Kohortní analýza³ 1990–1994	Kohortní analýza³ 1995–1999	Analýza periody⁴ 2005–2009	Analýza periody⁴ 2010–2015
Všichni pacienti¹	41,5 (39,5–43,5)	47,3 (45,5–49,2)	55,5 (53,9–57,0)	63,7 (62,4–65,0)
Léčení pacienti²	45,0 (42,8–47,3)	49,9 (47,8–51,9)	61,0 (59,2–62,7)	68,0 (66,5–69,4)

- ◇ *Analýza periody³ 2010–2015*
- ● *Analýza periody³ 2005–2009*
- + *Kohortní analýza⁴ 1995–1999*
- × *Kohortní analýza⁴ 1990–1994*

*Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově **standardizovány**.*
[1] Hodnocení dle záznamů NOR ČR: všichni onkologičtí pacienti s danou diagnózou.
[2] Hodnocení dle záznamů NOR ČR: onkologičtí pacienti se zaznamenanou protinádorovou léčbou.
[3] Kohortní analýza pacientů diagnostikovaných v daném časovém období.
[4] Analýza periody zahrnující do výpočtu informaci o přežití pacientů diagnostikovaných v recentním období.

15.2. Diagnostika a staging lymfomů

Odběr vzorku

Předpokladem ke správné volbě léčebného postupu je co nejpřesnější stanovení diagnózy lymfomu a jeho podtypu. K tomu je nutné odebrat reprezentativní vzorek.

Obecné poznámky k odběru vzorku

Mezi základní pravidla odebírání vzorku patří[1]:

- Na prvém místě volíme exstirpaci celé zvětšené periferní uzliny, částečná excize z velkého nádorového paketu je méně vhodná
- V případě, že není periferní uzlina k dispozici k exstirpaci, je možné získat histologický vzorek pomocí biopsie navigované pod CT nebo UZ (tzv. „core-cut“ biopsie), eventuálně provést diagnostickou laparotomii nebo laparoskopii, thorakotomii či thorakoskopii.
- Exstipaci uzliny volíme i v případě, pokud byla diagnóza lymfomu stanovena na základě imunohistologického vyšetření kostní dřeně. Jen ve výjimečných případech se spokojíme s diagnózou stanovenou na základě vyšetření kostní dřeně.
- Ke stanovení správné diagnózy **nestačí** jen vyšetření aspirátu cytologicky nebo imunofenotypizačně.
- V případě relapsu choroby doporučujeme ve většině případů histologickou revizi, zejména pokud byl původně diagnostikován tzv. indolentní lymfom (např. FL) z důvodu možné transformace do agresivního lymfomu.
- V každém případě je nezbytné se při odběru vyhnout dělení odebrané tkáně mezi dvě pracoviště patologie. Z původně reprezentativního odběru se snadno mohou stát dva nereprezentativní a riziko poškození pacienta oddálením či znemožněním přesné diagnózy je velké.

Morfologická diagnostika lymfomů

Základní diagnóza lymfomů se provádí histologicky z materiálu fixovaného ve formolu a zalitého do parafínu (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) s využitím imunohistologické typizace nádorových buněk, případně v indikovaných případech s doplněním *in situ* hybridizace.

Při podezření na lymfoproliferaci je během odběru diagnostické tkáně velmi **VHODNÉ** zajistit i **nativní materiál** na další pomocná speciální vyšetření, která mohou v problematických případech potvrdit, usnadnit či upřesnit diagnózu. Z nativní nefixované tkáně se provádí imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie (FCM) a tkáň může být vyšetřena cytogeneticky. Ze zmraženého materiálu je oproti vzorkům fixovaným ve formolu vyšší a spolehlivější výtěžnost molekulárních metod (polymerázová řetězová reakce PCR event. sekvenace a další), jejichž výsledky lze využít např. při monitoraci minimální reziduální nemoci.

Minimální doporučený postup při diagnostice high-grade lymfomu s přestavbami genů *MYC* a *BCL2* anebo *BCL6* (tzv. double hit lymfom, DHL)

Diagnóza DHL se opírá o průkaz přestaveb genů *MYC* a současně *BCL2* anebo *BCL6* metodou interfázické fluorescenční *in situ* hybridizace (iFISH)[2],[3]. Vyšetření se provádí v případech, kdy je morfologicky zastižen jeden z těchto nádorů:

- high-grade B lymfom (HGBL) blíže neurčený;
- Burkittův lymfom (BL);
- transformovaný folikulární lymfom (tFL);

1 *Hussong JW et al., for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:e40-e47.*

2 *Sesques P et Johnson NA. Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. Blood 2017;129:280-288*

3 *Qing Ye et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2015;7:2401-2416*

- plazmoblastický lymfom (PBL);
- difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL).

S ohledem na vysokou frekvenci DLBCL a obvyklý imunofenotyp DHL je možné omezit vyšetřování pouze na případy DLBCL s GCB-like imunofenotypem (určeným např. pomocí schématu dle Hansové[4]) a tzv. double expresí proteinů MYC a BCL2 (stanovenou imunohistologicky), které tvoří zhruba 10 % všech DLBCL.

Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku

1. **Transport vzorku na patologii.**
   Reprezentativní (nikoli nejdostupnější!) tkáň, nejčastěji zvětšená lymfatická uzlina, je při snaze vyhnout se jakémukoli zhmoždění při odběru a následné manipulaci **NEPRODLENĚ V NATIVNÍM STAVU** dopravena na oddělení patologie. Materiál je transportován v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem, aby byla vyloučena možnost zaschnutí vzorku. Patolog ihned při makroskopickém popisu vzorku rozhodne o dalším postupu.
2. **Odběr tkáně na speciální vyšetření.**
   Pokud je objem tkáně dostatečný, patolog část vzorku zmrazí v tekutém dusíku, na zmraženém řezu barveném hematoxylinem a eozinem posoudí reprezentativnost odběru a potvrdí suspekci na lymfoproliferaci. Jestli to rozsah vzorku dovoluje, může být část tkáně nativně případně v transportním médiu (fyziologický roztok, PBS, aj. podle specifikace dané laboratoře) odeslána na vyšetření FCM event. na kultivaci pro cytogenetické vyšetření. Zmražený blok je uchován.
3. **Fixace tkáně.**
   Zbytek materiálu je po prokrájení na max. 5 mm široké lamely (aby se vyloučily autolytické artefakty při fixování velkého objemu tkáně in toto) fixován ve formolu (tj. 4% vodném roztoku formaldehydu, výhodou je využití neutrálního „pufrovaného“ formolu). Je nezbytné použít dostatečné množství fixační tekutiny (ideálně se objem fixační tekutiny rovná desetinásobku objemu fixované tkáně). Fixuje se při pokojové teplotě „přes noc“. Výrazně delší a nevhodně provedená fixace negativně ovlivňuje výsledky imunohistochemického a dalších vyšetření.
4. **Nakládání s malými bioptickými vzorky.**
   Při odběru malých bioptických vzorků (endoskopické biopsie, punkční biopsie jater nebo retroperitoneální masy, stereotaktická biopsie mozku apod.) je vhodné **předem se svým patologem dohodnout** způsob nakládání se vzorkem. Rutinním postupem je fixace formolem. Pokud to však okolnosti umožňují (nebo vyžadují - viz dále), preferuje se obdobný postup jako s objemnějšími vzorky. Narozdíl od chirurgických vzorků je vhodnější transport endoskopického materiálu v nádobce s fyziologickým roztokem (hrozí zhmoždění drobných křehkých částek tkáně při vyjímání z mulu).

Opakovaný odběr

Pokud z primárního odběru nelze stanovit jednoznačnou diagnózu (nereprezentativní, zhmožděný nebo pouze FFPE materiál v případu vyžadujícím potvrzení dalšími metodami) a pokud to umožňuje klinický stav pacienta, patolog navrhne klinikovi opakování odběru na vyšetření v diagnostickém centru (jejich seznam je uveden na konci publikace) podle doporučeného postupu. K vlastnímu odběru může dojít přímo na chirurgickém pracovišti příslušného diagnostického centra, případně je materiál do centra neprodleně dopraven nativně v chladném prostředí (nikoli v přímém kontaktu se suchým ledem!) v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem. Z vlastních zkušeností je potvrzeno, že do dvou hodin po odběru zůstává dobře ošetřená nativní tkáň plně reprezentativní.

Postup při podezření na **primární lymfom CNS** v případě, že je biopsie CNS nediagnostická:

- pokud byl pacient léčen kortikosteroidy - léčbu vysadit a pacienta často kontrolovat, při známkách progrese opakovat biopsii;

4 *Hans CP et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282*

- pokud nebyl pacient léčen kortikosteroidy - doplnit vyšetření na další onemocnění (např. zánětlivá) a opakovat biopsii.

Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **pouze na odběr biopsie** (**není terapeutický!**). Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie, **resekce ložiskového postižení není pro nemocné přínosem.**

Bioptický nález

Každý lymfom by měl být diagnostikován v diagnostickém centru s využitím dostupných metod, nebo by měl být odeslán do centra v rámci tzv. druhého čtení. Pokud je pacient zařazen do mezinárodní studie, potřeba případného „třetího čtení“ referenčním patologem vychází z propozic studie.

K dalšímu čtení se odesílá **žádanka** se všemi relevantními dostupnými údaji, **reprezentativní blok a odpovídající řez** barvený hematoxylinem-eozinem, po vzájemné domluvě mezi patology je možné zapůjčit i imunohistochemické preparáty. Pokud je z různých důvodů materiál od téhož pacienta posílán do více center, je třeba tuto skutečnost do všech center sdělit.

Výstupem patologického vyšetření je **písemný nález**. Text obsahuje makroskopický a mikroskopický popis, výsledky imunohistochemického vyšetření (případně i dalších relevantních metod) a zvýrazněný závěr.

Pro **typizaci lymfomů** je závazné užití nomenklatury podle současně platné klasifikace WHO (viz kapitola 15.3) doplněné morfologickým M-kódem podle Mezinárodní klasifikace onkologických onemocnění (ICD-O-3.1 z roku 2013). Pokud nelze nádor klasifikovat přesně, lze použít obecný termín podle ICD-O-3, jako je lymfom M-9590/3, non-Hodgkinův lymfom M-9591/3, B-lymfom blíže neurčený M-9591/36, T-lymfom blíže neurčený M-9591/35, B-lymfom nižšího stupně malignity blíže neurčený M-9591/36 apod., s uvedením důvodů pro pouze obecnou typizaci, případně doplnit diferenciálně diagnostickou rozvahu.

CAVE – v případě agresivních lymfomů je možno zahájit léčbu i bez aktuální znalosti druhého čtení (které v některých případech může trvat i několik týdnů), a eventuálně poté léčbu upravit dle výsledku druhého čtení od 2. cyklu – hrozí nebezpečí z prodlení.

Vyšetření volné nádorové DNA (ctDNA) – tekutá biopsie lymfomů

Volná cirkulující DNA je typ extracelulární DNA v periferní krvi u nemocných s lymfomem, která je do oběhu uvolňována nekrózou a apoptózou nádorových buněk. Jedná se o minimálně invazivní vyšetření genetického materiálu lymfomu s možností kvantitativního a kvalititativního (analýza mutací) hodnocení. Vyšetření se zatím provádí pouze v rámci klinických hodnocení a není součástí běžné praxe.

Předpokládaný význam:

- zpřesnění diagnostiky lymfomů
- monitorování genetických změn lymfomových buněk v průběhu léčby
- sledování léčebné odpovědi
- rozhodování o změně léčby (eskalace a deeskalace)
- monitorování minimální reziduální nemoci
- detekce časného relapsu lymfomu
- rezistence na léčbu

Výhody:

- jednoduché dostupné minimálně invazivní vyšetření
- možnost opakovaného vyšetření
- možné vyšetření nádoru při nedostatku vhodného materiálu k bioptickému vyšetření

- prognostický význam společně s použitím dalších vyšetření (např. PET/CT)
- personalizovaná medicína

Nevýhody:

- 75% specificita a senzitivita vyšetření – nelze využít v diagnostice lymfomů jako screeningovou metodu
- Nízká hladina cirkulující cf DNA
- Chybí standardizace metodických postupů

15.3. Klasifikace lymfomů podle WHO

V současné době je jedinou platnou klasifikací[5]. Rozděluje lymfomy na Hodgkinův lymfom a nehodgkinovy lymfomy (NHL). NHL se dále dělí **podle původu** na B a T lymfoproliferace a **podle zralosti** na prekurzorové a zralé.

Pozn.: přestože klasifikace WHO nezohledňuje agresivitu lymfomu, je v léčebných schématech v textu z praktických důvodů užíváno klasické dělení na **indolentní** a **agresivní** lymfomy.

Přehled klasifikace lymfoidních neoplázií podle WHO (2008, revize 2016)

*Poznámka: Provizorní jednotky jsou uvedeny **kurzívou***

Prekurzorové lymfoidní neoplázie

B-lymfoblastická leukémie/lymfom, blíže neurčená (B-ALL/LBL)	9811/3
B-ALL/LBL s rekurentními genetickými abnormalitami	
B-ALL/LBL s t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1*	9812/3
B-ALL/LBL s t(v;11q23); přestavba *KMT2A*	9813/3
B-ALL/LBL s t(12;21)(p13;q22); *ETV6-RUNX1*	9814/3
B-ALL/LBL s hyperdiploidií	9815/3
B-ALL/LBL s hypodiploidií	9816/3
B-ALL/LBL s t(5;14)(q31;q32); *IL3-IGH*	9817/3
B-ALL/LBL s t(1;19)(q23;q13.3); *TCF3-PBX1*	9818/3
B-ALL/LBL, BCR/ABL1-like	
B-ALL/LBL s iAMP21	
T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)	9837/3
Časná T-prekurzorová lymfoblastická leukémie	
NK (natural killer) lymfoblastická leukémie/lymfom	

Zralé B-lymfomy

Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL)	9823/3
Monoklonální B lymfocytóza (MBL)	
B-prolymfocytární leukémie (B-PLL)	9833/3
Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny (SMZL)	9689/3
Leukémie z vlasatých buněk (HCL)	9940/3
Splenický lymfom/leukémie, blíže neurčený	
Splenický difúzní B-lymfom červené pulpy	9591/3
Variantní leukémie z vlasatých buněk (vHCL)	9591/3
Lymfoplazmocytický lymfom (LPL)	9671/3
Waldenströmova makroglobulinémie	9761/3
Monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS), IgM	9765/1
Nemoc z těžkých řetězců α, γ, μ (HCD α, γ, μ)	9762/3
Monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS), IgG/A	9765/1
Plazmocytární myelom	9732/3

5 *Sverdlow SH et al. (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic nad Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. IARC, Lyon, 2017*

Solitární plazmocytom kosti	9731/3
Extraoseální plazmocytom	9734/3
Nemoci z depozice monoklonálních imunoglobulinů (MIDD)	9769/1
Extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT)	9699/3
Uzlinový lymfom z marginální zóny (MNZL)	9699/3
Pediatrický lymfom z marginální zóny	
Folikulární lymfom (FL)	9690/3
Folikulární neoplázie in situ	
Folikulární lymfom, duodenální typ	
Folikulární lymfom, pediatrický typ	
Velkobuněčný lymfom s přestavbou IRF4	
Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)	9597/3
Lymfom z buněk pláště (MCL)	9673/3
Neoplázie z buněk pláště in situ	
Difúzní velkobuněčný Blymfom (DLBCL)	9680/3
germinal center B-cell type (GCB)	
activated B-cell type (ABC)	
Velkobuněčný Blymfom bohatý na T-lymfocyty a histiocyty (THRBCL)	9688/3
Primární DLBCL centrálního nervového systému	9680/3
Primární kožní DLBCL, „leg type“	9680/3
DLBCL EBV-pozitivní, blíže neurčený	9680/3
Mukokutánní vřed EBV-pozitivní	
DLBCL spojený s chronickým zánětem	9680/3
Lymfomatoidní granulomatóza	9766/1
Primární mediastinální (thymický) velkobuněčný Blymfom (PMBL)	9679/3
Intravaskulární velkobuněčný Blymfom	9712/3
ALK-pozitivní velkobuněčný Blymfom	9737/3
Plazmoblastický lymfom	9735/3
Primární exsudativní lymfom (PEL)	9678/3
DLBCL HHV8-pozitivní, blíže neurčený	9738/3
Burkittův lymfom (BL)	9687/3
Burkitt-like lymfom s aberací 11q	
High-grade B-lymfom s přestavbami *MYC* a *BCL2* anebo *BCL6*	9680/3
High-grade B-lymfom, blíže neurčený	9680/3
B-lymfom s rysy intermediárními mezi DLBCL a CHL	9596/3
Zralé T a NK-lymfomy	
T-prolymfocytární leukémie (T-PLL)	9834/3
Leukémie z velkých granulárních T-lymfocytů (T-LGL)	9831/3
Chronická lymfoproliferativní onemocnění z NK-buněk	9831/3
Agresivní leukémie z NK-buněk	9948/3
Systémový EBV-pozitivní T-lymfom dětského věku	9724/3
Lymfoproliferativní onemocnění vzhledu hydroa vacciniforme	9725/3
Adultní T-leukémie/lymfom (ATLL)	9827/3
Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ	9719/3
Enteropatický T-lymfom (EATL)	9717/3
Monomorfní epiteliotropní intestinální T-lymfom	9717/3
Indolentní T-lymfoproliferativní onemocnění gastrointestinálního traktu	
Hepatosplenický T-lymfom (HSTL)	9716/3
Podkožní panikulitický T-lymfom (SPTCL)	9708/3
Mycosis fungoides (MF)	9700/3
Sézaryho syndrom (SS)	9701/3

Primární kožní CD30-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění	
Lymfomatoidní papulóza	9718/1
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)	9718/3
Primární kožní gama/delta T-lymfom	9716/3
Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom	9709/3
Primární kožní akrální CD8-pozitivní T-lymfom	9709/3
Primární kožní CD4-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění z menších a středně velkých buněk	
Periferní T-lymfom, blíže neurčený (PTCL, U)	9702/3
Angioimunoblastický T-lymfom (AITL)	9705/3
Folikulární T-lymfom	
Nodální periferní T-lymfom s FTH imunofenotypem	
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-pozitivní	9714/3
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-negativní	9702/3
Anplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) spojený s prsním implantátem	

Hodgkinův lymfom

Nodulární Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)	9659/3
Klasický Hodgkinův lymfom (CHL), blíže neurčený	9650/3
Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza (NSCHL)	9663/3
Klasický Hodgkinův lymfom, bohatý na lymfocyty (LRCHL)	9651/3
Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená buněčnost (MCCHL)	9652/3
Klasický Hodgkinův lymfom, deplece lymfocytů (LDCHL)	9653/3

15.4. Vstupní vyšetření – přehled

Soubor základních vyšetření[6,7,8,9,10,11,12,13]

Anamnéza se zaměřením na "B" symptomy (stačí 1 z těchto symptomů)

- noční intenzivní (profuzní) poty
- teploty neinfekčního původu >38°C
- váhový úbytek >10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců

Základní fyzikální vyšetření

- celkový výkonnostní stav (performance status dle ECOG/WHO stupnice)
- podrobné vyšetření periferních lymfatických uzlin se zaznamenáním jejich dvou rozměrů v centimetrech
- velikost jater a sleziny

6 *Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6. Vydání New York, NY, Springer; 2002. s. 393-406*

7 *NCCN Guidelines ®. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx*

8 *Tilly H., Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B – Cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25*

9 *Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90*

10 *Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71*

11 *Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U et al. ESMO guidelines committee. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol 2013 Oct;24 Suppl 6: 144-8*

12 *Vitolo U, Seymour JF, Martelli M et al. ESMO guidelines committee. Extranodal diffuse large B – cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B – cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):91-102*

13 *Savage JK. Secondary CNS relapse in diffuse large B – cell lymphoma:defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies: Hematology 2017: the ASH Education Program 2017: 578-586*

Laboratorní vyšetření

- sedimentace erytrocytů
- krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem leukocytů
- základní biochemické vyšetření: urea, kreatinin, kyselina močová, minerály včetně kalcia a fosforu, glykémie, bilirubin, ALT, AST, GMT, **LDH,** ALP, celková bílkovina, albumin, CRP
- ELFO bílkovin, event. imunoelektroforéza bílkovin séra
- kvantitativní stanovení hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM)
- beta-2-mikroglobulin
- sérologické vyšetření: anti-HCV, HBsAg, anti-HIV 1, 2 (se souhlasem nemocného)

Vyšetření kostní dřeně: trepanobiopsie s odběrem materiálu na cytologické, histologické vyšetření (vzorek o minimální délce 25 mm)

- Hodgkinův lymfom (HL) – dle revidovaných kritérií z roku 2014 není nutné vyšetření kostní dřeně provádět za předpokladu, že bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření.
- Pouze v nejasných případech na PET/CT, kdy by výsledek postižení dřeně ovlivnil strategii terapie (léčba ABVD vs. eBEACOPP), je vyšetření vhodné provést.
- U všech NHL doporučuje KLS nadále vstupní vyšetření dřeně provádět, i když dle Revidovaných kritérií z roku 2014 to není u DLBCL nutné za předpokladu provedení vstupního PET/CT vyšetření. Existují však data, podle kterých přináší biopticky ověřené postižení dřeně přídatnou prognostickou informaci oproti PET vyšetření (např. diskordantní postižení malobuněčnou komponentou u agresivních lymfomů).

Zobrazovací metody obligatorní

- PET/CT u (^{18}F)FDG avidních lymfomů. V současné době jsou mezi (^{18}F)FDG avidní lymfomy zahrnovány všechny lymfomy s výjimkou lymfomu z buněk marginální zóny, lymfoplazmocytárního lymfomu/Waldenströmovy makroglobulinémie, lymfomu z malých lymfocytů typu CLL/SLL pokud není podezření na transformaci. U kožních lymfomů, primárního CNS lymfomu standardně PET/CT rovněž neprovádíme.
- CT mediastina, břicha, pánve a třísel u (^{18}F)FDG neavidních lymfomů
- RTG hrudníku (u HL)

Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech

- **CT nebo UZ krku a nadklíčků (**v případě klinické indikace)
- **Imunofenotypizace** kostní dřeně, eventuálně i periferní krve
- **Genetické (FISH), event. molekulárně genetické** vyšetření kostní dřeně
- ORL vyšetření
- Scintigrafie **skeletu**: u podezření na postižení skeletu
- Vyšetření **trávicího traktu** (gastrofibroskopie, enteroklýza, kolonoskopie, dvojbalonová endoskopie, kapslová enteroskopie atd.): vhodné při postižení Waldeyerova okruhu, vhodné u mantle cell lymfomu – pokud by pozitivní nález měnil léčebnou strategii. U lymfomů žaludku endoskopický ultrazvuk (endosonografie) ke zhodnocení infiltrace žaludku a regionálních uzlin.
- Diagnostická **laparotomie nebo laparoskopie, thorakotomie či thorakoskopie** - pouze není-li možnost získání diagnostického materiálu z periferní uzliny.

- **Vyšetření mozkomíšního moku**:

1. Lymfoblastový lymfom
2. Burkittův lymfom jakéhokoliv rozsahu

3. blastoidní varianta lymfomu z plášťové zóny
4. agresivní B-lymfomy asociované s HIV infekcí
5. Intravaskulární varianta DLBCL
6. Difúzní velkobuněčný B–lymfom (DLBCL):
   a) varlete, dělohy, ledvin/nadledvin nezávisle na CNS-IPI
   b) s vysokým rizikem dle CNS-IPI 4-6 (do CNS-IPI systému patří všechny prognostické faktory dle IPI + postižení ledvin/nadledvin)
   c) vysoké LDH a postižení > 1 extranodálního orgánu
   d) lymfomy s dvojitou expresí MYC+ a BCL2+ („double expressor“ lymfomy) s CNS-IPI 2-6
   e) Double-hit/triple-hit lymfomy
7. lymfomy CNS
8. **Vždy při klinickém podezření na postižení CNS** (neurologické příznaky)

- Oftalmologické vyšetření při postižení CNS a postižení očí. Při podezření na infiltraci CNS je nutné také neurologické vyšetření a provedení CT nebo lépe MRI mozku.
- **UZ varlat**
- **Histologické ověření** postižení **při nejasném nálezu** na zobrazovacích vyšetřeních, pokud výsledek ovlivní léčebnou strategii
- U lymfomů asociovaných s HIV: CD4+ a virová nálož HIV
- HCG před plánovanou chemoterapií u nemocných s možností otěhotnění
- U **MALT lymfomu** vyloučení infekční etiologie
  1. spojivka – Chlamydia psittaci
  2. zažívací trakt (GIT) – Helicobacter pylori (žaludek), Campylobacter jejuni (tenké střevo)
  3. kůže - Borrelia burgdorferi

Specifická stagingová vyšetření u primárních kožních lymfomů

Kožní T-buněčné lymfomy	**Kožní B-buněčné lymfomy**
Anamnéza	
Charakter kožních lézí, rozsah a délka trvání kožních změn, časový vývoj kožních lézí, příp. dosavadní léčba, dosažená léčebná odpověď a délka trvání odpovědi.	
Fyzikální vyšetření	
Procento BSA postižené kůže typem léze: skvrna, plak/infiltrát, tumor, erytrodermie, mSWAT u MF/SS **Lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (popis), organomegalie**	**Kožní léze (popis: počet, lokalizace, typ léze: nodul, papula, plak/infiltrát, tumor, ulcerace)** **Lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (popis), organomegalie**
Kožní biopsie	
IHC: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 + jeden pan-B znak: CD20 **Exprese CD30 (u MF, CD30+ LPD)** **Analýza klonální přestavby TCR**	**IHC: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, kappa/lambda** **Specificky: cyklin D, s-IgM, s-IgD** **Analýza klonální přestavby IGH** **Cytogenetika nebo FISH t(14;18) u PCFCL**

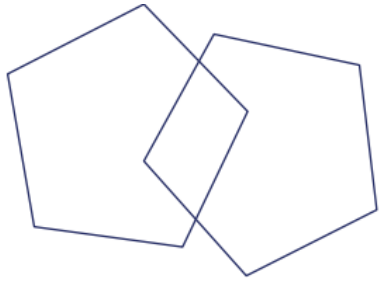
Laboratorní vyšetření	
KO s diferenciálním rozpočtem **Základní biochemické testy s LDH** **Analýza klonální přestavby TCR buněk periferní krve** **FACS periferní krve (u všech CTCL)** **Biopsie kostní dřeně není indikovaná u MF/SS, LyP a CTCL bez prokázaného mimokožního postižení.**	**KO s diferenciálním rozpočtem,** **Základní BCH, LDH, ELFO bílkovin** **Sérologické vyšetření B. burgdorferi, H. pylori** **Vyšetření hepatitid (HBV, HCV)** **Analýza klonální přestavby IGH buněk periferní krve** **FACS periferní krve (u lymfocytózy, PCLBCL)** **Biopsie kostní dřeně (u diseminovaného kožního postižení, lymfadenopatie, organomegalie, u PCLBCL)**
Zobrazovací vyšetření	
CT celotělové (u diseminovaného onemocnění MF IIB-IVB, ostatní CTCL) **PET/CT (CTCL agresivního chování, pokročilá stádia MF/SS)** **Není vyžadováno u MF IA-IIA, příp. RTG hrudníku, USG břicha a LU**	**CT celotělové (u všech CBCL)** **PET/CT u PCLBCL (zvážit u ostatních CBCL při průkazu mimokožního postižení).**
Vyšetření lymfatické uzliny	
Exstirpace lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (patologické, FDG avidující) **U MF/SS nutné hodnotit v Dutch systému a TNMB klasifikaci, u ostatních PCL jiných než MF/SS hodnotit v TNB klasifikaci**	

Mini-mental state examination (MMSE)

V rámci vstupního vyšetření i v průběhu léčby lymfomů CNS je vhodné ověřit kognitivní funkce CNS. Vhodným nástrojem může být vyšetření MMSE (Mini-mental state examination)[14].

Oblast hodnocení:	Max.skóre:
1. Orientace: Položte nemocnému 10 otázek. Za každou správnou odpověď započítejte 1 bod. - Který je teď rok? - Které je roční období? - Můžete mi říci dnešní datum? - Který je den v týdnu? - Který je teď měsíc? - Ve kterém jsme státě? - Ve které jsme zemi? - Ve kterém jsme městě? - Jak se jmenuje tato nemocnice?(toto oddělení?tato ordinace?) - Ve kterém jsme poschodí?(pokoji?)	 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
2. Paměť: Vyšetřující jmenuje 3 libovolné předměty (nejlépe z pokoje pacienta - například židle, okno, tužka) a vyzve pacienta, aby je opakoval. Za každou správnou odpověď je dán 1 bod	3

14 *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res 1975;12:189-198*

3. Pozornost a počítání: Nemocný je vyzván aby odečítal 7 od čísla 100 a to 5krát po sobě. Za každou správnou odpověď je 1 bod.	5
4. Krátkodobá paměť (= výbavnost): Úkol zopakovat 3 dříve jmenované předměty (viz bod 2.)	3
5. Řeč, komunikace a konstrukční schopnosti: (správná odpověď nebo splnění úkolů = 1 bod) Ukažte nemocnému dva předměty (např. tužka, hodinky) a vyzvěte ho aby je pojmenoval. Vyzvěte nemocného aby po vás opakoval: - Žádná ale - Jestliže - Kdyby Dejte nemocnému třístupňový příkaz: „***Vezměte*** papír do pravé ruky, ***přeložte*** ho na půl a ***položte*** jej na podlahu.“ Dejte nemocnému přečíst papír s nápisem „Zavřete oči“. Vyzvěte nemocného, aby napsal smysluplnou větu (obsahující podmět a přísudek, která dává smysl). Vyzvěte nemocného, aby na zvláštní papír nakreslil obrazec podle předlohy. 1 bod jsou-li zachovány všechny úhly a protnutí vytváří čtyřúhelník. 	2 1 1 1 1 1
Hodnocení: 0 – 10 bodů těžká kognitivní porucha 11 – 20 bodů středně těžká kognitivní porucha 21 – 23 bodů lehká kognitivní porucha 24 – 30 bodů pásmo normálu	

Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby

- Echokardiografie (před léčbou antracykliny)
- Vyšetření troponinu, NTproBNP (před léčbou antracykliny)
- Vyšetření plicních funkcí (spirometrie s difúzní kapacitou plic) – před vysokodávkovanou chemoterapií a u rizikových nemocných s HL před léčbou bleomycinem
- Vyšetření funkcí štítné žlázy (TSH, fT4) – zejména při plánované radioterapii na tuto oblast
- Vyšetření k vyloučení infekční hepatitidy (riziko reaktivace hepatitidy při léčbě); základní panel tvoří: anti HAV, HBsAg, anti HBctotal, anti HCV; v případě pozitivity anti HBc total protilátek nutno dovyšetřit HBV DNA, anti HBs, HBe Ag a anti HBe.

Opatření k zachování fertility

Ženy: dle věku, histologického typu lymfomu (typu plánované léčby) a přání pacientky lze po konzultaci gynekologického pracoviště zabývajícího se příslušnou problematikou nabídnout:

- v případě, že to průběh choroby a plánování léčby dovolí, **kryokonzervaci embryí či oocytů metodami asistované reprodukce (IVF)**
- **kryokonzervaci ovariální tkáně** s možností její autotransplantace
- **farmakologickou blokádu ovariálních funkcí** - analoga gonadoliberinů ± gonadostatiny

Muži:

- vyšetření spermiogramu + kryokonzervace spermatu

Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky[15]

WHO	stupnice		Karnofsky
normální aktivita	0	100	normální, bez obtíží
s příznaky choroby, ale téměř plně ambulantně	1	90 80	schopen normální činnosti, mírné známky nebo příznaky choroby normální činnost s námahou
tráví na lůžku méně než 50 % denní doby	2	70 60	postará se o sebe, neschopen normální činnosti ani aktivní práce potřebuje občasnou pomoc, věci osobní potřeby si obstará sám
tráví na lůžku více než 50 % denní doby	3	50 40	potřebuje občasnou pomoc a častou léčebnou péči nemohoucí, potřebuje speciální péči a pomoc
neschopen opustit lůžko	4	30 20	těžce nemohoucí, nutná hospitalizace, ale není nebezpečí úmrtí hospitalizace nezbytná, těžký stav, aktivní podpůrná léčba
		10	umírající
mrtev	5	0	mrtev

Hodnocení schopnosti denních aktivit – ADL (activities of daily living)[16]

Hodnocení výkonnostního stavu dle PS ECOG/WHO se uplatňuje především u mladších nemocných. U nemocných staršího věku je kromě PS dle ECOG/WHO vhodné použití i vyhodnocení schopnosti denních činností (ADL), které je součástí tzv. komplexního hodnocení starších nemocných (Comprehensive Geratric Asessment - CGA[17]) s řadou dalších testů[18,19,20.]

15 *Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod C. M., editor. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. New York, NY, USA: Columbia University Press; 1949*

16 *Katz S. et al. Studies of illness in the age. The index of ADL: a standardised measure of biological and psychological functions. JAMA 1963(185): 914-919. https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016 PMid:14044222*

17 *Extermann M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. Cancer Control 2003; 10: 465–468*

18 *Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24): 2595–2603*

19 *Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, e t a l. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. Cancer 2009; 115: 4547- 4553*

20 *Hickie C., Snowdon J. Depression scales for the elderly: GDS. Clin gerontol 1987; (6): 51-53*

ADL se dělí se na 2 oblasti – personální (pADL) a instrumentální (iADL).

Personální ADL - pADL (zahrnuje činnosti, které se vztahují k péči o sebe):

- hygiena
- oblékání
- přesuny
- jídlo a pití
- toaleta

Instrumentální ADL - IADL (zahrnuje širší soběstačnost)[21]:

- mobilita
- manipulace s penězi
- péče o domácnost
- použití komunikačních technologií
- nakupování

Podrobnosti o výpočtu ADL naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje a kalkulátory.

Hodnocení přidružených komorbidit

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

CIRS je validovaný diagnostický nástroj, který umožňuje hodnotit zátěž pacientů přidruženými chorobami kvantitativním způsobem[22].

Jeho použití je jednoduché:

- Přidružené choroby jsou zařazeny do 14 skupin podle orgánových systémů.
- Každému orgánovému systému přiděleno skóre od 0 (= žádné problémy postihující tento systém) až po 4 (= velmi závažné problémy postihující tento systém). Pokud je v rámci jednoho orgánového systému více onemocnění, do skóre se započítá pouze jedno, a sice to nejzávažnější.
- Sečtením jednotlivých bodů orgánových systémů stanoveno celkové skóre. Hodnocení orgánových systémů je do jisté míry předmětem subjektivního posouzení a hodnocení zkoušejícím.

Hodnocení jednotlivých položek CIRS:

0 žádný problém postihující tento systém či předchozí problém bez klinického významu
1 stávající mírný problém či předchozí významný problém
2 středně závažné postižení či onemocnění či nutnost léčby 1. linie
3 závažný problém a/nebo trvalé a významné postižení a/nebo obtížná kontrola chronického problému (komplexní léčebné postupy)
4 velmi závažný problém a/nebo nutnost neodkladné léčby a/nebo orgánové selhání a/nebo závažné funkční poškození

Podrobnosti o výpočtu přidružených chorob dle CIRS naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje a kalkulátory“.

21 *Lawton M.P, Brody E.M: Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist (1969)9: 179-186*
22 *Salvi F. et al. Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale: J Am Geriatr Soc. 2008; 56(10): 1926-31*

Komorbiditní index Charlsonové (CCI)

Tento index vznikl jako prognostický nástroj pro přidružená onemocnění (komorbidity), která buď samostatněnebo v kombinaci mohou změnit riziko krátkodobého úmrtí u pacientů v longitudinálních studiích[23],[24].

Komorbiditní index Charlsonové zahrnuje 19 komorbidit s váhami 1, 2, 3 nebo 6 a může nabývat hodnot 0–33. Váhy jsou jednotlivým komorbiditám přiřazeny podle závažnosti (vyšší váha znamená vyšší závažnost). Výsledné skóre se pak určuje jako součet vah všech diagnostikovaných komorbidit. Bere se tak v úvahu počet komorbidit i jejich závažnost.

Ke stanovení CCI lze využít sekci „Nástroje a kalkulátory“ na webové stránce www.lymphoma.cz nebo odkazu přímo zde: https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci.

15.5. Stanovení klinického stádia (KS)[25,26,27,28,29]

Ann-Arbor klasifikace (revidovaná Lugano klasifikace 2014)[30]

Stádium I	postižení 1 oblasti lymfatických uzlin *nebo* 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stádium II	postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice *nebo* stadium I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice
Stadium II „bulky“	Stadium II s „bulky“ postižením
Stádium III	postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (IIIS)
Stádium IV	Přídatné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů)

Určování rozsahu postižení:

- PET/CT u (^{18}F)FDG avidních lymfomů
- CT u (^{18}F)FDG neavidních či variabilně avidních lymfomů
- Stadium I a II = počáteční stadium
- Stadium III a IV = pokročilé stadium

„Bulky“ choroba

- významný negativní prognostický faktor
- jednotná definice není stanovena
- konglomerát uzlin o velikosti 5-10 cm dle typu lymfomu

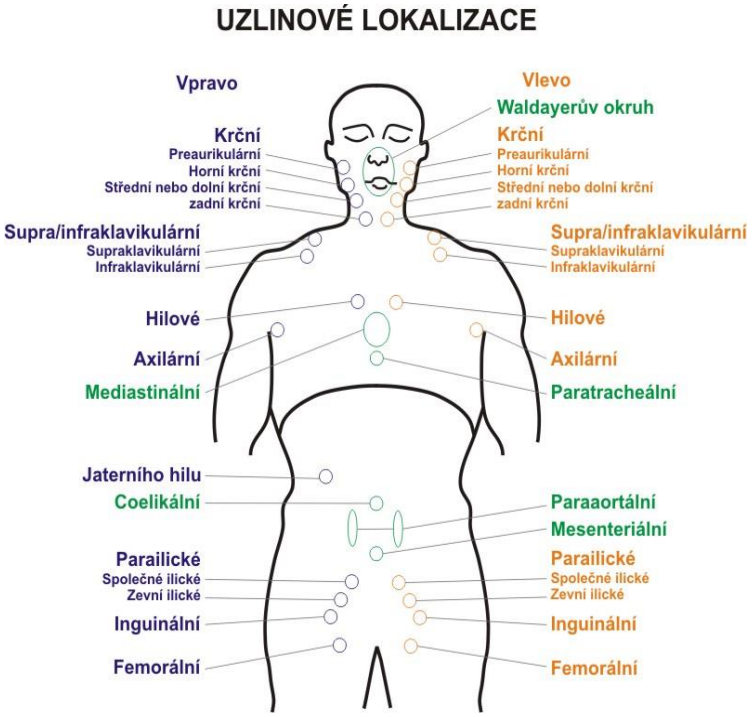
  FL > 6 cm (dle FLIPI 2)
  DLBCL ≥ 5-10 cm (liší se definicí v různých studiích)
  HL ≥ 10 cm

23 *Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies:development and validation. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83*
24 *Charlson, M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., Gold, J., 1994. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 47, 1245–1251*
25 *Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971; 31(11):1860-61*
26 *Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26: 1310*
27 *Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a commitee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol 1989; 7(11):1630-36*
28 *Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. Cancer 1978; 42(2):406-16*
29 *Musshoff K. Klinische Stadienteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. Strahlentherapie 1977; 153:218-21*
30 *Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68*

Lymfatické orgány:

- lymfatické uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův mízní okruh, appendix, Peyerovy plaky

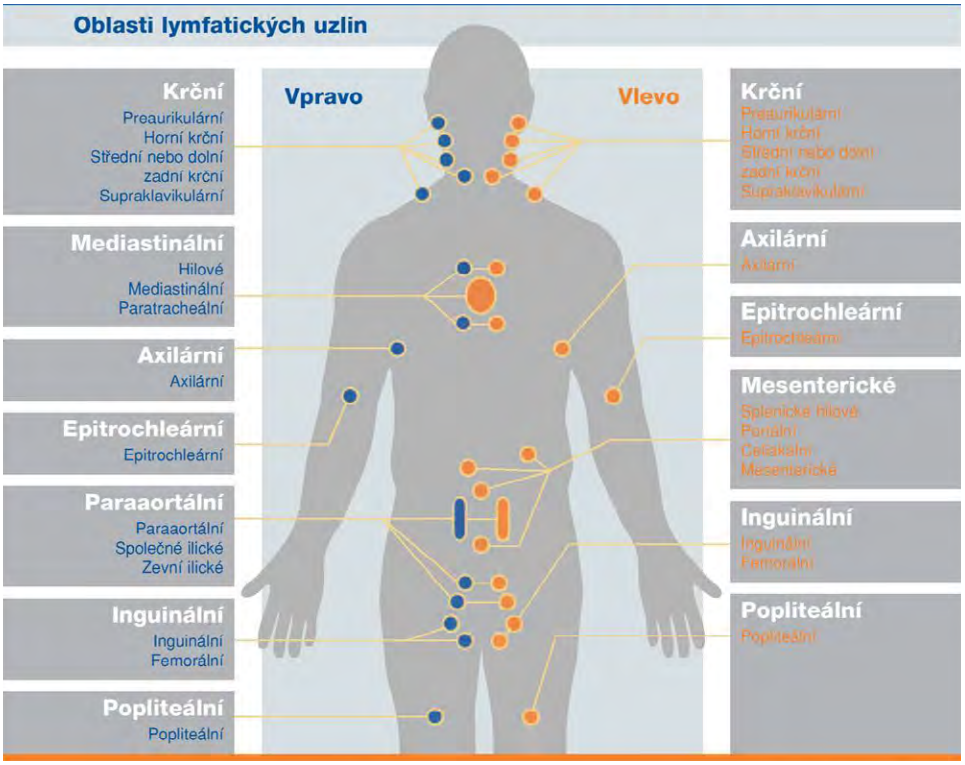
Obrázek 15. 1. Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin užívané v Ann Arbor klasifikaci (po úpravě KLS)[31]: (u párových uzlinových lokalizací se počítá levostranná a pravostranná lokalizace zvlášť)



U folikulárních lymfomů se počítá počet lymfatických oblastí jinak – viz obr. 2. Levostranná a pravostranná lokalizace se počítá také zvlášť.

Obrázek 15.2. Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin pro <u>folikulární lymfomy</u>

(velká pole představují jednu oblast postižení lymfatických uzlin pro hodnocení podle FLIPI)



31 *Sýkorová A., Pytlík R., Móciková H. Staging and treatment response evaluation in malignant lymphomas - Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification). Klin Onkol. 2016;29(4):295-302*

Waldeyerův okruh (WO): nodální lokalizace, KS I
(postižení WO a postižení krčních uzlin = KS II dle Ann Arbor klasifikace atd.)

Postižení sleziny (S):

- **U (^{18}F)FDG avidních lymfomů** pomocí PET/CT vyšetření:
  Homogenní splenomegalie > 13 cm v podélné ose
  Difusní infiltrace s miliárním rozsevem
  Fokální nodulární infiltrace
  Solitární masa
- **U (^{18}F)FDG neavidních lymfomů** se za slezinu postiženou lymfomem pokládá velikost >13 cm v podélné ose.

Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS)[32]

Stádium	„Velké“ extranodální (EN) orgány	„Malé“ EN orgány
Stádium IE	**Lokalizované** postižení 1 EN orgánu	**Jakékoliv** (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 EN orgánu
Stádium IIE	**Lokalizované** postižení 1 EN orgánu s postižením LU na stejné straně bránice	**Jakékoliv** postižení 1 EN orgánu a postižení LU na stejné straně bránice
Stádium IIIE	**Lokalizované** postižení 1 EN orgánu s postižením LU na obou stranách bránice	**Jakékoliv** postižení 1 EN orgánu a postižení LU na obou stranách bránice
Stádium IV	**Diseminované či difuzní** postižení EN orgánu s nebo bez postižení LU. Jakékoliv postižení **více než 1 EN** orgánu s nebo bez postižení LU	**Jakékoliv** postižení **více než 1 EN** orgánu s nebo bez postižení LU

Označení „E“:

- **<u>není vyžadováno</u>** u pokročilých stadií (III, IV), i když je extralymfatické postižení přítomno

„Velké“ extranodální orgány:

- játra
- plíce
- mezotel (pleura, pobřišnice, perikard)
- kostra
- měkké tkáně.

„Malé“ extranodální orgány:

- ostatní (pankreas, štítná žláza, děloha, ledvina, vaječník atd.)

Diseminované postižení extranodálního orgánu nebo tkáně

- **2 a více ložisek** (např. 2 a více ložisek v játrech)

Lokalizované postižením extranodálního orgánu nebo tkáně:

- **1 ložisko** (např. 1 ložisko v plíci)

Difuzní postižení extranodálního orgánu nebo tkáně:

- rozptýlené postižení (např. rozptýlená PET pozitivita ve štítné žláze, drobná ložiska v celé štítné žláze)

32 *Sýkorová A., Belada D., Smolej L. et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. Klin. Onkol 2010;23(3):146-154*

Postižení jater:

- PET pozitivita a/nebo ložiska a /nebo histologická verifikace = postižení jater
- **hepatomegalie dle UZ/CT a/nebo při klinickém vyšetření neznamená automaticky postižení jater**

Pleurální výpotek při postižení pleury: samostatná EN lokalizace pouze při cytologickém či imunofenotypizačním průkazu nádorových buněk

- ověřený výpotek s přítomností lymfomových buněk = KS IV (u pobřišnice či perikardu dtto)

Postižení kostní dřeně: zásadní je histologické vyšetření včetně imunohistochemických metod (výjimkou je HL, kde je dostačující PET pozitivita, zde trepanobiopsie není nutná)

- PET/CT zvyšuje sensitivitu v případě jednoznačné pozitivity i u DLBCL, nicméně v tuto chvíli doporučuje KLS provést trepanobiopsii nezávisle na výsledku PET/CT.
- U lymfoblastického lymfomu při postižení kostní dřeně s více než 25 % lymfoblasty se jedná z definice o akutní lymfoblastovou leukémii (dle WHO se však jedná o jednu jednotku)
- U lymfomu z malých lymfocytů (SLL/CLL) postižení kostní dřeně nerozhoduje o zařazení do SLL či CLL, zde je rozhodující leukemizace nad 5 x 10^9/l v periferní krvi (dle WHO se však jedná od jednu jednotku)

Postižení kostní dřeně či periferní krve = KS IV
(kostní dřeň + periferní krev = 1 kompartment = 1 EN lokalizace)

Postižení párových orgánů = KS IV (např. obě ledviny)

Postižení CNS: patří sem i postižení oka (sítnice, sklivec, oční nerv)

- primární lymfom CNS (PCNSL) = klinické stádium **se neuvádí**
- diseminace lymfomu do CNS (mozek a/nebo meningy a/nebo mícha a/nebo postižení oka) = jakékoliv postižení CNS s různým postižením uzlin = KS IV

Postižení extranodálních orgánů a šíření per continuitatem: postižení oblastí lymfatických uzlin a prorůstání více extranodálními orgány na téže straně bránice = KS IIE
(mediastinální LU + prorůstání do pleury + prorůstání do perikardu + prorůstání do sterna)

Systémové příznaky
A - nepřítomny
B - přítomnost alespoň 1 z příznaků

- horečka neinfekčního původu >38 °C
- intenzivní noční poty
- váhový úbytek >10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců

Dle revidovaných kritérií z roku 2014:

- systémové příznaky nutné uvádět pouze u pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kde mají prognostický význam a vliv na určení strategie terapie
- nevyžaduje se uvádění u pacientů s NHL - nejsou součástí žádného prognostického indexu

Kooperativní lymfomová skupina nicméně doporučuje B-příznaky zaznamenávat na základě zkušeností, že jejich přetrvávání v průběhu léčby může být známkou nedostatečné klinické odpovědi a jejich znovuobjevení (u pacientů, kteří tyto příznaky měli) může předcházet jiným zjevným manifestacím relapsu.

Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace[33]

Stádium I	Tumor bez penetrace do serózy 1 primární lokalizace nebo mnohočetné nesouvisející léze
Stádium II	Tumor šířící se z primárního místa do břišní dutiny – uzlinové postižení
Stádium II/1	lokální (gastrické, mezenterické)
Stádium II/2	vzdálené (paraaortální, parakaválnı)
Stádium IIE	Penetrace serózou a šíření do sousedních oblastí (pankreas, tlusté střevo, břišní stěna) perforace, peritonitis
Stádium IV	Diseminované extranodální postižení nebo léze GIT s postižením supradiafragmatických uzlin

Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS)[34]

Klasifikace TNMB pro MF dle ISCL/EORTC (2007)	
T1	Skrvny a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla
T2	Skrvny a/nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erytrodermie ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny a histologiecky pozitivní, dle Dutch systému grade 3-4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů a < 1000/µl
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/µl; velká masa nádoru

Pozn.: stadium N1, N2, B0 a B1 se dále dělí na podstadia:
a - neprokázána klonalita T-lymfocytů,
b - prokázána klonalita T-lymfocytů pomocí PCR nebo Southern blot analýzy

Histopatologický staging lymfatické uzliny - Dutch systém:
N1 - grade 1: dermatopatická lymfadenopatie
N2 - grade 2: časné postižení při MF (přítomna cerebriformní jádra > 7,5 µm)
N3 - grade 3: částečné setření struktury uzliny
N4 - grade 4: úplné setření struktury uzliny maligními buňkami

33 *Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5(5):397-400*
34 *WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon,France: IARC; 2018. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11*

T (tumor = kůže)	Skvrna (patch) je jakákoliv koží léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní nedo nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem
N (node, uzlina)	abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixováná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. Pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny
M (viscerální postižení)	musí být biopticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami
B (blood, periferní krev)	Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zprohýbaným, cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR. V případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (B0-2 stadium), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících: CD4/CD8 ≥ 10, CD4+CD7- ≥ 40 % nebo CD4+CD26- ≥0 %.

Stážovací systém dle ISCL/EORTC 2007 pro MF/SS[35]				
Klinické stádium	**T**	**N**	**M**	**B**
IA	T1	N0	M0	B0, B1
IB	T2	N0	M0	B0, B1
IIA	T1-2	N1,2,X	M0	B0, B1
IIB	T3	N0-2,X	M0	B0, B1
IIIA	T4	N0-2,X	M0	B0
IIIB	T4	N0-2,X	M0	B1
IVA	T1-4	N0-2	M0	B2
IVB	T1-4	N0-2,X	M1	B0-2

Sézary syndrom je v TNMB klasifikaci definovaný jako klinické stadium >IVA (tj. T1-4 N0-2X M0-1 B2)

Klasifikace primárních kožních lymfomů jiných než MF/SS[36]

ISLC/EORTC návrh TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (2007)[37]	
T: kůže	
T1	Solitární kožní postižení
T1a	Solitární kožní léze < 5 cm v průměru
T1b	Solitární kožní léze > 5 cm v průměru
T2	Kožní léze četnější - postihující 1 lokalitu nebo 2 sousední lokality
T2a	Všechny projevy zahrnující lokalitu < 15 cm v průměru
T2b	Všechny projevy zahrnující lokalitu > 15 cm a < 30 cm v průměru

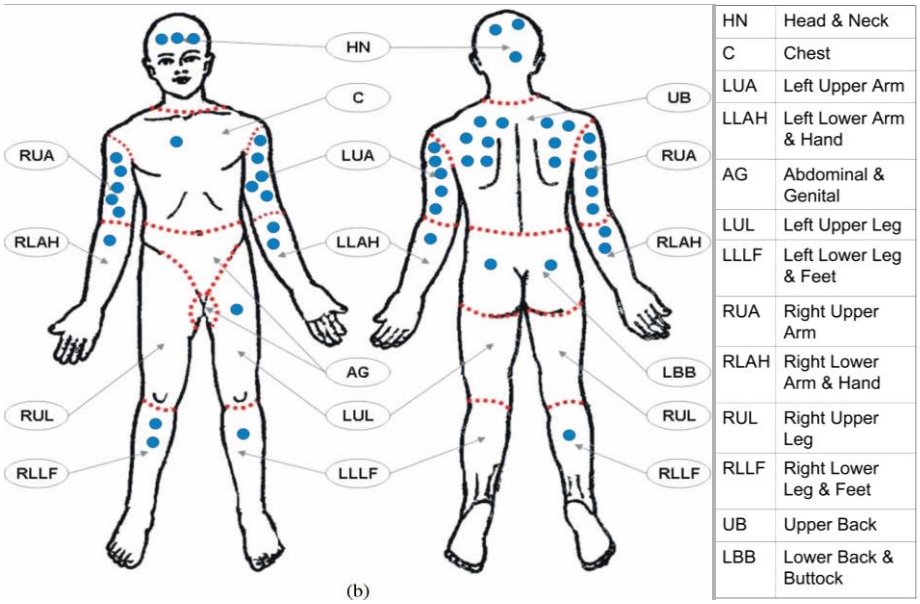
35 *Olsen E, Whittaker S, Kim Y, et al. Clinical end points and response criteria in Mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol 2011; 29:2598-2607*

36 *Kim Y, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification systém for primary cutaneous lymphomas other than Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 479-484*

37 *Golling P, Cozzio A, Dummer R, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas - clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Leuk Lymphoma 2008; 49(6):1094-103*

T2c	Všechny projevy postihující lokalitu > 30 cm v průměru
T3	Generalizované postižení kůže
T3a	Četné léze postihující 2 nesousedící oblasti
T3b	Mnohočetné léze zahrnující 3 a více oblastí
N: lymfatické uzliny	
N0	Bez klinického nebo patologického postižení uzlin
N1	Postižení 1 lymfatické oblasti, která drénuje oblast aktuálního/minulého postižení
N2	Postižení 2 a více lymfatických oblastí nebo postižení lymfatické oblasti, která nesouvisí se současným/minulým postižením kůže
N3	Postižení centrálních lymfatických uzlin
M: vnitřní orgány	
M0	Bez postižení vnitřních orgánů
M1	S postižením vnitřních orgánů

Obrázek 15.3. Kožní oblasti dle TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS



Pozn.: Oblasti lymfatických uzlin jsou definovány podle Ann Arbor klasifikace:

- **periferní oblasti lymfatických uzlin**: antekubitální, krční, supraklavikulární, axilární, inguinální – femorální, popliteální
- **centrální oblasti lymfatických uzlin**: mediastinální, hilové plicní, paraaortální, ilické

Klinická stádia maligních lymfomů u dětí

Klinická stadia maligních lymfomů podle Murphyové St Jude's Classification (Murphy 1980)	
Stadium I	Postižení jedné uzliny či extranodální manifestace tumoru bez lokálního rozšíření, s výjimkou mediastinální a abdominální nebo epidurální lokalizace.
Stadium II	Postižení více uzlin a/nebo extranodální manifestace na stejné straně bránice, s lokálním šířením nebo bez něj. Nepatří sem: mediastinální, epidurální nebo rozsáhlé neresekabilní abdominální lokalizace.

Stadium III	Lokalizace na obou stranách bránice, všechny manifestace v hrudníku (mediastinum, thymus, pleura), všechny rozsáhlé neresekabilní abdominální manifestace, postižení epidurálních oblastí, mnoholožiskové postižení skeletu.
Stadium IV	postižení kostní dřeně (<25 %) a/nebo infiltrace CNS

Definice orgánového postižení

Postižení kostní dřeně

- lymfoblastické lymfomy: **min. 5% lymfoblastů** v nátěru KD
- nelymfoblastické lymfomy: **min. 5% lymfomových buněk** v KD

Postižení CNS

- **meningosis lymphomatosis**: lymfoblastické lymfomy: počet buněk v likvoru > 5/mm^3 a jednoznačné blasty, nelymfoblastické lymfomy: jednoznačný průkaz lymfomových buněk v likvoru, bez ohledu na počtu buněk
- nitrolební ložiska lymfomu při **MRI vyšetření**
- **paréza mozkových nervů**, u níž je vyloučena extracerebrální příčina i tehdy, jestliže v likvoru nebyly nalezeny žádné lymfomové buňky
- infiltrace **retiny**

Postižení skeletu

- Při histologicky **potvrzeném extraoseálním NHL**: potvrdí-li rtg snímek, příp. CT, MRI patologickou akumulaci patrnou na scinti skenu - jedná se o další ložisko lymfomu a není nutná histologická verifikace.
- Pokud se jedná o **jedinou manifestace** předpokládaného NHL v kosti, je **histologická verifikace** nezbytná.

Postižení varlat

- Je-li NHL potvrzen z jiných manifestací a/nebo se jedná o krátkodobě bezbolestné zduření varlat bez zánětlivých příznaků, není nutné provádět biopsii. Je-li bezbolestné zduření varlat **jediným projevem** onemocnění, je nutná **bioptická verifikace**.

Definice B-ALL

- minimálně 25 % buněk s morfologií FAB-L3 v KD
- průkaz monoklonálních membránových imunoglobulinů na minimálně 20% maligních buněk
- jednoznačný průkaz - přítomnost jedné z chromozomálních translokací t(8;14), t(8;22), t(2;8).

Rozlišení lymfoblastického lymfomu stadium IV oproti (non-B) ALL

- lymfoblastický lymfom stadium IV: více než 5 % a **méně než 25 %** lymfoblastů v KD
- **25 % a více** lymfoblastů v KD (non-B) ALL - ad studie ALL-BFM

15.6. Stanovení rizika - prognostické faktory[38]

Prognostické faktory pro agresivní lymfomy

AA IPI pro pacienty mladší 60 let

AA IPI = věkově upravený („age adjusted“) mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)

38 *Shipp MA. Prognosticfactors in aggressive non-Hodgkin'slymphoma: who has "high-risk" disease? Blood 1994; 83(5): 1165–1173*

Rizikové faktory pro stanovení AA IPI:
- Klinické stádium III nebo IV = 1 bod
- LDH > normu = 1 bod
- Výkonnostní stav (performance status) dle WHO >1 = 1 bod

Riziko	aaIPI skóre	pravděpodobnost 5letého přežití	četnost kompletních remisí
nízké riziko	0	83 %	92 %
nižší střední riziko	1	69 %	78 %
vyšší střední riziko	2	46 %	57 %
vysoké riziko	3	32 %	46 %

IPI klasické (věkově neupravené, bez ohledu na věk)

IPI = mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)[39]

Rizikové faktory pro stanovení IPI:
- Věk > 60 let = 1 bod
- Extranodální postižení > 1 oblast = 1 bod
- Klinické stádium III nebo IV = 1 bod
- LDH > normu = 1 bod
- Výkonnostní stav (performance status) dle WHO > 1 = 1 bod

Riziko	IPI skóre	5leté přežití	Četnost kompletních léčebných odpovědí
Nízké riziko	0 – 1	73 %	87 %
Nižší střední riziko	2	51 %	67 %
Vyšší střední riziko	3	43 %	55 %
Vysoké riziko	4 – 5	26 %	44 %

Pozn.: Definice věku > 60 let: 1. den po dosažení 60. narozenin.

R-IPI (revidovaný index IPI)

R-IPI = revidovaný mezinárodní prognostický index (Revised International Prognostic Index) zaveden v éře používání monoklonálních protilátek v léčbě DLBCL.[40]

Souhrnný výstup podle rizikových faktorů indexu R-IPI u nemocných léčených **R-CHOP** (Britská Kolumbie)

Rizikové skupiny	Počet faktorů IPI	Počet nemocných %	4leté PFS %	4leté OS %
Standardní IPI				
Nízké riziko	0-1	28	85	82
Nižší střední riziko	2	27	80	81
Vyšší střední riziko	3	21	57	49
Vysoké riziko	4-5	24	51	59
Revidované IPI				
Velmi dobrá prognóza	0	10	94	94
Dobrá prognóza	1-2	45	80	79
Špatná prognóza	3-5	45	53	55

39 *Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987–994*

40 *Sehn, LH., Berry, B., Chhanabhai, M., et al. TheRevised International Prognostic Index (R-IPI) is a betterpredictor of outcomethanthe Standard IPI for patiens with DLBCL treatedwith R-CHOP. Blood, 2007, 109, p. 1857-1861*

ABE 3 skóre

ABE 3 skóre = prognostický index pro pacienty s DLBCL léčené R-CHOP, který predikuje **celkové přežití 3 roky od data diagnózy** v závislosti na přítomnosti **3 rizikových faktorů**.

Index je určen pro starší nemocné (nad 60 let) a byl vytvořen na základě analýzy dat lymfomového registru NiHiL Kooperativní lymfomové skupiny (výpočet rizika online viz www.lymphoma.cz).

Rizikové faktory pro stanovení ABE 3 skóre:

- **A (AGE)** – pokročilý věk ≥70 let
- **B (BULK)** – velká nádorová masa ≥ 7,5 cm
- **E (ECOG)** – performance status (výkonnostní stav) ECOG >1

CNS–IPI

Prognostický index ke zhodnocení **rizika CNS postižení** u agresivních B – lymfomů.

Zahrnuje **5 faktorů klasického IPI a postižení ledvin a/nebo nadledvin.** Model definuje vysoce rizikovou skupinu (CNS – IPI 4-6), u které se doporučuje vyšetření mozkomíšního moku (cytologie, imunofenotypizace) a profylaxe CNS postižení.[41]

Vhodné je doplnění zobrazovacích vyšetření, CT nebo lépe MRI mozku, před léčbou, především při neurologických obtížích.

5 rizikových faktorů pro IPI:

- Věk > 60 let
- Extranodální postižení > 1 oblast
- Klinické stádium III nebo IV
- LDH > norma
- Výkonnostní stav (performance status) dle ECOG/WHO > 1

plus navíc:

- postižení ledvin a/nebo nadledvin

Poznámka: rozhodující je součet rizikových faktorů (každý faktor = 1 bod)

Riziková skupina	Počet rizkových faktorů	DSHNHL (2164 pacientů)		British Columbia (1597 pacientů)	
		%	riziko CNS relapsu ve 2 letech	%	riziko CNS relapsu ve 2 letech
Nízké riziko	**0-1**	46%	**0,6%** (95% CI, 0-1.2)	29%	**0,8%** (95% CI, 0.-1.6)
Střední riziko	**2-3**	41%	**3,4%** (95% CI, 2.2-4.6)	43%	**3,9%** (95% CI, 2.3-5.5)
Vysoké riziko	**4-6**	13%	**10,2%** (95% CI, 6.3-14.1)	22%	**12%** (95% CI, 7.9-16.1)

Vysvětlivky: DSHNHL – Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (The German-High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group)

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

41 *Schmitz N. et al, CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. J Clin Oncol 2016 Sep 10;34(26):3150-6*

Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL dle CNS-IPI[42]

Počet rizikových faktorů	Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL
0-1 = nízké riziko	Bez nutnosti dg lumbální punkce a profylaxe CNS*
= střední riziko	Bez nutnosti dg lumbální punkce a profylaxe CNS*
4-6 = vysoké riziko	Doporučována dg. lumbální punkce a **profylaxe CNS** Zobrazovací vyšetření CNS (MRI) především v případě neurologických obtíží

* Diagnostické vyšetření likvoru (event. zobrazovací vyšetření CNS - především při neurologických obtížích) a profylaxe CNS je doporučená u DLBCL bez ohledu na riziko dle CNS–IPI, a topři:

- postižení varlat
- postižení ledvin a/nebo nadledvin
- postižení dělohy
- double/triple hit lymfomů
- lymfomů s dvojitou expresí MYC+ a BCL2+ proteinu – tzv. „double expressor“ lymfomů
- lymfomů s vysokým LDH a postižením ≥ 2 extranodálních orgánů

Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů

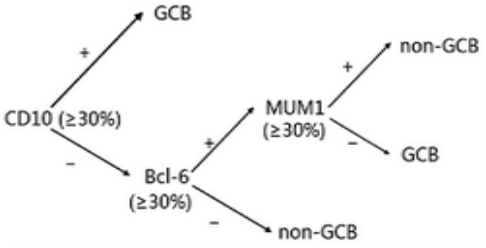
GEP – profil genové exprese u DLBCL

Paralelní analýzou více genů pomocí cDNA microarray (DNA čipů) lze rozlišit minimálně 3 velké základní podskupiny DLBCL s odlišnou prognózou[43].

- tzv. **GCB-like** (germinal centre B-cell like) subtyp z B-lymfocytů germinálního centra s lepší prognózou
- tzv. **ABC-like** (activated B-cell like) subtyp s horší prognózou
- **typ 3** odpovídá primárnímu mediastinálnímu B-lymfomu

Pozn.: zatím se využívá jen v rámci klinických studií, v klinické praxi zatím neovlivňuje volbu terapie

Profil genové exprese je možné stanovit několika metodami, například pomocí technologie **nanostring**. Jelikož se jedná o technicky náročnou metodu, v klinické praxi se používají zástupné metody, např.**imunohistochemické stanovení**. Algoritmů k rozlišení jednotlivých subtypů je několik, nejčastěji se používá diagnostický **algoritmus dle Hansové**.



Lymfomy s dvojitou expresí („double-expressor“), double hit, triple hit lymfomy

Současná přítomnost imunohistochemické exprese některých bílkovin (dvojitá exprese) či současné genetické změny pomocí FISH (double hit, triple hit lymfomy) jsou spojeny s agresivnějším chováním lymfomu (často vysoké skóre IPI, riziko postižení CNS) a také horší prognózou.

42 *Savage JK. Secondary CNS relapse in difuse large B – cell lymphoma:defininghigh-risk patients and optimization of prophylaxisstrategies: Hematology 2017: the ASH Education Program 2017: 578-586*

43 *Rimsza LM, Wright G, Schwartz M et al. Accurate classification of diffuse large B cell lymphoma into germinal center and activated B cell subtypes using a nuclease protection assay on formalin fixed paraffin embedded tissues. Clin Cancer 2011 Jun 1; 17(11):3727-3732*

- současná exprese BCL2 a MYC proteinu[44] (lymfomy s dvojitou expresí)
- současná přítomnost přestavby BCL2 (18q21) nebo BCL6 (3q27) s obligatorní přestavbou MYC (8q24) (double hit lymfomy)[45]
- současná přítomnost přestavby všech tří genů (triple hit lymfomy)

PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy

Rizikové faktory pro stanovení PIT[46]:

- Věk > 60 let
- Výkonnostní stav (performance status) >1
- LDH > normu
- Postižení kostní dřeně

Riziková skupina	Počet rizikových faktorů	5leté přežití	10leté přežití
1	0	62 %	55 %
2	1	53 %	39 %
3	2	33 %	18 %
4	3-4	18 %	13 %

Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index[47]

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI:

- Věk > 60 let
- Ann-Arbor stádium III-IV
- LDH > normu
- Postižení více než 4 oblasti lymfatických
- Hladina Hb < 120 g/l

Riziková skupina	FLIPI skóre	5leté přežití	10leté přežití
Nízké riziko	0 – 1	90,6 %	70,7 %
Střední riziko	2	77,6 %	51 %
Vysoké riziko	≥ 3	52,5 %	35,5 %

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

FLIPI 2 Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI-2[48]:

- Věk >60 let
- Infiltrace kostní dřeně
- Beta-2-mikroglobulin > normu

44 *Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood 2013;121 (20):4021-4031*

45 *Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations:the critical factors associated with survival. Blood 2009;114(11):2273-2279*

46 *Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. IntergruppoItalianoLinfomi. Peripheral T-cell lymphomaunspecified (PTCL-U): a newprognostic model from a retrospectivemulticentricclinical study. Blood 2004; 103(7): 2474–2479*

47 *Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicularlymphomainternationalprognostic index. Blood 2004; 104(5): 1258–1265*

48 *Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicularlymphomainternationalprognostic index 2: a newprognostic index for follicularlymphomadeveloped by theinternationalfollicularlymphomaprognostic factor project. J ClinOncol 2009; 27(27): 4555–4562*

- Nádorový infiltrát/uzlina > 6cm
- Hladina Hb <120 g/l

Riziková skupina	FLIPI-2 skóre	3leté PFS	5leté PFS
Nízké riziko	0 – 1	90,9 %	79,5 %
Střední riziko	2	69,3 %	51,2 %
Vysoké riziko	≥ 3	51,3 %	18,8 %

PRIMA prognostický index[49]

Riziková skupina	Rizikové faktory	5leté PFS
Nízké riziko	B2M ≤ 3 mg/l bez postižení KD	69%
Střední riziko	B2M ≤ 3 mg/l a postižení KD	55%
Vysoké riziko	B2M > 3 mg/l	37%

Riziko časné progrese/relapsu u folikulárního lymfomu

Časná progrese/relaps FL během nebo po chemoterapii R-CHOP do 2 let od diagnózy byla identifikována jako velmi nepříznivá událost, která je spojena s vysokým rizikem úmrtí[50]. Pacienti, kteří časně zprogredují/zrelabují do 24 měsíců, mají pouze 50% pravděpodobnost 5letého přežití ve srovnání s kontrolní skupinou s 5letým celkovým přežitím 90%.

Na základě analýzy dat z registru Kooperativní lymfomové skupiny bylo vytvořeno prognostické skóre, které se skládá ze 6 nezávislých ukazatelů, jejichž kombinací lze nemocné již v době diagnózy kategorizovat do kategorie nízkého nebo vysokého rizika časné progrese (9,6% resp. 46,5 %).[51]

Nezávislé faktory pro výpočet rizika časného relapsu/progrese FL:

- pohlaví
- klinické stádium
- performance status dle ECOG
- hladina LDH
- počet leukocytů
- hodnota hemoglobinu

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

MALT – IPI

Rizikové faktory pro stanovení MALT – IPI[52]:

- klinické stadium III a IV
- věk ≥ 70 let
- elevace LDH

49 *Bachy E., Maurer MJ., Habermann TM et al. Discovery and validation of a simplified scoring system (the PRIMA – Prognostic Index) in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemothrapy, ASH 2017 (abs. 413)*

50 *Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early relapse of follicularlymphomaafterrituximab plus cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, and prednisonedefines patiens athigh risk for death: ananalysisfromtheNationalLymphomacare Study. J ClinOncol 2015;33(23):2516-22*

51 *Procházka V., Papajík T., Janíková A. et al. Early progressionafter R – CHOP in follicularlymphoma: Key role for themaintenacnetherapy. Blood2016 ; 128(22):1779-1779*

52 *Thieblemont C, Cascione L, Conconi A. A MALT lymphomaprognostic index. Blood 2017: 130(12):1409-141*

Riziková skupina	MALT–IPI skóre	5leté EFS	5leté PFS	5leté OS
Nízké riziko	0	69,8 %	76 %	98,7 %
Střední riziko	1	55,7 %	63,1 %	93,1 %
Vysoké riziko	2-3	28,7 %	32,5 %	64,3 %

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

GELF kriteria

Kritéria „velké nádorové masy“ vyžadující zahájení léčby:

- B-příznaky
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- splenomegalie
- známky orgánové komprese
- výpotky
- cytopenie z útlaku kostní dřeně lymfomem
- bulky masa

Rizikové faktory pro lokalizovaná stádia indolentních lymfomů

stádium I: velikost uzlin > 2,5 cm

stádium II: velikost uzlin > 2,5 cm, postižení 2 nesousedících lokalizací

Přítomnost **jediného faktoru** znamená vyšší riziko.

MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny

MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) - prognostický index pro lymfom z buněk plášťové zóny[53]

Stanovení MIPI výpočtem

MIPI = [0.03535x věk (roky)]+ 0.6978 (jestliže performance status je > 1) +[1.367 x $\log_{10}$(LDH měřené/LDH norma] + [0.9393 x $\log_{10}$(počet leuko]

nebo na webové stránce:

http://www.qxmd.com/hematology/Mantle_Cell_Lymphoma_prognosis.php

nebo

http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php

nebo

www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

Stanovené riziko	Zjištěná hodnota MIPI
Nízké	< 5,7
Střední	5,7 - 6,2
Vysoké	> 6,2

53 *Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. GermanLow Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma. A newprognostic index (MIPI) for patientswithadvanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111(2): 558–565*

Zjednodušený (simplifikovaný) výpočet MIPI(s-MIPI)

Rizikové faktory pro stanovení MIPI

- věk
- performance status dle ECOG
- LDH
- počet leukocytů

Body	Věk	ECOG	LDH/norma	Počet leukocytů
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59		0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10-14,9
3	70 a více		1,5 a více	15 a více

Součet bodů dle předchozí tabulky	Stanovené riziko	Medián přežití
0-3	Nízké	nedosažen
4-5	Střední	51 měsíc
6-11	Vysoké	29 měsíců

MIPI – C – kombinované MIPI pro lymfom z buněk z plášťové zóny

Prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně proliferace nádorových buněk (Ki-67 – určuje se z lymfatické uzliny či extramedulární tkáně, **nikoliv z biopsie kostní dřeně**).
Kombinací MIPI a Ki-67[54] získáme tzv. kombinované MIPI (MIPI - C).
K riziku dle MIPI připočítáme buď 1 bod (Ki-67 ≥ 30%) nebo 0 (Ki-67 < 30%). Získáme tak 4 prognostické skupiny s odlišným 5letým celkovým přežitím (OS).

MIPI-C dle GLSG 1996/GLSG 2000 a Evropské MCL mladší/ MCL starší studijní kohorty					
Riziko MIPI–C	**Riziko dle MIPI**	**Ki-67 index**	**GLSG (n=246)**	**Evropská MCL (n=508)**	**5leté OS**
Nízké (0)	Nízké (0)	< 30% (0)	44%	32%	**85%**
Středně nízké (1)	Nízké (0) Střední (1)	≥ 30% (1) < 30% (0)	34% 5% 29%	34% 9% 25%	**72%**
Středně vysoké (2)	Střední (1) Vysoké (2)	≥ 30% (1) < 30% (0)	16% 6% 10%	23% 10% 13%	**43%**
Vysoké (3)	Vysoké (2)	≥ 30% (1)	5%	11%	**17%**

Vysvětlivky: GLSG – German Low-Grade Lymphoma Study Group, MCL - mantle cell lymphoma – lymfom z buněk pláště, MIPI – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index – mezinárodní prognostický index pro MCL, MIPI-C – kombinace Ki 67 a MIPI

Stanovení MIPI-C na webové stránce: http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php

nebo

www.lymphoma.cz v sekci „Nástroje“

54 *Hoster E, Rosenwald A, Berger et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and GrowthPattern in Mantle-Cell Lymphoma: ResultsFromRandomizedTrials of the European Mantle Cell Lymphoma Network.J ClinOncol. 2016;34(12):1386-94*

Prognostický význam aberace supresorového onkogenu TP53 u mladých nemocných s MCL[55]

Průkaz molekulárně genetickým vyšetřením z histologického materiálu
Přítomnost dysfunkce (mutace /delece) TP53 = horší prognóza
Dysfunkce genu TP53 se doporučuje vyšetřit u mladších nemocných do 60-65 let, kteří jsou schopni podstoupit intenzivní terapii s event. alogenní transplantací PKB
Přítomnost mutace TP53 je spojena s horšími výsledky než delece TP53
Současnou intenzivní terapií (např. Nordický protokol + autologní transplantace PKB) není u dysfunkce genu TP53 dosaženo příznivých léčebných výsledků[56]
U dysfunkce genu TP53 je na zvážení intenzivní indukční léčba s alogenní transplantací PKB; zvážit zařazení do klinického hodnocení.

Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie

IPSSWM

IPSSWM = mezinárodní prognostický index pro Waldenströmovu makroglobulinémii, který určuje prognźu celkového přežití (OS)[57]

Rizikové faktory pro stanovení ISSWM:

- Věk ≥ 65 let
- Hb ≤ 115g/l
- Trombocyty ≤ $100x10^9$/l
- β-2-mikroglobulin > 3 mg/l
- monoklonální IgM > 70g/l

Riziko	Skóre	5leté OS
Nízké	0 – 1 (mimo věk)	87 %
Střední	2 nebo věk > 65 let	68 %
Vysoké	≥ 3	36 %

Prognostická stratifikace pro asymptomatický m.Waldenstrom

Riziko progrese do symptomatické nemoci lze odhadnout podle nového modelu rozdělujícího pacienty do tří rizikových skupin podle nezávislých prediktorů:

- IgM ≥ 45g/l
- infiltrace kostní dřeně LPL ≥ 70 %
- beta-2-mikroglobulin ≥ 4mg/l
- albumin ≤ 35g/l

Pro výpočet je k dispozici webová aplikace (www.awmrisk.com). Další nezávislý prediktor progrese je přítomnost nemutované wild-type (WT) formy genu *MYD88WT58*

55 *Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from internsive chemoimunotherapy. Blood 2017; 130(17):1903-1910*
56 *Lin RJ, Ho C, Hilden PD et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations. Br Haematol. 2019; 184(6):1006-1010*
57 *Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009 Apr 30;113(18):4163-70*
58 *Bustoros M. et al: Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia.J Clin Oncol 2019 Jun 1;37(16):1403-1411.*

Průkaz mutace MYD 88l265p (myeloid differentiation primary response gene 88)[59,60,61,62,63]

- Průkaz molekulárně genetickým vyšetřením z histologického materiálu
- Není specifický pro Waldeströmovu makroglobulinemii (lymfoplasmocytární lymfom (WM/LPL), ale stanovení může pomoci při diagnóze, pokud je histologická, klinická a laboratorní suspekce
- potenciální diagnostický nástroj pro odlišení WM od ostatních monoklonálních gamapatií, především IgM sekretujícího typu
- spojen s vyšší infiltrací lymfocytů v kostní dřeni a vyšší hodnotou paraproteinu IgM
- Lze ale prokázat i u jiných lymfoproliferací – viz tabulka

Diagnóza	Přítomnost mutace MYD88 (%)
WM/LPL	**>90**
MGUS IgM	10-80 dle citlivosti metody
CLL	3
DLBCL (ABC typ)	29
MZL/MALT lymfom	7/9

Vysvětlivky: WM/LPL – Waldeströmova makroglobulinemie/lymfoplasmocytární lymfom, MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, CLL – chronická lymfocytární leukemie, DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom, MZL – lymfom z marginální zóny, MALT - Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy

Lymfoblastová leukémie/lymfom: T nebo B-ALL/LBL

V současné době nejsou žádné rizikové faktory, které by bylo možno uplatnit u dosud neléčeného lymfoblastového lymfomu u dospělých. Jediným prognostickým faktorem je **nedosažení kompletní remisepo 1-2 indukčních cyklech**.

Burkittův a Burkitt-like lymfomy[64]

Nízké riziko

- klinické stadium Ann Arbor I nebo II
- normální hodnota LDH
- PS ECOG 0 nebo 1
- tumorozní lymfomová masa < 7cm
- jediná lokalizace extraabdominální < 10 cm *nebo* kompletně resekovaná abdominální masa

Vysoké riziko

- všichni ostatní, včetně postižení kostní dřeně a CNS

59 *Kalpadakis C. et al: Detection of L265P MYD-88 mutation in a series of clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin (CBL-MZ) Hematol Oncol 2017 Dec;35(4):542-547*

60 *Treon SP, Xu L, Yang G et al. MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367(9): 826–833*

61 *Ngo VN, Young RM, Schmitz R et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature 2011; 470(7332): 115–119*

62 *Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014; 123(18): 2791–2796*

63 *Jimenez C, Sebastian E, Chillon MC et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia 2013; 27(8): 1722–1728*

64 *Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Risk-adapted therapy in adults with Burkitt lymphoma: results of NCI 9177, a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R [ASH abstract 188]. Blood. 2017;130(1)(suppl)*

BL-IPI

BL – IPI = mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index) pro Burkittův lymfom

Rizikové faktory pro stanovení BL – IPI[65]

- věk ≥ 40 let
- LDH > 3x horní mez
- PS ECOG ≥ 2
- přítomnost CNS postižení

Riziko	Počet faktorů BL-IPI	Počet nemocných (n=633)	3leté PFS (%)	3leté OS (%)
nízké	0	18%	92	96
střední	1	36%	72	76
vysoké	2-4	46%	53	59

Prognostická skóre pro PCNSL

IELSG skóre[66]

Negativní prognostické faktory

- věk > 60 let
- performance status dle WHO ≥ 2
- LDH > normu
- protein v likvoru > normu
- postižení hlubokých mozkových struktur (= periventrikulární oblasti, bazální ganglia, kmen, mozeček)

Počet přítomných faktorů	2letý OS	Medián OS
0-1	80-85 %	7,9 roku
2-3	48-57 %	2,9 roku
4-5	15-24 %	1 rok

MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) skóre

Negativní prognostické faktory

- věk > 50 let
- performance status dle Karnofsky skóre < 70, dle WHO > 2

Věk < 50 let		medián OS 8,5 roku
Věk > 50 let	Karnofsky skóre ≥ 70, dle WHO ≤ 2	medián OS 3,2 roku
Věk > 50 let	Karnofsky skóre < 70, dle WHO > 2	medián OS 1,1 roku

65 *Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2021;39:1129–38.*

66 *Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognosticscoringsystem for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. J ClinOncol 2003; 21(2): 266–272*

Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy[67,68,69,70]

CLIPI (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index, IELSG 11) pro indolentní primární kožní B lymfomy

Mezinárodní prognostický index pro indolentní PCBL (PCMZL a PCFCL) má prediktivní význam pro DFS a PFS (ne však pro OS).[71]

Hodnocené faktory:
- LDH nad normu
- nodulární léze (vs. nepřítomny)
- počet lézí > 2

Skóre	Riziko	5leté PFS, %
0	Nízké	91
1	Střední	64
2-3	Vysoké	48

Prognóza MF podle stádia onemocnění

Stádium MF	5leté přežití (%)	Medián přežití
IA	91-100	35,5 roků
IB	72-86	12,1-26 roků
IIA	49-73	10-15,8 roků
IIB	40-65	2,9-4,7 roků
III	40-57	3,6-4,7 roků
IVA	15-40	13-25 měsíců
IVB	0-15	13 měsíců

CLIPi (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index) pro MF/SS

Mezinárodní prognostický index pro časná stádia (IA-IIA) a pozdní stádia (IIB-IVB) MF/SS má prediktivní význam pro PFS a OS (stanovené multivariantní analýzou u 1502 pacientů s následnou validací)[72].

Hodnocené rizikové faktory pro **časná klinická stádia MF/SS**:
- mužské pohlaví
- věk > 60 let
- plaky
- folikulotropní varianta
- stádium N1/NX

67 *Scarisbrick J, Kim Y, Whittaker S, et al. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? Br J Dermatol. 2014 Jun;170(6):1226-36*

68 *Scarisbrick J, Prince H, Vermeer M, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in AdvancedStages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. J ClinOncol. 2015 Nov 10;33(32):3766-73*

69 *Scarisbrick JJ, Quaglino P, Prince HM,Papadavid E, Hodak E, Bagot M, et al. The PROCLIPI international registry of early stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. Br J Dermatol2019;181:350-357*

70 *Scarisbrick JJ. Survival in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: How Can We Predict Outcome? J Invest Dermatol. 2020; 140: 281–283*

71 *Mian M1, Marcheselli L, Luminari S, Federico M, Cantonetti M, Sarris AH, Rossi A, Rambaldi A, Frontani M, Devizzi L, Gianni AM, Busetto M, Berti E, Martinelli G, Tsang RW, Ferreri AJ, Pinotti G, Pogliani E, Zucca E, Cortelazzo S. CLIPI: a newprognostic index for indolent cutaneous B cell lymphomaproposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11). Ann Hematol. 2011 Apr;90(4):401-8*

72 *Benton EC1, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Liu P, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wilkins B, Scarisbrick J, Wain EM, Child F, Morris S, Duvic M, Whittaker SJ. A cutaneous lymphomainternationalprognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(13):2859-68*

CLIPi pro časná klinická stádia (IA-IIA) MF/SS

Skóre	Riziko	5leté OS %	5leté PFS %	10leté OS %	10leté PFS %
0-1	Nízké	96	93	90	85
2	Střední	87	82	76	69
3-5	Vysoké	74	74	49	55

Hodnocené rizikové faktory pro **pozdní klinická stádia MF/SS**:

- mužské pohlaví
- věk > 60 let
- stádium B1/B2
- stádium N2/N3
- viscerální postižení (M1)

CLIPi pro pozdní klinická stádia (IIB-IVB) MF/SS

Skóre	**Riziko**	**5leté OS %**	**5leté PFS %**	**10leté OS %**	**10leté PFS %**
0-1	Nízké	63	58	53	49
2	Střední	38	43	20	25
3-5	Vysoké	22	27	15	21

CLIC PI (Cutaneous Lymphoma International Consortium Prognostic Index) pro pokročilá stádia (IIB-IVB) MF/SS

Analýza deseti kandidátních prognostických znaků (stádium, věk, folikulotropismus, CD30 pozitivita, proliferační index, velkobuněčná transformace, počet leukocytů/lymfocytů, LDH, klonalita TCR) u 1275 pacientů s pokročilým stádiem MF/SS z 29 mezinárodních center s cílem identifikace pacientů v riziku progrese.

Hodnocené rizikové faktory:

- stádium IV
- věk > 60 let
- elevace LDH
- histologická velkobuněčná transformace

Skóre	**Riziko**	**1leté OS %**	**2leté OS %**	**5leté OS %**	**Medián OS měs**
0-1	Nízké	94,0	86,6	67,8	NR
2	Střední	83,9	71,9	43,5	46,4
3-4	Vysoké	84,7	62,2	27,6	34,2

Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu[73,74]

Rizikové faktory dle GHSG

Rizikové faktory německé studijní skupiny GHSG (German Hodgkin Study Group)[75]:

a) **Masivní mediastinální tumor (MMT),** ≥ 1/3 maximálního průměru hrudníku (měřen vnitřní kostěný průměr na předozadním RTG snímku plic ve výši bránice - ne na CT)

b) **Extranodální postižení (E) -** ohraničené postižení extralymfatické tkáně, způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny (těsný anatomický vztah)

c) **Vysoká FW** (≥ 50 mm/h při A-symptomech, ≥ 30 mm/h při B-symptomech)

d) **Postižení ≥ 3regionů uzlin**

Pomocí **klinického stádia** (viz Ann – Arbor klasifikace 0) a **rizikových faktorů** definuje GHSG **tři terapeutické skupiny:**

- **Časná stádia**
- **Intermediární stádia**
- **Pokročilá stádia**

***Poznámka*:** Dle doporučení (Cheson JCO 2014[76]) se na rozdíl od doporučení německé studijní skupiny GHSG za MMT považuje masa > 10 cm nebo masa, která přesahuje 1/3 průměru hrudníku v jakékoliv výši hrudního obratle.

Není vyžadován předozadní RTG snímek hrudníku (viz výše), CT vyšetření je dostačující, protože dobře koreluje s RTG vyšetřením.

KLS však přesto doporučuje provedení RTG snímku plic vstupně a po léčbě, protože dlouhodobě budou pacienti sledováni spíše pomocí RTG než CT.

EORTC definice rizikových faktorů

Příznivý	1 nebo 2 oblasti postižení uzlin *a* **Nepřítomnost** masivního postižení mediastina (> 0,35 rozsahu hrudníku na úrovni D5-6) *a* ESR < 30 při přítomnosti B příznaků *nebo* ESR < 50 při nepřítomnosti B příznaků
Nepříznivý	**Přítomost** kteréhokoliv z výše uvedených rizikových faktorů

Určení stádia HL dle GHSG

Stádium je určováno podle Ann Arbor klasifikace, definované jsou **skupiny** (areály) **lymfatických uzlin** pro určení **rizikových faktorů** dle GHSG je důležité určení tzv**. regionů** lymfatických uzlin.

CAVE:skupiny (areály) dle **Ann Arbor** nejsou totožné **s regiony (GHSG),** uvádíme příklad rozdílu: podle Ann Arbor klasifikace je postižení plicních hilů samostatná skupina. Při současném postižení mediastina se jedná o dvě skupiny, tedy již o stádium II, ale při určení rizikových faktorů GHSG jeden region (viz obrázek dále).

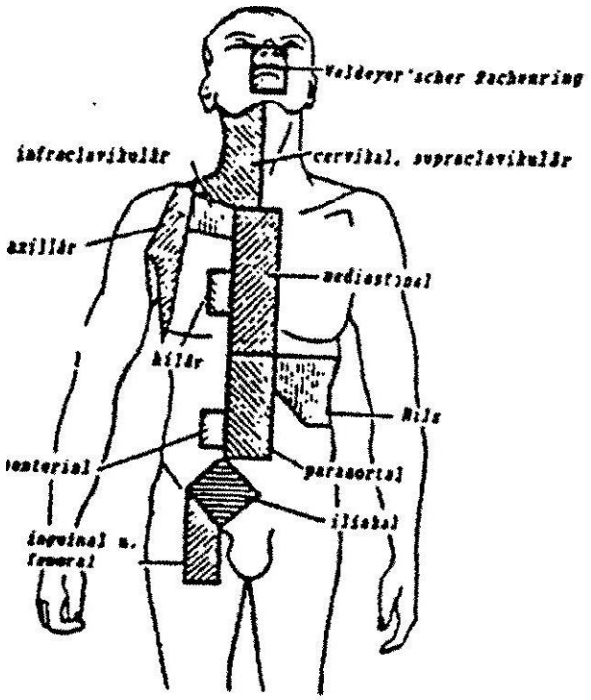
73 *Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. Haematologica 2001;86:266– 273*

74 *Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32:1-17*

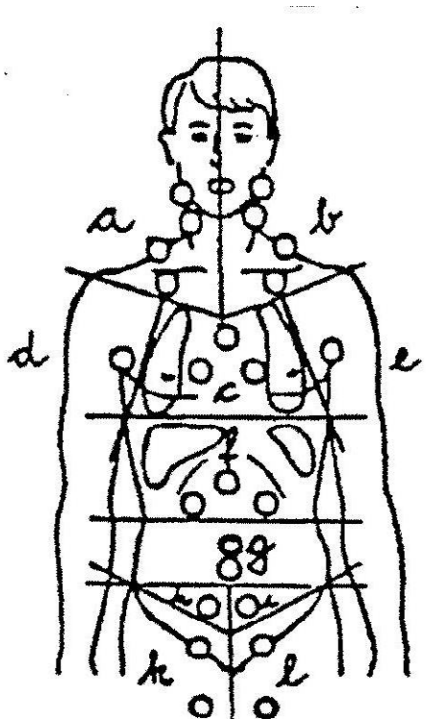
75 *Diehl V, Stein H, Hummel M, et al. Hodgkin's lymphoma: Biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. Hematology. (Am Soc Hematol Educ Program) 2003; 225–247*

76 *Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendation for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non- Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32: 3059-3067*

Skupiny uzlin dle **Ann Arbor**



Regiony uzlin dle **GHSG**



Regiony lymfatických uzlin (podle GHSG)
a: krční + infra/supra/klavikulární + nuchální uzliny vpravo
b: krční + infra/supra/klavikulární + nuchální uzliny vlevo
c: mediastinální + hilové (vpravo/vlevo) uzliny
d: axilární uzliny vpravo
e: levé axilární uzliny
f: horní abdominální uzliny (coeliakální uzliny, hilus sleziny, jaterní hilus)
g: dolní abdominální uzliny (paraaortální a mesenteriální uzliny)
h: pravé iliakální uzliny
i: levé iliakální uzliny
k: inguinální + femorální uzliny vpravo
l: inguinální + femorální uzliny vpravo

Rizikové faktory (GHSG)	**Stádium** (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
žádný	**Počáteční stádia**		**Pokročilá stádia**	
≥ 3 regiony uzlin	**Intermediární stádia**			
vysoká FW				
MMT				
E - postižení				

IPS - International Prognostic System

Systém pro pokročilá stadia Hodgkinova lymfomu (Hasenclever) definuje 7 rizikových faktorů. Každý z nich při pětiletém sledování zhoršuje prognózu o 7 – 8 %.[77]

- věk > 45 let
- mužské pohlaví
- stádium IV
- hladina albuminu < 40 g/l
- hladina hemoglobinu < 105 g/l
- leukocytóza > 15 x 10^9/l
- lymfopenie méně než 0,6 x 10^9/l nebo méně něž 8 %

Pozn.: význam IPS se při použití intenzivní chemoterapie BEACOPP eskalovaný minimalizuje. Rovněž dosažení časné PET negativity při léčbě je klinicky významnější než IPS skóre.

Vstupní celkový metabolický objem nádoru - TMTV – (total metabolic tumor volume)[78] a PET/CT v průběhu léčby[79]

Vstupní celkový metabolický objem nádoru hodnocený pomocí PET/CT při diagnóze (TMTV) představuje nový přístup ke kvantifikaci nejaktivnější části tumoru u HL.

Objem tumoru při diagnóze a léčebná odpověď po 2 cyklech terapie jsou hlavními faktory určujícími hloubku dosažení léčebné odpovědi. TMTV je významným prognostickým markerem u HL, který se uplatňuje zatím pouze v rámci klinických hodnocení a zatím není standardní součástí běžné praxe. Interim PET/CT po 2. cyklu léčby je součástí běžné praxe a provádí se standardně u pokročilých a intermediárních stadií, kdy má vliv na eskalaci/deeskalaci léčby

Stanovení prognózy u NLPHL (nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí)[80,81]
Rizikové faktory:

- histologický subtyp: typický A a/nebo B = 0
  morfologické varianty C,D,E a/nebo F = 1 bod
- albumin: ≥ 40g/l = 0
  < 40g/l = 1 bod
- pohlaví: žena = 0
  muž = 2 body

Riziková skupina	Celkové skóre	5leté PFS (%)	5leté OS (%)
Nízké riziko	0-1	95,2	98,7
Střední riziko	2	87,5	96,2
Vysoké riziko	3-4	68,7	88,3

Histologický subtyp:

- A: klasický, nodulární, na B–lymfocyty bohatý
- B: nodulární, „serpiginózní“ (propojené infiltráty)
- C: nodulární, s převahou lymfocytů a histiocytů (L&H) extranodulárně

77 *Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998;339 (21): 1506-1514*

78 *Rossi C, Joubert MAC, Fortpied C. et al. Stage IIb high risk Hodgkin Lymphoma treated in the HD10 and AHL2011trials: Similar efficacy of both strategies and prognostic impact of baseline TMTV and PET2 response. Blood 2019; 134 (1):128, Abstract 624*

79 *Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al.: Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007. 25:3746-3752*

80 *Hartmann S, Eichnauer DA, Plutschow A et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2013;122(26):4246-4252*

81 *Fanale M. A novel prognostic scoring systém for NLPHL. Blood 2013;122(26)4154-4155*

- D: nodulární, na T–lymfocyty bohatý
- E: difúzní, s převahou T–lymfoctů na pozadí (TCR-BCL-like)
- F: difúzní, na B–lymfocyty bohatý

Poznámka: převaha T–lymfocytů na pozadí je nezávislým prediktorem relapsu.

15.7. Klasifikace léčebné odpovědi

KLS doporučuje pro hodnocení léčebné odpovědi používat revidovaná Chesonova kritéria (2014) založená u většiny lymfomů na použití PET/CT (viz níže). Vzhledem k tomu, že stále není možné PET/CT použít ve všech případech, a vzhledem k tomu, že je v současné době shromážděno velké množství dat u nemocných, kde pro hodnocení byla použita starší doporučení, doporučuje KLS při slovním hodnocení odpovědi použít jak hodnocení dle CT tak dle PET (Cheson 2014). (příklad: dle CT parciální remise, PET negativní, celkově tedy kompletní remise).

Revidovaná Chesonova kriteria

- Nová kritéria vznikla s ohledem na široké použití PET/CT vyšetření užívané vstupně, v průběhu léčby (tzv. „interim PET/CT“) a po léčbě.
- Pro hodnocení rozsahu onemocnění a léčebné odpovědi se užívá PET/CT vyšetření u (^{18}F)FDG avidních lymfomů a samostatné CT vyšetření u (^{18}F)FDG neavidních nebo variabilně avidních lymfomů. Většina lymfomů je (^{18}F)FDG avidních (viz výše).
- Léčebná odpověď je hodnocena jak **v průběhu léčby**, tak i **na konci léčby.** Při hodnocení časné odpovědi na léčbu u Hodgkinova lymfomu je užíváno PET/CT vyšetření po 2 cyklech, v ostatních případech u NHL doporučujeme vyšetření cca v polovině léčby (tj. po 3-4 cyklech).
- Pacienti by měli být vyšetřeni při hodnocení léčebné odpovědi **stejnými diagnostickými metodami** jako v úvodu onemocnění.
- Musí být hodnocena **všechna místa původního postižení.**
- Pro hodnocení efektu léčby je u PET avidních lymfomů jako základní metoda PET; současně je ale doporučováno nadále měřit rozměry lymfomových lézí před a po léčbě.

Některé změny z roku 2014 (Cheson JCO 2014) oproti kritériím z roku 2007[82,83,84,85,86,87]

- Definice **abnormální uzliny**: >1,5 cm v nejdelším rozměru (oproti roku 2007 zjednodušení definice).
- Hodnocení **PET/CT - upřednostňuje se kvalitativní hodnocení** před semikvantitativním hodnocením.
- Kvalitativní hodnocení – hodnocení metabolické odpovědi (18F)FDG avidity dle tzv. **„Deauvillských“ kritérií** s 5stupňovou škálou 1-5 (5-PS /point scale/).

a) Akumulace (^{18}F)FDG v patologické tkáni je porovnávána **s akumulací v játrech** a skóre 4 a 5 je považováno za **jednoznačně pozitivní výsledek**.

82 *Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32:1-17*

83 *Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F et al. Recommendation for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non- Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol. 2014;32: 3059-3067*

84 *Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. J Nucl Med. 2010; 51:1337-1343*

85 *André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early positron emission on tomography response – adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol 2017 Jun 1; 35 (16): 1786-1794*

86 *Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016 Jun 23; 374(25): 2419-2429*

87 *Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkins lymphoma (HD18):final results of an open-label, international randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2017; 390(10114): 2790-2802*

b) V roce 2007 se doporučovala akumulace (^{18}F)FDG v patologické tkáni hodnotit oproti fyziologické tkáni, což vedlo k různým interpretačním úskalím.

c) (^{18}F)FDG aviditu je nutné posuzovat **individuálně** v kontextu s klinickým a laboratorním vyšetřením, s pečlivou anamnézou a s přihlednutím k přítomnosti rizikových faktorů.

d) Dosažení metabolické odpovědi je nutné **korelovat s časem provedení vyšetření** (před léčbou/v průběhu léčby/po léčbě).

e) Při hodnocení rozlišujeme **kompletní metabolickou odpověď, parciální metabolickou odpověď, bez odpovědi a progresi metabolické odpovědi.**

Poznámka: Pro kvantitativní hodnocení CT/PET pomocí porovnávání rozdílu SUVmax (standardized uptake volume) nebylo zatím dosaženo konsenzu.

- Velikost **reprezentativního vzorku dřeně** je ≥ 2,5 cm (oproti 2 cm z roku 2007).
- **Vyšetření kostní dřeně se nemusí provádět u HL za předpokladu, že bylo provedeno PET/CT vyšetření**.
- **Vyšetření kostní dřeně se nepokládá za nutné u DLBCL** – dle názoru KLS je vhodné i nadále vyšetřovat kostní dřeň vzhledem k přidané prognostické hodnotě biopticky prokázaného postižení dřeně oproti postižení dřeně prokázaného pouze na PET/CT.
- Použití „**interim“ PET/CT** je doporučováno u všech (^{18}F)FDG avidních lymfomů, u NHL dle individuálního zvážení - především v rámci studií, u HL i mimo studie u intermediárních a pokročilých stadií – tzv. PET řízená léčba.
- Indikace zobrazovacích vyšetření (**CT**, **PET/CT) v rámci sledování <u>po terapii:</u>**

a) CT ani PET/CT není doporučeno u agresivních lymfomů (HL, DLBCL)

b) na zvážení je CT u indolentních NHL, kde po terapii perzistuje (18F)FDG neavidní masa (např. intraabdominálně)

Doporučení pro použití PET nebo PET/CT[88,89,90]

- **Před léčbou** se **<u>doporučuje</u>** provádět vyšetření **u všech (^{18}F)FDG avidních lymfomů**.
- Pokud není suspekcena transformaci onemocnění, **<u>nedoporučuje</u>** se provádět u:
  - Lymfomu z malých lymfocytů (SLL/CLL)
  - Kožních lymfomů <u>kromě</u> pokročilých stádií mycosis fungoides, Sézaryho syndromu a primárního kožního difuzního velkobuněčného lymfomu – končetinový typ
  - Lymfoplasmocytárního lymfomu (LPL)/Waldenströmovy makroglobulinemie
  - Lymfomu z marginální zóny

(^{18}F)FDG avidita lymfomů dle WHO klasifikace

Histologie	Počet pacientů	FDG avidita (%)
Hodgkinův lymfom	489	97-100
Difúzní velkobuněčný B-lymfom	446	97-100
Folikulární lymfom	622	91-100
Lymfom z plášťových buněk	83	97-100
Burkitův lymfom	24	100
Uzlinový lymfom z marginální zóny	14	100

88 *Elstrom R, Guan L, Baker G, et al: Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. Blood 101:3875-3876, 2003*

89 *Tsukamoto N, Kojima M, Hasegawa M, et al: The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: Relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. Cancer 110:652-659, 2007*

90 *Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, et al: (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: A study of 766 patients. J Nucl Med 51:25-30, 2010*

B-lymfoblastický lymfom	6	100
Anaplastický velkobuněčný T-lymfom	37 (jen 27% kožní postižení)	94-100
Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ	80	83-100
Angioimunoblastický T-lymfom	31	78-100
Periferní T-lymfom, blíže neurčený	93	86-98
Extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně	227	54-81
Lymfom z malých lymfocytů	49	47-83
Enteropatický T-lymfom	20	67-100
Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny	13	53-67
MZL, nespecifický	12	67
Mycosis fungoides	24	83-100
Sézaryho syndrom	8 (jen 62% kožní postižení)	100
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40-60
Lymfomatoidní papulóza	2	50
Podkožní panikulitický T-lymfom	7	71
Kožní B-lymfom	2	0

Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení

Kompletní remise (CR)

- úplné **vymizení všech detekovatelných** klinických známek nemoci a přidružených symptomů, pokud byly přítomny před léčbou
- **typicky (^{18}F)FDG avidní lymfomy**
  1. Nemocní bez vstupního PET/CT vyšetření nebo s pozitivním PET/CT vyšetřením před léčbou mohou mít (^{18}F)FDG PET negativní reziduální masy jakékoliv velikosti.
  2. Za (^{18}F)FDG PET negativitu se považuje **kompletní metabolická odpověď** – skóre 1 a 2, 3 dle Deauvillských kritérií (5-PS).
  3. Nesmí být přítomna **nová léze** a **kostní dřeň** musí být (^{18}F)FDG PET negativní.
- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)FDG neavidní lymfomy**
  1. Bez (^{18}F)FDG PET nebo s negativním (^{18}F)FDG PET před léčbou musí všechny uzliny a uzlinové infiltráty regredovat na CT do normální velikosti, to je **≤ 1,5 cm** v nejdelší ose.
  2. **Játra a slezina** zvětšené před léčbou nesmí být hmatné a musí mít normální velikost při zobrazovacích vyšetřeních **(slezina < 13 cm**) se současným vymizením ložiskových změn souvisejících s lymfomem.
  3. Při postižení **kostní dřeně** před léčbou musí být po léčbě opakována biopsie dřeně. Vzorek musí být dostatečně velký **(> 2,5 cm při unilaterálním odběru)**. Vzorek diagnosticky nejednoznačný morfologicky musí být imunohistochemicky negativní. **Negativní imunohistochemie s minimální klonální populací detekovanou průtokovou cytometrií je považována za CR**.
  4. Nesmí být přítomna žádná **nová léze**, **neměřitelné léze** musí úplně zregredovat.

Parciální remise (PR)

- **typicky (^{18}F)FDG avidní lymfomy:**
  1. Musí být dosaženo **parciální metabolické odpovědi** – skóre 4 a 5 dle Deauvillských kritérií (5-PS) s tím, že došlo ke snížení akumulace (^{18}F)FDG oproti vstupnímu vyšetření u **uzlinových infiltrátů a extranodálních lézí. V průběhu léčby skóre 4 a 5 znamená léčebnou odpověď, pokud došlo ke snížení akumulace** (^{18}F)FDG, **na konci léčby signalizuje přítomnost perzistující viabilní tkáně.**
  2. Nesmí být přítomna **nová léze**.
  3. V **kostní dřeni** se musí snížit akumulace (^{18}F)FDG oproti vstupnímu vyšetření. Pokud perzistují fokální změny ve dřeni ve srovnání s léčebnou odpovědí u uzlinových lézí, doporučuje se provést vyšetření MR či biopsie dřeně nebo zopakovat PET/CT v čase.
- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)FDG neavidní lymfomy**:
  1. Pro nemocné bez vstupního (^{18}F)FDG PET nebo se vstupně negativním (^{18}F)FDG PET musí být použita CT kriteria**.**
  2. Musí dojít **k nejméně 50% zmenšení v SPD** („sum of products diameters“ = součet násobků dvou největších rozměrů **u 6 největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů či extranodálních lézí**); výběr lokalizací k hodnocení: dvojrozměrně měřitelné, pokud možno z různých oblastí, do hodnocení vždy zahrnout **mediastinum a retroperitoneum**, jsou-li postiženy). Léze>5x5mm, ale menší než normální velikosti se do kalkulace započítávají.
  3. **Měřitelné léze** se nesmí zvětšit.
  4. Nesmí se zvětšit jakákoliv nová uzlina, játra nebo slezina. **Slezina se musí zmenšit > 50 %** původního zvětšení v dlouhé ose. Za normu je přitom považována velikost 13 cm, tj. pokud vstupně byla slezina 15 cm, musí se zmenšit < 14 cm, byla-li úvodně 18 cm, musí se zmenšit < 15,5 cm atd.
  5. Hodnocení **kostní dřeně** je pro PR irelevantní, byla-li dřeň pozitivní před léčbou. Pokud je dřeň pozitivní, musí být specifikován typ buněk (např. velkobuněčný lymfom nebo malé neoplastické B-lymfocyty). Nemocní, kteří splnili kriteria CR, ale mají perzistující morfologické postižení dřeně, nebo ti, kteří měli dřeň původně postiženou a po léčbě **nehodnocenou,** musí být hodnoceni jako PR.
  6. V případě, že se původně celistvá masa po léčbě rozpadne na jednotlivé uzliny, je nutno při hodnocení použít součet SPD všech těchto uzlin.

Stabilní choroba (SD)

- nesplňuje kriteria CR, PR ani PD
- **typicky (^{18}F)FDG avidní lymfomy:**
  1. **Nebylo dosaženo metabolické odpovědi** – skóre 4 a 5 dle „Deauvillských kritérií“ – nedošlo k regresi akumulace (^{18}F)FDG v uzlinách či extranodálních lézích v průběhu nebo na konci léčby oproti vstupnímu PET/CT. Zůstává pozitivita v původních lokalizacích a nikde jinde.
  2. Žádné **nové léze** na PET/CT.
  3. Akumulace v **kostní dřeni** je beze změn.
- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)FDG neavidní lymfomy:** Pro nemocné bez vstupního (^{18}F) FDG PET nebo se vstupně negativním (^{18}F)FDG PET je regrese postižení o < 50 %.

Relaps / progrese choroby

Relaps – návrat choroby u pacientů, kteří byli po úvodní léčbě v kompletní remisi (CR)

Progrese – další nárůst aktivity lymfomu u pacientů, byli po úvodní léčbě v částečné léčebné odpovědi (PR) nebo dosáhli pouze stabilizace choroby (SD)

- **typicky (^{18}F)FDG avidní lymfomy**:
  1. Došlo **k progresi akumulace** (^{18}F)FDG u **uzlinových lézí/infiltrátů/extranodálních** lézí dle CT/PET oproti vstupnímu vyšetření – skóre 4 a 5 dle „Deauvillských kritérií“ a/nebo jsou přítomny nové extranodální léze související s lymfomem v průběhu léčby nebo po léčbě.
  2. Nové (^{18}F)FDG avidní léze **ve dřeni**.
  3. **Nové (^{18}F)FDG avidní léze** po vyloučení zánětu či jiné etiologie - při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní vyšetření v čase.
  4. Zvýšení akumulace (^{18}F)FDG v dosud nepostižených oblastech může být považováno za relaps nebo progresi po potvrzení dalšími vyšetřeními.
- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)FDG neavidní lymfomy:**
  1. Musí být přítomna **abnormální uzlina/extranodální léze větší než 1,5 cm v jejím nejdelším příčném průměru**
  2. **a současně** musí dojít k **50% zvětšení násobku 2 na sebe kolmých nejdelších rozměrů uzliny/léze oproti nadiru** (nejmenší rozměr uzliny/léze v kterékoliv fázi léčby).
  3. **a současně** musí být splněna podmínka zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru uzliny/léze oproti nadiru **o 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm a o 1 cm pro léze > 2 cm.**
  4. O progresi se jedná, pokud se objeví **nová uzlina >1,5 cm** v jakékoliv ose, nová **extranodální léze > 1cm** v jakékoliv ose. U extranodální léze měřící < 1 cm v jakékoliv ose je vhodné ověřit souvislost s lymfomem.
  5. Nové nebo rekurentní postižení **kostní dřeně.**
  6. Nová nebo jasná progrese velikosti **neměřitelných lézí.**.
  7. Pokud dojde ke zvětšení délky dříve zvětšené **sleziny o > 50 %,** jedná se o progresi. Pokud **není splenomegalie** přítomna, musí dojít o nárůst délky **o > 2 cm.**

  Příklad: Pokud je slezina dlouhá 15 cm, o progresi se bude jednat v případě, pokud se délka sleziny zvětší na 16 cm a více. (Původně zvětšená slezina o 2 cm (15 cm) oproti normální velikosti (13 cm), přesahuje tedy 2 cm normální velikost. Aby došlo ke zvětšení o > 50 %, musí se zvětšit minimálně o 1 cm (50 % ze 2cm)).

  8. Dojde–li ke splynutí původně několika jednotlivých uzlin do jedné tumorozní masy v progresi, násobek 2 na sebe kolmých největších rozměrů musí být porovnán se součtem násobků rozměrů (SPD) jednotlivých uzlin. Pokud dojde ke zvětšení masy o > 50 % ve srovnání s SPD jednotlivých uzlin masy, jedná se o progresi onemocnění.

Pozn.: pseudoprogrese - jedná se o nový vzor léčebné odpovědi, která se může objevit po imunoterapii (při blokádě kontrolních bodů imunitní rekace – např. anti PD-1 terapie u HL – nivolumab, pembrolizumab). Při imunoterapii se objevují nežádoucí autoimunitní reakce, které se mohou projevit zvýšenou (^{18}F)FDG aktivitou, přetrváváním či kolísáním pozitivity při PET vyšetření a současně může dojít ke změně velikosti menších mízních uzlin. Hodnocení CR, PR či především progrese se tak stává dle Luganské klasifikace 2014 problematičtějším.

Po prvotním zvětšení lymfomové léze či objevení nových ložisek na podkladě imunologických reakcí (pseudoprogrese) může nastat následně léčebná odpověď nebo alespoň prodloužená stabilizace onemocnění. Tato unikátní odpověď dala vzniknout novému upravenému systému hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s HL – tzv. „imunokritériím LYRIC“.

Léčebná odpověď zjednodušeně dle PET/CT a CT

Léčebná odpověď dle PET/CT dle „Deauvillských“ kritérií (Cheson 2014)

5 PS	1,2	3	4,5
V průběhu léčby	CR	Dobrá léčebná odpověd	Pokles akumulace (^{18}F)FDG = PR Stejná akumulace (^{18}F)FDG = SD Zvýšení akumulace (^{18}F)FDG či nová léze = PD
Na konci léčby	CR	Sporná pozitivita (vs. CR)	Pokles akumulace (^{18}F)FDG = PR Stejná akumulace (^{18}F)FDG = SD Zvýšení akumulace (^{18}F)FDG či nová léze = PD

Léčebná odpověd	**Charakteristika záchytu (^{18}F)FDG**
CR	LU ≤ 1,5 cm, nepřítomné EN postižení, nepřítomna nová léze či neměřitelná léze, normální velikost jater a sleziny (slezina <13 cm), negativita dřeně (imunohistochemie)
PR	≥ 50% redukce SPD u 6 LU/EN lézí, léze > 5x5 mm se započítávají do kalkulace Neměřitelná léze – nepřítomna/normální/v regresi, nepřítomna nová léze Slezina - regrese v délce >50 %;kostní dřeň: irelevantní
SD	Nesplňuje kritéria CR, PR, PD
PD	Uzlina/léze > 1,5 cm v jakékoliv ose a ≥ 50% zvětšení nejdelšího rozměru uzliny/léze oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5cm pro léze ≤ 2 cm, 1 cm pro léze > 2 cm. Progrese měřitelné léze. Nové nebo rekurentní postižení dřeně. Nová uzlina > 1,5 cm a/nebo nová EN léze > 1 cm. Zvětšení délky známé splenomegalie o > 50 % nebo zvětšení normální velikosti sleziny > 2 cm v délce

***Legenda**: LU – lymfatická uzlina, EN – extranodální, IHC – imunohistochemie, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progresivní choroba, S – slezina, SPD (sum of products diameters = součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u 6 největších uzlin nebo infiltrátů/lézí).*

Hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s lymfomy u léků ovlivňujících imunitní systém

Tzv. **LYRIC kritéria** (Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria)[91]

Léčebná odpověď	**Definice dle LYRIC kritérií**
CR	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“
PR	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“

91 *Cheson BD, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128(21): 2489-2496*

PD	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“ **s následujícími výjimkami:** **IR1:** zvětšení tumorózní masy ≥ 50% ze 6 měřitelných lézí (SPD) v 1. 12 týdnech léčby bez zhoršení klinického stavu **IR2:**< 50% zvětšení (SPD) tumorózní masy s: a) novou lézí (lézemi), nebo b) ≥ 50% zvětšením 1 nebo více lézí tumoru kdykoliv v průběhu léčby **IR3:** zvýšení vychytávání (^{18}F)FDG v 1 nebo více lézích bez zvýšení velikosti nebo počtu lézí

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progrese onemocnění, IR- indeterminated response = neurčitá odpověď

Obecné poznámky:
Je doporučeno **zvážit rebiopsii každého nového nebo nejasného PET pozitivního ložiska** – zásadní léčebná rozhodnutí nelze dělat pouze na základě PET vyšetření; pokud je možné, vždy nutno provést histologické vyšetření (riziko falešně pozitivního nálezu při PET).Velikost ložiska v tomto rozhodnutí nehraje roli.

V případě sporného PET nálezu po léčbě je alternativou i sledování nemocného s kontrolním PET vyšetřením za 2-3 měsíce k posouzení dynamiky procesu.

Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii[92,93]

Léčebná odpověď	Kritéria
CR	Negativní imunofixace pro monoklonální IgM Normální hladina sérového IgM Vymizení lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Normální morfologie aspirátu kostní dřeně a trepanobiopsie
VGPR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty ≥ 90 % oproti hodnotě před léčbou Regrese lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Bez nových známek aktivity onemocnění
PR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty ≥ 50 %, ale < 90 % oproti hodnotě před léčbou Regrese lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Bez nových známek aktivity onemocnění
MR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty o ≥ 25 %, ale < 50 % oproti hodnotě před léčbou Bez nových známek aktivity onemocnění
SD	MonoklonálníIgM: pokles hodnoty o < 25 %, < 25 % zvýšení hodnoty oproti hodnotě před léčbou Není progrese lymfadenopatie/splenomegalie Bez nových známek aktivity onemocnění
PD	Monoklonální IgM: ≥ 25 % vzestup hodnoty z nadir a/nebo progrese klinických známek onemocnění

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, VGPR – vemi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, MR – minimální léčebná odpověď, SD – stabilní onemocnění, PD – progrese

92 *Bushke C, Leblond V. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. Leukemia 2013;27:762-772*
93 *Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. Br J Haematol 2013; 160: 171–176*

Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL[94]

Léčebná odpověď	Vyšetření mozku (magnetická rezonance)	Dávka kortikoidu	Oční vyšetření	Vyšetření likvoru (cytologie)
CR	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Žádná	V normě	Negativní
CRu	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Jakákoliv	V normě	Negativní
	Minimální abnormalita	Jakákoliv	Malá RPE abnormalita	Negativní
PR	>50% zmenšení lymfomové léze	Irelevantní	Malá abnormalita RPE nebo v normě	Negativní
	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Irelevantní	Snížení buněk ve sklivci nebo zmenšení retinálních infiltrátů	Perzistující nebo suspektní
PD	≥25% zvětšení lymfomové léze nebo nová léze: CNS/ systémově	Irelevantní	Rekuretní nebo nové oční postižení	Rekurentní nebo pozitivní

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, CRu – nejasná kompletní remise, PD – progrese, RPE – retinální pigmentový epitel. Poznámka: Pokud v úvodu nebylo postižení likvoru a/ nebo očí, kontrolní oční vyšetření a vyšetření likvoru se neprovádí

Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL[95]

Odpovědi na kůži u MF a SS	
Kompletní odpověď	100% vyčištění od kožních lézí V případě nejasného kožního nálezu (pozánětlivé změny, suchá kůže, reziduální nemoc)nutno k verifikaci remise provést biopsii
Částečná odpověď	50-99% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu), bez nových tumorů u nemocných s T1, T2 a T4
Stabilní nemoc	< 25% nárůst a < 50% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu), bez nových tumorů u nemocných s T1, T2 a T4
Progresívní nemoc	≥25% nárůst kožní nemoci (od re/stagingu), nebo nové tumory (T3) u nemocných s T1, T2 a T4
Relaps	Jakékoliv projevy nemoci v kompletní odpovědi

Skóre celkové odpovědi u MF a SS		
celkově	**T**	**N-M-B**
CR	CR	Všechny kategorie CR/bez postižení
PR	CR	Všechny kategorie nemají CR/bez postižení a žádná kategorie PD
PR	PR	Žádná kategorie PD, je-li některá kategorie vstupně postižená, nejméně jedna dosahuje CR nebo PR
SD	PR	Žádná kategorie PD, je-li některá kategorie vstupně postižená, žádná nedosahuje CR nebo PR
SD	SD	Dosaženo CR, PR, SD, žádná kategorie PD
PD	PD v jakékoliv kategorii	
Relaps	Relaps v jakékoliv kategorii	

94 *Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ et al. Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-43*

95 *Olsen E, Whittaker S, Kim Y, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2598-607*

Odpovědi na kůži u LyP[96]	
CR	100% vyčištění od kožních lézí
PR	50-99% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu) bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulami)
SD	<50% nárůst a < 50% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu) bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulami)
IDA	>50% nárůst kožní nemoci bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulonodulárními lézemi, <2 cm)
PD	Nové větší a perzistující noduly/tumory, pokud nebyly dříve Mimokožní šíření
Relaps	Jakékoliv projevy nemoci, dříve v CR

Skóre celkové odpovědi u PCALCL			
Celkově	**Definice**	**T**	**N-M**
CR	Úplné vymizení klinických známek nemoci	CR	Obě kategorie CR/bez postižení
PR	Částečná odpověď měřitelné nemoci	CR	Obě kategorie nedosahují CR/bez postižení, žádná PD
		PR	Žádná PD, pokud byla vstupně některá postižena alespoň jedna dosahuje CR nebo PR
SD	Selhání dosažení CR, PR	PR	Žádná PD, pokud byla vstupně některá postižena žádná nedosahuje CR nebo PR
		SD	Dosaženo CR/bez postižení, PR nebo SD, žádná PD
PD	Progresivní nemoc	PD v jakékoliv kategorii	
Relaps	Návrat nemoci z předchozí CR	Relaps v jakékoliv kategorii	

Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy[97]

OS – overall survival - celkové přežití:
doba od diagnózy lymfomu do úmrtí z jakékoliv příčiny

PFS – progression free survival – přežití bez progrese:
doba od zahájení léčby lymfomu do progrese onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny

EFS – event free survival – někdy udáváno jako TTTF – (time to treatment failure) – doba do události:
doba od zahájení léčby jakéhokoli selhání léčby (progrese, úmrtí, ukončení terapie z důvodu toxicity, zahájení nové antilymfomové léčby)

DFS – disease free survival – období bez aktivity lymfomu:
doba od dosažení kompletní remise do progrese/relapsu lymfomu nebo úmrtí jako důsledek lymfomu nebo akutní toxicity

TTP – Time to progression - doba do progrese:
období od zahájení léčby nebo sledování do progrese onemocnění nebo úmrtí na lymfom

DR – duration of response – trvání odpovědi:
období od stanovení odpovědi (PR nebo CR) do progrese onemocnění

LSS – lymphoma specific survival:
období od diagnózy (případně od zahájení léčby) do úmrtí z důvodu lymfomu

96 *Kempf W, Pfaltz K, Vermeer M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2011 Oct 13;118(15):4024-35*

97 *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Oncology Center of Excellence; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) - December 2018 Clinical/Medical: 1-16*

15.8. Indolentní lymfomy

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Do skupiny indolentních lymfomů patří:[98]
  - folikulární lymfom (FL) grade 1, 2 a 3A
  - lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)
  - lymfoplazmocytární lymfom a nodální lymfomy z marginální zóny
  - splenický lymfom z buněk marginální zóny
- Folikulární lymfomy **grade 3**se dělí na grade 3Aa 3B, přičemž FL grade 3B by měl být léčen dle pravidel pro difúzní B-velkobuněčný lymfom.
- **Pacienty mladší 65 let** (dle biologického stavu) v případě **relapsu**doporučujeme **konzultovat s klinickým centrem (CIHP)**s perspektivou možné autologní nebo alogenní transplantace.

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v 1.linii

- U nemocných jak v léčbě 1. linie, tak v léčbě relapsů existuje řada **klinických studií;** před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz pro získání informací o právě probíhajících klinických studiích pro daný typ lymfomu.
- U nemocných s indolentními lymfomy je mimo klinické studie doporučeno zejména v případě chybění známek aktivity či progrese onemocnění u pokročilých klinických stádií s malou nádorovou masou (GELF kritéria) nemocné jen sledovat a léčbu zahájit až při splnění některého z těchto kritérií. Alternativně je možné podání 4 dávek rituximabu po týdnu, případně s dalšími 4 dávkami po měsíci.[99]
- K SLL se přistupuje diagnosticky i léčebně stejným způsobem jako k chronické lymfocytární leukémii (CLL).
- U nemocných s **lokalizovaným** onemocněním a nízkým rizikem je indikováno provedení **samotné radioterapie (RT) involved field (IF)**[100]**; vhodnou a také účinnější alternativou dle novějších prací může být podání podání 4 cyklů rituximabu nebo 4 cyklů rituximabu v kombinaci s radioterapií s cílem dosáhnout co nejdelší remise.**[101]
- Základem **systémové** léčby je **chemoterapie**, u CD20 pozitivních lymfomů v kombinaci **rituximabem**[102]**,** a to jak v první linii, tak i v relapsu onemocnění
- Nově byla prokázána vyšší účinnost obinutuzumabu oproti rituximabu v kombinaci s chemoterapií v 1.linii léčby.Kombinace obinutuzumabu + chemoterapie je hrazena pro nemocné s FL středního a vysokého rizika dle FLIPI v 1.linii léčby.
- V případě **„bulky disease“** je na zvážení provedení **RT po ukončení chemoterapie** (zejména v případě PET pozitivního lokalizovaného rezidua).
- Věkovou hranici (60-65 let) pro intenzivnější léčbu je vždy nutno posuzovat individuálně s ohledem na **celkový biologický stav** nemocného.

98 *Tsang RW and Gospodarowicz MK.Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas. Seminars in Radiation Oncolgy 2007; 17: 198-205*
99 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*
100 *Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial Radiother Oncol. 2011;100: 86-92*
101 *Ardeshna KM, Qian W, Smith P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial.Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):424-35.*
102 *Salles G, Barrett M, Foà R et al.Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience.. Adv Ther. 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. Review*

- U nemocných s FL, kteří odpoví na terapii dosažením PR nebo CR, je indikována **udržovací léčba rituximabem**[103,104,105]**;** podávána jestandardní dávka 375 mg/m^2 po 2 - 3 měsících po dobu 2 let (tedy 8-12x) nebo do progrese, pokud nastane dříve. V případě, že byl v rámci indukční terapie podán obinutuzumab, je podávána **udržovací léčba obinutuzumabem (G)**, 1000 mg po 2 měsících po dobu 2 let.
- Léčbou volby v první linii je nejčastěji **(G)R-CHOP**, možnou alternativou je režim (G) R-bendamustin. U nemocných, u kterých nelze podat intenzivnější terapii, lze použít režim (G) R-COP nebo režim R-CEOP[106].
- U splenického lymfomu možno využít terapeuticky **splenektomii**; jinak se léčba neliší od ostatních forem indolentních lymfomů.

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v relapsu

- Důležitým faktorem pro terapeutické rozhodování je **histologická verifikace** relapsu – tedy vyloučení transformace do agresivního lymfomu (pokud to celkový stav nemocného umožňuje), ostatní **rizikové faktory, efekt předchozího režimu, délka trvání remise** a **biologický stav** nemocného.[107,108]
- Nemocní s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby mají velmi špatnou prognózu (POD 24)[109]
- V případě **časného relapsu** (≤ 12 měsíců od ukončení léčby) je indikována **u mladších pacientů (do 60-65 let) intenzivní léčba** s eventuální konsolidací autologní nebo alogenní transplantací.
- Indikace **alogenní transplantace** kostní dřeně u FL je vysoce individuální, pro kurativní potenciál ji zvažujeme u **pacientů mladších 60 let s prognosticky nepříznivým, časně nebo opakovaně relabujícím FL**.
- V případě progrese během léčby obsahující rituximab nebo v případě velmi časného relapsu do 6 měsíců od imunochemoterapie obsahující rituximab se jedná o **„rituximab refrakterního“** nemocného[110]; zvážit léčbu v rámci klinické studie, případně kombinaci obinutuzumab + bendamustin[111], případně idelalisib.[112,113]
- Při **pozdním relapsu** je možné použít i **původní režim** s ohledem na kumulativní toxicitu a maximální celkovou dávku některých cytostatik, zejména antracyklinů (< 450 mg/m^2).

103 *Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P et a.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial.Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51*

104 *Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Hamouzova J, Belada D, Prochazka V, Pytlik R, Vokurka S, Pirnos J, Duras J, Mocikova H, Mayer J, Trneny M.Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database.Leuk Lymphoma. 2016 May;57(5):1094-103.*

105 *Milunović V, Bogeljić Patekar M et al. Rituximab Maintenance Strategy in Advanced Follicular Lymphoma: Facts and ControversiesActa Clin Croat. 2017 Mar;56(1):143-156. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.20. Review*

106 *Moccia AA, Schaff K, Hoskins et al: R-CHOP with etoposide substituted doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in DLBCL for patients with a contraindication to antracyclines (British Columbia). Abstr 408. 2009 ASH Annual meeting*

107 *Smith SM, Pitcher BN, Jung SH et al. Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials.Lancet Haematol. 2017 Apr;4(4):e176-e182.*

108 *MacDonald D, Prica A, Assouline S et al. Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. Curr Oncol. 2016 Dec;23(6):407-417.*

109 *Casulo C et.al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study.J Clin Oncol.2015 Aug 10;33(23):2516-22.*

110 *Solal-Céligny P, Leconte P, Bardet A A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma.Br J Haematol. 2018 Jan;180(2):217-223. doi: 10.1111/bjh.15023. Epub 2017 Dec 12*

111 *Sehn LH et al.:Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial.Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3. Epub 2016 Jun 23*

112 *PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):1008-18*

113 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

- Z léčebných možností se nabízí použití chemoterapie v kombinaci s rituximabem, lenalidomid s rituximabem[114], případně ibritumomab tiuxetan[115], zevní radioterapie, autologní nebo alogenní transplantace (u mladších nemocných).
- Při dosažení **minimálně parciální remise** po indukční terapii relapsu FL je indikována **udržovací terapie rituximabem** 375 mg/m^2 á 3 měsíce po dobu 2 let.[116,117]

Folikulární lymfom

Grading FL - je definován podle **zastoupení centroblastů**, rozlišují se 3 prognosticky odlišné podskupiny:

Grade	Počet centroblastů v zorném poli
1	0-5
2	6-15
3	>15
Pozn.: *Grade 3A – centrocyty přítomny* *Grade 3B - plošné infiltráty z centroblastů*	
Dalším prognosticky cenným znakem je **podíl difúzních oblastí**:	
Predominantně folikulární typ	> 75 % folikularity
Smíšený typ	25 -75 % folikularity
Predominantně difúzní typ	< 25 % folikularity

Určení prognózy a rizika FL – viz kapitola Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

Klinické stádium I a II – léčba 1. linie

Klinické stádium I a II s nízkým rizikem

- u vybraných nemocných (úplná excise ložiska) je možné zvážit přístup sledování (Watch & Wait)[118]
- Základem je **radioterapie „involved field“**(25-35Gy) s následným sledováním

114 *Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 May 10;37(14):1188-1199.*

115 *Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of ytrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin´s lymphoma. J Clin Oncol 2003; 20: 2453-2463*

116 *van Oers et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin´s lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III trial. Blood 2006, 108:3295-3301*

117 *Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M et al.Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG).Blood. 2006 Dec 15*

118 *Prettyjohns M, Hoskin P et al. The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. NICE non-Hodgkin Lymphoma Clinical Guideline Committee. Br J Haematol. 2018 Jan;180(1):52-59*

Klinické stádium I a II s vyšším rizikem

Pacienti mladší 65 let*	Pacienti starší 65 let*
Rituximab ± radioterapie[119] 6-8x R**+ 4-6x CHOP/bendamustin/COP	Rituximab ± radioterapie 6-8x R** + 4-6x COP/bendamustin
± radioterapie „involved field“ 24 Gy	
** věková hranice závisí vždy na **biologickém stavu** nemocného* *** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

Při nedosažení CR po první linii léčby lze zvážit **dle věku a stavu nemocného** následující možnosti:

- observace
- rituximab
- ibritumomab tiuxetan
- eventuálně některý typ záchranné léčby

Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie

Léčbu nemocných v pokročilém stadiu není třeba zahajovat u asymptomatických nemocných.

Indikací k zahájení léčby je **alespoň jeden** z následujících bodů:

- Přítomnost B symptomů
- Postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- Klinicky významná splenomegalie (>16cm dle CT)
- Cytopenie z útlaku kostní dřeně (hemoglobin < 100 g/l, neutrofily < 1,5x 10^9/l, trombocyty < 100x 10^9/l)
- Zjevná progrese choroby
- Bulky choroba > 7cm
- Přítomnost klinicky významného výpotku indukovaného lymfomem
- Poškození orgánu nebo systému lymfomem
- Přítomnost cirkulujících nádorových buněk aspoň 5x10^9/l

* jako „vysoké riziko“ jsou označováni v případě stádia II pacienti s „bulky“ postižením nebo jiným znakem velké nádorové masy (viz GELF kritéria0)

Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s malou nádorovou masou

- Standardním přístupem je nadále sledování (watch & wait)
- Alternativou je podání 4 dávek rituximabu[120], event.s následným podáním 4 dávek rituximabu po 1 měsíci[121,122]

119 *Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Belada D, Prochazka V, Pytlik R, Vokurka S, Pirnos J, Duras J, Mocikova H, Mayer J, Trneny M.Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy?Leuk Lymphoma. 2015 Jan 21:1-7*

120 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

121 *Hainsworth JD et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin´s lymphoma. J Clin Oncol 2002, 20:4261-4267*

122 *Lukens JN, Nasta SD et al. Outcomes after involved-field radiation therapy (IFRT) with or without rituximab in patients with early-stage low-grade non-Hodgkin lymphoma (NHL) staged with CT and PET. Am J Clin Oncol. 2014 Feb;37(1):35-40*

Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s velkou nádorovou masou dle GELF

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s FL v 1.linii	
6-8 cyklů chemoterapie (CHOP, bendamustin, CEOP, COP, sekvenční protokol-PACEBO/ IVAM#5[123, 124]) + 6-8x obinutuzumab/rituximab** Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Při **dosažení CR nebo PR**	**Udržovací léčba obinutuzumabem po 2 měsících ** nebo rituximabem**po 2-3 měsících po dobu 2 let nebo do progrese (pokud nastane dříve) U pacientů v PR lze zvážit i další léčbu (viz níže)
Další možnosti terapie při nedosažení CR	U pacientů **mladších 65 let*** zvážení další léčby: • BR, FCR, R-FND • Konsolidační RT • ibritumomab tiuxetan • salvage terapie (platinový režim) + autologní či alogenní transplantace
	U pacientů **> 65 let* při dobrém biologickém stavu** zvážení další léčby**:** • BR, redukované FCR • RT • ibritumomab tiuxetan • monoterapie rituximabem jinak **paliativní léčba:** chlorambucil, CF, low dose RT 2x2Gy apod.

* věková hranice závisí vždy na biologickém stavu nemocného
** úhrada jen pro pacienty s FLIPI 1 skóre 2-5
# ve vysoce individuálních případech: **sekvenční protokol-PACEBO/IVAM**[124]

Léčba relapsuFL

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem FL mladších 65 let	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu (viz níže)	**Asymptomatický pacient** Sledování do progrese vyžadující léčbu
Záchranná („salvage“) chemoterapie: • **R-CHOP, R-bendamustin* (opačná volba dle režimu užitého v 1. linii)** • **R^2 (rituximab + lenalidomid*)** • **R-ESAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP** • **R-FND, R-FC, R-FCM**** • **bendamustin* + obinutuzumab***(u rituximab refrakterních pacientů) • **idelalisib***(u rituximab refrakterních pacientů) • **ibritumomab tiuxetan***** • **Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)**	

123 *Procházka V, Papajík T, Janíková A, Belada D, Kozák T, Šálek D, Sýkorová A, Mócková H, Campr V, Dlouhá J, Langová K, Fürst T, Trněný M.Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. Leuk Lymphoma. 2017 Mar;58(3):601-613*

124 *Procházka V, Papajík T, Janíková A, Belada D, Kozák T, Šálek D, Sýkorová A, Mócková H, Campr V, Dlouhá J, Langová K, Fürst T, Trněný M.Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. Leuk Lymphoma. 2017 Mar;58(3):601-613*

Při **dosažení CR/PR**	• **udržovací léčba rituximabem** po 3 měsících po dobu 2 let či do progrese • vhodná **konzultace s CIHP** – zvážení autologní či alogenní transplantace • ibritumomab tiuxetan*** (při reziduu) • RT na PET pozitivní reziduum
Příklad terapeutického rozhodování u nemocných starších 65 let	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu (níže)	**Asymptomatický pacient** Sledování do progrese vyžadující léčbu
Záchranná („salvage“) chemoterapie: rozhodnutí dle biologického stavu, věku a doby do relapsu: • **monoterapie rituximabem*** • **imunochemoterapie**: R-COP, R-CHOP, R-FC, R-bendamustin* • **R^2 (rituximab + lenalidomid*)** • **ibritumomab tiuxetan***** • **bendamustin* + obinutuzumab**(u rituximab refrakterních pacientů) • **idelalisib***(u rituximab refrakterních pacientů) • eventuálně **paliace** (low dose RT 2x2Gy, chlorambucil…)	
Při **dosažení CR/PR**	• **udržovací léčba rituximabem** po 3 měsících po dobu 2 let či do progrese
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.* *Pozn.: v případě rituximabu je schválena úhrada jen pro 2. a další relaps FL* *** režimy s fludarabinem jsou preferovány v případě, kdy pacient nebyl primárně indikován k provedení autologní transplantaci (po fludarabinu je obtížná separace kmenových buněk)* **** léčba dostupná pouze ve VFN Praha a FN Olomouc*	

Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfotocytární leukémie (SLL/CLL)

Charakteristika jednotky[125,126]

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze kritériem B-lymfocytózy > 5x 10^9/l v periferní krvi u CLL.[127]
- SLL představuje **3-10 % NHL**. Věkový medián je kolem 65 let. Zhruba 75 % nemocných má postiženou kostní dřeň v době diagnózy. Častá bývá také generalizovaná lymfadenopatie a splenomegalie.[128]
- Diagnóza je stanovena na základě **typické histologie a imunohistochemie v mízní uzlině či imunofenotypu v kostní dřeni**, ev. periferní krvi. Nádorové lymfocyty exprimují typickou kombinaci antigenů **CD5, CD19 a CD23**.[129,130]

125 *Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM, Picozzi VJ Jr, Horning SJ. Small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 1989;7(5):598-606*
126 *Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015; 13(3):326-62*
127 *Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. J Clin Oncol. 2007;25(29):4648-56*
128 *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89(11):3909-18*
129 *Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018; 131(25):2745-2760*
130 *Doubek M, Špaček M, Pospíšilová Š et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) – 2018. Transf Hematol dnes; 3: 208-220*

- Vzhledem k poměrně častému výskytu **autoimunitní hemolytické anémie** u SLL/CLL je vhodné během úvodních vyšetření provést Coombsův test a stanovit ukazatele hemolýzy (bilirubin, haptoglobin, LDH).
- Před každou linií léčby je doporučováno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména deleci 17p a analýzu mutací *TP53*. V případě, že není přítomen cirkulující klon v periferní krvi, lze toto vyšetření provést z aspirátu kostní dřeně, ev. z biopsie lymfatické uzliny.

SLL/CLL - terapie[131]

Nejprve je nutno zvážit, zda je vůbec léčba indikována. Významnou část nemocných se SLL lze sledovat bez léčby (postup „*watch & wait*“).

K indikacím pro zahájení léčby je možno využít ***kritéria International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*** **z roku 2018**. Léčba je indikována, pokud je onemocnění klinicky aktivní a je tedy splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

- **progredující či masivní lymfadenopatie**
- **progredující či masivní splenomegalie**
- **rozvoj či zhoršení anémie/trombocytopenie**
- **autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie nereagující na kortikoterapii či jinou standardní léčbu**
- **systémové příznaky:**
  - **neinfekční horečky > 38 ºC trvající déle než 2 týdny**
  - **noční pocení trvající déle než 1 měsíc**
  - **jinak nevysvětlené hubnutí (o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců)**
  - **výrazná únava znemožňující vykonávat zaměstnání či běžné činnosti**

Před zahájením léčby je nejdůležitějším aspektem stanovení cílů léčby, na základě kterých je zvolena intenzita léčby a posléze konkrétní léčebný postup.

Při rozhodování o intenzitě léčby je vhodné přihlédnout k následujícím zásadním faktorům:

- **faktory týkající se nemocného**: biologický věk, celkový stav nemocného a přidružená onemocnění - hodnotíme dle výkonnostního stavu dle ECOG, počtu a závažnosti komorbidit, případně s použitím některých skórovacích systémů (např. *Cumulative Illness Rating Score* – CIRS)[132]. Funkci ledvin je vhodné posoudit pomocí vypočtené clearance kreatininu, např. dle Cockcroft-Gaultovy rovnice
- **faktory sevztahem k SLL**: rozsah, přítomnost masivní lymfadenopatie, přítomnost autoimunitních komplikací (autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní trombocytopenie)

Léčba 1. linie u mladších nemocných bez významných komorbidit

- Principy léčby jsou **shodné pro SLL i CLL**.
- V současné době je **režimem volby chemoimunoterapie FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), a to zejména u nemocných s mutovaným stavem IGHV. Dávka rituximabu v režimu FCR je od 2. cyklu 500 mg/m^2.[133]
- V případě delece 17p/mutace *TP53* a je možno použít **akalabrutinib** nebo **ibrutinib[134]**. Kombinaci **idelalisib+ rituximab** je možno použít při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.

131 *Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5:v78-84*

132 *Salvi F, Miller MD, Grilli A et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc. 2008;56(10):1926-31*

133 *Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376:1164-74*

134 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

- Další možnosti léčby:
  - **bendamustin**[135] **+ rituximab** (BR)[136] jako alternativa k režimu FCR u nemocných ≥ 65 let věku.
  - **RCD** (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progrese CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)

Léčba 1. linie u starších či komorbidních nemocných

- U nemocných s významnými komorbiditami či clearancí kreatininu < 70 ml/min., kteří tedy nemohou být léčeni plnodávkovaným protokolem FCR, je možné použít kombinaci **venetoklax + obinutuzumab**[137]**. Dále lze použít chemoimunoterapii, zejména chlorambucil + obinutuzumab**[138] **a to především u pacientů s mutovaným stavem IGHV.**
- V případě delece 17p/mutace TP53 je možno použít **akalabrutinib**[139] **nebo ibrutinib**[140,141] **nebo venetoklax + obinutuzumab** či při nevhodnosti jakékoli jiné léčby kombinaci **idelalisib + rituximab**.

Další možnosti léčby:

BR (bendamustin[142]+ rituximab)

FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR)[143]

Chlorambucil + rituximab[144]

RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.

akalabrutinib ± obinutuzumab[137]

U velmi těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby paliace symptomů s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či kortikoterapii.

Ibrutinib dle SPC přípravku lze použít v léčbě první linie u pacientů bez defektu *TP53*. V současné době ale doporučujeme ponechat tento preparát až pro případy léčby pacientů s relapsem onemocnění.

135 *použití rituximabu a bendamustinu se řídí pravidly pro CLL, pokud přesto panuje nejasnost, je vhodné kontaktovat příslušnou zdravotní pojišťovnu*

136 *Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.Lancet Oncol 2016;17(7):928-942*

137 *Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:1188–1200.*

138 *Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Eng J Med 2014;370:1101-1110*

139 *Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;395:1278–1291.*

140 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

141 *Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 2013;369:32-42*

142 *použití rituximabu a bendamustinu se řídí pravidly pro CLL, pokud přesto panuje nejasnost, je vhodné kontaktovat příslušnou zdravotní pojišťovnu*

143 *Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2014;124(21):467*

144 *Laurenti L, Vannata B et al. Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 May 2;5(1):e2013031.*

Principy léčby relapsu SLL/CLL

- Pokud trvala **léčebná odpověď na chemoimunoterapii minimálně 36 měsíců**, je možno zvážit **zopakování léčby 1. linie.**
- V ostatních případech (refrakterní onemocnění nebo časný relaps/progrese nebo získání nepříznivých cytogenetických změn) je doporučena změna léčby.
- Hlavní léčebné možnosti představují (dle abecedy): akalabrutinib[145], **ibrutinib[146], idelalisib + rituximab[147], venetoklax + rituximab[148,149]** zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (BCR) nebo inhibující antiapoptotický protein Bcl-2.

Léčebné možnosti pro nemocné bez významných komorbidit (dle abecedy)

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- Venetoklax + rituximab
- Venetoklax

Další možnosti léčby relapsu (v případě pozdního relapsu nebo pokud nelze použít cílené inhibitory)

- BR[150]
- FCR
- RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
- záchranné platinové režimy (R-DHAP, R-ESAP, R-ICE)
- Nemocní se SLL s **nepříznivým klinickým průběhem ve věku do 65 let** a v dobrém celkovém stavu by měli být vždy **zvažování k provedení alogenní transplantace**, která představuje v současné době jedinou kurativní metodu u SLL/CLL.
- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syntrom - RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

Léčebné možnosti pro komorbidní nemocné (dle abecedy)

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- Venetoklax + rituximab

Další možnosti léčby

- BR
- Low-dose FCR
- RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

145 *Ghia P. et al: ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia J Clin Oncol 2020 Sep 1;38(25):2849-2861*

146 *Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Eng J Med 2014;371:213-223*

147 *Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Eng J Med 2014;370:997-1007*

148 *Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study.Lancet Oncol 2016;17(6):768-7*

149 *Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. New Engl J Med. 2018;378(12):1107-20*

150 *Fischer K, Cramer P, Busch R, et al: Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/ or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2009; 29:3559-3666*

Léčebné možnosti pro těžce komorbidní nemocné

- Symptomatická/paliativní léčba: nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii, nízkodávkované kortikoidy

Lymfomy z marginální zóny

Charakteristika jednotky: tato skupina obsahuje několik dalších podjednotek[151,152]:

MALT lymfomy asociované se slizniční tkání (viz kapitola extranodální lymfomy)

Nodální B-lymfom z marginální zóny – diagnostika a léčba se prakticky shoduje s folikulárními lymfomy

Splenický lymfom z marginální zóny

Klonální B-lymfocytóza z buněk marginální zóny (izolováná klonální lymfocytóza fenotypu MZL bez jiného orgánového postižení, není cut-off počtu lymfocytů pro odlišení od lymfomu, jen minorita – do 20 % - přechází v MZL)[153]

Diagnóza by měla být uzavřena na základě dostatečné biopsie a IHC zahrnující minimálně CD20(+), CD5(-), CD10(-), CD23(-/+), cyklin D1(-). Doporučeno je vyšetření mutace MYD88 a v případě gastrických MZL provedení FISH vyšetření k průkazu t(11;18)(p21;p21)

Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL)
Charakteristika jednotky:

- Splenický MZL představuje <1 % NHL a asi 20 % všech MZL. Jde o prozatímní (**provizorní)** jednotku, která vyžaduje další (především molekulární) studie, aby mohly být zřetelně definovány diagnostické parametry.[154,155]
- Splenický lymfom zůstává **obvykle indolentní** a pacienti léta nevyžadují léčbu. Asi u třetiny pacientů se lymfom vyvíjí agresivně a pacienti mohou zemřít do 4 let od stanovení diagnózy.[156]
- 5leté přežití se pohybuje kolem 80 %, jako negativní prognostické faktory byly identifikovány anémie, hypoalbuminémie a zvýšená hladina LDH.[157]
- Některé případy splenického lymfomu mohou být asociovány s infekcí HCV – přítomnost infekce HCV by měla být při diagnóze splenického lymfomu podpořena **titry protilátek antiHCV** a průkazem **HCV RNA. V případě prokázané HCV infekce je primárně indikována antivirová terapie.[158]**

151 *Piris MA, Isaacson PI, Swerdlow SH, et al. Splenic marginal zone lymphoma.In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classificationof Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:223e225*

152 *Campo E, Pileri SA, Jaffe ES, et al. Nodal marginal zone B-cell lymphoma.In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classificationof Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised4th ed. Lyon: IARC; 2017:263e265*

153 *Xochelli A, Kalpadakis C, Gardiner A, et al. Clonal B-cell lymphocytosisexhibiting immunophenotypic features consistent with a margine zoneorigin: is this a distinct entity? Blood. 2014*

154 *Sabarish A., Basem M. William, Marginal Zone Lymphoma: Clinicopathologic Variations and Approaches to Therapy, Current Oncology Reports, April 2018, 20:33*

155 *Santos T et al. Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 39.2: 146-154. Elsevier Editora Ltda. (Apr 2017 - Jun 2017)*

156 *Chacón JI, Mollejo M, Muñoz E et al. - Splenic marginal zone lymphoma: clinical chracteristics and prognostic factors in a series of 60 patients.Blood 2002; 100: 1648-1654*

157 *Matutes E, Oscier D, Montalban C et al.- Splenic marginal zone lymphopma proposals for revision of diagnostic, staging and therapeutic kriteria. Leukemia 2008; 22: 487-495*

158 *Hermine O, Lefrere F, Thieblemont C et al. - Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 89-94*

Principy léčby splenického MZL

Primární léčba:[159,160,161,162]

- **Rituximab[163] v dávce 375 mg/m^2/týden 6-8 dávek[164,165,166,167,168,169,170]**
- **Rituximab[1] s chemoterapií** - R-CHOP, R-COP[171], FCR, RB[172], RCD - nutno vždy ale zohlednit, věk, celkový stav nemocného, přidružená onemocnění atd.[173,174,175]
- **Splenektomie -** po zvážení benefitu a případných rizik
- Při prokázané infekci **HCV** (PCR, serologie), která je považována za kauzální příčinu MZL, je indikována léčba **interferonem a ribavirinem.[176]** Léčebnou odpověď lze v těchto případech očekávat již po antivirotické léčbě interferonem a ribavirinem.
- **Radioterapie na oblast sleziny 4-8 Gy -** zvážit u pacientů **kontraindikovaných k splenektomii či nevhodných k systémové léčbě**

Waldenströmova makroglobulinémie/lymfoplazmocytární lymfom

Charakteristika jednotky:

- Nádor z malých B-lymfocytů, plazmocytoidních lymfocytů a plazmatických buněk, který nesplňuje kritéria jiného lymfomu z malých lymfocytů s plazmacytickou diferenciací
- Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je definována jako LPL s infiltrací kostní dřeně patologickými buňkami a IgM monoklonální gammapatií jakékoliv koncentrace
- WM představuje asi 1,5 % NHL s incidencí 3,8/milion obyvatel za rok.
- Klinický průběh je typicky indolentní, medián přežití je mezi 5-10 lety.[177]
- Typickým molekulárně genetickým znakem je průkaz mutace MYD 88^{L265P}

159 *Cervettti G et al. How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases. Journal of Chemotherapy 29.2: 126-129. Taylor and Francis Ltd. (Mar 4, 2017)*

160 *Ortega JL, Cabanillas F, Rivera et al. Results of Upfront Therapy for Marginal Zone Lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Dec;17(12):879-883. doi: 10.1016/j.clml.2017.09.014. Epub 2017 Sep 23*

161 *Perrone S, D'Elia GM et al. Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era.Leuk Res. 2016 May;44:53-60*

162 *Kalpadakis C et al. Current and emerging treatment approaches for splenic marginal zone lymphoma. Expert Opinion on Orphan Drugs 4.9: 897-905. Taylor and Francis Ltd. (Sep 1, 2016)*

163 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

164 *Bennett M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab.Seminars in Hematology 2010; 47: 143-147*

165 *Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN et al. - Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. Hematol Oncol. 2007; 25: 127-131*

166 *Kalpadakis C, Pangalis GA Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Mar;31(1):65-72. doi: 10.1016/j.beha.2017.10.011. Epub 2017 Nov 7*

167 *Kalpadakis C et al. Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) treated with rituximab (R) monotherapy: A long term follow-up study on 104 patients. Haematologica, suppl. Supplement 2 102 : 147. Ferrata Storti Foundation. (Jun 2017)*

168 *Starr AG, Caimi PF et al.Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era. Hematology. 2017 Aug;22(7):405-411. doi: 10.1080/10245332.2017.1279842. Epub 2017 Jan 20*

169 *Castelli R, Gidaro A, Deliliers GL. Bendamustine and Rituximab, as First Line Treatment, in Intermediate, High Risk Splenic Marginal Zone Lymphomas of Elderly Patients.Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 Jul 1;8(1)*

170 *Fan F. et al. Efficacy and safety of rituximab in marginal zone lymphoma: A meta-analysis of 13 studies. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 9.8: 17001-17010. E-Century Publishing Corporation. (Aug 30, 2016)*

171 *Oh S et al. Phase II trial of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced stage marginal zone lymphoma-consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study. Blood 128.22 American Society of Hematology*

172 *Castelli R et al. Bendamustine and rituximab, as first line treatment, in intermediate, high risk splenic marginal zone lymphomas of elderly patients. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 8.1 Universita Cattolica del Sacro Cuore*

173 *Tsimberidou AM, Katovsky D, Schlette E et al. - Outcomes in patiens with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. Cancer 2006; 107: 125-135*

174 *Cencini E, Fabbri A, Long-term efficacy and toxicity of rituximab plus fludarabine and mitoxantrone (R-FM) for gastric marginal zone lymphoma: a single-center experience and literature review. Ann Hematol. 2018 May;97(5):821-829*

175 *Castelli R, Bergamaschini L, Deliliers GL First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenicmarginalzone lymphomas.Med Oncol. 2017 Dec 29;35(2):15. doi: 10.1007/s12032-017-1076-1*

176 *Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L et al. - Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin´s lymphoma: a multicenter Italian experience J Clin Oncol 2005; 23: 468-473*

177 *Buske C, Sadullah S, Kastritis E et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. Lancet Haematol. 2018 Jul;5(7):e299-e309*

- Kromě nespecifických B-symptomů, lymfadenopatie, organomegalie a cytopenie se MW může manifestovat i s IgM asociovanými projevy jako jsou: hyperviskozita, kryoglobulinémie, autoimunní hemolytická anémie, neuropatie a AL amyloidóza.
- Pokud je to klinicky indikováno, je doporučeno vyšetřit: kryoglobulin, viskozitu plazmy, vyloučit získanou von Willebrandovu nemoc, vyšetřit proteinurii za 24 hodin, hladinu sérových volných lehkých řetězců, hladinu NTproBNP a troponinu, provést EMG a vyšetření anti-MAG/anti-GM1 protilátek[178]

WM – principy léčby

U asymptomatických nemocných nesplňujících některé z níže uvedených indikačních kritérií se doporučuje pouze sledování.[179]

Mezi hlavní indikace k zahájení terapie patří:

- příznaky hyperviskozity (krvácení do kůže a sliznic, poruchy vizu a sluchu, závratě, bolesti hlavy, zmatenost); bývají vyjádřeny obvykle u IgM ≥ 30 g/l
- symptomatická či velká („bulky“) lymfadenopatie
- symptomatická hepato- a/nebo splenomegalie
- symptomatická kryoglobulinémie, případně autoimunitní projevy (hemolytická anémie)
- příznaky periferní neuropatie
- cytopenie (Hb < 100 g/l, trombocyty < 100x 10^9/l)
- febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, únava (B symptomy)

WM - léčba 1. linie

- V případě symptomatické hyperviskozity je indikována v prvé řadě terapeutická **plazmaferéza**
- Základem systémové léčby je **rituximab[180] v monoterapii, případně v kombinaci s chemoterapií - například režimy dexamethason-rituximab-cyklofosfamid (DRC)[181] nebo rituximab-cyklofosfamid-prednison (RCP), bortezomib-dexamethason-rituximab (BDR)[182], event. režim bendamustin-rituximab (BR)[183,184]**
- Úvodní terapie by měla být volena dle převažující symptomatologie: v případě hyperviskozity/AL amyloidózy volíme bortezomibový režim, u bulky disease BR, v případě cytopenie/neuropatie režim DRC/RCP.
- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno zvážit **ibrutinib[185]**
- Vždy zvážit zařazení nemocného do klinické studie.

Léčba relapsu

- Léčba se zahajujeopět pouze **u symptomatických** pacientů
- Při léčebné odpovědi trvající ≥ 3-4 roky lze zopakovat původní režim.

178 *Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50*

179 *Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1257-126*

180 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

181 *Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Br J Haematol. 2017 Oct;179(1):98-105*

182 *Gavriatopoulou M, García-Sanz R et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years.Blood. 2017 Jan 26;129(4):456-459. doi: 10.1182/blood-2016-09-742411. Epub 2016 Nov 21*

183 *Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2013; 381(9873):1203–1210*

184 *Paludo J, Abeykoon JP et al.Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia.Ann Hematol. 2018 Apr 3. doi: 10.1007/s00277-018-3311-z*

185 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

- Obecně lze využít režimy jako v 1. linii:
  - **Ibrutinib, zanubrutinib**[186,187]
  - V případě absence neuropatie lze použít i režimy s **bortezomibem**[188,189]
- Režimy obsahují **fludarabin** (FR – fludarabin, rituximab; FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) nejsou preferovány pro 1.relaps z důvodu vyššího rizika sekundárních malignit[190]
- U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem, případně trváním odpovědi pod 2 roky lze zvážit podání vysokodávkované terapie s **autologní transplantací** krvetvorných buněk, u mladších nemocných event. i alogenní transplantací.

15.9. Agresivní lymfomy

Zahrnují tyto formy:

- **difúzní B-velkobuněčný lymfom a příbuzné entity** (viz níže)
- **periferní T-lymfomy** (periferní T-lymfom blíže neurčený, PTCL-NOS a anaplastický velkobuněčný B-lymfom, ALCL, ALK+ a ALCL, ALK-, angioimunoblastický lymfoma některé vzácnější klinické entity).

Difúzní velkobuněčný B-lymfom a příbuzné entity

Zahrnuje tyto formy:

- **difúzní B-velkobuněčný lymfom blíže nespecifikovaný (DLBCL, NOS)**
- **ostatní lymfomy z velkých buněk** (např. primární mediastinální thymický velkobuněčný B-lymfom, primární DLBCL CNS)
- **Vysoce maligní B-lymfom s *MYC* a *BCL2* a/nebo *BCL6* přestavbou,** dříve zařazován mezi difúzní velkobuněčné B-lymfomy
- **Vysoce maligní B-lymfom blíže neurčený (NOS) –** dříve vysoce maligní B-lymfom s rysy intermediárními mezi Burkittovým lymfomem a DLBCL, ještě předtím část pacientů vedena jako DLBCL, část jako Burkitt-like lymfom
- **Neklasifikovatelný B-lymfom s rysy intermediárními mezi difúzním velkobuněčným B-lymfomem a klasickým Hodgkinovým lymfomem – zejména tzv. lymfom šedé zóny**

Tyto lymfomy byly zahrnovány do starších studií pro DLBCL, včetně registračních studií s rituximabem.

Principy léčby 1. linie

- **Obecné pravidlo:** zejména u rizikových pacientů (IPI 3-5 a/nebo riziková histologie: double-expresor lymfomy (DLBCL s expresí c-myc, bcl2 a/nebo bcl6 – vysoce maligní Blymfomy s *MYC* a *BCL2* a/nebo *BCL6* přestavbou, vysoce maligní Blymfomy blíže neurčené, lymfomy šedé zóny, double-hit lymfomy, double-expressor lymfomy) doporučujeme zkonzultovat spolupracující CIHP či KOC s dotazem na možnost zařazení do aktuálních klinických studií ev. léčby intenzifikovaným režimem (viz dále)[191]
- **Stratifikace** dle IPI, aaIPI, R-IPI, eventuálně ABE-3 u starších pacientů, CNS-IPI pro CNS profylaxi

186 *Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):241-250*

187 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

188 *Tedeschi A, Picardi P, Ferrero S, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. Leuk Lymphoma. 2015; 56(9): 2637–2642*

189 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

190 *Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol. 2016 Aug;91(8):782-6. doi: 10.1002/ajh.24405. Epub 2016 Jun 3*

191 *Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood. 2014 Oct 9;124(15):2354-61. doi: 10.1182/blood-2014-05-578963. Epub 2014 Aug 26.Blood. 2014*

- **Rituximab 8x** v kombinaci s **antracyklinovými režimy** (CHOP nebo „CHOP–like“), v intervalu 21 nebo 14 dní - 6 cyklů[192,193]
- U mladších, velmi nízce rizikových pacientů (<60 let, aaIPI = 0, max. rozměr tumoru < 7.5 cm) možno zvážit redukci cyklů léčby (Rituximab 6x, CHOP-like 4x)
- Intenzifikovaná terapie(např.R-hyperCVAD/R-MTX-AraC či R-CHOEP-14 nebo DA-EPOCH -R) - možno zvážit pro rizikové nemocné mladší než 50-60 let.
- Redukovaná terapie R-miniCHOP pro nemocné > 80 let[194].
- Limitujícím faktorem pro použití antracyklinů není věk, ale vždy klinický stav nemocného.
- Vysokodávkovaná terapie s ASCT u pacientů v PET-negativní kompletní remisi po ukončení léčby obecně není doporučována; může být zvážena jako konsolidace intenzifikované léčby u vysoce rizikových pacientů
- U mladších nemocných s jakoukoli odpovědí horší než CR je indikována záchranná terapie s HDT a ASCT
- Léčebným cílem je dosažení kompletní remise. Nedosažení PET-negativní kompletní remise na konci léčby 1. linie je indikací k pokračování léčby s možnostmi:
- Radioterapie:[195]
  1. u lokalizovaného PET+ reziduua, které je možno pojmout do jednoho ozařovacího pole
  2. u reziduálního postižení při pochybnosti o viabilitě rezidua dle PET
  3. zvážit na oblast úvodního bulku> 7,5cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory)[196]
  4. zvážit RT na místa původního skeletálního postižení[197]
  5. na druhostranné varle jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem varlat
  6. zvážit konsolidační RT po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mízního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) – zejména v případě nejasného PET nálezu po imunochemoterapii
  7. krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz kapitola PCNSL)
- **Profylaxe CNS nemoci** je možno zvážit v případech vysokého rizika CNS relapsu, i když význam profylaxe je v posledních letech zpochybňován
  1. Preferovaným způsobem CNS profylaxe jsou 2 cykly vysokodávkovaného methotrexátu (3 g/m^2, ev. redukce u starších onemocnění, renální insuficience aj.), přesné zařazení cyklů v rámci indukční léčby stanovené není – vhodné je zařadit nejpozději po 2.nebo 3.cyklu indukční léčby, možná je varianta podat HD MTX den 15 v rámci 1., 3. a 5. cyklu
  2. Je možnmé také i.th.podání MTX

192 *Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002;346:235-242*

193 *Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.: Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008 Feb;9(2):105-16.*

194 *Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460-8.*

195 *Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P, et al.: Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1168-77.*

196 *Held G, Murawski N, Ziepert M, et al.: Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1112-8.*

197 *Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al.: Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. J Clin Oncol. 2013 Nov 10;31(32):4115-22*

- **Pacienti s konkomitantním postižením CNS při diagnóze**: Léčba na bázi HD-MTX± ASCT u transplantovatelných nemocných[198]

Obecné principy léčby relapsů:

- Doporučujeme kontrolovat stránky www.lymphoma.cz, eventálně kontaktovat spolupracující CIHP či KOC s dotazem na možnost zařazení do **aktuálních klinických studií.**
- Záchranné režimy založené na **platinových derivátech** (např. ICE, DHAP, ESAP). **U mladších nemocných** (do 65 let, v případě dobrého klinického stavu do 70 let) s následnou autologní transplantací u těch, kteří dosáhnou alespoň parciální remise
- U mladších nemocných je v případě rezistence na léčbu 2. linie a dobrého celkového stavu indikována ještě **třetí** linie záchranné terapie s následnou ASCT při dosažení alespoň parciální remise[199].
- **Rituximab**[200] u nemocných s CD20 pozitivním relapsem[201].
- **U mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci:**
  - individuálně zvážit léčbu CAR-T lymfocyty
  - individuálně zvážit možnost alogenní transplantace v případě odpovědi na záchrannou léčbu další linie
  - zvážit zařazení nemocného do klinické studie
- **U starších nemocných neschopných intenzívní záchranné léčby nebo relapsu po ASCT u pacientů nevhodných k alogenní transplantaci:** paliativní chemoterapie (viz níže), paliativní léčba kortikoidy, případně best supportive care. Individuálně je možno zvážit léčbu CAR-T lymfocyty.[202,203]
- V roce 2022 by měl být v rámci specifického léčebného programu dostupný glofitamab.
- **Postavení RT v léčbě relapsů:**
  1. indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua
  2. zvážit RT na místo původního bulk postižení
- **Pacienti s CNS relapsem či kombinovaným CNS a systémovým relapsem:** Léčba na bázi HD-MTX

DLBCL - léčba 1. linie

Mladší pacienti s velmi nízkým rizikem

Charakteristika populace:

- **Věk do 60 let**
- **IPI = 0**
- Maximální rozměr tumoru <7,5 cm

198 *Peñalver FJ, Sancho JM, de la Fuente A, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). Haematologica. 2017; 102: 235-245*

199 *Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al.: Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study.Bone Marrow Transplant. 2016 Jan;51(1):51-7. doi: 10.1038/bmt.2015.213. Epub 2015 Sep 14*

200 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

201 *Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N,et al.: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26*

202 *Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1*

203 *Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447. Epub 2017 Dec 10*

Léčebný postup

- **4x R-CHOP-21 + 2xR**[204]
- RT eventuálně u PET pozitivního rezidua

Mladší pacienti s nízkým rizikem

Charakteristika populace

- Věk **do 65 let**
- nesplňují kritéria mladších pacientů s velmi nízkým rizikem

Léčebný postup

- **6x R-CHOP-21**[205]
- **RT** doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua;RT zvážit v případě „bulky“ masyv úvodu, případně u PET rezidua nejasné biologické povahy

Pozn.: U pacientů ve věku 60-65 let, kteří by jinak splňovali kritéria mladších pacientů s velmi nízkým rizikem, doporučujeme postupovat individuálně, včetně zahrnutí preferencí pacienta

Mladší pacienti s vyšším rizikem

Charakteristika populace

- Věk **do 65 let**
- **IPI 3-5**

Léčebný postup

- Standardní léčbou je **8x rituximab + 6-8xCHOP-21** ± 2xHD-MTX(případně i.th. profylaxe)
- Zvážit použití **intenzifikovaných režimů** (R-HyperCVAD/R-MTX-HDAraC, R-CHOEP-14, DA -EPOCH-R)[206].
- **RT** doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase v úvodu>7,5cm,eventálně u PET rezidua nejasné biologické povahy; zvážit na místa původního skeletálního postižení
- Při jakékoli odpovědí horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je **indikována záchranná terapie s HDT a ASCT**

Starší pacienti (> 65 let věku)

Léčebný postup

- **8x rituximab** + **6x CHOP 21** ± HD-Methotrexát nebo i.th.profylaxe ± RT IF
- **RT** vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase
- U nemocných ve špatném celkovém stavu (ECOG ≥2) či u nemocných s masivním postižením zvážit v úvodu **podání „prefáze“:** Prednison 50 mg/m^2 1-7 dní ± vincristin 1mg jednorázově 1 den, až poté zahájit vlastní kúru.

204 *Poeschel V, Held G, Ziepert M et al.: Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2020; 394(10216):2271-2281.*

205 *Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diff use large- B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7: 379-91*

206 *Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). Lancet Oncol. 2012 Dec;13(12):1250-9.*

Léčba nemocných s relapsem DLBCL

Léčba relapsu u nemocných mladších 65 let

Mělo by být konzultováno centrum disponující možností transplantace krvetvorných buněk (CIHP).

Relaps DLBCL u pacientů schopných HD terapie (obvykle do 65 let věku) Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Záchraná „salvage“ chemoterapie: 3x R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP[207]	
Při dosažení **CR, PR**	• Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM) + ASCT
Při dosažení **SD, PD**	• **Po selhání 2 a více linií léčby: zvážit CAR-T terapii** • Pola-BR nebo jiná léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí, při dosažení alespoň PR lzezvážit BEAM/TEAM + ASCT

- V případě relapsu mladších nemocných po ASCT nebo nemožnosti provést ASCT (selhání sběru, infiltrace KD)při selhání dvou linií léčby je možné zvážit léčbu CAR-T lymfocyty.
- V dalších liniích je možné na použít režimy na základě gemcitabinu, polatuzumab vedotin +BR, ev. další kombinace
- V případě **relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu** po min. 2 liniích léčby je možné zvážení terapie pembrolizumabem[208], event.CAR-T terapie axicelem.[209]

Léčba relapsu u nemocných starších 65 let

Relaps DLBCL u pacientů neschopných HD terapie (obvykle nad 65 let věku) Zvážit účast v klinické studii (kontaktovat CIHP)
• R-GEMOx, redukovaný režim R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP, Pola-BR[210]* • Po selhání min.2 linií léby u vhodných pacientů možno uvažovat o CAR-T terapii • V případě špatného celkového stavu a nemožnosti indikace ke CAR-T terapii: R-gemcitabin, případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD), R-CEOP, event. paliativní terapie
**nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

- V případě relapsu starších pacientů v klinicky dobrém stavu (ECOG = 0-1), ale nevhodných k ASCT, je možno zvážit léčbu CAR-T lymfocyty preparáty axicel nebo tisacel[211]; nebo v případě biologického podtypu ABC (resp. nonGC) zvážit použití **cílené terapie – lenalidomid[212].**
- V případě relabovaného/**refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu** je možné zvážení terapie pembrolizumabem[213] nebo CAR-T terapie axicelem[214]

Zralé T/NK lymfomy[215]

Nejčastější histologické subtypy:

- Periferní T lymfom blíže neurčený (PTCL, NOS)
- Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) – ALK pozitivní nebo negativní

207 *Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N,et al.: Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26*

208 *Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al.: Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14*

209 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

210 *Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al.: Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172*

211 *V obou případech nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

212 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

213 *Armand P. et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2019 Dec 1;37(34):3291-3299*

214 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

215 *Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Sep;31(3):315-321. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.002. Epub 2018 Jul 3*

- Angioimunoblastický lymfom (AITL)– existují 3 varianty:
  - AITL,
  - Folikulární T-lymfom
  - Nodální PTC s fenotypem T-folikulárního helpera

Charakteristika skupiny

- **Potenciálně kurabilní** onemocnění, někteří nemocní jsou kurabilní ve vysokém procentu (ALK pozitivní ALCL s nízkým IPI); u některých je prognóza stále nepříliš dobrá (PTCL NOS, ALCL ALK negativní, ALK pozitivní ALCL s vyšším IPI).
- Vzácné podjednotky – např. hepatosplenický γδ lymfom a další – vždy konzultovat s CIHP.
- Důležitáje **přesná histologická diagnostika**. Vždy **nutné druhé čtení** na hematopatologickém pracovišti disponujícím i molekulárně biologickými technikami.
- Rozdělení dle věku pro jednotlivé léčebné postupy je nutné brát orientačně – vždy záleží na **biologickém stavu nemocného.**
- Důležité je vyšetření **exprese CD30** u všech T-lymfomů v souvislosti s možnou terapií brentuximab vedotinem
- **vyšetření přestavby DUSP22/IRF4 -** při přítomnosti dané přestavby je lepší prognóza (OS) než u ALCL ALK negativní skupiny

Principy terapie

- Před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz, zvážit účast v klinické studii.
- U **mladších nemocných s histologicky nepříznivým typem** (PTCL-NOS, ALCL, ALK-negativní, AITL) standardní nebo **intenzivnější chemoterapie** (při CD30+ preferenčně BV+CHP) + **zvážit konsolidaci** vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT.
- U nemocných s CD30+ PTCL je indikována a má úhradu kombinace **brentuximab vedotin + chemoterapie** CHP[216].
- Monoterapie brentuximab vedotinem je indikována a má úhradu i při selhání léčby 1.linie u ALCL, za což se považuje nedosažení CR.
- U **nemocných v dobrém biologickém stavu zvážit denzní dávkování chemoterapie či přidání etoposidu** (tj. CHOEP-21 nebo CHOP-14 u CD30 negat.).
- **Postavení RT v léčbě zralých T/NK lymfomů:**
  - **individuální zvážení u:**
    - lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
    - zvážit RT na oblast úvodního bulku (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory např. klinicky nižší význam pozdní a velmi pozdní toxicity RT u starších nemocných)
- **Specifika pro NK/T lymfom, nasální typ:**
- Léčba: protokoly založené na L-asparagináze (Aspa/Met/Dex, GELOX, SMILE, DDGP) nebo ifosfamidu s platinovým derivátem (2/3 DeVIC, VIPD), 4-6 cyklů
- Intenzivní radioterapie u lokalizovaných onemocnění je zcela nezbytnou součástí léčby
- Léčbu monitorujeme kromě zobrazovacích metod též pomocí kvantitativní PCR na EBV v plazmě.

Principy léčby relapsů

- Vždy kontaktovat CIHP, zvážit zařazení do klinické studie.

216 *Horwitz S, O´Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 393: 229-240*

- U mladších pacientů: záchranná chemoterapie založená na **gemcitabinu**a/nebo **platinových derivátech** (GDP, GIFOX, DHAP, ICE, ESHAP)
- U mladších nemocných v dobrém celkovém stavu včetně těch, kteří měli autologní transplantaci v 1. kompletní remisi zvážit **alogenní transplantaci**
- U mladších pacientů, kteří neměli autologní transplantaci v léčbě 1. linie a nemají vhodného dárce nebo nejsou vhodní k alloSCT: záchranná chemoterapie + autologní transplantace.
- U CD30+ lymfomů **brentuximab vedotin[217,218,219] (u relapsu systémového ALCL se jedná o indikaci s úhradou, u ostatních CD30+ lymfomů o indikaci „off label“).**
- U starších pacientů paliativní léčba (gemcitabin v monoterapii, kortikoidy).

Léčba periferních T lymfomů v 1. linii[220]

Prognosticky nepříznivé podtypy periferních T lymfomů – **léčba 1. Linie (PTCL-NOS, ALK-negativníALCL, ALK-pozitivní ALCL s IPI ≥2, AITL a další)** Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Mladší pacienti (do 60 - 65 let věku)	**Starší pacienti** (nad 60 - 65 let věku)
6x BV + CHP (event. CHEP) **6x CHOEP-14 nebo CHOEP-21** ± RT úvodního bulku či rezidua ↓ **zvážit HD terapii (BEAM/TEAM) +ASCT**	**6x BV + CHP** **6-8x CHOP-14 nebo CHOP-21** ± **RT úvodního bulku či rezidua*** (dle věku a biologického stavu) u pacientů starších 80 let: **6x MiniCHOP či 6-8x COP** ± **RT úvodního bulku či rezidua**
** Doporučená dávka 40 Gy*	

- Při nedosažení CR léčbou 1.linie je možno podat konsolidační terapii brentuximab vedotinem, buď jako monoterapii nebo jako bridge k další terapii (např. autoSCT, allo SCT)
- U pacientů s ALK pozitivním ALCL nízkého rizika (IPI 0-1) lze zvážit redukci terapie

Léčba relapsů periferních T-lymfomů

Léčba relapsu PTCL u mladších pacientů Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
chemoterapie **platinovým režimem** (např. ICE, DHAP, GDP) u ALCL brentuximab vedotin*	
u nemocných **s dárcem** ↓ **alogenní transplantace**	u nemocných **bez dárce** a **bez prodělané autologní SCT** ↓ **vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací**
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

217 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

218 *Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012; 30: 2190-6*

219 *Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. Blood. 2014 May 15;123(20):3095-100.*

220 *Allen PB, Pro B. Therapy of Peripheral T Cell Lymphoma: Focus on Nodal Subtypes. Curr Oncol Rep. 2020 Apr 16;22(5):44. doi: 10.1007/s11912-020-00902-1*

Léčba relapsu PTCL u starších pacientů bez možnosti intenzivní terapie Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
nemocní v **dobrém biologickém stavu**	nemocní **s komorbiditami** bez možnosti intenzivnější chemoterapie
GDP, GIFOX, ESHAP, DHAP, ICE eventuálně lenalidomid* u relapsu ALCL brentuximab vedotin	u relapsu ALCL brentuximab vedotin; jinak paliativní léčba (gemcitabin, bendamustin*, kortikoidy, best supportive care)
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL)

Charakteristika skupiny

- Morfologické **varianty MCL**: klasická, pleomorfní a blastická varianta
- Představuje **6-7 %** všech NHL, postihuje nemocné okolo 60 let věku, má sklon k **extranodálnímu šíření** včetně postižení kostní dřeně a gastrointestinálního traktu (někdy až do obrazu lymfomatoidní polypózy).
- Histopatologický obraz může vést k mylné diagnóze jiného low-grade lymfomu. Diagnóza se opírá o typický imunofenotyp (vysoká exprese CD20, obvyklá exprese CD5, absence exprese CD200) a patognomonickou cytogenetickou aberaci: translokaci t(11;14)(q13;q32) vedoucí ke **zvýšené expresi cyklinu D1.** Prognostický význam mají i cytogenetické aberace, zejména **delece TP53 a delece CDKN2A**, nově se objevují data o prognostickém významu některých rekurentních somatických mutací (zejména TP53).
- Základním prognostickým vodítkem zůstává výpočet **prognostického indexu dle MIPI**[221,222] (věk, index klinické výkonnosti dle ECOG, LDH, počet leukocytů), který rozdělí pacienty do 3 kategorií dle prognózy (nízké, střední a vysoké riziko) – viz kapitola prognostické indexy nebo viz kalkulátor na internetových stránkách Eurpean MCL Network: http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php. Cenným prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně **proliferace nádorových buněk (tzv. Ki-67**), kdy pacienti s vysokým proliferačním indexem (Ki-67 ≥30%) mají horší prognózu[223]. Kombinací MIPI a Ki-67 získáme tzv. MIPIc (kombinované MIPI) s ještě přesnějším prognostickým rozdělením pacientů při diagnóze[224]. Zde je nutné připomenout, že Ki-67 lze stanovit pouze z biopsie uzliny či extramedulární tkáně, nikoli z trepanobiosie. Výpočet MIPIc je extrémně jednoduchý, neboť k riziku dle MIPI (1, 2 nebo 3) připočítáme buď 1 (pokud Ki-67 ≥30%) nebo 0 (pokud Ki-67 <30%). MIPIc následně rozdělí pacienty do 4 prognosticky významných kategorií (1, 2, 3, 4).
- Recentně publikované výsledky ukazují významný prognostický vliv **mutací tumor supresorového genu *TP53***.[225,226] Ukazuje se, že vysoké procentuální zastoupení mutované alely genu *TP53* významně koreluje s chemorezistencí, celkovým přežitím a přežitím bez progrese.[227]

221 *Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-565*

222 *Hoster E, Klapper W, Hermine O, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(13):1338-1346*

223 *Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(12):1386-1394*

224 *Salek D, Vesela P, Boudova L, et al. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. Leukemia & lymphoma. 2014;55(4):802-810*

225 *Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903-1910*

226 *Obr A, Prochazka V, Jirkuvova A, et al. TP53 Mutation and Complex Karyotype Portends a Dismal Prognosis in Patients With Mantle Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 18, 762–768*

227 *Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. Blood. 2015;126(5):604-611*

- Specifickou podskupinu tvoří **pacienti s infiltrací CNS**. Šíření do CNS je popisováno u cca 4 % pacientů. V době diagnózy je to pak jenom kolem 1 % případů. Predisponujícími faktory jsou blastická cytomorfologická varianta, přítomnost B-symptomů, serová koncentrace LDH nad normu, pokročilé stádium dle Ann Arbor a vysoké skóre dle MIPI
- Volba jednotlivých linií léčby závisí kromě dostupnosti vhodných klinických studií též na standardech a zvyklostech jednotlivých center. Posouzení, která z léčebných možností je pro pacienta optimální, závisí na řadě faktorů: věk a komorbidity pacienta, rozsah a biologické faktory nemoci, schopnost spolupráce a možnosti absolvovat léčbu ambulantně, rychlost nástupu relapsu a jeho klinická agresivita, typ předchozí terapie, tolerance předchozí terapie. V samostatné kapitole se pak budeme věnovat pacientům s infiltrací CNS.

Pozn.: následující popis léčebných možností se týká pacientů s MCL <u>bez postižení CNS</u> v kterékoli fázi léčby, tj. primoterapie či léčby relapsů/progresí.

MCL - Léčba 1. linie

Obecné poznámky

- Před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), event. navštívit stránky www.lymphoma.cz pro získání informací o právě probíhajících **klinických studiích.**
- Obvyklým postupem bývá u pacientů s nově diagnostikovaným MCL zahájení **systémové léčby.**
- V případě **indolentních forem** (2-3 % všech případů MCL, asymptomatičtí, často pod obrazem CLL-like MCL s dominující leukocytozou, lymfocytozou, s žádnou nebo jen nevelkou lymfadenopatií, většinou s normální hodnotou LDH a nízkou proliferační frakcí) lze pacienty individuálně sledovat do symptomatické progrese (strategie **watch &wait**).

Pacienti schopní vysokodávkované terapie (do 65 let)

Obvykle pacienti do 65 let, výjimečně do 70 let bez limitujících komorbidit

Indukce

- intenzifikované režimy založené na **anthracyklinech** s implementací **vysokodávkovaného cytarabinu**[228] (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s **rituximabem**

Možnosti léčbyintenzivní chemoterapie

- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = **Nordický protokol**[229]
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- R-CHOP / R-DHAP = **protokol European MCL Network**[230]
- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = **MD Anderson Cancer Centre protokol**

Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

- vysokodávkovaná terapie (např. BEAM) následovaná autologní transplantací kostní dřeně (ASCT)

228 *Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet (London, England). 2016;388(10044):565-575*

229 *Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. British Journal of Haematology. 2012;158(3):355-362*

230 *Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2013;121(1):48-53*

Udržovací léčba

- **rituximab**, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let[231,232,233,234]

Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)

Obvykle pacienti do 75-80 let bez limitujících komorbidit či mladší pacienti s limitujícími komorbiditami[235].

Indukce

- režimy založené na **anthracyklinech** (samotné či s implementací vysokodávkovaného cytarabinu, HDAC) nebo režimy založené na **bendamustinu**[236], vždy v kombinaci s **rituximabem**[237]

Režimy:

- alternace **R-CHOP a R-HD-AraC** (cytarabin2g/m^2 D1 + D2, 3+3 cykly)[238]
- alternace **R-CHOP a R-DHAOX-edlerly** (cytarabin 2 g/m^2)
- **6x R-CHOP či R-COEP** (v případě kardiální komorbidity) (6-8 cyklů terapie)
- **6x R-bendamustin** (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)[239,240]
- **6x R-BAC500**(v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)[241,242]

Udržovací léčba

v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi se jedná o standardní postup, který významným způsobem prodlužuje celkové přežití pacientů

- **rituximab**, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let[243]

Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)

Obvykle pacienti nad 75-80 let či mladší pacienti v případě výrazných komorbidit.

231 *Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. The New England journal of medicine. 2017;377(13):1250-1260*

232 *Klener P, Salek D, Pytlik R, et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. American journal of hematology. 2019;94(2):E50-e53*

233 *Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015*

234 *Burki TK. Maintenance rituximab in mantle-cell lymphoma. The Lancet Oncology. 2017;18(11):e647*

235 *Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine. 2012;367(6):520-531*

236 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

237 *Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(6):471-480*

238 *Klener P, Fronkova E, Belada D, et al. Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma. Hematological oncology. 2017*

239 *Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet (London, England). 2013;381(9873):1203-1210*

240 *Rummel M, Kaiser U, Balser C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(1):57-66*

241 *Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. The Lancet Haematology. 2017;4(1):e15-e23*

242 *Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(11):1442-1449*

243 *Obr A, Prochazka V, Papajik T, et al. Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry(dagger). Leukemia & lymphoma. 2019;60(3):748-755*

Indukce

- režimy založené na **alkylačních látkách** v kombinaci s **rituximabem**[1]ve vybraných případech monoterapie inhibitorem Brutonovy tyrozin-kinázy

Režimy:

- R-COP
- R-chlorambucil
- Ibrutinib[244]
- R-bendamustin[232] (s redukcí bendamustinu na 50-70mg/m^2)

Udržovací léčba

V případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi se jedná o standardní postup.

- **rituximab**, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let

Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

- Rituximab v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy (dexamethazon)
- Ibrutinib[232]
- monoterapie kortikoidy (dexamethazon)
- lokální radioterapie 30-40 Gy

Léčba relapsu/progrese onemocnění

Pacienti schopní podstoupit alogenní transplantaci

Obvykle pacienti mladší 60 let, bez významných komorbidit, kteří mají vhodného dárce, tj. HLA -identického sourozence či HLA-kompatibilního dárce štěpu z registru dárců kostní dřeně.

Re-indukce

- obvykle **vysokodávkovaná terapie** založená na **platinových** derivátech nebo bendamustinu, téměř vždy v kombinaci s **rituximabem** (imunoterapie není indikována pouze v případech prokázané CD20-negativity lymfomu z rebiopsie). Jako přemostění k alogenní transplantaci kostní dřeně lze v indikovaných případech použít ibrutinib.[245]

Režimy:

- Ibrutinib
- R-DHAP, R-DHAOX
- R-ESHAP
- R-ICE
- R-BAC (bendamustin[233] 70 mg/m^2 D1-D2, cytarabin 900 mg/m^2 D1-D3)

Konsolidace

Pouze v případě chemosenzitivního onemocnění (tj. v případě dosažení kompletní či alespoň parciální remise)

- myeloablativní či RIC terapie následovaná **alogenní transplantací** kostní dřeně (graft-versus -lymphoma efekt)

244 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*
245 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii

Důvodem je vysoký věk či limitující komorbidity

- za standardní léčbu u pacientů s prvním selháním léčby (1. relaps, 1. progrese na primoterapii) je nutné považovat terapii inhibitorem Brutonovy tyrozin-kinázy **ibrutinibem**. Aktuálně je ibrutinib hrazen u všech pacientů, kteří absolvují alespoň jednu linii terapie a **zrelabují do 2 let od dosažení léčebné odpovědi** a zároveň nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a alogenní transplantace kostní dřeně (u nemocných s pozdním relapsem MCL > 24M tedy hrazen není). Léčba je vázána na CIHP. Terapie ibrutinibem probíhá do progrese či intolerance léčby.[246,247,248,249,250]
- v případě selhání 2 linií terapie včetně BTKi a při odpovídajícím stavu nemocného je na indikována terapie CAR-T (viz níže)
- U všech relapsů však obecně platí, že by maximum pacientů mělo být zařazováno do klinických studií.
- V případě nemožnosti zařadit pacienta do klinické studie či podávat ibrutinib (např. z důvodů závažné kardiální komorbidity či nutnosti plné antikoagulace) lze zvážit inhibitory BTK nové generace s výrazně menšími nežádoucími (*off-target*) účinky (acalabrutinib[251], zanubrutinib) - ty jsou však vázány na schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.
- Kromě inhibitorů BTK[252] je k dispozici několik dalších velice účinných linií léčby - viz seznam.

Režimy:

- **Ibrutinib[253]**
- R-bendamustin[241], R-bendamustin-cytarabin (R-BAC)[254]
- Akalabrutinib[241], zanubrutinib[241](monoterapie do progrese onemocnění)
- Lenalidomid[241,255]nebo R-lenalidomid[241,256]
- Venetoclax[241,257]
- R-fludarabin-cyklofosfamid (R-FC), event. v kombinaci s mitoxanthronem (R-FCM)
- R-bortezomib[241], R-bendamustin[241]-bortezomib[241] (RBB)
- R-bortezomib[241]-dexamethason

246 *Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica. 2019;104(5):e211-e214*

247 *Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet (London, England). 2016;387(10020):770-778*

248 *Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. The New England journal of medicine. 2013;369(6):507-516*

249 *Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(6):1175-1179*

250 *Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. British journal of haematology. 2018;183(4):578-587*

251 *Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet (London, England). 2017*

252 *Owen C, Berinstein NL, Christofides A, Sehn LH. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Current oncology (Toronto, Ont). 2019;26(2):e233-e240*

253 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

254 *McCulloch R, Visco C, Eyre TA, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. British journal of haematology. 2020;33*

255 *Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2016;17(3):319-331*

256 *Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. The Lancet Oncology. 2012;13(7):716-723*

257 *Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(8):826-833*

Brexucel (brexucaptagene autoleucel)[258]

Přípravek brexucel (Tecartus) je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)

Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Důvodem je vysoký věk či závažné komorbidity

- **Ibrutinib**
- kortikoidy (např. dexamethazon)
- lokální paliativní radioterapie

Léčba pacientů s postižením CNS

- Postižení CNS bývá častější u pacientů v období relapsu. S ohledem k této poměrně vzácné komplikaci nejsou ustanovena jednožnačná léčebná doporučení. Zvolený typ terapie by se měl odvíjet od aktuální kondice, věku a komorbidity nemocného. V podstatě se neliší od jiných lymfomů se sekundární infiltrací CNS.[259]
- Základem je kombinovaná indukční imunochemoterapie s **rituximabem** a cytostatiky s průnikem do CNS jako jsou **metothrexát** (≥3 g/m^2 anebo ≥2 g/m^2 u starších 60 let) a **vysokodávkovaný cytarabin** (≥3 g/m^2). Dle kondice pacienta by měla následovat **konsolidační ASCT** s přípravným režimem TEAM.
- Při léčbě relapsu pak **alogenní transplantace** kmenových buněk. Dle literárních dat existují příznivé zprávy o efektivitě **ibrutinibu**. U starších komorbidních pacientů je vhodnou léčebnou metodou **celomozková radioterapie** (WBRT). V paliativním přístupu pak kortikoidy.

15.10. Vysoce agresivní lymfomy

Prekurzorové lymfoidní neoplázie

Lymfoblastická leukémie/lymfom z B-buněk

- B-lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL/LBL), blíže nespecifikované
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s rekurentními genetickými abnormalitami:
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(9;22); *BCR-ABL1*
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(v;11q23); s přestavbou *KMT2A (MLL)*
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s(12;21); *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s hyperdiploidií
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s hypodiploidií
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(5;14); *IL3-IGH*
  - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(1;19); *TCF3-PBX (E2A-PBX1)*
  - provizorní jednotka: B-ALL/lymfom *BCR-ABL1*–like
  - provizorní jednotka: B-ALL/lymfom s *iAMP21*

Lymfoblastická leukémie/lymfom z T-buněk

- T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)
  - provizorní jednotka: časná T-prekurzorová ALL

258 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

259 *Cheah C.Y., George A., Giné E., Chiappella A., Kluin-Nelemans H.C., Jurczak W., Krawczyk K., Mocikova H., Klener P., Salek D., Walewski J., Szymczyk M., Smolej L., AuerR.L., Ritchie D.S., Arcaini L., Williams M.E., DreylingM., SeymourJ.F.. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. Annals of Oncology. 2013 Aug;24(8):2119-23*

Provizorní jednotka: Lymfoblastická leukémie/lymfom z NK buněk

Charakteristika skupiny

- Vrchol **incidence** ve věku 1-5 let: 7,7/100000, v dospělosti: 1,2/100000.
- ALL/LBL **v dospělosti** mají rizikovější cytogenetický a molekulárně genetický profil, horší odpověď na léčbu a jsou častěji indikovány k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk
- Jako **leukémie** se označují prekurzorové lymfoidní neoplázie s infiltrací kostní dřeně **lymfoblasty větším než 20 %.**
- Místa možného **extramedulárního postižení** zahrnují CNS, mediastinum, játra, slezinu, lymfatické uzliny a varlata.
- Jako **lymfom** se většinou (cca 80 %) prezentuje T-ALL/LBL, obvyklé je u něj bulky postižení mediastina.
- Diagnostika spočívá primárně na **imunofenotypizačním vyšetření** kostní dřeně/ lymfatické uzliny.
- Součástí **vstupního stagingového vyšetření** ALL/LBL je aspirace kostní dřeně, vyšetření mozkomíšního moku, u T-ALL/LBL i CT trupu.

Principy léčby

- Léčba probíhá podle **protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie na CIHP.** U mladších pacientů je preferována léčba v režimech inspirovaných pediatrickými protokoly (např. ALL CELL 2012 Junior, GMALL 07/2003)[260].
- V případě lymfoblastového lymfomu lze použít např.R-HyperCVAD-HD/MTX nebo Magrathův protokol (R-CODOX-M/R-IVAC)[261]
- U pacientů léčených s kurativním záměrem je standardem sledování **minimální reziduální nemoci** (MRN) pomocí specifických přestaveb v genech pro imunoglobuliny nebo T-buněčné receptory (Ig/TCR), kvantifikace tranksriptu *BCR-ABL1* a/nebo metodami multiparametrové průtokové cytometrie.[262]
- Alternativou pediatrických protokolů, zejména při nedostupnosti akreditované metodiky pro sledování MRN, jsou méně intenzivní polychemoterapeutické režimy, např. Hyper-CVAD.
- **Starší pacienti** schopní intenzivní léčby zpravidla profitují z léčby v klinických studiích s novými léky. Při jejich nedostupnosti jsou voleny chemoterapeutické režimy s redukovanými dávkami cytostatik (např. EWALL Elderly, mini-hyper-CVAD), případně kombinační léčba TKI plus kortikosteroidy u *BCR-ABL1*–pozitivní ALL[263].

Léčba první linie

- Terapie je zahájena **kortikoidní prefází** (prednison, dexamethason). Prefáze redukuje nádorovou masu před zahájením intenzivní chemoterapie a skýtá čas pro upřesnění diagnózy (přítomnost fúzního genu *BCR-ABL1*).
- Cílem **indukční terapie** je dosažení kompletní remise. Standardem je podání 2 indukčních polychemoterapeutických cyklů zahrnujících glukokortikoidy, antracyklin, vinkristin, cytosin arabinosid, event. methotrexat a asparaginázu.

260 *Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2012 May;87(5):472-8*

261 *Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011;22:1859-1864*

262 *Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer J. 2014 Jul 11;4:e225*

263 *Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. Blood. 2007 May 1;109(9):3676-8*

- Standardní součástí indukční a konsolidační léčby pacientů s ALL a expresí CD20 je **rituximab**.[264,265,266] Jeho přidání vedlo k rychlejšímu dosažení molekulární remise a delšímu přežití bez relapsu.[267,268,269,270]
- U pacientů s *BCR-ABL1*–pozitivní ALL je indikována léčba TKI[271]. V první linii je podáván **imatinib** v dávce 400-800 mg/den[272,273], při jeho selhání nebo refrakteritě pak TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib)[274].
- Integrální součástí protokolů je léčba a/nebo **profylaxe leukemického postižení CNS**. Sestává z opakovaných aplikací methotrexatu, cytosinu arabinosidu a dexamethasonu intrathékálně. **Radioterapie CNS** je vždy indikována u pacientů se vstupní leukemickou infiltrací CNS, v některých protokolech je indikována také profylakticky. Radioterapie je aplikována frakcionovaně do cílové dávky 12-24 Gy.
- U pacientů se vstupním bulky postižením mediastina je v případě reziduálního tumoru po skončení indukční léčby indikována **radioterapie mediastina** dávkou 24-36 Gy.
- Principem **konsolidační léčby** je intenzivní sled 6-8 chemoterapeutických bloků. Uplatňuje se methotrexat, cytosin arabinosid, asparagináza, cyklofosfamid, etoposid, glukokortikoidy, merkaptopurin. V jejím průběhu pokračuje profylaktická aplikace cytostatik do CNS.
- Skupina s **vysokým rizikem** je definována vstupními parametry (leukocytózou, imunofenotypem, cytogenetickými a molekulárně genetickými abnormalitami) a perzistencí MRN[275,276]. Za rizikovou je považována ALL/LBL s t(9;22) a/nebo fúzním genem *BCR-ABL1*, s t(4;11) a/nebo fúzním genem *KMT2A-AFF1 (MLL-AF4)* a s přetrvávající pozitivitou MRN po 3-4 měsících léčby (3 cyklech intenzivní chemoterapie).
- Součástí konsolidační léčby ALL/LBL s vysokým rizikem je **alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk** (alo-HSCT).
- **Autologní transplantace** je považována za alternativu konsolidační chemoterapie nebo alo-HSCT u pacientů s negativitou MRN při nenalezení vhodného dárce.

264 *Maury S, Chevret S et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic Leukemia.New England Journal of Medicine 375.11: 1044-1053. Massachussetts Medical Society. (Sep 15, 2016)*

265 *Thomas X. Updates in adult acute lymphoblastic leukemia-Current status of antigentargeted treatments and immunotherapy. European Oncology and Haematology 13.2: 92-99. Touch Briefings. (2017*

266 *Wendling P.ASH: Rituximab add-on therapy 'new standard' in BCP-ALL. Oncology Report 12.1: 16-17. Elsevier Oncology. (Jan 2016)*

267 *Nam J et al. Economic evaluation of rituximab in addition to standard of care chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Journal of Medical Economics : 1-13. Taylor and Francis Ltd. (Sep 15, 2017)*

268 *Ribrag V et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet 387.10036: 2402-2411. Lancet Publishing Group. (Jun 11, 2016)*

269 *Salles G et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. Advances in Therapy 34.10: 2232-2273. Springer Healthcare. (Oct 1, 2017)*

270 *Zhu, Katie Y.;Song et al. Population-based survival outcomes in adult patients with burkitt lymphoma (BL) treated with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate (CODOXM)/ ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (IVAC) plus or minus rituximab (R) in British Columbia (BC), Canada. Blood 128.22 American Society of Hematology. (Dec 2, 2016)*

271 *Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.Cancer. 2016 Oct;122(19):2941-51*

272 *Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Feb 6;123(6):843-50*

273 *Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, et al. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. Haematologica. 2010 Jan;95(1):87-95*

274 *Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 2014 Mar;89(3):282-7*

275 *Berry DA, Zhou S, Higley H et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017 Jul 13;3(7):e170580*

276 *Šálek C, Folber F, Froňková E, Procházka B, Marinov I, Cetkovský P, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2015 May 21*

- Na konsolidační terapii pacientů standardního rizika navazuje **udržovací léčba** v délce 1-2 roky. Sestává z pravidelného podávání methotrexatu a merkaptopurinu. Možné jsou pravidelné intenzifikace vinkristinem, prednisonem, asparaginázou nebo antracykliny. U pacientů s LBL bez dřeňového postižení může být vynechána.

Léčba relapsu a refrakterního onemocnění

- **Relabující ALL/LBL**jsou považovány za **chemorezistentní onemocnění**, cílem léčby je dosažení druhé (a další) kompletní remise následované **alo-HSCT**.
- Za **refrakterní onemocnění** je označena ALL/LBL, kdy se podáním 2 cyklů intenzivní chemoterapie nepodařilo dosáhnout hematologické remise.
- **Molekulární relaps** vysoce prediktivní pro relaps hematologický. Medián doby od molekulárního do hematologického relapsu činí 4 měsíce. Molekulární relaps, který je ověřen z nezávislého odběru, potvrzen a kvantifikován v referenční laboratoři, je indikací k léčbě stejně jako relaps hematologický.
- **Standardní chemoterapeutické režimy** pro léčbu relapsu ALL/LBL jsou:
  - **Hyper-CVAD** (liché cykly: 6x cyklofosfamid 300 mg/m^2, 2x vincristin 2 mg, 1x doxorubicin 50 mg/m^2, 8 dní dexamethason 40 mg; sudé cykly: 1x methotrexat 1 mg/m^2, 4x cytosin arabinosid 3 mg/m^2);
  - **FLAG ± antracyklin** (idarubicin 10 mg/m^2 dny 1+3+5, fludarabin 30 mg/m^2 dny 1-5, cytosin arabinosid 2 g/m^2 dny 1-5), u pacientů >60 let je doporučena redukce dávek idarubicinu na 5 mg/m^2 a cytosinu arabinosidu na 1 g/m^2), alternativa: FLAM s mitoxantronem 10 mg/m^2 amsacrinem nebo FLAMSA s amsacrinem 100 mg/m^2;
  - **režimy na bázi HiDAC** (cytosin arabinosid v dávce 1 g/m^2 a vyšší) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (mitoxantronem, etoposidem, asparaginázou, antracyklinem, kortikosteroidy);
  - **režimy na bázi HD-MTX** (methotrexat 500-3000 mg/m^2) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (etoposidem, asparaginázou, vincristinem, kortikosteroidy);
  - monoterapie **clofarabinem** v dávce >20 mg/m^2/den po dobu 5 dnů.[277]
- V léčbě relabující a refrakterní *BCR-ABL1*–negativní B-ALL je preferována cílená léčba[278] před standardní chemoterapií, která má prokázanou vyšší účinnost než standardní chemoterapie:[279,280]
  - při expresi znaku CD19: **blinatumomab** (kontinuální infuze 9 µg/den prvních 7 dní 1. cyklu, dále 28 µg/den); hrazen při refarkteritě na minimálně 2 cykly chemoterapie nebo v 1. relapsu do 12 měsíců od dosažení remise nebo v 2. a dalším relapsu do 2 let od ukončení konsolidační léčby nebo od provedení HSCT, maximálně hrazeno 5 cyklů.[281,282,283,284,285]

277 *Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Rousselot P, Vey N, Pigneux A, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. Leuk Lymphoma. 2015 Apr;56(4):847-57*

278 *Valecha G et al. Emerging role of immunotherapy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. Expert Review of Hematology 10.9: 783-799. Taylor and Francis Ltd. (Sep 2, 2017)*

279 *Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012 Aug 30;120(9):1868-76*

280 *Huguet F et al. Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia Expert Opinion on Emerging Drugs 22.1: 107-121. Taylor and Francis Ltd. (Jan 2, 2017)*

281 *Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.Blood. 2018 Jan 22*

282 *Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia.N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847*

283 *Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. J Clin Oncol 2017; 35(16): 1795-1802*

284 *Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):57-66*

285 *Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4134-40*

  - při expresi znaku CD22: **inotuzumab ozogamicin** (1,8 mg/m^2 v 1. cyklu, 1,5 mg/m^2 v dalších cyklech); hrazen u pacientů předléčených 1-2 liniemi chemoterapie, u kterých je plánována následná HSCT, nutno vyloučit t(4;11), maximálně hrazeno 6 cyklů.[286]
- U pediatrických pacientů a mladých dospělých do 25 let včetně s refrakterní B-ALL nebo v relapsu po transplantaci nebo ve 2. a pozdějším relapsu je metodou volby léčba autologními T-lymfocyty s chimerickým anti-CD19 receptorem, tzv. anti-CD19 **CAR-T (Kymriah)**[287]
- V léčbě relapsu *BCR-ABL1*–pozitivní ALL se uplatňují **TKI 2. a vyšší generace** v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Volba konkrétního TKI je uskutečněna na základě znalosti výsledku vyšetření mutací v kinázové doméně *BCR-ABL1* a vyšetření mozkomíšního moku (při postižení CNS je preferován **dasatinib**[288] **v dávce 140 mg/den).**
- U pacientů s T-ALL/LBL: monoterapie **nelarabinem**[289] **1500 mg/m^2 dny 1+3+5**[290]**.**
- V indikaci perzistující **MRN pozitivity** nebo MRN relapsu je u pacientů s *BCR-ABL1*–negativní B-ALL v první kompletní remisi indikována léčba **blinatumomabem**. Podmínkou úhrady je předchozí podání nejméně 3 bloků intenzivní chemoterapie a hladina MRN ≥ 0,1 %. Hrazeny jsou maximálně 4 cykly.

Burkittův lymfom (BL)

Stanovení rizika: viz kapitola prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy

Charakteristika skupiny

- Jedná se o **rychle proliferující agresivní** zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací onkogenu *c-MYC,* silnou expresí znaku CD20 a průkazem povrchového imunoglobulinu.
- Obvykle přítomna **velká masa** tumoru (bulky disease) s nebo bez leukemizace.
- Časté je **extranodální postižení**, zejména GIT, CNS, lymfatické uzliny, mléčné žlázy.
- **Klinické varianty:**
  - endemická forma asociovaná s EBV
  - sporadická forma
  - s imunodeficitem asociovaný BL
- Vyžaduje **rychlé zahájení intenzivní léčby.**
- Základními principy léčby BL jsou:
  - prefáze kortikoidy;
  - prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu
  - krátké bloky **vysokodávkované chemoterapie** podávané **v těsné časové souslednosti**
  - kombinace alkylačních látek s antimetabolity (methotrexat, cytosin arabinosid)
  - zařazení dalších chemoterapeutik, zejména etoposidu
  - kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou **rituximabem**[291,292]
  - **profylaxe a/nebo léčba CNS postižení.**

286 *Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53*

287 *Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2018; 378(5): 439-448*

288 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

289 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

290 *Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Bruggemann M, Diedrich H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504-11*

291 *Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. Blood. 2014 Dec 18;124(26):3870-9*

292 *Jabbour E et al. Chemoimmunotherapy as a new standard of care for Burkitt leukaemia/lymphoma. The Lancet 387.10036: 2360-2361. Lancet Publishing Group. (Jun 11, 2016)*

- **Radioterapie** má v léčbě první linie minoritní význam. Je indikována jako součást záchranné léčby při perzistujícím CNS postižení. Doporučená dávka je 24 Gy ve 12-13 frakcích. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

Léčba první linie[293]

- 4 cykly alternující R-CODOX-M a R-IVAC
- U nemocných s nízkým rizikem: 3x R-CODOX-M
- R-HyperCVAD/HD-MTX (MD Anderson protokol)
- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů alternujících MTX 1500 mg/m^2, ifosfamid 800 mg/m^2, nízké dávky ARA-C, DEX a VCR s frakcionovaným cyklofosfamidem, MTX, DEX, VCR a doxorubicinem, v poslední verzi protokolu byla terapie posílena o teniposid, RIT 375 mg/m^2 je podáván před každým cyklem + 2 udržovací dávky (celkem 8 dávek), léčba cílená do CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy.

Alternativní protokoly pro starší a/nebo komorbidní nemocné:

- 6x DA EPOCH R + i.t. profylaxe MTX.

Léčba relapsu

Záchranný **platinový režim** (ESHAP, DHAP, ICE) **+ rituximab**[294] s následným zvážením provedení autologní, eventuálně alogenní transplantace u pacientů mladších 65 let.[295]

15.11. Lymfomy u imunokompromitovaných nemocnách

B-NHL spojené s AIDS

Charakteristika skupiny:

- řadí se k vysoce agresivním lymfomům
- nutné vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů
- vyšetření virové nálože HIV
- vyšetření HBsAg, HBcAg, HbeAg, HBV DNA
- indikovaná antiretrovirová léčba (HAART)[296]
- vždy aplikovat G-CSF
- pacienti na HAART s trvale nízkým počtem CD4+ lymfocytů <100 mají špatnou prognózu a vyšší riziko infekce spojené s přidáním rituximabu

Burkittův lymfom spojený s AIDS - léčba

- modifikovaný CODOX-M/IVAC ± rituximab[297],[298]
- CHOP + HD metotrexát (nepodávat dávky MTX >3g/m^2) ± rituximab[284]
- DA-EPOCH-R
- Modifikovaný zkrácený DA-EPOCH-R[284] pro HIV pozitivní pacienty[299]

293 *Oosten LEM, Chamuleau MED, Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens.Ann Hematol. 2018 Feb;97(2):255-266.*

294 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

295 *Short NJ, Kantarjian HM Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):E114-E117.*

296 *Ratner L et al. Chemotherapy for human immunodeficienci virus-associated non-Hodgkin´s lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. J ClinOncol. 2001;19: 2171-2178*

297 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

298 *Wang ES et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high- dose methtrexate/ifosfamide, eteoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus- associated Burkitt lymphoma. Cancer 2003;98:1196-1205*

299 *Dunleavy et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma N Engl J Med. 2013 November 14; 369(20): 1915–1925*

DLBCL spojený s AIDS

- R[284]-CHOP + intrathékální profylaxe
- DA-EPOCH-R[284]

Plasmoblastový lymfom spojený s AIDS

- CODOX-M/IVAC
- DA-EPOCH-R[284]

Primární CNS lymfom spojený s AIDS

- Léčba na bázi HD metotrexátu ±radioterapie
- antiretrovirová léčba

Posttransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)
Charakteristika skupiny[300]:

- Heterogenní skupina lymfoidních lézí sahající od polyklonálních lymfoproliferací až po agresivní lymfomy
- Výskyt: zejména po hematopoetických a orgánových transplantacích
- Riziko pro vznik: virové infekce, imunosuprese, typ štěpu
- Častěji B-původu
- Cca 2/3 jsou spojeny s infekcí EBV
- Rozdělení dle WHO: časné léze, polymofrní a monomorfní PTLD

Léčba PTLD

- Redukce imunosupresivní léčby
- V případě CD20 pozitivity je standardní terapií rituximab, eventuálně v kombinaci s chemoterapií dle příslušného subtypu lymfomu[301]

15.12. Primární extranodální lymfomy

Poznámky k úvodnímu vyšetření a stagingu[302,303]

- Primární EN lymfomy zahrnují **různé histologické** podtypy lymfomů.
- V oblasti hlavy a krku, resp. při postižení měkkých tkání a páteře je v některých případech vhodné místo PET-CT[304]**použít MRI.**
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení resp. relapsu v CNS nutno provést **diagnostickou lumbální punkci** (např. při postižení oka, varlete).
- U lymfomů v oblasti Waldeyerova okruhu bývá častější postižení i dalších částí zažívacího traktu a je možné do stagingu zahrnout **gastroskopii.**
- Non-gastrické MALT lymfomy vznikají často na podkladě autoimunitního procesu příslušného orgánu,případně jsou asociovány s chronickou infekcí.

Poznámky k léčbě

300 *Al-Mansour Z1, Nelson BP, Evens AM et al.: Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. Curr Hematol Malig Rep. 2013 Sep;8(3):173-83. doi: 10.1007/s11899-013-0162-5*

301 *Trappe R1, Oertel S, Leblond V, Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):196-206.*

302 *Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). Dig Liver Dis. 2018 Feb;50(2):124-131*

303 *Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jan;31(1):17-2*

304 *Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with margine zonelymphoma of MALT type: a meta-analysis. Hematol Oncol. 2015 Sep;33(3):113-24*

- Základem léčebné strategie je ta, která odpovídá stejnému histologickému typu a klinickému stadiu u lymfomu primárně nodálního.
- **Chirurgický zákrok** má význam převážně diagnostický, u některých typů však může vést k dobré lokální kontrole (např. lymfomy varlat, kožní B lymfomy). U většiny případů **nejsou radikální chirurgické výkony** (např. amputace při primárně extranodální lymfomu kosti nebo ablaci prsu při lymfomovém postižení apod.) **indikovány** kromě zcela výjimečných případů. Obecně vždy, kde lze použít jinou léčebnou modalitu – (imuno)chemoterapie, radioterapie – jsou tyto výkony kontraindikovány.
- nemocní s t(11;18)+ lymfomem mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům
- Základem léčby u indolentních B-lymfomů ve **stadiu IE** je snaha o co nejlepší lokální kontrolu, tedy **radioterapie** v dostatečné dávce, prováděná na pracovišti zkušeném v definování IF.
- V léčbě lokalizovaných lymfomů **agresivního histologického typu** (nejčastěji DLBCL a MCL) je **základem léčby kombinace chemoterapie** (s rituximabem při CD20 pozitivitě) **± radioterapie.**
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení zahájit **profylaxi CNS postižení**, při pozitivním nálezu v likvoru nutno aplikovat režim se **systémovou a lokální léčbou CNS.**

Primární GIT lymfomy

Charakteristika skupiny

- **Indolentní lymfomy** (50 %): lymfom marginální zóny MALT typu (varianta imunoproliferativní choroba tenkého střeva, IPSID), folikulární lymfom (raritně).
- **Agresivní lymfomy** (50 %): difúzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL) s low-grade komponentou MALT lymfomu, DLBCL bez low-grade komponenty, mantle cell lymfom (MCL), periferní T-lymfomy (PTCL).
- Nejčastěji postiženým místem je **žaludek** (MALT, DLBCL), PTCL častěji postihují **střevo** (lymfomatoidní polypóza), případně může být postižena současně horní i dolní část GIT.
- Chirurgický výkon je vyhrazen pro případy s obstrukcí GIT nebo s nezvladateným krvácením.
- Zlatým diagnostickým standardem je **gastro-duodenoskopie/kolonoskopie s biopsií** doplněná o endosonografii (EUS), eventuálně dvojbalónová endoskopie či kapslová enteroskopie k posouzení tenkého střeva; přínos EUS pro sledování po léčbě je limitovaný, povinné je vyšetření na přítomnost **Helicobacter pylori (HP), případně Campylobacter jejuni.**
- V případě dg. MALT lymfomu je vhodné doplnění ORL vyšetření.
- V případě agresivních lymfomů s vysokým rizikem postižení CNS (vysoké proliferační aktivitě, invazivitě a vysoké hladině LDH) doporučujeme **diagnostickou lumbální punkci**, případně CNS profylaxi.
- PET/CT vyšetření je doporučeno u dg. DLBCL, MCL, PTCL a agresivních forem MALT
- Stádium lymfomu klasifikováno pomocí **Blackledge klasifikace,** při použití EUS je vhodné popsat hloubku invaze:
  - stadium I_1 - postižení sliznice a submukózy
  - stadium I_2 - pronikání submukózou

Indolentní lymfomy GIT (MALT):

MALT lymfom, časné stádium (I, II1)

- **Eradikace HP**: amoxicilin 2x 1g + klaritromycin 2x 500 mg + omeprazol 2x 20 mg (10-14 dnů) bez ohledu na výsledek vyšetření na HP. Eradikační ATB léčba je účinnější u nižšího stádia a u nemocných bez t(11;18).Efektivita terapie by měla být ověřena ureázovým testem nebo průkazem antigenu ve stolici nejméně 6 týdnů po ukončení léčby.
- V případě MALT lymfomu tenkého střeva zvážit eradikaci Campylobacter jejuni: tetracyklin (6 měsíců), případně metronidazol+ampicilin

- **Endoskopie s biopsií za 6 měsíců po skončení eradikační léčby**,sledování po 6 měsících po 2 roky, poté 1 x ročně.
- V případě perzistence choroby/parciální remise je metodou volby **radioterapie 24-30 Gy** s ozářením perigastrických uzlin.
- Lze zvážit postup watch & wait (minimální zbytková choroba), monochemoterapii (cyklofosfamid, chlorambucil) nebo léčbu polychemoterapií COP, případně jiné kombinované režimy (R-chlorambucil[305]), v případě použití chemoterapie je při léčbě CD20+ lymfomu indikována i imunoterapie rituximabem.

HP negativní MALT lymfom a pokročilá stádia HP pozitivního MALT lymfomu (II2-IV)

- Léčba stádia IIE-IV je založena na **imunochemoterapii** (např. R-COP, R-CHOP, R-bendamustin, R-chlorambucil)
- V případě bioptické negativity HP doporučujeme **verifikovat negativitu** vyšetřením antigenu ve stolici, případně serologií anti-HP protilátek. Zvážit vyloučení infekce jiným druhem Helicobactera (H. heilmannii, H. felis)
- metodou volby u stadia I, II_1 je **radioterapie** s ozářením perigastrických uzlin, v případě II_2 RT EF s ozářením i paraaortálních a parakaválních uzlin
- v případě rezistentních forem nemoci je možné zvážit podání **ibrutinibu[306,307,308] či lenalidomidu[309,310]**

Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)

- Terapie je **stratifikována dle prognostických indexů u příslušných systémových lymfomů a** řídí se dle postupů používaných u **nodálních protějšků** agresivních lymfomů.
- U nemocných s DLBCL s low-grade komponentou MALT lymfomu a HP pozitivitou doporučena navíc ATB **eradikace HP.**
- Při prokázaném limitovaném stádiu (I, II_1) lze zvážit **4 cykly CHOP** (s rituximabem[311] v případě CD20 pozitivity) s následnou **RT IF.**
- Stadia II_2-IV léčíme příslušnými protokoly pro daný typ nodálního lymfomu (většinou R-CHOP-like).
- Léčebnou odpověď u pokročilých stádií (II_2-IV) se doporučuje hodnotit pomocí PET/CT.
- Kontrolní endoskopie je doporučována po léčbě
- Endoskopie s biopsií v rámci sledování individuálně

Primární lymfomy CNS

Primární lymfomy centrální nervové soustavy (PCNSL) - ve WHO klasifikaci je zařazena samostatná jednotka **primární difúzní velkobuněčný lymfom CNS.**

Charakteristika skupiny

- Lymfom vznikající **primárně v mozku a míše** včetně leptomening nebo **v oku** Postižení oka = postižení **sklivce, sítnice, očního nervu.**
- Mezi PCNSL **nepatří** lymfomy postihující **dura mater, očnici, oční adnexa**.

305 *Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1905-1912*

306 *Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory margine zone lymphoma. Blood. 2017 Apr 20;129(16):2224-2232*

307 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

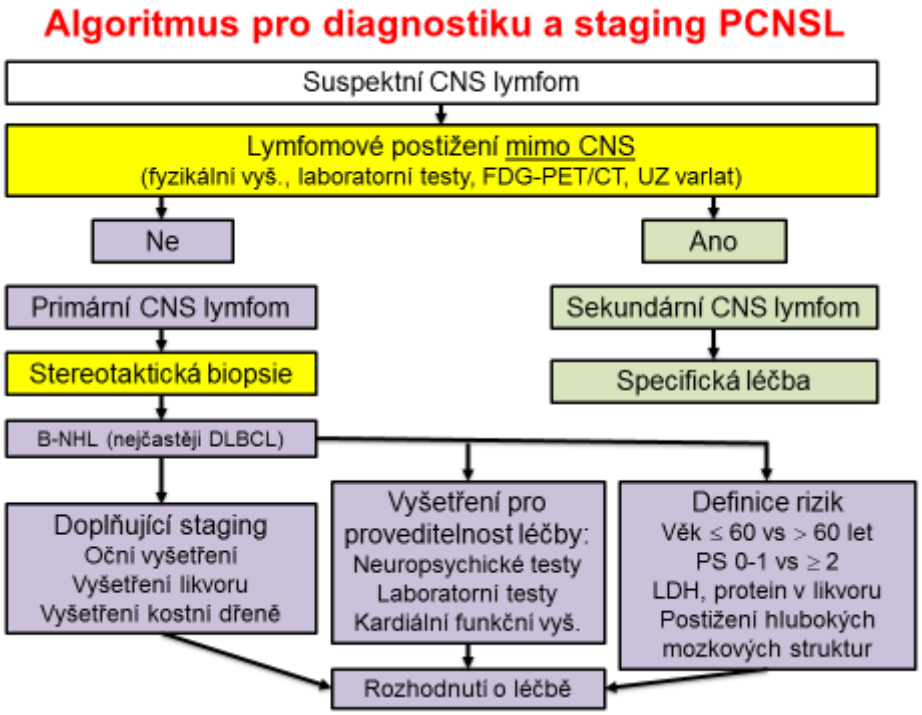
308 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

309 *Zinzani PL, Broccoli A. Possible novel agents in marginal zone lymphoma.Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Mar - Jun;30(1-2):149-157. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.003. Epub 2016 Nov 4. Review*

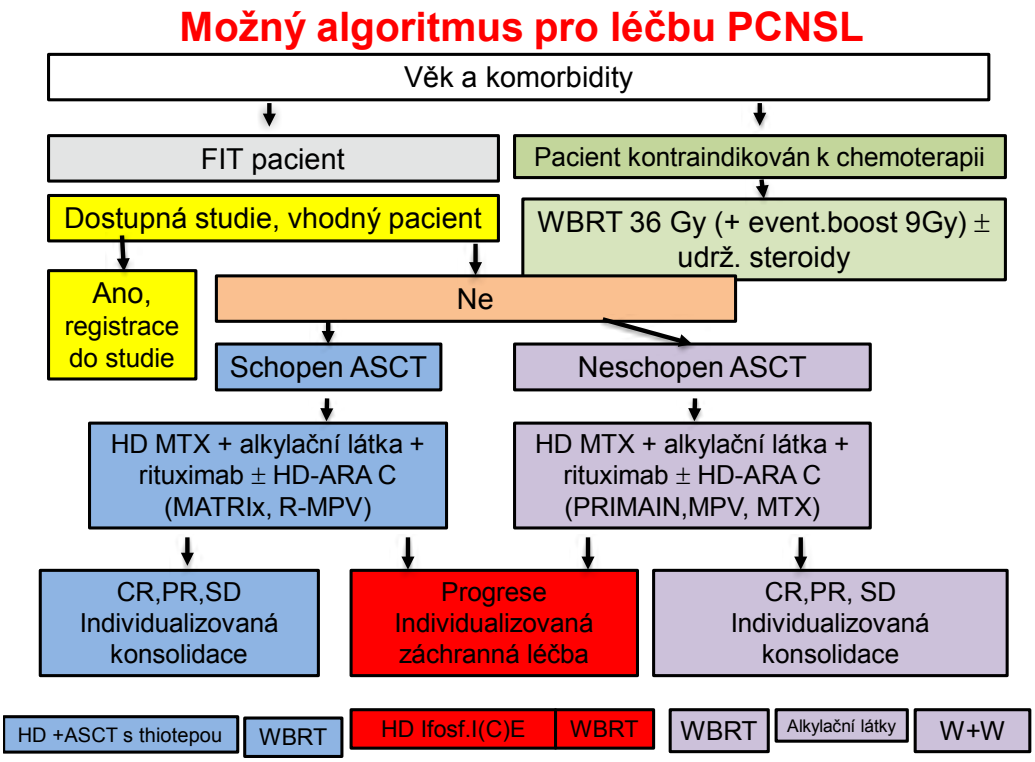
310 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

311 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

- Zůstávají limitované na CNS, bez systémového šíření.
- Přibližně 5 % všech intrakraniálních tumorů a 1-2 % všech NHL.
- Histologie: nejčastěji se jedná o **difúzní B-velkobuněčný lymfom, častěji non GC.**
- Prognóza: medián OS 2-6 let v závislosti na vstupním riziku
- Onemocnění je přes celkově nepříznivou prognózu u části nemocných, obzvláště mladších 60 let, **potenciálně kurabilní**.
- Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **jen na odběr biopsie**. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie. Resekce ložiskového postižení není přínosem.



- Součástí standardního stagingu je **vyloučení systémového postižení**. Používá CT hrudníku, břicha a pánve také CT (alternativně PET/CT případně lze použít ultrasonografii).
- Ke **zjištění rozsahu CNS** postižení je indikována MR mozku (MR páteře a páteřního kanálu při postižení mozkomíšního moku), kompletní oftalmologické vyšetření včetně vyšetření štěrbinovou lampou, vyšetření likvoru (cytologicky, průtokovou cytometrií, event. vyšetření klonality lehkých řetězců a rearanžování genů), neurologické vyšetření k objektivizaci vstupního stavu a alespoň bazální vyšetření kognitivních funkcí (Minimal Mental State, MMS – viz kapitola prognostické indexy).
- K doplňujícím vyšetřením patří vyšetření kostní dřeně (histologické případně cytologické event. CT/PET) a UZ varlat.



vysvětlivky: WBRT – ozáření CNS; ASCT – vysokodávkovaná tearapie;

Obecné poznámky k terapii:

- Moderní léčba PCNSL zahrnuje **indukci** režimem s obsahem vysokých dávek MTX[312,313] v kombinaci s rituximabem[314,315,316,317] a **konsolidaci** – dle věku a komorbidit pomocí ASCT[318], případně WBRT[319].
- U pacientů ve věku **65-70** let je indukce a konsolidace **individualizovaná** v závislostina komorbiditách, PS a prognostických faktorech.
- Pacienti ve věku **nad 80 let** ve špatném neurologickém stavu s kontraindikací k chemoterapii: **samotná RT**, eventuálně kortikoidy.
- U pacientů vhodných k plným dávkám moderní léčby (např. MATRIX[320]) není nutné podávatintratekální/intraventrikulární léčbu.

312 *Ferreri AJ. et al. High-dose cytarbine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. Lancet. 2009; 374: 1512-1520*

313 *Ferreri AJ, et al. (IELSG): High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high –dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. The Lancet 2009; 374: 1512-1520*

314 *Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined Immunochemotherapy with reduced whole brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 25: 4730-4735, 2007*

315 *Omuro A. et al,: R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma.Blood. 2015 Feb 26;125(9):1403-10.*

316 *Mocikova H, Pytlik R, Sykorova A et al. Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry. Leuk Lymphoma. 2016 Dec;57(12):2777-2783*

317 *Fritsch K, et al.: High-dose methotrexate-based immunochemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMSIN study). Leukemia. 2017 Apr;31(4):846-852.*

318 *Schorb E, et al. High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study.Bone Marrow Transplant. 2017 Aug;52(8)*

319 *Korfel A, et al.: Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma.Neurology. 2015 Mar 24;84(12):1242-8*

320 *A.J.Ferreri, K.Cwynarski et al.: Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine,thiotepa, and rituximab (MATRIX regimen) in patients with primary CNS lymphona:results of the first randomisation of hte International Exgrtanodal Lymphoma Study Group-32(IELSG32) phase 2 trial. Lance Haematol. 2016; 3(5): e217-e227*

- Pacienti s **meningeálním postižením**, kteří jsou nevhodní k i.v. MTX ≥3g/m^2 nebo kteří nedosáhli dostatečnou odpověď po i.v. MTX, jsou indikováni k **intratekální (preferenčně intraventrikulární)** chemoterapii
- **Intravitreální chemoterapii** je vhodné zvážit v přítomnosti nebo v relapsu očního postižení u pacientů, kteří jsou nevhodní k intravenózní chemoterapii.
- **HDT+ ASCT** je vhodná varianta pro pacienty < 65 nebo u vybraných pacientů < 75 let bez závažných komorbidit a s dobrou tolerancí k indukční chemoterapii.
- **Konsolidační WBRT** je preferována u pacientů < 60 let, kteří odpovídají na léčbu, mají závažnou komorbiditu a u těch, kteří špatně tolerovali indukční léčbu. WBRT je standardní konsolidací u pacientů, u kterých nebylo možno nasbírat kmenové buňky krvetvorby.[321]
- Při podávání **metotrexátu** je nutné respektovat **redukci dávky** u starších nemocných (>60 let) na podkladě clearance kreatininu. Redukce dávkování dle kreatininové clearance platí i pro mladší nemocné s postižením renálních funkcí.
- **Rituximab** je indikován u CD20 pozitivních DLBCL
- Radioterapie zvyšuje toxicitu léčby zejména u pacientů > 60 let a může se vynechat u těchto pacientů v první linii léčby. Pokud je radioterapie aplikována, nutno počítat s relativně častými pozdními účinky radioterapie na mozkové funkce
- **Postavení RT v léčbě PCNSL:**
  - součást konsolidace po dosažení CR (u starších pacientů > 60 let zvážit i vynechání RT-CAVE neurotoxicita)
  - při PR, SD či PD po systémové primoléčbě
  - samostatná RT při KI systémové léčby
  - léčba relapsů po CHT bez předcházející RT
  - zvážit vynechání RT po dosažení remise po intenzivní indukci s ASCT (MATRIX)
- **RT v případě CR po CHT:23-30Gy** (standardní frakcionace)
- **RT v případě PR, SD, PD: 36 Gy/3,5** týdne na oblast celého mozku + boost na nádorové ložisko 9 Gy/1 týden do CLD 45 Gy.
- **Objem RT**: celý mozek (vč. lamina cribriformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4), při očním postižení do objemu i obě oči, RT kraniospinální osy se v kurativní primoterapii neindikuje, role v paliativní indikaci dle individuálního zvážení (risk/benefit).
- U pacientů s **primárním CNS lymfomem a asymptomatickým očním postižením** je základem léčby vysokodávkovaný metotrexát.
- **Kortikosteroidy u primárních CNS lymfomů** - pokud je pacient asymptomatický, steroidy nejsou nevyhnutelně nutné. Podání steroidů je indikované, pokud má pacient zvýšený intrakraniální tlak a je riziko vzniku edému mozku. Všeobecně je vhodné použít nejnižší dávku steroidů na krátkou dobu s postupným vysazováním. Pacienti s rozsáhlou nádorovou masou by měli dostat steroidy nejméně 24 hod. před radioterapií.
- Je vhodné sledovat **kognitivní funkce** a objektivizovat jejich hodnocení (vizkapitola0)

Terapie relapsu

- Lze zvážit opakování terapie s vysokým MTX s rituximabem, případně zvážit ASCT [322,323]

321 *Ferreri AJM, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017 Nov*

322 *Kasenda B., et al.: High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group.Leukemia. 2017 Dec;31(12):2623-2629.*

323 *Enting RH. et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63:901-903*

- Lze zvážit podání inovativních léků[324]: ibrutinib[325], rituximab±temozolomid[326], nivolumab[327]
- Při intoleranci chemoterapie je pak indikována WBRT[328]

Primární lymfomy oka

- Standardní diagnostika se opírá o vitrektomii s cytogickým, flow-cytometrickým, event. molekulárně-genetickým vyšetřením (MYD-88 atd.)[329]
- Léčba je **analogická s**terapií primárních CNS lymfomů,se zvážením radioterapie.[330]
- U starších, komorbidních pacientů je možné zvážit samostatnou intraokulární chemoterapii metotrexátem.

Primární testikulární lymfomy

Charakteristika skupiny a principy léčby[331]

- Terapie pro všechna stádia i histologické typy (>90 % tvoří DLBCL) je shodná s léčbou nodálních lymfomů[332], nicméně prognóza je ve srovnání s nodálními typy méně uspokojivá.
- Doporučeno je vyšetření **likvoru** (vč. průtokové cytometrie) a **UZ kontralaterálního varlete.**
- **Vždy nutná CNS profylaxe.**
- Indikována je **RT kontralaterálního varlete** k prevenci relapsu.
- V rezistentních případech je možno zvážit aplikaci **nivolumabu[333,334]**

Primární lymfomy orbity a očních adnex

U ohraničených lymfomů marginální zóny spojivky vždy vyšetřit přítomnost **chlamydiové infekce**, eventuálně pak ATB léčba k eradikaci lymfomu[335].

Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- stadium I: monoterapie **rituximabem[336,337], event.v kombinaci s chemoterapií**
- **u pacientů nevhodných k systémové léčbě: radioterapie IF[338]**
- stadium II-IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů, léčba rituximabem je hrazena jen při podání ve vybraných centrech (CIHP, KOC)

324 *K podání těchto léčiv je potřeba schválení revizním lékařemdle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*
325 *Low J, Peters K Ibrutinib in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. CNS Oncol. 2020 Mar 6:CNS51*
326 *Enting RH. et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63:901-903*
327 *Chan TSY, Khong PL, Au-Yeung R et al. Low-dose nivolumab induced durable complete response in relapsed primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma.Ann Hematol. 2019 Sep;98(9):2227-2230*
328 *Nguyen PL et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. J.Clin Oncol. 2005;23:1507-1513*
329 *Witmer MT. Primary Vitreoretinal Lymphoma: Management of Isolated Ocular Disease. Cancer Control 2016; 23 (2): 110-116*
330 *Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma.Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):680-92. doi: 10.1111/bjh.14025. Epub 2016 May 2. Review*
331 *Motyčková M, Vosáhlová V, Belada D, et al. Primární testikulární lymfomy Vnitř Lék 2017; 63(6): 415-422*
332 *Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v91-v102*
333 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*
334 *Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma.Blood. 2017 Jun 8;129(23):3071-3073*
335 *Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, Montalbán C, Stelitano C, Cabrera ME, Giordano Resti A, Politi LS, Doglioni C, Cavalli F, Zucca E, Ponzoni M, Dolcetti R.Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol. 2012 Aug 20;30(24):2988-94*
336 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*
337 *Salepci T, Seker M, Kurnaz E, Guler DO, Bilici A, Dane F, Aliustaoglu M, Atesoglu EB, Gumus M, Yaylaci M. Conjunctival malt lymphoma successfully treated with single agent rituximab therapy. Leuk Res. 2009 Mar;33(3):e10-3. Epub 2008 Jul 23*
338 *Platt S, Al Zahrani Y, Singh N, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Ocular Adnexa: Outcomes following Radiation Therapy. Ocul Oncol Pathol. 2017 Sep;3(3):181-187*

Terapie agresivního lymfomu

Principy léčby: postupuje se stejně dle léčby ostatních forem nodálních lymfomů

Primární lymfomy štítné žlázy

Charakteristika skupiny

- 1/3 tvoří lymfomy marginální zóny, 1/3 DLBCL a v 1/3 případů je přítomna složka indolentního (MZL) i agresivního (DLBCL) lymfomu.
- Častý vznik v terénu **chronické autoimunní thyreoiditidy.**
- 90 % případů tvoří stadia IE a IIE, prognóza je příznivá.
- Stanovení diagnózy se musí opírat o kvalitní histologický vzorek, ne pouze o biopsii tenkou jehlou (FNAB)

Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů; základem je podání rituximabu[339] a chemoterapie (R-COP, R-CHOP)
- **event. radioterapie IF**

Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu

Principy léčby

- **4-6x R-CHOP** (s redukcí dávek u starších pacientů > 80 let) ± RT v případě PET pozitivního izolovaného rezidua

Primární kožní lymfomy

Obecné poznámky

- Primární kožní lymfomy (PCL) postihují **v čase stanovení diagnózy výhradně kůži**, v této době **není prokazatelné mimokožní postižení.**
- Roční incidence v ČR je 7,2 na 1 milion obyvatel
- častěji jsou postižení muži (1,5-2:1)
- V roce 2017 žilo v ČR kolem 800 nemocných s PCL.
- Roční mortalita v ČR je přibližně 2 případy na 1 milion obyvatel
- Současná **WHO klasifikace 2017**, revivodané 4. vydání, vychází z konsenzuální klasifikace WHO/EORTC 2005 (aktualizovaná ve 4. vydání WHO klasifikace kožních nádorů v roce 2018) rozděluje primární kožní lymfomy na dvě samostatné skupiny:
  - **primární kožní T-buněčné lymfomy** (CTCL), zastoupení 75-80 %
  - **primární kožní B-buněčné lymfomy** (CBCL), zastoupení 20-25 %
- Mycosis fungoides je nejčastějším podtypem PCL s relativním zastoupením 45-55 %, tomu odpovídá přibližně 60 % CTCL. Druhou nejčastější skupinou CTCL jsou primární kožní CD30 pozitivní lymfoproliferativní choroby (PCALCL a LyP).
- Nutná **mezioborová spolupráce** dermatologa, hematologa, radiačního onkologa a dermato-hematopatologa.

Primární kožní T-bunečné lymfomy podle WHO klasifikace 2016:

- **Mycosis fungoides** (MF) a její varianty
- **Sézaryho syndrom** (SS)
- **CD30-pozitivnílymfoproliferativní onemocnění** (CD30+ LPD): primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL), lymfomatoidní papuloza (LyP; typ A-E, LyP s 6p25)

339 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

- **vzácné podtypy CTCL:** primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný, podkožní T-buněčný lymfom podobný panikulitidě, primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, primární kožní lymfoproliferativní nemoci NK buněk (*hydroa vacciniforme-like lymfoproliferativní nemoc**, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nasální typ), *primární kožní lymfoproliferativní onemocnění z CD4-pozitivních malých a středně velkých T-buněk*, primární kožní akrální CD8-pozitivní T-buněčný lymfom*, primární kožní agresívní epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom*, anaplastický velkobuněčný lymfom spojený s prsními implantáty**

ALCL asociovaný s prsním implantátem (BIA-ALCL= breast implantate associated ALCL)

– Samostatná jednotka dle WHO klasifikace
– Serom, infiltrát v okolí implantátu (CD30+, ALK-) většinou lokalizovaný
– Léčbou volby je totální chirurgické odstranění včetně implantátu
– V individuálních případech je indikována systémová chemoterapie, event.s brentuximab vedotinem

Systémové T-buněčné lymfomy s častým kožním postižením:

- T-buněčná leukemie/lymfom dospělých
- angioimunoblatický T-buněčný lymfom

Obecné poznámky

- roční incidence v ČR 4-5 případů na 1 milion obyvatel
- staging CTCL se provádí odlišně pro MF/SS a ostatní CTCL: podle ISCL/EORTC klasifikace pro MF/SS (viz. 0) a podle navrhované ISCL/EORTC klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (viz.III.4.5).
- stagingová vyšetření jsou společná pro celou skupinu CTCL (viz.0), CT vyšetření je indikované u všech s výjimkou časných stádií MF (IA-IIA), PET je indikovaný u agresívních podtypů CTCL (pokročilá stádia MF/SS, příp. vzácné podtypy).
- CTCL nejsou v současné době vyléčitelné,
- cíle léčby:
  - kvalita života (zmírnění příznaků, psycho-sociální podpora)
  - prodloužení života s nemocí (zmenšení nádorového objemu, oddálení progrese)
- většina pacientů s MF a CD30+ LPD má velmi dobrou prognózu, naopak SS a agresívní vzácné podtypy CTCL mají prognózu špatnou

Mycosis fungoides

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- MF a její varianty představují 45-55% všech primárních kožních lymfomů
- roční incidencí 2-3 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- klasifikace WHO 2016 rozeznává kromě klasické MF („Alibert-Bazin“ typ) **varianty a podtypy MF**:
  - folikulotropní MF
  - pagetoidní retikulocytózu
  - granulomatózní syndrom volné kůže
- Staging MF se provádí podle platné TNMB klasifikace a ISCL/EORTC stážovacího systému
- model léčby: indukce léčebné odpovědi (CR, PR, SD) – udržovací léčba – při progresi indukce léčebné odpovědi – udržovací léčba.
- specifická péče o kůži je velmi důležitá, vč. stafylokokové dekolonizace kůže
- **Prognóza:** závisí na stádiu onemocnění a prognostických faktorech

Mycosis fungoides – léčba

- Léčba se řídí stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.
- Vzhledem k vzácnosti výskytu by léčba měla být konzultována a vedena pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, CIHP).
- Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována v CIHP.

Klinické stádium	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná stádia IA, IB, IIA tj. T1 2N1,2XM0B0-1	**Sledování** **Léčba cílená na kůži**: • topické kortikosteroidy • UVB / PUVA[341] • Lokální radioterapie • Topická chemoterapie (karmustin)[343] • Imiquimodum[344,345]	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi**: • Interferon-α[340] • Retinoidy (bexaroten[342], acitretin) • Celotělové /lokální povrchové ozáření elektrony **Nízkodávkovaný metotrexát[346]** **Brentuximab vedotin** **Mogamulizumab**
Pokročilá stádia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj.T3N0-2,XM0-1B0-2	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi:** • Interferon-α • Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • Nízkodávkovaný metotrexát **Monochemoterapie** • Gemcitabin[347] • chlorambucil **ECP**	**Systémová imunomodulační léčba:** • Bexaroten **Monochemoterapie** • gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát **Brentuximab vedotin[348]** **Mogamulizumab[349]** **Alemtuzumab** **Alogenní transplantace kostní dřeně** **Polychemoterapie (CHOP, CHOP-like)**

Obecné poznámky k terapii:

- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).

340 *Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. Br J Dermatol. 1999 Mar;140(3):427–431*

341 *8-methoxypsoralen je v ČR dlouhodobě nedostupný*

342 *Duvic M, Hymes K, Heald P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19: 2456-2471*

343 *je k dispozici magistraliter*

344 *off-label, nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

345 *Huen AO, Rook AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Oncol. 2014; 26(2):237-244*

346 *Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol. 2003 Nov;49(5):873–878*

347 *Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: cutaneous T-cell lymphomas. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:228–40*

348 *Prince HM, YH K, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):555–566*

349 *Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphomas (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018 Sep;19(9):1192–204*

- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erytrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin**v monoterapii.[350,351]
- **Brentuximab vedotin** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů[1].
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby[352]
- **Alemtuzumab** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/µl)[353]
- **Povrchové ozáření elektrony (celotělové, lokální)**: konvenční dávka elektronovým svazkem o energii 6-9 MeV (v závislosti na hloubce kožního postižení) je 30-36 Gy aplikovaná během 8-10 týdnů v režimu cyklů s ozářením v tzv. nástavách. Na „poddávkované“ oblasti (perineum, plantární povrchy, vnitřní stehna, inframamární oblasti, +/- skalp) se podává boost; nízkodávkované režimy (10-12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF[354]
- **Polychemoterapie** (CHOP, CHOP-like) je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- **Autologní transplantace** není u MF indikovaná.
- U mladších nemocných (do 60 let) po selhání dvou liniích systémové terapie zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s přípravným režimem s redukovanou intenzitou.

Sézaryho syndrom

Obecná poznámky

- SS představuje 3 % všech primárních kožních lymfomů s roční incidencí 0,2-0,4 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- charakteristické diagnostické rysy: leukemické postižení klonálními CD4+ T-buňkami (naplňující B2 kritérium), erytrodermie, lymfadenopatie, (histologie kůže často nespecifická), doplňující příznaky: pruritus, exfoliativní erytrodermie/dermatitida, alopecie, palmoplantární keratodermie, ektropion, ragády, hypotermie.
- Stanovení diagnózy patří do rukou zkušeného hematologa, dermatologa a dermato-hematopatologa,
- V ISCL/EORTC klasifikaci (0) odpovídá SS klinickému stádiu > IVA.
- Prognóza: 5leté přežití 39,5 %, medián přežití 2,5-4,0 roky (v závislosti na klonální heterogenitě a nádorovém objemu).
- Pacienti se SS mají být léčeni v CIHP.

Principy léčby

- léčbou volby je „imunitní odpověď šetřící“ terapie
- kombinovaná terapie: systémová imunomodulační terapie s terapií orientovanou na kůži
- vhodná ATB profylaxe *stafylokokové* infekce
- účinná terapie pruritu (antihistaminika, gabapentin, pregabalin, aprepitant)

350 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

351 *Assaf, C., Becker, J.C., Beyer, M., Cozzio, A., Dippel, E., Klemke, C.-D., Kurschat, P., Weichenthal, M. and Stadler, R. (2013), Treatment of advanced cutaneous T-cell lymphomas with non-pegylated liposomal doxorubicin – Consensus of the lymphoma group of the Working Group Dermatologic Oncology. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 11: 338-347*

352 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

353 *dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP*

354 *KING, Brian J., et al. Skin Directed Radiation Therapy for Cutaneous Lymphoma: The Mayo Clinic Experience. Journal of the American Academy of Dermatology, 2019*

	1. linie léčby	2. linie léčby
Sézary syndrom	**ECP** **Chlorambucil + prednison** **Systémová imunomodulační léčba:** • Interferon-α • Bexaroten **Chlorambucil + prednison**[357] **Nízkodávkovaný metotrexá**t	**Alemtuzumab**[355] **Mogamulizumab**[356] **Alogenní transplantace kostní dřeně** **Chemoterapie** • Gemcitabin • středně dávkovaná metotrexát • CHOP, CHOP-like polychemoterapie

Poznámky:

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samotná nebo v kombinaci se systémovou imunomodulační léčbou (interferon, bexaroten) je 1. linií léčby
- Systémová léčba **modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem, chlorambucilem).
- Systémová imunomodulační léčba může být samotná (v monoterapii) nebo kombinovaná (interferon + bexaroten).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě, preskripce je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.[358]
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP[359].
- **Polychemoterapie** je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- U mladších nemocných (do 60 let) po selhání dvou liniích léčby (vždy však po kombinované terapii interferon-α + bexaroten + ECP) zvážit indikaci nemyeloablativní **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s přípravným režimem s redukovanou intenzitou.

Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Představují 25 % kožních T buněčných lymfomů,10 % všech PCL.
- Zahrnují:
  - Lymfoidní papulóza (LyP, typ A-F, LyP s 6p25)
  - Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)
- Staging CD30+ LPD se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC.
- Diferenciální diagnóza: sekundární kožní diseminace systémového ALCL, CD30+ velkobuněčná transformace mycosis fungoides (CD30+LCT MF).

Lymfomatoidní papulóza

Obecné poznámky

- chronické a self-limited onemocnění (není shoda, zda se jedná o maligní onemocnění)
- klinicky je charakterizovaná červeno-hnědými papulami a noduly menšími než 2 cm

355 *Stewart JR, Desai N, Rizvi S, et al. Alemtuzumab is an effective thirdline treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sezary syndrome: a systematic review. Eur J Dermatol.2018 Dec 1;28(6):764–774*

356 *Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphomas (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2018 Sep;19(9):1192–204.*

357 *Winkelmann RK, Diaz-Perez JL, Buechner SA. The treatment of Sézary syndrome. J. Am. Acad Dermatol. 1984;10(6):1000-1004*

358 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb*

359 *dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP*

- Iniciální vyšetření: KO+diff., biochemické testy s LDH, ostatní stagingová vyšetření se provádí pouze při podezření na systémové postižení sekundárním lymfoproliferativním onemocněním.
- Nutné celoživotní sledování pro 10-30% riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění.
- Prognóza: 5leté přežití 100 %.

Principy léčby

Solitární, limitované postižení nebo asymptomatické onemocnění	**Sledování** **Léčba cílená na kůži**: • topické kortikoidy • fototerapie (UVB, PUVA)
Multifokální, difuzní postižení nebo symptomatické onemocnění	**Systémová léčba:** • **LD methotrexát** (5-40 mg/týden) • **retinoidy (bexaroten)** • **brentuximab vedotin**[*360,361]
* *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

Pozn: léčebné intervence neovlivňují riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění

Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)

Obecné poznámky

- příznaky: velké rychle rostoucí často ulcerující tumory, ve 20% případů je multifokální kožní postižení
- negativní prognostické faktory: manifestace multifokálním kožním postižením, časný relaps na kůži, progrese s uzlinovým postižením
- prognóza: 5leté přežití 93-95 %, PCALCL s ELD (vícečetné kožní postižení na jedné končetině) má 5leté přežití 76 %

360 *Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol. 2015;33(32):3759-3765.*

361 *Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. JAMA Dermatol. 2017;153(12):1302–1306.*

Principy léčby:

Stádium PCALCL (TNM)	1. linie	2. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze **T1-T2aN0M0**	Léčba cílená na kůži: • lokální radioterapie • chirurgická excize Systémová léčba: • LD methotrexát (≤ 100 mg/tý)	Systémová léčba: • LD methotrexát retinoidy (bexaroten) • brentuximab vedotin[362]
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	Léčba cílená na kůži: • lokální radioterapie Systémová léčba: • LD methotrexát (≤ 100 mg/tý)	Léčba cílená na kůži: • lokální radioterapie Systémová léčba: • brentuximab vedotin[*363] • retinoidy (bexaroten) • gemcitabin • CHOP, CHOEP Alogenní transplantace
Systémový ALCL se sekundárním kožním postižením	Polychemoterapie	
[*] nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.		

Poznámky:
- polychemoterapie u PCALCL nemá evidenci pro indikaci

Primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL
- Představují méně než 5 % CTCL.
- Heterogenní skupina onemocnění s rozdílnými klinicko-patologickými rysy, rozdílným chováním a prognózou.
- Staging těchto onemocnění se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC.
- Léčba se řídí biologickým chováním konkrétního podtypu CTCL.
- U agresivních podtypů (primární kožní periferní T-buněčný lymfom - neurčený primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nosní typ) je indikovaná specifická léčba, vč. alogenní transplantace kostní dřeně, v CIHP.

Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)
Primární kožní B-buněčné lymfomy podle WHO klasifikace 2016:
- primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)
- primární kožní lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL; extranodální MZL-MALT)
- primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom - končetinový typ (PCLBCL-LT)
- *EBV-pozitivní mukokutánní vřed**

Systémové B-buněčné lymfomy s častým kožním postižením:
- lymfom z malých lymfocytů / chronická lymfocytární leukemie
- intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom.
- plazmablastický lymfom

**provizorní jednotky*

362 *Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017;390:555-66.*
363 *Duvic M, Reddy SA, Pinter-Brown L, et al. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders. Clin Cancer Res. 2009;15(19):6217-6224.*

Obecné poznámky:

- roční incidence v ČR: 2-3 případy na 1 milion obyvatel
- nejčastějším podtypem CBCL je primární kožní folikulocentrický lymfom
- Staging CBCL se provádí podle ISCL/EORTC klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS.
- iniciální staging je nutný k vyloučení systémového onemocnění, rozdílný pro konkrétní podtypy CBCL
- s výjimkou skupiny agresivních PCLBCL-LT mají ostatní CBCL (PCFCL a PCMZL) velmi dobrou prognózu

Primární kožní velkobuněčný B lymfom,končetinový typ (PCLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

- Onemocnění starších nemocných (> 80 let věku), častěji u žen.
- Příznaky: solitární nebo vícečetná červená nebo namodralá tumorózní ložiska v typické lokalizaci na dolních končetinách (v 10-15 % se vyskytuje v jiných lokalizacích).
- MYC rearanže je přítomna u 30-40 % případů
- Často a časně systémově diseminuje, vč. postižení CNS.
- Prognóza: 5leté přežití je 50-60 %; mnohočetné kožní postižení, inaktivace CDKN2A a mutace MYD88 L265P zhoršují prognózu.

Principy léčby

- shodné s léčbou systémového DLBCL, CNS profylaxe není indikovaná

Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**8x rituximab + 6x CHOP + radioterapie**
Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta neschopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**paliativní chemoterapie**
Solitární nebo lokalizované kožní léze u pacienta **s významnou komorbiditou**	**radioterapie**

Poznámky:

- léčba relapsu se řídí výkonnostním stavem a komorbiditami nemocného:
  - salvage platinový nebo gemcitabinový režim s vedením k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk (příp. zvážení alogenní transplantace).
  - lenalidomid (v případě biologického podtypu ABC, resp. nonGC)[364]

Primární kožní lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL)

Charakteristika skupiny

- Patří do skupiny extranodálních MALT-lymfomů
- Solitární nebo častěji mnohočetná kožní ložiska s predilekční lokalizací u mladších nemocných na trupu a končetinách, u starších nemocných na hlavě a krku
- Kožní relapsy jsou časté (50 %), systémová diseminace je vzácná.
- U 10-42 % pacientů je detekována DNA Borrelia burgdorferi.
- Prognóza: 5leté přežití 98-100 %.

364 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

Principy léčby

- ***Borrelia*-pozitivní** případy PCMZL jsou indikované k přeléčení **1. linií ATB** před podáním jiné agresivní terapie.
- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst ložisek, systémové postižení)

Stádium PCMZL (TNM)	**1. linie / relaps**
Solitární nebo lokalizované kožní léze **T1-T2aN0M0**	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) antibiotika topické kortikosteroidy lokální radioterapie chirurgická excize kortikosteroidy intralezionálně interferon alfa intralezionálně rituximab intralezionálně*
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	interferon-α rituximab monoterapie systémově* chlorambucil liposomální doxorubicin[365] (± rituximab*) polychemoterapie (R*-COP)
Systémový MZL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. Kap0)
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

Primární kožní difuzní velkobuněčný B lymfom, končetinový typ (PCDLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

- Onemocnění starších nemocných (> 80 let věku), častěji u žen.
- Příznaky: solitární nebo vícečetná červená nebo namodralá tumorózní ložiska v typické lokalizaci na dolních končetinách (v 10-15 % se vyskytuje v jiných lokalizacích).
- Často a časně systémově diseminuje, vč. postižení CNS.
- Prognóza: 5leté přežití je 50-60 %.

Principy léčby

- shodné s léčbou systémového DLBCL, CNS profylaxe není indikovaná

Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**8x rituximab + 6x CHOP + radioterapie**
Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta neschopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**paliativní chemoterapie**
Solitární nebo lokalizované kožní léze u pacienta **s významnou komorbiditou**	**radioterapie**

365 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

Poznámky:

- léčba relapsu se řídí výkonnostním stavem a komorbiditami nemocného:
  - salvage platinový nebo gemcitabinový režim s vedením k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk (příp. zvážení alogenní transplantace).
  - lenalidomid (v případě biologického podtypu ABC, resp. nonGC)[366]

Primární kožní B lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL)

Charakteristika skupiny

- Solitární nebo častěji mnohočetná kožní ložiska s predilekční lokalizací u mladších nemocných na trupu a končetinách, u starších nemocných na hlavě a krku
- Kožní relapsy jsou časté (50 %), systémová diseminace je vzácná.
- U 10-42 % pacientů je detekována DNA Borrelia burgdorferi.
- Prognóza: 5leté přežití 98 %.

Principy léčby

- ***Borrelia*-pozitivní** případy PCMZL jsou indikované k přeléčení **1. linií ATB** před podáním jiné agresivní terapie.
- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst ložisek, systémové postižení)

Stádium PCMZL (TNM)	**1. linie / relaps**
Solitární nebo lokalizované kožní léze **T1-T2aN0M0**	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) antibiotika topické kortikosteroidy lokální radioterapie chirurgická excize kortikosteroidy intralezionálně interferon alfa intralezionálně rituximab intralezionálně*
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	interferon-α rituximab monoterapie systémově* chlorambucil liposomální doxorubicin (± rituximab*) polychemoterapie (R*-COP)
Systémový MZL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. Kap0)
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

- při relapsu onemocnění zvážit opakování původní léčby nebo kombinaci léčebných modalit

Primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)

Charakteristika skupiny

- Příznaky: solitární nebo vícečetné kožní tumory nebo plaky s predilekční lokalizací ve kštici, na čele nebo na trupu, velmi vzácně na dolních končetinách.
- Vícečetná ložiska se vyskytují u menšiny pacientů, neznamenají horší prognózu.
- Kožní relapsy jsou relativně časté (>30-40 %), systémová diseminace je velmi vzácná.
- Prognóza: 5leté přežití > 95 % (bez ohledu na histopatologický nález, přítomnost t(14;18) anebo expresi BCL2), končetinové postižení zhoršuje prognózu.

366 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

Principy léčby

- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst lézí, systémové postižení)

Stádium PCFCL (TNM)	1. linie
Solitární nebo lokalizované kožní léze **T1-T2aN0M0**	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) topické kortikosteroidy lokální radioterapie chirurgická excize interferon alfa intralezionálně rituximab intralezionálně*
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	interferon-α rituximab monoterapie systémově* chlorambucil polychemoterapie (R*-COP, R*-CHOP, BR*)
Systémový FCL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. kap. 0)
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*	

- při relapsu onemocnění zvážit opakování původní léčby nebo kombinaci léčebných modalit

15.13. Hodgkinův lymfom

Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)

Charakteristika skupiny[367,368]

- Tvoří cca 3-8 % ze všech Hodgkinových lymfomů.
- Onemocnění je diagnostikováno většinou**v časných stádiích.**
- Nepříznivé prognostické faktory se vyskytují poměrně zřídka, B symptomy jen cca v 10 %.
- Pacienti jsou **většinou muži** (75 %) ve věku mezi 25 – 45 lety (**medián věku 35 let**).
- Oproti klasickému HL zcela **odlišný imunofenotyp** (CD15, CD30 negativní, **CD20 pozitivní**).
- Geneticky blízký THRLBCL, ale klinicky typicky indolentní průběh s obecně velmi dobrou prognózou, principy léčby v zásadě podobné jako u low-grade B-lymfomů.
- Proti cHL častější pozdní relapsy, které které ale vedou zřídka k úmrtí pacienta.
- Klinicky **indolentní průběh** s velmi dobrou prognózou, onemocnění progreduje pomalu, s častými relapsy, které ale vedou zřídka k úmrtí pacienta.
- Oproti klasickému HL vyšší **riziko transformace** v agresivní NHL (nejčastěji do DLBCL).[369,370]
- V průběhu nemoci se ale můžou vyskytovat i benigní příčiny lymfadenopatie, jako například progresivní transformace germinálních center, proto je histologická verifikace suspektního relapsu NLPHL vždy důrazně doporučována

367 *Nogová L, et al.: Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Stud Group. J Clin Oncol 2008; 26: 434–439*

368 *Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J.Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 May 1;92(1):76-83. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.012. Epub 2015 Mar 14*

369 *Biasoli I, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to difuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma StudyGroup. Cancer 2010; 116: 631–639*

370 *Al-Mansour M, et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2010; 28: 793–799*

NLPHL – léčba 1. linie[371,372]

Časná stádia

Stádium IA/IIA

1. **Observace** (stadium IA - pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna)
2. Ra**dioterapie i**nvolved field, t.j. IFRT (30Gy)
3. Rituximab[373,374,375,376] v monoterapii, 4 x rituximab á 1 týden + udržovací léčba rituximabem á 6 měsíců po dobu 2 let (ale kratší PFS oproti radioterapii); event. 4x rituximab + IF RT 30 Gy (kombinace s radioterapií možno ke zvýšení efektivity u stádia IIA)
4. 4-6x R-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)

Stádium IB/IIB

1. **Samostatná radioterapie** - IFRT 30 Gy
2. **Rituximab[377] + chemoterapie s následnou IFRT** (u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa ≥ 5cm)

R-CHOP[378] + IS RT[379]
R-ABVD + IS RT
R-COP + IS RT

Pokročilá stadia

Stádium III/IV A nebo B

Rituximab + chemoterapie (6 cyklů)
R-CHOP
R-ABVD
R-COP

NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

- observace (asymptomatičtí pacienti, vysoké riziko onkologické léčby)
- radioterapie 30 Gy
- **rituximab v monoterapii**(4 dávky v týdenních odstupech)[380]s následnou **udržovací léčbou** rituximabem každých 6 měsíců po dobu 2 let[381]
- **rituximab[366] v kombinaci s chemoterapií (R-COP, R-CHOP, R-ABVD)** – dle režimu použitého v předchozí linii
- **rituximab + bendamustin[382]**

371 *Fanale M. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:406-13*

372 *Eichenauer DA, Plutschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2015;33:2857-2862*

373 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

374 *Mocikova H, et al. Can Rituximab Improve the Outcome of Patients with Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma? Acta Haematol. 2015;134(3):187-92*

375 *Advani RH, et al.: Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014 Mar 20;32(9):912-8*

376 *Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. Blood 2011;118:4363-4365*

377 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

378 *Fanale MA, et al.Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkinlymphoma. Blood. 2017;130(4):472-477*

379 *Nogová L, et al.: Extended field radiotherapy, combined modalit treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymfocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). Ann Oncol 2005; 16: 1683–1687*

380 *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

381 *Schulz H, et al. Rituximab in relapsed lymfocyte predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 2008; 111: 109–111*

382 *Prusila REI, Haapasaari KM, Marin K, et al. R-bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Acta Oncol. 2018;57(9):1265-1267.*

- konvenční záchranná chemoterapie se směřováním k vysokodávkované chemoterapii + autologní SCT (při opakovaném relapsu, časném relapsu, podezření na transformaci)

NLPHL – transformace do DLBCL

- **R[366]-CHOP** (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby)
- Pokud byl podán R-CHOP v předchozích liniích léčby: **R[366]-ICE** nebo podobný platinový režim (např. **R[366]-DHAP**) podávaný u relabovaného DLBCL s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT.

Klasický Hodgkinův lymfom

Charakteristika skupiny[383]:

Počáteční stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádium I, II bez rizikových faktorů

Intermediární stádia

Charakteristika skupiny

- stádium IA, IB, IIA a stádium IIB **jen s rizikovými faktory c, d** (vysoká FW, postižení ≥ 3 regionů uzlin)

Pokročilá stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádia III, IV a stádium IIB **s rizikovými faktory a, b** (velkým mediastinálním tumorem – MMT a/nebo s extranodálním postižením – E).

Hodgkinův lymfom – léčba 1. linie

Počáteční stádia[384,385,386,387]

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B bez RF	**2xABVD+20GyIS* RT**	**2xABVD+20Gy IS* RT** ***nebo*** **2xAVD[388]+20Gy IS* RT**
**Involved site* *RF – rizikové faktory*		

- Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity
- U PET2 pozit. pacientů po 2 cyklech ABVD je možné zvážit eskalaci na 2 cykly BEACOPP eskal + 30 Gy ISRT (viz EORTC studie[389])

383 *Eichenauer DA, et al.: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5*

384 *Fuchs M, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2019; 37: 2835-2845*

385 *Raemaekers JM, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol 2014; 32: 1188–1194*

386 *Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma.N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2220-7. doi: 10.1056/NEJMoa1002926. Epub 2010 Oct 13*

387 *Eich HT, et al.: Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4199-206*

388 *Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J et al.: Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin‘s lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial.Lancet. 2015 Apr 11;385(9976):1418-27.*

389 *André MPE, et al.: Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794*

Intermediární stádia[390]

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. Postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50(A), nad 30 (B tj s B symptomy) d. Extranodální postižení **Pozn.:** **IIB s MMT a/nebo s EN postižením** léčba jako pokročilá stádia	**2xBEACOPPesk.** **+ 2xABVD:** další postup dle PET4: **<u>PET4 negat. (DS 1-2)</u>:** **bez RT** **<u>PET4 pozit. (DS 3-5)</u>:** **30 Gy** ISRT *pozn.*: PET2 se neprovádí! **Alternativa:** **2x ABVD:** další postup dle PET2: **<u>PET2 negat</u>.:** **2x ABVD + RT IS 30 Gy** **<u>PET2 pozit.</u>:** **2x BEACOPP esk.** **+ RT IS 30 Gy**[398]	**2xABVD+2xAVD** **+30Gy IS* RT** ***nebo*** **4xAVD** +30Gy IS* RT**
**Involved site* ***u preexistujícího plicního onemocnění* *RF – rizikové faktory*		

- Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

390 *Borchmann P Plütschow A Kobe C et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 223-234*

Pokročilá stádia[391,392,393,394,395,396]

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
III-IV A/B **+ IIB s MMT a/nebo s EN postižením**	**2x BEACOPPesc** Další postup dle PET2:[397,398] **PET2 pos** (Deauville 3-5) **+ 4x BEACOPPesc**[399] **+ RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS*)** **PET2 neg** (Deauville 1-2) **2x BEACOPPesc** ---------- **Alternativou** je podání **6x ABVD nebo 6x BV* + AVD + RT 30Gy na PET+ reziduum** ---------- **Alternativou je: 2xABVD** **Další postup dle PET2:** **PET2 neg.** (Deauville 1-2) **4x ABVD** **PET2 poz.** (Deauville 3-5) **4x BEACOPPes**c.	**2x ABVD + 4 cykly AVD** vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac. **+ RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS*)**
**Involved site* *RF – rizikové faktory*		

Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

Obecné poznámky k terapii <u>u pokročilých stádií:</u>

- U pokročilých stádií s velkou nádorovou masou před zahájením chemoterapie zvážit prefázi 40 mg dexamethazonu/den 4-7 dní
- **Indikace RT** - 30 Gy/15 frakcí/3 týdny na oblast rezidua se dle výsledku léčebné odpovědi po skončení CHT):
- RT doporučena u pacientů s PET pozitivním reziduem
- u pacientů s PET negativním reziduem RT není nutné podávat

391 *Borchmann P, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802*

392 *Borchmann P, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):454-463*

393 *Borchmann P, et al.: Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol. 2011; 29(32):4234-4242*

394 *Diehl V, et al.:Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003; 348(24):2386-2395*

395 *Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021 Jun;8(6): e398-e409. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00101-0*

396 *Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20: 202-215*

397 *Johnson P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29*

398 *Engert A, et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379(9828):1791-1799*

399 *von Tresckow B, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial.J Clin Oncol 2012; 30: 907-913*

- Zahájení RT doporučeno s odstupem 4-6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu.
- u nemocných st. IV byl prokázán benefit přidání brentuximab vedotinuk chemoterapii AVD oproti chemoterapii ABVD[400], k aplikaci brentuximab vedotinu v této indikaci je nutný souhlas revizního lékaře.

Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu

Obecné poznámky:[401,402,403]

- nutná vždy **histologická verifikace**, pokud možná
- **ASCT jako záchranná léčba** zlepšuje přežití bez relapsu (PFS a EFS) ve srovnání s netransplantačním postupem[404]. Z hlediska celkového přežití (OS) byl pozorován trend lepšího OS ve prospěch ASCT, ale rozdíl není statisticky významný. ASCT je standardně doporučena v 1. relapsu kromě případů lokalizovaného relapsu, kdy je možné zvážit IFRT, nebo u pacientů s pozdním relapsem v časném stádiu, kdy je možné zvážit chemoterapii (např. BEACOPP esk.).

<u>Léčba relapsu HL</u>[405]

Přístup k nemocných s 1. relapsem/progresí HL

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem/progresí HL(≤65 let)	
Záchranná („salvage“) chemoterapie: • **2x DHAP (nebo 2x ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup**	
Při **dosažení CR (Deauville skóre 1-3)**	• **BEAM/TEAM + autoSCT +- ISRT**
Při **dosažení PR + SD (Deauville skóre 4 a 5)**	• možno podat **chemoterapii 2. linie** (např. 2-3x BEGEV nebo GVD) -- při dosažení CR/PR + **BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT+- konsolidace brentuximab vedotinem** -- při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
Při **progresi (PD)**	• **2. linie salvage chemoterapie** (2-3x BEGEV415 nebo GVD), --při dosažení CR/PR **BEAM/TEAM + autoSCT +-ISRT** +- **konsolidacebrentuximab vedotinem** --při dosažení SD/progreseje indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem - max. 16 cyklů dle přítomnosti RF)	
Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) – nemocní nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT	

400 *Connors JM et al.: ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-344*

401 *Mociková H a spol.: Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu- doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom. Klin Onkol. 2016; 29(5):342-346*

402 *Mócíková H, et al.: Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refraktérním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk Klin Onkol. 2014;27(6):424-428*

403 *Younes A,et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010; 363:1812-1821*

404 *Morschhauser F, et al.: Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. J Clin Oncol. 2008;26:5980-5987*

405 *Moskowitz CH, et al.: Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patiens with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012;119:1665-1670*

• **Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení** • **Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*** atd.) **U nemocných nevhodných k chemoterapii:** • **Brentuximab vedotin * (v 2. linii nutné žádat ZP o úhradu) -** pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů (přibližně 1 rok) • **Nivolumab*** • **Pembrolizumab*** • **Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)**
Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s 2. relapsem/progresí (> 65 let) – nemocní nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)
• **Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení** • **Brentuximab vedotin (ve 3. linii není nutné žádat o úhradu ZP) -** pacienti, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů (přibližně 1 rok) • **Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin***) – dle předchozí linie • **Nivolumab*** • **Pembrolizumab*** • **Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)**
* *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

<u>Rizikové faktory pro konsolidaci brentuximab vedotinem:</u>

- Nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
- Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
- Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**
- B symptomy u relapsu před ASCT **nebo**
- Dvě nebo více předchozích záchranných terapií

➔ výsledky post-hoc analýzy registrační studie naznačují zvýšený klinický přínos pro pacienty se dvěma nebo více rizikovými faktory

Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Přístup k nemocným s relapsem HL po autologní SCT

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem/progresíHL po autoSCT	
• **brentuximab vedotin - monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendmustinem; event. kombinace s nivolumabem**	
Při **dosažení CR/PR**	• **± alogenní SCT** • **možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu**
Při **dosažení SD či při progresi + následná progrese**	• zvážení zařazení do **klinického hodnocení** • **nivolumab** (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) • **pembrolizumab***
Při **progresi (PD)**	• **2. linie chemoterapie** (2-3x BEGEV415 nebo GVD)

15.14. Postavení transplantací v léčbě lymfomů

Všechna uváděná „transplantační“ doporučení (včetně doporučení ČHS a EBMT) slouží (zejména u alogenních transplantací) pouze jako vodítko, vždy je důležité individuální posouzení indikujícím pracovištěm (transplantačním centrem).

Autologní transplantace v léčbě lymfomů

Standardní indikace

- konsolidace indukční terapie u **MCL, primárního CNS velkobuněčného lymfomu**
- konsolidace indukční terapie u **DLBCL a T-lymfomů, kteří dosáhli pouze PR** po indukční chemoterapii
- chemosenzitivní relapsy u DLBCL, T-NHL, Burkittova lymfomu, MCL, FL, MZL a u Hodgkinova lymfomu.

Individuální indikace (klinická možnost)
Při indikaci nutno zvážit rizikové faktory i další možnosti léčby. Ideálně zařazovat do klinických studií.

- konsolidace indukční terapie u „**agresivních**“ nebo nepříznivě probíhajících lymfomů s **vysokým klinickým či biologickým rizikem** (DLBCL s AA IPI 2-3,“double-hit“ –HGBCL - či „double-expressors“ DLBCL, všechny T-lymfomy, Burkittův lymfom, lymfoblastický lymfom,
- chemosenzitivní relaps u WM ≥CR2
- chemorefrakterní relapsy u „agresívních lymfomů (DLBCL, HGBCL, ALCL, HL) či u **indolentních lymfomů** (FL, MCL) – přístup sloužící především jako tzv. „bridging“ k získání času a zvážení možné inovativní léčby (inhibitory kináz, monoklonální protilátky, CAR-T).

Zvláštní kategorií jsou transplantace v rámci klinického protokolu, či tzv. **vývojové indikace**. Jsou uvedeny v tabulce doporučení ČHS a ČOS, respektive EBMT

Podmínky pro autologní transplantaci

- dobrý klinický stav pacienta
- věk do 65-70 let (dle biologického stavu, ve výjimečných případech i nad 70 let)

Alogenní transplantace v léčbě lymfomů

Za **standardní indikaci** lze považovat chemosenzitivní relaps po předchozí autologní transplantaci u nemocných s MCL, PTCL, FL, DLBCL a HL

Individuální indikaci k alogenní transplantaci je vhodné zvážit u následujících skupin:

- nemocni se **selháním primární indukční léčby u prognosticky nepříznivých lymfomů** (MCL, PTCL při nedosažení CR)
- nemocní s **relapsem** FL, SLL/CLL, MCL, PTCL, DLBCL, HL v situaci, kdy je relaps časný a chemoterapie (včetně ASCT) nedává naději na dlouhodobou remisi či nebylo-li možné autologní transplantaci provést (např. nevyplavení krvetvorných buněk).
- nemocní s LBL/Burkittovým lymfomem bez dosažení kompletní remise nebo s pozitivní reziduální chorobou
- nemocní s prognosticky nepříznivou Waldenstromovo makroglobulinémií
- Nemocní s odpovědí na terapii CAR-T.

Podmínky pro alogenní transplantaci

- Nalezení vhodného dárce v rodině (shodný sourozenec, haploidentický příbuzný) nebo nepříbuzného dárce v registru

Pozn: Za dobrou shodu u nepříbuzenského dárce je považována vzájemná shoda při HLA vyšetření při vysokém rozlišení **9/10 a 10/10**.

- splněna indikační kritéria dle ČHS/EBMT (viz tabulky dále)
- dobrý klinický a biologický stav pacienta
- dobrá spolupráce s pacientem

Způsob provedení

- alogenní transplantace s myeloablativním přípravným režimem
- alogenní transplantace s redukovaným přípravným režimem

Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení ČHS a ČOS

Upraveno dle Krejčí et al., Transfuze&Hematologie Dnes, 2016[406]

		Alogenní			Autologní
Diagnóza	Stav nemoci	Dárce sourozenec	Nepříbuzný dobře shodný dárce	Alternativní dárce	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při dg.)	GNR	GNR	GNR	CO
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	D	S
	chemosenzitivní relaps, po selhání auto-HCT	S	S	CO	GNR
	refrakterní onemocnění	CO	CO	D	CO
MCL	CR1	D	D	GNR	S
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ne	CO	CO	D	S
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ano	S	S	CO	GNR
	refrakterní onemocnění	CO	CO	D	GNR
Folikulární lymfom	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	GNR	S
	≥ CR2 po selhání auto-HCT	S	S	D	GNR
	Refrakterní	CO	CO	CO	GNR
WM	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	GNR	GNR	GNR	CO
	vysoké riziko	CO	CO	D	GNR
TCL	CR1	CO	CO	D	S
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	S	S	CO	S
	Refrakterní	CO	CO	CO	GNR
HL	CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	chemosenzit. relaps, bez předchozí auto-HCT	D	D	GNR	S
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HCT	S	S	CO	CO
	refrakterní	D	D	D	CO
MM		CO	CO	D	S
AL amyloidóza		CO	CO	GNR	CO

Vysvětlivky a zkratky:
S – standardní indikace transplantace;
CO – individuální indikace transplantace, klinická možnost;
D – transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;
GNR – transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;
Nepříbuzný dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1);
Alternativní dárce – nepříbuzný dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečníkové krve;

406 *Krejčí M. et al.: Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk. Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Transfuze&Hematologie Dnes, 2016*

Indikace k transplantaci krvetvorných buněk EBMT

Upraveno dle Duarte et al., Bone Marrow Transplant., 2019[407]

DISEASE	DISEASE STATUS	MSD allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto
DLBCL	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/I
	Chemosensitive relapse after auto-HSCT failure	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Refractory disease	CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR/PR>1, prior auto-HSCT no	CO/III	CO/III	D/III	S/II
	CR/PR>1, prior auto-HSCT yes	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Refractory	CO/II	CO/II	D/III	GNR/II
FL	CR1, untransformed	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II
	CR1, transformed to high-grade lymphoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	≥CR2 after auto-HSCT failure	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Poor risk disease	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primary CTCL	EORTC/ISCL Stages I–IIA (Early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL Stages IIB–IV (Advanced)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Chemosensitive relapse, prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III

Zkratky

CO	clinical option	**Léčebná možnost** = může být provedena po pečlivém zhodnocenní rizika a přínosu, individuální indikace
CR 1, 2, 3		**Kompletní léčebná odpověď** 1, 2, 3
D	developmental	**Ve stádiu vývoje** = jsou potřebné další klinické studie
GNR	generally not recommended	**Není doporučeno**
S	standard of care	**Standard péče** = u vhodných pacientů standardně indikována
Alternative donor alloHSCT	**Haploidentický dárce, Cord-blood transplantace, nepříbuzný dárce se shodou <9/10**	
Well-matched unrelated donor	**10/10 či 9/10 shodný dárce (je-li neshoda v DQB1 lokusu)**	

407 *R. Duarte et al: Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019*

15.15. Radioterapie u maligních lymfomů

Obecný úvod

- RT většinou jako doplňková metoda k systémové léčbě
- Principy užití RT:
  - kratší systémová léčba (2-4 cykly)+obligatorní RT na oblast původního postižení (například časná a středně pokročilá stadia HL)
  - samostatná RT s kurativním záměrem:
    - časná stadia indolentních lymfomů
    - st.IA NHLPL bez rizikových faktorů
  - intenzivnější systémová léčba (6 a více cyklů)+fakultativní RT na vstupně rizikové oblasti či na reziduum po systémové léčbě (pokročilá stadia HL, NHL)

Základní principy radioterapie

- Důraz kladen na redukci rizik RT (především pozdní toxicity u prognosticky příznivých případů)
- Správná definice cílového objemu, celkové dávky a ozařovací techniky
- Standardem v definici cílových objemů u časných a středních stadií nodálních lymfomů je technika **involved-site (IS RT)**, oproti ozáření pouze vstupně postižených uzlin (**involved node RT-IN RT**) nabízívětší benevolenci při definování cílového objemu v oblastech bez možnosti přesné lokalizace původního postižení (předléčebné PET/CT v jiné než ozařovací poloze znamenající obtížnou fúzi obrazu s plánovacím CT)
- V kombinaci s intenzivnější systémovou léčbou je cílový objem dále redukován na ozáření rezidua, oblasti původního bulku či rizikové oblasti (kostní ložisko)
- Cílový objem rozsahu **involved field (IF-RT)** je již nově doporučován pouze výjimečně. V situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou (bez systémové léčby) je nově preferován také přístup IS-RT[408]. Jedná se například o pacienty st.IA bez RF u NLPHL, samostatnou RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st.I-II.

Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-node)

Extended-field (EFRT)

Zahrnuta celá oblast původního postižení + sousední oblasti s rizikem subklinického postižení.

Definice EF RT:

- **mantle technika**: nadbrániční uzlinové oblasti (mediastinální, hilové, axilární, supraklavikulární, infraklavikulární, krční, submandibulární, okcipitální, nuchální)
- **obrácené Y** (±slezina s hilem): podbrániční uzlinové oblasti paraaortální, pánevní, inguinální, femorální
- **total nodal irradiation (TNI)**= mantle + obrácené Y
- **total lymphoid irradiation (TLI)**= mantle+obrácené Y + slezina
- **subtotal nodal irradiation (STNI)**= TNI bez pánevních, inguinálních a femorálních uzlin; tj.pouze mantle + paraaortální LU

Involved-field RT (IFRT)

Zahrnuty jsou celé postižené oblasti (regia) mízních uzlin. Od použití této definice cílového objemu se nyní odstupuje. Použití IFRT lze individuálně zvážit u pacientů s limitovaným postižením a omezenou možností salvage léčby především v situaci, kde větší rozsah RT není spojen se signifikantním navýšením toxicity. Dále též u pacientů se suboptimálním vstupním stagingem (CT, MRI např. u pa-

408 *Dabaja BS, Ng AK, Terezakis SA, et al. Making Every Single Gray Count: Involved Site Radiation Therapy Delineation Guidelines for Hematologic Malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106(2):279-281*

cientek diagnostikovaných v graviditě, PET/CT s výraznou aktivitou hnědého tuku, která znemožňuje zhodnotit přesný rozsah nadbráničnáho postižení a jiné) a z toho vyplývajícím nejasným rozsahem iniciálního postižení (postižení jednotlivých etáží krčních uzlin, axilárních uzlin a jiné).

Definice IF RT:

- Několik definic rozsahu RT dle různých studijních skupin, (např. studijní skupiny EORTC/GELA, GHSG, MSKCC (Yahalom, Mauch) pro CALGB, Nordic Lymphoma Group, BCCA University British Columbia atd.).
- V ČR je doporučeno užití definic dle **MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) pro CALGB (Cancer and Leukemia Group B).**

Nodální postižení-definice IFRT dle MSKCC pro CALGB[409]

NADBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Jednostranné krční uzliny

- pokud jsou postižené supraklavikulární LU, ozařuje se celý region včetně horních krčních LU pokud jsou postižené supraklavikulární LU jako součást postižení mediastina- je chráněna oblast nad laryngem - tj. neozařuje se oblast horního krku
- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus a polovinou brady
- dolní okraj: 2 cm pod spodní část klavikuly
- laterálně: mediální 2/3 klíční kosti
- mediálně:
- pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl kromě situace, kdy je iniciálně přítomno postižení mediálních krčních LU – zde zavzít celé obratlové tělo
- pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: kontralaterální proc. transversus, pro st. I – možné stínit larynx a obratlová těla nad laryngem (pokud nebyly postižené mediální krční LU)

Oboustranné krční uzliny

- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus
- dolní okraj: kaudálně 2 cm pod dolní okraj klavikuly
- laterálně: mediální strana 2/3 klíční kosti

Axilární IF (včetně ipsilaterálních infraklavikulárních a supraklavikulárních uzlin)

- Horní okraj: C5-C6
- Dolní okraj: úroveň dolního konce lopatky nebo 2 cm pod nejkaudálnější axilární uzlinu
- Mediálně: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl, pokud jsou postižené i supraklavulární LU, včetně obratlového těla

Mediastinum (vždy zahrnuje objem obou plicních hilů a oblast mediálních supraklavikulárních uzlin bez ohledu na jajich postižení)

- Horní okraj: C5-C6, pokud je přítomno postižení supraklavikulárních LU, pak horní okraj k hornímu okraji laryngu a laterální hranice viz hranice u krčního regionu
- Dolní okraj: 5 cm pod karinu resp. 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení mediastina
- Laterálně: post-CHT objem s lemem 1,5 cm, zavzetí oblasti hilů bez ohledu na jejich postižení s lemem 1 cm, při původním postižení s lemem 1,5 cm

409 *Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002;13 (1):79–83*

PODBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Paraaortální IF (porta hepatis má být zavzata do objemu, pokud původně postižena)

- horní okraj: horní okraj Th11 nebo minimálně 2 cm nad horní okraj pre-CHT postižení
- dolní okraj: dolní okraj L4 nebo minimálně 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení
- laterálně: proces. transversi nebo minimálně 2 cm k post-CT objemu

Inguinofemorální +externí ilické uzliny IF (tato oblast zářena celá při postižení jakékoliv uzliny z této oblasti, pokud jsou postiženy společné ilické LU-horní okraj k L4/L5 nebo minimální lem 2 cm k objemu před-CHT původně postižených LU)

- horní okraj: střed sacro-iliackého skloubení
- dolní okraj: 5 cm pod trochanter minor
- laterální okraj: trochanter maior a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT
- mediální okraj: foramen obturatum a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT

Slezina

- indikace k RT pouze pokud je suspektní či verifikované postižení, září se post-CHT objem sleziny s lemem 1,5 cm

Jednostranné pánevní IF

- horní okraj: L4/L5
- dolní okraj: po foramen obturatum, uzliny + lem 1,5-2 cm

Porta hepatis

- uzliny v porta hepatis + lem 1,5-2 cm včetně sleziny a paraaortálních uzlin

Slezina

- slezina + lem 1,5-2 cm + přilehlé paraaortální LU

Involved-site RT (IS-RT) pro nodální formy lymfomů[410,411,412]

- Jednotlivé cílové objemy se definují velkoryseji ve srovnání s ozářením IN RT, kdy je obligatorní vstupní PET/CT v plánované ozařovací poloze
- Praktické provedení: např. ozáření celé původně postižené etáže krčních LU podobně jako u karcinomů ORL nebo ozáření celého horního mediastina s vyjmutím či ponecháním některých velkých cév, většinou s vynecháním trachey a jícnu z CTV (pokud nebyla vstupně přítomna jejich infiltrace).
- Radiační onkolog praktikující ISRT by měl být obšírně seznámen s principy definice IS RT.

Definice jednotlivých cílových objemů:

- **Pre-CHT či předoperační GTV** = GTV před léčbou
- **Post-CHT GTV** = reziduum po systémové léčbě
- **CTV** = oblasti původně postižených LU (pre-CHT GTV) s vynecháním původně nepostižených svalů, kostí, mimo vzduch a plicní tkáň, ledviny, popř. velké cévy

410 *Hoppe BS, Hoppe RT. Expert radiation oncologist interpretations of involved-site radiation therapy guidelines in the management of Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):40–45*

411 *Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al.; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(4):854-862*

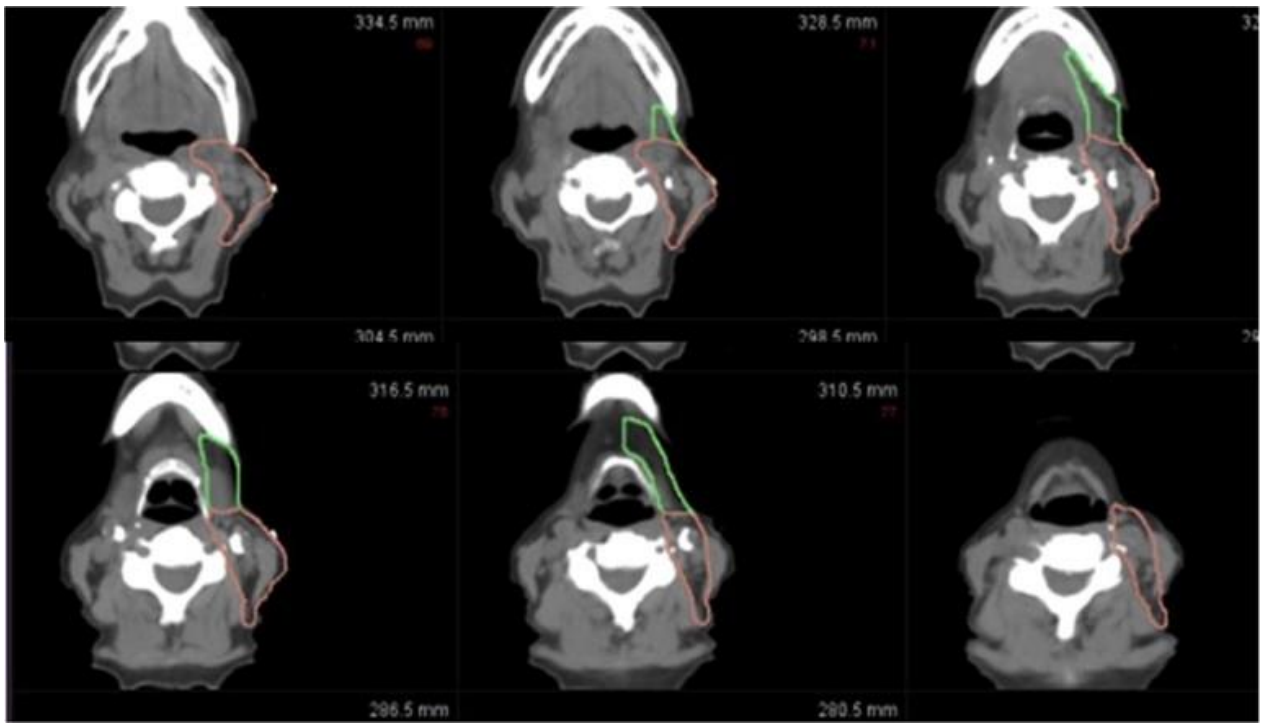
412 *Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al.; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 May 1;89(1):49-58*

- **ITV = CTV + lem,** který bere v úvahu dýchací pohyby, popř. srdeční akci, optimální stanovení dle 4D-CT, **v oblasti hrudníku a horního břicha může být potřebný kranio-kaudální lem až 1,5-2 cm, možná redukce lemu CTV-ITV při použití ratingu (při ozáření mediastina a epigastria preferován přístup deep inspiration breath hold-DIBH), v oblasti krku se ITV většinou nestanovuje-**

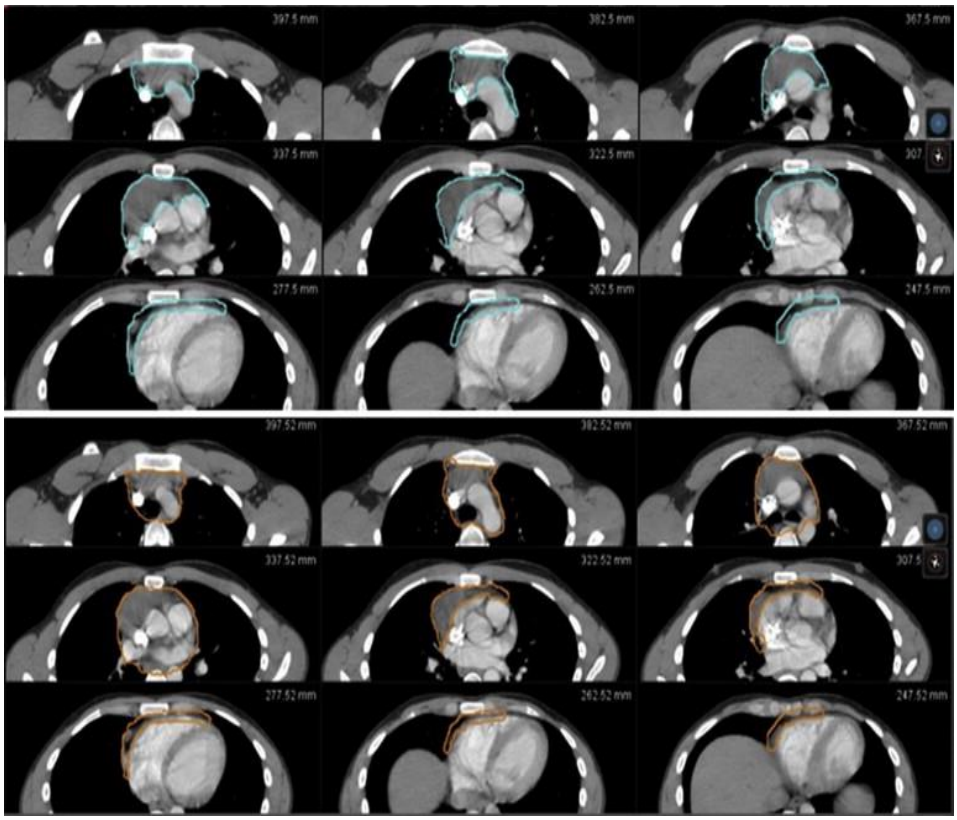
Optimální provedení vstupního PET/CT pro aplikaci přístupu IS RT a IN RT:

- PET/CT diagnostické provést dle zvyklostí, dále **osnímkovat jen nadbrániční oblast v ozařovací poloze ve fixaci (podhlavník, záklon popř. termoplastická maska), HK podél těla, plochý stůl, při plánovaném užití RT v maximálním řízeném nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) s výhodou snímání CT v maximálním nádechu**
- **Příklad 1:** Definice IS-RT u Hodgkinova lymfomu st. IA, stp. 2 x ABVD, iniciální postižení postižení parotické LU l.sin.+ etáže IIA, IIB, III, IV, a V, restaging po CHT- CR dle PET/CT

CTV=levostranné parotické LU+ etáž IIA-V viz hnědě zakreslený objem (± IB = etáž sousedící s postiženými etážemi krčních LU). 2 příklady možné definice IS RT (zelená a hnědá kontura cílového objemu-CTV) dle 2 radiačních onkologů trénovaných v přístupu IS RT.



Příklad 2: Hodgkinův lymfom st.IB-přední mediastinum se šířením anteriorně před srdce a možným perikardiálním postižením, bez postižení hilárních či subkarinních LU. Stp. 4 x ABVD, restaging po CHT dle PET/CT - dosaženo metabolické CR, morfologické PR. 2 příklady možné definice IS RT (modrá a hnědá kontura cílového objemu-CTV) dle 2 radiačních onkologů trénovaných v přístupu IS RT (různý rozsah zavzetí velkých cév, trachey, jícnu).



RT rezidua či oblasti původního bulku

- při RT u onemocnění s primárním bulky postižením nebo extranodálním postižením by měl být zavzat do CTV původní rozsah onemocnění, tj. předléčebný rozsah postižení (preCHT GTV) v místě původního bulku či E-postižení.
- Cílový objem tedy nejčastěji zahrnuje původní kraniokaudální rozsah nálezu lymfomového infiltrátu indikovaného ke konsolidaci, laterolaterální rozměr často přizpůsoben stavu po systémové léčbě (např. v oblasti mediastina)

Definice cílových objemů pro extranodální lymfomové postižení (ENL)[413]

- Koncepce stanovení cílových objemů podobná jako u nodálních HL a NHL = involved-site stanovení cílového objemu.
- Mini-atlas pro některé z lokalit extranodálních lymfomů k dispozici v publikaci.

Obecné principy

Indolentní ENL: především lymfomy marginální zony (MZL) a folikulární lymfomy (FL), často lokalizovaný rozsah popř. onemocnění limitované na určitý orgán. Infiltrace orgánu bývá často multifokální, často je tedy nutné ozářit celý postižený orgán. RT může být také užita v adjuvantní indikaci po chirurgickém výkonu či systémové léčbě nebo jako salvage léčebná modalita. U indolentních lymfomů se doporučuje nově zvážit kratší serii ozáření zvanou „boom-boom“ režim (4 Gy, 2x2 Gy/2 dnech), především v oblastech s rizikem vývoje signifikantní toxicity (oční adnexa, orbita), v adjuvanci či u pacientů s paliativním záměrem.

Agresivní NHL: RT často užita jako konsolidace nejrizikovějších oblastí s potenciálem snížení rizika lokoregionálního relapsu s možným ovlivněním PFS a OS.

413 *Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tseng R, Wirth A; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92(1):11-31*

Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy

Primární CNS lymfom (PCNSL)

Většinou se jedná o histologický typ DLBCL.

CTV: celý mozek včetně C1 ± C2 obratle, lamina cribriformis a retrobulbární prostory. Pokud byly vstupně postiženy oči, měly by být obě oči zavzaty do cílového objemu. Role boostu na perzistující ložiska po systémové léčbě není jasná a většinou není boost doporučován. Doporučuje se zvážit snížení dávky/frakci vzhledem k nižšímu riziku vzniku pozdní CNS toxicity (1,5-1,8 Gy/frakci).

Dávka:

- konsolidace po dosažení CR po systémové léčbě: CLD 24 Gy
- při nedostatečné léčebné odpovědi na systémovou léčbu či v salvage indikaci: CLD 36-45 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- samostatná RT bez systémové léčby: CLD 40-50 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- paliativní RT: 30-36 Gy/10-15 frakcí

Primární nitrooční lymfom

Většinou se jedná o histologický typ DLBCL.

Často spojitost s PCNSL, nutno vyloučit postižení CNS. Někdy diagnostikováno pouze izolované postižení bulbu a jako kurativní metodu je pak možné zvolit primární RT alternativně k intraokulární aplikaci MTX.

Nutno též vyloučit infiltraci druhostranného bulbu, pokud je tato vyloučena, je možné provést RT pouze jednoho bulbu.

CTV: bulbus postiženého oka, optický nerv k úrovni chiasmatu

- Celková doporučovaná dávka: 36 Gy

Primární lymfom dura mater

Jedná se o vzácný intrakraniální lymfom, někdy imitující meningeom. Pacienti jsou často symptomatičtí a mají více než 1 ložisko. Histologicky se většinou jedná o MZL a často zůstává lokalizován na povrchu dura mater. Je potenciálně kurabilní při užití samostatné RT.

CTV:

- Mnohočetné postižení (více než 1 ložisko): 1. celý mozek do CLD 24 Gy, 2. boost 12 Gy na postižená místa do CLD 36 Gy
- Solitární ložisko: na předoperační rozsah objemu viditelného na MRI+ lem do CLD 30-36 Gy

Lymfom orbity (očních adnex)

Většinou se jedná o MZL a postihuje spojivku, slznou žlázu, oční víčko nebo retrobulbární měkké tkáně. V 15 % případů může být postižení bilaterální. Méně časté je postižení FL či DLBCL. Před léčbou je nutné provést precizní stagingová vyšetření včetně CT, očního vyšetření a MRI (rozsah postižení orbit i mozku, vedlejších nosních dutin, kostěných struktur).

Primární RT je pro indolentní lymfomy zvažována jako kurativní metoda volby, pro agresivní lymfomy může být RT zvážena jako konsolidace.

CTVpro indolentní lymfomy retrobulbární lokalizace, lymfomy slzné žlázy, hluboce infiltrující lymfomy spojivky: doporučujeme ozáření celé orbity, CTV k hranici kostněné orbity. V případě prokázaného nebo suspektního postižení kostěných struktur či extraorbitálního šíření (u MZL vzácně) je nutno zavzít tuto infiltraci do cílového objemu. Parciální ozáření orbity má být

zvažováno jen u pacientů, kde je vysoké riziko rozvoje postRT toxicity, tato redukce cílového objemu je však spojena s vyšším rizikem lokálního selhání.

CTV pro DLBCL: definice CTV identická, při perzistenci rezidua doporučujeme boost na zbytkové onemocnění, při samostatném postižení slzné žlázy DLBCL po dosažení CR po systémové léčbě je možné provést konsolidační RT pouze na slznou žlázu.

CTV při postižení spojivky nebo očního víčka: cílový objem zahrnuje celou spojivku k fornixu včetně celého spojivkového vaku (CAVE při užití stínění oční čočky, aby nedošlo k vykrytí části cílového objemu).

Celkové dávky:

- indolentní lymfomy: preferován režim „boom-boom“, tj. 4Gy, 2x2 Gy/2 dnech, při relapsu po RT možno zvážit opak. „boom-boom“ RT či aplikaci kurativní dávky 24-25 Gy, 1,5-2 Gy/frakci
- DLBCL: konsolidace po dosažení CR 30 Gy, v případě PR či relapsu, či užití samostatné RT 30-36 Gy na celou orbitu s eventuálním šetřením slzné žlázy a povrchu bulbu, boost na reziduální tumor do CLD 40-45 Gy

Lymfomy oblasti hlavy a krku

RT bývá cílena na oblast iniciálního prokázaného či suspektního postižení, profylaktické ozáření původně nepostižených LU není rutinně indikováno.

Lymfomy nosní dutiny a paranasálních dutin

Častou histologií ENL v této oblasti je DLBCL. Jeden z typů ENL této oblasti je NK/T-cell lymfom nasální typ s jeho speciální klinickou charakteristikou.

Definice cílového objemu je často komplikovaná přítomností reaktivní lymfatické tkáně, zánětlivými slizničními změnami a retencí sekretu. Vzhledem k obtížnému odlišení těchto nenádorových změn od lymfomové infiltrace na PET/CT i MRI je často doporučováno zavzít do cílového objemu celou postiženou strukturu nebo dutinu. V diagnostice se doporučuje provedení PET/CT a u tumorů v blízkosti lební baze i MRI k vyloučení eventuálního intrakraniálního postižení.

CTV: GTV před CHT + často celá původně postižení struktura či dutina včetně eventuálního dalšího šíření, iniciálně nepostižené dutiny se nezahrnují do CTV podobně jako původně nepostižené krční LU.

Celková dávka

- DLBCL: 30 Gy v rámci konsolidace při dosažení CR po systémové léčbě, 40 Gy pro reziduální postižení v případě PR či uCR
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.
- NK/T-cell lymfomy nasal type: doporučována vyšší CLD a často i větší rozsah CTV.

Lymfomy faryngu

Častá prezentace postižení v oblasti Waldeyerova mízního okruhu (tonsila palatina, nasofaryngeální tonsila, adenoidní vegetace na zadní stěně nosohltanu, linguální tonsila).

Nejběžnější je postižení DLBCL v oblasti patrové tonsily, většinou jednostranné s možným postižením ipsilaterálních krčních uzlin. Zde je primární léčbou systémová léčba a následná ISRT. Pro indolentní lymfomy je kurativní metodou samostatná ISRT.

ILROG definuje každou podjednotku Waldeyerova mízního okruhu (WMO) jako nezávislou jednotku. Při postižení jedné oblasti WMO tedy není doporučováno ozáření celého mízního okruhu. Optimální definice cílového objemu při postižení WMO indolentními lymfomy není jednoznačně definována.

CTV: preCHT GTV, často však obsahuje celou postiženou strukturu, např. celou tonsilární fossu, celý nosohltan atd. Původně nepostižené struktury nejsou součástí CTV, původně nepostižené krční LU také nejsou zahrnuty do CTV.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

Lymfomy ústní dutiny, laryngu a hypofaryngu

Málo běžné oblasti postižené ENL. Histologicky se jedná o indolentní lymfomy, mantle cell lymfom, DLBCL. Pro indoletní lymfomy samostatná RT zajišťuje excelentní lokální kontrolu, pro agresivní lymfomy může RT zajistit konsolidaci po systémové léčbě.

Definice cílového objemu bývá obtížná, zobrazovací metody mají často omezenou výpovědní hodnotou především u malých slizničních či podslizničních lézích. Vzhledem k omezenému počtu dat týkajících se RT této lokality lymfomového postižení se doporučuje spíše velkorysá definice cílového objemu.

CTV: zahrnuje často celý postižený orgán (larynx, hypofarynx, oblast ústní dutiny). Nepostižené struktury nejsou zahrnuty do CTV a krční uzliny jsou zavzaty do CTV pouze v případě jejich vstupního postižení.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

Lymfomy příušní žlázy a ostatních slinných žláz

Nejčastějším histologickým typem v této oblasti MZL (MALT lymfom). Častá je asociace tohoto postižení se Sjogrenovým syndromem nebo hepatitidou C. Samostatná RT je metodou volby u tohoto lokalizovaného lymfomu. V případě DLBCL (často vznikajícího na podkladě transformace MZL) je terapeutický přístup kombinovaný se systémovou léčbou.

CTV: celá postižená slinná žláza.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

Lymfom štítné žlázy

Nejčastější podtyp DLBCL nebo MZL. Pro MZL je samostatná RT léčbou volby, DLBCL je léčen kombinovaným přístupem: systémová léčba + RT.

CTV: celá štítná žláza + předCHT či předresekční rozsah postižení.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

ENL NK/T-cell nasal type lymfom

Časté bývá postižení nosní dutiny, vedlejších dutin nosních nebo obou těchto oblastí. Dále může být přítomno též postižení WMO. Při postižení WMO jsou častěji postiženy uzliny.

RT je zásadní léčebnou modalitou v léčbě časných stadií NK/T-cell NT lymfomu a měla by být aplikována časně. Doporučovaná celková dávka je vyšší než u ostatních lymfomů.

Lokální a lokoregionální kontrola a OS spolu velmi úzce souvisí. Benefit přidání CHT k RT u časných stadií těchto lymfomů není jasný.

NKTCL roste často lokálně destruktivně a může rozsáhle subklinicky infiltrovat podslizniční oblast (za makroskopicky evidentním postižením). Proto se do cílového objemu doporučuje zavzít celou postiženou dutinu a přilehlé struktury.

CTV:

Nasální NKTCL:

- limitované postižení IE (bez šíření do okolních přilehlých struktur): CTV by mělo obsahovat bilaterální nosní dutinu, ipsilaterální maxilární sinus, bilaterální přední ethmoidy, tvrdé patro při bilaterálním postižení nosní dutiny: CTV zahrnuje bilaterální nosní dutinu, bilaterální maxilární sinus, bilaterální přední ethmoidy, tvrdé patro
- postižení v blízkosti zadní nosní apertury šířící se do nosohltanu: CTV by mělo zahrnovat i nosohltan
- při šíření do předních ethmoidů: CTV by mělo zahrnovat i zadní ethmoidy
- při šíření do přilehlých struktur či do krčních LU: CTV by mělo zahrnovat infiltrované paranasální orgány nebo tkáně popř. postižené krční LU. Profylaktická RT krčních LU není u nasálního NKTCL nutná.

NKTCL postihující Waldeyerův mízní okruh (WMO):

- bez užití systémové léčby: CTV zahrnuje celý WMO, přilehlé tkáně nebo orgány, kam se onemocnění šíří a krční LU, zavzetí nepostižených LU je otazné, ILROG doporučuje IS-RT krčních LU.
- při kombinaci se systémovou léčbou: CTV zahrnuje minimálně předCHT rozsah s dostatečným lemem.

Celková dávka:

- samostatná RT 50 Gy, boost na reziduální tumor 5-10 Gy.
- konsolidace po systémové léčbě 45-50 Gy

Primární mamární lymfom

Nejběžnější histologickým typem je DLBCL, méně často je lokalizované postižení prsu způsobeno indolentními lymfomy (MZL a FL).

CTV: celý prs, nepostižené LU nemusí být zavzaty do CTV, parciální ozáření prsu může být zváženo (nutno vzít v potaz vyšší riziko lokálního relapsu).

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

Primární plicní lymfom

MZL (bronchiální lymfom asociovaný s lymfoidní tkání-BALT) může postihnout jakoukoliv část bronchiálního stromu. Velmi často se BALT vyskytuje jako izolovaná léze a definitivní RT často předchází resekční výkon různého rozsahu (často realizovaný pro suspektní bronchogenní karcinom či jiný typ solidního plicního nádoru). Pro parciálně resekovaný či neresekabilní MZL může být RT potenciálně kurativním výkonem, pro DLBCL možnou konsolidací po CHT.

CTV: předCHT či předoperační GTV včetně dostatečných lemů na možné či předpokládané subklinické onemocnění, CAVE: nejistoty ve stanovení úplného rozsahu postižení dle zobrazovacích metod, pozor na dýchací pohyby (stanovení ITV dle 4D-CT, užití respiratory gatingu či DIBH)

Lymfomy v oblasti dutiny břišní a pánve

Lymfom žaludku

Histologicky časté zastoupení MZL (gastric MALT) i DLBCL. Pro MZL je RT jednou z potenciálně kurativních léčebných metod, často je RT indikována po selhání eradikace H. pylori u HP+ nebo jako primoléčba u HP-MZL. U DLBCL může být RT užita jako konsolidační léčba po systémové léčbě (např.R-CHOP).

CTV: MZL je multifokální onemocnění, proto by měl být do CTV zavzat celý žaludek, i když je zjevné postižení limitováno pouze na jednu oblast žaludku. Postižené nebo suspektní perigastrické uzliny by měly být zavzaty do CTV, stejně jako poměrně vzácně postižené či suspektní uzliny při porta hepatis nebo v paraaortální lokalizaci. Definice ITV se stanovuje dle 4D-CT nebo fluoroskopie (lem k CTV bývá stanoven kolem 1-2 cm).

Optimální podmínky lokalizace a vlastní RT: simulace i léčba by měla být prováděna s prázdným žaludkem po minimálně 4hodinovém půstu či půstu přes noc.

Plánovací poloha: na zádech, ruce za hlavou, indiv. fixace, optimální užití malého množství kontrastní látky p.o., i.v. kontrast by měl být použit v případě susp. uzlinového postižení (CAVE: kontrast a plánovací software!)

Cílové objemy:
GTV = makroskopické postižení (dle PET, CT či PET/CT) včetně patolologicky zvětšených LU
CTV = GTV+žaludek (konturace od gastroesofageální junkce za oblast duodenálního bulbu, celá stěna žaludku by měla být zavzata do objemu, perigastrické LU jsou zavzaty pokud jsou viditelné.
ITV definovaný dle 4D-CT nebo fluoroskopie: sledování pohybu žaludku v průběhu dýchacích pohybů, většinou lem 1-2 cm

PTV: lem ITV na PTV ovlivněn variacemi při nastavení, většinou 1 cm k ITV modifikace dle zkušeností pracoviště

Lymfom duodena a tenkého střeva

Často zachycen v průběhu vyšetřovacího procesu došetřování pro abdominální symptomy. Má velmi pomalý přirozený průběh a velká část lékařů preferuje sledování před aktivní léčbou. Pokud je zvažována RT, je nutný podrobný staging (včetně kapslové endoskopie nebo double balloon/push enteroskopie). U velké části pacientů pak bývá zjištěno multifokální onemocnění. Zobrazovací metody včetně PET/CT nemusí být dostatečně citlivé k zobrazení maloobjemového multifokálního postižení. Indolentní lymfom tenkého střeva se může klinicky projevit bolestí nebo obstrukčním syndromem a někdy bývá primárně léčen chirurgicky pro symptomatologii.

Při postižení střeva RT objem často zaujímá celé břicho. Agresivní lymfomy tenkého střeva/mesenteria bývají léčeny CHT a následnou konsolidační RT na oblast původního bulk onemocnění. Cílový objem většinou bere v potaz předCHT GTV s dostatečným lemem (lem na pohyblivý cíl, nejistoty v nastavení). Simulace: pacient nalačno.

CTV:
- indolentní NHL:

ohraničené na duodenum: CTV zahrnuje celé duodenum
indolentní lymfom tenkého střeva či duodenální lymfom s nejistým postižením tenkého střeva: CTV zahrnuje celé břicho (včetně celého tenkého střeva a mesenteria), dop. je low-dose RT

- agresivní NHL:

objem by měl brát v potaz preCHT GTV s následnou úpravou po zmenšení masy po systémové léčbě. Struktury a orgány postižené před CHT by měly být zavzaty do cílového objemu, pokud je možné jejich ozáření bez významného rizika navýšení toxicity.

Pánevní lymfom postihující močový měchýř a gynekologické orgány

Nejčastěji se jedná o DLBCL nebo MZL.

CTV: celý postižený orgán

PTV: expanze CTV minimálně 1 cm, dle zvyklostí pracoviště

Testikulární lymfom

Nejčastější histologickým typem je DLBCL. Primární léčba je systémová (R-CHOP a další agresivnější režimy včetně intrathekální nebo intravenozní aplikace MTX).

Poloha pacienta: na zádech, penis fixován k břišní stěně.

CTV: oblast postiženého varlete (pokud nebylo resekováno), dále oblast kontralaterálního varlete a skrota (riziko relapsu v kontralaterálním varleti). RT může být také aplikována na postižené abdominopelvické LU u st. IIEA.

Celková dávka: 25-30 Gy v 1,5 Gy až 2 Gy /frakci

Kostní lymfomy

Nejčastěji se objevuje kostní postižení u pacientů s DLBCL. Nejčastěji postižené kosti v rámci solitárního DLBCL jsou: femur, pánevní kosti, tibie, fibula. Kolem 10 % pacientů má mnohočetné kostní postižení. K lokalizaci kostních lézí se dopoučuje MRI i PET/CT vyšetření. Standardní léčbou je kombinovaný přístup R-CHOP a následná RT.

CTV: předCHT GTV (optimálně stanovený na MRI) + lem na nejistoty subklinického postižení

PTV: CTV + lem 0,5-1 cm, záleží na oblasti postižení a imobilizaci + definice dle vlastních zkušeností pracoviště

Celková dávka: 30-40 Gy, často není jistá definitivní léčebná odpověď po CHT

Primární kožní lymfomy

Heterogenní skupina onemocnění, často lokalizované onemocnění s pomalým průběhem a lepší prognózou než vykazují ostatní lymfomy.

Primární kožní lymfom z folikulárního centra, primární kožní lymfom z marginální zony, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

Většina pacientů ve stadiu onemocnění T1 profituje z lokální RT, totéž platí o části pacientů s malým počtem lézí ve stadiu T2.

Lokální kontrola u pacientů s primárním kožním lymfomem z folikulárního centra a marginální zóny je dobře reportována z četných retrospektivních studií, pro anaplastický velkobuněčný lymfom jsou data omezenější.

Cílový objem: solitární T1 léze (T1a pod 5 cm a T1b nad 5 cm) - léčeny „involved-lesion RT“, bezpečnostní lem za hranice makroskopicky patrného tumoru/erytému/indurace doporučujeme 1-1,5 cm (záleží na na velikosti léze a oblasti postižení), nutné posoudit vertikální rozsah léze, aby bylo adekvátní dávkové pokrytí i tímto směrem. Lem ve vertikálním směru by měly být teoreticky stejného rozsahu jako laterální okraje (mohou být však modifikovány lokalizací léze a tloušťkou měkkých tkání pod ložiskem). Intaktní kost či fascie nebývá subklinicky postižena a vertikální lem je možné redukovat s ohledem na tuto skutečnost.

Technika RT: elektrony (obvykle 6-9MeV), alternativně nízkoenergetické X-záření (obvykle RTG kolem 100kV). V určitých situacích (hluboko infiltrující lymfom nebo bulk postižení či postižení cirkumference končetiny) je nutné užití vyšších energií fotonového záření nebo 2 protilehlých polí s bolusem.

Celková dávka:

- nově se doporučuje zvážit v 1.linii režim 2x2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, dosažení CR v 72 % případů, 30 % případů vyžaduje opakování RT s mediánem odstupu 6 měsíců, v případě selhání možno opakovat RT stejným režimem 2x2 Gy či navýšit dávku do CLD 24-30 Gy (primární kožní lymfom z folikulárního centra, primární kožní lymfom marginální zóny, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom)

Primární kožní DLBCL-leg type

Rychle rostoucí infiltrát často postihující dolní končetinu, nemusí být však výhradně lokalizován pouze v oblasti dolní končetiny. Často postihuje starší pacienty. Tyto lymfomy často relabují v oblasti mimo kůži, mají horší prognózu než většina primárních kožních lymfomů. Solitární nebo lokalizované onemocnění je většinou léčeno kombinací R-CHOP a následnou RT. Pokud pacient netoleruje CHT, je užita samotná RT popř. v kombinaci s rituximabem.

CTV: preCHT GTV + lem 1-2 cm, technika elektrony 6-9 MeV, popř. vyšší energie fotonového záření s bolusem nebo technika 2 protilehlých polí

Celková dávka:

- 36-40 Gy, pokud není aplikována systémová léčba je doporučeno CLD 40 Gy

Mycosis fungoides

RT je vysoce efektivní léčebná metoda, lokální léčba je efektivní v eradikaci solitárního postižení nebo v paliaci mnohočetného postižení. Celotělové elektronové ozáření (TSEBT) často zajistí dlouhotrvající disease free interval.

CTV:

- **Lokální paliace**: léze + lem 1-2 cm
- **Solitární léze** mycosis fungoides: léze + lem ≥ 2cm
- **TSEBT**: různé techniky (velkoobjemová statická elektronová pole, rotační techniky), často nutno dozářit stíněné oblasti (vrchol skalpu, lýtka, perineum, oblast pod prsy, pod břišní řasou) + dozáření bývá nutné na oblast tumorozního postižení. Tato léčba bývá dostupná pouze na několika specializovaných pracovištích radiační onkologie (ORO České Budějovice, MOÚ Brno)

Celková dávka:

- **Lokální paliace**: dávka 2x2 Gy zajistí CR v méně než 30% případů, dávka 8 a více Gy zajistí CR ve více než 90 % případů, dávky 8-12 Gy umožní opakování RT. Ačkoliv jednorázová dávka 8 Gy může být aplikována s dobrými léčebnými výsledky, lépe je zvážit nižší dávky na frakci 3-5 Gy s ohledem na NTCP, plánované TSEBT, předchozí RT, stav kůže před RT.
- **RT solitární léze**: doporučuje se CLD v rozmezí 6-40 Gy, lokální recidivy jsou vzácné při dávce nad 24 Gy, doporučené rozmezí dávek je 20-24 Gy.
- **Celotělová kožní RT**: rozmezí dávek 8-36 Gy, vyšší dávky jsou spojeny s vyšším počtem CR. CR však bohužel nemají delšího trvání. Nyní je věnována pozornost potenciálu celkově nižších dávek TSEBT (10-12 Gy) s možností opakování léčby v případě potřeby.

Refrakterní a recidivující lymfomy

- salvage RT na oblast lokalizovaného lymfomového infiltrátu (nejčastěji PET+ mediastinální infiltrát) často indikována v kombinované léčbě relabujících HL či NHL (v kombinaci se salvage systémovou léčbou a transplantací kostní dřeně), cílem RT může být cytoredukce nebo konsolidace, načasování RT před či po ASCT
- samostatná RT může být úspěšně indikována pro pacienty s lokalizovaným onemocněním bez systémových příznaků.

Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia lymfomů

V RT lymfomů se užívají obvykle **normofrakcionační režimy** (dále jen NF) s jednotlivou dávkou na frakci velikosti 1,8-2 Gy, počet frakcí 5/týden.

Hodgkinův lymfom

- Pro časná stadia HL (po 2 cyklech ABVD) 20 Gy/10 fr/2 týdny, 2 Gy/fr/den (NF)
- Pro intermediate stadia a pokročilá stadia HL (po 4-6 cyklech systémové léčby) 30 Gy/15 fr/3 týdny, NF- v ostatních případech u primoléčby
- Pro relabující/refrakterní infiltráty HL 36-40 Gy/18-20 fr/3,5-4 týdny, NF

B-Nehodgkinské lymfomy

Indolentní NHL

- Nově vždy doporučeno zvážení režimu „boom-boom“ 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, tato „minidávka“ CLD doporučována ke zvážení u indolentních lymfomů, nejen jako paliativní přístup, ale též v indikaci reiradiace, adjuvantního ozáření po chirurgickém výkonu, ozáření rizikového cílového objemu-např. orbita, oční adnexa), dlouhotrvající LRC až u 50 % pacientů!!![414,415,416,417,418]
- Samostatná kurativní RT stádia I+II: 24-30 Gy/2,5-3 týdny, NF, v případě bulk postižení možno zvážit až 36 Gy/3,5 týdne, NF
- Extranodální gastrický lymfom z marginální zony typu MALT lymfomu žaludku: 30 Gy/3 týdny, NF
- Ostatní lokalizace extranodálních low-grade lymfomů: 24-30 Gy (kůže, orbita, spojivka, slinná žláza,…)

Agresivní NHL

- CR po CHT 30-36 Gy/3-3,5 týdne, NF, nově experimentální přístup konsolidace 20 Gy/2 týdny (studie Duke University[419], zařazení pacientů možno v centrech FN Motol a Proton Therapy Center)
- Nejistá CR či PR 36-40 Gy/3,5-4 týdny, vyšší dávka doporučena u NK/T-NHL
- Primární lymfom CNS: dávka na celý mozek (včetně lamina cribriformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24 Gy v případě CR po CHT, pokud po CHT nebylo dosaženo CR a je to možné, pak eskalace dávky na celý mozek do CLD 36 Gy/3,5 týdne, NF a následný boost 9 Gy/1 týden/5 frakcí na makroskopický tumor/y+lem do CLD 45 Gy/4,5 týdne CAVE: neurotoxicita v kombinaci s MTX, časový odstup od podání MTX a RT minimálně 48 hodin, riziko hlavně u starších pac. (> 60 let), kdy po dosažené CR zvážit vynechání konsolidační RT
- Časná stadia MCL: 30-36 Gy/3-3,5 týdne, NF
- Samostatná RT 44-50 Gy/4,5-5 týdnů, NF
- Nasální typ NK/T-NHL doporučujeme vždy minimální CLD 50 Gy/5 týdnů, NF.Při perzistenci infiltrace zvážit boost do CLD 55-60 Gy/5,5-6 týdnů

414 *Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):457-463. doi:10.1016/S1470-2045(14)70036-1*

415 *Ciammella P, Luminari S, Arcaini L, Filippi AR. Renewed interest for low-dose radiation therapy in follicular lymphomas: From biology to clinical applications. Hematol Oncol. 2018;36(5):723-732*

416 *Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. Curr Treat Options Oncol. 2014;15(2):262-268.*

417 *Dabaja B. Renaissance of Low-Dose Radiotherapy Concepts for Cutaneous Lymphomas. Oncol Res Treat. 2017;40(5):255-260*

418 *Fasola CE, Jones JC, Huang DD, Le QT, Hoppe RT, Donaldson SS. Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(5):930-935*

419 *https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186978*

Provedení RT

- V léčbě maligních lymfomů se radioterapie uplatňuje jako léčba **konsolidační (adjuvantní), radikální, paliativní a profylaktická**.
- Vždy je nutná úzká spolupráce s hematologem ke stanovení indikace radioterapie.
- Vzhledem k variabilitě lymfomových onemocnění jsou uvedeny pouze nejčastější situace.

Plánování RT

Poloha pacienta

- **CNS** - na zádech, ruce podél těla, fixační maska 3bodová
- **Krk, mediastinum, axily** - na zádech, ruce podél těla, termoplastická fixační maska 3-5bodová, hlava v maximálním záklonu (podložka + obrácený klín), ruce mírně od těla
- **Retroperitoneum, tříslo** - na zádech, ruce za hlavou spojené za lokty

Provedení plánovacího CT

- řezy po 3-5 mm s/bez aplikace kontrastní látky
- aplikace kontrastní látky je vhodná zejména v indikaci RT residuálního mediastinálního a ostatních reziduálních tumorů
- rozsah: dle lokality
- u pohyblivých cílových objemů (mediastinum, epigastrium) doporučováno provedení RT s pomocí techniky zabezpečující kontrolu těchto pohybů (respiratory gating, breath hold techniky), technika maximálního řízeného nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) byla identifikována jako technika spojená s šetření plic i srdce u významné skupiny pacientů[420]

Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů

Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IS RT (KS I a II, mimo st.IIB s MMT či E-postižením)
- RT residuální nádorové masy či původního bulky postižení (vyšší stadia po dokončení kompletní systémové léčby, refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou)

Non-Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IS RT (při užití samostatné RT bez systémové léčby, KS I a II po inkompletní systémové léčbě či při užití kratší systémové léčby: obvykle 3-4 cykly)
- RT residuální nádorové masy, popř. oblast původního bulku, refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou
- RT pro extranodální postižení

Rizikové orgány

Rizikové orgány relevantní k dané anatomické lokalitě,vzhledem k relativně nízkým dávkám záření je významné sledovat dávky na orgány, u nichž hrozí **potenciální pozdní toxicita** (plíce, mícha, u žen prsní žlázy)

Dle oblasti doporučeno zakreslení následujících rizikových orgánů: mícha, parotidy, ústní dutina, polykací cesty, event. oční trakt, mozkové struktury, plíce: levá a pravá samostatně + obě plíce současně, štítná žláza, prsní žlázy (ženy), odstupy a průběhy koronárních arterií, jednotlivé srdeční oddí-

420 *Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, et al. Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both?. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):169-174.*

ly, převodní srdeční systém (AV node), celé srdce, srdeční chlopně, jícen, játra, ledviny pravá a levá samostatně, močový měchýř, rektum a další dle lokality RT.

Dávkové limity[421]

Plíce:

- optimální D_{mean}< 10 Gy (dle doporučení ILROG), vzít v potaz předchozí systémovouléčbu: pacienti s relabujícími a refrakterními lymfomy po salvage CHT a ASCT jsou ve vyšším riziku vývoje RP, dále pacienti po pneumotoxické léčbě zahrnující bleomycin, busulfan, gemcitabin, brentuximab
- maximální přípustná D_{mean}< 13,5 Gy,V5<55% (nejsilnější prediktor rizika vývoje radiační pneumonitis)[422]

Mícha - Dmax < 44 Gy

Mamma:

- optimálníD4Gy <5%
- zvážení optimalizace techniky D4Gy=5-15%

Srdeční oddíly (především L komora):

- optimální dávka Dmean <5 Gy
- zvážení optimalizace techniky D_{mean} 5-15Gy

Chlopně:

- optimální dávka Dmean<5 Gy
- zvážení optimalizace techniky D_{mean} 5-15Gy

Parotidy D_{mean}<20 Gy

Ledviny D_{mean}<15 Gy

Komentář k dávkám na rizikové orgány:

Přístup k RT hematoonkologických malignit se obecně liší od přístupu pro RT solidních nádorů. Vzhledem k relativně nízké celkové dávce zde většinou nepozorujeme významná rizika spojená s akutní radiační toxicitou, která bývá mírná a dobře ovlivnitelná. Stoupá však důraz kladený na minimalizaci dlouhodobých následků RT, neboť v časovém odstupu 10 a více let po ukončené onkologické léčbě převažuje riziko spojené s následky onkologické léčby riziko návratu onemocnění. Výskyt těchto komplikací nevykazuje plato a stoupá kontinuálně v čase po ukončení onkologické léčby.

Srdce (ICHS, chlopenní vady a arytmie):[423,424,425,426]

- riziko vývoje kardiální toxicity narůstá o 0,7 % s každou jednotkou navýšení V30Gy na myokard
- riziko vývoje kardiální příhody nejpřesněji koreluje s dávkou Dmean, dávkovou homogenitou, mužským pohlavím a věkem

421 *Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines [published correction appears in Blood. 2019 Mar 21;133(12):1384-1385]. Blood. 2018;132(16):1635–1646*

422 *Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-182.*

423 *Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after therapy for Hodgkin lymphoma: A detailed analysis of 9 collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol 2015;2:e492-e502*

424 *van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2016;34(3):235-243*

425 *Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst 2015;107(4)*

426 *Hahn E, Jiang H, Ng A, Bashir S, et al.Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Aug 1;98(5):1116-1123*

- riziko vývoje ischemické kardiální příhody zřejmě nejlépe koreluje s dávkou na koronární arterie (objem levé přední sestupné koronární arterie (left anterior descendent artery = LAD), který obdrží dávku 5Gy, a objem levostranného ramus circumflex, který obdrží dávku 20 Gy)

Ozařovací techniky

Fotonové techniky:

3D-konformní RT

- vzhledem k riziku vzniku pozdní a velmi pozdní toxicity v souvislosti s relativně malými dávkami RT dodanými do velkého objemu tkáně je třeba vždy zvážit přínos **vysoce konformních technik fotonové RT** (IMRT, VMAT, tomoterapie) oproti „starší“ technice 3D-konformní radioterapie.

Vysoce konformní fotonové techniky

- IMRT a ostatní (VMAT, tomoterapie) = méně přínosné techniky při srovnání s jejich přínosem u ostatních malignit, vždy je třeba vážit rizika vzniklá z low-dose bath (ozáření velkého objemu nízkými a středními dávkami spojené s navýšením rizik vývoje sekundárních malignit) a teoretické riziko poddávkování cílového objemu (IMRT mediastina bez gatingu či DIBH s rizikem poddávkování části cílového objemu), pro oblast mediastinální lokalizace je proto vyžadováno užití některé z metod pro management dýchacích pohybů (DIBH, respiratory gating, 4D-CT)[427]

Protonová radioterapie

- Zvážit užití **protonové RT** jako léčebné alternativy k výše uvedeným fotonovým technikám, a to především pro mladé pacienty s mediastinální lokalizací lymfomu s předpokládanou vyšší radiosenzitivitou danou věkem, pro pacienty se signifikantními komorbiditami (preexistující plicní onemocnění, kardiální onemocnění)
- Při překročení limitních dávek nabízí protonová RT bezpečnější alternativu ozáření, a to i pro pacienty, kteří jsou masivně předléčeni systémovou léčbou (zvýšení rizika plicní toxicity), pacienti indikovaní k reiradiaci, pacienti s rozsáhlým cílovým objemem
- V případě pochybností o přínosu jednotlivých technik RT mohou být zhotoveny srovnávací plány s cílem identifikovat optimální léčebnou metodu. Při hodnocení ozařovacích plánů je však důležité posoudit nejen limitní dávky na rizikové orgány, ale i ostatní parametry (problematika nízkých a středních dávek záření, které mohou vést k navýšení rizika dlouhodobé morbidity i mortality).
- K dispozici konsenzuální ILROG guidelines pro protonovou RT mediastinální lokalizace lymfomů dospělých[428]. Dle těchto doporučení byli identifikováni p**acienti s předpokládaným největším benefitem z užití protonové RT:**
    - mediastinální postižení **zasahující pod úroveň kmene hlavní koronární levostranné arterie a šířící se před, za či podél levé části srdce**
    - **mladé ženy**, u kterých může protonová RT **snížit dávku na prsní žlázy** a tím i snížit riziko vývoje sekundárního ca prsu
    - **vysoce předléčení pacienti**, kteří jsou **ve velkém riziku rozvoje postradiační toxicity** především v oblasti kostní dřeně, srdce a plic

15.16. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy

Nehodgkinskélymfomy u dětí a dospívajících

- Tvoří 8-10% nádorů dětí a dospívajících.
- Patří ke skupině **vysoce maligních lymfomů** (50% lymfomy Burkittova typu, 30% lymfoblastické lymfomy, 20% lymfomy velkobuněčné).

427 *https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf*

428 *Dabaja BS, Hoppe BS, Plastaras JP, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines [published correction appears in Blood. 2019 Mar 21;133(12):1384-1385]. Blood. 2018;132(16):1635–1646*

- Vrchol výskytu je kolem 10 let věku, častěji onemocní chlapci.
- Časně leukemizují, infiltrují meningy, centrální nervový systém a jiné extralymfatické tkáně.
- Často se manifestují pod obrazem **život ohrožující příhody** (obstrukcí dýchacích cest, syndromem horní duté žíly, akutním renálním selháním).
- Celkové přežití dětských pacientů s NHL bez ohledu na histologický typ a stadium onemocnění kolísá mezi 70-90%.
- Vyšetření před zahájením léčby jsou **shodná jako u dospělých** pacientů s NHL.

Prekurzorový T- a B- lymfoblastický lymfom

Principy léčby

- Pacienti s LBL jsou stratifikováni do 3 léčebných skupin podle imunofenotypu lymfomu, klinického stadia a molekulárně-genetických znaků při stanovení diagnózy (Obrázek 15.4. LBL 2018 - schéma léčby).
- Léčba je odvozena od léčebných protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie (tabulka 15.1.).
- Horní věkovou hranicí pro léčbu podle protokolu LBL 2018 je datum 18. narozenin.

Tabulka 15.1. Protokol LBL 2018 pro léčbu lymfoblastických lymfomů:

Protokol LBL 2018	
Protokol I	Prednison/dexametazon, vinkristin, daunorubicin, PEG-asparagináza, cyklofosfamid, cytarabin, 6-merkaptopurin, intratékální aplikace metotrexátu
Protokol M M – M – M – M	Metotrexát 5g/m^2, leukovorin, 6-merkaptopurin, intratékální aplikace metotrexátu
Intenzivní protokol M HR1 – M - HR2 – M	HR1 blok: dexametason, vinkristin, metotrexát, cyklofosfamid, cytarabin, metotrexát intratékálně HR2 blok: dexametason, vindesin, metotrexát, daunorubicin, ifosfamid, metotrexát intratékálně
Protokol II (pacienti stadia III+IV)	Dexametason, vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid, cytarabin, 6-thioguanin, metotrexát intratékálně
Udržovací léčba	6-merkaptopurin a metotrexát per os

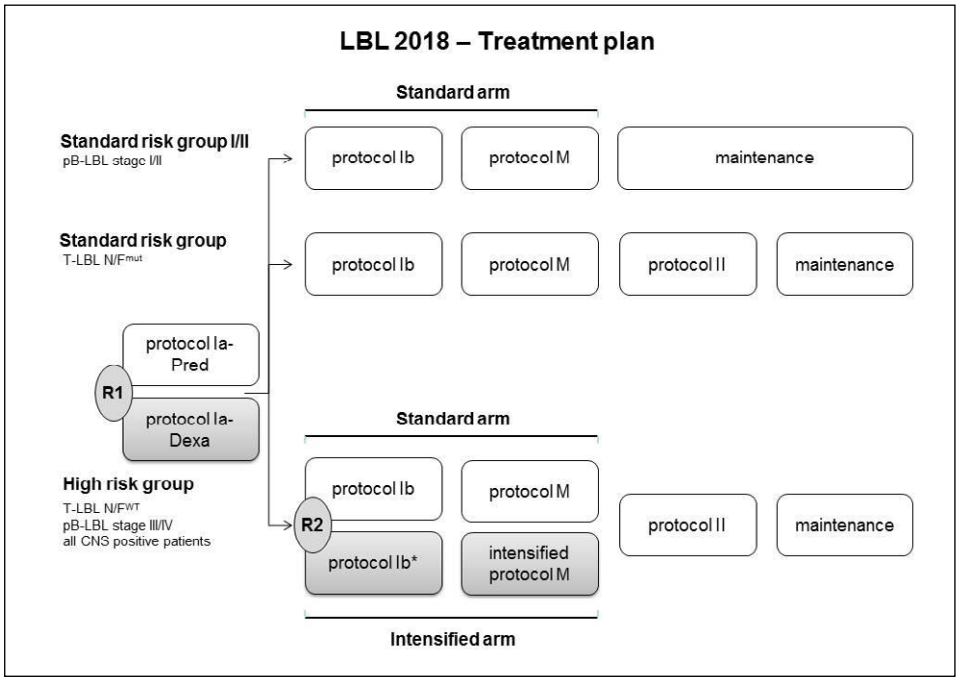
Hlavní cíle Studie LBL 2018:

- Zavedení nového stratifikačního systému založeného na vyšetření mutací NOTCH1 a FBXW7 pro T-LBL a rozsahu onemocnění pro pB-LBL 1[429].
- Použití dexametasonu místo prednisonu v protokolu Ia indukční fáze s cílem snížit riziko CNS relapsu (randomizace 1 - R1), pro pacienty ve všech 3 rizikových skupinách 2[430].
- Časná intenzifikace chemoterapie pro pacienty ve skupině vysokého rizika s cílem zlepšit léčebné výsledky těchto dětí (randomizace 2 - R2)
- Vynechání ozáření CNS u pacientů s CNS infiltrací, tito pacienti budou dostávat intenzifikovanou intratékální chemoterapii (metotrexát, cytarabin, prednisolon).
- Substituce asparaginázy E. coli pomocí PEG asparaginázy, která bude podávána ve 14denních intervalech bez přerušení (protokol Ia / b; žádná asparagináza v prot. II).

429 *Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. Blood 2013;121:3153-60*

430 *Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children. Haematologica 2017;102:2086-2096*

Obrázek 15.4. Schéma léčby pro lymfoblastické lymfomy (Studie LBL 2018)



Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu

- Pacienti jsou rozděleni do **4 léčebných skupin** v závislosti na rozsahu onemocnění a hladině laktátdehydrogenázy (LDH)[431].

Definice terapeutických skupin v protokolu B-NHL 2013:

Terapeutická skupina	Resekce	Klinické stadium a hladina LDH v séru
R-1	kompletní	
R-2 I/II	nekompletní	Stadium I+II
R-2 III		Stadium III a LDH < 2x horní limit normy (ULN= upper normal limit)
R-3	nekompletní	St. III a LDH ≥ 2x ULN, ale < 4x ULN St. IV/ B-ALL, LDH < 4x ULN, CNS negativní
R-4	nekompletní	St. III a LDH ≥ 4x ULN St. IV/B-ALL, LDH > 4x ULN a CNS negativní
R4 CNS+	nekompletní	St. IV/B-ALL, LDH > 4x ULN a CNS pozitivní

Imuno-chemoterapie zralých B-buněčných NHL/ALL probíhá v jednotlivých blocích s 10-14 denní pauzou a trvá 2 až 6 měsíců. Schéma studie B-NHL 2013 je zobrazeno na obrázku č. 1.

- **Skupina R1, R2 stadium I/II** (lokalizovaný B-NHL): antracyklíny jsou nahrazeny 1 dávkou rituximabu před zahájením chemoterapie (rituximab window)[2432].
- **Skupina R2 stadium III** (méně pokročilým B-NHL): randomizace k podání 4 cyklů standardní chemoterapie (standardní rameno) nebo kombinace rituximab window + 4 cykly standardní chemoterapie (rituximab-plus rameno).
- **Skupina R3+R4, včetně R4 CNS+** (velmi pokročilý B-NHL/ALL): 6 cyklů intenzivní chemoterapie; randomizace k podání 1 dávky rituximabu (standardní rameno) versus 7 dávek rituximabu (rituximab-plus rameno)

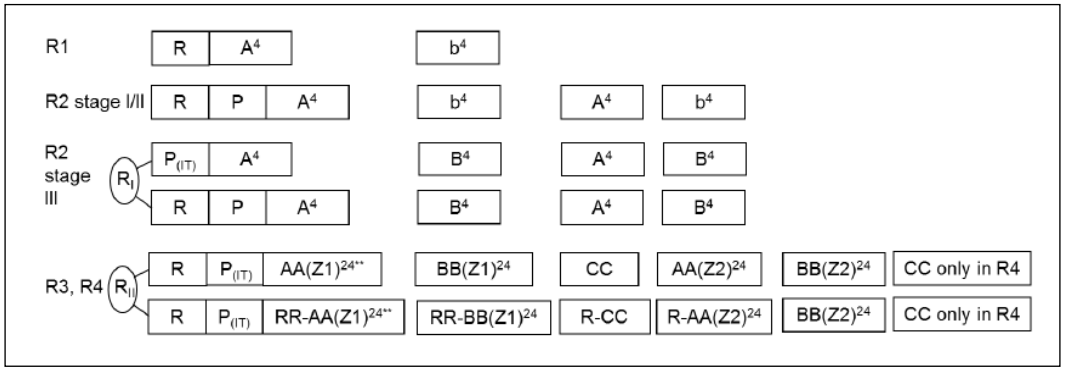
431 *Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood. 2005;105(3):948-58*

432 *Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(19):3115-21*

Schéma léčby pro zralé B-NHL (protokol BFM 04)								
R1 MTX 1g/m^2/4hod		**A^4**	**B^4**					
R2 MTX 1g/m^2/4hod	**V**	**A^4**	**B^4**	**A^4**	**B^4**			
R3 MTX 5g/m^2/24hod	**V**	**AA^{24}**	**BB^{24}**	**CC**	**AA^{24}**	**BB^{24}**		
R4 MTX 5g/m^2/24hod	**V**	**AA^{24}**	**BB^{24}**	**CC**	**AA^{24}**	**BB^{24}**	**CC**	
Léčebný plán pro pacienty s iniciální CNS infiltrací								
	V	**AA**	**BB**	**CC**	**AA**	**BB**	**CC**	
Cytostatika i.t.	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑	

Vysvětlivky:	
V	dexametazon, cyklofosfamid
A^4	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu
AA^{24}	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu
B^4	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu
BB^{24}	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu
CC	dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu

Obrázek 15.5. Schéma léčby pro zralé B-NHL (protokol B-NHL 2013):



Vysvětlivky	
R	rituximab 375 mg/m^2
P (předfáze)	dexametazon, cyklofosfamid
P (IT)	dexametazon, cyklofosfamid + intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu
A^4	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát 1 g/ m^2/4h, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
AA^{24}	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát 5 g/ m^2/24h, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
b4	dexametazon, vinkristin (nepodává se v R1 skupině), metotrexát 1 g/ m^2/4h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
B^4	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát 1 g/ m^2/4h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
BB^{24}	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát 5 g/ m^2/24h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
CC	dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 5 cyklu
AA(Z1) + BB(Z1)	Z1-cykly pro pacienty s CNS infiltrací: intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2, 4 a 6 cyklu
AA(Z2) + BB(Z2)	Z2-cykly pro pacienty s CNS infiltrací: intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 + 6 cyklu

Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL)

- Vysoce maligní lymfom, tvoří maximálně 3% všech NHL v dětském věku.
- V době stanovení diagnózy má většina pacientů objemný mediastinální nádor, projevující se rychle postupujícím syndromem horní duté žíly nebo významnou obstrukcí horních dýchacích cest.
- Léčebné výsledky dětí a dospívajících s tímto vzácným typem lymfomu jsou při použití intenzivních B-NHL protokolů horší než u ostatních zralých B-NHL (OS 75% v.s. 85%)[433].

Schéma léčby: COP + 6x rituximab + DA-EPOCH[434]

Léčivo	**Dávka (mg/m²/den)**	**Způsob podání**	**Den podání**	**Opakování cyklu**
R-EPOCH				
rituximab	375	i.v.	1.den	
etoposid	50	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
doxorubicin	10	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
vinkristin	0,4	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
cyklofosfamid	750	i.v. na 1 hod	5. den	
prednison	60	p.o.	1.- 5. den	
				à 3 týdny

Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

Princip léčby - Protokol ALCL 99

- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin** podle klinického stadia a infiltrace rizikových orgánů (postižení kůže, mediastina, jater, sleziny a plic), chemoterapeutické bloky jsou podobné blokům používaným pro léčbu zralých B-NHL, liší se pouze dávkou metotrexátu a zařazením vinblastinu[435].
- Průběžná analýza výsledků studie ALCL 99 neprokázala výhodu prolongovaného podání metotrexátu (1 g/m²/24hodin), proto od března 2007 byla randomizace dávky MTX zrušena, u všech pacientů s ALCL je metotrexát je podáván v dávce 3 g/m²/3 hodiny[436].

Cytoreduktivní vorfáze s dexametazonem a cyklofosfamidem	
low risk group: pacienti 1. klinického stadia po kompletním odstranění lymfomu	**3 bloky** chemoterapie (V-A-B-A)
standard risk group: nemocní 2. až 4. stadia, bez postižení rizikových orgánů **high risk group:** pacienti s infiltrací výše uvedených rizikových orgánů	**6 bloků** chemoterapie (V-A-B-A-B-A-B)

Vzácné formy NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- 3-7% z celkového počtu dětí s NHL - vzácné podtypy onemocnění, obvyklejší u dospělých pacientů.

433 *Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. J Clin Oncol. 2003;21(9):1782-9*

434 *Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood. 2002;99(8):2685-93*

435 *Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al. European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. Blood. 2008;111(3):1560-6*

436 *Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. J Clin Oncol. 2009;27(6):897-903*

- Biologická podstata, průběh onemocnění, optimální způsoby léčby těchto NHL jsou u dětí málo známy.
- Neexistuje žádná prospektivní terapeutická studie pro děti.

Kožní NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku jsou kožní projevy u primárních a sekundárních maligních lymfomů **vzácné.**
- Onemocnění **často probíhá indolentně**, jsou však popisovány i případy s agresivním průběhem a následnou generalizací.
- Klinicky i laboratorně náročná diagnostika.
- Nutnost **dlouhodobého sledování** pacientů s podezřením na projevy kožního lymfomu, s **opakovanými histologickými verifikacemi** kožních infiltrátů.
- Primární kožní lymfomy: maligní lymfomy, které mají solitární nebo multiplicitní kožní projevy a zůstávají nejméně 6 měsíců bez postižení uzlin a dalších orgánů (EORTC-Cutaneous Lymphoma Project Group).
- Sekundární kožní lymfomy: projev generalizace onemocnění, event. posttransplantační lymfoproliferace, často ve spojení s EBVči HIV infekcí.

Folikulární lymfom,pediatrický typ

Charakteristika skupiny a principy léčby

- U dětí v porovnání s folikulárními lymfomy u dospělých **spíše lokalizované a indolentní onemocnění**, transformace do high grade onemocnění je méně častá.
- **Molekulární patofyziologie** folikulárního lymfomu u dětí je **odlišná od dospělých** pacientů: méně častá overexprese bcl-2 a translokace mezi chromosomy 14 a 18, častěji overexprese bcl-6.
- Děti s lokalizovaným, kompletně resekovaným onemocněním - „wait & watch“strategie, chemoterapie až při relapsu onemocnění.
- Děti s pokročilým onemocněním se léčí jako zralý B-NHL.

Periferní T-buněčné lymfomy u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku **relativně vzácné** onemocnění, často s **agresivním chováním** a nepříznivou prognózou.
- Léčebná strategie pro lymfoblastické lymfomy je neefektivní.
- V současnosti používaný léčebný protokol je podobný schématu pro anaplastické velkobuněčné lymfomy, po **6 cyklech chemoterapie** následuje 1 rok trvající **udržovací léčba vinblastinem.**

Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí

Charakteristika skupiny

- 3-5% ze všech extranodálních lymfomů.
- Typicky onemocnění starších osob, u mladších pacientů často ve **spojení s imunodeficitem.**
- Incidence pro rozvinuté země cca 5,1/1 milion lidí, 1% z nich je diagnostikováno u dětí a mladistvých.
- 85% PCNSL zůstává omezeno na centrální nervový systém.
- histologicky:
  - 85 % primární CNS difúzní velkobuněčné B lymfomy
  - 4-5% NHL Burkittova typu
  - 5% lymfoblastické NHL
  - 6% T-buněčný imunofenotyp

Principy léčby

- Léčba PCNSL u dětí je **definována histologií**.
- U tří hlavních terapeutických skupin (ALCL, lymfoblastické lymfomy a zralé B-cell lymfomy) koresponduje **s léčbou systémových NHL** s postižením CNS.
- U ostatních histologických podtypů je základem neoadjuvantní podávání vysokodávkovaného systémového a intratékálně podaného MTX, ještě před RT.
- Problémem jsou nežádoucí účinky léčby, především neurologické.

Hodgkinův lymfom u dětí

Charakteristika skupiny

- Systémy léčby HD u dětí v Evropě i Severní Americe se snaží o dosažení **efektivní rovnováhy mezi rizikem suboptimální léčby** základního onemocnění, **a rizikypozdních, nežádoucích účinků léčby**. Velké pediatrické kooperativní skupiny (např. německá škola zahrnující cca 200 center z Německa, Rakouska, Švýcarska, Nizozemí, Dánska, Švédska a Norska event. převážně severoamerická COG, (www.childrensoncologygroup.org), nabízejí velmi dobře propracované a logicky na sebe navazující systémy léčby pacientů s Hodgkinovou chorobou.
- Severoamerická škola jde spíše cestou řady na sebe navazujících randomizovaných studií, současná generace evropských studií pro léčbu HD pro časná stadia jsou v podstatě tzv. therapy titration studies (TTS).
- **Nově diagnostikovaní pacienti**: léčeni podle individuálně stanovené míry rizika jako děti s **nízkým, středním** či **vysokým rizikem** nepříznivého průběhu onemocnění (v evropské studii označované jako TG 1, TG 2 a TG 3).
- Samostatně jsou léčeni děti s **Hodgkinovým lymfomem s lymfocytární predominancí** (s velmi dobrou prognózou a potřebou nejméně intenzivní léčby).
- Po společné indukční léčbě je další postup individualizován podle časnosti a stupně dosažené léčebné odpovědi (koncepce tzv. „**response based**“ terapie).
- Zásadní je význam posuzování léčebné odpovědi **pomocí PET**, zdá se, že právě časnost odpovědi a její hodnocení již po prvním, nikoli až po 2. bloku chemoterapie bude mít prediktivní význam.
- Snaha je pacienty s časnou odpovědí na indukci léčit méně, zatímco pacienti s méně dobrou léčebnou odpovědí mají formou randomizace časně zařazenu intenzifikaci stávající terapie.
- Adolescentní dívky s HD, na rozdíl od dospělých žen, mají po ozáření mediastina významně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, u dětí je tedy snaha dávku RT více redukovat a kompensovat ji intenzivnější chemoterapií.

Severoamerický systém léčby (COG schéma)

<table>
<tr><th colspan="6">COG systém léčby Hodgkinova lymfomu</th></tr>
<tr><td colspan="6">Primární diagnóza HL
stratifikace</td></tr>
<tr><td>Klasický HL
Nízké riziko</td><td colspan="2">Klasický HL
Střední riziko</td><td colspan="2">Klasický HL
Vysoké riziko</td><td>LP</td></tr>
<tr><td colspan="6">Relaps</td></tr>
<tr><td colspan="4">Relaps vyššího rizika
Randomizace</td><td colspan="2">Relaps nízkého rizika</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ifosfamid + Vinorelbin
+
PS341</td><td colspan="2">Ifosfamid + Vinorelbin</td><td colspan="2" rowspan="3">Konvenční chemoterapie
+
Radioterapie</td></tr>
<tr><td colspan="4">Randomizace</td></tr>
<tr><td colspan="2">Vysokodávkovaná léčba
s autologní transplantací
+
Indukce autologní GVHD</td><td colspan="2">Vysokodávkovaná léčba
s autologní transplantací</td></tr>
<tr><td colspan="6">Další relaps
↓
Gemcitabin + Vinorelbin
↓
ICE + brentuximab vedotin</td></tr>
</table>

Cílem je

- **Zlepšit léčebné výsledky** pro pacienty **s pozdní odpovědí na léčbu** pomocí časného zařazení intenzifikace léčby, event. boostem RT.
- **Snižovat rizika pozdních následků.**

Léčba dětí s nízkým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinické stadium IA, IIA, non-bulky

Principy léčby

- iniciální indukce - **3 bloky málo intenzivní chemoterapie AVPC**.
- pacienti, kteří dosáhnou kompletní remisi (většina pacientů), jsou dále jen sledováni, bez radioterapie (IF RT)
- pacienti, kteří **nedosáhnou kompletní remisi** po iniciální chemoterapii - léčba **radioterapií v nízkých dávkáchna postižené oblasti** (IF low dose RT)

<table>
<tr><th colspan="2">Schéma léčby dětí s HL nízkého rizika dle COG</th></tr>
<tr><td colspan="2">Úvodní léčba</td></tr>
<tr><td colspan="2">1x AVPC
PET
2x AVPC
Zhodnocení léčebné odpovědi</td></tr>
<tr><td>CR
sledování</td><td>PR
Nízkodávkovaná radioterapie IF</td></tr>
<tr><td colspan="2">Relaps</td></tr>
<tr><td>Relaps vysokého rizika nebo 2. relaps
↓
Vysokodávkovaná léčba + ASCT</td><td>Relaps nízkého rizika
↓
IV DECA/RT</td></tr>
</table>

Léčba dětí se středním rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia IB, IIB, IAbulky, IIA bulky, IIAE, IIIA, IIIAE, IIIAS, IIIAE+S, IVA

Principy léčby

- Postup COG určuje randomizovaná studie.
- Standardní rameno - **4 bloky chemoterapie ABVE-PC** s následnou **IF RT**, 21Gy.
- Pacienti s **pomalou odpovědí na indukční léčbu** – randomizace buď k léčbě dle standardního ramene, nebo k intenzifikaci léčby dalšími 2 bloky odlišné chemoterapie DECA.
- Pacienti s **časnou dobrou odpovědí** na iniciální léčbu (kompletní remise již po 4 blocích ABVE -PC) randomizováni k léčbě dle standardního ramene, event. k redukci léčby, tzn. bez konsolidační radioterapie.

<table>
<tr><th colspan="4">Schéma léčby dětí s HL středního rizika dle COG</th></tr>
<tr><td colspan="4">Úvodní léčba</td></tr>
<tr><td colspan="4">2x ABVE-CP
Zhodnocení léčebné odpovědi
Pozn: při progresi choroby experimentální postup</td></tr>
<tr><td colspan="2">SER
Pomalá časná odpověď
Randomizace</td><td colspan="2">RER
Rychlá časná odpověď
↓
2x ABVE-CP</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Standardní rameno
2x ABVE-CP
+
RT IF</td><td rowspan="2">Experimentální rameno
2x DECA
+
2x ABVE-CP
+
RT IF</td><td colspan="2">Při PR – RT IF
Při PD – experimentální postup
Při CR – randomizace</td></tr>
<tr><td>Standardní rameno

RT IF</td><td>Experimentální rameno

Bez RT</td></tr>
</table>

Léčba dětí s vysokým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia III B a IV B

Principy léčby

- Základem léčby jsou **4 bloky chemoterapie ABVE-PC.**
- Pacientům **s pomalou odpovědí** na léčbu jsou přidány **2 bloky Ifosfamid Vinorelbin.**
- Následně je přidávána **radioterapie na oblasti s iniciální „bulky“ nemocí** (>6 cm), event. na místa **perzistujícího onemocnění** při ukončení CHT.

Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)

- Využívá **FDG-PET** pro iniciální staging a zhodnocení časné (ERA PET) i pozdní odpovědi na léčbu (LRA PET).
- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin (TL-1, TL-2, TL-3)** podle rozsahu onemocnění, přítomnosti B symptomů, přítomnosti rizikových faktorů: objem nádoru ≥200 ml, sedimenta > 30 mm/hod a extranodálních postižení.
- Intenzivní indukční chemoterapie je shodná pro všechny pacienty (2 cykly OEPA), po zhodnocení časné léčebné odpovědi (eRA PET) následuje konsolidační chemoterapie COPDAC-28. Při nedostatečné časné léčebné odpovědi je po ukončení chemoterapie indikována radioterapie.

- U pacientů ve skupině TL-2 a TL-3 s FDG-PET pozitivním reziduem po indukční chemoterapii (pozitivní eRA PET) se hodnotí pozdní léčebná odpověď (lRA PET po ukončení celé chemoterapie), při perzistujícím aktivním onemocnění je indikován boost radioterapie na toto residuum.
- **Chemoterapie**

Léčebná úroveň **TL-1**: **2-3 cykly** chemoterapie
(2x OEPA ± 1x COPDAC-28)
Léčebná úroveň **TL-2**: **4 cykly** chemoterapie
(2x OEPA + 2x COPDAC-28)
Léčebná úroveň **TL-3**: **6 cyklů** chemoterapie
(2x OEPA a 4x COPDAC-28)

Schéma léčby dětí s HL podle studie EuroNet-PHL-C2					
TL 3 Vysoké riziko IIE B, IIIE A/B, IIIB, IV A/B		**TL 2 Střední riziko IE A/B, IIE A, IIb, III A**		**TL 1 Nízké riziko IA/B, IIA bez rizikových faktorů**	
2 x OEPA		**2 x OEPA**		**2 x OEPA**	
Zhodnocení časné léčebné odpovědi– eRAPET s rozhodnutím o radioterapii					
Dobrá odpověď	**Nedostačující odpověď**	**Dobrá odpověď**	**Nedostačující odpověď**	**Dobrá odpověď**	**Nedostačující odpověď**
LRA PET			**LRA PET**		**LRA PET**
COPDAC-28 4 x bez RT	**COPDAC-28 4x + RT 19,8 Gy na iniciálně postižené oblasti ± 10 Gy boost dlelRA pozitivní reziduum**	**2x COPDAC-28 bez RT**	**COPDAC-28 2x + RT 19,8 Gy na iniciálně postižené oblasti ± 10 Gy boost na LRA pozitivní**	**1x COPDAC-28 bez RT**	**RT**

Nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom

Principy léčby

- Děti s NLPHL **po kompletní resekci** (verifikace pomocí PET) se **pouze sledují**.
- Pacienti s pokročilým onemocněním jsou léčeni dle protokolů pro klasickou formu HL.
- Radioterapie je v dětském věku využívána výjimečně, u pacientů s reziduem onemocnění po skončení nízce intenzivní chemoterapie je možná intenzifikace chemoterapeutické léčby.
- Podmínkou úspěchu je**pečlivé hodnocení histologií**.

Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí

Principy léčby

- Jak evropskou, tak severoamerickou školou je léčba vedena v závislosti na **individuálním hodnocení stupně rizika nepříznivého průběhu relapsu** onemocnění. (časový faktor vzniku recidivy či progrese, podaná předchozí léčba, rozsah relapsu)
- **Transplantační autologní léčba** je vyhrazena pouze pro pacienty **s relapsy vyššího rizika**. U těchto nemocných je rovněž vhodná udržovací léčba po autologní transplantaci event léčba experimentální. COG na základě velmi povzbudivých výsledků imunomodulace po autologní transplantaci dnes randomizuje děti po vysokodávkované chemoterapii k eventuální indukci autologní GVHD.

- U dětí **s relapsem nízkého rizika** je indikována léčba další **chemoterapií event. radioterapií** o intenzitě srovnatelné s intenzitou primární léčby s cílem snížit počet pacientů vystavených rizikům vysokodávkované chemoterapie.
- **Následné relapsy** - evropská skupina zařazuje vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací pro ty, kteří ještě HDT neměli (alogenní transplantace již není standardně doporučována), u ostatních je volbou experimentální léčba nebo nově podávané přípravky (check point inhibitory, atd.) COG jde spíše cestou využití klinických studií fáze II, s testováním nových kombinací před jejich případným zařazením do časnějších fází léčby, případně s použitím novějších preparátů jako je bortezomib či brentuximab vedotin.

Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem

- Ve studiích COG 9425 a 9426 pro děti s HD byla ve skupině pacientů randomizovaných ke kardioprotektivní léčbě Zinecardem zaznamenána vyšší hematologická toxicita a vyšší výskyt sekundárních malignit. Současná generace protokolů dávku antracyklinů redukuje.
- V současné době není k dispozici dostatek informací podporujících rutinní použití kardioprotekce dexrazoxanem u dětí s maligním lymfogranulomem.

Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí

- Důraz je kladen jak **biologii vlastního nádoru**, tak i na **faktory hostitele.**
- V oblasti studia biologie nádoru se jeví perspektivní především NFkB, dále oblast CLIP na RS buňkách jako cílová struktura pro výše uváděnou imunomodulaci, pracuje se dále na korelaci proteomických nálezů s klinickým stadiem, prognózou apod.
- Z farmakogenomiky hostitele se jeví jako perspektivní především GSTM1, GSTT1 a XCRCC1.
- Dětem s Hodgkinovou nemocí nejvyššího rizika (IV-B) je snaha nabízet cílenou léčbu (např. bortezomib, brentuximab vedotin) již v iniciální fázi léčby, protože stávající režim ABVE-PC je pro tyto děti zřejmě nedostatečně efektivní, a ostatní efektivní režimy, např. CCG 59704, jsou příliš toxické.

Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby[437,438,439]

Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci

Bleomycin	horečky; pulmotoxicita pod obrazem možného rozvoje hypersensitivní pneumonitidy až progresivní plicní fibrózy v horizontu minut i měsíců po aplikaci a smožnou potenciací při radioterapii, renální insuficiencí, s narůstajícím věkem nebo léčbou s kyslíkem; erytém a pigmentace kůže (v místě tlaku, stopy jako po bičování)
Cis-platina	nefrotoxicita při nezajištěné hyperhydrataci
Cyklofosfamid	hematurie, dysurie, hemorhagická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu, kardiotoxicita
Ifosfamid	hematurie, dysurie, hemorhagická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu
Metotrexát	nefrotoxicita a poškození při krystalizaci při aplikaci vyšších dávek (≥ 1000 mg/m^2) při nezajištěné alkalizaci a nízkém Ph moči (udržet pH moči ≥ 7), hepatotoxicita, mukositida sliznic GIT – vyšší dávky metotrexátu lze bezpečně podávat u pacientů s normální funkcí ledvin a při zajištění bohaté hydratace (hyper-

437 *Vokurka S, et.al. Ošetřovatelské problémy a základy hemoterapie – učební texty a ošetřovatelské problémy nejen pro sestry z oboru hematologie a onkologie. Galén 2005, ISBN: 8072622994*

438 *Vokurka S, et al. Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. CurrentMedia 2014, Praha, ISBN 978-80-260-6359-9*

439 *Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Support Care Cancer 2015; 23: 223-236*

hydratace), alkalizace a aplikace leukovorinu podle doporučení individuálních protokolů a farmakokinetiky hladin metotrexátu. Riziko renálního postižení je rovněž sníženo v případě pomalých infuzí metotrexátu oproti bolusovým nebo rychlým infuzním aplikacím[440]

Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce

Hydratace	dostatečně při každé chemoterapii, hyperhydratace pak při aplikaci cis-platiny a vyšších dávek metotrexatu, cyklofosfamidu a ifosfamidu
Alkalizace moči	(bikarbonát p.o., infuzně): prevence krystalizace vyšších dávek metotrexatu v močových cestách (pH moči 7 a výše)
Allopurinol	profylaxe a léčba hyperurikemie a souvisejícího poškození ledvin a krystalizace v močových cestách
Uromitexan	profylaxe hemoragické cystitidy při léčbě ifosfamidem a s vyšší dávkou cyklofosfamidu (> 1 g/m^2)

Prevence tumor lysis syndromu

- vydatná hydratace (zejména u vysoce agresivních lymfomů – Burkittův lymfom, high-grade B-NHL)
- alopurinol 300 – 600mg denně
- případně rasburikáza

Profylaxe tromboembolie

U pacientů s lymfomem se v některých případech kumuluje více rizikových faktorů pro rozvoj tromboembolie současně, zejména:

- malignita
- komprese žil a stáza krve lymfomem,
- věk > 45 let
- léčba kortikoidy
- imobilita
- zavedený centrální žilní katétr aj.

Prevence a léčba:

- Motivace pacienta k pohybu, chůzi, cvičení s dolními končetinami při pobytu na lůžku.
- Přes den komprese dolních končetin pomocí elastických punčoch nebo bandáží.
- Nízkomolekulární hepariny s.c., dávkování dle hmotnosti a účelu (profylaxe vs. terapie).
- Kumariny **nejsou vhodné** u pacientů s předpokladem trombocytopenie pro vysoké riziko krvácení.

Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů

Kromě standardních kriterií a požadavků na indikaci a aplikaci transfuzních přípravků vystupují následné specifické situace:

Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů

- zajišťuje se již při výrobě nebo aplikací přes set s deleukotizačním filtrem, snižuje výskyt potransfúzních horeček, aloimunizaci a přenos cytomegaloviru
- má být **požadována** pro pacienty s předpokladem dlouhodobější a opakované potřeby transfúzí nebo při intenzivnější chemoterapii, při předpokladu možné transplantace v budoucnu, obzvláště jedná-li se o pacienty CMV negativní.

440 *Widemanna B, Adamson P. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. The Oncologist 2006; 11: 694–703*

- je **naprosto nutná** v rámci alogenní transplantace krvetvorných buněk.

Iradiace (ozáření)

- úprava koncentrátů trombocytů, erytrocytů a plazmy gama zářením většinou v dávce 25 Gy s cílem deaktivace lymfocytů v přípravku a tím minimalizace rozvoje s transfuzí asociovanou reakcí štěpu proti hostiteli
- nutno zajistit pro pacienty po alogenní a autologní transplantaci krvetvorných buněk, při jiné intenzivní chemoterapii nebo léčbě s fludarabinem a cladribinem do doby reparace krvetvorby a imunity

CMV negativní přípravek

- pro CMV negativní pacienty po alogenní transplantaci kostní dřeně (i pro čekatele na ni) nebo při jiné intenzivní chemoterapii včetně autologní transplantace do obnovení plné obranyschopnosti je vhodné přednostně objednávat CMV negativní koncentráty erytrocytů a trombocytů.

Neutropenie a růstové faktory granulopezy (G-CSF)

Využití G-CSF v profylaxi neutropénie po chemoterapii je všeobecně doporučováno (NCCN, ASCO, ESMO, EORTC) **u režimůsrizikem febrilní neutropénie 20 % a více[441]. Mezi takto rizikové protokoly jsou zařazeny např. FC, RFC, DHAP, ESHAP, CHOP, ICE, BEACOPP, ABVD atd.** Přesná specifikace je u jednotlivých protokolů.

G-CSF profylaxi lze zajistit i v případě jiných protokolů chemoimunoterapie s přihlédnutím k **dalším rizikovým faktorům a podle individuáních okolností** přičemž většina všech případů epizod febrilní neutropénie u starších pacientů nastává během prvních dvou cyklů chemoterapie:

- věk
- pokročilost malignity
- parametry krevního obrazu (neutrofily vstupně)
- komorbidity
- předchozí výskyt febrilní neutropénie

G-CSF má být aplikován 24 hod po ukončení chemoterapie, přičemž dávkovací schéma je dáno typem použitého prostředku – v případě molekuly s protrahovaným efektem (pegfilgrastim, lipegfilgrastim) se aplikuje jedna dávka na cyklus, v případě standardního filgrastimu (včetně biosimilars) je aplikace denně do reparace granulopoezy. Biosimilární G-CSF prokazuje stejnou účinnost a bezpečnostní profily G-CSF bez ohledu na molekulu jsou prakticky srovnatelné.

Anémie a růstové faktory erytopoezy (EPO)[442]

- Využití EPO v léčbě anémie v souvislosti s nemyeloidní malignitou lze doporučit s odkazem na EORTC, ASCO/ASH, NCCN, guidelines v případě hodnot **hemoglobinu < 90-100 g/l a/nebo u pacientů s anémií symptomatickou**.[443]
- EPO by neměl být podáván při dosažení hodnoty hemoglobinu nad 120 g/l (respektive cílová hladina Hb je 120 g/l). Dávkovací schéma je individuální s ohledem na hmotnost pacienta a typ EPO, vyšší úvodní dávky se nedoporučují.
- Není-li léčebná odpověď po 6 týdnech, je vhodné léčbu ukončit a neeskalovat dávky.
- V udržovací léčbě je vhodné podávat nejnižší účinné dávky.

441 *Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011; 47(1): 8-32*

442 *Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis- stimulating agents. Oncologist 2008; 13 Suppl 3: 33-36*

443 *Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer 2007 ;43(2): 258-270*

- Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa (je-li sideropénie) s kontrolou saturace transferinu
- Nutno pamatovat na riziko TEN
- Není jednoznačná přednost kteréhokoliv z přípravků EPO, včetně biosimilars, v otázce účinnosti a bezpečnosti

Antiinfekční profylaxe

- nezbytná zejména u nemocných staršího věku léčených režimy s rizikem vzniku neutropenie
- nezbytná u nemocných léčených idelalisibem (zde nutná i pravidelná monitorace CMV při každém cyklu léčby)

Formy antiinfekční profylaxe:

- podávání virostatik (valaciclovir, aciclovir)
- PCP profylaxe (cotrimoxazol 2x týdně 2 dny po sobě 2x 960mg nebo 3 dny v týdnu 2x 960mg)
- antimikrobiální profylaxe a antimykotická profylaxe (nejčastěji flukonazol) – jen v případě déletrvající neutropenie (> 7 dní)

15.17. COVID-19 a lymfomy

Obecné poznámky:

- Infekce SARS-COV-2 je velmi riziková pro všechny nemocné s lymfomy.
- Nejvyšší riziko závažného průběhu je u skupiny nemocných, kde aktuálně probíhá cytostatická nebo biologická terapie, a u nemocných časně po provedené transplantaci či CAR-T terapii.
- Důležité je poučení nemocných ohledně maximálního dodržování preventivních opatření stran rizika nákazy infekcí, a to i po provedené vakcinaci!
- Je třeba počítat s tím, že eliminace viru (a PCR pozitivity) je u imunosuprimovaných nemocných výrazně delší než u zdravé populace.
- V případě průkazu infekce SARS-COV-2 jsou tito nemocní kandidáty okamžitého podání neutralizačních monoklonálních protilátek.

Doporučení stran vakcinace proti COVID-19

- Vakcinace proti infekci SARS-COV-2 je jednoznačně doporučována u všech nemocných (před zahájením léčby, během ní i po skončení).
- Není obecně doporučováno používat titr protilátek proti SARS-COV-2 jako kritérium pro podání 3. dávky u nemocných s hematologickými malignitami.
- Posilovací, třetí dávka vakcíny by měla být podána u VŠECH nemocných s lymfomy, a to nejdříve za 4 týdny po 2. Dávce.
- I u skupiny nemocných aktuálně léčených B-depleční terapií (zejména anti-CD20) je vakcinace doporučená, a to s vědomím, že míra protilátková ochrany bude nižší; na druhou stranu ochrana T-buněčnou imunitou je částečně zachována.
- Nemocné je třeba poučit, aby i přes provedené očkování maximálně dodržovali ochranná opatření proti nákaze SARS-COV-2 (respirátory, dostatečné odstupy, hygiena rukou atd.).
- Je s výhodou, když jsou kromě samotného pacienta očkováni i jedinci, se kterými pacient žije ve společné domácnosti.
- Jediné období, kdy není vakcinace doporučována, je období do 3 měsíce po prodělané autologní či alogenní transplantaci nebo po CAR-T terapii.

Pozn.: doporučení ohledně vakcinace mohou podléhat úpravám, proto doporučujeme sledovat aktuálně platná doporučení v rámci ČR.

15.18. Léčba lymfomů v graviditě

Zkušenosti s léčbou lymfomů v době těhotenství vychází z kazuistik a empirie[444], nicméně na základě dosavadních poznatků lze definovat některá doporučení v léčebném přístupu, přičemž platí, že každý případ je nutno posuzovat přísně individuálně.

V době těhotenství jsou také **omezeny možnosti stážování lymfomů** s ohledem na absolutní kontraindikaci PET-CT a kontrastních látek, možnost indikace CT jen z vitální indikace ze strany matky a možnost využuití MRI v době mimo první trimestr.

Rozhodnutí o **zahájení nebo odložení vhodné onkologické léčby** s ohledem na agresivitu lymfomu musí být v rovnováze ve smyslu **dopadu na život a zdraví matky a na zdraví a život plodu**. Nutná je koordinace a domluva minimálně s odborníky v oboru gynekologie-porodnictví a neonatologie. Do úvahy musí být zahrnuto nejen působení samotné onkologické léčby, ale také dalších podpůrných léků a prostředků, přičemž nesmí být opomenuta otázka případného přestupu molekul léků do mateřského mléka a tedy i bezpečnost případného kojení. Koncentrace různých cytostatik v mateřském mléce se liší a přestože nebyl jednoznačně prokázán toxický efekt, doporučuje se přerušit kojení na dva týdny a více po podání chemoterapie.

Chemoterapie aplikovaná v období prvního trimestru (období organogeneze) je asociována s největším rizikem spontánního abortu, úmrtí plodu a vrozených malformací v rozsahu incidence 10-20 % podle množství, typu a dávek podaných cytostatik[445]. Ve druhém až třetím trimestru těhotenství pak bývá případné podání chemoterapie doprovázeno růstovým neprospíváním plodu, nižší porodní hmotností, předčasným porodem nebo i úmrtím plodu, ale není již nárůst incidence vrozených vývojových vad. I přesto, že vývoj mozku a gonád probíhá dále po prvním trimestru, nebyly zjištěny zásadní negativní vlivy na kognitivní funkce, fertilitu nebo sekundární malignity u narozených dětí. V období třetího trimestru je podání chemoterapie doprovázeno nejméně komplikacemi, ale je nutno chemoterapii pečlivě naplánovat tak, aby se neindukoval útlum krvetvorby matky a plodu přímo v době porodu, respektive porod odložit do fáze reparace, je-li útlum krvetvorby předpokládán. Volbou podle okolností a délky těhotenství je také možnost realizovat předčasný porod a teprve následně zajistit chemoterapii. Nebo naopak zajistit dostatečné období mezi aplikací chemoterapie a porodem dítěte z důvodu, že tento postup přispívá k snazší eliminaci toxických metabolitů v rámci fetomaternálního oběhu a tím napomáhá k ulehčení zátěže při nezralosti jater a ledvin narozeného dítěte. V každém případě musí být plánována nutná podpůrná péče pro období po porodu dítěte vystaveného chemoterapii matky v období před porodem.

Z celé řady cytostatik je specifický výskyt deformit končetin spojován především s **cytarabinem** a závažná poškození jsou popisována také po podání **6-thioguaninu** a **vysokých dávek metotrexátu** v prvním trimestru (podání těchto cytostatik v prvním trimestru bývá prakticky vždy doporučením k umělému přerušení těhotenství z důvodu vysokého rizika poškození plodu). Z antracyklinů je za relativně nejméně bezpečný považován idarubicin s vyšší placentární prostupností a delším biologickým poločasem[446].

U některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství **rituximabu** byly hlášeny **přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie** a přípravek by neměl podáván těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potencionální riziko (pozn. nelze plně odlišit hlášené případy s aborty, malformacemi ve smyslu možného vlivu jiných léků podávaných konkomitantně).[447] Naproti tomuIFN-α je považován za bezpečnou molekulu ve vztahu k těhotenství a využít lze také relativně bezpečně léčbu s prednisonem.

444 *Milojkovic D, Apperley J. How I treat leukemia during pregnancy. Blood 2014; 123: 974–984*
445 *Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. Hum Reprod Update 2001; 7(4): 384-393*
446 *Amant F. Safety of chemotherapy in pregnancy. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10(4): 258-259*
447 *Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood 2011; 117(5): 1499-1506*

Ondansetron a metoclopramid se jeví jako bezpečné v těhotenství, rovněž tak antibiotika penicilinová, cefalosporiny, aminoglykosidy a metronidazol. Naopak sulfonamidy, tetracykliny a především azolová antimykotika nemají být používány. Pro podporu reparace granulopoezy lze využít G-CSF.

Plod je výrazně citlivý na **ionizační záření**. V období prvního trimestru a v případě CNS do 15. týdne je výrazné riziko závažných postižení plodu, nedojde-li přímo rovnou k odúmrtí. V pozdějších obdobích těhotenství bývá následkem působení radiačního záření růstové neprospívání plodu, mentální retardace, mikrocefalie. V případě nutnosti radioterapie v období těhotenství, lze ale přísně individuálně zvažovat možnosti léčby v oblastech mimo dutinu břišní při řádném clonění, plánování a cílení (např. hlava, krk, horní polovina hrudníku, končetiny).

S ohledem na charakter lymfomu a jeho agresivitu, s ohledem na období těhotenství (s nejvyšším rizikem pro malformace v prvním trimestru) a s ohledem na přání matky lze individuálně v těhotenství zajistit relativně bezpečné podání chemoterapie pro matku i plod od druhého trimestru. V prvním trimestru však bývá ze zdravotních důvodů doporučováno umělé přerušení těhotenství.

15.19. Lymfomy u starších nemocných

Obecný úvod:

V západních i v rozvojových zemích roste podíl starších osob, populace stárne. V roce 2015 bylo 18,9% obyvatelstva v Evropské unii starších 65 let a 5,3% bylo starších 80 let.[448] Odhaduje se, žedo roku 2060 podíl lidí ve věku nad 65 let stoupne na 28% a podíl ve věku nad 80 let se zvýší na 12%.[449] Můžeme tedy očekávat, že počet starších pacientů s hematologickými malignitami se bude nepřetržitě zvyšovat, protože jsou typickými onemocněními starších pacientů s mediánem věku při diagnóze > 70 let u nejčastějšího podtypu lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom - DLBCL).

Na druhé straně došlo v posledních letech k dramatickému zlepšení léčebných možností lymfomů společně s rozvojem podpůrné péče (růstové faktory, nutriční podpora, profylaktické podávání ATB, antimykotik, antivirotik). V posledních letech byla vyvinuta dobře tolerovaná a účinná cytostatika, imunomodulační léky (např.lenalidomid), monoklonální protilátky (rituximab, obinutuzumab), konjugované protilátky (ibritumomab tiuxetan, brentuximab vedotin) a “malé molekuly” (např. ibrutinib, idelalisib) s příznivými profily účinnosti. Na základě složité problematiky léčby starších pacientů s maligním lymfomem a nedostatku literárních doporučení ohledně algoritmů léčby[450] pro tyto pacienty je racionální integrace těchto nových léků do léčebných schémat velkou výzvou.

Důvody nedostatečného množství dat o léčbě starších nemocných s lymfomem:

- individuální rozhodování o léčbě na základě věku, přidružených komorbidit, tělesné zdatnosti
- nedostatečná integrace starších nemocných do klinického výzkumu (pouze 5% klinických hodnocení zaměřených na starší populaci, 69% klinických hodnocení vylučuje starší nemocné pro jejich věk)[451]
- primárním cílem klinických hodnocení nebývají priority ve stáří: zlepšení a udržování kvality života či udržování tělesné zdatnosti[452]

Lymfomy tvoří 4-5% z celkového množství všech malignit. Distribuce některých podtypů lymfomů se lehce mění s věkem. Zastoupení DLBCL se s věkem zvyšuje, u FL je to naopak. Hodgkinovým

448 *Eurostat. News release: Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union 2016; http://ec.europa.eu/eurostat/documents/ 2995521/7672228/3-29092016-AP-EN.pdf/4b90f6bb-43c1-45ed-985bdfbe9564157a (25 November 2016, date last accessed)*

449 *European Commission, The 2015 Ageing Report 2015; http://europa. eu/epc/sites/epc/files/docs/pages/ageing_report_2015_en.pdf (8 July 2016, date last accessed)*

450 *Buske C, Hutchings M, Ladetto M et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. Ann Oncol 2017; 28: 2633–2651*

451 *Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points? Ann Oncol 2014; 25: 675–681*

452 *Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. J Clin Oncol 2011; 29: 1290–1296*

lymfomem onemocní dominantně mladší nemocní, přibližně 20% pacientů je ve věku nad 60 let. Zastoupení T–lymfomů, lymfomu z buněk pláště a lymfomů z marginální zóny se s věkem významněji nemění.

Tabulka 15.2. Distribuce folikulárního lymfomu (FL) a difuzního velkobuněčného B – lymfomu (DLBCL) v závislosti na věku

	DLBCL	FL
60-70let	43%	15-16%
≥ 80 let	55%	7%

Pojem "starší nemocný" nemá jednotnou definici. Věk představuje nezávislý negativní prognostický faktor přežití u pacientů s lymfomy a je součástí řady prognostických indexů u lymfomů (obvykle věk ≥ 60 let). Věková hranice 60-65 let se většinou uplatňuje u indikace intenzivnější terapie a transplantace kostní dřeně. V případě indukční léčby lymfomů (R-CHOP, bendamustin, platinové režimy) jsou nemocní s věkem do 75 let schopni léčbu podstoupit, pokud netrpí významnějšími komorbiditami.

Obecná definice "starší nemocný": ≥ 70 let *(dle doporučení SIOG /Society of Geriatric Oncology/ a EORTC /European Organisation for Research and Treatment of Cancer/)*[453]

Chronologický věk sám o sobě není vhodným nástrojem pro definování zdravotního stavu pacientů, v indikaci o léčbě **rozhoduje vždy věk biologický**.

S přibývajícím věkem dochází ke změnám v organizmu:
- snížení fyzické zdatnosti (sarkopenie)
- nárůst přidružených komorbidit
- kognitivní a behaviorální dysfunkce, deprese, ztráta soběstačnosti
- funkční porucha imunitního systému

"Starší nemocný" a protilymfomová léčba:
- nižší eliminační funkce ledvin a jater (vyšší toxicita léčby, nutnost úpravy dávek)
- vyšší riziko neurotoxicity (vinkristin, vinblastin, bortezomib, cisplatina, oxaliplatina)
- vyšší riziko steroidního diabetu (glukokortikoidy)
- vyšší riziko kardiotoxicity (antracykliny)
- náchylnost k mukositidě GIT
- snížená funkce imunitního systému (náchylost k infekcím)
- zvyšuje se míra toxicity léčby a úmrtnost související s léčbou

Při rozhodování o léčbě starších nemocných je nutné brát ohled na vyšší věk, přidružené komorbidity, nutriční stav a stav tělesné zdatnosti. Vzhledem k tomu, že tradiční klinické vyšetření staršího pacienta nedostatečně diagnostikuje jeho komplexní zdravotní a sociální potřeby, začal se v geriatrii uplatňovat komplexnější přístup – tzv. „komplexní geriatrické hodnocení" – **CGA (comprehensive geriatric assessment)**, které dělí nemocné na 3 skupiny:

- **"fit"** pacient – bez závažných komorbidit
- **"unfit"** pacient - s významnými komorbiditami, ale v uspokojivém stavu
- **"frail"** pacient – "křehký", tj. s významnými komorbiditami a ve špatném stavu

Komplexní geriatrické hodnocení (CGA) – dílčí testy:

- Demografická data a sociální zázemí (životní podmínky, vzdělání, finanční situace)
- Přidružená onemocnění (např. komorbiditní index dle Charlsonové, CIRS, simplifikované komorbiditní skóre) – viz III.3.8

453 *Pallis AG, Papamichael D, Audisio R et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. Cancer Treat Rev 2010; 36: 83–90*

- Tělesná zdatnost (ADL/activities of daily living/, sebeobsluha, IADL/instrumental/ – širší soběstačnost, PS ECOG/WHO, Karnofského skóre)
- Kognitivní funkce (Mini Mental State Examination)
- Deprese (Geriatric Depression Scale)
- Nutriční stav (BMI, úbytek váhy, dotazník nutrice)
- Polypragmazie
- Geriatrický syndrom (demence, delirium, inkontinence, osteoporóza nebo spontánní fraktury)

Pozn.: hodnocení výkonnostního stavu dle PS ECOG/WHO dostatečně neodpovídá situaci u starších nemocných a doporučuje se posuzovat tělesnou zdatnost pomocí ADL, hodnocení komorbidit pomocí CIRS skóre. Hodnocení ADL i CIRS by mělo být standardem vstupního hodnocení staršího nemocného pro rozhodnutí o léčebném přístupu.

Přístup ke staršímu nemocnému s lymfomem[454]:

- zhodnocení typu lymfomu (definuje potenciální cíl léčby) – agresivní vs. indolentní lymfom
- vstupní komplexní posouzení zdravotního stavu nemocného - CGA (definice komorbidit přispívajících k toxicitě terapie), individuální posouzení
- zhodnocení individuálního rizika a prognózy lymfomu (prognostické faktory jednotlivých podtypů lymfomů)
- určení typu léčby (definuje riziko toxicity)
- vzít v úvahu přání nemocného – představy a cíle lékaře a nemocného nemusí být ve shodě

Starší nemocní s lymfomy mají obecně horší prognózu než pacienti mladší. Horší léčebné výsledky lymfomů u starších nemocných mohou být způsobeny použitím méně intenzivních chemoterapeutických režimů, nižší tolerancí léčby a odlišným biologickým chováním lymfomů ve stáří s častější pokročilostí lymfomu v době diagnózy. Nicméně, nemocní, kteří dosáhnou kompletní remise po léčbě lymfomu, mají podobnou pravděpodobnost délky období bez známek nemoci jako mladší pacienti.

Obecně lze říci, že u nemocných s agresivním (potencionálně kurabilním) lymfomem, se snažíme o aktivní léčebný přístup s důrazem na podpůrnou terapii, pokud nemocní nemají významnější komorbidity.[455] Právě z intenzity terapie tito nemocní profitují. Stanovení léčebného cíle často volíme na základě tolerance 1. cyklu terapie. U nemocných s komorbiditami redukujeme léčebné dávky chemoterapie či modifikujeme léčebné režimy a cílem je dlouhodobá kontrola příznaků a přijatelná kvalita života. Tam, kde je vysoké riziko úmrtí na komplikace během terapie, volíme paliativní přístup (eliminace symptomů spjatých s lymfomem, udržení uspokojivé kvality života).

Nemocní s indolentními (nevyléčitelnými) lymfomy mohou naopak dlouhodobě profitovat z pouhé observace, pokud se jedná o asymptomatické onemocnění, z radioterapie u lokalizovaného onemocnění nebo z nízce agresivní terapie u onemocnění se symptomy[456].

Přehled léčebných přístupů k podtypům lymfomů "starších nemocných" jsou uvedeny v jednotlivých kapitolách této publikace.

Na základě nepřetržitě rostoucího počtu starších pacientů s maligním lymfomem a dosud nedostatečných literárních doporučení pro tuto skupinu nemocných, publikovala Evropská společnost pro lékařskou onkologii (ESMO) konsenzuální stanovisko ohledně přístupu a léčby starších pacientů s maligním lymfomem (Buske et al., Annals of Oncology 2017[457]).

454 *Janíková A. Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku. Onkologie 2017; 11(3): 128–133*

455 *Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper. J Geriatr Oncol 2015; 6(2): 141–152*

456 *Castellino A, Santambrogio E, Nicolosi M et al. Follicular Lymphoma:The Management of Elderly Patient. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017; 9 (1): e2017009*

457 *Buske C, Hutchings M, Ladetto M et al. ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma. Ann Oncol 2017; 28: 2633–2651*

15.20. Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy

Pojmy a koncepty[458]

Paliativní medicína je specializovaný obor pečující o pacienty se závažným onemocněním. Prokazatelně zlepšuje kvalitu života prostřednictvím symptomatické léčby, léčby bolesti a úlevy od stresu a zátěže spojených se závažnou diagnózou. Je indikovaná současně s kurativní léčbou v kterémkoliv věku nebo fázi onemocnění.

Hlavním poskytovatelem **obecné paliativní péče** jsousami oboroví specialisté(hematoonkologové). Poskytování obecné paliativnípéče tvoří u pacientů s lymfomy významnoučást z celkového objemu každodenní klinicképráce, avšak stále jsou tématapaliativní péče (např.management symptomů, komunikace o cílechpéče, řešení klinicko -etických dilemat) v klinicképraxi podceňována nebo opomíjena.

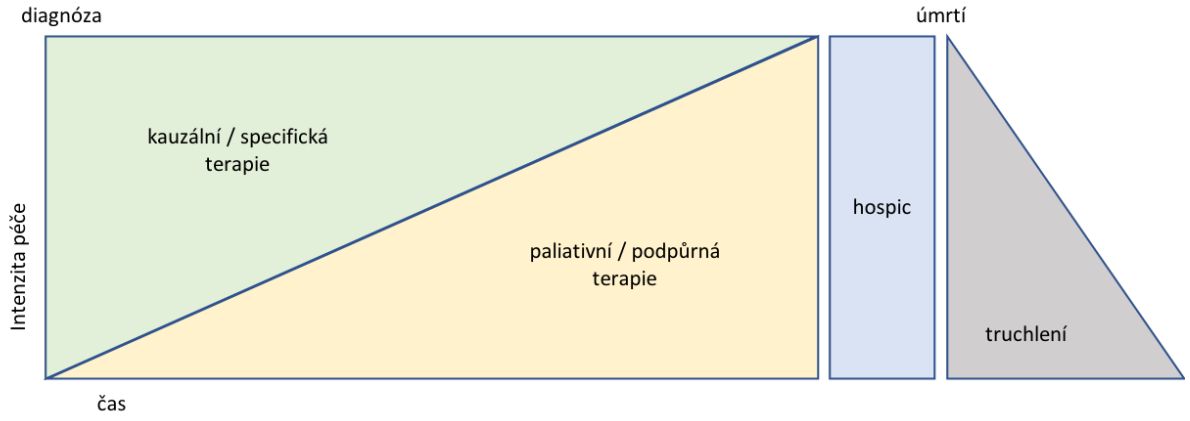
Pro pacientys komplexní symptomovou zátěží nebo širšímipotřebami může být přínosná spolupráce s paliatrem. **Specializovaná paliativní péče** býváposkytována nejčastěji multidisciplinárnímkonziliárním týmem paliativní péče, který mák dispozici lékaře, sestry, sociálního pracovníkaa kaplana.[459]

Základní charakteristiky paliativního přístupu jsou:

– včasná a dobře vedená komunikace o **cílech péče**,

– **léčba v souladu s hodnotami** a preferencemi pacienta

  zaměření na **kvalitu života**

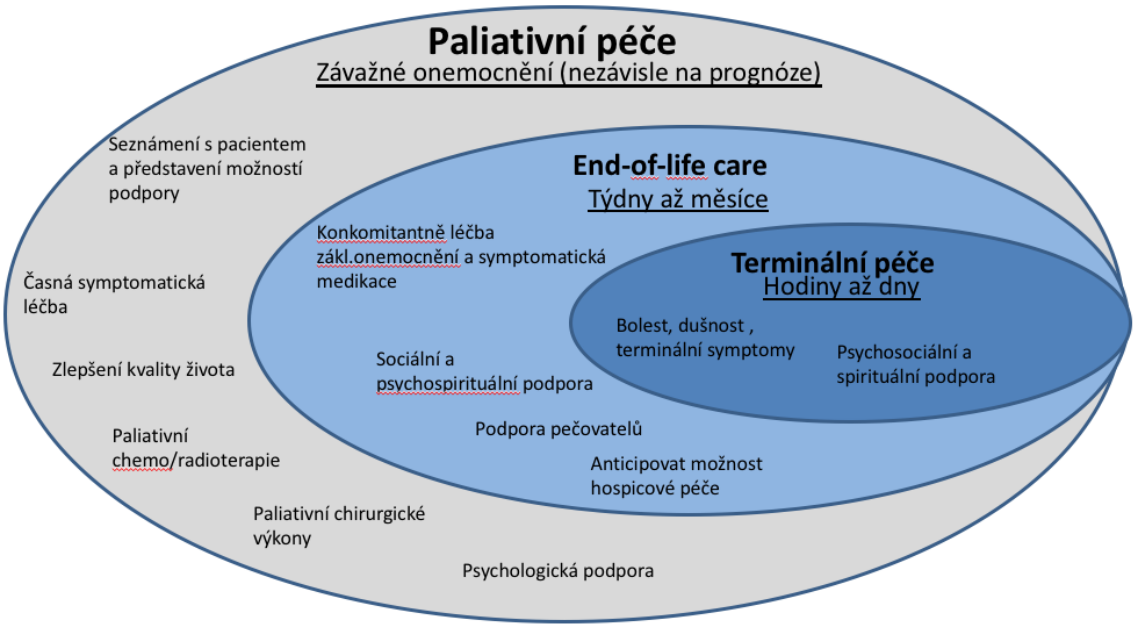


Obrázek 15.6. Paliativní péče je indikována jako „adjuvantní“, podpůrná péče po celou dobu trvání závažného onemocnění. S postupnou progresí onemocnění se zvyšují podpůrné a paliativní potřeby pacienta a jeho blízkých/pečovatelů[460].

458 *LeBlanc, T. W., Roeland, E. J. & El-Jawahri, A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? Curr. Hematol. Malig. Rep.**12,*** 300–308 (2017)

459 *LeBlanc, T. W. & El-Jawahri, A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program²**015,*** 471–478 (2015)

460 *McDonald, J. et al. Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.28, 163–168 (2017)*



Obázek 15.7. Vzájemný vztah a náplň podpůrné a paliativní intervence v jednotlivých fázích závažného onemocnění:

- podpůrná a paliativní péče od okamžiku diagnózy (měsíce až roky)
- péče v závěru života (týdny až měsíce)
- terminální péče u bezprostředně umírajících pacientů (hodiny až dny).

Souhrn literatury

V literatuře existuje řada důkazů potvrzujících přínos časně integrované podpůrné a paliativní

péče u pacientů se solidními nádory[461]. U pacientů s hematoonkologickým onemocněním nenízatím dostatečná evidence (Chapman EJ 2020[462]), opíráme se o extrapolaci onkologických dat[463,464,465,466,467,468] ao explorativní studie specifických potřeb pacientů s hematoonkologickým onemocněním[469,470].

461 *Nickolich, M. S., El-Jawahri, A., Temel, J. S. & LeBlanc, T. W. Discussing the Evidence for Upstream Palliative Care in Improving Outcomes in Advanced Cancer. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet.**35,*** e534-538 (2016)

462 *Chapman EJ et al. Practic review: evidence based and effective management of pain in patients with advanced cancer. Palliative Medicine, 2020, 34(4)*

463 *Bakitas, M. et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. JAMA**302,*** 741–749 (2009)

464 *Temel, J. S. et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.**35,*** 834–841 (2017)

465 *Temel, J. S. et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med.**363,*** 733–742 (2010)

466 *Bakitas, M. A. et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.**33,*** 1438–1445 (2015)

467 *Adelson, K. et al. Standardized Criteria for Palliative Care Consultation on a Solid Tumor Oncology Service Reduces Downstream Health Care Use. J. Oncol. Pract.**13,*** e431–e440 (2017)

468 *Smith, C. B., Phillips, T. & Smith, T. J. Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet.**37,*** 714–723 (2017)

469 *El-Jawahri, A. et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. JAMA**316,*** 2094 (2016)

470 *Fletcher, S. A. et al. Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database. Cancer**122,*** 1209–1215 (2016)

Recentně bylo publikován několik sdělení popisující EOL u lymfomů a jinýchhematologických malignit (Jennifer 2019, Urbanová 2020[471], Kouba 2020[472]). Intenzita léčby nakonci života pacientů s lymfomy je vysoká, až 90 % těchto pacientů umírá v nemocnici,přitom mnoho z nich ještě dostává intenzívní terapii (Urbanová 2020), přitom jen 41 %pacientů mělo paliativní péči (Jennifer 2019[473]). Velmi zajímavý je postoj T. Le Blanca, vesmyslu, že nelze být zároveň hematologem a paliatrem, protože hematolog se soustřeďuje nakurativní plán - proto navrhuje, aby paliatr byl na hematoonkologii přítomen v týmu asi jakonutriční specialista (Le Blanc 2018[474]). Také nedostatečné využívání dříve vyslovených přání vhematoonkologii je tématem pro takovou spolupráci.

Velmi důležitým bodem je problém s transfuzemi v hospicové medicíně, ale také ažsymbolický význam jejich omezené dostupnosti v hospici pro umírání hematologickýchpacientů v nemocnicích. Platí to i pro některé pacienty s lymfomy, kteří preferují nemocničnípéči s dostupností transfuze v závěru života před hospicem bez možnosti podat transfuzi (Odejide 2020[475]).

Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči?

Tabulka 15.3. Triggery pro časnou konzultaci paliativního týmu.

Indikace	**Přínos časně integrované podpůrné a paliativní péče**
Symptomy refrakterní k běžné terapii, přesahující kompetenci základního oboru, protrahovaná symptomová zátěž související s nově dostupnou léčbou	Zlepšuje kvalitu života a zlepšuje management symptomů
Příprava na výkon zatížený signifikantní morbiditou a mortalitou (např. aloSCT, méně u autoSCT)	Časně integrovaná paliativní péče zlepšuje kontrolu symptomů a poskytuje adjuvantní psychologickou podporu
Před zařazením do klinických studií s moderními léky (biologická léčba – např. inhibitory kináz)	Vyjasnění přínosu experimentální léčby a zátěže spojené s účastí ve studii ve vztahu k hodnotám a preferencím pacienta
Emoční a psychická dysbalance, zejména v období diagnózy nebo relapsu.	Snižuje psychickou zátěž, umožňuje efektivněji participovat na terapii
Obtíže s vyrovnáním se s onemocněním (maladaptivní coping mechanismy)	Zlepšuje schopnosti vyrovnat se s onemocněním, zvyšuje compliance s léčbou
Složitá sociální a rodinná situace	Zajištuje stabilitu zázemí, usnadňuje komunikaci uvnitř rodiny pacienta a umožňuje efektivní nasměrování podpůrné energie pečujících osob
Významná nebo perzistující diskrepance mezi reálnou prognózou a očekáváním pacienta	Usnadňuje otevřenou komunikaci o terapeutických možnostech, zvyšuje důvěru v ošetřující tým a snižuje riziko právních sporů.
Velmi nepříznivá prognóza (life expectancy < 1 rok), geriatričtí pacienti nebo pacienti s četnými komorbiditami	Usnadňuje advance care planning, vytvoření plánu pro zhoršení, pomáhá formulovat adekvátní limitace péče a plán pro end-of-life care.

471 *Urbanová R., Machová R., Szotkowská R., Procházka V., Labudíková M., Hošťálková M., Hluší A., Papajík T., Sláma O. Závěr života nemocných s nehodgkinským lymfomem, analýza souboru zemřelých během 6 let (2012–2017) na jednom pracovišti, integrace paliativní péče Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(2)*

472 *Kouba M, Rusinová K. Závěr života hematoonkologických pacientů v České republice a paliativní péče o ně v roce 2020*

473 *Jennifer Philip et al., Patterns of End-Of-Life Hospital Care for Patients With non-Hodgkin Lymphoma: Exploring the Landscape Leuk Lymphoma 2019 Aug;60(8):1908-1916. doi:10.1080/10428194.2018.1564047. Epub 2019 Feb 7*

474 *LeBlanc TW, Advance Care Planning and Palliative Care Specialists in Malignant Hematology and Stem-Cell Transplantation: On Why It Takes A Village, J Oncol Pract. 2018 Jan;14(1):3-5*

475 *Odejide, OO, Steensma, DP, Patients with haematological malignancies should not have tochoose between transfusion and hospice, Lancet haematol, 7,2020*

Adaptováno podle LeBlanc (Curr Hematol Malig Rep, 2017[476])

Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče?

V tabulce níže jsou uvedeny příklady otevřených otázek, kterými může ošetřující hematolog zjistit potřeby pacienta se závažným onemocněním. Formulace necílí na konec života a umírání, ale na konkrétní a aktuální potřeby pacienta. Je to příklad, jakým může hematolog rozpoznat tyto aspekty a časně indikovat podpůrnou a paliativní péči/konzultaci paliatra.

Tabulka 15.4. Screening podpůrných/paliativních potřeb.

Potřeba	Odůvodnění	Formulace otázky
Porozumění diagnóze a prognóze	*Umožní zjistit významnou diskrepanci mezi reálnou a pacientem očekávanou prognózou, nebo vysokou míru úzkosti*	Jaká jsou Vaše očekávání od léčby? Jak to sám/sama (vnitřně) cítíte?
Informovanost	*Umožní zjistit, do jaké míry chce být pacient informován, rozšiřuje okruh osob, o které se pacient může opřít. Formulace „kdyby nebyly příznivé“ poskytuje pacientovi čas na adaptaci na nepříznivou zprávu (relaps)*	Jak byste potřeboval znát prognostické informace? Kdo kromě Vás by je měl vědět? Kdyby se v průběhu léčby ukázalo, že informace/vývoj není příznivý, chcete informaci znát jen Vy sám, nebo by to měl slyšet i někdo další?
Nesomatické symptomy	*Zjišťuje míru úzkostných a depresivních symptomů a dalších potřeb (sociální, psychologické, atd.)*	Co je pro Vás v léčbě (v životě) nyní nejvíce náročné?
Znalost hodnot a preferencí pacienta	*Umožní nastavit adekvátní cíl a intenzitu léčby, která odpovídá hodnotám pacienta*	Co je pro Vás v tuto chvíli v životě důležité kromě léčby, která probíhá?
Spirituální potřeby	*Umožňuje včasné začlenění kaplana do péče*	Jak se má Vaše duše? Co Vám jde teď hlavou?
Odolnost	*Umožňuje pojmenovat zázemí pacienta a aktivovat/posílit podporu rodiny*	Co/kdo Vám (nejvíce) pomáhá v tom, abyste situaci zvládl/a?
Stres	*Umožňuje pacientovi zorientovat se a hierarchizovat „nemedicínské“ potřeby*	Z čeho máte největší obavy: jak se zvládne léčba nebo z celkového výsledku nebo jaký bude mít léčba dopad na Vaši rodinu/práci?

15.21. Sledování nemocných po terapii lymfomů

Obecná pravidla pro sledování po léčbě

Pacienty po léčbě lymfomu dlouhodobě dispenzarizujeme pro riziko vzniku relapsu/progrese onemocnění a pro monitoraci pozdních následků terapie.

Frekvence kontrol po léčbě závisí na:

- histologickém subtypu lymfomu - kurabilní /agresivní/ lymfomy vs. nekurabilní /indolentní/ lymfomy
- typu léčby (primoterapie vs. terapie relapsu/progrese onemocnění)
- kvalitě dosažené léčebné odpovědi

476 *LeBlanc, T. W., Roeland, E. J. & El-Jawahri, A. Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve? Curr. Hematol. Malig. Rep.12, 300–308 (2017)*

Klinické a laboratorní kontroly:

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- laboratorní vyšetření (krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů), u NHL se sleduje hodnota LDH, u HL sedimentace (FW) a hodnota C-reaktivního proteinu.

Možný relaps/progresi monitorujeme pomocí zobrazovacích vyšetření, kde typ a frekvence provádění jsou závislé na typu lymfomu a dosažené léčebné odpovědi. Ve studiích je načasování kontrolních zobrazovacích vyšetření určeno protokolem.

Monitorace relapsu/progrese dominuje u indolentních lymfomů, sledování projevů pozdní toxicity léčby se dostává do popředí u kurabilních agresivních lymfomů.

Kurabilní lymfomy

Nejčastěji HL a DLBCL (pravděpodobnost relapsu v dlouhodobějším časovém horizontu se snižuje)[477,478,479]

Klinické a laboratorní kontroly:

- po dosažení CR 4x ročně á 3 měsíce po dobu prvních 2 let, dale á 6 měsíců do 4. roku, následně 1x ročně dlouhodobě.

Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci pomocí RTG hrudníku a UZ břicha 1x za 6-12 měsíců po dobu 2 let od ukončení léčby.

Nedoporučuje se provádění PET/CT vyšetření pro možnost falešně pozitivních výsledků PET vyšetření (až 20 %). PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění.

U těchto nemocných (především mladší nemocní po léčbě HL a DLBCL), kteří dlouhodobě po léčbě přežívají, se v průběhu dispenzarizace sledují možné projevy pozdních nežádoucích účinků léčby.

Nekurabilní lymfomy

Nejčastěji se jedná o folikulární lymfom (grade 1-3A), lymfom z marginální zóny, lymfom z plášťových buněk, SLL atd. Vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase.[480,481,482]

Klinické a laboratorní kontroly:

- po lokální radioterapii: á 6 měsíců první 2 roky, následně 1x ročně
- po systémové chemoterapii: á 3-4 měsíce první 2 roky, á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně dlouhodobě
- frekvence kontrol se určuje v závislosti na kvalitě dosažené léčebné odpovědi a dle přítomnosti rizikových faktorů.

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále po ukončení léčby se CT vyšetření (event. RTG S+P a UZ břicha včetně periferních uzlin) doporučuje provést většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu 2 let a dále po ukončení udržovací léčby.

477 *Tilly H., Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B – Cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25*

478 *Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080*

479 *Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. J Clin Oncol 2009;27(11):1781-1787*

480 *Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90*

481 *Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up. Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71*

482 *Zucca E, Arcaini L, Buske C et al. ESMO Clinical Practice Guidelines – Marginal zone lymphoma. Ann Oncol; 31(1):17-29*

CT či CT/PET vyšetření se provádí při suspekci na relaps či progresi lymfomu před zahájením další léčby.

V případě přítomnosti asymptomatické reziduální masy po terapii je provedení zobrazovacích vyšetření po léčbě indikováno v intervalech dle obtíží nemocného, dle uvážení klinika a dle lokální praxe pracoviště, aby byla včas zachycena event. progrese onemocnění. Obecně lze ale říci, že přínos použití zobrazovacích vyšetření je z dlouhodobého časového horizontu sporný. Vyšetření PET/CT se nedoporučuje. Toto vyšetření je indikováno ve výjimečných případech, např. v případě PET avidního rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

Obecná pravidla pro nemocné s lymfomy bez léčby (strategie „watch and wait“)

Jedná se většinou o nemocné s indolentním lymfomem, který je aktivní, ale zatím není léčený.

Klinické a laboratorní kontroly:

- kontroly 3-6 měsíců do progrese

Možnou progresi monitorujeme pomocí klinického vyšetření a laboratorních hodnot. Zobrazovací vyšetření (RTG S+P a UZ vyšetření) se provádí zpravidla po 6-12 měsících.

CT či CT/PET vyšetření je indikováno při suspekci na relaps či progresi lymfomu před zahájením další léčby.

15.22. Nežádoucí účinky protilymfomové léčby - chemoterapie a radioterapie

Většina pacientů léčených pro agresivní lymfom (HL, DLBCL) dlouhodobě přežívá, a tak se dostává do popředí možnost klinické manifestace poškození orgánových systémů protilymfomovou terapií. U kurabilních lymfomů tak nabývá na významu **monitorace pozdní toxicity léčby**, která je zaměřena na sledování výskytu **nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie.**

Toxicita chemoterapie je závislá na:

- spektru použitých cytostatik
- intenzitě dávky chemoterapie
- počtu cyklů chemoterapie
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

Toxicita radioterapie je závislá na:

- dávce radioterapie
- velikosti ozařovaného pole
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

Přehled nežádoucích účinků léčby u lymfomů

Sekundární malignity[483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494]

Za 10–15 let po terapii HL a za 10-30 let po terapii NHL začíná stoupat riziko vývoje sekundárních malignit. Nejčastěji se jedná o tumory prsu, plic, žaludku, mozku, ledvin a štítné žlázy. Riziko se zvyšuje po celou dobu života pacienta. Nemocní s HL mají 20–70krát vyšší riziko vzniku akutní myeloidní leukemie a 2–5krát vyšší riziko vzniku solidních tumorů, nemocní s NHL mají 2,3x vyšší riziko vzniku sekundárních nádorů oproti běžné populaci. Nemocní po autologní/alogenní transplantaci mají vyšší riziko vývoje akutní leukemie a myelodysplastického syndromu.

Nemocní s HL, kteří byli léčeni radioterapií, mají vyšší riziko výskytu solidních nádorů, nemocní léčeni chemoterapií (alkylačními látkami) mají vyšší riziko vzniku akutní leukemie.

Malignity po léčbě HL s vysokým rizikem:

- leukemie, nádory pleury, štítné žlázy, NHL

Malignity po léčbě HL se středním rizikem:

- karcinom plic, prsu, žaludku, dutiny ústní a jícnu, střeva, hltanu a melanom,

Snížení rizika sekundárních nádorů je možné docílit podáváním méně intenzivních chemoterapeutických režimů, redukcí radioterapie a omezením rizikových faktorů (např. kouření), dále pravidelným onkoscreeningem.

Kardiovaskulární (KV) komplikace[495]

Kardiovaskulární komplikace se objevují po radioterapii hrudníku a po léčbě režimy s antracykliny. Některé pozdní následky mohou být ireverzibilní a vedou k srdečnímu poškození, jiné mají jen dočasný průběh bez dlouhodobých následků. Léčba antracykliny vede k přímému poškození buněk srdečního svalu, léčba radioterapií vede k poškození endoteliálních buněk na základě oxidačního stresu indukovaného radioterapií, ale též současným působením konvenčních rizikových faktorů, jakými jsou kouření, dyslipidemie, diabetes mellitus apod. Dnes se obecně označuje poškození srdce radioterapií termínem RIHD (radiation-induced heart disease) a tvoří již samostatnou klinickou jednotku. Snížení rizika úmrtnosti na KV choroby lze docílit redukcí radioterapie, časným záchytem KV chorob, monitorací rizikových faktorů – kontrola lipidogramu, glykemie, hmotnosti, krevního tlaku.

Možné poškození srdce **chemoterapií** zahrnuje:

- poškození funkce levé komory srdeční
- rozvoj srdečního selhání

483 *Bluhm EC, Ronkers C, Hayashi RJ et al. Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood 2008;111(8):4014-4020*

484 *Moser EC, Noordijk EM, Carde P et al. Late Non-Neoplastic Events in Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Four randomized European Organisation for Research and Treatment of cancer TrialsClinical Lymphoma/myeloma/Leukemia 2005; 6(2):122-130*

485 *Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB et al. Long- term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(3):487-97*

486 *Van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequale in Hodgkin lymphoma survivors. Hematological Oncology 2017;35(S1):60-66*

487 *Ng AK, Van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance. Sem Hematol. July 2016;53(3)209-215*

488 *Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25:1489-1497*

489 *Schaapveld M, Aleman BM, Van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. NEJM 2015; 373(26): 2499-2511*

490 *NCCN. Cog. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf Version I 2018*

491 *Aleman Bm, van den Belt-Dusebout AW, KLokman WI et al. Long –term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. Clin Oncol 2003; 21(18):3431-3439*

492 *Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM et al. Characteristics and outcome of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. J Clin Oncol 2011; 29(18):2466-2473*

493 *Marková J, Ballová V, Král Z et al. Pozdní následky Hodgkinova lymfomu. Transfuze a hematologie dnes 2008;14(1):150-153*

494 *Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO et al. Hodgkin Lymphoma. 2nd Ed. Philadelhia: Lippincott Williams Wilkins 2007:Chapter 23 – Late effects*

495 *Elbl L. Pozdní následky kardiotoxicity. Kardiol Rev Int Med 2017, 19 (1):22-29*

- arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze
- vazospastické a tromboembolické ischemie
- srdeční arytmie.

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po chemoterapii antracykliny:

- kumulativní dávka
- ženské pohlaví
- věk > 65 let
- renální selhávání
- radioterapie mediastina
- doprovodná chemoterapie kardiotoxickými látkami (alkylační cytostatika, antimikrotubulární látky)
- preexistující rizika: srdeční onemocnění, arteriální hypertenze, genetické faktory

Možné poškození srdce **radioterapií** zahrnuje:

- poškození perikardu, myokardu, chlopenního aparátu
- arytmie
- ischemická choroba srdeční

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po radioterapii:

- objem ozářeného myokardu
- celková dávka na oblast srdce > 30 Gy
- frakcionovaná dávka > 2 Gy/den
- věk < 50 let
- doprovodná terapie kardiotoxickými látkami (antracykliny)
- perzistující KV onemocnění
- přítomnost konvenčních KV rizikových faktorů
- doba > 10 let po radioterapii

Porucha fertility - u mladých pacientů ve fertilním věku

Předčasné selhání ovariální funkce se objevuje u 19-45% nemocných s HL a u 29 % u nemocných s NHL.

Rizikové faktory pro rozvoj poruch fertility:

- intenzivní chemoterapie
- radioterapie pánve
- celotělová radioterapie
- léčba vysokými dávkami cyklofosfamidu
- vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní/alogenní transplantací

Opatření k zachování fertility jsou popsány v kap.0Během léčby je doporučována bezpečná antikoncepce, není vhodné otěhotnění!

U žen je žádoucí obnovení menstruačního cyklu po protilymfomové léčbě. U poruchy menstruace > 6 měsíců je doporučováno gynekologické vyšetření a event. hormonální substituce (prevence předčasného ovariálního selhání, možnost početí).

Početí dítěte se doporučuje s odstupem 2 let od ukončení chemoterapie a radioterapie (riziko časného relapsu lymfomu). V odstupu po ukončení chemoterapie již není riziko poškození plodu (přímá dědičnost nebyla prokázána, není vyšší výskyt vrozených vývojových vad u dětí narozených pacientkám po onkologické léčbě).

Plicní toxicita

Plicní poškození se objevuje u 10-20% nemocných s HL a u 6% nemocných s NHL. Klinicky se projevuje akutním nebo chronickým zánětem, následně přechodem do plicní fibrózy. Ke klinickýcm projevům může docházet někdy až oddáleně, 3–6měsíců po ukončené léčbě. Léčebně se uplatňuje kortikoterapie. Redukcí radioterapie hrudníku, monitorováním funkčního vyšetření plic, omezením kouření lze snížit plicní toxicitu terapie.

Pneumotoxicita se objevuje:
- po chemoterapii (bleomycinová plíce)
- po radioterapii (postradiační pneumonitida)

Rizikové faktory pro rozvoj plicní toxicity:
- kouření
- radioterapie mediastina
- léčba bleomycinem (dávka > 400mg) (18-28%)
- věk > 50 let

Poškození činnosti ledvin

Renální insuficience (u 11% nemocných po léčbě) se objevuje především po:
- platinových režimech
- autologní transplantaci PKB
- radioterapii na oblast břicha

Poškození kostí

Kostní poškozen může být způsobeno:
- přímým efektem radioterapie
- po kortikoidech (většinou součástí léčebných schémat)

Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin
- **Věk** (Incidence zlomenin kyčle po 65. u žen a 70. roce věku u mužů narůstá exponenciálně;
- **Ženské pohlaví** (více než dvojnásobné riziko zlomeniny obratle ve srovnání s muži)
- **Zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu** (zlomeniny obratlů a nevertebrální zlomeniny s výjimkou zlomenin hlezna, drobných kostí rukou a nohou a zlomenin lebky)
- **Anamnéza zlomeniny proximálního femuru jednoho z rodičů** (geneticky podmiňuje zvýšení rizika jakékoli fraktury, vč. zlomeniny proximálního femuru).
- **BMI <20** (zdvojnásobuje riziko zlomeniny kyčle, nevertebrálních i obratlových zlomenin)
- **Déletrvající snížení mobility a anamnéza opakovaných pádů**
- **Abusus nikotinu a chronická obstrukční plicní nemoc**
- **Nízké sérové hladiny 25-hydroxyvitaminu D3** (zvyšují riziko nevertebrálních fraktur vč. zlomenin kyčle, rovněž vyšší riziko pádů).
- **Nízký příjem vápníku** (nižší než 800 mg denně)
- **Onemocnění a léčba spojená s rizikem osteoporózy a zlomenin** (revmatoidní artritida, diabetes mellitus a endokrinopatie, malabsorpční stavy, chronická renální insuficience, MGUS ad., léčba inhibitory aromatázy a androgen deprivační léčba, thiazolidindiony, ad.)
- **Předčasné selhání ovariální funkce**/ hypogonadismus u mužů
- **Léčba glukokortikoidy** v denní dávce ≥ 5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce*
- **Chemoterapie** (metotrexát, cyklofosfamid, cisplatina)
- **Transplantace kostní dřeně** **
- **Radioterapie** (pánev, větší rozsah skeletu)

Pozn.: podtržením jsou zdůrazněny rizikové faktory související s léčbou lymfomů

* Podle epidemiologických studií již denní dávka okolo 2,5-5 mg prednisonu je spojena s nárůstem rizika zlomenin. Riziko zlomenin se dále zvyšuje s dávkou glukokortikoidů a významně narůstá již mezi 3-6 měsíci léčby.

**vyšší riziko osteoporózy a zlomenin je u alogenní transplantace (reakce štěpu proti hostiteli, glukokortikoidy a inhibitory calcineurinu, renální insuficience, deficit vitaminu D, léčba G-CSF, renální ztráty Mg a Ca).

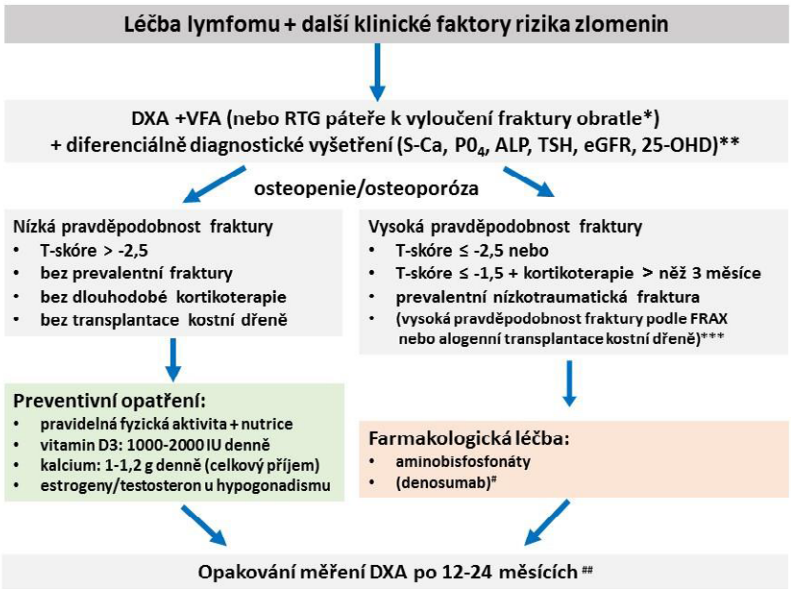
Inidikace měření kostní denzity (BMD; pomocí DXA)*

- zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu (zejména u osob starších 50 let)
- ženy starší 65 let a muži starší 70 let
- ženy po menopauze mladší 65 let a muži mladší 70 let, pokud mají alespoň jeden další silný rizikový faktor osteoporózy
- léčba glukokortikoidy v dávce ≥ 5 mg prednisonu denně po dobu delší než 3 měsíce (již před zahájením léčby glukokortikoidy a dále po 12 měsících)
- léčba lymfomů: chemoterapie, transplantace kostní dřeně
- monitorování stavu skeletu u neléčených rizikových pacientů a ověření účinnosti léčebných opatření (po 1-2 letech) **

*DXA (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie) hodnotí denzitu kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře, celkového proximálního femuru a krčku femuru;

** Prodloužení intervalu opakovaného měření DXA u nízkorizikových pacientů; zkrácení intervalu měření (po 3 -6 měsících) u neléčených pacientů v případě alogenní transplantace kostní dřeně, vysoké dávky glukokortikoidů nebo imobilizace, kdy je očekávána významná změna BMD, která by mohla ovlivnit rozhodnutí o léčbě.

Návrh pracovního algoritmu vyšetření pro diagnostiku a léčbu osteoporózy



* **VFA**: vertebral fracture assessment: hodnocenímorfometrie obratlových těl pomocí software denzitometru pro identifikaci zlomenin obratlů;VFA je indikováno při klinickém podezření (hyperkyfóza hrudního úseku páteře, bolest) a/nebo při snížení tělesné výšky o ≥ 6 cm proti maximální dosažené výšce nebo ≥ 2 cm ve srovnání s předchozím měřením.

****Diferenciálně diagnostické vyšetření** (anamnéza, klinické a laboratorní vyšetření)slouží k vyloučení jiné metabolické nebo nádorové osteopatie a sekundární etiologie osteoporózy.

*****FRAX:** elektronický nástroj, který hodnotí ověřené klinické faktory rizika zlomenin a stanovuje pravděpodobnost, že daný pacient prodělá během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/). FRAX t.č. nezahrnuje rizika při léčbě lymfomu (chemoterapie, transplantace kostní dřeně), typ a stáří zlomeniny nebo riziko pádů, ad. FRAX t.č. nelze užít pro určení intervenčního prahu a jeho využití je v ČR omezené.

#Farmakologickou léčbu t.č. nelze užít u pacientů s osteopenii, pokud neužívají dlouhodobě glukokortikoidy nebo neprodělali zlomeninu.

Poškození nervového systému

Vzniká u 13 % nemocných nejčastěji po:

- chemoterapii (vinkristin, vinblastin, platina)
- radioterapii
- polékově (analgetika, antiemetika)
- v důsledku infekcí herpes zoster, infekce s postižením CNS systému

Projevy poškození nervového systému mohou být různorodé:

- periferní neuropatie
- poruchy zraku, sluchu, čichu, změny vnímání chuti jídla
- poruchy řeči, paměti
- poruchy rovnováhy, vertigo, ataxie
- parézy, plegie
- epiparoxysmy
- inkontinence moči či stolice, zácpa

Poškození štítné žlázy

Po radioterapii v oblasti krku (především u nemocných s HL) se objevuje v 50% snížená činnost štítné žlázy, zvýšená činnost je pozorována u 5% nemocných. Může dojít ke vzniku benigních nodulů, zvětšení štítné žlázy nebo rozvoji karciomu.

Rizikové faktory pro poškození štítnice:

- radioterapie krku
- vyšší věk
- ženské pohlaví

Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací

Hloubka poruchy obranyschopnosti závisí jak na povaze samotného onemocnění, tak na délce a intenzitě terapie. V průběhu léčby jsou vhodná režimová opatření a profylaktické podávání ATB, antivirotik a podpůrných léků pro obnovu krvetvorby (G – CSF).

Rychlost a míra obnovy imunity po léčbě závisí:

- na věku pacienta
- na druhu lymfomu
- na složení a intenzitě léčby
- na přidružených komorbiditách

U pacientů **po radioterapii sleziny či splenektomii a po autologní transplantaci** je doporučeno standardní očkování (proti pneumokokům, hemophilus influenzae typu B, meningokokům) a očkování proti chřipce.

Návody zaměřené na **sledování pozdní toxicity léčb**y jsou součástí pracovních schémat velkých onkologických center. Důraz se klade na edukaci lékařů i pacientů. Lékaři mají věnovat pozornost symptomům a stížnostem pacientů, které mohou být známkami pozdních následků léčby (sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění). Pacienti mají být informováni o možných pozdních následcích léčby.

Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu

Kardiotoxicita

EKG a echokardiografické vyšetření: po skončení terapie, **1. a 2. roku a dále po 5 letech** (při patologických nálezech dle ordinace kardiologa), event.v kombinaci s **funkční (zátěžovou) spiroergometrií**

Plicní toxicita:

Dle stavu nemocného a typu léčby funkční vyšetření plic s difúzí CO: **1 rok po terapii a poté jen** při patologickém nálezu nebo klinických potížích.

Vyšetření štítné žlázy

TSH, fT4 – kontroly **1x ročně** (riziko postradiační hypothyreózy – velmi časté)

Sekundární malignity

Riziko Ca prsu po radioterapii mediastina, podklíčků a axil (mammologické vyš., preferenčně UZ nebo MRI, event. mammografie) **–** kontroly **1x za 2 roky** (zahájit vyšetřování za 8 let po skončení léčby nebo od 40 let). Volba zobrazovací (screeningové) metody - dle příslušného mammologického pracoviště

Ca kolorekta (po radioterapii na oblast břicha)

Vyšetření zahájit za 8-10 let od radioterapie na oblast břicha, malé pánve a třísel; u pacientů > 50 let nebo > 40 let v případě vyššího rizika tumoru po léčbě

Gonadální toxicita:

muži: spermiogram, hormonální hladiny – dle konzultace s endokrinologem stran event. substituce

ženy: sledování menstruačního cyklu a hormonálních hladin (FSH, LH, estradiol, fakultativně AMH). V případě amenorhey a/nebo laboratorních známkách předčasné menopauzy (POF – předčasné ovariální selhání) odeslat na gynekologické pracoviště ke zvážení HRT.

Sekundární prevence ICHS

Kontrola lipidogramu (TAG, cholesterol, HDL, LDL), kontrola tělesné hmotnosti, glykémie a kontrola TK 1x ročně od 5.roku po skončení RT

Doporučené schéma pro sledování pozdní toxicity po léčbě Hodgkinova lymfomu

Po léčbě	**Vyšetření**	**Rok sledování**									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Celkový stav	Anamnéza, fyz. vyš., KO + diff, CRP, FW	1x za 3 měsíce		1x za 6 měsíců			1 x ročně dlouhodobě				
Sekundární maligninity	**Po radioterapii hrudníku:** mamologické vyšetření	Zahájení 8 let od ukončení radioterapie (UZ vyš., při suspekci MR vyšetření) nebo od 40 let, 1x ročně dlouhodobě									
	Kolonoskopie ≥ 50 let (event. od 40 let u pac. s vyšším rizikem tumoru); dále i po RT břicha										X, dále á 10 let
Kardiovas-kulární onemocnění po léčbě antracykliny a/nebo radioterapii na hrudník	EKG a UZ srdce	1x ročně				X					X, dále á 5 let
	Zátěžové EKG										X, dále á 10 let
	Po radioterapii krku: UZ karotid										X, dále á 10 let
	TK, lipidogram, hmotnost, glykemie	1x ročně cestou praktického lékaře od 5. roku od ukončení terapie									
Endokrino-patie	**Po radioterapii krku:** TSH, při abn. fT3, fT4	1x ročně									
Amenorea/ předčasné ovariální selhání	Gynekologie, osteologie	Dle doporučení specialistů									
Plicní toxicita (bleomycin)		Funkční spirometrie + krevní plyny –1 rok po terapii (dle zvážení), dále pouze při obtížích									

15.23. Léčebné režimy

Standardní chemoterapie

Obecné poznámky

- Podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace.
- V přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace.
- Při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné.
- U ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %).
- Pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim.

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	40	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
COPP				
cyklofosfamid	650	i.v.	1. a 8. den	à 4 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. a 8. den	
prokarbazin	100	p.o.	1. – 14. den	
prednison	40	p.o.	1. – 14. den	
Pozn: prokarbazin (Natulan) je dostupný pouze na mimořádný dovoz				
R-CHO(E)P 21při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
R-CHOP 14při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní				à 2 týdny
G-CSF **obligatorně -** filgrastim 5µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako **R-CHOP 14 (včetně G-CSF)** +				
etoposid	100	i.v.	1.-3.den	à 2 týdny
CHOP-L pro NK/T lymfomy				
Cyklofosfamid	750	iv	1. den	á 3 týdny
Adriamycin	50	iv	1. den	
Vincristin	1.4 (max. 2 mg)	iv	1. den	
Dexamethason	10 absolutně	iv	1.-8. den	
L-asparagináza	6000 U	iv	2.-8. den	
Pozn: při pozitivním intradermálním testu na E. coli je doporučena peg-asparagináza 2500 U/m^2 i.m. den 2 *Pozn.:* 6-8 cyklů, lokální radioterapie 50-56 Gy po 4.-6. cyklu				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	iv	1. den	á 3 týdny
Etoposid	50	iv	1.-4. den	
Doxorubicin	10	iv	1.-4. den	
Vincristin	0,4	iv	1.-4. den	
Cyklofosfamid	750	iv	5. den	
Prednison	60	po	1.-5. den, 2x denně	
Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuse, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m^2, atd.) *Pozn.:* Výše uvedenou infusi nutno podávat do centrální kanyly *Pozn.:* Cyklofosfamid v 1hodinové infusi *Pozn.:* filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5x10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6 *Pozn.:* kontrola KO+diff 2x týdně *Pozn.:* 6-8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise). **U HIV-pozitivních pacientů:** Rituximab 375 mg/m^2 den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3-6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise) ***Úpravy dávkování:*** Nadir ANC nepoklesne pod 0,5x10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20% Nadir ANC <0,5x 10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu Nadir ANC <0,5x 10^9/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25x10^9/l alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20% ***Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:*** Nadir ANC <0,5x 10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po 2-4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25% Nadir ANC <0,5x 10^9/l nebo nadir trombocytů <25x10^9/l po ≥5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50%				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1.cyklus 2000, 2.a 3.cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1.den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	60	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den (první dva cykly i 14. den)	
Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit **prefázi Vincristin – Prednison**: jednorázově VCR 2 mg + Prednison 60 mg/m^2 po 5 dní, poté zahájit CHT				
Uromitexan 1,5g/m^2 i.v.: 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosfamidu G-CSF **obligatorně -** filgrastim 5µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				
FCR i.v. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1.-3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	i.v.	1.-3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500mg/m^2				
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	40	p.o.	1.-3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	p.o.	1.-3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500mg/m^2				
DRC pro WM (Dimopoulos 2007)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 – 8 cyklů
cyklofosfamid	100 2xdenně	p.o.	1. – 5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BR				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90	i.v.	1. – 2. den	
* V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m^2				
RCD (pro SLL/CLL)				
rituximab	375 (od 2.cyklu 500)	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 cyklů
cyklofosfamid	750	p.o.	1. den	
dexametazon	40 mg fixní dávka	p.o. nebo i.v.	1.-4. den + 10.-13.den	
ABVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 4 týdny
bleomycin	10	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1.-3. den	
prokarbazin	100	p.o.	1.-7. den	
vinristin	1,4 (max.2 mg)	i.v.	8. den	
bleomycin	10	i.v.	8. den	
prednison	40	p.o.	1. - 14. den	
G-CSF obligatorně: **Filgrastim** - 48 µg s.c. od 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 2x10^9/l nebo **Pegfilgrastim** 6 mg s.c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15x10^9/l)				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)				
metotrexát	2000	i.v	den 1	à 4 týdny
leukovorin	4x 15 mg	i.v. nebo p.o.	24 h po ukončení MTX do jeho vyloučení	
ifosfamid	1500	i.v	den 2-4	
mesna	3x 300	i.v.	den 2-4	
dexametason	40 mg/den	i.v. nebo p.o.	den 2-4	
etoposid	100	i.v.	den 2-4	
L-asparagináza	6000 U/m^2	i.v.	den 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	
obligatorně G-CSF s.c. nebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5x 10^9/l 4-6 cyklů, **lokální radioterapie 50 Gy** po 2.-4. cyklu				

Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	100	i.v.	1.-3. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
uroprotekce:mesna (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu				
Výpočet dávky karboplatiny: **1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)** (140 – věk v letech) x hmotnost v kg/72 x sérový kreatinin v mg/dl (u žen: vypočtená x 0,85) **2) výpočet dávky karboplatiny v mg** 5 mg/ml/min x (GFR + 25) ml/min				
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.				
R-DHAPpři podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1.- 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1. – 4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1. – 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-HAM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2.-3.den	
mitoxantron	10	i.v.	3.- 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 10 µg/kg od 9.dne chemoterapie (5.den od skončení kúry) v rámci mobilizace PKB s následnou separací PKB (pokud se nejedná o separační kúru, stačí 5 µg/kg) *nebo* pegfilgrastim 6mg s.c.jednorázově 5.den s.c.				
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
cisplatina	75	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GD při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GIFOX při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	2. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	3. den*	
mesna	5000	i.v.	3. den**	
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 4. den s.c. *) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3. – 5. den **) podání zahájit 30 min před ifosfamidem				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-DHAOx (při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexamethason	40	i.v.	1.- 4. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.) pozn.: při použití u starších nemocných nutná redukce dávek!!!				
R-IVAM				
rituximab	375	i.v.	1. den	Jednorázově v rámci sekvenčního protokolu
cytarabin	100	i.v.	1.-3. den	
ifosfamid	1500	i.v.	1.-5.	
mesna	400	i.v.	1.-5.*	
etoposid	150	i.v.	1.-3. den	
methotrexát	3000	i.v.	5. den**	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 10. dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 10. den s.c., resp. po vyloučení methotrexátu *) 30 min. před podáním, 4. a 8. hodinu po podání ifosfamidu **) podání ve 24-hodinové KIN, v případě vysokého rizika CNS postižení ve 3-hodinové infúzi. Standardní hydratace, alkalizace moči a rescue i.v. kalcium folinátem				
Ara-C + dexametason				
cytosin-arabinosid	2000* 2x denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametason	20 mg fixní dávka*	p.o.	1. – 4. den	
*) redukce dávek u nemocných > 65 let: ara-C 1000 mg/m^2 dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1. – 5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1. – 5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000 mg/m^2	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
mesna	2600 mg/m^2	i.v.	1. – 4. den	
gemcitabin	800 mg/m^2	i.v.	1. – 4. den	
vinorelbin	20 mg/m^2	i.v.	1. den	
prednison	100mg	p.o.	1. – 4. den	

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BEGEV				
bendamustin	90	i.v.	2. – 3. den	à 3 týdny celkem 4 cykly
gemcitabin	800	i.v.	1. a 4. den	
vinorelbin	25	i.v.	1.den	
G-CSF obligatorně				
IVE				
ifosfamid	3 g/m^2/24 hod	i.v.	1. – 3. den	à 3 týdny
mesna	1,8 g/m^2	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m^2/d	i.v.	1. – 3. den	
	5,4 g/m^2	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m^2/2 hod	i.v.	1. – 3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den -1 až den 8 Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu neu 1,0 × 10^9/l **Nemobilizační cykly**: G-CSF 100 μg denně s.c. ode dne 7 **Mobilizační cykly**: G-CSF 300 μg denně s.c. ode dne 5				
R-BAC				
bendamustin	70	i.v.	1.-.2.den	à 4 týdny
cytarabin	800	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-BAC 500				
bendamustin	70	i.v.	1.-.2.den	à 4 týdny
cytarabin	500	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-GEMOX				
rituximab	375 mg/m^2	i.v.	Den 0	à 2 týdny
gemcitabine	1 g/m^2	i.v.	Den 1	
oxalipatin	100 mg/m^2	i.v.	Den 1	
BR – polatuzumab vedotin				
rituximab	375mg/m^2	i.v.	Den 1	à 3 týdny**
polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg*	i.v.	Den 1	
bendamustin	90	i.v.	Den 1 a 2	
* Nepřekračovat jednotlivou dávku 240 mg ** CAVE! Oproti standardnímu režimu BR je v této kombinaci délka cyklu 3 týdny				
R^2				
rituximab	375 mg/m^2	i.v.	Cyklus 1: Den 1, 8, 15 a 22 Cykly 2-5: Den 1	à 4 týdny
lenalidomid	20 mg	p.o.	Den 1-21 Max 12 cyklů	

Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) **R-CODOX-M**			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.-2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3.den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3.den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v. každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l	
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 3.do 8.dne *nebo*pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 3.den			
kúra se podává se cestou **centrálního žilního katetru**, nutná **alkalizace moči** (pH>7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod. kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX>3 µmol/l ve 24. hod. nebo >0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v.po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne <0,05 µmol/l			
b) **R-IVAC**			
rituximab	375	i.v.	1.a 10. den
etoposid	60	i.v.	1. – 5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1. – 5. den
uromitexan **metotrexát** **hydrocortison**	1500 12 mg fixní dávka 50 mg fixní dávka	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3hod.,celkem 7dávek intratékálně (i.t.)	1. – 5. den 5.den 5.den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2x denně (á12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6.den Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)			
Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů >3 x 10^9/l a trombocytů >100 x 10^9/l. **Redukce dávek nejsou přípustné!** Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální terapie v prvním cyklu: - v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10 - v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5			

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání
R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny Oba režimy se podávají střídavě **à 21 dní** (každý režim 3x, celkem tedy 6 cyklů)			
a) **R-maxiCHOP**			
rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hodinové infuzi	1. den
doxorubicin	75	i.v.	1. den
vinkristin	1,4 (max.2 mg)	i.v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	i.v.	1. – 5.
G-CSF obligatorně: filgrastim 5µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO) **Mesna** – 1200 mg/m^2 v bolusech při podávání cyklofosfamidu (CFA): 400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA **Hydratace při CFA:** p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)			
b) **R-HD araC**			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000*nebo* 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2.den
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)			

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání
HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) **1. část (cyklus 1,3,5,7)**			
rituximab	375	i.v.	1.a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosfamid **uromitexan**	300 600	i.v. 2x denně po 12 hodinách i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidu	1. – 3. den 1. – 3. den
doxorubicin	50	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidu	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1. – 4. den + 11. – 14. den
G-CSF obligatorně: filgrastim 10µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů >3 tis., *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6.den			
b) **2. část (cyklus 2,4,6,8)**			
rituximab	375	i.v.	2.a 8. den v cyklu 2 a 4

metotrexát **leukovorin**	1000 50	i.v. kontinuálně 24 hod. i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v.á 6 hod. celkem 8x nebo do poklesu hladiny MTX <0,1umol/L	1.den
cytosin-arabinosid	3000	i.v. 2x denně po 12 hodinách	2. -3.den (celkem 4 dávky)

G-CSF obligatorně
filgrastim 5µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 4.den

Poznámky k léčběBurkittova lymfomu

- i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný
- podává se cestou centrálního žilního katetru
- Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby
- CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu

Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥14%)	Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)	8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)	8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)	6

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis.
- další cyklus á 21dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14.dne)při leukocytech >3000 a trombocytech >50 tis.
- redukce AraC na 1 g/m^2 u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze
- redukce vincristinu na 1mg i.v. při hladině bilirubinu > 2mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu >2-3mg/dl, redukce doxorubicinu o 75% při bilirubinu >5 mg/dL
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10-50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny).
- profylaxe: Biseptol 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

Poznámky k léčbělymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby á 21 dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne)
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC)
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1-5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m^2 p.o. nebo i.v.**v jediné dávce 1x týdně,** 6-Merkaptopurin 50 mg 3x denně, cykly á 28 dní, podání v měsících 1-5, 8-17, 20-30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit.**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1x 10^9/l, trombocyty > 40x 10^9/l, bilirubin < 30 µmol/l, ALT, AST < 4násobek normy.
- profylaxe: Biseptol 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby,** acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m^2 i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20%)
- **Metotrexát** 100 mg/m^2 i.v. den 1 1xtýdně 4x v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1xtýdně 4x v měsících 7 a 19

Přípravné režimy pro transplantace

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Den podání
Slavinův režim		
fludarabin	30	-10 až -5
busulfan	4 mg/kg	-9 až -8
ATG	5 – 10 mg/kg	-4 až -1
Imunosuprese: CyA/MTX		
Flu/Cy		
fludarabin	25	-5 až -3
cyklofosfamid	400	-5 až -3
Imunosuprese: CyA/ (MTX)		
Flu/Cy(tisacel)		
fludarabin	25	3 dny po době
cyklofosfamid	250	3 dny po sobě
Podání Kymriah® 2-14 dní po přípravném režimu		
Flu/Cy(axicel)		
fludarabin	30	-5 až -3
cyklofosfamid	500	-5 až -3
Podání Yescarta® 48 h po přípravném režimu		
Bendamustin (tisacel)		
Bendamustin	90	2 dny po sobě
cyklofosfamid	500	2 dny po sobě
Podání Kymriah® 2-14 dní po přípravném režimu		
Cisplatina-AraC-fludarabin		
cisplatina	25 (v kontinuální infuzi)	-6 až -3
fludarabin	30	-4 až -3
cytosin-arabinosid	500-1000	-4 až -3
BEAM		
BCNU	300	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosin-arabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1

TEAM		
thiotepa	300 mg/m^2	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosin-arabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
BCNU - thiotepa pro CNS lymfomy		
BCNU	400	-6
Thiotepa	5 mg/kg (2x denně, tedy 4 dávky)	-5 a -4

Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové		
Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Podání
5x R-MPV (po 14 dnech)		
rituximab	500	den 1
metotrexát	3500 ve 2hod infúzi	den 2
leukovorin	20-25 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1 x 10^{-8} mg/dL
	40 mg à 4 hod	při toxických hladinách MTX
vinkristin	1,4 (max 2,8)	den 2
prokarbazin	100	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)
metotrexát	**12 mg i.t.**	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu u pacientů s pozitivní cytologií likvoru
Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m^2 **G-CSF obligatorně**: filgrastim 5 µg/kg/den: 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) *nebo* 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX <1 x 10^{-8} mg/dL (sudé cykly)		

Restaging			
CR	**PR**		**SD,PD**
	2x R-MPV		
	Restaging		
	CR	**PR**	
RT mozku 23,4 Gy		**RT mozku 45 Gy**	
vysokodávkované Ara-C	**3g /m^2(max. dávka 6g) den 1,2**		2 cykly s odstupem 4 týdnů

G-CSF:filgrastim 5 µg/kg/den: zahájit 48hodin po infuzi cytarabinu v den 2, aplikace 5-10dní dle vývoje KO.
Radioterapii zahájit za 3-5 týdnů po skončení R-MPV
Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

<table>
<tr><th colspan="5">Schéma dle IESLG</th></tr>
<tr><td colspan="5">Metotrexát 3,5 g/m^2 i.v. den 1
ARA C 2 g/m^2 (1hod. inf.) á 12h. den 2 a 3 (tj. celkem 4 dávky)
celkem 4 cykly á 3 týdny</td></tr>
<tr><td colspan="5">Restaging</td></tr>
<tr><td colspan="4">CR, PR, SD</td><td rowspan="4">PD</td></tr>
<tr><td colspan="4">2x HD MTX/HD ARA C</td></tr>
<tr><td colspan="4">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR</td><td colspan="2">PR</td><td>SD</td></tr>
<tr><td>36Gy
(redukce nebo vynechání u pacientů > 60 let)</td><td colspan="2">36 Gy
+ boost 9 Gy na ložisko tumoru</td><td colspan="2">40 Gy
+ boost 9 Gy na ložisko tumoru</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">MATRIX (dle studie IELSG43)</th></tr>
<tr><td colspan="3">Rituximab 375 mg/ m^2/d (d 0, 5)
MTX 3,5 g/m^2 (d1)
AraC 2x2 g/m^2/d (d2-3)
Thiotepa 30 mg/m^2 (d4)
celkem 2 cykly á 3 týdny</td></tr>
<tr><td colspan="3">zhodnocení odpovědi</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR / PR / SD</td><td>PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">sběr PBSC</td><td>WBRT 40 Gy</td></tr>
<tr><td colspan="3">Rituximab 375 mg/m^2/d (d 0, 5)
MTX 3,5 g/m^2 (d1)
AraC 2x2 g/m^{2}d (d2-3)
Thiotepa 30 mg/m^2 (d4)
celkem 2 cykly á 3 týdny</td></tr>
<tr><td colspan="3">zhodnocení odpovědi</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR / PR</td><td>SD / PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">Konsolidace ASCT
BCNU 400 mg/m^2 (d-6)
Thiotepa 2x5 mg/kg/d (d-5-(-4))
+ ASCT (d0)</td><td>Radioterapie</td></tr>
</table>

Režim MARIETTA		
Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Podání
2x R-CHOP-21 (u nově diagnostikových pacientů - není povinný)		
2x MATRIX		
rituximab	500	den 0
metotrexát	3500: - 500 v 15min. infúzi - 3000 ve 3hod. infúzi	den 1
leukovorin	15 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1 x 10^{-8} mg/dL
cytarabin	2 g á 12 h (4 dávky) ve 3hodinových infusích	den 2+3 (celkem 4 dávky)
thiotepa	30 mg ve 30min. infuzi	den 4
lipozomální cytarabin	50 mg i.t.	den 5

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m^2, cytarabin na 1 g/m^2 a dle toxicity (níže)
Pozn.: není-li k dispozici lipozomální cytarabin, pak methotrexát 10 mg + konvenční cytarabin 40 mg + hydrokortizon 50 mg den 5 intrathekálně (absolutní dávky)
G-CSF obligatorně:
filgrastim 2,5 µg/kg/den: den 6-12 nebo pegfilgrastim 6 mg den 6 (v mobilizačním cyklu filgrastim 10-12 µg/kg/den

Restaging			
CR, PR		**SD, PD**	
1x MATRIX **1x R-ICE** (rozpis viz výše)		**2x R-ICE**	
Restaging		**Restaging**	
CR, PR	**SD, PD**	**CR, PR**	**SD, PD**
2x R-ICE	**RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**	**1x R-ICE**	**RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**
Restaging po 2-3x MATRIX a 3x R-ICE			
CR, PR		**SD, PD**	
HTD + ASCT		**RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**	

Režim MARIETTA - pokračování

Reziduální nemoc po ASCT:
• parenchymatózní: **RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**
• leptomeningeální: **intrathekální léčba**
  • MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1+8
  • thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4+11
  á 28 dní

Pozn.: Rozpis R-ICE viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, **karboplatina však do maximální dávky 700 mg** *Pozn.:* Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po á 12 h po 3 dny *Pozn.:* sběr PBPC po 2. cyklu MATRIX, v případě organizačních či jiných důvodů po 3. cyklu MATRIX či 1. cyklu R-ICE *Pozn.:* • progrese na MATRIX v jakékoli době: switch na R-ICE (celkem 3x) • progrese na R-ICE v jakékoli době: switch na RT mozku • CR, PR po RT mozku: zvážit pacienta k HDT+ASCT

Režim BCNU + thiotepa + ASCT		
Léčivo	dávka mg/m^2	podání
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod. infusi v den -6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2hod. infusi v dny -5 a -4 á 12 hod (celkem 4 dávky)
Infuse PBPC den 0		

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. **Hematologická toxicita:** pouze v případě grade IV (neutrofily <500/mm^3, trombocyty pod 25 000/mm^3) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:
   - redukce dávky AraC či ifosfamidu o 25% vůči předchozímu cyklu

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce AraC	25% redukce ifosfamidu
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexátu	25% redukce všech cytostatik	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Hepatální	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik

Protokol pro relapsy CNS lymfomů dle Korfela		
Léčivo	Dávka	Den podání
2x MTX/IFO/DEP		
metotrexát	4 g/m^2 i.v.	den 1
ifosfamid	2 g/m^2 i.v.	den 3-5
lipozomální cytarabin	50 mg intrathekálně	den 6
dexametason	2x 4mg p.o.	den 6-10
Podpůrná terapie: • intenzivní hydratace • alkalizace moči, • Leukovorin 30mg/m^2 á 6 hod po 24 hod.od zahájení HD MTX		
HD AraC/TT/DEP (u pacientů v progresi hned po 1. cyklu)		
cytarabin	3 g/m^2 i.v.	den 1-2
thiotepa	40mg/m^2 i.v.	den 2
lipozomální cytarabin	50 mg intrathekálně	den 3
dexametason	2x 4mg p.o.	den 3-7
MR mozku restaging – 22. den cyklu 3 **Mobilizace PKB** - G-CSF 2×5 µg/kg s.c.- zahajuje D 7 po 2. cyklu chemoterapie		
Vysokodávkovaná léčba před ASCT		
carmustin	400 mg/m^2/2 h i.v.	den -5
thiotepa	2×5 mg/kg/2 h	den -4 a -3
etoposid	150 mg/m^2/2 h i.v.	den -5 až -3
ASCT v den 0		

Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání
AVPC = DBVE z původního protokolu POG pro nízké riziko 9426			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 15
bleomycin	10 IU/m^2	i.v.	den 1 a 15
vinkristin	1,5	i.v.	den 1 a 15
etoposid	100	i.v.	dny 1 - 5
ABVE-PC			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 2
bleomycin	5 IU/m^2 10 IU/m^2	i.v.	den 1 den 8
vinkristin		i.v.	den 1 a 8
etoposid	125	i.v.	dny 1-3
prednison	40	p.o.	dny 1-7
cyklofosfamid	800	i.v.	den 1
DECA			
dexametazon	10	i.v.	den 1 a 2
etoposid	100	i.v.	den 1 a 2
cytosin-arabinosid	3000	i.v.	den 1 a 2
cisplatina	90	i.v.	den 1
OEPA			
prednison	60	p.o.	den 1 - 15
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1, 8 a 15
doxorubicin	40	i.v.	den 1 a 15
etoposid	125	i.v	den 1 - 5
CVP			
cyklofosfamid	500		den 1
vinblastin	6		den 1 a 8
prednison	60		den 1-8
COPDAC			
prednison	40	p.o.	den 1 - 15
dakarbazin	250	i.v.	den 1 - 3
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1 a 8
cyklofosfamid	500	i.v	den 1 a 8

Vybrané informace k cílené/biologické léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stánkách SÚKL. Uvedené informace představují **stav k 1.8.2020**.

Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový

způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

Všechny přípravky jsou rozděleny (a barevně označeny) na 3 skupiny, a to na léky:

		Nutnost schválení revizní lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb
	LP s úhradou (trvalou nebo dočasnou)	ne
	LP s registrací v dané indikaci v EU, ale bez aktuální úhrady	ano
	LP bez registrací v dané indikaci v EU, ale s prokázanou klinickou účinností	ano

Rituximab

Rituximab je indikován

- **v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stádia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie, a to v první linii a v relapsu po předchozí protinádorové terapii.**
- **jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu: u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce, u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárníml ymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce. Udržovací léčba je hrazena do progrese onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.**
- **v léčbě difúzního velkobuněčného nehodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).**
- **v léčbě primárního difuzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.**
- **v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.**
- **v léčbě lymfomu z plášťových buněk, a to v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu; dale v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce podobu 3 let či do progrese onemocnění (co nastane dříve).**
- **V léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebonevhodných pro) lokálníterapii.**
- **v prvníl inii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.**
- **v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.**
- **v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.**
- v léčbě 1. linie u nemocných s FL ve stádiu I a II v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií čic hemoterapií (maximálně 8 cyklů); v léčbě prvního a dalšího relapsu u nemocných ve stádiu I. a II. v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů)
- k terapii lymfomu z buněk marginální zóny (nodálního) – v rámci 1. linie léčby v kombinaci s chemoterapií či radioterapií (maximálně 8 cyklů), či v monoterapii (4 cykly); k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k terapii relapsu Burkittoval ymfomuv kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)

- k léčbě relapsu lymfoblastického B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastické B-buněčné CD20+ leukémie - v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě CD20+ Hodgkinova lymfomu typu modulární lymfocytární predominance - v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií (maximálně 8 cyklů) a k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů), popřípadě v monoterapii u pozdních relapsů s malou nádorovou masou
- k léčbě CD20+ potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin je indikován

- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.
- k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)
- u nemocných s nově diagnostikovanými CD30+ PTCL, a to v kombinaci s chemoterapií CHP, do maximálního počtu 8 cyklů
- u pacientů s vysokým rizikem relapsu po ASCT (refrakterní na 1. linii léčby nebo pacienti s relapsem do 12 měsíců od předchozí léčby, pacienti, kteří měli nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET, extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, B symptomy u relapsu před ASCT, pacienti, kteří měli dvě nebo více předchozích záchranných terapií) je indikována konsolidační léčba brentuximab vedotinem do maximálního celkového počtu 16 cyklů.
- pro nemocné s CD30 pozitivním relabujícím/refrakterním primárním kožním T lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii.
- u nemocných s Hodgkinovým lymfomem st. III a IV byl v rámci léčby 1. linie prokázán benefit přidání brentuximab vedotinu k chemoterapii AVD oproti chemoterapii ABVD.
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem

Ibrutinib

Ibrutinib je indikován

- u nově diagnostikovaných nemocných se CLL/SLL s prokázanou mutací TP 53, resp.delecí 17p-
- u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocnění typu CLL/SLL
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci
- u nemocných s relapsem Waldenströmovy makroglobulinémie
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

Idelalisib

Idelalisib je indikován

- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relabující nebo refrakterní CLL/SLL a výkonnostním stavem 0-2 dle ECOG předléčených alespoň jednou linií chemo(imuno)terapie, u kterých došlo k časné progresi/relapsu (do 24 měsíců od ukončení předchozí terapie) a u kterých není vhodná další léčba cytotoxickou chemo(imuno)terapií, a to s ohledem na nepříznivou cytogenetiku (delece p17/mutace TP53) nebo na celkový zdravotní stav pacienta (komorbidity, vysoký věk).
- v monoterapii u nemocných s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby

Lenalidomid

Lenalidomid je indikován

- v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z plášťových buněk
- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relapsem FL
- Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo relabujícím MZL

Romidepsin

Romidepsin je indikován

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii

Bendamustin

Bendamustin je indikován

- u pacientů s folikulárním lymfomem v rámci léčby 1.linie u pokročilého onemocnění st. III a IV, v kombinaci s rituximabem
- u nemocných se SLL/CLL v 1.linii léčby, v kombinaci s rituximabem - při nevhodnosti režimu s fludarabinem
- v kombinaci s obinutuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem v relapsu onemocnění.
- u nemocných v relapsu FL nebo SLL/CLL
- u pacientů s lymfomem z plášťových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL či Waldenströmovy makroglobulinémie
- u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu
- existují data o efektivitě bendamustinu u nemocných s relapsem PTCL

Obinutuzumab

Obinutuzumab je indikován

- v kombinaci s chlorambucilem u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu.
- v kombinaci s bendamustinem u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je indikována udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let.
- v kombinaci s chemoterapií (CHOP, COP, bendamustin) v první linii léčby nemocných s folikulárním lymfomem středního a vysokého rizika dle FLIPI (2-5) s následnou udržovací léčbou při dosažení CR/PR po indukční léčbě.
- v kombinaci s venetoclaxem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progrese onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- Existují data o efektivitě obinutuzumabu v kombinaci s lenalidomidem u nemocných v relapsu FL

Venetoclax

Venetoclax je indikován

- v kombinaci s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po

ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p

- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibitorem dráhy B-buněčného receptoru
- v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progrese onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL

Nivolumab

Nivolumab je indikován

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem nebo po autologní transplantaci u nemocných dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.
- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním mediastálnálním B lymfomem

Pembrolizumab

Pembrolizumab je indikován

- pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hogkinským lymfomem, u nichž selhala ASCT a brentuximab vedotin nebo u kterých není ASCT vhodná a brentuximab vedotin selhal.
- U nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B-lymfomem

Copanlisib

Copanlisib je indikován

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, který byl léčen minimálně dvěma předchozími liniemi léčby.

Bortezomib

Bortezomib je indikován

- v léčbě relapsu lymfomu z plášťových buněk v kombinaci s rituximabem (případně též dexametazonem) u pacientů nevhodných k intenzivní chemoterapii s následnou alogenní transplantací
- kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.
- Bortezomib dále prokázal klinickou efektivitu u nemocných s relabující Waldenstromovou makroglobulinémií.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je indikován

- u nově diagnostikovaných nemocných se CLL/SLL s prokázanou mutací TP 53, resp. delecí 17p-
- u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocnění typu CLL/SLL
- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk
- v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL/SLL)

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ^{90}Yttriem

Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ^{90}Yttriem je indikován

- k léčbě relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu při selhání předchozí léčby chemoterapie s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) dospělých pacientů.

Dostupnost: Podání je v současnosti možné pouze v CIHP. Pro nemocné pojištěné u VZP je podáván pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

15.24. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s nehodgkinskými lymfomy

V současné době jsou v EU registrovány 3 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:

- tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis)
- axicabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta®, Gilead/Kite)
- brexucaptagene autoleucel (brexucel, Tecartus®, Gilead/Kite)

Všechny přípravky jsou individuálně připravované preparáty autologních T-lymfocytů s vneseným chimerickým antigenním receptorem. Odlišnosti jsou v indikacích a zejména v logistice přípravy a podání. Léčba CAR-T lymfocyty je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného preparátu. Pro aktualizované informace o certifikovaných léčebných centrech odkazujeme na webové stránky www.lymphoma.cz.

Úhrada léčby CAR-T lymfocyty podléhá schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Tisacel (tisagenlecleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL,** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojí přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu**),** po dvou či více liniích systémové léčby.[496]

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMTKymriah® jsou odesílány zamražené periferní mononukleární buňky (PBMC), získané nestimulovanou aferézou.
- Mezi odběrem PBMC a podáním Kymriah® je možno podat překlenující („bridging“) terapii (např. chemoterapii, RT, rituximab).
- Před podáním Kymriah® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem nebo bendamustin. Přípravek se podává 2-14 dní po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Kymriah®
- Přípravek Kymriah® je možno podat i bez lymfodepleční chemoterapie, pokud je počet leukocytů $<1x10^9$/l v průběhu 1 týdne před podáním.

Axicel (axicaptagene ciloleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojí přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu**),** po dvou či více liniích systémové léčby.[497]

496 *Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al.: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980*

497 *Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447.*

- Relabující/refrakterní **primární mediastinální B-lymfom** (PMBL), po dvou či více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Yescarta® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Yescarta® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem (dávky jsou odlišné než u lymfodeplečního FC před podáním Kymriah®). Přípravek se podává 48 hod po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Yescarta®

Brexucel (brexucaptagene autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní lymfomem z plášťových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Tecartusa® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Tecartus ® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem.
- Přípravek se podává 48 hodin po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Tecartus®

Bezpečnost CAR-T

U obou přípravků je doporučená denní monitorace pacientů po podání na příznaky syndromu z uvolnění cytokinů (**cytokine release syndrom, CRS**) a neurotoxicity (někdy označované jako **CAR-T related encephalopathy syndrom, CRES**) alespoň po 10 dnů po infusi, v praxi jsou tito pacienti po uvedenou dobu hospitalizováni v akreditovaném léčebném zařízení. Po dobu 4 týdnů po infusi je doporučeno, aby se pacienti zdržovali v dojezdové vzdálenosti (do 2 hodin) od akreditovaného léčebného centra.

Doporučený postup indikace pacienta a vyšetření před aferézou/podáním CAR-T lymfocytů

- Po zvážení aplikace léčby CAR-T lymfocyty kontaktovat akreditované léčebné centrum.
- Pacient má být vyšetřen v akreditovaném léčebném centru před provedením aferézy.
- **Doporučená vyšetření** (probíhají po dohodě s akreditovaným léčebným centrem v indikujícím centru, požadované výsledky – pokud jsou uvedeny – mají orientační hodnotu a jsou posuzovány individuálně):
  - **Kompletní restaging včetně PET-CT**
  - **Sérologická vyšetření** (HBsAg, antiHBs, antiHBc, antiHCV, HIV1, 2, syfilis) – *lokálně provedená mají pouze orientační hodnotu, k separaci platí pouze vyšetření provedená v akreditovaném centru*
  - **Jaterní a ledvinné funkce:** ALT/AST <2,5 násobek normy, bilirubin <1,5 násobek normy, clearance >60 ml/min
  - **Kardiologické vyšetření:** echokardiografie (ejekční frakce >45-50%), EKG
  - **Plicní funkce:** SpO2 >90-92%
  - **MRI centrálního nervového systému**
  - **Vyšetření CSF** (pozitivita likvoru nemusí být kontraindikací léčby CAR-T lymfocyty)

16. Histiocytární nemoci

Zdeněk Adam, Marta Ježová, Luděk Pour, Zdeněk Král, Marta Krejčí

16.1. Úvod

Histocytózy, neboli nemoci odvozené od histiocytárních a dendritických buněk, se vyskytují velmi vzácně, podstatně vzácněji než nemoci odvozené od buněk linie myeloidní nebo linie lymfocytární, či nemoci odvozené od buněk plazmocytárních. Jejich výskyt je natolik vzácný, že hematolog se za svůj pracovní život ani se všemi nesetká. Nejčastější nemocí z této skupiny je histiocytóza z Langerhansových buněk. V rámci tohoto textu uvedeme přehled všech nemocí, které jsou řazeny poslední WHO klasifikací krevních chorob z roku 2017 (1) a klasifikací *Histiocyte Society* z roku 2016 (2) do této kategorie nemocí.

Dendritické buňky, monocyty a makrofágy jsou součástí mononukleárního fagocytujícího systému.

Historickým termínem histiocyt označujeme makrofágy usazené ve tkáních. Monocyty vznikají v kostní dřeni z myeloidní kmenové buňky. Po průniku do tkání vyzrávají v makrofágy nadané schopností fagocytózy – odstraňují apoptotické buňky, cizorodý materiál a patogeny. Jsou to velké ovoidní buňky s excentrickým oválným nebo ledvinovitým jádrem. Mohou střádat lipidy (xantomové buňky) a splývat v buňky mnohojaderné. Při imunohistochemickém vyšetření jsou cytoplazmaticky pozitivní s CD68 a lysozymem, cytoplazmaticky nebo membránově s CD163.

Dendritické buňky nemají jednotný původ. Většina je stejně jako monocyty odvozována z myeloidní kmenové buňky kostní dřeně. Úlohou dendritických buněk je prezentovat antigen a komplex histokompatibilních molekul a aktivovat naivní T-buňky. Dendritické buňky se dělí na myeloidní a plazmocytoidní. Plazmocytoidní dendritické buňky cirkulují v periferní krvi, tvoří speciální kategorii a budou proto z dalšího pojednání vyjmuty. V lidském organismu jsou hlavními typy dendritických buněk Langerhansovy buňky a dermální dendritické buňky (syn. intersticiální dendritické buňky). Langerhansovy buňky nacházíme v kůži a na sliznicích. Charakterizuje je exprese antigenu CD1a, langerinu (CD 207), S100 a ultrastrukturálně zvláštní Birbeckova granula ve tvaru tenisových raket. Při aktivaci migrují do drénujících lymfatických uzlin, kde se pravděpodobně mění na interdigitující dendritické buňky. Ty ztrácejí většinu antigenů s výjimkou S100. Indeterminované buňky jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk, alternativně za zralé buňky ve stádiu migrace. Nemají Birbeckova granula, a proto nereagují s langerinem, exprese CD1a je zachována. Dermální dendritické buňky se nalézají v kožní škáře, hlubokých měkkých tkáních i vnitřních orgánech. Imunohistochemický profil je relativně nespecifický, pozitivní bývá faktor XIIIa, CD68; CD1a je negativní a S100 variabilní, spíše negativní.

Kromě toho jsou známy nejméně dvě další skupiny dendritických buněk, které nepocházejí z krvetvorné linie, ale z nediferencované mezenchymové buňky (stromální kmenové buňky). Mají vřetenitý tvar a podobu fibroblastů či myofibroblastů. Folikulární dendritické buňky jsou v lymfatických uzlinách. Nemigrují, tvoří stabilní síť v zárodečných centrech lymfatických folikulů, osídlenou B lymfocyty. Exprimují unikátní znaky CD21 a CD23. Fibroblastické retikulární buňky jsou přítomny v uzlinách podél postkapilárních venul. Ve slezině a kostní dřeni tvoří opěrnou kostru. Reagují pozitivně s protilátkou proti hladkosvalovému aktinu (1, 2).

Z tohoto morfologického podkladu se odvíjejí klasifikace. Poslední tři desetiletí jsme svědky existence dvou klasifikačních systémů vedle sebe. V roce 2017 vyšla v pořadí již čtvrtá WHO klasifikace krevních chorob a v této světově platné klasifikaci je také kapitola nazvaná *Histocytic and dedritic cell neplasms*. A pararelně s souto klasifikací vychází klasifikace tvořená skupinou *„Working Group of the Histiocyte Society“*. Klasifikace tvořená *Histiocyte Society* obsahuje více klinických pohledů a zaměřuje se na ty četnější, ale méně agresivní nemoci a obsahuje definice některých jednotek,

které ve WHO klasifikaci nejsou, neboť jsou spíše reaktivní než neoplastické etiologie, například hemofagocytující lymfohistiocytóza, Rosaiova-Dorfmanova choroba a skupina mukokutáních histiocytárních proliferací. Jednotlivá onemocnění se nyní odvozují od koncových zralých buněk a mají tomu odpovídající imunofenotyp. Nejnovější revize zohledňují i molekulárně genetické poznatky. Obě klasifikace nejsou v zájemném rozporu, pouze se liší členěním na některé podjednotky (1, 2).

První klasifikace histiocytóz, zvěřejněná v roce 1987 skupinou *Working Group of the Histiocyte Society,* definovala tři zásadní kategorie: 1) *Langerhans cell histiocytosis*, *2) non-Langerhans cell histiocytoses* a 3) maligní histiocytózy.

V roce 2016 navrhla *Working Group of the Histiocyte Society* novou klasifikaci. Tato nová klasifikace dělí histiocytární choroby do celkem 5 velkých skupin. Do první skupiny řadí histiocytózu z Langerhansových buněk. Druhou skupinu pak tvoří kožní a mukokutání histiocytózy, třetí skupinu maligní histiocytózy, čtvrtou skupinu Rosaiova-Dorfmanova nemoc a pátou pak hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů (2).

Překvapivé je, že autoři klasifikace *Histiocyte Society* do první skupiny k histiocytózám z Langerhansových buněk přiřadili i Erdheimovu-Chesterovu nemoc, kterou poslední WHO klasifikace krevních chorob řadí jako samostatnou jednotku, zatímco předposlední WHO klasifikaci ji řadila pod kapitolu juvenilní xanthogranom. Autoři *Histiocyte Society* uvádějí, že v histologických vzorcích se často podařilo identifkovat současně obě nemoci a že obě nemoci mají některé společné vlastnosti: postihují stopky hypofýzy a způsobují diabetes insipidus. Při dlouhém trvání obou těchto nemocí se jako pozdní komplikace vyskytuje neurodegenerativní onemocnění mozku (2). Tyto přesuny jen ilustrují, jak málo o této skupině nemocí víme.

Obě klasifikace v přehledu uvádíme v tabulce 16.1. a v dalším textu pak stručně budeme charakterizovat tyto nemoci.

Tabulka 16.1. WHO klasifikace chorob ze skupiny histiocytárních a dendritických neoplazií a klasifikace *Histiocyte Society* a připojujeme stručnou charakteristiku. Ponecháváme většinou originální anglické termíny.

WHO klasifikace neoplazií z histiocytárních a dendritických buněk z roku 2017 (1)	**Histiocyte Society klasifikace histiocytóz a neoplazií odvozených od makrofágových a dendritických buněčných linií z roku 2016 (2)**
Tumory z Langerhansových buněk: ***Langerhans Langerhans cell histiocytosis (LCH*) a *Langerhans cell sarcoma***	**1. skupina:** ***Langerhans cell histiocytosis (LCH)***
Histiocytóza z Langerhansových buněk má u dětí častěji agresivní průběh s multisystémovým postižením, u dospělých pak méně agresivní průběh a častější je jednoložisková forma. Sarkom z Langerhansových buněk se liší vyšším stupněm cytologické atypie a agresivnějším průběhem.	LCH postihující jeden systém (orgán) LCH postihující plíce LCH postihující více systému (orgánů) vyjma rizikových, kterými je kostní dřeň slezina a játra. LCH postihující více systému (orgánů) včetně postižení rizikových

<table>
<tr><td>Indeterminate cell tumor
Nemoc je odvozená od indeterminovaných buněk, které jsou považovány za prekurzory Langerhansových buněk. Nejčastěji je postižena kůže morfami typu papulí, nodulů a plaků. Méně často nemoc postihuje lymfatiké uzliny či slezinu</td><td rowspan="2">1. skupina: Erdheimova-Chesterova choroba a její formy
ECD klasická forma
ECD bez postižení kostí
ECD asociovaná s jiným myeloproliferativním / myelodysplastickým syndromem
Extrakutánní nebo diseminovaná forma juvenilního xathogranulomu s mutací aktivující MAPK dráhu nebo ALK translokací
Smíšená forma ECD a LCH</td></tr>
<tr><td>Erdheimova Chesterova choroba
(Erdheim-Chester disease – ECD)
Dominuje skleróza diafýz a metafýz dlouhých kostní a je možné i multisystémové postižení. Diagnostické jsou pěnité histiocyty</td></tr>
<tr><td>Diseminovaný juvenilní xantogranulom
Kožní ložiska tvoří papuly. Může postihnout kterékoliv měkké tkáně a orgány, a podobně jako LCH hypofýzu. Může být provázet syndromem aktivitaci makrofágů a způsobovat cytopenii.</td><td>2. skupina:
Non-LCH histiocytoses of skin and mucosa
Skupina xantogranulomu
Non-xantogranulomové morfy
Kožní non-LCH histiocytózy s výraznou systémovou komponentou, viz tabulka 2</td></tr>
<tr><td>Interdigitating dendritic cell sarcoma
Obvykle se prezentuje jako asymptomatická masa, ale mohou být přítomny i systémové zánětlivé projevy</td><td rowspan="5">3. skupina: Maligní histiocytózy
Primární
• Indetermined dedritic cell tumor
• Indeterminate cell sarcoma
• Langerhans cell sarcoma
• Histiocytic sarcoma
• Malignant histiocytosis
Sekundární maligní histiocytózy provázející maligní lymfoidní či myeloidní neoplázie</td></tr>
<tr><td>Folicular dedritic cell sarcoma
Prezentuje se jako pomalu rostoucí nebolestivá masa, zpočátku obvykle jako jedno ložisko., Pokud je ložisko lokalizované v břišní dutině, tak se objeví odpovídající symptomy.</td></tr>
<tr><td>Inflamatory pseudotumor-like folicular/ fibroblastic dendritic cell sarcoma
Tumor postihuje často dutinu břišní, játra, je spíše indolentní, ale po resekci často recidivuje, velmi vzácný. Je asociovaný s infekcí EBV.</td></tr>
<tr><td>Fibroblastic reticular cell tumor
Postihuje lymfatické uzliny, slezinu a měkké tkáně</td></tr>
<tr><td>Histiocytární sarkom
Někdy solitární masa, často systémové symptomy, někdy kožní morfy od raše po četné kožní tumory, hepatosplenomegalie pancytopenie. V případe diseminace se mluví o maligní histiocytóze, která je často rezistentní na podávánou léčbu</td></tr>
<tr><td></td><td>4. skupina: Rosai-Dorfman Disease
bez nebo s IgG4 related disease a její formy</td></tr>
</table>

16.2. Charakteristika jednotlivých jednotek

A) Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Diagnózu histiocytózy z Langerhansových buněk lze stanovit pouze histologickým vyšetřením.

Mikroskopicky vidíme infiltráty z velkých oválných buněk se světle eozinofilní cytoplazmou a ledvinovitými nebo zprohýbanými jádry se zářezy. Počet mitóz je různý, jsou divergentní názory na

prognostickou hodnotu proliferačního indexu Ki67. V pozadí je nenádorová příměs, v níž převládají eozinofily. Diagnostické buňky dávají difuzně pozitivní reakci s CD1a a S100. Náročná detekce Birbeckových granul, pro což je nutná elektronová mikroskopie, byla nahrazena průkazem znaku CD207 (langerinu), což je proveditelné i na fixovaných vzorcích (1, 2,).

Nemoc zvaná histiocytóza z indeterminovaných buněk (ICH) nemá přítomný znak CD207 a tím ji lze odlišit. V případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci jsou S100+ histiocyty často vícejaderné a mají prokazatelný jev zvaný emperipolesis a neexprimují ani CD1a a ani CD207 (1, 2).

Uvádí se, že histiocytóza z Langerhasových buněk může provázet jiné krevní nemoci, ale tento jev jsme u našich pacientů zatím nepozorovali. Autoři z *Histiocyte Society a* další uvádějí, že klasické dělení histiocytóz na Langerhansovu histiocytózu a non Langerhansovy histiocytózy, kam patří Erheimova-Chesterova nemoc mírně ztrácí na své důležitosti, protože 20 % pacientů s Erdheimovou-Chesterovou nemocí má také ložiska LCH (2,3).

Proto Working Group of Histiocyte Society doporučuje zahrnout histiocytózu z Langerhanosových buněk, Erdheimovu Chesterovu nemoc a extrakutánní juvenilní xanthogranulom do jedné skupiny nemocí. Obě nemoci mají klonální mutace, postihující geny MAPK signální cesty a to více než v 80 % případů. Monocyty z periferní krve přitom mívají tu samou mutaci, jaká se popisuje v patologických buňkách (2, 3, 4, 5).

Přelom v léčbě této nemoci přinesla detekce mutace genu BRAFV600E. Tato mutace má za následek konstitutivní aktivaci MAPK signální cesty, které způsobuje malignizaci u více typů tumorů. Přítomna je přibližně u poloviny případů LCH. Průkaz BRAF mutace u CD34+ buněk kostní dřeně u některých pacientů s vysoce rizikovou formou nemoci signalizuje, že LCH může být odvozena od hemopoetických progenitorových buněk. Dále asi u 19 % případů byly detekovány mutace MAP2K1 nebo MEK1 kinázy, která také souvisí s MAPK signální cestou. V posledních letech byly popsány mutace i v dalších signálních cestách. Molekulárně biologickou charakteristiku podrobně rozebírá recentní publikace zveřejněná v časopise Klinická onkologie 2018 (4, 6).

Po stanovení diagnózy je vždy třeba stanovit rozsah nemoci a dle toho pak zvolit vhodnou léčbu. V rámci vyšetřování rozsahu nemoci je třeba vždy vyšetřit nejet PET/CT, ale pátrat i po kožních projevech, plicních projevech a endokrinních důsledcích (nejčastěji diabetes insipidus).

Pro dětské i dospělé pacienty byla publikována mezinárodní doporučení jak pro vyšetření rozsahu nemoci, tak pro léčbu (7, 8). Pro pacienty s prokázanou mutací BRAF lze po domluvě s pojišťovnou použít VEMURAFENIB, excelentní výsledky podání VEMURAFEBU popsali i slovenští autoři (9)

Vzácnější než LCH je sarkom z Langerhansových buněk. Je tvořen a Langerhansovými buňkami s cytologickými znaky malignity a nezvykle vysokou mitotickou aktivitou včetně mitóz atypických. Eozinofily na pozadí mizí. Imunofenotyp je shodný. Nádor se chová zhoubně (10).

B) Indeterminate cell tumor

Indeterminate cell tumor, (histiocytóza z indeterminovaných buněk) je choroba morfologicky podobná LCH, odlišit ji lze na základě imunofenotypu. Je podstatně vzácnější než LCH a postihuje dominantně kůži ve formě makul a papul (11, 12). Pro léčbu této nemoci lze použít kladribin podobně jako pro léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk.

C) Erdheimova-Chesterova choroba

Erdheimova-Chesterova choroba *(Erheim-Chester disease)* je histocytární onemocnění, patřící do skupiny juvenilního xantogranulomu. Choroba se projevuje symetrickou osteosklerózou, postihující diafýzu i metafýzu dlouhých kostí, šetřící epifýzy. Radiologický nález je pro tuto nemoc patognomický. Nicméně 5-8% pacientů může mít také postiženy ploché kosti. Erdheimova - Chesterova choroba představuje vlastně systémovou formu xantogranulomatózního onemocnění.

Patologické infiltráty tvoří pěnité histiocyty, histiocyty s eozinofilní cytoplazmou a příměs malých reaktivních lymfocytů, plazmocytů a neutrofilů. Jsou i případy, kdy dominuje neurčitá fibróza. Nález připomíná zánět nebo reparativní změny. Diagnosticky cenné jsou vícejaderné buňky Toutonova typu s věnečkem jader kolem eozinofilního středu a lemem pěnité cytoplazmy na periferii. Histiocyty jsou pozitivní s markery CD68, CD163 a faktorem XIIIa, negativní s S100, CD1a a langerinem. Diferenciální diagnostika je široká a zahrnuje histiocytózu z Langerhansových buněk, obrovskobuněčné kostní léze, chronické sklerotizující a hnisavé záněty, xantomy a specifické záněty (lepru, mykobakteriózu). Malá biopsie může být nevýtěžná. Patolog musí být klinikem podrobně informován o podezření na toto vzácné onemocnění včetně radiologického nálezu. Nemoc je považována za blízkou formu juvenilního xantogranulomu, histologicky jsou obě jednotky identické. Proto v předcházející WHO klasifikaci byla zařazena do kapitoly juvenilní xantogranulom (13).

Mimokostní postižení je u této nemoci popisováno v 50 % případů. Byly popsány následující komplikace: postižení hypotalamu s následným diabetem insipidem a hypopituarismem, retroperitonální infiltrace s postižením ledvin s perirenální fibrózou, případy s ložisky na očních víčkách vzhledu xantomů, exoftalmus, a také postižení plic a velký cév se zesílením cévní stěny. Plicní fibróza s dušností a srdeční selhání jsou nejčastější příčiny úmrtí. Neurologické postižení může způsobovat ataxii či parézy. Xantogranulomatózní proces při Edheimově-Chesterově nemoci může mimo viscerální orgány či kosti postihovat také kůži, dutinu orbity či paranasální dutiny.

Klinicky se nemoc projevuje bolestmi končetin a může způsobit klasické zánětlivé projevy zvané v tomto případně „B-symptomy“, úbytek hmotnosti, subfebrilie či febrilie, noční pocení, patologickou únavu. Laboratorně tomu odpovídají vysoké hodnoty CRP obvykle s normální hodnotou prokalcitoninu.

Průběh nemoci je velmi individuální a odpovídá stupni poškození organizmu, nezřídka byl popsán fatální konec (14).

Někteří autoři popisují současný výskyt Erdheimovy-Chesterovy nemoci s myeloidními neoplaziemi (2, 15).

Léčba:

Díky vzácnosti této nemoci neproběhly žádné registrační studie a tak o léky, u nichž byla prokázána účinnosti je nutno vždy mít schvální úhrady revizním lékařem.

V léčbě této nemoci byly testovány všechny dostupné léky. Za lék volby se zatím stále považuje interferon alfa (16), i když má četné nežádoucí účinky.

V případně prokázané mutace BRAF je doporučován vemurafenib (17-19).

V některých případech byla popsána účinná léčbě kladribinem (20, 21), která má potenciál navodil dlouhodobější kompletní remisi.

Systémové zánětlivé příznaky lze redukovat pomocí anakinry (22). Tato léčba má potenciál zastavit vývoj retroperitoneální fibrózy, která může způsobit oboustrannou hydronefrózu (22). Novými léky, u nichž byla popsána účinnost u této nemoci, jsou dabrafenib a trametinib (23, 24).

D) Kožní a mukokutání histiocytózy.

Working Party of Histocytose Society dále definuje kožní a mukokutánní formy a vytváří označení kožní formy xantogranulomových chorob. U dětí tyto formy spontánně mizí. Pro jednotlivé klinické formy byla vyvinuta speciální označení, které uvádíme v přehledu v tabulce 16.2. Při výjimečnosti těchto chorob je těžké se v nich orientovat a zřejmě častěji než hematologové s nimi přicházejí do kontaktu kožní specialisté a v případě periorbitální lokalizace oční lékaři.

Tabulka 16.2. Non-LCH histiocytózy kůže a sliznic dle *Histiocyte Society* klasifikace (2).

Rodina xantogranulomových onemocnění	Juvenilní xantogranulom (JXG)
	Xantogranulom dospělých (AXG)
	Solitární retikulohistiocytom (SRH)
	Benigní cefalická histiocytóza (BCH)
	Generalizovaná eruptivní histiocytóza (GEH)
	Progresivní nodulární histiocytóza (PNH)
Nexantogranulomová skupina	Kožní Rosaiova-Dorfmanova choroba (RDD)
	Nekrobiotický xantogranulom (NXG)
	Kožní histiocytóza nespecifikovaná
Kožní non-Langerhans cell histiocytózy se systémovým postižením	Xantogranulom
	Multicentrická retikulohistiocytóza (MRH)

Juvenilní xantogranulom (synonymum névoxantoendoteliom) je častý kožní tumorek u malých dětí. Vypadá jako solitární červenožlutý nebo žlutý uzel na kůži hlavy, krku a trupu. Histologicky je pod epidermis neostře ohraničené ložisko smíšené stavby, z jednojaderných okrouhlých histiocytů s eozinofilní, vakuolizovanou i pěnitou cytoplazmou, vřetenitých histiocytů a vícejaderných Toutonových buněk. Na pozadí jsou malé lymfocyty a neutrofily. Mnohočetné, gigantické, hluboké, viscerální a diseminované formy jsou mikroskopicky podobné, ale mnohem vzácnější. Podtypem je pak nekrobiotický xanthogranulom, který je velmi často spojen s přítomností monoklonálního imunoglobulinu.

Nemoc probíhá indolentně, ale setkali jsme se s pacientkou, u níž postižení víček a snaha o operační řešení způsobily lagoftalmus a oboustrannou slepotu. Někdy se pro ploché morfy užívá termínu xanthoma planum, pro indurované morfy pak xanthogranuloma (25-36).

Léčba xanthogranulomů se odvozuje z popisů jednotlivých zkušeností, neexistuje žádná studie či doporučení pro léčbu v této oblasti. V popsaných léčebných postupech byly použity tyto léky: topické a systémové podání glukokortikoidů, thalidomid, lenalidomid, farmakologické dávky intravenózních imunoglobulinů, chlorambucil, cyklofosfamid, fludarabin, rituximab, melfalan, infliximab, interferon alfa, kladribin, hydroxychlorochin, azathioprin, metotrexát, laserová léčba, operační léčba, plazmaferéza and extrakorporální fotoforéza (25-36).

E) Rosaiova Dorfmanova nemoc

Rosaiova-Dorfmanova nemoc (synonymum sinusová histiocytóza s masivní lymfadenopatií) se vyznačuje postižením uzlin, v nichž jsou dilatované dřeňové sinusy přeplněné velkými bledými makrofágy. Ty fagocytují lymfocyty, které zůstávají po pohlcení v cytoplazmě neporušené (tzv. emperipoleza). Velké buňky jsou pozitivní s protilátkou proti S100 a histiocytárními markery (CD68, CD163). Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny. Emperipolesis je základním z morfologických znaků této nemoci.

Rosaiova-Dorfmanova nemoc typicky postihuje krční uzliny a často tvoří masivní lymfadenopatii. Nicméně může mít i mimouzlinové projevy, které se popisují u 43 % nemocných. Nejčastěji je postižena kůže, paranasální dutiny, kosti a retroorbitální prostor. Nemoc je popisována i intrakraniálně, postihuje tvrdou plenu. Na zobrazovacím vyšetření nemoc může vypadat jako meningiom, ale vyšetření likvoru může pomoci v odlišení těchto nemocí. Zcela výjimečně může nemoc způsobit pachymeningitidu. Uvádí se, že v případě Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci obsahují ložiska vyšší počet IgG4+ plazmocytů, a proto je odlišení od *IgG4 related disease* velmi obtížné, ne-li nemožné. Laboratorní abnormality jsou nespecifické, zvýšená sedimentace erytrocytů, leukocytóza, zvýšený ferritin, polyklonální hypergamaglobulinémie a někdy i autoimunitní hemolytická anémie (37-42).). Histiocyte Society uvádí několik forem Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (RDD), viz tabulka 16.3.

Tabulka 16.3. Formy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci *(Rosai-Dorfman Disease – RDD)* dle klasifikace *Histocyte Society* (2).

Familiární RDD	Celkem 3 familiární formy
Nodální (klasiká) RDD	Bez *IgG4 related disease*
	S *IgG4 related disease*
Extranodální RDD	Kostní forma RDD
	CNS forma RDD bez *IgG4 related disease*
	CNS forma s *IgG4 related disease*
	Postižení jednoho orgánu vyjma lymfatických uzlin, kůže a CNS, s nebo bez *IgG4 related disease*
RDD asociovaná s neoplazií	Aociace s leukémií, nebo lymfomy či LCH nebo ECD
RDD asociovaná s poruchou imunity	RDD asociovaná se systémovým lupusem, RDD asociovaná s idiopatickou juvenilní atritidou, RDD asociovaná s autoimunitní anémii, RDD asociovaná s infekcí HIV.

F) Maligní histiocytární choroby

Do skupiny maligních chorob, odvozených od histiocytů dle WHO patří:

- histiocytární sarkom,
- sarkom z folikulárních dendritických buněk,
- sarkom z interdigitujících dendritických buněk
- fibroblastický retikulární tumor
- Inflamatorní pseudotumor-like sarkom z folikulárních/fibroblastových buněk,

Před zavedením imunofenotypizace byla diagnóza maligní histiocytózy stanovena mnohem častěji, protože četné B- i T-buněčné lymfoproliferace byly považovány za histiocytární malignity. V současné době jsou patology diagnostikovány velice zřídka.

Přibližně třetina histiocytárních sarkomů se manifestuje lokalizovanou lymfadenopatií, třetina se manifestuje kožními ložisky (solitární či mnohočetná) a poslední třetina vzniká extranodálně, často v oblasti zažívacího traktu.

Někteří nemocní mají systémové postižení s mnohočetnými ložisky, jehož popis se může shodovat s dřívějšími popisy maligní histiocytózy. WHO klasifikace by nyní pro tento stav použila termínu generalizovaná či diseminovaná forma histiocytárního sarkomu.

Lokalizovaný histiocytární sarkom

Tato jednotka je odvozena od fagocytujících mononukleárních buněk ve stadiu tkáňové fixace a diferenciace, tj. zralých makrofágů. Může vzniknout jak v kůži, tak zažívacím traktu či v kostech. Pokud se nepodaří totální odstranění s lemem zdravé tkáně, tak tento tumor je poměrně rezistentní k následné chemoterapii případně radioterapii.

Diseminovaný histiocytární sarkom, synonymem maligní histiocytóza

Někteří pacienti s histiocytárním sarkomem mají mnohočetné postižení včetně hepatomegalie a splenomegalie, což odpovídá staršímu popisu maligní histiocytózy. Tento termín se dnes již nepoužívá a místo něj se používá termín diseminovaný histiocytární sarkom (43-45).

Tato diseminovaná forma histiocytárního sarkomu je velmi agresivně probíhající nemoc. Klinické příznaky se podobají projevům lymfoblastické leukémie s generalizovaným postižením orgánů. Maligní histiocytózu velmi často provází vysoké horečky nad 39°C, splenomegalie (100 %), lymfadenopatie (92 %), hepatomegalie (67 %). Mohou však být infiltrovány i jiné orgány, například plíce,

mozek, kůže, což k výše uvedeným příznakům může přidat dušnost či bolesti hlavy. Někdy způsobuje osteolýzu a s ní spojené bolesti kostí. Kožní manifestace může nabývat různých podob, od benigně vyhlížejícího exantému až po četné kožní tumory trupu a končetin. Postižení střeva se často projeví obstrukčními příznaky.

Nemoc charakterizují následující laboratorní změny: trombocytopénie (92 %), anémie (92 %), leukocytopénie (67 %). V biochemickém vyšetření se u těchto pacientů velmi často detekují vysoké hodnoty LDH a bilirubinu, přičemž jaterní enzymy a renální funkce bývají jen nepatrně zhoršené. Nepravidelně se vyskytuje zvýšení ACE-inhibitoru (Angiotensin Converting Enzym Inhibitor) a TNF (Tumor Necrosis Factor).

Při postižení CNS lze často nalézt v mozkomíšním moku patologické fagocytující neoplastické histiocyty.

Vyšetření kostní dřeně metodou trepanobiopsie je nejpřístupnější cestou ke zjištění diagnózy. Je však nutno upozornit na skutečnost, že první vzorky mohou být hodnoceny jako negativní a teprve při výraznější infiltraci se podaří identifikovat proliferující anaplastické histiocyty.

Nádorovou populaci tvoří velké atypické buňky rostoucí v plochách. V uzlinách se mohou šířit sinusy. Buňky jsou oválné, nepravidelné nebo vřetenité s velkými hyperchromními jádry. Cytoplazma je eozinofilní i slabě vakuolizovaná, hemofagocytóza není typická. Některé buňky jsou vícejaderné nebo vyloženě bizarní. Nenádorovou příměs reprezentují malé lymfocyty, neutrofily, eozinofily a blandní histiocyty. V některých případech převládají a vlastní nádorové buňky překryjí. Histologická diagnostika je velmi obtížná. Nádor se totiž v základním barvení podobá jak velkobuněčným lymfomům (ALCL, DLBCL aj.), tak nediferencovanému karcinomu, melanomu, vřetenobuněčnému nebo pleomorfnímu sarkomu. Jedině široký panel protilátek dokáže tyto jednotky vyloučit. Musí být pozitivní alespoň některé histiocytární znaky (CD68, CD163, lysozym). Znak CD4 bývá v histiocytárních sarkomech atypicky cytoplazmatiky pozitivní ale není původním histiocytárním markerem. Komplikované je také odlišení myelosarkomu, v čemž může pomoci klinická anamnéza. Klinicky se tyto histocytární sarkomy chovají velmi agresivně, asi v 70 % je nemoc rozpoznána v generalizovaném stadiu (III a IV), a proto asi 60 % nemocných zemře v průběhu léčby na progresi nemoci. Medián přežití je pořád velmi krátký, jen 6 měsíců (45, 46).

Pro léčbu diseminované formy histiocytárního sarkomu (po staru maligní histiocytózy) se používají stejná cytostatická schémata jako pro léčbu agresivních lymfomů.

Také u maligní histiocytózy či histiocytárního lymfomu lze použít k léčbě kladribin neboli 2-chlorodeoxyadenosin Pokud se prokáže mutace signální cesty BRAF, lze použít vemurafenib a v jedné zprávě pozitivní hodnotí trametinib. (47-49).

Sarkom z folikulárních dendritických buněk

Sarkom z folikulárních dendritických buněk *(folicular dedritic cell sarcoma)*

často (asi ve dvou třetinách případů) tvoří lokalizovanou lymfadenopatii, která má tendenci k lokálním recidivám po léčbě. Méně často vzniká primárně extranodálně a to v jakékoliv lokalizaci, například v tonzile. Tendence k diseminaci není velká.

Někteří autoři uvádějí, že v 10-20 % je tento typ tumoru asociován s hyalinně-vaskulárním typem Castlemanovy nemoci. Pro sarkom z folikulárních dendritických buněk je typická pomalu rostoucí nádorová masa bez přítomnosti systémových příznaků. Sarkom z folikulárních dendritických buněk se chová indolentně, jako low grade sarkom *(50,51.52).*

Nádor je tvořen protáhlými nebo ovoidními buňkami, které rostou ve svazcích, vírech nebo se rohožovitě proplétají. Jádra jsou oválná a chromatin bledý. Buňky nemusí být výrazně atypické, počet mitóz je také variabilní. Mezi vřetenitými buňkami jsou roztroušeny malé lymfocyty. Buňky sarkomu

lze při imunohistochemickém vyšetření potvrdit podle markerů folikulárních dendritických buněk (CD21, CD23 a CD35)

Léčba je podobná jako u většiny sarkomů. Zásadní je možnost a realizace kompletní chirurgické resekce s nebo bez adjuvantní chemoterapie a radioterapie. Lokální recidivy se vyskytují asi v 50 % případů a metastázy asi u 25 % případů. Nemoc je poměrně chemorezistentní, takže pokud není možná operační léčba, tak samotná protinádorová chemoterapie nevede k vyléčení (53, 54).

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk

Sarkom z interdigitujících dendritických buněk (*Interdigitating dendritic cell sarcoma*) je velmi vzácné onemocnění. Může vzniknout primárně v uzlině, ale i kůži a v měkkých tkáních. Byly také popsány různé formy viscerálního postižení. Nemoc se většinou projeví symptomatickou nádorovou masou, klasické B-symptomy jsou popisovány spíše výjimečně (55).

Nádorové buňky jsou vřetenité, s popraškem malých T lymfocytů a plazmocytů. Bez imunohistochemie jej nelze rozpoznat od sarkomu z folikulárních dendritických buněk, CD21 i CD23 jsou však negativní. Pozitivní bývá vimentin, S100 a slabě CD68.

Zásadní pro léčbu je možnost provedení totální resekce. Pokud to není možné, používají se stejné chemoterapeutické režimy jako pro léčbu nehodgkinských lymfomů. Uvádí se, že efekt samotné chemoterapie není tak dobrý, jako je u maligních lymfomů. Transplantace kostní dřeně je proto vždy ke zvážení, pokud není možná radikální operace a odstranění patologické masy. Prognóza této nemoci je v případě nemožnosti radikální operace nepříznivá (55 56), o něco příznivější je snad při průkazu mutace BRAF a podání cílené léčby (57).

G) Hemofagocytující lymfohistiocytóza a syndrom aktivace makrofágů

Hemofagocytární lymfohistiocytóza přestavuje reaktivní zmnožení lymfocytů a histiocytů s probíhají hemofagocytózou.

Existuje familiární forma této nemoci s prokázanou mutací více než dvou genů, z nichž každý narušuje cytotoxickou funkci NK- a T-buněk. Defekt NK- a T-buněk má klíčovou roli pro uvedenou poruchu. A dále byla definována podobná jednotka – syndrom aktivace makrofágů, včetně diferenciálně diagnostických postupů (58-60).

Získané formy se mohou vyskytnout u osoby s vrozenou nebo získanou poruchou imunity. Vyvolávající stimulem pak může být infekce. Podmínkou, aby tato získaná forma mohla vzniknout, je však výrazný defekt NK- a T-buněčné imunity.

Hereditární i získané formy se klinicky velmi podobají, a proto se pro ně používá společný termín hemofagocytární lymfohistiocytóza. Společným jmenovatelem je narušená cytotoxická funkce lymfocytů, vedoucí k přetrvávající aktivitě imunitního systému, tedy k proliferaci a akumulaci lymfocytů a histiocytů v postižených orgánech.

Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza je jednotka, u níž byla prokázána mutace různých genů, které jsou důležité pro cytotoxickou funkci T- a NK-buněk.

První byla popsána mutace genu pro perforin, další pak byla mutace genu Munc 13-4, která způsobuje defektní fůzi cytoplazmatických granulí. Následovalo odhalení dalších genů, unc13d, syntaxin 11. Také vrozené defekty imunity predisponují pro tuto nemoci (Chédiak Higashi syndrom, Griscelli syndrom 2 a na X chromozom vázaný lymfoproliferativní syndrom) (60, 61).

V případě získaného hemofagocytárního syndromu byla prokázána excesivní tvorba cytokinů normálními nebo maligními T-lymfocyty. Kontinuálně zvýšená produkce určitých cytokinů pak indukuje hemofagocytání syndrom. Důkazem excesivní imunitní stimulace je zvýšená hladina solubilního receptoru IL-2 u pacientů s aktivní nemocí.

Charakteristickým nálezem v biopsii lymfatických uzlin je deplece lymfocytů a široké, jakoby prázdné sinusy s velkými makrofágy. Ty při podrobném cytologickém hodnocení vykazují známky aktivace, je zvýšeno množství cytoplazmy a je zřetelná fagocytóza erytrocytů, leukocytů, krevních destiček a jejich framentů. V postižených orgánech je vždy smíšená lymfo-histiocytární infiltrace. Výrazná histiocytární proliferace je zřetelná v celém retikuloendoteliálním systému, nejvíce je postižena kostní dřeň, červená pulpa sleziny, jaterní sinusy a lymfatické uzliny. Infiltrace kostní dřeně je vždy zřetelná u hemofagocytující lymfohistiocytózy spojené s infekcí, ale může být opožděná v případě familiární formy, kdy iniciální histologie kostní dřeně může prokázat hyperplazii červené krvetvorby bez hemofagocytózy. Proto je vhodné bioptovat i jiné tkáně a orgány.

Musíme upozornit, že hemofagocytóza není nález zcela specifický pro HLH. Může doprovázet i jiné stavy s aktivací retikuloendoteliálního systému tj. sepsi, hemolytické anémie, podání krevní transfuze a GvHD. Diagnóza HLH se musí zakládat na korelaci projevů klinických, biochemických, imunologických a morfologických. V guidelines Je požadováno splnění 5 z 8 vyjmenovaných diagnostických kritérií (viz tabulka 5), hemofagocytóza je pouze jedním z nich.

Dle souvislosti lze hemofagocytární lymfohistiocytózu dělit do tří až čtyř skupin:

- Familiární hemofagocytární lymfohistiocytóza
- Hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s infekcí
- Hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s maligní neoplazií
- Hemofagocytární lymfohistiocytóza asociovaná s neznámým vyvolávajícím činitelem

Familiární erytrofagocytární lymfohistiocytóza (FEL)

FEL je vzácné, často fatální multiorgánové onemocnění, postihující játra, slezinu, lymfatické uzliny a centrální nervový systém. Rodinná anamnéza může být pozitivní, choroba má autosomálně recesivní způsob dědičnosti. Choroba se manifestuje u kojenců a batolat. Projevuje se horečkou nejasného původu, úbytkem na váze, cytopénií a hepatosplenomegalií. Někdy lze detekovat makulopapulární exantem červeno-fialového zbarvení (eflorescence u LCH bývají žluto-hnědé). FEL se obtížně diagnostikuje, neboť první bioptické vyšetření kostní dřeně nezachytí hemofagocytózu. Ta je přítomna až po delším průběhu nemoci, kdy se objevuje také pancytopénie a žloutenka. Diagnóza nemoci je podpořena průkazem lymfohistiocytárních infiltrátů a přítomnosti erytrocytofagocytózy ve vzorcích z lymfatických uzlin, sleziny, jater, kostní dřeně, nebo plic a průkaz familární formy pak na molekulárně genetickém vyšetření (63, 64). Diagnostická kritéria uvádí tabulka 16.5.

Tabulka 16.5. Diagnostická kritéria fagocytární lymfohistiocytózy publikovaná 2007 (61).

Diagnostické znaky hemofagocytární lymfohistiocytózy	**Nálezy, které mohou souviset s hemofagocytární lymfohistiocytózou**
Klinické • horečka • splenomegalie	**Klinické** • žloutenka • edémy • lymfadenopatie • zvýšení krvácivost • vyrážka • meningeální příznaky, poruchy vědomí, křeče • akutní selhání jater

Laboratorní	Laboratorní
• Cytopenie 2-3 linií v periferní krvi, které nemají vysvětlení v hypocelulární či dysplastické kostní dřeni, hemoglobin < 90 g/l trombo < $100.10^9/1$, neutropenie < $1.10^9/1$ • Hypertriglyceridémie nebo hypofibrinogenemie, triglyceridy na lačno > 2-3 mmol/l, fibrinogen <1,5 g/l, ferritin > 500 ug/l, solubilní CD25 (sCD25) >2400U/ml • Silně zmenšená či chybějící NK-buněčná aktivita, **Histopatologická kritéria** Hemofagocytóza v kostní dřeni, slezině či lymfatických uzlinách, není průkaz jiné malignity.	• zvýšená koncentrace cirkulujícího receptoru Il-2, • zvýšený ferritin • pleiocytóza v mozkomíšním moku • abnormality jaterních enzymů • zvýšený bilirubin • zvýšené hodnoty LD • VLDL lipoprotein zvýšen • HDL lipoprotein snížen • aktivita NK-buněk snížena

Porucha se projeví náhle vzniklými horečkami a postižením výše uvedených orgánů. Možné je i postižení CNS, dezorientace, křeče, porucha vědomí, koma. Laboratorní vyšetření mohou odhalit hyperlipidémii, hypofibrinogenémii a poruchu buněčné imunity – (snížení aktivity cytotoxicity). Onemocnění je autozomálně recesivně vázané. Průkaz pozitivní rodinné anamnézy může při stanovení diagnózy napomoci. Průběh nemoci je rychlý a velmi často fatální.

Klasickým lékem je etoposid, dále kortikosteroidy, vinblastin a další formy imunosuprese. Při postižení CNS se intratekálně aplikují steroidy a metotrexát. Novým a velmi účinným preparátem, podobně jako u Langerhansovy histiocytózy, je kladribin. S terapeutickým cílem byla u těchto dětí dělána také splenektomie

Klasickým léčebným protokolem pro hemogacytující lymfohistiocytózu, který se používá jak u familiární, tak u nefamiliární formy, je trojkombinace složená z etoposidu, dexametazonu a cyklosporinu (64, 65, 66). Léčebný protokol: www.histio.org/society/protocols se všem podrobnostmi. U méně rozvinuté dětské formy je možné použít jen kortikoidy a imunoglobuliny. Léčba druhé linie při insuficienci první není přesně definována. Formou kasuistik byla popsány případy, kdy pomohl daclizumab, nebo alemtuzumab, či etanercept.

Uvedená cytostatická léčba má potenciál dosáhnout u dětí zpomalení průběhu, nicméně zastavení procesu a vyléčení se uvedenou chemoterapií nepodaří vždy dosáhnout. Jediným zásadním léčebným postupem je alogenní transplantace. Ta je považována za léčbu volby, pokud je vhodný dárce.

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza

Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytóza, asociovaná s infekcí, byla poprvé popsána při virové infekci u imunokompromitovaného pacienta, později i u řady jiných virových, bakteriálních, mykotických a parazitárních onemocnění, ale i maligních onemocnění (66).

Podmínkou vzniku byl stav imunodeficience, a to buď vrozeného, získaného či iatrogenního původu. Sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózu lze rovněž pozorovat v souvislosti s některými T-lymfoidními malignitami. Klinická symptomatologie je obdobná jako u familiární erytrofagocytující lymfohistiocytóze. Dominuje horečka, hepatopatie, anémie a koagulopatie. Příčina koagulopatie je zřejmě v infiltraci jater.

Základem pro stanovení diagnózy je biopsie kostní dřeně, v níž jsou benigně vyhlížející histiocytární buňky obsahující fagocytované erytrocyty a další krvinky. Fenotyp a cytochemická charakteristika je shodná s fyziologickými histiocyty a odlišná od maligních histiocytů. Podobný obraz lze nalézt i v uzlinách. V kostní dřeni může být přitom zřetelné zmnožení tvorby jak erytrocytů, tak trombocytů,

přičemž v periferní krvi je jich nedostatek a nejsou přítomny specifické protilátky, které by způsobily jejich zánět na autoimunitním podkladě. (62, 66).

Léčba se zaměřuje na zvládnutí souběžně probíhající infekce, imunodeficitního stavu, případně vyvolávajícího maligního onemocnění. Pokud nemoc vznikne u pacientů na imunosupresi, je to indikací k přerušení imunosuprese.

V případech asociovaných s maligní nemocí je třeba paralelně s intenzivní symptomatickou léčbou HLH léčit i základní maligní onemocnění (6, 63, 66). V poslední době se objevily publikace popisující účinek ruxolitibu u sekundární hemofagocytující lymfohistiocytózy (67)

H) Kikuchi Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis

Tato nemoc není uvedena ve výčtu histocytárních onemocnění ani ve WHO klasifikaci ani v klasifikaci Histiocyte Society. Jde o reaktivní změny. Tato nemoc do kapitoly histiocytárních onemocnění nepatří, ale protože ve svém názvu nese přídavné jmého „histiocytární“, tak ji stručně zmíníme.

Kikuchi Fujimoto histiocytární nekrotizující lymfadenitis je termín pro *self limiting* cervikální lymfadenopatii nejasného původu. Předpokládá se, že se jedná o postvirální hyperimunní reakci. Je zde možné spojení s lupus erythematodes a s nespefickými hyperimunitními reakcemi na různé vyvolávající příčiny. Klinicky se projeví jako zvětšené uzliny, nejčastěji v oblasti krku, případně spojené s horečkou nejasného původu.

Diagnózu lze stanovit pouze histologicky z exstirpované uzliny. V uzlině jsou přítomny ložiska nekrózy, které mohou splývat, agretáty histiocytů a aktivované lymfocyty.

Léčba této nemoci se odvíjí od tíže příznaků. Lehčí příznaky by měla zvládnout nesteroidní antiflogistika, závažnější průběh s horečkami pak léčba glukokortikoidy. Vzhledem k tomu, že podobný obraz může mít i lupusová lymfadenitida, doporučuje vždy vyšetření cílené na průkaz systémových chorob pojiva (68).

16.3. Literatura

1) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of the tumours of Haematopoietic and lymphoid dissue. Revised 4th edition, Lyon 2017 585 s.

2) Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016; 127 (22): 2672-2681.

3) Chen M, Ding C, Lu T, et al. Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease overlap syndrome with bone marrow involvement and type 2 diabetes mellitus. Ann Hematol 2018; 97 (1):189-192.

4) Novosad O, Skrypets T, Pastushenko Y, et al. MAPK/ERK signal pathway alterations in patients with Langerhans Cell Histiocytosis. Klinická onkol. 2018 v tisku.

5) Tzankov A, Kremer M, Leguit R, et al. Histiocytic cell neoplasms involving the bone marrow: summary of the workshop cases submitted to the 18th Meeting of the European Association for Haematopathology (EAHP) organized by the European Bone Marrow Working Group, Basel 2016. Ann Hematol. 2018; 97 (11): 2117-2128.

6) Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. JAMA Oncol 2018; 4 (3): 384-388

7) Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. Orphanet J Rare Dis. 2013; 8: 72. doi:10.1186/1750-1172-8-72.

8) Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 (2): 175-184.

9) Kolenová A, Bubanská E, Špotová A, et al. Cielená liečba závažnej multisystémovej histiocytózy z Langerhansových buniek. Pediatr Prax, 2018; 19 (1):27-31.

10) Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, et al. Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma: Current Understanding and Differential Diagnosis. J Clin Exp Hematop 2016; 56 (2): 109-118.

11) Xu XL, Bu WB, Zong WK, Sun JF. Indeterminate cell histiocytosis: a case series and review of the literature. Eur J Dermatol 2017; 27 (5): 559-561.

12) Rezk SA, Spagnolo DV, Brynes RK, et al. Indeterminate cell tumor: a rare dendritic neoplasm. Am J Surg Pathol 2008; 32 (12): 1868-1876.

13) Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. Am J Hematol 2018 Feb 2. doi: 10.1002/ajh.25055.

14) Suzuki H, Wanibuchi M, Komatsu K, et al. Erdheim-Chester Disease Involving the Central Nervous System with the Unique Appearance of a Coated Vertebral Artery. NMC Case Rep J 2016; 3 (4): 125-128.

15) Papo M, Diamond EL, Cohen-Aubart F, et al. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. Blood 2017; 130 (8): 1007-1013.

16) Cao XX, Niu N, Sun J, et al.Clinical and positron emission tomography responses to long-term high-dose interferon-α treatment among patients with Erdheim-Chester disease. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14 (1): 11. doi: 10.1186/s13023-018-0988-y.

17) Goyal G, Shah MV, Call TG, Litzow MR, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. Br J Haematol 2017 Oct 30. doi:10.1111/bjh.14997.

18) Oneal PA, Kwitkowski V, Luo L et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for the Treatment of Patients with Erdheim-Chester Disease with the BRAFV600 Mutation. Oncologist 2018; 23 (12): 1520-1524.

19) Cohen Aubart F, Emile JF, et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). Blood 2017; 130 (11): 1377-1380.

20) Tamura S, Kawamoto K, Miyoshi H, et al. Cladribine treatment for Erdheim-Chester disease involving the central nervous system and concomitant polycythemia vera: A case report. J Clin Exp Hematop 2018; 58 (4): 161-165.

21) Adam Z, Szturz P, Pour L, et al. Kladribin je vysoce účinný v léčbě histiocytózy z Langerhanosových buněk a vzácných chorob ze skupiny juvelního xantogranulomu. Vnitř Lék 2012; 58 (6): 455-465.

22) Franconieri F, Deshayes S, de Boysson H, et al. Superior efficacy and similar safety of double dose anakinra in Erdheim-Chester disease after single dose treatment. Oncoimmunology. 2018; 7 (8): e1450712.

23) Hao X, Feng R, Bi Y, et al. Dramatic efficacy of dabrafenib in Erdheim-Chester disease (ECD): a pediatric patient with multiple large intracranial ECD lesions hidden by refractory Langerhans cell histiocytosis. J Neurosurg Pediatr 2018; 23 (1): 48-53.

24) Al Bayati A, Plate T, Al Bayati M, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment for Erdheim-Chester Disease With Brain Stem Involvement .Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2018; 2 (3): 303-308.

25) Luder CM, Nordmann TM, et al. Histiocytosis - cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jan 16. doi: 10.1111/jdv.14794.

26) Mahendran P, Wee J, Chong H, Natkunarajah J. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. Clin Exp Dermatol 2018; 43 (3): 345-347.

27) Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. Ophthal Plast Reconstr Surg 2018; 34 (1):e24-e27.

28) Techavichit P, Sosothikul D, Chaichana T, et al. BRAF V600E mutation in pediatric intracranial and cranial juvenile xanthogranuloma. Hum Pathol 2017; 69: 118-122.

29) Fölster-Holst R. Severe systemic juvenile xanthogranuloma is an indication for systemic therapy. Br J Dermatol 2017; 176 (2): 302-304.

30) Klingner M, Hansel G, Schönlebe J, e al. Disseminated necrobiotic xanthogranuloma. Hautarzt. 2016; 67 (11): 902-906.

31) Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (2):e124-e125.

32) Miguel D, Lukacs J, Illing T, et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (2): 221-235.

33) Maintz L, Wenzel J, Irnich M, et al. Successful treatment of systemic juvenile xanthogranulomatosis with cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine: case report and review of the literature. Br J Dermatol 2017; 176 (2): 481-487.

34) Higgins LS, Go RS, Dingli D, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Patients With Necrobiotic Xanthogranuloma Associated With Monoclonal Gammopathies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16 (8): 447-452.

35) Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM, Reeder CB. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. Ann Hematol 2018; 97 (8): 1471-1479.

36) Sagiv O, Thakar SD, Morrell G, et al. Rituximab Monotherapy Is Effective in Treating Orbital Necrobiotic Xanthogranuloma. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2018; 34 (1): e24-e27.

37) Jacobsen E, Shanmugam V, Jagannathan J. Rosai-Dorfman Disease with Activating KRAS Mutation - Response to Cobimetinib. N Engl J Med 2017; 377 (24): 2398-2399.

38) Matter MS, Bihl M, Juskevicius D, Is Rosai-Dorfman disease a reactve process? Detection of a MAP2K1 L115V mutation in a case of Rosai-Dorfman disease. Virchows Arch 2017; 471 (4): 545-547.

39) Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, et al. Rosai-Dorfman Disease of the Lung Overlapping with IgG4-related Disease: The Difficulty in Its Differential Diagnosis. Intern Med 2017; 56 (8): 937-941.

40) Ghawas MS, Ng T, Chen LYC. Confirmed Efficacy of Lenalidomide and Dexamethasone in Unresectable Cutaneous Facial Rosai-Dorfman-Destombes Disease Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes 2019; 3 (1):94-96.

41) Geller S, Busam K, Hamlin PA, et al. Treatment of Rosai-Dorfman disease with oral bexarotene: a case series. J Dermatolog Treat. 2018: 1-3. doi: 10.1080/09546634.2018.1528001.

42) Averitt AW, Heym K, Akers L, et al. Sinus Histiocytosis With Massive Lymphadenopathy (Rosai Dorfman Disease): Diagnostic and Treatment Modalities for this Rare Entity Revisited. J Pediatr Hematol Oncol. 2018; 40 (4): e198-e202.

43) Huhn D. Therapy of malignant histiocytosis. Haematol Blood Transfus. 1981;27:211-216.

44) Kommalapati A, Tella SH, Durkin M,et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. Blood. 2018; 131 (2): 265-268.

45) Kommalapati A, Tella SH, Durkin M, et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. Blood 2018; 131 (2): 265-268.

46) Broadwater DR, Conant JL, Czuchlewski DR, et al. Clinicopathologic Features and Clinical Outcome Differences in De Novo Versus Secondary Histiocytic Sarcomas: A Multi-institutional Experience and Review of the Literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18 (10): e427-e435.

47) Voruz S, Cairoli A, Naveiras O, et al. Response to MEK inhibition with trametinib and tyrosine kinase inhibition with imatinib in multifocal histiocytic sarcoma. Haematologica 2018; 103 (1):e39-e41. doi: 10.3324/haematol.2017.179150. Epub 2017 Nov 2.

48) Iwabuchi H, Kawashima H, Umezu H, et al. Successful treatment of histiocytic sarcoma with cladribine and high-dose cytosine arabinoside in a child. Int J Hematol. 2017; 106 (2): 299-303.

49) Gounder MM, Solit DB, Tap WD. Trametinib in Histiocytic Sarcoma with an Activating MAP2K1 (MEK1) Mutation. N Engl J Med. 2018; 378 (20): 1945-1947.

50) Chen T, Gopal P. Follicular Dendritic Cell Sarcoma. Arch Pathol Lab Med. 2017; 141 (4):596-599.

51) Facchetti F, Lorenzi L. Follicular dendritic cells and related sarcoma. Semin Diagn Pathol. 2016; 33 (5): 262-276.

52) Jain P, Milgrom SA, Patel KP, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. Br J Haematol. 2017; 178 (3): 403-412.

53) Sasaki M, Izumi H, Yokoyama T, et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. Hematol Oncol. 2017; 35 (4): 905-908.

54) Purkait S, Mallick S, Joshi PP, et al. Retroperitoneal and mediastinal follicular dendritic cell sarcoma: report of 3 cases with review of literature. Hematol Oncol. 2017; 35 (3): 374-379.

55) Ninkovic S, Cole-Sinclair MF. Interdigitating dendritic cell sarcoma: diagnostic pitfalls, treatment challenges and role of transdifferentation in pathogenesis. Pathology 2017; 49 (6):643-646.

56) Nguyen CM, Cassarino D. Primary Cutaneous Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma: A Case Report and Review of the Literature. Am J Dermatopathol 2016; 38 (8):628-631.

57) Di Liso E, Pennelli N, Lodovichetti G, et al. Braf mutation in interdigitating dendritic cell sarcoma: a case report and review of the literature. Cancer Biol Ther 2015; 16 (8):1128-1135.

58) Minoia F, Bovis F, Davì S, et al. Development and Initial Validation of the Macrophage Activation Syndrome/Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Score, a Diagnostic Tool that Differentiates Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis from Macrophage Activation Syndrome. J Pediatr. 2017; 189: 72-78.e3.

59) Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. Open Access Rheumatol. 2018; 10: 117-128.

60) Otrock ZK, Daver N, Kantarjian HM, et al. Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17S: S105-S110.

61) Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 48 (2): 124-131.

62) Šrámek J, Karvunidis T, Lysák D et al. Hemofagocytární lymfohistiocytóza u dospělých - review a kazuistika. Vnitřní Lék 2018; 64 (3): 300-307

63) La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood 2019 Apr 16. pii: blood.2018894618. doi: 10.1182/blood.2018894618.

64) Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. Blood 2017; 130 (25): 2728-2738.

65) Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7 (3): 824-832.

66) Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Cancer. 2017; 123 (17): 3229-3240.

67) Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. Am J Hematol. 2018 Feb 8. doi: 10.1002/ajh.25063. [Epub ahead of print]

68) Cuglievan B, Miranda RN. Kikuchi-Fujimoto disease. Blood. 2017; 129 (7): 917-918.

17. Castlemanova nemoc

Zdeněk Adam, Pavlína Volfová, Marta Ježová, Zdeněk Král, Luděk Pour, Renata Koukalová, Zdeněk Řehák

17.1. Úvod

Castlemanova choroba je diagnóza, kterou je nutno zvažovat v rámci diferenciální diagnostiky:

- febrilií či subfebrilií nejasného původu se známkami systémové zánětlivé reakce *(FUO= fever of unknow origin),*
- lymfadenopatie,
- zvýšené koncentrace celkové bílkoviny na podkladě polyklonálního zvýšení imunoglobulinů typu IgG.

Castlemanova choroba je nemaligní proces (polyklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů) nejasné etiologie. Může se projevit jen jedním ložiskem (unicentrická forma), nebo postižením více uzlin ve více oblastech (multicentrická forma).

Unicentrická forma Castlemanovy choroby je nejčastější, poslední publikace o její incidenci v USA uvádějí ročně 16 případů na 1 milión obyvatel. Incidence idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci se odhaduje na 5 případů / 1 milión obyvatel ročně, takže je výrazně vzácnější než unicentrická forma.

Pokud by i v ČR byl podobný výskyt jako v USA, tak by to znamenalo celkem 50 nových případů v ČR ročně. Informace o výskytu této jednotky v ČR nemáme. Je však možné, že mnohé případy unikají pod označením „zánětlivý proces nejasného původu, či reaktivního původu“ a nejsou pojmenovány. Proto chceme tuto chorobu připomenout a upozornit na nově přijatá mezinárodní kritéria pro tuto nemoc.

Unicentrická forma je obvykle asymptomatická, nebo symptomy jsou jen mírné a dominantně je za ně odpovědný tlak zvětšených uzlin na okolní orgány a tkáně. Chirurgická léčba, pokud je možné totální odstranění ložiska, zpravidla vše vyřeší. Morfologicky odpovídá většina těchto unicentrických forem hyalinně-vaskulárnímu typu.

Polyklonální proliferace lymfocytů a plazmocytů však může postihnout generalizovaně lymfatické uzliny, slezinu i játra. Tato forma nemoci se nazývá multicentrická forma Castlemanovy nemoci a je obvykle spojena s různě intenzivními klinickými příznaky.

Klasická multicentrická choroba má postižené uzliny ve více uzlinových oblastech, klasická unicentrická forma má jen jedno ložisko.

Ale existují i formy s postižením více uzlin v jedné oblasti a tyto případy s limitovaným postižením uzlin lze nazvat jako „regionální“ či „oligocentrická“ idiopatická Castlemanova choroba. Tito pacienti někdy nemají ani B symptomy, ani inflamatorní laboratorní změny (1-5).

17.2. Historický vývoj poznání

V roce 1954 popsal tuto chorobu Benjamin Castleman. Jednalo se o první popis lokalizované angiofolikulární hyperplázie, léčitelné operací (6), tato forma se dnes nazývá unicentrická Castlemanova choroba (2-5). První podrobnější histologické hodnocení a rozlišení hyalinně-vaskulárního a plazmocelulárního typu bylo zveřejněno v roce 1972 (7).

V roce 1978 bylo poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií, čili multicentrická forma Castlemanovy nemoci (8). Od roku 1985 je známá koincidence Castlemanovy nemoci s infekcí HIV, s pozdějším přechodem do Kaposiho sarkomu. První popis souvislosti multicentrické formy Castlemanovy nemoci plazmablastického typu s humánním her-

petickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu) popsal Soulier v roce 1995 a tato skutečnost byla posléze potvrzena dalšími autory (9, 10). Později se ukázalo, že téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou mají přítomný virus Kaposiho sarkomu (HHV-8), ale že i u části pacientů s Castlemanovou chorobou, kteří nejsou infikováni virem HIV, je přítomný virus HHV-8. V případech HHV-8 asociované Castlemanovy nemoci indukuje virem produkovaný interleukin-6, homolog humánního inerleukinu-6, zánětlivou reakci, klinické symptomy a laboratorní abnormality (anémie, hypoalbuminémie, zvýšená koncentrace CRP, polyklonální zmnožení imunoglobulinů) (4).

V případech HHV-8 negativní případů Castlemanovy nemoci, kterých je většina, je hlavním motorem humánní interleukin-6, ale není známá etiologie jeho zvýšené produkce. HHV-8 negativní Castlemanova choroba je nazývána jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba. Od roku 2000 je jasné, že příčinou jak Castlemanovy nemoci, tak i příbuzné nemoci POEMS syndromu, je nadprodukce cytokinů a že tyto nemoci se mohou vyskytovat společně (11). V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom (12-16).

17.3. Patofyziologie nemoci

Incidence HHV-8 pozitivní multicentrické formy Castlemanovy choroby velmi kolísá, vyskytuje se hlavně u HIV pozitivních mužů (3, 4, 17).

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je termín pro heterogenní skupinu patologických stavů spojených s proliferací morfologicky benigních lymfocytů. Příčinou jsou výrazně zvýšené hladiny proinflamatorních cytokinů, dominantně interleukinu-6 (Il-6), s jehož koncentrací koreluje agresivita nemoci. Il-6 je multifunkční cytokin, který indukuje plazmocytózu v kostní dřeni (18), hypergamaglobulinémii, zvýšenou tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), trombocytózu, tvorbu proteinů akutního zánětu v játrech (tedy i CRP), aktivaci makrofágů a T-buněk. Il-6 je zodpovědný i za autoimunitní projevy, které Castlemanovu nemoc občas provázejí.

Na rozdíl od plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci se v případě pacientů s POEMS syndromem, (což je akronym pro *Polyneuropathy, Organomegaly, Endokrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes),* předpokládá zvýšení VEGF *(vascular endotelial growth factor)* nezávislé na Il-6 (18).

Určitou roli v patofyziologii hraje také interleukin-1, neboť byl popsán pacient nereagující na léčbu protilátkami proti Il-6, který zareagoval na protilátky proti interleukinu-1 (18) a dále byli popsáni nemocní, kteří při podávání inhibitoru receptoru pro interleukin-1 (anakinra) dosáhli remise.

Zatím je pouze známo, že humánní herpesvirus 8 (HHV-8) indukuje tvorbu virového homologu Il-6, a tím zvýšení všech prozánětlivých cytokinů. Nejasnou otázkou zůstává, co je příčinou zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů u HHV-8 negativních osob. Hypoteticky se připouští možnost systémové autoinflamatorní / autoimunitní choroby, způsobené autoprotilátkami či mutacemi proinflamatorních genů, nebo mechanismus paraneoplastického syndromu s ektopickou produkcí cytokinů. Jako třetí možnost se také připouští zvýšení produkce Il-6 následkem infekce zatím neidentifikovatelným virem (18, 19).

Z pohledu vyvolávajícího činitele lze rozdělit multicentrickou formu Castlemanovy nemoci na nemoc způsobenou infekcí HHV-8 a na idiopatickou formu s neznámou vyvolávající příčinou (18, 19).

V roce 2019 se člení nemoc dle výsledků virologických vyšetření na:

- Idiopatická Castlemanova choroba bez pozitivity HHV-8 a bez průkazu viru HIV,
- Castlemanova choroba s průkazem viru HHV-8 obvykle s pozitivitou HIV.

Přítomnost viru HIV byla prokázána jen u menšiny pacientů (u 15 %), přítomnost viru HHV-8 byla prokázána jen u 17 % nemocných (19).

17.4. Molekulárně biologická detekce HHV-8

Pozitivita lidského herpesviru 8 (HHV-8) je jedním z kritérií při diagnóze a klasifikaci Castlemanovy choroby. U pacientů se systémovými příznaky nemoci může mít detekovaná infekce způsobená virem HHV-8 zásadní vliv i na zvolení vhodné terapie. Ačkoliv je vyšetření HHV-8 součástí diagnostiky Castlemanovy choroby, v současné době neexistují obecná doporučení pro výběr diagnostické metody, biologického materiálu ani standardizované laboratorní postupy. Využívá se vyšetření pomocí metod imuhistochemických, sérologických a molekulárně biologických. Monitorování HHV-8 infekce je možné pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v periferní krvi, ale pro stanovení diagnózy HHV-8 asociované Castlemanovy choroby je třeba průkaz latentního nukleárního antigenu LANA-1 pomocí imunohistochemického barvení (4).

17.5. Mezinárodní diagnostická kritéria z roku 2017 pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci

Morfologové stále rozlišují jen dva základní typy a další dva typy jako odvozené varianty. V souboru asi 198 HIV negativních případů multicentrické formy Castlemanovy nemoci byly stanoveny tyto histologické typy:

- hyalinně-vaskulární typ 17-49 %,
- plazmocelulární typ 46-77 %,
- smíšený typ 4 – 20 %,
- vzácný plazmablastický typ, který se ale vyskytuje jedině při HHV-8 infekci. Zde je možná transformace v plazmablastické lymfomy. V přehledu se morfologii věnuje Fajgenbaum (4) a další (19, 20).

Histologický obraz hyalinně vaskulárního typu je poměrně typický, takže problémy se stanovením diagnózy jsou asi méně časté, než je tomu u plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby. Ta je charakterizována výraznou interfolikulární plazmocytózou v lymfatické uzlině. Plazmocyty jsou polyklonální. Celková architektonika lymfatické uzliny je zachovaná. Interfolikulárně bývají zmnožené cévy. Lymfatické folikuly obsahují hyperplastická zárodečná centra. Malá část zárodečných center často vykazuje regresivní změny a může připomínat folikuly u hyalinně vaskulární varianty s koncentricky uspořádanými lymfocyty v plášťové zóně. Bioptická diagnostika Castlemanovy choroby je obtížná. Zejména u plazmocelulární varianty jsou morfologické znaky značně nespecifické. Existuje celá řada nádorových, autoimunitních a infekčních onemocnění, které mohou imitovat obraz Castlemanovy choroby. Na druhou stranu jsou málokdy všechny morfologické znaky plně vyjádřené a odlišení od reaktivně změněné lymfatické uzliny může být problematické. Histopatologickou diagnostiku ztěžuje fakt, že není definován žádný diagnostický marker této nemoci.

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je dnes dobře léčitelná, a proto v případech, kdy lékař pojme na tuto nemoc podezření, je třeba nedat se odradit nespecifickým závěrem prvního histologického hodnocení odebrané periferní lymfatické uzliny a snažit se při dalším vyšetřování odebrat uzlinu s největší akumulací fluorodeoxyglukózy, a tedy s nejvyšší pravděpodobností správného stanovení diagnózy. Patologa je třeba v žádance upozornit na to, že klinické příznaky odpovídají multicentrické formě Castlemanovy nemoci. Optimální je konfrontovat nalezený histologický obraz se spektrem možných histologických obrazů, popisovaným v mezinárodních kritériích pro idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu (4). Japonští autoři udávají ve svém souboru interval od prvních symptomů nemoci do stanovení diagnózy 27,5 měsíce (21).

Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit maligní lymfomy, sarkoidózu, chronické infekty, a IgG4 asociované autoimunitní nemoci. Na multicentrickou Castlemanovu chorobu je nutné myslet v rámci diagnózy anémie chronických chorob (1-6). Onemocnění sice nemá maligní charakter, ale má v sobě trojnásobně zvýšené riziko vzniku maligních chorob, což opodstatňuje následující dispenzarizaci i po ukončené léčbě.

V roce 2017 byla definována a publikována diagnostická kritéria této nemoci uvedená v tabulce 17.1. Takže diagnózu stanovuje společně patolog a klinický lékař konfrontací morfologických, laboratorních a klinických nálezů s požadovanými kritérii.

17.6. Diagnostická kritéria z roku 2015 pro variantu Castlemanovy nemoci zvanou TAFRO syndrom

V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom TAFRO syndrom je akronym pro trombocytopenii, ascites (anasarku), fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anémií, renální insuficienci, organomegalii a histologický nález Castlemanovy nemoci – obvykle smíšeného nebo hyalinně vaskulárního typu. TAFRO varianta Castlemanovy nemoci nebývá provázena polyklonálním zmnožením imunoglobulinů a v kostní dřeni nebývá proliferace polyklonálních plazmocytů, jak bývá u klasické plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci, ale spíše megakaryocytární hyperplázie (12, 13, 16). Po prvních popisech TAFRO syndromu se věřilo, že tato choroba je vázaná jen na japonskou rasu (14). V roce 2015 se objevil první popis této nemoci u rozené obyvatelky Itálie (15) a následně i další zprávy o rozšíření v evropské populaci.

17.7. Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci

Choroba má většinou mírné příznaky takzvané *„flu-like“* zatímco v menšině případů může mít závažné příznaky odpovídající cytokinové bouři, neboli *„sepsis-like“* s anasarkou multiorgánovým selháním a smrtí.

Klinické příznaky multicentrické formy obvykle odpovídají systémové zánětlivé reakci organismu (neinfekční subfebrilie či febrilie, úbytek hmotnosti, noční pocení, fatigue). Jsou tu však i četné další, nepravidelně se vyskytující příznaky, vaskulitida, osteosklerotické změny na skeletu, poškození funkce ledvin. Na akrech mohou být projevy vaskulitidy (1, 2, 3, 20, 21).

Laboratorní známky se shodují se známkami chronického zánětu - anémie, hypoalbuminémie polyklonální hypergamaglobulinémie, zvýšené zánětlivé reaktanty jako CRP a s tím spojená trombocytóza. Byly prokázány i zvýšené hladiny cytokinů Il-6 a VEGF, byť tyto parametry nejsou běžně vyšetřitelné.

Zobrazovací vyšetření prokáže lymfadenopatii, někdy organomegalii a další příznaky nemoci jako jsou sklerotická kostní ložiska a případně plicní infiltráty. Může být prokázána i retence tekutin.

K diferenciální diagnóze, zda je retence kardiálního či nekardiálního původu může pomoci vyšetření mozkového natriuretického faktoru (NT-ProBNP či BNP, který je zvýšený u kardiální etiologie) a echo srdce. Známky poškození srdce na ECHO mluví pro kardiální etiologii.

Nejčastější příznaky nemoci a jejich frekvenci dokumentují výsledky zatím největšího souboru pacientů z Mayo Clinic v USA, tabulka 17.3.

Typické laboratorní nálezy jsou v tabulce 17.4. Choroba může být spojena s autoimunitními fenomény, jako je imunitní trombocytopenie, hemolytická anémie. Nadprodukce interleukinu-6 ve svém důsledku zvýší produkci hepcidinu, který blokuje jak vstřebávání železa z trávicího traktu, tak blokuje jeho uvolňování z depotních forem v makrofázích. Proto nemoc provází pravidelně anémie chronických chorob. Interleukin-6 dále snižuje tvorbu albuminu v játrech a způsobuje tak hypoalbuminémii. Zvýšená tvorba interleukinu-6 zvyšuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) což stimuluje angioneogenezi a zvýšenou vaskulární permeabilitu. Nemoc může provázet více nepravidelně se vyskytujících projevů, které zde jen stručně vyjmenujeme (20, 21).

17.7.1. Poškození ledvin

Mírné poškození funkce ledvin je popisováno relativně častěji, zatímco poškození funkce ledvin s retencí dusíkatých látek, vedoucí až k úplné anurii, je u Castlemanovy nemoci výjimečné. Bioptická

vyšetření těchto pacientů prokázala v podstatě dva typy poškození, v 60 % poškození drobných cév ledvin takzvanou endoteliózu a ve 20 % AA-amyloidózou (22, 23, 24).

17.7.2. Změny odpovídající POEMS syndromu

POEMS syndrom je akronym pro polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatii a kožní změny *(skin changes)* (25, 26). Tato jednotka může existovat samostatně, ale může se také prolínat s Castlemanovou chorobou. Při POEMS syndromu bývá přítomný edém papily, nevýrazná neuropatie a při zobrazení skeletu jsou zřetelné osteosklerotické změny. Protože příznaky POEMS syndromu a Castlemanovy choroby se mohou překrývat, může být problém, jak nemoc nazvat.

Dle autorů z Mayo Clinic by se termín POEMS syndrom měl používat pouze pro nemocné s periferní neuropatií a dalšími znaky POEMS syndromu, kteří mají prokázanou klonální expanzi plazmocytů v kostní dřeni. Pro nemocné s Castlemanovou chorobou, kteří sice mají některé známky POEMS syndromu, ale nemají ani neuropatii a ani klonální plazmocyty v kostní dřeni, doporučují používat termín „variantní forma Castlemanovy choroby se znaky POEMS syndromu“.

V souboru 113 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby byly u 34 % zjištěny příznaky POEMS syndromu.

K projevům patří tvorba kožních hemangiomů, které lze považovat za jeden ze znaků POEMS syndromu (26-31).

17.7.3. Nekardiální dušnost a retence tekutin

Dalšími popisovanými příznaky je dušnost, jejíž etiologie není zcela jasná a měnlivé patologické nálezy v plicním parenchymu při HRCT vyšetření (16, 19). V souvislosti s Castlemanovou nemocí již byla dříve popisována retence tekutin (periferní edémy, ascites, plicní či perikardiální výpotek). Anasarka jedním z hlavních příznaků Castleman – TAFRO syndromu (16, 32, 33), viz tabulka 17.2.

17.7.4. Vaskulitidy a cévní mozkové příhody

Vaskulitidy nejsou pravidelné, vyskytují se občas a jsou často příčinou cévních mozkových příhod (16, 29, 31). Ale na vzniku cévních mozkových příčin se může podílet i zvýšená hladina fibrinogenu, která zánětlivou reakci provází.

17.7.5. Poruchy imunity a autoimunity

Castlemanova nemoc může vést k poruchám imunitní reakce a vzniku autoimunit. Nejčastější z autoimunit je autoimunitní anémie, imunitní trombocytopenie a již výše zmíněná vaskulitida. Je nutno však respektovat i snížení imunity, které může být příčinou infekčních komplikací (4, 35).

17.7.6. Průjmy a zažívací problémy

Choroba má opravdu velice měnlivé příznaky, výjimečně se tato nemoc projevila jako delší dobu trvající průjmy s hmotnostním úbytkem (4, 35, 36).

17.8. Stanovení diagnózy

Pro stanovení diagnózy je základní histopatologické prokázání změn odpovídajících této nemoci a dále odpovídající laboratorní a zobrazovací vyšetření uvedená v tabulce 17.5. Cílem laboratorního vyšetření je dokumentovat všechny zvýšené inflamatorní markery a dále laboratorní hodnoty, které by signalizovaly orgánové poškození. Pro stanovení rozsahu nemoci je základem CT vyšetření, lze však s výhodou použít i FDG-PET/CT zobrazení.

Domníváme se, že vhodné, aby podezření na tuto jednotku první vyslovil klinik a informoval patologa o shodě klinických a laboratorní parametrů s uvedenými diagnostickými kritérii této nemoci. S touto informací by pak patolog přistupoval k hodnocení morfologických změn v uzlině. Klinik

nesmí zapomínat na to, že tato nemoc nemá žádný specifický morfologický znak, a proto je nutno informovat patologa o klinickém podezření na tuto diagnózu.

17.9. Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Idiopatická multicentrická forma Castlemanovy nemoci se typicky objevuje ve 4. a v 5. dekádě života, častěji u mužů než u žen. Z popisu případů je však zřetelné, že u většiny nemocných má choroba dlouholetý průběh, pacientům sice nebere rychle život, ale výrazně zhoršuje kvalitu jejich života. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení imunity se zvyšuje u těchto nemocných výskyt dalších maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací (35).

V podstatně se popisují následné 4 formy klinických průběhů (35):

- opakované relapsy a remise *(flu-like),*
- stabilní perzistující choroba,
- progredující fatální choroba *(sepsis-like),*
- transformace v maligní lymfom.

Poměrně často se objevují popisy komplikujících cévních mozkových příhod, které pravděpodobně souvisejí s vaskulitidou (35).

17.10. *Léčba* Castlemanovy choroby

Léčba Castlemanovy nemoci byla dříve odvozována ze znalostí publikací, popisujících jednotlivé případy či malé série nemocných. První mezinárodní doporučení pro léčbu této nemoci, založené na analýze všech publikovaných informací, bylo zveřejněno koncem roku 2018. Vzhledem k tomu, že léčbu Castlemanovy nemoci lze často realizovat pouze postupem na paragraf 16 zákona 48/1997 sb. o veřejném zdravotním pojištění, po domluvě s revizními lékaři, ponecháváme v textu o léčbě více citací, dokladujících efektivitu jednotlivých léků.

17.10.1. Klasifikace idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle závažnosti nemoci na typ *„sepsis-like“* a *„flu-like“*

Dle vstupního vyšetření se rozlišuje forma závažná *(sepsis-like* neboli též *severe form) a* forma méně závažná *(flu-like* neboli též *nonsevere form).* Pacienti se závažnou formou mají různé orgánové dysfunkce (renální insuficience, anasarka, těžká anémie, pulmonální dysfunkce), což vede ke zhoršení celkové zdatnosti. Pro závažnou formu Castlemanovy nemoci je charakteristická hodnota CRP >100 mg/l, hodnota albuminu 20 g/l či nižší, počet trombocytů pod $100x10^9$/l. (37). Pacienti s lymfocytární intersticiální pneumonií se mohou při neúspěšné léčně dostat do plicní fibrózy. Kritéria těchto dvou forem onemocnění uvádí tabulka 17.6.

17.10.2. Hodnocení léčebné odpovědi

Kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi byla poprvé zveřejněna v roce 2018 (37), uvádíme je v tabulce 17.7. Pro hodnocení velikosti uzlin jsou akceptována Chesonova kritéria, používaná u lymfomů. Hodnocení jako kompletní remise (CR) vyžaduje splnění všech podmínek CR. Hodnocení jako parciální remise (PR) vyžaduje ve všech kategoriích dosažení alespoň PR. Hodnocení progrese (*progresive disease* - PD) vyžaduje alespoň v jedné z kategorií splnění kritéria progrese.

17.10.3. Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci

17.10.3.1. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou široce účinkující imunosupresivní léky, které tlumí jak akutní, tak i chronickou zánětlivou reakci. Snižují tvorbu proinflamatorních cytokinů a chemokinů a klíčových enzymů zánětlivé reakce, tedy Il-2, Il-6, TNF alfa. Pro odstranění příznaků nemoci je však třeba vysokých dávek glukokortikoidů, přičemž tyto vysoké dávky nelze dávat dlouhodobě. Příznaky nemoci se rychle ob-

novují po ukončení kortikoterapie, či při snížení jejich dávky. Proto jsou dnes používány jako součást kombinační léčby (36, 37, 38).

17.10.3.2. Klasická chemoterapie

V letech před příchodem biologických léků do klinické praxe (antiCD20 protilátky a thalidomidu a lenalidomidu a siltuximabu) byly testovány klasické chemoterapeutické kombinace používané pro léčbu maligních lymfomů, tedy kombinace CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a dexametazon), případně režimy s etoposidem, monoterapie etoposidem podaným denně či intermitentně, aplikace cladribinu, chlorambucil v monoterapii a podobné režimy v té době považované za moderní léčbu maligních lymfomů (36, 37).

V době, kdy byly tyto klasické režimy používány bez přidání nových léků, byla diagnostika této nemoci méně přesná než dnes a byly publikovány jen zkušenosti v malých skupinách pacientů. V roce 1998 Herrada popsal 27 % dlouhodobých remisí po klasické chemoterapii (38). Chronowsky (2001) popsal *progression free interval* 23-119 měsíců u 4 z 9 pacientů léčených klasickou chemoterapií (39).

Zhu (2013) popsal 10 pacientů léčených kombinací CHOP, nebo COP. U jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise, u 6 parciální remise, při mediánu sledování 34 měsíce zůstávali všichni pacienti naživu (40). Liu v recentním retrospektivním přehledu z roku 2016 uvádí, že cytostatická terapie navodila kompletní remisi u 19 z 43 pacientů s mediánem intervalu do selhání léčby *(time to treatment failure)* 6 měsíců (2).

Léčba založená na kombinaci cytostatik v některých případech vedla k vymizení symptomů nemoci - tedy k léčebné odpovědi u 36 % pacientů (2, 36).

Mezinárodní doporučení pro léčbu Castlemanovy nemoci z roku 2018 uvádí, že kombinované chemoterapeutické režimy je vhodné ponechat pro ty pacienty, jejichž nemoc progreduje při použití nových účinných léků, jako je rituximab, siltuximab či tocilizumab případně IMIDy (36, 37). Tento názor je založen na mínění odborníků, kteří se touto léčbou zabývají, protože pro nízkou incidenci této nemoci nebyly prováděny srovnávací klinické studie vyjma klinické studie se siltuximabem, zmíněné níže.

17.10.3.3. Anti-CD20 protilátka (rituximab)

Rituximab je monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD20, který je lokalizovaný na fyziologických i transformovaných B-lymfocytech. Po navázání dochází k destrukci těchto lymfocytů. A protože polyklonální B-lymfocyty tvoří převážnou část uzlin postižených Castlemanovou chorobou, je racionální použít cílené destrukce těchto buněk pomocí anti-CD20 protilátky. Rituximab je u této choroby účinný i v monoterapii, jak vyplývá z četných citovaných popisů případů, ale je možné také účinek rituximabu potencovat kombinací s dalšími léky, které se používají při léčbě maligních lymfomů, tedy s glukokortikoidy a dále s alkylačními či antracyklinovými cytostatiky. Rituximab má potenciál navodit léta trvající kompletní remisi a podstatné je, že účinnost této léčby byla potvrzena velkým počtem publikací, takže na rituximab v této indikaci lze nahlížet jako na léčbu první volby (41-52), pokud není dostupný siltuximab. Gerald (2007) popsal 92 % léčebných odpovědí při monoterapii rituximabem, přičemž léčebné odpovědi měly dlouhodobý charakter, 79% pacientů bylo po dvou letech sledování stále v remisi (53). Léčba rituximabem snižuje dle některých pozorování riziko pozdější transformace v maligní lymfom (53). Před podáním rituximabu se doporučuje vyšetřit virové hepatitidy, protože léčba rituximabem může vést k reaktivaci těchto infekcí.

Rituximab je také účinný v léčbě HHV-8 pozitivní formy nemoci, protože eradikuje lymfocyty, v nichž HHV-8 virus žije a tím sníží tvorbu IL-6 (41-44)

17.10.3.4. IMIDs - imunomodulační léky

Thalidomid byl jako první zařazen do skupiny IMIDs - *immunomodulatory drugs.* V lidském organismu má velmi pestré účinky. Mimo jiné potlačuje tvorbu některých cytokinů, mezi nimi IL-1, IL-6, IL-12 a VEGF. Stimuluje naopak T buňky cestou cereblonové inhibice.

A právě tato jeho vlastnost, potlačování tvorby prozánětlivých cytokinů, jej činí účinným při léčbě Castlemanovy nemoci, jak dokládají četné popisy případů (54-64). Podání imidů vede k poklesu tvorby Il-6, a to má za následek pokles hodnoty CRP.

V literatuře lze najít několik prací, které popisují synergický účinek podání rituximabu a thalidomidu. Thalidomid, imunomodulační, anti-inflamatorní a anti-angiogenní lék má silnou aktivitu proti této nemoci i v monoterapii. Proto je doporučována kombinovaná léčba rituximab a thalidomid (54, 55).

17.10.3.5. Bortezomib

Bortezomib je selektivní inhibitor proteazomu, preferenčně působící na plazmatické buňky, v nichž mimo jiné snižuje tvorbu Il-6 a také inhibuje NFkappaB. Úspěchy bortezomibu u mnohočetného myelomu vedly k testování bortezomibu u plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci. A dle tří publikací, které popisují tuto léčbu, bylo podání bortezomibu spojeno s dosažením kompletní remise. Bortezomib je tedy po rituximabu dalším novým účinným lékem pro tyto nemocné (65-66).

17.10.3.6. Protilátka proti interleukinu-6 a jeho receptoru

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci úspěšně léčených protilátkou proti receptoru interleukinu-6, zvanou tocilizumab. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury (67-75).

Tocilizumab je humanizovaný antagonista receptoru interleukinu-6, je schopen zablokovat transmembránovou signalizaci, kterou by se normálně aktivoval interleukin-6. Tocilizumab snižuje zánětlivou reakci mediovanou signální kaskádou navázanou na receptor interleukinu-6. Tocilizumab je registrován pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci v Japonsku, v jiných zemích je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy.

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při Castlemanově nemoci, ústup kardiomyopatie anebo zlepšení funkce ledvin (75-78).

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy choroby protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (SYLVANT).

Siltuximab je chimérická IgG1 protilátka, která tvoří komplexy s interleukinem-6, takže brání jeho vazbě na solubilní a membránové receptory. Siltuximab má registraci pro léčbu idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci v USA a v Evropě. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy Castlemanovy nemoci, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a nepřítomnosti infekce HIV. Siltuximab tvoří stabilní komplexy s bioaktivními formami interleukinu-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1x za tři týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti vždy před podáním siltuximabu měli počet neutrofilů vyšší než 1,0 x 10^9/l a počet trombocytů vyšší než 50 x 10^9/1, a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit (79-82).

V první klinické studie bylo léčeno 37 pacientů s multicentrickou Castlemanovou chorobou. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 32 (86 %). Celkový počet léčebných odpovědí v této studie během 2,4 roku byl 92 % (81). V následující fázi II. klinického zkoušení bylo 79 pacientů randomizováno v poměru 2:1 do skupiny dostávající 11 mg/kg siltuximabu 1x za tři týdny, nebo do skupiny dostávající placebo.

Celkem 18 (34 %) pacientů dosáhlo léčebné odpovědi 1x kompletní remise a 17 parciálních remisí, definovaných nejen vymizením symptomů, ale také zmenšením lymfadenopatie. U dalších 30 pacientů (57 %) byl pozorován ústup symptomů beze změny při hodnocení nemoci pomocí zobrazovacích vyšetření. Ve skupině s placebem bylo dosaženo léčebné odpovědi jen u 5 (19 %) pacientů (82). Do prodloužené léčby bylo pak zařazeno 19 pacientů, kteří dostávali siltuximab dlouhodobě až 7 let bez průkazu toxicity (83).

Nejčastější nežádoucí účinky byly pruritus (42 %) infekce horního dýchacího traktu (36 %), fatigue (34 %), makulopapulární raš (34 %) a periferní edémy (32 %).

Randomizované srovnání léčby siltuximabu ve srovnání s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odpovědí (83), takže siltuximab jako jediný má sice registraci pro léčbu Castlemanovy nemoci, ale zásadní zlepšení přinesl pouze třetině nemocných. Srovnání účinnosti siltuximabu a rituximabu v rámci klinické studie nebylo provedeno.

17.10.3.7. Anakinra

Anakinra je monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-*1 (Il-1 receptor antagonist)*. Její biologický poločas je ale jen 4-6 hodin. Anakinra je schválená agenturou FDA pro léčbu revmatoidní artritidy, ale v průběhu posledních let se prokázal účinek tohoto léku u četných dalších chorob včetně Stillovy nemoci, juvenilní artritidy a také u četných autoinflamatorních chorob s manifestací v dětství, a také u syndromu Schnitzlerové. Podává se obvykle denně v dávce 100 mg 1x denně. Jeho léčebné použití u Castlemanovy nemoci je založeno na faktu, že interleukin-1 stimuluje tvorbu interleukinu-6, který stimuluje projevy Castlemanovy nemoci. Siltuximab tlumí chorobu blokádou účinku interleukinu-6. Anakinra tlumí chorobu blokádou aktivity interleukinu-1, takže jednu úroveň níže, než siltuximab. V odborné literatuře není zatím žádná randomizovaná klinická studie analyzující účinek anakinry u Castlemanovy nemoci. K dispozici jsou tři publikace, popisující zásadní zlepšení po podání anakinry u pacientů s Castlemanovou chorobou, často již značně předléčených. První popis léčby Castlemanovy nemoci anakinrou je z roku 2008. U tohoto pacienta předcházela léčba chemoterapií a rituximabem, která však nedosáhla léčebné odpovědi. Až podání anakinry vedlo k vymizení příznaků nemoci (84).

V dalším případě byla ankinra s úspěchem použita u ještě více předléčeného pacienta, u něhož předcházela léčba cladribinem, rituximabem, steroidy etanerceptem (protilátka proti TNF), a protilátkou proti interleukinu-6, přičemž nemoc byla na vše uvedené refrakterní. Takže klasické léčebné možnosti byly u této paní, léčené v MD Anderson Cancer, vyčerpány. Proto byla použita anakinra (100 mg denně), do týdne příznaky vymizely a na kontrolních FDG-PET/CT zobrazeních vymizela lymfadenopatie a vymizela zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni (85).

Anakinru použili také francouzští autoři u případu Castlemanovy nemoci s anasarkou a trombotickou trombocytopenickou purpurou, odpovídající TAFRO syndromu (86).

Takže anakinra představuje léčebnou alternativu, jejíž účinnost třeba dále ověřit, která ale z hlediska tolerance je excelentní a ekonomicky je dostupnější.

17.10.3.8. Cyklosporin a sirolimus

Kalcineurinové inhibitory, cyklosporin a sirolimus působí na T-buňky. A protože u Castlemanovy nemoci dochází také k jejich aktivaci, byly tyto léky také testovány v léčbě Castlemanovy nemoci. Klinické zkušenosti v indikaci Castlemanovy nemoci jsou zatím omezené, cyklosporin navodil remisi u pacientů s TAFRO syndromem (87, 88)

17.10.3.9. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk

V literární databázi Medline není zmínka o použití alogenní transplantace krvetvorných buněk, k dispozici jsou jen tři zprávy o použití vysokodávkované chemoterapie 2x melfalanu v dávce 200 mg/m^2

(89, 90) a 1x kombinace etoposid thiotepa, cytarabin cyklofosfamid a melfalanu s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (91). Všichni autoři popisují dosažení kompletní remise. Takže i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je alternativou, kterou možno zvážit při neúspěchu klasické léčby.

17.10.4. Doporučení pro léčbu dle „*International evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018*“

17.10.4.1. Léčba závažné formy *(sepsis-like)* idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Přibližně 10-20% pacientů s idiopatickou Castlemanovou nemocí splňuje kritéria závažné formy nemoci s orgánovou dysfunkcí, špatným celkovým stavem a potřebuje velmi intenzivní léčbu. Pro tuto podskupinu pacientů se doporučuje zahájit léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů (metylprednisolon 500 mg denně) spolu se siltuximabem. V tomto případně se doporučuje podávání siltuximabu 1x týdně po dobu jednoho měsíce.

U pacientů, kteří na tuto léčbu reagují, se má po měsíci přejít na aplikaci v třítýdenních intervalech a postupně snižovat glukokortikoidy. V případě, že v prvním týdnu nedojde ke zlepšení, doporučuje se použít polychemoterapeutické režimy používané pro B-lymfomy, tedy režimy obsahující antiCD20 protilátku rituximab, nebo režimy obsahující etoposid a cyklofosfamid, které se používají pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy (37).

17.10.4.2. Léčba méně závažné formy *(flu-like)* idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Vzhledem k tomu, že jediná léčba testovaná v rámci klinické studie byl siltuximab, případně příbuzný tolicilizumab, tak v obou případech *sepsis-like* i *flu-like* průběhu citované mezinárodní doporučení (37) začíná léčbu siltuximabem či tocilizumabem, při neúčinnosti této léčby pak doporučuje rituximab v kombinaci s glukokortikoidy a případně s dalšími imunomodulačními, imunosupresivními, či cytostatickými léky (37), jak uvádí následující tabulka 17.8.

17.10.4.3. Co považovat za léčbu volby v ČR pro idiopatickou multicentrickou formu Castlemanovy nemoci?

Tabulka 7 uvádí názory na optimální léčbu dle mezinárodního doporučení (37). Předchozí publikace doporučovaly v případě *flu-like* průběhu začít léčbu léčebným režimem obsahujícím rituximab a v případě *sepsis-like* průběhu zahájit léčbu aplikací siltuximabu 1x týdně po době 1 měsíce s následným přechodem na aplikaci 1x za tři týdny (1-5).

V podmínkách ČR považujeme za vhodné u začít všech pacientů s uvedenou diagnózou léčebným režimem obsahujícím rituximab. Účinnost rituximabu je dostatečně doložená mnoha publikacemi i posledním shrnutím léčebným možností, které vyšlo v roce 2018 (36, 37). Rituximab podáváme v stejné dávce jako u lymfomů (375 mg/m^2) a kombinujeme jej s dexametazonem a cyklofosfamidem, tedy ve stejném schématu jako u Waldenströmovy makroglobulinémie.

V případě nedostatečné účinnosti režimu s rituximabem či časné recidivě pak již volíme léky, které jsou pro naše nemocné snáze dostupné přes paragraf 16, a to jsou IMIDy, thalidomid a méně často lenalidomid. Thalidomid i lenalidomid používáme ve stejném dávkování jako u mnohočetného myelomu. Měli jsme nemocné, jejichž nemoc nereagovala na antiCD-20 protilátku a reagovala na IMIDy a opačně. V případě, že neúčinnosti režimu obsahujícím rituximab v kombinaci s glukokortikoidy a cyklofosfamidem (R-CD) a nereagující na IMIDy, jsme jednou použili bortezomib s dobrým, i když jen dočasným, efektem.

Se schválením revizních lékařů lze použít kombinaci rituximabu a IMIDu. S efektem anakinry anebo cyklosporinu nemáme vlastních zkušeností, ale nečetné informace, které jsou o účinnosti těchto dvou léků dostupné, jsou velmi slibné. Léčba anakinrou je zásadně levnější než léčba siltuximabem.

17.11. *Léčba lokalizované formy* Castlemanovy nemoci

Kompletní chirurgická excise je kurativní léčba pro unicentrickou formu nemoci s excelentními dlouhodobými výsledky, bezpříznakové 10leté období se popisuje u 95 % operovaných. Pokud radikální operační léčba není možná, je nutno provést maximální možné operační odstranění tumoru s následnou léčbou medikamenty či radioterapií.

Částečná resekce je alternativou pro velké tumory, totálně neodstranitelné. Je možné použít před operací systémovou léčbu, která zmenší ložisko na velikost, kdy již může chirurg provést totální resekci (92).

Radioterapie je také alternativa pro neresekovatelná ložiska. Publikovaných zkušeností je relativně málo, literatura obsahuje data 17 pacientů, kteří byli léčeni radioterapií v dávce 40-45 (rozmezí 27-60) Gy. Radioterapie vedla v 35 % k dosažení kompletní remise a v 41 % k dosažení parciální remise (93-103). Přehled publikovaných zkušeností s radioterapií včetně použitých dávek uvádíme v tabulce 17.9. jako základ pro zvažování léčby radioterapií. Přehled léčby unicentrické formy uvádí samostatná publikace (103, 104).

17.12. *Léčba TAFRO syndromu*

1) Vysoké dávky glukokortikoidů prednison 1 mg/kg/den po dva týdny, s následným postupným snižováním dávek, nebo metylprednisolon 500-1000 mg/den 3 dny po sobě v případě kritického stavu, s následným přechodem na prednison
2) Cyklosporin lze přidat pacientům, kteří jsou buď refrakterní na glukokortikoidy, nebo kteří se stanou na nich dependentní. Počáteční dávka cyklosporinu je 3-5 mg/kg/den rozdělená do dvou denních dávek. Cílem je dosáhnout průměrné hladiny 150-250 ng/ml. Pokud se v průběhu užívání léku zvýší hladina kreatininu, je třeba redukovat dávku cyklosporinu.
3) Glukokortikoidy jsou považovány za lék volby, cyklosporin za lék druhé linie. V případě netolerance či neúčinnosti pak tocilizumab anebo rituximab. Při jejich neúčinnosti pak cyklofosfamid či kombinovaná chemoterapie jako u lymfomů, případně IMIDy (16).

17.13. Prognóza

Na Mayo Clinic byla popsána série 113 pacientů. Celkové pětileté přežití OS) bylo jen 65 % u pacientů s multicentrickou formou nemoci a 91 % s unicentrickou formou nemoci při mediánu sledování 5,8 roku. V průběhu sledování zemřelo 37 pacientů. Nejvíce indolentní průběh byl u pacientů, kteří měli současně i POEMS syndrom s osteosklerotickými ložisky. Tato podskupina měla 5-leté OS 90 % (34)

17.14. Závěry pro praxi

1) PET-CT zobrazení je užitečné pro nasměrování odběru uzliny u místa nejvyšší akumulace FDG, ale také pro zjištění rozsahu nemoci i pro hodnocení léčebného efektu.
2) Základními léky pro multicentrickou formu Castlemanovy choroby jsou: monoklonální protilátka anti-CD20, rituximab (Mabthera), léky ze skupiny IMIDs (thalidomid, lenalidomid) a monoklonální protilátka proti interleukinu-6 (siltuximab) a proti receptoru pro interleukin-6 (tocilizumab).
3) Ve formě popisů případu byla potvrzena účinnost protilátky proti receptoru interleukinu-1 (anakinra). Hypotetické zdůvodnění účinnosti anakinry u této nemoci je blokáda stimulace tvorby interleukinu-6 vlivem blokády interleukinu-1.
4) V případě, že nemoc nereaguje na jednu z výše uvedených alternativ, je třeba otestovat další ze jmenovaných léků, protože nemoc nereagující na jeden typ léčby může kompletně ustoupit po jiné léčbě. U některých pacientů nemoc lépe ustupuje po léčbě obsahující IMIDs, zatímco u jiných po léčbě obsahující rituximab a praxe vždy ukáže, který z výše jmenovaných léků je pro konkrétního pacienta optimální.

17.15. Literatura

1) Dispenzieri A. Castleman disease. Cancer Treat Res. 2008; 142: 293-330.
2) Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman‘s disease: a systematic literature review. Lancet Haematol 2016; 3(4): e163-75.
3) Chan Kah-Lok, Lade S, Prince HM et al. Update and new approaches in the threatment of Castleman disease. J. Blood Med 2016; 7: 145-158.
4) Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017; 129 (12): 1646-1657.
5) Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (1): 1-10. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.001.
6) Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises, fouded by Richard C Cabot. N Engl. J. Med 1954; 251 (10) 396-400.
7) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localisation. Cancer 1972; 29: 670-683.
8) Gaba AR Stein RS Sweet DJ et al. Multicentric giant node hyperplasia. Amer J Clin Pathol 1978; 69 (1): 86-90.
9) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi‘s sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman‘s disease. Blood 1995; 86 (4): 1276-1280.
10) Chadbum A, Cesarman E, Nador RG et al. Kaposi´s sarcoma –associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. Cancer 1997; 80: 788-797.
11) Riu P, Noesl LH Droz, D et al. Glomerular involvement in lymfoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS) Adv Nephrol Necke Hosp 2000; 30: 305-331.
12) Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric castleman‘s disease associated with serositis and thrombocytopenia--a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman-Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? J Clin Exp Hematop 2013; 53 (1): 79-85.
13) Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome) : a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly : J Clin Exp Hematop 2013; 53 (1): 57-61.
14) Inoue M, Ankou M, Hua J, at al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A : a case report. J Clin Exp Hematop. 2013; 53 (1):95-99.
15) Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L. et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman´s disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy- case report. Exp Hematol Oncol 2015; 4 (1): 3-10.
16) Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment stratedy for Tafro syndrom, 2015 version. Int. J. Hematol 2016; 103: 686-692.
17) Robinson D Jr, Reynolds M, Casper C, et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. Br J Haematol 2014; 165 (1): 39-48.

18) Fajgenbaum DC, vanRhee F, Nabel ChS. HHV-8 negative idiopathic multicentric Castleman disease: novel insight into biology pathogenesis and therapy. Blood 2014; 123 (19):2924-2933.

19) Bower M, Pria AD, Coyle C, etl al. Diagnostic criteria schemes for multicentric Castleman disease in 75 cases. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 65 (2):e80-82.

20) Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. Adv Anat Pathol. 2009; 16: 236-246.

21) Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al. Clinical features and treatment of multicentric Castleman‘s disease : a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. J Clin Exp Hematop. 2013; 53 (1): 69-77.

22) El Karoui K, Vuiblet V, Dion D, et al. Renal involvement in Castleman disease. Nephrol Dial Transplant 2011; 26 (2): 599-609.

23) Sydor A, Madura M, Wagrowska-Danilewicz M. Amyloid a amyloidosis and renal failure in a course of Castleman disease. Nephrology (Carlton). 2007; 12 (6): 620-621.

24) Leung KT, Wong KM, Choi KS, et al Multiicentric Castleman‘s disease complicated by secondary renal amyloidosis. Nephrology (Carlton). 2004; 9 (6): 392-393.

25) Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2014; 89 (2): 214-223.

26) Fajgenbaum DC, Rosenbach M, van Rhee F, et al. Eruptive cherry hemangiomatosis associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. JAMA Dermatol. 2013 Feb;149 (2): 204-208. ¨

27) Ruwan KP, Parakramawansha C, Wijeweera I, et al. A case of POEMS syndrome with mixed hyaline vascular and plasma cell type Castleman‘s disease. Ceylon Med J. 2009; 54 (2): 68-69.

28) Misri R, Kharkar V, Dandale A, et al. Multiple capillary hemangiomas: a distinctive lesion of multicentric Castleman‘s disease and POEMS syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008; 74 (4): 364-366.

29) Garcia T, Dafer R, Hocker S, Schneck M, et al Recurrent strokes in two patients with POEMS syndrome and Castleman‘s disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2007; 16 (6): 278-284.

30) Eisenbarth SC, Colegio OR, Iyer A, Cooper D, Bannykh S, Baehring J. Images in neuro-oncology: a case of POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein and Skin changes) in a patient with multicentric Castleman‘s disease. J Neurooncol. 2007; 81 (2): 163-165.

31) Huang J, Wang L, Zhou W, Jin J. Hyaline vascular Castleman disease associated with POEMS syndrome and cerebral infarction. Ann Hematol 86 (1): 59-61.

32) Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel SCh, et al. Clinicopathological analysis of Tafro syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8 negative multicentric Castleman disease. Am. J. Hematol 2016; 91 : 220-226.

33) Igawa T, Sato Y. TAFRO Syndrome. Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32 (1): 107-118

34) Dispenzieri A, Armitage J O, Loes M J. et al. The clinical spectrum of Castleman´s disease. Amer J Hematol 2012 ; 87: 997-1002.

35) Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (1): 53-64. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.005.

36) van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of Idiopathic Castleman Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (1): 89-106. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.008.

37) Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A. et al al. International evidence based consensus treatment guidelines for idiopahtic multicentric Castleman disease. Blood 2018; 132 (20): 2115-2124,

38) Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al.The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease Ann Intern Med 1998; 128 (8): 657-662.

39) Chronowski G M, Ha C S, Wilder RB, et al.Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy Cancer 2001;92 (3): 670-676.

40) Zhu S H, Yu Y H, Zhang Y, et al.Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman‘s disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients Med Oncol 2013; 30 (1): 492-498.

41) Peker D, Martinez AE, Schwartz MA, et al. Complete remission in 4 patients with human herpesvirus 8-associated multicentric Castleman disease using rituximab and liposomal doxorubicin, a novel chemotherapy combination. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10 (3): 204-206.

42) Hoffmann C, Schmid H, Müller M, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV -associated multicentric Castleman disease. Blood 2011; 118 (13): 3499-3503.

43) Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, et al. Complete remission and virologic response to combined chemoimmunotherapy (R-CVP) followed by rituximab maintenance in HIV-negative, HHV-8 positive patient with multicentric Castleman disease. Leuk Lymphoma 2008; 49 (11): 2224-2226.

44) Casquero A, Barroso A, Fernández Guerrero ML. Use of rituximab as a salvage therapy for HIV -associated multicentric Castleman disease. Ann Hematol. 2006; 85 (3): 185-187.

45) Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, Kasagi K, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman‘s disease using rituximab. Eur J Haematol. 2006; 76 (2): 119-123.

46) Powles T, Stebbing J, Montoto S, et al. Rituximab as retreatment for rituximab pretreated HIV -associated multicentric Castleman disease. Blood 2007; 110 (12): 4132-4133.

47) Bestawros A, Michel R, Séguin C, Routy JP. Multicentric Castleman‘s disease treated with combination chemotherapy and rituximab in four HIV-positive men: a case series. Am J Hematol 2008; 83 (6): 508-511.

48) Buchler T, Dubash S, Lee V, et al, Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus-8 associated Castleman‘s disease with multiorgan failure: report of two cases. AIDS 2008; 22 (13): 1685-1687.

49) Bower M, Veraitch O, Szydlo R, et al. Cytokine changes during rituximab therapy in HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood; 113 (19): 4521-454.

50) Mian H, Leber B. Mixed variant multicentric Castleman disease treated with rituximab: case report. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32 (8): 622.:

51) Lee JP, Kim DK, Oh DY, Successfully treated multicentric Castleman‘s disease with renal thrombotic microangiopathy using rituximab and corticosteroid. Clin Nephrol. 2011; 75 (2): 165-170.

52) Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman‘s disease: ANRS 117 CastlemaB Trial. J Clin Oncol 2007; 25 (22): 3350-3356.

53) Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. Blood 2012 8; 119 (10): 2228-2233.

54) Ramasamy K, Gandhi S, Flowers MT. et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman Disease. Brit J Haematol 2012; 158: 415-429.

55) Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. AIDS. 2008; 22 (10): 1232-1234.

56) Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman‘s disease by thalidomide. Am J Hematol. 2003; 73: 48-53.

57) Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. Am J Hematol. 2006; 81: 303-304.

58) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al. Thalidomide for POEMS syndrome. Ann Hematol. 2006; 85: 545-546.

59) Wang X, Ye S, Xiong C, Gao J, Xiao C, Xing X. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman‘s disease. Jpn J Clin Oncol. 2011 Oct;41(10):1221-4. Epub 2011 Sep 2.

60) Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E et al. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman‘s disease. Clin Nephrol. 2004; 61: 352-356.

61) Miltenyi Z, Toth J, Gonda A et al. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. Pathol Oncol Res. 2009; 15: 375-381.

62) Zhao X, Shi R, Jin X, Zheng J. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):430-2.

63) Jung CP, Emmerich B, Goebel FD et al. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. Am J Hematol. 2004; 75: 176-177.

64) Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, et al. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (1): 23-36.

65) Hess G., Wagner V Kreft A et al. Effects of bortezomib on proinflamatory cytokine levels and transfusion dependency in patient with multicentric Castleman disease. Brit J Haematol 2006; 134: 602-605.

66) Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to POEMS syndrome (MCD-POEMS variant). Ann Hematol. 2010; 89 (2): 217-219.

67) Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S, et al. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. Mol Cancer Ther. 2012; 11 (8): 1623-1626.

68) Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H, Mitsui T, et al. Successful treatment of autoimmune hemolytic anemia associated with multicentric Castleman disease by anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) therapy. Acta Haematol. 2011; 126 (3): 147-150.

69) Higuchi T, Nakanishi T, Takada K, et al. A case of multicentric Castleman‘s disease having lung lesion successfully treated with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. J Korean Med Sci. 2010; 25 (9): 1364-1367.

70) Arita Y, Sakata Y, Sudo T, et al. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman‘s disease. Heart Vessels. 2010; 25 (5): 444-447.

71) Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. Blood. 2010; 116 (18): 3627-3634.

72) Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008; 112 (10): 3959-3964.

73) Williams SC. First IL-6-blocking drug nears approval for rare blood disorder. Nat Med. 2013; 19 (10): 1193. doi: 10.1038/nm1013-1193.

74) Robey RC, Mletzko S, Colley C, et al. The use of monoclonal antibodies to treat Castleman‘s disease. Immunotherapy. 2014;6(2):211-219.

75) Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful use of tocilizumab in a case of multicentric Castleman‘s disease and end-stage renal disease. Ther Apher Dial 2014; 18 (2): 210-211.

76) Man L, Goudar RK. Reversal of cardiomyopathy with tocilizumab in a case of HIV-negative Castleman‘s disease. Eur J Haematol 2013; 91 (3): 273-276.

77) Fajgenbaum DC, Shilling D. Castleman Disease Pathogenesis. Hematol Oncol Clin North Am. 2018; 32 (1): 11-21. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.002.

78) Otani N, Morishita Y, Oh I, et al. Successful treatment of a mesangial proliferative glomerulonephritis with interstitial nephritis associated with Castleman‘s disease by an anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab). Intern Med 2012; 51 (11): 1375-1378.

79) Liu YC, Stone K, van Rhee F. Siltuximab for multicentric Castleman disease. Expert Rev Hematol. 2014 Aug 9:1-13.

80) van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, et al. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman‘s disease. J Clin Oncol 2010; 28 (23): 3701-37028.

81) Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. Clin Cancer Res 2013; 19 (13):3659-3670.

82) Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al. Siltuximab for multicentric Castleman´s disease. A randomized double blind placebo controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15 (9) 966-974.

83) Van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Phase 2 open labaled multicenter study of long term safety of Siltuximab in patients with multicentric Castleman´s disease. Oncotarget, 2015; 6 (30): 30408-30419.

84) Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, et al. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: case report. J Pediatr Hematol Oncol 2008; 30 (12): 920-924.

85) El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman‘s disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). Mol Cancer Ther. 2010; 9 (6): 1485-1488.

86) Jouvray M, Terriou L, Meignin V, et al. Pseudo-adult Still‘s disease, anasarca, thrombotic thrombocytopenic purpura and dysautonomia: An atypical presentation of multicentric Castleman‘s disease. Discussion of TAFRO syndrome. Rev Med Interne 2016; 37 (1): 53-57.

87) Yamaga Y, Tokuyama K, Kato T, et al. Successful treatment with cyclosporin A in tocilizumab-resistant TAFRO syndrome. Intern Med 2016; 55 (2): 185-190.

88) Inoue M, Ankou M, Hua J, et al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report J Clin Exp Hematop 2013; 53 (1): 95-99

89) Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ, et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman‘s disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. Hematol Oncol 1986; 4 (3): 213-217.)

90) Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. Am J Hematol 2005; 79 (3): 206-210.

91) Tal Y, Haber G, Cohen MJ, et al. Autologous stem cell transplantation in a rare multicentric Castleman disease of the plasma cell variant. 1. Int J Hematol 2011; 93 (5): 677-680.

92) Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, Rupard E, Roach M. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. Chest. 2010;138(5):1239–1241.

93) Fitzpatrick PJ, Brown TC. Angiofollicular lymph node hyperplasia. Can Med Assoc J. 1968;99(25):1259–1262. [PMC free article] [PubMed]

94) Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Plasma cell giant lymph node hyperplasia responding to radiation therapy. AJR Am J Roentgenol. 1978;130(1):169–171.

95) Stokes SH, Griffith RC, Thomas PR. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated with vertebral destruction. Cancer. 1985;56(4):876–879.

96) Weisenburger DD, DeGowin RL, Gibson P, Armitage JO. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. Cancer. 1979;44(2):457–462.

97) Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D, Huang XL, McCrady CW, Carchman RA. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. Clinical and immunologic findings. Cancer. 1991;68(6):1365–1372.

98) Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT, de Vries EG, Vellenga E. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. Ann Hematol. 1996;73(1):47–50.

99) Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. Cancer. 1999;85(3):706–717.

100) Neuhof D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. Acta Oncol. 2006;45(8):1126–1131.

101) Li YM, Liu PH, Zhang YH, et al. Radiotherapy of unicentric mediastinal Castleman's disease. Chin J Cancer. 2011;30(5):351–356.

102) Matthiesen C, Ramgopol R, Seavey J, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castlemans disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. Radiol Oncol 2012;46(3):265–270.

103) Miranda FA, Faria VH, Arruda GV, Silva LG. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. J Bras Pneumol. 2013;39(1):116–118.

104) Wong RSM. Unicentric Castleman Disease. Hematol Oncol Clin North Am 2018; 32 (1): 65-73.

Tabulka 17.1. Diagnostická kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci (International, evidence based consensus diagnostic criteria for HHV-8 negative / idiopathic multicentric Castleman disease, Feigenbaum 2017) (4)

Hlavní kritéria – musí být splněna obě
1) histopatologické změny lymfatické uzliny konzistentní se spektrem možných morfologických obrazů idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci, podrobně viz kritéria (4).
2) zvětšené lymfatické uzliny, průměr nejméně 1 cm v kratší ose uzliny, nejméně ve dvou uzlinových oblastech.
Malá kritéria **– musí být splněna nejméně 2 z 11, z toho nejméně 1 laboratorní kritérium**
Laboratorní kritéria
1) Zvýšené CRP: CRP větší než 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů vyšší než 15 mm/hod.
2) Anémie: hemoglobin nižší než 125 g/l u mužů a nižší než 115 g/l u žen
3) Trombocytopenie: počet nižší než 150 x 10^9/l, nebo trombocytóza: počet vyšší než 400 x 10^9/l
4) Hypoalbuminémie: albumin nižší než 35 g/l
5) Renální insuficience: glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min, nebo proteinurie: odpad bílkoviny za 24 hodin vyšší než 150 mg/24 hod, nebo vyšší než 100 mg/l.
6) Polyklonální hypergamaglobulinémie: Imunoglobulin G vyšší než 17 g/l.
Klinická kritéria
7) B-symptomy neboli projevy zánětlivé reakce organismu – noční pocení, horečka vyšší než 38 st. C, úbytek hmotnosti, fatigue = patologická únava
8) Zvětšená játra či slezina
9) Retence tekutin – edém, anasarka, ascites, pleurální výpotek
10) Eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly
11) Lymfocytární intersticiální pneumonitida
Vylučovací kritéria – 1) infekční příčiny
1) HHV-8 infekce – může být dokumentováno PCR vyšetřením krve
2) EBV lymfoproliferativní onemocnění ve formě infekční mononukleózy, nebo chronické aktivní EB virové proliferace
3) zánět a lymfadenopatie způsobená jinou infekcí (akutní CMV, toxoplazmóza, HIV, tuberkulóza
Vylučovací kritéria -2) autoimunitní / autoinflamatorní choroby vyžaduje se splnění všech kritérií těchto chorob, samotný průkaz protilátky není vylučovacím kritériem
1) Systémový lupus erythematodes
2) Revmatoidní artritida
3) Stillova nemoc dospělých
4) Juvenilní idiopatická artritida
5) Autoimunní lymfoproliferativní syndrom
Vylučovací kritéria – 3) maligní lymfoproliferativní choroby
1) Lymfomy
2) Mnohočetný myelom
3) Primární uzlinový plazmocytom
4) Sarkom z folikulárních dendritických buněk
5) POEMS syndrom

Další hodnoty, které podporují diagnózu, ale nejsou podmínkou pro její stanovení
Vysoká hodnota Il-6 a sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH a beta2 mikroglobulin
V případě TEFRO syndromu retikulinová fibróza v kostní dřeni
S idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou mohou být asociovány tyto nemoci: paraneoplastický pemphigus, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonie, autoimunitní cytopenie, polyneuropatie, glomerulární nefropatie, inflamatorní myofibroblastový tumor

V případě překrývání diagnózy *IgG4 releated disease* a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby se doporučuje uzavírat jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, a to i v případě vysoké koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 (4).

Tabulka 17.2. Navržená kritéria pro TAFRO syndrom při idiopatické Castlemanově nemoci (16).

A: Tři velká hlavní kritéria–
1. Anasarka, pleurální výpotek, ascites a generalizované otoky
2. Trombocytopenie ≤ 100 000
3. Systémové zánětlivé projevy definovány jako teplota nad 37,5 st. C anebo hodnota CRP ≥20 mg/l
B: Čtyři malá kritéria
1. Histologie uzliny kompatibilní s dg. idiopatická Castlemanova choroba + negativní vyšetření LANA-1 pro vyloučení HHV-8 infekce
2. Retikulinová myelofibróza kostní dřeně a/nebo zvýšený počet megakaryocytů v kostní dřeni
3. Mírná organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopatie)
4. Progresivní renální insuficience
C: Další znaky
• Absence polyklonálního zmnožení imunoglobulinů • Vysoká hodnota ALP při nezvýšených transaminázách, LD zvýšené výjimečně, hepatosplenomegalie jen malá, detekovatelná pomocí CD, masivní hepatosplenomegalie svědčí pro jiné nemoci
D: Nemoci, které třeba vyloučit
• Maligní lymfomy a další nádorové nemoci
• Autoimunitní choroby a infekční nemoci
• POEMS syndrom, *IgG4 releated disease*
• Cirhóza jater
• Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
Stanovení diagnózy vyžaduje splnění všech 3 velkých kritérií a splnění dvou ze čtyř malých kritérií a splnění vylučovacích kritérií jako u idiopatické Castlemanovy nemoci

Citovaná publikace uvádí i tabulku hodnocení závažnosti této nemoci.

Tabulka 17.3. Klinické nálezy popsané v souboru 113 pacientů s Castlemanovou chorobou na Mayo Clinic (Dispenzieri a kol 2012 –(34)

	UCN N = 53	MCN s osteosklerot. Ložisky + POEMS N = 10	MCN bez POEMS N = 41	MCD + POEMS bez osteosklerózy N = 9
B-symptomy (subfebrilie, febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti 10 % za 6 měsíců	11%	60 %	49 %	22 %
Dušnost	11 %	30 %	24 %	22 %
Neuropatie	6 %	100 %	20 %	100 %
Endokrinní abnormality	8 %	67 %	6 %	12 %
Kožní změny, svědění kůže	0	70 %	10 %	44 %
Výpotky v dutinách *vascular leak syndrome)*	9 %	60 %	34 %	56 %
Edém papily	0 %	30 %	0 %	12 %
Osteosklerotické změny	2 %	100 %	0 %	0 %
Autoimunitní projevy (AIHA)	2 %	0 %	12 %	0 %
UCN = unicentrická Castlemanova nemoc MCN = multicentrická Castlemanova nemoc				

Tabulka 17.4. Laboratorní nálezy, nacházené u multicentrické formy Castlemanovy choroby (2, 34, 35)

Anémie klasifikačně odpovídající anémii chronických chorob
Zvýšená sedimentace erytrocytů (FW)
Zvýšená koncentrace CRP
Zvýšená koncentrace fibrinogenu
Proteinurie
Snížená koncentrace albuminu v séru
Zvýšená hladina celkové bílkoviny v séru
Zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, nejvíce typu IgG a zvýšená koncentrace volných lehkých řetězců kappa i lambda v séru
Trombocytóza nad 500 x 10^9/l, (25 %), anebo trombocytopenie pod 150 x 10^9/l, (44 %) (2)
Zvýšená hodnota interleukinu 6
Zvýšená hodnota vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF)
Autoprotilátky - mohou být přítomné antinukleární protilátky, antierytrocytární a antitrombocytární protilátky

Tabulka 17.5. Základní vyšetření při podezření na Castlemanovu chorobu dle *„International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease" (36, 37)*.

Cíl vyšetření	Výčet jednotlivých vyšetření
Systémová zánětlivá odpověď	Sedimentace erytrocytů (FW), krevní obraz, kreatinin urea, koagulace včetně fibrinogenu, imunoglobuliny typu IgG, IgA, IgM, imunofixace, volné lehké řetězce, albumin, ferritin. Při vyšší koncentraci celkového IgG provést analýzu subtypů a odlišení *IgG4 releated disease.*
Histopatologie	Stanovení typu hyalinně vaskulárního, plazmocytárního, případně smíšeného, výjimečně plazmoblastického typu.
Virologická vyšetření	HIV sérologie, vyšetření HHV-8 v periferní krvi polymerázovou řetězovou reakcí, případně průkaz HHV-8 v lymfatické uzlině jako *Lantency Associated Nuclear Antigen-1,* LANA-1 barvení, PCR na EB virus
Cytokinový profil (jen pokud je dostupný)	Il-6, VEGF, sIL-2 receptor
Zobrazovací metody	CT krku, hrudníku, břicha a pánve, nebo FDG-PET/CT vyšetření
Vyšetření kostní dřeně	Cílem je vyloučit myelom nebo MGUS a odhalit případnou retikulinovou fibrózu
Imunologické vyšetření	ANA, revmatoidní faktor
Orgánové funkce	ECHO, NT-proBNP, plicní funkce.

Tabulka 17.6. Kritéria závažné formy Castlemanovy nemoci *dle „International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease" (37).*

Kritéria závažné formy Castlemanovy
1. ECOG ≥ 2
2. Renální insuficience s glomerulární filtrací menší než 30 ml/min a hodnotou kreatininu vyšší než 3,0 mg/l
3. Anasarka a/nebo ascites a/nebo pleurální či perikardiální výpotek, projevy hypercytokinémie – nízký albumin
4. Hemoglobin ≤ 80 g/l
5. Plicní postižení, intersticiální pneumonie, dušnost
Pro hodnocení jako závažná forma idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci musí být splněna 2 z 5 uvedených kritérií. V případě, že tato podmínka není naplněna, tak pacienti spadají do kategorie nezávažné formy.

Tabulka 17.7. Hodnocení léčebné odpovědi *dle International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease (37).*

Celková odpověď	Biochemická	Změna velikosti lymfatických uzlin	Změna následujících symptomů: fatigue, anorexie, horečka, klesání hmotnosti
CR	Normální hodnoty CRP, hemoglobinu, albuminu a glomerulární filtrace	CR	Úplné vymizení symptomů
PR	>50 % zlepšení všech uvedených hodnot: CRP, hemoglobin, albumin, glomerulární filtrace	PR	Zlepšení všech 4 symptomů, ale ne vymizení.
SD	<50 % zlepšení nebo zhoršení o < 25 % hodnoty CRP, hemoglobinu, albuminu a glomerulární filtrace	Ani PD ani PR	Zlepšení alespon v jednoho symptomu při stabilitě ostatních
PD	>25 % zhoršení jakékoliv z uvedených hodnot: CRP, hemoglobin, albumin, glomerulární filtrace	> 25 % zvětšení	Zhoršení symptomů při dvou po sobě následujících kontrolách

CR = complete remission, kompletní remise PD partial remission, parciální remise,
PD = progresive disease, progrese nemoci.

Tabulka 17.8. Doporučené léčebné postupy dle *International evidence based consensus treatment guildelines for idiopathic multicentric Castleman disease* 2018 (37). V ČR při omezené dostupnosti siltuximabu používáme v rámci první linie léčbu založenou na rituximabu.

Klinicky méně závažná forma *(flu-like)*	Kliniky závažná forma *(sepsis-like)*
Léčba první linie Siltuximab (tocilizumab) + glukokortikoidy, v případě dosažení léčebné odpovědi vysazení glukokortikoidů co nejdříve a pokračování siltuximabu v prodloužených intervalech	**Léčba první linie** Siltuximab (tocilizumab) první měsíc v akcelerovaném dávkování 1x týdně + vysoké dávky glukokortikoidů, v případě léčebné odpovědi siltuximab 1x za 3 týdny.
Léčba druhé linie Rituximab 375 mg/m^2 4-8 aplikací, obvykle s glukokortikoidy a s cytostatikem (cyklofosfamid) případně při malé účinnosti s IMIDy (thalidomid)	**Léčba druhé linie** Kombinace rituximabu a agresivnějších cytostatických režimů (R-CHOP) nebo R-CVAD), případně kombinace rituximabu s etoposidem a cyklofosfamidem, který se používá pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy.
Léčba třetí linie méně jasně definována Imunomodulační imunosupresivní látky, cyklosporin A, sirolimus, thalidomid, lenalidomid, bortezomib, anakinra, deriváty kyseliny retinové a interferon alfa.	**Léčba třetí linie** Režimy používané pro mnohočetný myelom obsahující bortezomib a thalidomid.

Tabulka 17.9. Shrnutí zkušeností s radioterapií u neresekabilní unicentrické Castlemanovy nemoci.

Autor	**Věk, muž či žena**	**Lokalizace**	**rozměr (cm)**	**Dávka (Gy)**	**Léčebná odpověď**	**Sledování (měsíce)**
Fitzpatrick and Brown (93)	54 / Muž	Pánev	Neuveden	45	PR	24
Nordstrom (94)	50 / žena	Mesenterická	7×7	27	CR	8
Stokes (95)	45 /muž	Paraspinalní	neuvedeno	39,	SD	60
Weisenburger (96)	51/ žena	Mesenterická	7	27	PR	15
Massey (97)	15 / žena	Mediastinum	Neuvedeno	30.4	PR	26
Veldhuis (98)	62/ muž	Pravá axila	Neuvedeno	40	CR	24
Bowne (99)	30/ muž	Pánev	20×15	45	MR	24
Chronowski (38)	38/ žena	Retroperitoneum	10	40	CR	17
	24/ žena	Mediastinum	9	39.6	PR	12
	37/ muž	Mediastinum	6	40	CR	20
	51/ žena	Pravá axila	4.4	39.6	CR	35
Neuhof and Debus (101)	24/ žena	Mediastinum	13	45	SD	12
	71/ muž	Mediastinum	10	45	PD	5
	38/ žena	Krk	3.9	40	CR	175
Li (102)	55/ žena	Mediastinum	4.3	60	PR	8
Matthiesen (101)	47/ žena	Mediastinum	5.5×4.6	43.2	PR	10
Miranda (103)	33/ muž	Levá plíce	7.2×5.5	40	PR	36

18. Vrozené poruchy krvetvorby a dědičné predispozice k leukemiím

Jakub Trizuljak, Michael Doubek

18.1. Vrozené poruchy krvetvorby

První případ vrozených nádorových nemocí popsali Li a Fraumeni (1). Dramatický pokrok v možnostech analýz genomu v posledních letech pak pomohl k objasnění mechanismů dědičnosti u řady typů familiárních hematologických malignit, zejména u těch, které jsou podmíněny monogenně, tedy způsobeny zárodečnou patologickou variantou nějakého genu.

Některé genetické poruchy, které jsou spojené se zvýšeným rizikem rozvoje leukemií, se mohou ještě před rozvojem leukemie projevit trombocytopenií (a trombocytopatií) či jinými cytopeniemi, známkami selhání kostní dřeně, dysplázií a hypoplázií kostní dřeně, imunodeficitem, vysokou toxicitou radioterapie nebo chemoterapie, rodinným výskytem jiných nádorových nemocí (především v mladém věku), poruchou růstu, dysmorfiemi nebo kožními skvrnami bílé kávy (2). Klinické a laboratorní nálezy u vybraných predispozic k leukemiím ukazuje **tabulka 18.1.** Mnohé dědičné predispozice se ale žádnou abnormalitou, která by rozvoji leukemie předcházela, neprojevují.

18.1.1. Epidemiologie vrozených poruch krvetvorby

Jednotlivé predispozice k leukemiím jsou vzácné. Na druhou stranu jsou ale poznávány stále nové případy predispozic, takže je jisté, že celkové zastoupení těchto predispozic v populaci není asi zase tak nízké, jak se dříve myslelo (2). Analýzou panelu 565 genů na souboru 1120 dětských pacientů s nádory bylo zjištěno, že germinální mutace spojená s rizikem vzniku malignity byla identifikována u 4,4 % nemocných s leukemiemi. Překvapivě jen u ¼ z těchto pacientů se zjištěnou germinální mutací byl zjištěn rodinný výskyt nemoci (může tedy často jít o patologické varianty genů vzniklé *de novo*) (3). Jiná studie identifikovala patogenní germinální mutaci u 11,2 % dětí a mladých dospělých se syndromy selhání kostní dřeně nebo s myelodysplastickými syndromy (4). Například germinální mutace *RUNX1* byla od prvního popisu tohoto defektu v roce 1999 pozorována u více jak 30 rodin. V Japonsku našli mezi 43 rodinami s vrozenými poruchami krevních destiček 8 případů zárodečné mutace *RUNX1* (18,6 %) (5) Většinu popsaných patologických germinálních variantů genů, které jsou asociovány s hematologickými malignitami, lze vyhledat v databázi HGMD (*The Human Gene Mutation Database*) (6). V této databázi lze najít téměř stovku genů, jejichž germinální varianty byly někdy asociovány s rizikem rozvoje leukemií. Jejich frekvence v populaci je ale nízká, i když je možné, že řada predispozic k leukemiím je poddiagnostikována, jak už bylo řečeno. Jen na našem pracovišti jsme v nedávné době identifikovali dvě rodiny s germinálními mutacemi *ETV6* genu či rodinu s mutací *RUNX1* (7–9). Nezřídka se stává, že mutace nalezené v těchto rodinách jsou vzácné a rodinně specifické.

18.1.2. Geny spojené s vrozenou predispozicí k leukémiím

HGMD databáze zmiňuje vice než sto genů, jejichž germinální varianty byly někdy asociovány s rizikem rozvoje leukemií. Skupiny těchto genu podle asociovaného fenotypu představuje **tabulka 18.2**. Většina predispozic se dědí autozomálně dominantně, v některých případech se však jedná i o X-vázané či autosomálně recesivní onemocnění. Zvláštním případem jsou vrozené chromosomální aberace, jako trisomie 21 (Downův syndrom) u nichž bylo zvýšené riziko leukémií již dávněji popsáno (10).

18.1.3. Korelace genotyp / fenotyp

Ne každá mutace v genech spojených s krvetvorbou musí způsobovat nádorovou predispozici. Příkladem, je Fanconiho anémie, kdy je zvýšené riziko nádorových onemocnění krvetvorby spojeno s homozygotním nebo smíšeně heterozygotním fenotypem, tzn. jsou nutné dvě mutace (11). Naproti tomu u Nijmegen-breakage syndromu pozorujeme zvýšený výskyt leukemií a lymfomů i u zdravých

příbuzných při heterozygotním nosičství mutací v genu *NBS1* (12). Záleží též na typu mutace. Ve většině případů vedou mutace ke ztrátě nebo snížené produkci cílového proteinu, případně je mRNA degradována v procesu zvaném nonsense-mediated decay (NMD). Těmto genetickým změnám říkáme loss-of-function neboli ztrátové. V některých případech však vzniká patogenetická mutace, kdy dochází ke změně funkce (gain-of-function) nebo inadekvátní expresi proteinu. Příkladem jsou mutace v genu *ANKRD26*, asociované s trombocytopenii a zvýšeným výskytem hematologických malignit. Při ztrátové mutaci k rozvoji onemocnění nedochází – způsobují ho bodové mutace v promotorové (5-UTR) oblasti genu, způsobující zvýšenou expresi genu *ANKRD26* a poruchu vyzrávání megakaryocytů (13).

18.1.4. Patogeneze rozvoje hematologických malignit, sekundární mutace

Molekulární patogeneze progrese do myelodysplastických syndromů či akutních leukemií není zatím dostatečně prozkoumána. Jako příklad nám může posloužit zárodečná mutace *RUNX1*. Nepříznivá role zárodečných mutací *RUNX1* je známa, samy o sobě ale germinální mutace leukemii nevyvolají. V Japonsku vyšla práce, že mutace genu *CDC25C* mohou předpovědět progresi do akutní leukemie u více jak 50 % osob s germinálním defektem *RUNX1*. Kromě toho byly popsány případy, v nichž hrála roli somatická mutace druhého genu *RUNX1*, či patologické varianty genů *CBL, FLT3*, *KRAS*, *TP53*, *SRSF2*, *SF3B1*, *TET2* nebo *DNMT3A*. Zdá se, že jde o komplexní proces, který nelze v mnoha případech vysvětlit pouze somatickou mutací dalšího genu. Navíc spektrum genů, které se v tomto procesu mohou uplatnit je veliké (14).

Celoživotní riziko rozvoje leukemie závisí zejména na typu germinální mutace. Například u germinálních mutací *RUNX1* s tzv. dominantně negativním efektem či u germinálních defektů *ETV6* je celoživotní riziko rozvoje akutní leukemie až 40%, u germinálních mutací *CEBPA* genu dokonce až 100% (15). Přehled rizika malignit u vybraných nemocí ukazuje **tabulka 18.3**.

18.2. Doporučená vyšetření u nemocných s podezřením na vrozenou poruchu krvetvorby

Zásadní pro rozpoznání vrozených poruch krvetvorby je pečlivé odebrání osobní a rodinné anamnézy. V osobní anamnéze pátráme po anamnéze častých nebo oportunních infekcích v dětství, historii krvácivých projevů a prodělaných malignit. V případě nádorů dětského věku, přítomnosti dysmorfických rysů, imunodeficitu či poruchy psychomotorického vývoje je indikována konzultace klinického genetika. Opakovaný výskyt myeloidních malignit v rodině (2 a více příbuzných 1. nebo 2. stupně), přítomnost vrozené trombocytopenie ocytopatie, jiné cytopenie nebo selhání kostní dřeně, výskyt myeloidních malignit spolu s výskytem dalších nádorů nebo nádorových duplicit (zejm. premenopausální karcinom prsu, sarkomy měkkých tkání, nádory CNS či kolorektální karcinom) poukazují na možnost, že by se mohlo jednat o vrozenou poruchu krvetvorby.

V rámci klinického vyšetření je potřeba se zaměřit na dysmorfické rysy (tvar lebky, obličej, oči, uši, dutina ústní), skeletu (prsty rukou a nohou, páteř), kůže (pigmentové skvrny, vlasy a nehty), růstové abnormality (zejm. nízký vzrůst) a vývojové abnormality (poruchy autisitického spektra, agresivita). Přítomnost poruch jiných orgánových soustav (například plicní fibróza u telomeropatii nebo lymfedém u GATA2 deficience) mohou poukázat na specifické onemocnění a usnadnit genetické testování.

V rámci laboratorních vyšetření provádíme vyšetření krevního obrazu s diferenciálem, koagulační vyšetření, v případě krvácivých projevů dále imunofenotypizace trombocytů, mikroskopické vyšetření destiček a agregační testy. V případě přítomnosti jiných cytopenií je vhodné vyšetření kostní dřeně sternální punkcí nebo trepanobiopsií.

Zcela zásadní pro správnou diagnostiku vrozených poruch krvetvorby je molekulárně-genetické vyšetření. Mělo by proběhnout po předchozí konzultaci klinickým genetikem na pracovišti se zkušenostmi v oblasti diagnostiky vrozených poruch krvetvorby. V případě jasných a jednoznačných klinických rysů nemoci je možná cílená diagnostika se zaměřením na jeden nebo několik málo genů, v praxi se však využívá spíše panelové genetické vyšetření zahrnující desítky nebo stovky genů po-

mocí metod NGS (sekvenování nové generace). Další úrovní je pak vyšetření metodou exomového sekvenování, kdy vyšetřujeme kompletní exom pacienta a současně zdravé i postižené příbuzné. Pomocí bioinformatické analýzy dokážeme odfiltrovat tzv. genetické pozadí a odhalit i nové, doposud nepopsané mutace.

Nutno podotknout, že v době, kdy jsou panelová genetická vyšetření standardem při diagnostice vrozených nádorových syndromů (zejména hereditární karcinom prsu a vaječníku nebo familiární kolorektální karcinom), je část pacientů s vrozenými poruchami krvetvorby diagnostikována nečekaně, mnohokrát v presymptomatickém stadiu nemoci. Těmto pacientům by mělo být poskytnuto poradenství a komplexní podpůrná péče.

18.3. Vybrané syndromy s vrozenou poruchou krvetvorby

18.3.1. *CEBPA*

Gen *CEBPA* (*CCAAT/enhancer-binding protein alpha)* je klíčový hematopoetický transkripční faktor zapojený do myeloidní diferenciace. Patogenní zárodeční varianty způsobují vzácnou AD familiární AML. Nejčastěji se jedná o mutace v "hotspot" oblastech, vedoucí k produkci alternativního proteinu s dominantně negativním efektem nebo k poruše vázání proteinu na DNA. V genu *CEBPA* dochází k somatickým mutacím i u sporadické AML a to až v 10% případů. Penetrance onemocnění je vysoká, blízká 100%. Může docházet i k relabující AML – zajímavostí je, **že** sekundární AML pochází **často** z jiného klonu, než byl původní (16). Onemocnění bývá chemosenzitivní i při opakovaných relapsech. Mimo vznik leukemie nejsou přítomny jiné klinické známky této predispozice ani asociované cytopenie.

18.3.2. *RUNX1*

Gen *RUNX1 (runt related transcription factor 1)* je důležitý pro diferenciaci megakaryocytů a lymfocytů. Rovněž se podílí na udržování hematopoetických kmenových buněk. (17) Patogenní zárodečné varianty v genu *RUNX1* způsobují vzácnou AD rodinnou poruchu destiček se sklony k myeloidním malignitám. Nalezené varianty jsou obvykle specifické pro danou rodinu a mají charakter mutací se ztrátou funkce. Jejich následkem je narušena schopnost

vazby na DNA. U jedinců s defektním genem *RUNX1* dochází k narušení vzniku pluripotentních buněk a k patologické diferenciaci megakaryocytů. Varianty v genu *RUNX1* jsou spojené i se vznikem myelodysplastického syndromu a s akutní myeloidní leukemií. (18)

18.3.3. *ETV6*

Gen *ETV6 (ETS variant 6)* kóduje transkripční represor patřící do ETS rodiny a je důležitý pro megakaryopoézu i trombopoézu. (19) Zárodečné varianty v *ETV6* způsobují AD trombocytopenii s predispozicí k hematologickým malignitám, zejména k akutní lymfoblastické leukemii. (20-21) Somatické varianty v *ETV6* genu se vyskytují i v genomu solidních nádorů, T-buněčných leukemií a myelodysplastického syndromu. Zajímavé je, že některé zárodečné varianty se nachází v tzv. „*hotspots*“ somatických variant asociovaných s malignitami. Defektní forma ETV; transkripčního faktoru se místo v jádře vyskytuje v cytoplazmě a schopnost regulace transkripce, represe i aktivace genů je snížená. U zárodečných variant byl také pozorován *in vitro* narušený vývoj megakaryocytů a narušený vznik prototrombocytů. (8)

18.3.4. *GATA2*

Gen *GATA2 (GATA binding protein 2)* je hematopoetický transkripční faktor. Zárodeční mutace v tomto genu souvisí s širokou paletou klinických a laboratorních projev:ů. Může se vyskytovat monocytopenie se zvýšeným výskytem mykobakteriálních infekcí; deficience dendritických buněk, monocytů, B-buněk a NK-buněk, familiární myelodysplastický syndrom s AML a Embergerův syndrom (primární lymfedém asociovaný s MDS). Přes různorodé důvody, proč pacienti vyhledají lékařskou

péči, je u výše zmíněných kohort pacientů velký překryv klinických charakteristik. Tyto syndromy jsou dnes považovány za příznaky jediného genetického onemocnění s proměnlivou manifestací. (22)

18.3.5. Syndromy chromosomové instability

Syndromy chromozomální nestability jsou téměř vždy autosomálně recesivně dědičné afekce způsobené poruchou genů kódujících enzymy zajištující reparaci DNA. Důsledkem poruchy těchto reparačních procesů je hypersenzitivita k určitým genotoxickým agens a narušení strukturní integrity chromozomů. Vznikají trhliny a zlomy, případně chromozomové přestavby. Klinické projevy jsou důsledkem poruch buněčného cyklu, a tím zvýšené pravděpodobnosti somatických mutací. Pacienti s těmito chorobami mají vysoké riziko různých maligních onemocnění, včetně hematologických. Pleiotropní efekt odpovědných genů se u jednotlivých afekcí projevuje vrozenými vadami a určitými laboratorními nálezy. Řadíme mezi ně Fanconiho anémiii, ataxia-teleangieaktasia, Nijmegen breakage syndrom, Bloomův syndrom, Wernerův syndrom a Xeroderma pigmentosum (23).

18.3.5.1. Fanconiho anémie

Fanconiho anémie je heterogenní onemocnění s variabilní klinickou prezentací, včetně vrozených anomálií, selhání kostní dřeně a nehematologických příznaků. V současnosti známe patogenní varianty až 22 různých genů tzv. komplementačních skupin (viz **tabulka 18.4)**, kdy homozygotní nebo smíšeně heterozygotní nosičství způsobuje rozvoj nemoci (24). Způsob dědičnosti je autosomálně recesivní mimo gen *FANCB* vázaný na chromosom X a gen *FANCR*, kdy jsou mutace autosomálně dominantní. Proteiny kódované geny pro Fanconiho anémií zodpovídají za různé buněčné funkce včetně opravy DNA, detoxifikaci volných radikálů, energetický metabolismus a homeostázu proinflamatorních i myelosupresivních cytokinů. Mezi vrozené anomálie spojené s Fanconiho anémií patří deformity palce, ruky a předloktí, faciální dysmorfie, nízký vzrůst, vrozené vývojové vady ledvin a urotraktu, skvrny café-au-lait a VACTERL asociace (anomálie obratlů, anální atresie, srdeční malformace, tracheoesofageální píštěl, abnormality ledvin). Až třetina pacienta má však pouze mírné nebo žádné fyzikální tělesné abnormality. Selhání kostní dřeně je hlavní příčinou morbidity a mortality a projevuje se cytopenii ve všech krevních řadách, ačkoliv v některých případech může být přítomna pouze anémie nebo trombocytopenie. Pacienti s Fanconiho anémií mají zvýšené riziko hematologických malignit, karcinomu hlavy a krku, gynekologických malignit i jiných nádorů. (25)

18.4. Léčba

Kauzální terapie vrozených onemocnění krvetvorby neexistuje. Léčba asociovaných nádorových onemocnění se řídí podle standardních protokolů, nutno však myslet na riziko zvýšené genotoxicity chemo- a radioterapie. V případě vrozených selhání kostní dřeně spojených s rozvojem myeloidních malignit je alogenní transplantace krvetvorby často jediným terapeutickým řešením. Časné rozpoznání familiární příčiny onemocnění může pomoci při výběru dárce – při záchytu familiární mutace je potřebné sourozence či příbuzné otestovat a event. vyloučit z dárcovství.

18.5. Sledování a prevence pacientů s predispozicemi

Bohužel zatím nebyl uzavřen konsenzus, jak osoby s predispozicemi k leukemiím sledovat. Sledování se odvíjí se především od konkrétního defektu, rodinné anamnézy a celoživotního rizika rozvoje leukemie, které tento defekt způsobuje. U rodin s vysoce penetrantními mutacemi je doporučeno pravidelné, každoroční sledování diferenciálního krevního obrazu. V případě klinických obtíží nebo vzniku cytopenie je vhodné zvážit sternální punkci či trepanobiopsiii kostní dřeně (26). Pomocí metod NGS je již dnes možné sledování klonální hematopoesy (27). Rozsah doporučených vyšetření viz **tabulka 18.5.**

18.6. Výhled do budoucna

Význam genů spojených s vrozenými onemocněními krvetvorby je předmětem intenzivního výzkumu. Předpokládáme, že s lepším poznáním buněčných signálních drah produktů těchto genů bude možné najít potencionální terapeutické cíle v individualizované protinádorové terapii. Molekulárně-biologické techniky na bázi systému CRISPR-Cas9 dávají naději pro genovou terapii vypínáním (knock-out) nebo snížením exprese mutovaných genů.

Upozornění: *Tato doporučení jsou pouze návodem, jak je možno u nemocných s* vrozenými poruchami krvetvorby *postupovat. Autoři nenesou žádnou právní zodpovědnost za obsah těchto doporučení ani volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného – ta je plně zodpovědností ošetřujícího lékaře.*

18.7. Literatura

1) Li FP, Fraumenti, JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? Ann Intern Med 1969;71:747-52.

2) Furutani, E., Shimamura, A. Gremline genetic predisposition to hematologic malignancy. J Clin Cancer 2017;35:1018-8.

3) Zhang J, Walsh MF, Wu G, a kol. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. N Engl J Med 2015;373:2336-46.

4) Zhang MY, Keel SB, Walsh T, a kol. Genomic analysis of bone marrow failure and myelodysplastic syndromes reveals phenotypic and diagnostic complexity. Haematologica 2015;100:42-8.

5) Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, a kol. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to hematological malignancies: a nationwide survey in Japan. Ann Oncol. 2016;27: 887–95.

6) Stenson PD, Mort M, Ball EV, a kol. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies. Hum Genet. 2017;136(6):665-77.

7) Melazzini F, Palombo F, Balduini A, a kol. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2016;101:1333-42.

8) Noetzli L, Lo RW, Lee-Sherick AB, a kol. Germline mutations in ETV6 are associated with thrombocytopenia, red cell macrocytosis and predisposition to lymphoblastic leukemia. Nat Genet 2015;47:535-8.

9) Kozubik KS, Radova L, Pesova M, Reblova, K, Trizuljak J, Plevova K, Fiamoli V, Gumulec J, Urbankova H, Szotkowski T, Mayer J, Pospisilova S, Doubek M, 2018: C-terminal RUNX1 mutation in familial platelet disorder with predisposition to myeloid malignancies. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY 108(6), p. 652 – 657

10) Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. Pediatr Blood Cancer. 2005 Jan;44(1):8-12.

11) Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. Nat Rev Genet. 2001 Jun;2(6):446-57.

12) Seemanová E, Jarolim P, Seeman P, Varon R, Digweed M, Swift M, Sperling K. Cancer risk of heterozygotes with the NBN founder mutation. J Natl Cancer Inst. 2007 Dec 19;99(24):1875-80.

13) Noris P, Perrotta S, Seri M, Pecci A, Gnan C, Loffredo G, Pujol-Moix N, Zecca M, Scognamiglio F, De Rocco D, Punzo F, Melazzini F, Scianguetta S, Casale M, Marconi C, Pippucci T, Amendola G, Notarangelo LD, Klersy C, Civaschi E, Balduini CL, and Savoia A (2011). Mutations in *ANKRD26* are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. Blood, 117(24), 6673-6680.

14) Hayashi Y, Harada Y, Huang G, Harada, H. Myeloid neoplasms with germ line *RUNX1* mutation. Int J Hematol. 2017;106:183–8.

15) Green CL, Koo KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2739-47

16) DiNardo, Courtney D. „Getting a handle on hereditary *CEBPA* mutations.“ Blood 126, no. 10 (2015): 1156-1158

17) Ichikawa M, Asai T, Saito T, et al. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. Nat Med 2004;10:299–304.

18) Sakurai M, Kunimoto H, Watanabe N, et al. Impaired hematopoietic differentiation of RUNX1-mutated induced pluripotent stem cells derived from FPD/AML patients. Leukemia 2014;28:2344–2354.

19) Wang LC, Swat W, Fujiwara Y, et al. The TEL/ETV6 gene is required specifically for hematopoiesis in the bone marrow. Genes Dev 1998;12:2392–2402.

20) Moriyama T, Metzger ML, Wu G, et al. Germline genetic variation in ETV6 and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic genetic study. Lancet Oncol 2015;16:1659–1666.

21) Topka S, Vijai J, Walsh MF, et al. Germline ETV6 mutations confer susceptibility to acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. PLOS Genet 2015;11:e1005262.

22) Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, Arthur DC, Gu W, Gould CM, Brewer CC, Cowen EW, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zelazny AM, Daub JR, Spalding CD, Claypool RJ, Giri NK, Alter BP, Mace EM, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, and Holland SM. (2014). GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood, 123(6), 809-821

23) Krutílková V, Eckschlager T. Přehled syndromů spojených s rizikem nádorů dětského věku. Klin Onkol 2009; 22(Suppl): S45– S49

24) Auerbach AD, Smogorzewska A, (2019, April 23). *Fanconi Anemia Mutation Database*. Retrieved from http://www2.rockefeller.edu/fanconi/

25) Svahn J, Bagnasco F, Cappelli E, et al. Somatic, hematologic phenotype,long-term outcome,and effect of hematopoietic stem cell transplantation.An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology). AmJHematol 2016;91(7):666–71.

26) Niemeyer CM, Mecucci C. Practical considerations for diagnosis and management of patients and carriers. Semin Hematol. 2017 Apr;54(2):69-74.

27) Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, et al. Genomic analysis of germline and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. Blood. 2015;126:2484-2490.

Tabulka 18.1. Laboratorní a klinické nálezy u vybraných predispozic k leukemiím. AT – ataxia telangiectasia; DBA – Diamond Blakfanova anémie; DC – dyskeratosis congenita; FA – Fanconiho anémie; NBS – Nijmegen breakage syndrom; SDS – Schwachman Diamondův syndrom.

Laboratorní a klinický nález	**FA**	**DC**	**SDS**	**DBA**	***RUNX1***	***ETV6***	***ELANE***	***GATA2***	***DDX41***	**Noonan**	**Bloom**	**AT**	**NBS**
Anémie	X	X	X	X		(X)		X	X				
Neutropenie	X	X	X	(X)		(X)	X	X	X				
Trombocytopenie	X	X	X	(X)	X	X		X	X				
Dysfunkce trombocytů					X	X				X			
Imunodeficit		X	X					X			X	X	X
Dysmorfie													
- Končetiny	X				X								
- Ledviny	X	X			X								
- Srdce	X	X	X		X					X			
- Kůže	X	X	X								X		
- Slinivka			X										
- Neurologické nálezy	X	X	X							X		X	X
- Růst	X	X	X		X					X	X	X	X
- Obličej	X				X					X			
- Zuby	X	X	X										
- Skelet													

Tabulka 18.2. Skupiny genů s predispozicí k hematologickým malignitám.

skupina	**seznam genů**
myeloidní malignity s germinální predispozicí bez dalšího preexistujícího onemocnění či orgánové dysfunkce	*CEBPA, DDX41*
myeloidní malignity s germinální predispozicí a preexistujícím onemocněním destiček	*ANKRD26, ETV6, RUNX1*
myeloidní malignity s germinální predispozicí a preexistující orgánovou dysfunkcí	*GATA2, SAMD9, SAMD9L*
syndromy vrozeného selhání kostní dřeně - Fanconiho anémie, Diamond-Blackfanova anémie, Schwachman-Diamondův syndrom, těžká kongenitální neutropénie	*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1/BRCA2, FANCD2, FANCDE, FANCF, FANCG, FANCI, BRIP1, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, RAD51, FANCS/BRCA1, UBE2T, XRCC2, MAD2L2, RFWD3; RPL5, RPL11, RPL15, RPL23, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPL36, RPS7, RPS10, RPS15, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, GATA1, TSR2, SBDS, ELANE, HAX1, CDAN1, SLC25A38, SRP72*
telomeropatie	*DKC1, TERC, TERT, NOP10, NHP2, TINF2, WRAP53, CTC1, RTEL1, ACD, PARN, NAF1, STN*
RASopatie - syndrom Noonanové, neurofibromatóza, JMMOL asociována s neurofibromatózou	*PTPN11, CBL, NF1*
hereditární nádorové syndromy se zvýšeným rizikem myeloidních malignit– Lynchův syndrom, Li-Fraumeni syndrom, Wernerův syndrom, Bloomův syndrom, Nijmegen breakage syndrom, Ataxia teleangiectasia	*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, TP53, CHEK2, RECQL2, RECQL4, BLM, NBS1, ATM, KAT5*
vrozené imunodeficity se zvýšeným rizikem myeloidních malignit – Wiskott-Aldrichův syndrom, Brutonova agamaglobulinémie, CVID,	*WAS, BTK, LIG4, G6PC*
ostatní	*PAX5, ATG2B, GSKIP, MPL, MYH9, RBBP6, RBM8A, SH2B3*

Tabulka 18.3. Celoživotní riziko rozvoje malignity u vybraných vrozených onemocnění krvetvorby.

Germinální mutace	Celoživotní riziko rozvoje malignity	Prognóza malignity
CEBPA	**100 %; věk 2-50 let**	**relabující AML**
GATA2	**75 % věk 1-78 let (medián 20 let)**	**dobrá**
RUNX1	**44 % (klonální hematopoéza až u 80 % nosičů varianty starších 50 let)**	**špatná**
ETV6	**25–40 %; mladší věk nemocných, s přibývajícím věkem riziko klesá**	**dobrá**

Tabulka 18.4. Seznam genů pro Fanconiho anémii

FANCA	*FANCF*	*FANCN (PALB2)*	*FANCT (UBE2T)*
FANCB	*FANCG*	*FANCO (RAD51C)**	*FANCU (XRCC2)*
FANCC	*FANCI*	*FANCP (SLX4)*	*FANCV (MAD2L2/REV7)*
FANCD1 (BRCA2)	*FANCJ (BRIP1)*	*FANCQ (ERCC4)*	*FANCW (RFWD3)*
FANCD2	*FANCL*	*FANCR (RAD51)****	
FANCE	*FANCM*	*FANCS (BRCA1)*	

* Mutace v genu *RAD51C* jsou asociovány s Fanconi anemia-like syndromem (OMIM: 613390)
** Specifické mutace v *ERCC4* (*XPF*) jsou asociovány s xeroderma pigmentosum (OMIM: 278760) a progérií (OMIM: 610965)
*** Dominantní mutace v genu *RAD51* jsou asociovány s Fanconi anemia-like syndromem

Tabulka 18.5. Minimální doporučený rozsah vyšetření u nemocných s podezřením na vrozené onemocnění krvetvorby

krevní obraz + mikroskopický rozpočet leukocytů
mikroskopie a flowcytometrie trombocytů, agregační testy v případě trombocytopenie
sternální punkce nebo trepanobiopsie v případě bi- nebo pancytopenie
klinickogenetické vyšetření
molekulárně genetické vyšetření (NGS panel, případně exomové sekvenování)
cytogenetické vyšetření v případě dysmorfii, růstové či mentální retardace

Vysvětlivky: NGS – sekvenování nové generace

19. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2020

Michal Karas, Daniel Lysák, Pavel Jindra, Marta Krejčí, Jiří Mayer

19.1. Úvod

Transplantace krvetvorných buněk (*hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) je efektivní léčebná procedura pro mnoho získaných i vrozených onemocnění krvetvorby, včetně některých vzácných poruch imunitního systému a enzymatických metabolických onemocnění *(Ljungman, 2010; Gratwohl, 2010; Duarte 2019).* Transplantaci předchází podání přípravného předtransplantačního režimu (nejčastěji jde o kombinaci cytostatik, případně i celotělového ozáření), který má za cíl zničit stávající neefektivní či patologickou krvetvorbu a eradikovat zbylé maligní buňky. V případě alogenní transplantace má zároveň potlačit imunitní systém pacienta, aby bylo možné bezproblémové přihojení krvetvorného a imunitního systému dárce. Aplikace přípravného režimu (*conditioning*) je zatížena hematologickou a nehematologickou toxicitou. Vysoké dávky cytostatik využívané při transplantacích krvetvorných buněk vedou k dlouhodobému až ireverzibilnímu útlumu kostní dřeně pacienta (u alogenních transplantací není silná cytotoxická příprava podmínkou a v některých případech může být pouze imunosupresivní) a rekonstituce krvetvorby po transplantaci je umožněna podáním štěpu krvetvorných buněk. Uchycení krvetvorných buněk, obnova krvetvorby a reparace krevního obrazu (tzv. engraftment) nastává zpravidla do 2-3 týdnů po transplantaci. Kinetika přihojení je ovlivněna typem transplantátu a rychlejší je po podání periferních kmenových buněk v porovnání s kostní dření *(Schmitz 2006).*

Rozlišujeme **dva základní typy transplantací:**

Autologní transplantace znamená, že pro transplantaci jsou použity vlastní krvetvorné buňky nemocného, odebrané zpravidla ve stadiu remise nebo minimální aktivity základní nemoci. Léčebný efekt spočívá v podání vysocedávkované chemoterapie a infuze autologního transplantátu slouží pouze k obnově vlastní krvetvorby pacienta zničené myeloablativní chemoterapií.

Alogenní transplantace znamená, že pro transplantaci jsou použity krvetvorné buňky jiného člověka, nejčastěji je to HLA kompatibilní sourozenec nebo nepříbuzenský dobrovolník z registru dárců. Předpokladem je shoda transplantačních (HLA) znaků mezi dárcem a příjemcem, nicméně možné jsou v současné době i příbuzenecké transplantace s částečně shodným tzv. haploidentickým dárcem.

Na rozdíl od autologní transplantace, jejíž princip spočívá v prostém obnovení krvetvorby po vysocedávkované chemoterapii, je kurativní efekt alogenní transplantace mnohem komplexnější. Alogenní transplantace spoléhá na interakci mezi imunitním systémem dárce a nádorem resp. tkáněmi příjemce. Kromě přípravného protokolu jsou klíčový faktorem T-lymfocyty dárce schopné rozpoznat přežívající nádorové buňky příjemce, které pak jsou imunitními mechanizmy likvidovány. Jde o tzv. reakci štěpu proti nádoru (*graft-versus-leukemia, GVL*), která může eradikovat reziduální nemoc resp. bránit relapsu nádorového onemocnění. Imunokompetentní buňky dárce tak hrají zásadní roli v efektivitě alogenní transplantace a alogenní HSCT je *de facto* **buněčnou imunoterapií**. GVL efekt bývá ovšem často spjatý s reakcí štěpu proti hostiteli (*graft-versus-host disease, GVHD*), která naopak poškozuje tkáně a orgány hostitele (nejčastější bývá postižení kůže, jater, sliznice gastrointestinálního traktu, dále dutiny ústní a očí).

Léčba pomocí transplantace krvetvorných buněk je standardně v České republice (ČR) prováděna od devadesátých let 20. století. Postavení autologní i alogenní transplantace v léčebných algoritmech se průběžně mění, zejména v souvislosti s příchodem nových cílených léků či rozvojem imunoterapeutických postupů. Přesto zůstává provedení HSCT u celé řady onemocnění, především některých hematologických malignit (90 % všech HSCT indikací), nenahraditelnou terapeutickou modalitou, která umožňuje vyléčení jinak neřešitelného a smrtelného onemocnění. Na druhé straně je třeba si

uvědomit, že tento terapeutický výkon s sebou nese řadu možných závažných komplikací, které mohou vést v některých případech i k úmrtí pacienta. Zatímco nerelapsová mortalita spojená s autologní transplantací je nízká (do 5 %), v případě alogenní transplantace se pohybuje kolem 20 % *(Jantunen 2006, Barret 2018).*

Provedení HSCT jednoznačně spadá do kompetence center intenzivní a specializované hematologické péče (CIHP), respektive transplantačních hemato-onkologických center, kterých je v současné době v ČR deset (rok 2022). Jedná se o specializovaná pracoviště v těchto nemocnicích: FN Plzeň (dospělí), VFN Praha (dospělí), ÚHKT Praha (dospělí), FN Brno (dospělí), FN Motol Praha (děti), FN Královské Vinohrady Praha (dospělí), FN Hradec Králové (dospělí), FN Olomouc (dospělí), FN Ostrava (dospělí), FN Brno (děti). Některá z těchto center provádějí pouze autologní nebo alogenní transplantace krvetvorných buněk, některá centra provádějí oba typy transplantací.

Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných buněk jsou pravidelně publikovány Transplantační sekcí České hematologické společnosti a České onkologické společnosti ČLS JEP, naposledy v roce 2016 *(Krejčí, 2016).* Tato doporučení jsou aktualizována na základě závěrů a doporučení EBMT (viz kapitola 19.3.)

Rozhodnutí k provedení transplantační léčby se řídí celou řadou faktorů na straně pacienta (celkový klinický stav, přítomnost přidružených onemocnění, věk) a jeho onemocnění (stav základní nemoci, prognostické faktory). Při zvažování alogenní transplantace vstupuje do hry ještě dostupnost a kvalita dárce. Všechny tyto okolnosti ovlivňují závěrečné indikační rozhodnutí. Proces posouzení indikace transplantace krvetvorných buněk je vysoce komplexní a individuální a patří do kompetence transplantačních center. Některé případy indikací nepříbuzenských alogenních transplantací jsou dokonce posuzovány Meziústavní indikační komisí, kterou tvoří odborníci z center provádějících alogenní transplantace.

Autoři věří, že aktualizované shrnutí standardní evropské klinické praxe v roce 2022 může pomoci především hematologickým a onkologickým pracovištím, která transplantace standardně neprovádějí, pomýšlet na možnou indikaci transplantační léčby správně a včas, což je základním předpokladem pro optimální léčebný výsledek u každého konkrétního nemocného.

19.2. Definice transplantace, kategorie dárců, zdroje krvetvorných buněk

19.2.1. Transplantace krvetvorných buněk (HSCT)

Definice: HSCT se dle recentní definice EBMT rozumí **jakákoliv procedura,** při které jsou **hemopoetické krvetvorné buňky od kteréhokoliv dárce a z libovolného zdroje podány příjemci s cílem částečně či úplně nahradit a obnovit jeho krvetvorbu** *(Duarte, 2019).*

Krvetvorné buňky mohou být získány z kostní dřeně, periferní krve nebo pupečníkové krve. Cíl provedení HSCT by měl být stanoven předem a celá procedura musí být prováděna v příslušném etickém rámci jak u příjemce, tak u dárce (nezbytné informované souhlasy apod.)

19.2.2. Klasifikace a kategorie dárců, typy transplantací

Základní typy dárců jsou následující: autologní, syngenní (jednovaječná dvojčata), alogenní. Kategorie alogenní dárce se dále rozděluje na **příbuzenského** a **nepříbuzenského**.

HLA shoda u páru příjemce/alogenní dárce se obvykle vyjadřuje poměrem shody v klinicky relevantních HLA genech k neshodným, např. shoda 10/10 je kompletní shodu, analogicky shoda 9/10 je neshoda v 1 HLA genu (lokusu), analogicky shoda 5/10 je neshoda v polovině z HLA znaků (typicky u haploidentických ***dárců, viz dále).***

Optimální alogenní dárce má s pacientem shodné všechny důležité, klinicky relevantní HLA antigeny na úrovni jednotlivých HLA alel (tzv. HLA-identický dárce nebo dobře shodný nepříbuzenský dárce): V současné době se za klinicky nejvíce relevantní považují HLA antigeny kódované geny HLA-A,

-B,-C,-DRB1 a proto je v těchto shoda vyžadována především. Nicméně pro optimální výsledek transplantace má význam i shoda v genech HLA-DQB1 a –DPB1.

19.2.2.1. Příbuzenský dárce

Může být buď **HLA shodný (genoidentický) sourozenec** (MSD = matched sibling donor, shodný 10/10) nebo ***částečně HLA shodný příbuzný*** (sourozenec, rodič, potomek či vzdálenější příbuzný). Tito částečně HLA shodní mají s příjemcem společný sdílený HLA haplotyp a nazývají se souhrnně **haploidentiční *dárci. Druhý nesdílený* haplotyp je buď zcela neshodný, či má „náhodně" některé antigeny shodné.** Tito haploidentičtí ***dárci mají typicky shodu 5/10, ale mohou mít některé HLA znaky shodné i na nesdíleném*** haplotypu a pak je shoda vyšší (6/10, 7/10).

19.2.2.2. Nepříbuzenský dárce

Rozlišujeme „dobře" shodné nepříbuzné dárce a částečně neshodné nepříbuzné dárce.

Jako **dobře shodný nepříbuzenský dárce (*MUD, well-matched unrelated donor*)** je tedy definován dárce se shodou s příjemcem v 10/10 nebo 8/8 HLA antigenech (mimo HLA-DQB1), případně 9/10 shodný dárce s izolovanou neshodou v DQB1 genu.

Jako **nepříbuzenský dárce s neshodou (*MMUD, mismatched unrelated donor*)** je definován dárce, který má s příjemcem alespoň jednu neshodu v antigenech/alelách HLA-A, -B, -C, respektive HLA–DR.

Haploidentičtí ***dárci a nepříbuzní dárci s neshodou (MMUD) se často zahrnují do společné skupiny nazývané* neshodní alternativní dárci** (***MMAD – mismatched alternative donors***). Do této skupiny se řadí i pupečníková krev, která je obvykle také částečně HLA neshodná.

Podle typu dárce krvetvorných buněk tedy rozeznáváme tyto čtyři základní typy transplantací *(Duarte, 2019)*:

A*)* Sourozenecká alogenní transplantace: dárcem je **HLA identický sourozenec** (bratr nebo sestra), tedy genotypově identický dárce.

B) Alogenní transplantace od dobře shodného nepříbuzného dárce (MUD) – shoda 10/10, shoda 8/8 nebo shoda 9/10, pokud je přítomna neshoda v DQ.

C) Alogenní HSCT od alternativního neshodného dárce (PMAD) – tato kategorie zahrnuje (1) neshodného nepříbuzného dárce (MMUD – definice výše) nebo (2) haploidentického dárce, popřípadě transplantaci pupečníkové krve.

D) Autologní HSCT – dárce a pacient jsou jedna a tatáž osoba.

19.2.2.3. Vyhledávání dárce

Vyhledávání dárce by mělo začít co nejdříve od stanovení diagnózy, kde je potenciální nutnost provedení alogenní HSCT, což jsou typicky akutní leukémie. Zde je doporučeno provést typizaci úzké rodiny (sourozenci, rodiče děti) prakticky ihned po stanovení diagnózy. Získáme tak informaci jednak o přítomnosti/absenci HLA identického sourozence a současně i o potenciálních haploidentických dárcích.

Dárcem první volby je HLA (geno)identický sourozenec, kterého však nalezneme pouze u menší části nemocných, navíc s rostoucím věkem transplantovaných logicky stoupá i věk sourozenců a to kompromituje jejich únosnost k odběru.

Nemá-li pacient HLA identického sourozence, zahajuje se vyhledávání v registrech dobrovolných dárců krvetvorných buněk. V ČR se tak děje prostřednictvím 2 fungujících registrů: Českého národního registru dárců dřeně v Plzni a Českého registru dárců krvetvorných buněk v Praze. Ty zajistí vyhledání dárce nejen ve svých databázích, ale současně organizují a koordinují i případné vyhledávání

v registrech zahraničních. Děje se tak prostřednictvím sítě registrů, které dárce sdílejí v celosvětové databázi WMDA Search&Match. Současně oba registry zajišťují i transport krvetvorných buněk ze zahraničí do transplantačních center. Aktuálně lze nalézt dobře shodného nepříbuzného dárce (MUD) pro cca 70-90% pacientů a to v horizontu 1-3 měsíců. Samotné darování krvetvorných buněk je bezplatné, veškeré náklady spjaté s vyhledáním vhodného dárce a získáním štěpu krvetvorných buněk jsou v ČR hrazeny zdravotní pojišťovnou pacienta. Vlastní provedení transplantace krvetvorných buněk (autologní i alogenní) u konkrétního nemocného je rovněž standardně v ČR hrazeno zdravotními pojišťovnami.

19.2.2.4. Volba typu dárce, preference a hierarchie dárců

Aktuálně lze konstatovat, že prakticky pro každého pacienta nalezneme potenciálního dárce:

- pro 10-20% HLA shodného sourozence
- pro 70-90% dobře HLA shodného nepříbuzného dárce (MUD)
- pro takřka 100% nalezneme MMAD (neshodného alternativního dárce), buď haploidentického příbuzného, nebo částečně neshodného nepříbuzenského (MMUD), popřípadě pupečníkovou krev (CB)

I když nalezneme dárce pro každého pacienta, problémem zůstává včasné nalezení a provedení vlastní transplantace a pak identifikace toho optimálního dárce. Je totiž zřejmé, že pro daného pacienta obvykle volíme mezi více dárci různého typu (MUD vs. MMUD vs. haploidentický příbuzný), případně více dárci stejného typu (několik MUD, několik haploidentických). Jednoznačný a definitivní konsensus v preferenci a hierarchii dárců není stanoven a je předmětem diskuzí, které jsou nad rámec účelu textu. Volba dárce je primárně ovlivněna typem a stádiem základního onemocnění, dále i řadou nemedicínských či logistických faktorů. Obecně existuje následující shoda v doporučeních:

- dárcem 1. volby je HLA identický sourozenec
- dobře HLA shodný nepříbuzný dárce (MUD) či haploidentický příbuzný jsou volbami číslo 2.
- při nedostupnosti výše uvedených je alternativou částečně shodný nepříbuzný (MMUD).
- pupečníková krev je v rámci ČR používána minimálně, prakticky pouze u pediatrických nemocných

Výše uvedená hierarchie není absolutní a je modifikována konkrétním kontextem individuálního pacienta. Např. mladý zdravý MUD může být preferován před starším nemocným shodným sourozencem anebo urgentnost transplantace vede k preferenci rychle dostupného haploidentického dárce před MUD apod. Podrobnější údaje o problematice lze nalézt v literatuře *(Duarte 2019, Lee 2017, Ciurea 2019)*

19.2.3. Infúze dárcovských T-lymfocytů a imunoterapie

Infuze dárcovských lymfocytů (DLI) je charakterizovaná jako **podání T-lymfocytů (nebo jejich subpopulace) získaných od původního dárce alogenních krvetvorných buněk**, buď kryokonzervací části primárního štěpu, nebo dodatečně z plné krve pomoci leukaferézy. Důvodem k podání DLI je nejčastěji potransplantační relaps nádorového onemocnění, přetrvávající reziduální nemoc nebo smíšený chimerismus (přítomnost původní pacientovo krvetvorby po transplantaci). Podání DLI není jedinou imunoterapií, kterou je možné u transplantovaných pacientů provádět. Další nejčastější metodou je infuze mesenchymálních kmenových buněk k léčbě GVHD. Aplikovat je možné také různé selektované nebo geneticky modifikované populace lymfocytů, které se využívají v léčbě komplikací (virové infekce) či relapsů.

19.2.4. Zdroje krvetvorných buněk

Standardními zdroji krvetvorných buněk jsou **kostní dřeň (***bone marrow, BM***)** a **periferní krvetvorné buňky** (*peripheral blood stem cells, PBSC*). V případě autologních transplantací jsou PBSC domi-

nantním zdrojem krvetvorných kmenových buněk a využívají se u více než 99 % výkonů. Výhodou je jednodušší metoda odběru a zpracování, nižší riziko kontaminace transplantátu maligními buňkami a také možnost získat dostatečné dávky kmenových buněk k případnému zajištění opakovaných vysocedávkovaných chemoterapií (pacienti s mnohočetným myelomem, Hodgkinovým lymfomem). Pro mobilizaci PBSC do periferní krve se využívá růstový faktor granulopoezy (filgrastim, G-CSF) v dávkách kolem 10 µg/kg/den, zpravidla v kombinaci s chemoterapií. Někteří pacienti nevyplaví po této mobilizaci dostatečné množství kmenových (CD34+) buněk a označují se jako tzv. „poor mobilizeři". Situaci pacientů, jejichž PBSC nebyly dostatečně mobilizovány při standardní mobilizaci, je možné řešit využitím plerixaforu, který v kombinaci s G-CSF zlepšuje mobilizaci hematopoetických kmenových buněk *(DiPersio, 2009)*.

Vlastní odběr periferních krvetvorných buněk se provádí pomocí separátorů krevních buněk. Optimální načasování odběru PBSC se řídí sledováním koncentrace CD34+ buněk v periferní krvi pomocí flowcytometrického vyšetření. Získaný transplantát se kryokonzervuje a uchovává se v tekutém dusíku, kde je možné jej dlouhodobě skladovat (měsíce až roky). Bezpečný transplantát autologních krvetvorných buněk obsahuje minimálně 2 x 10^6 CD34+ buněk na kg hmotnosti příjemce *(Mohty 2014)*.

Pro alogenní transplantace se využívají oba typy transplantátů získaných od zdravých dárců. PBSC se mobilizují G-CSF a odebírají aferézou, kostní dřeň se získává opakovanými aspiracemi z lopaty kosti kyčelní v celkové anestezii. Odlišná kompozice obou typů transplantátů nabízí určité výhody a nevýhody. PBSC dosahují rychlejšího obnovení krvetvorby a zkracují tak období útlumu kostní dřeně v potransplantačním období *(Sureda, 2015)*. Naopak příjemci kostní dřeně mají menší riziko vzniku akutní a zejména chronické reakce štěpu proti hostiteli, díky menšímu obsah T-lymfocytů ve štěpu *(Schmitz, 2006)*. Transplantace PBSC může být spojena s méně častými relapsy základního onemocnění právě díky akcentaci GVHD, nicméně ve výsledku však nebývá statisticky významný rozdíl v přežití pacientů při porovnání obou typů transplantátů, a to jak u transplantací s redukovanou, tak myeloablativní přípravou *(Holtick 2015)*. Vzhledem k tomu, že chronická GVHD může výrazně limitovat kvalitu života transplantovaného pacienta, je snaha její výskyt omezit, a to již vhodným výběrem dárce či typu transplantátu. Přestože jsou PBSC preferovaným typem štěpu (80–90 % alogenních transplantací), je stále častěji zvažována kostní dřeň. Samozřejmě se při volbě zdroje krvetvorných buněk musí být respektováno přání a rozhodnutí dárce.

Dalším možným zdrojem krvetvorných buněk jsou **buňky získané z pupečníkové krve** (*cord blood, CB*). Transplantace pupečníkové krve může být zvažována zejména u pediatrických pacientů s ohledem na omezené množství kmenových buněk v transplantátu. Nicméně CB transplantace mohou být prováděny i u dospělých pacientů, zpravidla využitím dvou nebo tří jednotek pupečníkové krve. Při výběru vhodné jednotky se sleduje nejen HLA shoda, kdy je možné akceptovat neshodu nepřesahující 2 HLA antigeny, ale také dávka kmenových buněk. Tento typ transplantátu se historicky využíval zejména v situacích, kdy nebyl dostupný vhodný alogenní dárce kostní dřeně či PBSC. **Aktuálně se místo pupečníkové krve stále více prosazují haploidentické transplantace** a transplantace CB představují pouze cca 1-2 % všech alogenních transplantací *(Passweg 2020)*.

19.3. Faktory ovlivňující výsledek transplantace krvetvorných buněk a samotná indikace k transplantaci

V rámci indikace k HSCT je třeba vyhodnotit přínos a rizika transplantačního postupu a pochopitelně pacient, potenciální kandidát transplantační léčby, musí být informován, že transplantační postup je indikován s cílem vyléčení základního onemocnění, nicméně i přes provedení HSCT trvá určité riziko progrese/relapsu základního onemocnění a že transplantační postup může být spojen s rizikem rozvoje potransplantačních komplikací.

19.3.1. Faktory ovlivňující výsledek transplantace

Výsledek HSCT je ovlivněn řadou faktorů. K základním faktorům ovlivňujícím výsledek transplantační léčby patří věk, celkový stav a komorbidity pacienta. Dalšími zásadními faktory ovlivňujícími výsledek HSCT jsou faktory související s charakteristikou základního onemocnění, mezi které patří typ a stav základního onemocnění, doba od diagnózy do provedení transplantace. Výsledek alogenní HSCT dále zásadně ovlivňuje HLA dárce, typ, pohlaví a věk dárce, CMV status dárce a příjemce. Mezi další faktory ovlivňující výsledek transplantační léčby pak patří zkušenosti transplantačního centra, přetížení železem apod.

19.3.1.1. Faktory na straně pacienta

Ještě před vlastním provedením HSCT u konkrétního nemocného jsou hodnocena rizika a faktory, ovlivňující peritransplantační mortalitu (non-relapse mortality, NRM), tedy úmrtnost v souvislosti s provedením HSCT, a tím i celý výsledek a přežití po transplantaci. K nejčastěji používaným skórovacím systémům patří tzv. **EBMT risk skóre** *(Gratwohl, 1998, 2009)* a **HSCT-CI** tzn. komorbidity index spojený s transplantací krvetvorných buněk *(Sorror 2005).*

Hlavní faktory důležité pro výsledek alogenní HSCT po myeloablativní přípravě na základě **EBMT risk skóre** jsou uvedeny v tabulce 19.3.1. V tabulce 19.3.2 a 19.3.3 jsou pak uvedena rizika NRM a celkového přežití (OS) pro jednotlivé diagnózy na základě EBMT risk skóre.

Tabulka 19.3.1 EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Faktor	Hodnoty	Body
Věk	<20	0
	20-40	1
	>40	2
Stav základního onemocnění*	časný	0
	intermediární	1
	pokročilý	2
Interval Dg.-HSCT	< 12 měsíců	0
	≥ 12 měsíců	1
Dárce	HLA shodný příbuzný	0
	Jiný	1
Pohlaví dárce a příjemce	dárce žena – příjemce muž	1
	jiné	0

* Stav onemocnění. Časný = AL v 1.CR, MDS 1.CR, neléčený, CML 1.CP, NHL/MM 1.CR, neléčený. Intermediární = AL v 2.CR, CML mimo akcelerovanou nebo blastickou fázi, MDS v 2.CR nebo PR, NHL/MM v 2.CR, PR, stabilní onemocnění. Pokročilý = AML v ostatních fázích, CML v akcelerované nebo blastické fázi, MDS v ostatních fázích, NHL/MM v ostatních fázích. U aplastické anémie se nehodnotí stav onemocnění.

Tabulka 19.3.2 Pravděpodobnost (%) NRM v 5 letech dle EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Body	0	1	2	3	4	5	6-7
AML	14	20	25	30	36	40	41
ALL	15	23	24	30	40	47	53
CML	15	22	30	38	45	52	55
AA	18	26	40	49	52		
MDS	25	28	30	35	38	46	50
MM			29	35	40	42	52
NHL	15	24	28	30	34	36	38

Tabulka 19.3.3 Pravděpodobnost (%) OS v 5 letech dle EBMT risk skóre (upraveno podle Gratwohl, 2009)

Body	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6-7**
AML	68	59	52	38	30	23	18
ALL	66	52	43	38	22	16	14
CML	76	72	60	51	39	26	14
AA	81	72	60	49	45		
MDS	56	52	46	40	35	28	25
MM			48	40	36	22	17
NHL	75	59	50	48	43	40	38

Se zavedením režimů s redukovanou intenzitou do klinické praxe a zlepšením podpůrné péče v potransplantačním období rostou počty transplantací i u pacientů staršího věku a s přítomností komorbidit. Ke zhodnocení potransplantačního rizika byl vytvořen HSCT-specifický index přítomnosti přidružených chronických onemocnění, která mají význam pro predikci peritransplantační mortality, a tedy pro celkové přežití po transplantaci, tzv. **index komorbidit** (*HSCT-specific co-morbidity index, HCT-CI skóre*) *(Sorror, 2005).* Prediktivní možnosti prognostického modelu pak dále byla zlepšena doplněním věku jako dalšího hodnoceného faktoru *(Sorror, 2014).* V tabulce 15.3.4 jsou uvedeny komorbidity a jejich definice pro hodnocení HCT-CI. Na základě získaného skóre jsou pacienti zařazeni do skupin s nízkým (0 bodů), intermediárním (1-2 body) a vysokým (3 a více bodů) rizikem. Například pacienti, kteří mají hodnotu HCT-CI skóre 0, mají pravděpodobnost úmrtí ve 2 letech po alogenní HSCT 9 %. Pacienti, kteří mají hodnotu HCT-CI skóre 4 a více, mají pravděpodobnost úmrtí ve 2 letech po alogenní HSCT 43%

Samotný věk nemocného je jedním z důležitých prognostických faktorů u HSCT, podstatný je však spíše biologický než kalendářní věk, obecně však čím vyšší věk, tím větší riziko. Velmi zjednodušeně lze doporučit pro provádění autologních i alogenních transplantací krvetvorných buněk věkovou hranici 65-70 let, je ovšem nutný individuální přístup a v případě dobrého klinického stavu pacienta s nepřítomností zásadních komorbidit lze provádět transplantační léčbu i u pacientů do věku 75 let. Je třeba zdůraznit, že uvedené věkové limity pro provedení HSCT jsou orientační a nelze je považovat za striktní. Vždy je třeba zohlednit přínos a rizika HSCT v kontextu dalších skutečností (základní onemocnění, dostupnost a typ dárce, komorbidita, celkový stav a výkonnost pacienta atd.) a s ohledem na prognózu nemocného v případě neprovedení transplantace. U řady nemocných je tak plně oprávněné doporučené věkové hranice překročit a u jiných je naopak provedení transplantace odmítnout i přes mladší věk, jelikož jejich celkový klinický stav a přítomnost dalších komplikujících onemocnění neumožňuje bezpečné provedení transplantace nebo její přínos nevyvažuje rizika HSCT. Nemocní ve věku do 18 let jsou v tomto sdělení klasifikováni jako děti.

Tabulka 19.3.4 HSCT-CI (upraveno podle Sorror, 2005, 2014)

Komorbidita/definice	**Body**
Věk ≥ 40let	1
Arytmie/FS, flutter síní, sick-sinus syndrom, ventrikulární arytmie	1
Kardiální/koronární onemocnění, kongestivní srdeční selhání, stav po IM, EF<50%	1
Zánětlivé onemocnění GIT/Chrohnova nemoc, ulcerózní kolitida vyžadující léčbu	1
Diabetes/insulinoterapie, PAD v 4 týdnech před HSCT	1
Cerebrovaskulární/CMP, TIA	1
Psychiatrické/deprese, úzkost, jiné vyžadující léčbu	1
Lehké jaterní/bilirubin < 1,5xnorm.hodnota, AST nebo AST/ALT < 2,5x norm. hodnota, prodělaná HBV, HCV	1

Komorbidita/definice	Body
Obezita/BMI > 35 kg/m^2	1
Předchozí infekce/infekce při přijetí k HSCT vyžadující léčbu do převodu	1
Střední plicní/DLCO a/nebo FEV1 66-80%	2
Revamatologické/systémový lupus, revmatoidní artritida, polymyositida, revm. polymyalgie, onemocnění poj.tkání	2
Peptický vřed/endoskopicky nebo gastroskopicky diagnostikovaný	2
Renální/kretinin > 176 umol/l, dialýza, předchozí Tx ledvin	2
Předchozí tumor/s vyjímkou non melanomových kožních nádorů	3
Chlopenní vada/diagnostikovaná s vyjímkou prolapsu mitrální chlopně	3
Těžké plicní/ DLCO a/nebo FEV1 ≤ 65%, klidová dušnost, domácí oxygenoterapie)	3
Střední či těžké jaterní/ bilirubin ≥ 1,5xnorm.hodnota, AST nebo AST/ALT ≥ 2,5x norm.hodnota	3

19.3.1.2. Faktory na straně základního onemocnění

Výsledky HSCT souvisí s riziky základního onemocnění (typ onemocnění, rizikové faktory, chemorezistence, kvalita remmise atd.), protože jejich přítomnost zvyšuje v potransplantačním období riziko progrese či relapsu základního onemocnění. Stanovení rizika základního onemocnění umožnuje zvážit intenzitu předtransplantační přípravy, složení a dobu podávání imunosupresivní léčby či zvážení dalších postupů (DLI, léčba HMA, TKI atd.) k minimalizaci rekurence malignity po HSCT. V případě alogenní HSCT se v současnosti široce používá prognostický index vycházející ze stavu a stádia základního onemocnění, tzv. **rizikový index základního onemocnění** (Disease risk index / DRI/) *(Armand, 2012, 2014).* Toto prognostické skóre klasifikuje riziko základního onemocnění do 4 rizikových skupin s různým rizikem relapsu, OS a NRM. Uvedené skóre a rozdělení do skupin ukazuje tabulka 17.3.5.

Tabulka 19.3.5 DRI (upraveno podle Armand, 2012, 2014)

Riziko		Onemocnění	
Nízké		AML s příznivou cytogen., CLL, CML, indolentní B-NHL	
Střední		AML a MDS s intermed.cytogen., MPN, MM, HL, DLBCL/transformovaný indolentní B-NHL, MCL, T-NHL nodální	
Vysoké		AML a MDS s nepříznivou cytog., extranodální T-NHL	
Riziko		**Stádium**	
Nízké		CR1, CR ≥2, PR1, neléčený, PR≥2 (RIC), CML CP	
Vysoké		PR≥2 (MAC), selhání indukce, aktivní relaps, CML AP/BP	
Onemocnění	**Stádium**	**Celkové riziko**	**OS v 4 letech**
nízké	nízké	nízké	64% (56-70%)
nízké	vysoké	střední	46% (42-50%)
střední	nízké		
střední	vysoké	vysoké	26% (21-31%)
vysoké	nízké		
vysoké	vysoké	velmi vysoké	6% (0-21%)

19.3.2. Indikace k alogenní transplantaci

19.3.2.1. Kategorie transplantačních indikací

Indikace k transplantační léčbě jsou rozděleny do čtyř základních kategorií a tří stupňů doporučení. Definice jednotlivých kategorií je následující *(Krejčí, 2016; Duarte 2019):*

1) ***Standardní indikace (standard of care; S)*** jde o indikace, u nichž je provedení transplantace krvetvorných buněk (HSCT) standardním léčebným přístupem. Výsledky transplantační léčby jsou u těchto indikací obecně dobře doloženy (na základě klinických studií, obvykle randomizovaných) a jsou prokazatelně lepší ve srovnání s jinými léčebnými postupy. Kategorie standardní indikace však přesto neznamená, že transplantace je pro konkrétního pacienta nezbytně optimální léčbou za všech okolností. Jiný léčebný postup je obvykle oprávněn v těchto případech: není nalezen vhodný dárce; existuje srovnatelná alternativní léčba; nemocný významně překračuje doporučený věkový limit (65-70 let); nemocný má jiné závažné onemocnění; které je kontraindikací provedení transplantační léčby; celkový klinický stav pacienta je natolik závažný, že neumožňuje provedení HSCT; nemocný provedení HSCT vědomě odmítá.

2) ***Individuální indikace – klinická možnost (clinical option; CO)****: jde* o indikace, kdy lze předpokládat, že transplantační léčba má obecně přinejmenším stejné výsledky jako jiný léčebný postup na základě publikovaných klinických studií. U některých vzácných onemocnění jsou však počty pacientů nízké a nelze proto provádět randomizované klinické studie. Provedení HSCT je v těchto případech indikováno individuálně po důkladném zvážení rizik, ale i benefitů u konkrétního pacienta. Dle doporučení EBMT (*Duarte, 2019)* se hodnotí provedení transplantace v této indikaci jako cenná terapeutická možnost pro individuálního pacienta. Správné stanovení individuální indikace vyžaduje pečlivé posouzení a zvážení řady prognostických faktorů, dostupnosti dárce, zdroje krvetvorných buněk, typu přípravného režimu, přítomnosti komorbidit apod.

3) ***Vývojové indikace, transplantace podle klinického protokolu (developmental; D):*** jde o indikace, kdy za současného stavu poznání není možné jednoznačně definovat přínos a význam transplantační léčby ve srovnání s jinými léčebnými možnostmi. Proto jsou tyto indikace označovány jako vývojové a je třeba dalšího klinického výzkumu k přesnějšímu definování role HSCT u těchto indikací. Tyto transplantace by měly být prováděny pouze v rámci klinických protokolů. Tyto protokoly musí být schváleny lokální etickou komisí a musí odpovídat současným národním, případně mezinárodním standardům.

4) ***Transplantace není indikována, transplantace není všeobecně doporučována (generally not recommended, GNR):*** Tato kategorie zahrnuje onemocnění, či jejich fáze, kdy provedení HSCT není indikováno, či není všeobecně doporučováno. Tato kategorie zahrnuje také časná stadia nemoci, kdy výsledky netransplantační, konvenční léčby neopravňují vystavit nemocného riziku transplantační mortality. Nebo situace, kdy nemoc je naopak tak pokročilá, že naděje na úspěšnost transplantace je do té míry malá, že riziko odběru zdravého dárce je těžko ospravedlnitelné.

Stupně doporučení jednotlivých kategorií jsou následující *(Duarte 2019):*

1) ***Stupeň I:*** doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené randomizované studie.

2) ***Stupeň II:*** doporučení vychází z alespoň jedné dobře provedené studie bez randomizace, z více studií v čase, ze zásadních výsledků provedené experimentální studie

3) ***Stupeň III:*** doporučení vychází především z názorů respektovaných autorit na základě klinické praxe, reportů nebo doporučení odborných skupin

Samozřejmě je nutné předpokládat určitou formu překrývání se mezi kategoriemi vývojové a neindikované transplantace, probíhající klinické studie dále budou upřesňovat tyto indikační kategorie. Uvedená definice neplatí pro situace, kdy je dostupný syngenní dárce.

Definitivní rozhodnutí o provedení či neprovedení HSCT u konkrétního pacienta v ČR spadá plně do kompetence jednotlivých transplantačních center, ve kterých jsou transplantace krvetvorných buněk prováděny.

19.3.2.2. Samotné indikace k transplantaci dle jednotlivých onemocnění

Nejčastější současné indikace k autologním a alogenním transplantacím krvetvorných buněk v ČR v roce 2019 jsou shrnuty v **tabulkách 15.3.6-15.3.10.** Tato doporučení vycházejí z recentní praxe evropských transplantačních center, založené na dosavadních výsledcích klinických studií týkajících se transplantací krvetvorných buněk *(Duarte, 2019)*. Dalším návodem mohou být doporučení transplantační sekce ČHS ČLS JEP publikované v roce 2016 *(Krejčí, 2016)*.

Tabulka 19.3.6 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – leukémie, myeloproliferativní onemocnění a myelodysplastický syndrom (upraveno dle Duarte, 2019)

		Alogenní			**Autologní**
Diagnóza	**Stav nemoci**	**Dárce sourozenec**	**Nepříbuzenský dobře shodný/ Haploidentický dárce**	**Alternativní dárce**	
AML	CR1 (nízké riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (nízké riziko, MRD+)	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	CR1 (střední riziko)	S/II	CO/II	CO/II	CO/I
	CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	S/II	GNR/I
	CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	APL druhá molekulární remise	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	relabující/refrakterní AML	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ALL	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD-)	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/III
	Ph-negativní, CR1 (standardní riziko, MRD+)	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
	Ph-negativní, CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD-	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	Ph-pozitivní, CR1, MRD+	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	relabující/refrakterní ALL	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
CML	1.CP – selhání 2. nebo 3.linie TKI	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Akcelerovaná, blast. fáze nebo > 1.CP	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Myelofibróza	primární nebo sekund. se středním nebo vysokým DIPSS skóre	S/II	S/II	S/III	GNR/III
MDS	RA, RCMD, RAEB I a II	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	sekundární AML v CR1, CR2	S/II	S/II	S/II	CO/II
	pokročilejší	S/II	S/II	S/II	GNR/III
CLL	vysoké riziko, netransformovaná	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Richterův sy	S/III	S/III	CO/III	CO/III

Vysvětlivky a zkratky:

S = standardní indikace transplantace;

CO = individuální indikace transplantace, klinická možnost;

D = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;

GNR = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;

Nepříbuzenský dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1);

Alternativní dárce: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, dárce pupečníkové krve;

AML – akutní myeloidní leukémie, **ALL** – akutní lymfoblastická leukémie, **CML** – chronická myeloidní leukémie, **MDS** – myelodysplastický syndrom, RA – refrakterní anémie, **RCMD** – refakterní cytopenie s multilineární dysplazií, **RAEB** – refrakterní anémie s excesem blastů, **DIPSS** – dynamický mezinárodní prognostický skórovací systém;CLL - chronická lymfocytární leukémie**. Ph- Philadelphský chromosom:** přítomnost translokace (9;22);

CR 1,2,3 = kompletní remise 1..2, 3.; **TKI** – tyrozinkinázové inhibitory;

Kategorie nízké, střední, vysoké riziko u akutních leukémií – založené na počtu leukocytů, cytogenetice a molekulárních markerech přítomných při diagnóze nemoci, dále na době do dosažení remise a dále na vývoji minimální reziduální nemoci (MRN)

Tabulka 19.3.7 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – lymfoidní malignity a mnohočetný myelom (upraveno dle Duarte, 2019)

		Alogenní			**Autologní**
Diagnóza	**Stav nemoci**	**Dárce sourozenec**	**Nepříbuzenský dobře shodný/ Haploidentický dárce**	**Alternativní dárce**	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při dg.)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/I
	chemosenzitivní relaps, po selhání auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	CR/PR > 1, předchozí auto-HSCT ne	CO/III	CO/III	D/III	S/II
	CR/PR > 1, předchozí auto-HSCT ano	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	refrakterní onemocnění	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Folikulární lymfom	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	≥ CR2 po selhání auto-HSCT	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	chemosenzit. relaps, ≥ CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	vysoké riziko	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	refrakterní	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primární CTCL	EORTC/ISCL I-IIA	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTS/ISCL IIB-IV	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	chemosenzit. relaps, bez předchozí auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refrakterní	D/II	D/II	D/III	CO/III
MM	primoléčba – stand. riziko	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
	primoléčba – vysoké. riziko	S/III	S/III	CO/II	S/I
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HSCT	CO/II	CO/II	CO/II	S/II
AL amyloidóza		CO/III	CO/III	GNR/III	CO/II

Vysvětlivky a zkratky:
S = standardní indikace transplantace;
CO = individuální indikace transplantace, klinická možnost;
D = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;
GNR = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;
Nepříbuzenský dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1);
Alternativní dárce: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, dárce pupečníkové krve;
DLBCL – difúzní velkobuněčný B–lymfom; **MCL** – lymfom z plášťových buněk; **WM** – Waldenströmova makroglobulinémie; TCL – T-buněčný lymfom; **HL** – Hodgkinův lymfom; **MM** – mnohočetný myelom, **AL-amyloidóza** – amyloidóza z lehkých řetězců;
CR 1,2 = kompletní remise 1. nebo 2.; PR-parciální remise; IPI –mezinárodní prognostický index.

Tabulka 19.3.8 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dospělých – ostatní onemocnění (upraveno podle Duarte, 2019)

		Alogenní			**Autologní**
Diagnóza	**Stav nemoci**	**Dárce sourozenec**	**Nepříbuzenský dobře shodný/ Haploidentický dárce**	**Alternativní dárce**	
Získaná AA/PNH	nová diagnóza	S/II	CO/II	GNR/III	NA
	relabující/refrakterní	S/II	S/II	CO/III	NA
Konstituční SAA	Fanconiho anémie Kongenitální dyskeratóza	S/II	S/II	CO/II	NA
Hemolytická PNH		GNR/II	GNR/II	GNR/II	NA
Karcinom prsu	vysoké riziko, HER2 negat.	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	metastazující, chemosens.	D/II	D/II	GNR/III	D/CO/II
Germinální tumory	druhá linie léčby, vysoké riziko	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	primární refrakterní on., druhý a další relaps	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
Ovariální karcinom	vysoké riziko, rekurentní	D/II	GNR/III	GNR/III	GNR/I
Malobuněčný CA plic	limitovaný	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Meduloblastom	po operaci, vysoké riziko	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Ewingův sarkom	lokálněpokročilý/metastazující, chemosenzitivní	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
Karcinom ledvin	metastatický, cytokin-refrakt.	D/II	D/II	GNR/III	GNR/III
Karcinom pankreatu, střeva	pokročilý, metastatický	D/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Sclerosis multiplex	forma relabující/remitující, s vysokou zánětlivou aktivitou a rezistentní ke standardní léčbě nebo forma maligní	D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Systémová sklerodermie	časná (pod 5 let od diagnózy), závažná forma splňující kritéria orgánového postižení	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
SLE	časné formy rezistentní k alespoň 6-měsíční terapii	D/III	GNR/III	GNR/III	S/I
Crohnova nemoc		D/III	D/III	D/III	CO/II
RA		D/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Vaskulitidy		GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Imunní cytopenie		CO/II	CO/II	CO/III	CO/II
Neuromyelitis optica		D/III	D/III	D/III	CO/II
DM I.typu		GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
Primární imunodeficience		CO/II	CO/II	CO/II	NA

Vysvětlivky a zkratky:
S = standardní indikace transplantace;
CO = individuální indikace transplantace, klinická možnost;
D = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;
GNR = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;
Nepříbuzenský dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1);
Alternativní dárce: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, dárce pupečníkové krve;
SAA – těžká aplastická anémie, **AA** – aplastická anémie, **PNH**-paroxysmální noční hemoglobinurie

Tabulka 19.3.9 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – hematologické malignity (upraveno podle Duarte, 2019)

		Alogenní			**Autologní**
Diagnóza	**Stav choroby**	**Dárce sourozenec**	**Nepříbuzenský. dobře shodný dárce**	**Alternativní dárce**	
AML	CR1 nízké riziko	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	CR1 vysoké riziko	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR1 velmi vysoké riziko	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	> CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
ALL	nízké riziko CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/III	GNR/II
	vysoké riziko CR1	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	> CR2	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
CML	chronická fáze, selhání 2. nebo 3.generace TKI	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	akcelerovaná nebo blastická fáze	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
MDS a JMML		S/II	S/II	CO/III	GNR/III
NHL	CR1 (nízké riziko)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	CR1 (vysoké riziko)	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
HL	CR1	GNR/II	GNR/II	GNR/II	GNR/II
	první relaps, CR2	CO/II	CO/III	CO/III	S/II

Vysvětlivky a zkratky:
S = standardní indikace transplantace;
CO = individuální indikace transplantace, klinická možnost;
D = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;
GNR = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;
Nepříbuzenský dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1);
Alternativní dárce: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečníkové krve;
AML – akutní myeloidní leukémie, **ALL** – akutní lymfoblastická leukémie, CML – chronická myeloidní leukémie, **NHL** –non-hodgkinské lymfomy, **HL** – Hodgkinův lymfom;
CR-kompletní remise.

Tabulka 19.3.10 Indikace k transplantacím krvetvorných buněk u dětí – vybraná nemalignì onemocnění a solidní tumory (upraveno podle Duarte, 2019)

	Alogenní			**Autologní**
Diagnóza	**Dárce -sourozenec**	**Nepříbuzenský. dobře shodný dárce**	**Alternativní dárce**	
Primární imunodeficience	S/II	S/II	S/II	NA
Thalasémie	S/II	CO/II	CO/II	NA
Aplastická anémie	S/II	S/II	CO/II	NA
Fanconiho anémie a další vrozené poruchy krvetvorby	S/II	S/II	CO/II	NA
Mukopolysacharidóza I. typu (Hurler)	S/II	S/II	CO/II	NA
Mukopolysacharidóza VI. typu (Maroteaux-Lamy)	CO/II	CO/II	CO/II	NA
Maligní osteopetrosa	S/II	S/II	S/II	NA
Autoimunitní/autoinflamatorní nemoci	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Germinální tumory	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
Ewingův sarkom (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/III	D/III	S/II
Sarkom měkkých tkání (vysoké riziko nebo > CR1)	D/II	D/II	D/III	CO/II
Neuroblastom > CR1, vysoké riziko	CO/II	CO/II	D/III	S/II
Wilmsův tumor > CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
Tumory mozku	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

Vysvětlivky a zkratky:
S = standardní indikace transplantace;
CO = individuální indikace transplantace, klinická možnost;
D = transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace;
GNR = transplantace není indikována či není všeobecně doporučována;
Nepříbuzenský dobře shodný dárce – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10;
Alternativní dárce: nepříbuzenský dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečníkové krve

19.4. Stručný souhrn transplantační problematiky

Problematika autologních a alogenních transplantací krvetvorných buněk je široká a svým rozsahem zásadně překračuje rozsah této publikace. Mezi jednotlivé specifické oblasti týkající se transplantací krvetvorných buněk lze ve stručnosti zařadit:

- detailní rozhodovací proces k samotné indikaci transplantace, předtransplantační vyšetření pacienta
- vhodná volba dárce, jeho optimální výběr, volba štěpu
- odběr kostní dřeně nebo mobilizace a sklizeň periferních krvetvorných buněk
- způsob zpracování štěpu, jeho manipulace, kryokonzervace
- dispenzarizace dárce po odběru
- přípravný předtransplantační protokol
- hodnocení přihojení štěpu, postup při rejekci transplantátu
- hodnocení stavu základního onemocnění, jeho monitorace a případná prevence či léčba relapsu včetně podání DLI či další buněčné terapie včetně retransplantace
- prevence, diagnostika a léčba akutní a chronické GVHD
- prevence, diagnostika a léčba infekčních komplikací včetně revakcinací
- prevence, diagnostika a léčba časných i pozdních potransplantačních komplikací
- podpůrná léčba zahrnující zajištění žilního přístupu, nutriční podporu, transfuzní podporu, kvalitní rehabilitaci, psychologickou podporu atd.

19.5. Závěr

Transplantace krvetvorných buněk dlouhodobě představují významnou terapeutickou modalitu, a i v současné době stále patří u celé řady hematologických nádorových i nenádorových onemocnění mezi důležité a nenahraditelné léčebné přístupy. Provedení HSCT je zatíženo řadou možných závažných zdravotních komplikací, proto tyto výkony spadají do kompetence vysoce specializovaných hematoonkologických center. Provedení transplantace krvetvorných buněk představuje u některých typů hematologických malignit, ale i u nenádorových hematologických nemocnění jedinou léčebnou metodu s kurativním potenciálem.

19.6. Literatura

1) Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplntation. Blood. 2012;120:905-913.

2) Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2014;123:3664-3671.

3) Barrett J1. Why is a 3-year NRM following allogeneic transplantation still stuck at approximately 20%? Best Pract Res Clin Haemato. 2018;31:414-419.

4) Ciurea SO et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation https://doi.org/10.1038/s41409-019-0499-z

5) DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. Blood. 2009;113:5720–5726.

6) Duarte RF, Labopin M, Bader p, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transplant. 2019;50:1037-1056.

7) Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet. 1998;352:1087–1092.

8) Gratwohl A, Stern A, Brand R, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A retrospective analysis. Cancer. 2009; 115: 4715-4726

9) Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA. 2010;303:1617–1624.

10) Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, et al. Comparison of bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults — a systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015; 94: 179-188.

11) Jantunen E1, Itälä M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppä S, Juvonen E, Koistinen P, Wiklund T, Nousiainen T, Remes K, Volin L. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. Eur J Haematol. 2006 Mar;76(3):245-50. Epub 2006 Jan 12.

12) Krejčí M, Sedláček P, Jindra P et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvetvorných bunek v CR v roce 2016: doporucení Transplantacní sekce Ceské hematologické spolecnosti CLS JEP a Ceské onkologické spolecnosti CLS JEP. Transfuze Hematol Dnes 2016; 2: 127-150.

13) Lee CJ, Savani BN, Mohty M et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2017, 102: 1810-1822

14) Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. European Group for Blood and Marrow. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010;45:219–234.

15) Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49:865-72.

16) Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al . The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone Marrow Transplant 2020;55:1604–1613.

17) Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2006;108: 4288–4290.

18) Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005;106:2912–2919.

19) Sorror M, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2014;32:3249–3256.

20. Revakcinace dospělých pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Tomáš Kabut, Iva Kocmanová, Pavel Žák, Michal Kouba, Ľuboš Drgoňa, Milan Navrátil, Peter Múdry, Petr Sedláček, Jan Haber, Naďa Mallátová, Dominika Dóczyová, Jan Novák, Edgar Faber, Barbora Weinbergerová, Jiří Mayer, Zdeněk Ráčil

20.1. Úvod

Infekční komplikace jsou u pacientů po transplantaci krvetvorby spojeny se signifikantní morbiditou a mortalitou [1; 2; 3; 4]. Zvýšená vnímavost k infekcím a často těžký průběh těchto infekcí je dán významným, komplexním a dlouhodobým oslabením imunitních funkcí po transplantaci krvetvorných buněk (hematopoetic stem cell transplantation, HSCT), přičemž tato dysfunkční imunita bývá významnější u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorby ve srovnání s transplantací autologní. Přestože stav imunity po alogenní transplantaci krvetvorných buněk se v jednotlivých případech může vlivem různých faktorů významně lišit (základní choroba, intenzita přípravného režimu, typ a kvalitativní parametry transplantátu, prevence reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease, GVHD) metodami T-buněčné deplece, věk pacienta a další), lze částečně rekonstituci imunity rozčlenit do několika fází [2; 5; 6]. Tyto fáze mohou být provázeny komplikacemi, včetně infekčních, charakteristickými pro dané období. Časně po podání přípravného režimu a provedení HSCT prochází pacienti obdobím dřeňové aplazie, které přibližně 2-3 týdny a je stran infekčních komplikací charakterizováno především bakteriálními a mykotickými infekcemi [3]. Posléze jako první dochází k postupné obnově nespecifické imunity při restituci monocytů, neutrofilů a NK buněk. Naproti tomu obnova specifické imunity, vázané na funkci T a B lymfocytů (celulární a humorální složka), může zejména po alogenní HSCT trvat v řádu měsíců až let [5; 7]. V potransplantační obnově T-lymfocytární imunity se uplatňují dva mechanismy – časná obnova vázaná na periferní expanzi paměťových T lymfocytů z infúze transplantovaných buněk (především cytotoxické CD8+) a pozdní vázaná na de novo vznik T-lymfocytů z darovaných hematopoetických prekurzorů (především regulační CD4+) [2; 5; 7]. Časově dochází k restituci T buněčné imunity nejdříve v řádech měsíců (od 6-9 měsíce po HSCT) a je ovlivněna řadou faktorů jako užití T-deplečních postupů (např. antithymocytární imunoglobulin (ATG)), involucí thymu u starších pacientů a dalších [5]. K obnově počtu B-lymfocytů dochází jako v předchozím případě v průběhu prvních měsíců po transplantaci. Samotný deficit humorální imunity charakterizovaný nízkým počtem paměťových B buněk, poklesem protektivních titrů protilátek a stavem odpovídajícím funkční hyposplenii ale může trvat až řadu let [5]. Kromě ostatních faktorů je tento proces závislý na správné funkci T-buněčné imunity (regulace CD4+ lymfocyty) a je významně negativně ovlivněn terapií anti-CD20 protilátkami podávanými především v rámci udržovací léčby [2; 5]. V období neplnohodnotné funkce T- a B- lymfocyty zajišťované imunity se můžeme setkat dominantně s virovými infekcemi (cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barrové virus (EBV), BK virus, respirační viry a další), incidence bakteriálních infekcí přítomných v období aplazie klesá [1; 3; 5]. Vlivem postupného poklesu protektivních titrů protilátek a funkční hyposplenie se ovšem zvyšuje riziko specifických infekcí vyvolaných opouzdřenými bakteriemi jako *Streptococcus pneumonie*, *Neisseria meningitidis* a další [3; 8; 9].

Celkový stav imunitního systému po HSCT vede u většiny pacientů k ztrátě specifické imunity získané v minulosti. Ta je u běžné populace zajištěna sérií povinného očkování v dětském věku proti vybraným patogenům nebo přímým stykem s patogenem při plnohodnotně funkčním imunitním systému [1; 3; 8; 10; 11]. Ztráta této specifické imunity spolu a obecně zvýšenou vnímavostí k infekcím je navíc akcentována současnou epidemiologickou situací. Ještě v nedávné minulosti se některé infekční choroby (spalničky, černý kašel) vyskytovaly v běžné populaci díky povinnému očkování jen ojediněle. V současnosti vlivem poklesu proočkovanosti všeobecné populace proti těmto onemocněním dochází k jejich opětovnému výskytu, místy až charakteru lokálních epidemií, jež je dalším rizikem pro imunokompromitované pacienty [12; 13]. V rámci prevence těchto infekčních komplikací, které

mohou mít u pacientů po HSCT velmi závažný průběh, jsou pacienti po transplantaci krvetvorných buněk indikováni k revakcinaci proti vybrané skupině patogenů [1; 8; 14; 15].

20.2. Obecné postupy pro vakcinaci po HSCT

20.2.1. Rozsah vakcinace

V aktuálních dostupných mezinárodních doporučeních (European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), Infectious Diseases Society of America (IDSA) a další) [8; 16; 15; 17; 18] není stran revakcinace rozlišováno mezi pacienty po alogenní nebo autologní transplantaci krvetvorných buněk, nicméně indikace a provedení vakcinace u pacientů po autologní může být v klinické praxi problematická. Jen obtížně proveditelná je kompletní vakcinace u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří transplantaci často podstupují opakovaně i v krátkých časových intervalech. Druhou skupinou nemocných po autologní transplantaci jsou především pacienti s non-hodgkinovými lymfomy (NHL), u kterých v mnoha případech probíhá předcházející nebo následující terapie anti-CD20 protilátkami (rituximab), jež dlouhodobě výrazně snižuje efekt vakcinace [19; 20; 21; 22]. Tíže imunitního deficitu po autologní transplantaci nedosahuje stavu po alogenní transplantaci (není imunosupresivní terapie a cílená deplece T-lymfocytů v buněčných štěpech, absence rizik reakce štěpu proti hostiteli s její léčbou, většinou nižší toxicita přípravných režimů atd.) a kompletní revakcinace trvající několik měsíců může být samotným pacientem vnímána negativně. Provedení kompletní revakcinace je proto i u nemocných s NHL v klinické praxi často problematická a její nutnost není zcela jednoznačná vzhledem k relativně malému množství dat. Všichni tito pacienti by ovšem měli být pravidelně, každoročně očkováni proti chřipce (minimálně 2 roky od HSCT nebo po dobu předpokládaného imunodeficitu). Zároveň v případě, že tito nemocní po autologní HSCT jsou zároveň splenektomováni, je samozřejmostí kompletní vakcinace proti pneumokokům, meningokokům a hemofilu typu B [9; 23]. Kompletní revakcinace po alogenní transplantaci krvetvorných buněk je složena z očkování neživými vakcínami proti *Streptococcus pneumonie*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typ B (HiB), pertusi, tetanu, záškrtu, poliomyelitidě, chřipce a hepatitidě B [1; 8; 15; 16]. Vakcinace živými vakcínami proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a *varicella-zoster viru* (VZV) může být spojeno u pacientů po HSCT s rizikem rozvoje infekce vakcinačním kmenem a je indikována pouze u části pacientů [1; 15; 24; 25].

20.2.2. Časování vakcinace

Na době zahájení vakcinace po HSCT nepanuje v odborné veřejnosti zcela jednoznačná shoda, i když rozdíly mezi jednotlivými doporučeními jsou jen malé. Deficit imunity v prvních měsících po HSCT může vést k snížené imunitní odpovědi na vakcínu a následnému poklesu množství protektivních protilátek v čase. Jelikož je ale riziko infekčních komplikací časně po transplantaci nejvyšší [3; 5] a v mnoha případech byla prokázána podobná účinnost vakcinace při časném i pozdějším podání po HSCT, dochází k posunu zahájení očkování neživými vakcínami (inaktivované, toxoidy, rekombinantní aj.) již do prvních měsíců po transplantaci (6-12 měsíc) [2; 15]. S ohledem na možnou nižší účinnost vakcín podaných časně po HSCT je u všech očkovacích látek k upevnění imunitní odpovědi nutný opakovaný „*booster*“ (opakovaní dávky s cílem posílení imunitní odpovědi) [2]. Odlišná oproti neživým vakcínám je situace v případě živých oslabených vakcín (spalničky, zarděnky, příušnice, VZV aj.), kde panuje obava z možných infekčních komplikací vakcinačním kmenem. Aplikace živých vakcín bývá doporučována nejdříve 24 měsíců po provedení HSCT, přičemž ale i poté je nutné zhodnotit možné kontraindikace živé vakcíny a očkovat jen specifikou indikovanou skupinu nemocných (viz dále) [1; 15; 16]. Odklad veškeré vakcinace minimálně 6 měsíců po poslední dávce (živé i neživé očkovací látky) je nezbytný u pacientů léčených rituximabem [16] v udržovací terapii po HSCT, neboť byla opakovaně prokázána snížená imunitní odpověď po autologní transplantaci až několik měsíců od poslední dávky rituximabu [26]. Ještě významnější je potlačení imunitní odpovědi rituximabem u nemocných po alogenní transplantaci, u kterých tato snížená efektivita v některých případech trvala i déle než 24 měsíců od poslední dávky [20; 27; 28]. Na rozdíl od rituximabu nebyla

dosud jednoznačně prokázána nedostatečná účinnost vakcinace při standardní imunosupresivní terapii (cyklosporin, metotrexát, mykofenolát aj.). Určité snížení odpovědi lze pravděpodobně očekávat, nicméně podle současných doporučení není probíhající imunosuprese jednoznačnou indikací k odkládání vakcinace a měl by být zvažován pouze při vysoce intenzivní kombinované imunosupresi nebo vysoko dávkované kortikoterapii [15; 16]. Další možnou motivací pro odklad vakcinace u pacientů po HSCT může v mnoha případech být přítomnost GVHD. Reakce štěpu proti hostiteli je kontraindikací pouze k podání živých vakcín [1; 15; 16]. Podání neživých vakcín (většina očkovacích látek) při přítomnosti GVHD není v případě vysoce imunogenních vakcín spojeno se zásadně nižší účinností [27; 28; 29; 30], ani se zhoršením GVHD nebo vyšším výskytem nežádoucích účinků vakcinace [31; 32; 33]. Naopak, protože přítomnost GVHD u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk je významným přídatným rizikovým faktorem pro řadu infekcí, mohou tito pacienti často o to více profitovat z časně provedené vakcinace, zejména z vakcinace proti chřipce a pneumokoku. Z těchto důvodů by mělo být očkování neživými vakcínami odkládáno pouze v případě těžké nebo maximálně středně těžké formy GVHD [16]. Podobná je situace při nízké koncentraci lymfocytů (CD4+ nebo CD19+), která bývá v některých případech považována za známku nedostatečné obnovy imunitního systému spojené s rizikem snížené vakcinační odpovědi [32; 34]. Jelikož není stanoven konkrétní práh množství lymfocytů, kdy je vhodné vakcinaci zahájit, opět ani tento parametr by neměl být důvodem pro odklad vakcinace [16; 29; 35; 36]. Na zvážení je naopak odklad vakcinace neživými vakcínami při těžké hypogamaglobulinémii pod 3 g/l [16], kdy lze očekávat významnou alteraci imunitní odpovědi [35]. Plně indikováno je posunutí vakcinace živými vakcínami v případě substituce imunoglobulinů, které inhibují virovou replikaci a zhoršují tak účinnost živých antivirových vakcín [37].

Tyto popsaná kritéria, kdy je u pacienta indikována zvážení odkladu vakcinace, jsou sumarizována formou tabulky (tabulka 20.1.). Nesplňuje-li pacient žádné z těchto kritérií, měla by být zahájena vakcinace dle dále uvedených doporučení.

Vzhledem k složitosti imunitních procesů po alogenní HSCT s možnou významnou individuální variabilitou je v případě obavy o nedostatečnou imunitní odpověď (GVHD, rituximab) vhodná kontrola protektivních titrů protilátek. Problematická může ovšem být interpretace jejich nízké hladiny po vakcinaci, která nemusí jednoznačně korelovat s reálnou obranyschopností proti testovanému patogenu. Zároveň pro většinu vakcín není zodpovězená otázka, jaký je optimální další postup v případě zjištění nízké hladiny protilátek (opakování booster dávek, dočasná profylaxe).

20.2.3. Organizace vakcinace a úhrada.

Vzhledem k složitosti a komplexnosti problematiky pacientů po transplantaci krvetvorných buněk by měla být revakcinace zajišťována ideálně zkušeným hematologem, který se věnuje problematice pacientů HSCT nebo se specializuje na problematiku oportunních infekcí. V takovém případě lze pravděpodobně očekávat lepší compliance (spolupráce) samotného pacienta, neboť vakcinace může probíhat v rámci pravidelných kontrol na hematologické ambulanci. Jednoznačnou výhodou je komplexní znalost konkrétního pacienta (stav základní choroby, dosavadních komplikací, přítomnosti GVHD aj.) a obecné problematiky HSCT. Další možnou variantou je vakcinace ve specializovaných vakcinačních centrech ve spolupráci s hematologem, kde je jistě výhodou erudice v oblasti samotné vakcinologie. Problémem může být malá zkušenost s problematikou pacientů po HSCT a limitovaná znalost základního hematologického onemocnění. Je proto vždy nutná úzká spolupráce s ošetřujícím hematologem. Zcela nevhodné je přenesení této péče na praktické lékaře nebo periferní hematologické ambulance, kde je jedinou výjimkou pravidelné očkování proti chřipce. Aktuální úhrada vakcín v rámci revakcinace po HSCT je řešena v České republice metodickým pokynem ministerstva zdravotnictví platného od 1/2018 (§ 30 vyhlášky č. 537/2006 Sb.), kde jsou pacienti po HSCT řešeni v rámci očkování rizikových pacientů. V této směrnici není ovšem rozlišeno mezi jednotlivými rizikovými skupinami a pacienti po HSCT se zde neliší například od pacientů po splenektomii nebo s primárními imunodeficity. Hrazena je vakcinace proti *Streptococcus pneumonie*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* a chřipce, což odpovídá doporučením pro vakcinaci asplenických

pacientů. Obdobně samotné schéma dávek vakcín odpovídá doporučením pro asplenické pacienty a nerespektuje potřebu vyššího počtu booster dávek po HSCT. Ostatní očkování nejsou v současnosti z veřejného pojištění pro pacienty po HSCT hrazeny a náklady na revakcinaci leží buď na samotném pacientovi nebo nákladech hematologického pracoviště.

20.3. Vakcinace pacientů po alogenní HSCT:

Doporučení pro konkrétní očkování pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk jsou shrnuta v následujícím textu, návrh vhodného vakcinačního kalendáře po HSCT je uveden formou tabulky (tabulka 20.2.).

20.3.1. Neživé vakcíny

Streptococcus pneumonie. Pacienti po transplantaci krvetvorných buněk jsou ve srovnání s běžnou populací ve zvýšeném riziku vážných invazivních pneumokokových infekcí (IPD) [38; 39; 40]. Nejčastěji se IPD manifestujících jako pneumonie, bakterémie nebo kombinace obou a mortalita u pacientů po HSCT může dosahovat až 20 % [39; 40; 41; 42; 43; 44]. Tyto infekce se vyskytují častěji v pozdním období po HSCT, než v období aplázie a riziko dále zvyšuje přítomnost chronické GVHD [44] a koreluje s nízkými hladinami protektivních IgG protilátek [45]. Vzhledem k vysoké mortalitě onemocnění a vyšší incidenci by měli být všichni pacienti po alogenní transplantaci očkováni proti pneumokokům. V současnosti jsou používány především konjugované vakcíny proti pneumokoku, které jsou vysoce imunogenní, vytvářející na T lymfocytech vázanou dlouhodobou imunitní odpověď s dobrou imunitní pamětí. Nejčastěji používaná je 13 valentní konjugována vakcína (PCV13) pokrývající 13 nejčastějších sérotypů způsobujících IPD. Starší 23 valentní polysacharidová vakcína (PPSV23) vyvolává slabší, pouze krátkodobou, na T lymfocytech nezávislou imunitní odpověď [46]. Navíc opakované „*booster*“ dávky touto vakcínou vedou k „vyčerpávání“ imunitní paměti a snížení odpovědi na vakcinaci [47; 48]. Tato vakcína navíc není v české republice v současnosti běžně dostupná. Účinnost konjugovaných pneumokokových vakcín a polysacharidové vakcíny byla u pacientů po HSCT srovnávána v několika různých studiích. Téměř neúčinná je samotná polysacharidová vakcína v prvním roce po provedení HSCT a i poté je její účinnost nízká, především v případě pacientů s chronickou GVHD a kortikoterapií [49]. Naproti tomu konjugovaná pneumokoková vakcína oproti polysacharidové vakcíně vykazuje u pacientů po HSCT dobrou imunogenicitu [33]. Imunitní odpověď po jedné dávce vakcíny u pacientů po HSCT je sice dosažena pouze u 38 % pacientů [33], ale po podání 3 dávek aplikovaných s odstupem 1 – 2 měsíců je dostatečné imunitní odpovědi dosaženo u 54 – 98 % pacientů [35; 50; 51]. V případě zahájení vakcinace časně po transplantaci (od 3 měsíců po HSCT) nebylo pozorováno snížení efektivity ve srovnání s pozdějším zahájením vakcinace (od 9 měsíců po transplantaci) [36]. Za účelem dosažení co nejčasnější imunity, pro kterou je nutné podání minimálně 3 dávek, je tak účelné začít vakcinaci časně po transplantaci [16; 36]. Přestože účinnost samotné polysacharidové vakcíny po HSCT je minimální, následuje – li podání polysacharidové vakcíny předchozí 3 dávky vakcíny konjugované, může být imunitní odpovědi proti vakcinačním sérotypům nezastoupeným v PCV13 dosažena až u 89 % pacientů a dochází tak k rozšíření ochrany proti dalším sérotypům [52]. Vždy by měla ale vakcinace PPSV23 následovat až po plné vakcinaci PCV13 vzhledem k riziku vzniku snížení efektivity k PCV13 po předchozím užití PPSV23 [53; 54]. U pacientů s GVHD nelze po podání PPSV23 očekávat uspokojivou odpověď a je naopak vhodné provést „*booster*“ další dávkou PCV13 k posílení imunitní odpovědi [16].

Vakcinace by měla být zahájena 3 - 6 měsíců od HSCT 3 dávkami PCV13 s odstupem 1 – 2 měsíců mezi jednotlivými dávkami [1; 8; 15; 16]. Následně by ve 12 měsících po HSCT měla být podána 1 dávka PSSV23 k rozšíření pokrytí vakcinačních sérotypů. U pacientů s chronickou GVHD podání PSSV23 není doporučováno a má být proveden „*booster*“ čtvrtou dávkou PCV13 k posílení vakcinační odpovědi [16; 36].

Haemophilus influenzae. Stejně jako ostatní bakteriální infekce, mohou infekce vyvolané HiB probíhat u imunokompromitovaných pacientů pod obrazem závažné sepse, meningitidy či pneumonie

[55]. Pacienti po HSCT jsou ve zvýšeném riziku i přes všeobecnou proočkovanost v populaci, především v pozdější fázi po restituci krvetvorby v souvislosti s funkční asplenií a případnou GVHD [56; 57], stejně jako v případě IPD. V současnosti se pro očkování proti Hib užívají konjugované vakcíny, které jsou vysoce imunogenní i u populace pacientů po HSCT. V minulosti byly srovnávány imunitní odpovědi po vakcinaci časně po HSCT s pozdní vakcinací s užitím 1-3 dávek konjugované HiB vakcíny [36; 58]. V případě 3 dávek v průběhu 2 let po HSCT byly dosaženy odpovědi 47–81 % a byl prokázán nárůst specifických protilátek po 3. dávce vakcíny [59; 60]. Vzhledem k obavě o slabou imunitní odpověď velmi časně po HSCT (od 3 měsíců) většina dřívějších doporučení doporučuje podání 3 dávek od 6. měsíců po transplantaci s odstupem 1–2 měsíců mezi jednotlivými dávkami [1; 10; 14; 15; 17]. Nicméně dle některých aktuálnějších doporučení je vzhledem k rizikům invazivních onemocnění HiB i časně po HSCT vhodné zahájení již od 3 měsíců po HSCT spolu s očkováním proti pneumokoku [16].

Neisseria meningitidis. Invazivní meningokoková onemocnění (IMO] jsou v běžné populaci často spojena s dramatickým průběhem pod obrazem fulminantní sepse nebo meningitidy a vysokou mortalitou i přes intenzivní terapii. Přestože většina dostupných dat u pacientů po HSCT je u pacientů dětského věku a adolescentů, lze předpokládat zvýšenou vnímavost všech pacientů po HSCT vlivem funkčního hyposplenismu [11; 17]. Za faktory zvyšující riziko rozvoje meningokokové infekce jsou považovány mladý věk pacienta, specifické rizikové skupiny jako studenti žijící v univerzitních kampusech či vojáci a nepříznivá epidemiologická situace nebo cestování do oblastí s endemickým výskytem [8; 16]. Významným rizikovým faktorem je pak anatomický asplenismus, kde je očkování proti meningokoku nutností [9; 23]. Stran účinnosti vakcín proti *Neisseria meningitidis* u pacientů po HSCT jsou k dispozici pouze limitovaná data, především u adolescentů a dětí. V analýze imunitní odpovědi u 46 pacientů po alogenní HSCT po vakcinaci tetravalentní konjugovanou vakcínou cca 2 roky po HSCT byla po jedné dávce vakcíny odpověď na všechny 4 vakcinační sérotypy pouze u 15 % očkovaných a u 31 - 56 % alespoň na některé vakcinační sérotypy [28]. U 50 % pacientů, u kterých nedošlo po jedné dávce vakcíny k dostatečné imunitní odpovědi, byla tato odpověď dosažena podáním druhé dávky [28]. V recentní práci u dospělých pacientů po HSCT po aplikaci 1 dávky konjugované tetravalentní vakcíny 1 rok po HSCT byla specifická protilátková odpověď proti jednotlivým sérotypům u 52 – 77 % očkovaných [61]. Imunitní odpověď u všech vakcinovaných pacientů byla dosažena v prospektivní studii, kde byly podávány celkem 3 dávky konjugované monovalentní vakcíny pacientům po HSCT [62].

K dispozici jsou v České republice dva typy vakcín, které zajišťují pokrytí proti 5 hlavním sérotypům (tetravalentní konjugovaná vakcína proti meningokokům A, C, W, Y a novější rekombinantní 4 složková vakcína proti meningokoku B) způsobujícím invazivní meningokoková onemocnění. Vzhledem k malému množství dat o meningokokových infekcích po HSCT nejsou zatím mezinárodní doporučení zcela jednotná a jednoznačně je vakcinace doporučena jen u rizikových skupin (mladí pacienti, studenti a vojáci, cestovatelé, aspleničtí pacienti aj.) [8; 16]. U ostatních pacientů je očkování doporučeno s ohledem na lokální epidemiologickou situaci a místní doporučení. V České republice je sice u zdravé populace dle dat Státního zdravotnického ústavu výskyt IMO nízký [63], ale vzhledem k často vážnému průběhu a vysoké mortalitě je dle lokálních doporučení České vakcinologické společnosti u pacientů po HSCT očkování jednoznačně doporučeno [64]. S ohledem na zastoupení sérotypů způsobujících IMO v České republice (v roce 2017 dominantní sérotyp B (48.5 % IMO) a sérotyp C (36.8 % IMO)) je nutná vakcinace nejen konjugovanou vakcínou, ale i rekombinantní vakcínou proti meningokoku B [63; 64]. Sérotypy W a Y jsou v České republice sice zastoupeny významně méně, ale infekce těmito kmeny jsou spojeny s vyšší mortalitou a vyskytují se častěji v některých cestovatelských oblastech [63; 64]. Je proto v současnosti nedostatečné použití monovalentní konjugované vakcíny proti meningokoku typu C a je indikováno použití tetravalentní konjugované vakcíny proti sérotypům A, C, W, Y [63; 64]. Vakcinační schéma je složeno ze 2 dávek tetravalentní konjugované vakcíny a 2 dávek rekombinantní vakcíny proti meningokoku B s odstupem 2 měsíců

mezi dávkami [1; 8; 15; 16]. Zahájení této vakcinace by mělo být s odstupem minimálně 6 měsíců od provedení HSCT [8; 16].

Záškrt – tetanus – černý kašel. Vzhledem ke klesající proočkovanosti proti černému kašli a nárůstu výskytu tohoto onemocnění v posledních letech [13] a stále trvajícímu riziku tetanu je všeobecně vakcinace proti těmto patogenům po HSCT doporučována [1; 15; 16]. K dispozici pro očkování proti záškrtu, tetanu a černému kašli je několik kombinovaných vakcín obsahujících toxoidy jednotlivých patogenů. Jednotlivé vakcíny se liší množstvím difterického toxoidu („DT“ obsahující plnou dávku a „Td“ obsahující redukovanou dávku difterického toxoidu) a toxoidu *Bordetella pertussis* („DTaP“ s plnou a „Tdap“ s redukovanou dávkou toxoidů). Přestože například v Spojených státech amerických není u zdravé dospělé populace podání vakcíny s plnou dávkou schváleno z důvodů vyššího rizika nežádoucích účinků [15], tak u dospělých pacientů po HSCT nebyl častější výskyt nežádoucích účinků prokázán [29]. Efekt těchto kombinovaných vakcín u pacientů po HSCT byl testován především s použitím redukovaných vakcín „Td“, kde pro oba patogeny byla velice dobrá odpověď u 70–100 % pacientů po 3 dávkách vakcíny s odstupem 1–2 měsíců se zahájením očkování 6 – 12 měsíci od transplantace [60; 65; 66]. Zdali užití „DT“ vakcíny s vyšší náloží antigenů vede k zlepšení imunitní odpovědi zatím není zcela potvrzeno, ale dle dostupných dat pravděpodobně zlepšuje dlouhodobou imunitu proti záškrtu u pacientů po HSCT [34] a vzhledem k zhruba desetinásobně vyššímu obsahu antigenu lze celkově lepší imunitní odpověď očekávat. V případě černého kašle, který je součástí kombinované vakcíny, je odpověď po jedné dávce zcela minimální [67; 68]. Při podání celkem 3 dávek obdobně jako u tetanu a záškrtu dochází k jejímu zlepšení, i když ani pak nedosahuje účinnosti jako u ostatních dvou patogenů [30; 34]. Je tedy pravděpodobně vhodné i zde použití kombinované vakcíny „DTaP“ s vyšší dávkou antigenu [8; 15; 16]. V České republice, podobně jako i v jiných zemích, není bohužel použití „DTaP“ u dospělých pacientů schváleno a je tedy nutné buď její podání tzv. „off label“ (mimo schválení) nebo je nutné použít vakcínu „Tdap“ s redukovaným množstvím toxoidu. Pro oba typy vakcíny platí vakcinační schéma s aplikací celkem 3 dávek v odstupu 1-2 měsíců 6 – 12 měsíc po transplantaci [1; 8; 15; 16].

Poliomyelitida. Očkování proti přenosné dětské obrně patří spolu s ostatními mezi standartní povinná očkování v dětském věku. Přeočkování u pacientů po transplantaci krvetvorby je ve všech mezinárodních doporučeních běžnou součástí revakcinace, i když data o výskytu a průběhu této infekce po HSCT nejsou. V České republice se infekce *poliomavirem* od zavedení povinného očkování de facto nevyskytuje, rizikem ale mohou být země bez zavedeného povinného očkování, kde se i v současnosti můžeme s onemocněním setkat. Indikováno je použití inaktivované vakcíny ve 3 dávkách, po kterých byla prokázána odpověď u 80 až 100 % pacientů [34; 60; 65; 69; 70], s dostatečnou imunogenicitou u dospělých již 6 měsíců po HSCT. V České republice lze u dospělých použít buď variantu kombinované vakcíny „Tdap“ rozšířené o antigeny viru nebo samostatnou inaktivovanou vakcínu. V obou případech je vakcinační schéma obdobné jako v předchozím případě – 3 dávky v rozmezí 1-2 měsíců 6-12 měsíc po HSCT [1; 8; 15; 16].

Influenza. Ve srovnání s většinou ostatních očkováním preventabilních onemocnění jsou data o výskytu a průběhu chřipkové infekce po HSCT relativně četná. Pacienti po HSCT jsou ve významném riziku chřipkové infekce s možným závažným průběhem i několik let po transplantaci. Celková mortalita chřipkové infekce po HSCT se pohybuje kolem 6 %, bez adekvátní antivirotické terapie pak může dosahovat 10-15 % [71; 72], i když dle některých analýz může dosahovat i významně vyšších čísel [73]. Navíc riziko progrese influenzy do chřipkové pneumonie u transplantovaných pacientů je 29 – 33 % [71; 72] s mortalitou pneumonie až 28 % i přes zavedenou terapii oseltamivirem [72]. Vzhledem k riziku vážných komplikací s možným fatálním dopadem chřipkové infekce je u pacientů po HSCT doporučeno ideálně doživotní (minimálně 2 sezóny po HSCT) každoroční očkování proti chřipce sezónně připravovanou, inaktivovanou vakcínou [1; 8; 15; 16; 74]. Účinnost vakcíny po HSCT je ovlivněna řadou faktorů jako například doba vakcinace od transplantace a trvající imunosuprese [27; 32; 75; 76; 77], nízká hladina lymfocytů a hladiny protilátek [78; 32; 31] nebo léčba

anti-CD20 protilátkami v posledním roce [27]. Efektivita vakcinace se tak může u jednotlivých pacientů odlišovat, ale ve většině prací bylo dosaženo uspokojivých výsledků při podání vakcíny po 6 a více měsících od transplantace [31; 32; 76; 77; 79; 80; 81]. Zatím nejednoznačné jsou závěry prací hodnotících benefit „*booster*“ dávky vakcíny [22; 76; 77; 82] a dostupná doporučení odborných společností tak nejsou v tomto případě zcela jednotná. Určitý pozitivní dopad druhé dávky s odstupem 3-4 týdnů je ale možný a měl by být zvažován u pacientů s těžkou GVHD, nízkým množstvím lymfocytů nebo v případě časného podání první dávky [16; 74]. Vakcinace by v ideálním případě měla proběhnout v podzimních měsících před začátkem chřipkové sezóny. Nejvhodnější je očkování proti chřipce s odstupem alespoň 6 měsíců od provedené transplantace [1; 8; 15; 16; 74]. Ovšem v případě vážně probíhající epidemie v populaci je eventuálně možné i zahájení již od třetího měsíce po HSCT, v takovém případě je na zvážení podání již zmíněného „*boosteru*“ [16; 74].

Hepatitida B (HBV). Riziko přenosu hepatitidy B je sice v současnosti v zemích se zavedeným povinným očkováním a vyspělým zdravotnictvím relativně nízké. Nicméně i přesto tento přenos, například rizikovým pohlavním stykem nebo při podávání krevních produktů, u pacientů po HSCT se ztrátou získané imunity nelze zcela vyloučit. Zároveň u pacientů s již prodělanou, neaktivní HBV infekcí (pozitivní anti-HBc s negativními známkami virové replikace) je riziko reverzní sérokonverze po alogenní HSCT až 50 % [83; 84; 85]. Z tohoto důvodu by měli očkování proti hepatitidě B podstoupit všichni dříve neimunizovaní pacienti a pacienti, u kterých je prokázána ztráta v minulosti očkováním získané imunity [1; 15; 16]. U pacientů s již dříve prodělanou hepatitidou B by měla být provedena kontrola hladiny protilátek a v případě neprotektivní hodnoty by měli být taktéž přeočkování v rámci prevence reverzní sérokonverze [1; 16; 86]. Standartní vakcinační schéma obsahuje 3 dávky rekombinantní vakcíny v rozmezí 6. až 12. měsíce od HSCT (schéma dávek 0-1-6) [15; 16]. Po takto provedené vakcinaci dosahuje sérokonverze s dostatečným titrem protilátek asi 1/2 až 2/3 očkovaných pacientů [86; 87]. Očkovaní pacienti by proto měli být za 1 až 2 měsíce po poslední dávce testování na hladinu protektivních protilátek anti-HBs. Nejsou-li dosaženy hodnoty anti-HBs 10 mIU/ml a více, je vhodné zopakovaní celého cyklu 3 dávek v obdobném schématu [1; 15; 16].

20.3.2. Živé atenuované (oslabované) vakcíny:

Problematika očkování živými oslabenými vakcínami po HSCT již byla zmíněna na začátku. Na zvážení u pacientů po HSCT je vakcinace kombinovanými vakcínami proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím a eventuálně vakcinace proti *varicella - zoster viru* (VZV). Všeobecně je doporučováno podání těchto vakcín ne dříve než 24 měsíců po provedení HSCT především z důvodu obav z infekčních komplikací, neboť byly u pacientů po HSCT v minulosti popsány i fatální infekce způsobeny vakcinačními patogeny (VZV vakcína) [24; 25; 88]. Pro tyto obavy je tak navíc podání živých vakcín po HSCT indikováno pouze u určitých skupin pacientů (viz dále). Všeobecně kontraindikací po HSCT je přítomnost GVHD (z důvodu obav o její zhoršení), relaps základního onemocnění, trvající imunosupresivní terapie nebo podání intravenózních imunoglobulinů v posledních 8 měsících [1; 15; 16; 18]. Důvodem, proč by měla být vakcinace živými vakcínami proti těmto patogenům zvažována i přes obavy z možných komplikací, je významné riziko rozvoje vážných až život ohrožujících infekcí. Nejvýznamnějším rizikem pro pacienty po HSCT jsou pravděpodobně infekce spalničkami a VZV. Obě tyto nemoci mohou u imunokompromitovaných pacientů probíhat pod obrazem až život ohrožující pneumonitidy, encefalitidy nebo těžké diseminované infekce [89; 90]. U VZV séropozitivních pacientů je také riziko reaktivace herpes zoster 23 – 59 % [91] s rizikem postherpetických neuralgií asi u 1/3 pacientů [92]. Obava ze spalniček může v současnosti narůstat vzhledem k snižující se proočkovanosti populace a poklesu komunitní imunity v posledních letech a významnému vzestupu výskytu tohoto onemocnění v Evropě a České republice [12].

Spalničky – příušnice – zarděnky. U většiny pacientů po HSCT je dokumentován postupný pokles protektivních protilátek proti všem třem patogenům s pravděpodobností úplné séronegativity 5 let po HSCT až 52–73 % v závislosti na konkrétním patogenu [93; 94]. Mezi faktory zvyšující riziko rozvoje séronegativity je přítomnost GVHD po transplantaci a imunita získaná v dětství po proběhlé

vakcinaci ve srovnání s imunitou po prodělané opravdové infekci [94; 95]. U všech pacientů by proto měla být 24 měsíců od transplantace testována hladina protilátek. Indikováno je podání 1 dávky vakcíny u všech pacientů séronegativitních pro spalničky a u žen s potenciálem otěhotnění v případě séronegativity pro zarděnky [1;8; 16]. Dle některých doporučení je na zvážení také podání druhé dávky vakcíny s odstupem minimálně 4 týdnů, dominantně v případě dětí a adolescentů, u kterých byla popsána snížená odpověď po pouze jedné dávce vakcíny [8; 15; 16]. V České republice je dostupná kombinovaná vakcína proti všem třem patogenům, která je schválena pro použití u dětí i dospělých.

Varicella – zoster virus. Pro očkování proti VZV jsou k dispozici dvě varianty živých atenuovaných vakcín. „Varicellová“ vakcína s nízkým titrem vakcinačního kmene, která je u zdravé, séronegativní populace indikována k prevenci planých neštovic, a „zoster“ vakcína s vyšším titrem, určená pro séropozitivní populaci v rámci prevence rozvoje pásového oparu a postherpetických neuralgií. Použití těchto vakcín u imunokompromitovaných pacientů je významně limitováno již zmíněným rizikem infekcí způsobených vakcinačními kmeny a u obou těchto vakcín byly popsány diseminované infekce s fatálním průběhem [24; 25; 88]. Stejně jako u předchozí živé vakcíny je nutné indikaci důkladně zvažovat. Pacienti zvažováni k očkování proti VZV by měli být v dobré klinické kondici a samozřejmé důkladné zhodnocení, není – li přítomna některá ze zmíněných kontraindikací. V případě rozhodnutí o vakcinaci je indikováno podání jedné dávky „varicellové“ vakcíny nejdříve 24 měsíců od HSCT. Použití oslabené živé vakcíny „zoster“ je u pacientů po HSCT vzhledem k limitovanému množství dat o účinnosti a bezpečnosti kontraindikováno [1; 15; 16].

20.3.3. Očkování domácích kontaktů a zdravotnického personálu

Součástí prevence infekčních komplikací po HSCT není pouze revakcinace samotných pacientů, ale její nedílnou součástí by mělo být očkování proti chřipce osob žijících ve společné domácnosti s nemocnými a ošetřujícího zdravotnického personálu. Chřipka se vyznačuje svým epidemickým charakterem výskytu v jarních měsících s relativně vysokou incidencí i v běžné populaci. Zvýšená vnímavost pacientů po HSCT s významnou morbiditou a mortalitou již byla zmíněna. Osoby žijící s pacientem ve společné domácnosti a ošetřující zdravotnický personál může vytvářet nezanedbatelný zdroj nákazy pro transplantované pacienty vzhledem k frekventnímu kontaktu s pacientem. Redukce nebezpečí přenosu očkováním těchto skupin hraje důležitou úlohu zvláště v situacích, kdy pacient nemůže být sám včas očkován nebo u něj není očkováním dosaženo dostatečné imunitní odpovědi. Zatímco příbuzní a blízcí pacientů jsou k vakcinaci většinou motivováni obavou o jejich blízkého, je dostatečné proočkování zdravotnického personálu v situaci všeobecné zdrženlivosti k očkování v České republice často výzvou. Nicméně pozitivní vliv očkování u zdravotnického personálu na snížení nemocnosti byl již opakovaně prokázán a má spolu s očkováním domácích kontaktů ve všech dostupných materiálech nejvyšší sílu doporučení [1; 15; 16; 74].

20.4. Závěr

Revakcinace pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk má dnes ustálené místo v rámci preventivních opatření snižující riziko vážných infekčních komplikací, které tvoří jeden z nejvýznamnějších příčin morbidity a mortality po HSCT. Ukazuje se, že moderní vysoce imunogenní vakcíny vyvolávají dostatečnou imunitní odpověď i časně po transplantaci, a to často i za přítomnosti faktorů jako GVHD, které dříve byly pro provedení vakcinace úplnou kontraindikací. Spolu s výborným bezpečnostním profilem těchto vakcín je tak umožněno zahájení vakcinace stále časněji po HSCT, kdy je výskyt infekčních komplikací většinou nejvyšší. Význam očkování těchto pacientů v současnosti roste také v souvislosti s rostoucím výskytem dříve již raritních onemocnění jako černý kašel či spalničky, který souvisí se snižující se proočkovaností ve zdravé populaci a dalšími faktory. Přestože dat o účinnosti vakcinace u pacientů po HSCT přibývá, zvyšující se počet a heterogenita pacientů po HSCT spolu s užitím nových terapeutických možností vyžaduje další detailnější analýzy, které umožní další optimalizaci vakcinačních schémat, přizpůsobených přípravnému režimu před alo HSCT, typu zdroje HSCT, respektive typu použité imunosuprese.

20.5. Literatura

1) Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol 2016; 95(9);1435-55.

2) van den Brink MR, Velardi E, Perales MA, et al.. Immune reconstitution following stem cell transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015; 215-9.

3) Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Infect Chemother 2016; 22(8); 505-14.

4) Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. Open Forum Infect Dis 2017; 4(2).

5) Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Immunol 2016; 7; 507.

6) Seggewiss R, Einsele H, et al. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. Blood 2010; 115(19); 3861-8.

7) Chaudhry MS, Velardi E, Malard F, et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Time To T Up the Thymus. J Immunol 2017; 198(1); 40-46.

8) Carpenter PA, Englund JA, et al. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. Blood 2016; 127(23); 2824-32.

9) Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, et al. Vaccinations in asplenic adults. Am J Health Syst Pharm 2016; 73(9); 220-8.

10) Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Ther 2017; 39(8); 1581-1598.

11) Staehelin C, Hirzel C, Hauser C, et al. Vaccinations for immunocompromised hosts – focussing on patients after a hematological stem cell or organ transplantation, with HIV or with functional or anatomical asplenia. Ther Umsch 2016; 73(5); 281-9.

12) Lexová P, Manďáková Z, Kynčl J, et al. Spalničky – význam onemocnění a aktuální situace v Evropě. Oddělení epidemiologie infekčních nemocí SZÚ 2018. [cit. 2.11.2018]. Dostupné z: http://www.szu.cz/tema/prevence/vyskyt-spalnicek-v-cr.

13) Fabiánová K, Zavadilová J, Šebestová H, et al. Syndrom dávivého kašle. Pertuse a parapertuse v České republice v roce 2017 – epidemiologická situace a přehled očkování proti pertusi. Zprávy SZÚ 2018; 27(3-4); 75–83.

14) Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients.Bone Marrow Transplant 2009; 44(8); 521-6.

15) Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58(3); 309-18.

16) Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019; doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.

17) L'Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoeitic stem cell transplant patients: A comprehensive review.Hum Vaccin Immunother. 2015;11(12):2852-63.

18) Kroger T, Sumaya CV, Pickering LA, et al. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011, 60(2); 1-64.

19) Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood 2011; 118(26); 6769-71.

20) Shah GL, Shune L, Purtill D, et al. Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(12); 2160-2166.

21) Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(9); 1022-1030.

22) de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. Haematologica 2011; 96(2); 307-14.

23) Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Hum Vaccin Immunother 2017; 13(2); 359–368.

24) Bhalla P, Forrest GN, Gershon M. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2015; 60(7); 1068-74.

25) Alexander KE, Tong PL, Macartney K, et al. Live zoster vaccination in an immunocompromised patient leading to death secondary to disseminated varicella zoster virus infection. Vaccine 2018; 36(27); 3890-3893.

26) Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2004; 103(3); 777-83.

27) Issa NC, Marty FM, Gagne LS, et al. Seroprotective titers against 2009 H1N1 influenza A virus after vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(3); 434-8.

28) Mahler MB, Taur Y, Jean R, et al. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18(1); 145-9.

29) Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1997; 19(9); 933-8.

30) Shah GL, Shune L, Purtill D, et al. Robust Vaccine Responses in Adult and Pediatric Cord Blood Transplantation Recipients Treated for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(12); 2160-2166.

31) Engelhard D, Zakay-Rones Z, Shapira MY, et al. The humoral immune response of hematopoietic stem cell transplantation recipients to AS03-adjuvanted A/California/7/2009 (H1N1)v-like virus vaccine during the 2009 pandemic. Vaccine 2011; 29(9); 1777-82.

32) Mohty B, Bel M, Vukicevic M, et al. Graft-versus-host disease is the major determinant of humoral responses to the AS03-adjuvanted influenza A/09/H1N1 vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Haematologica 2011; 96(6); 896-904.

33) Kumar D, Chen MH, Welsh B, et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. Clin Infect Dis 2007; 45(12); 1576-82.

34) Inaba H, Hartford CM, Pei D, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2012; 156(1); 109-17.

35) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2009; 48(10); 1392-401.

36) Parkkali T, Käyhty H, Ruutu T, et al. A comparison of early and late vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1996; 18(5); 961-7.

37) Siber G., Werner B., Halsey N, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Pediatr 1993; 122; 204–11.

38) Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance.Bone Marrow Transplant 2008, 41(8), 743-7.

39) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002; 117, 444–50.

40) Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. Medicine (Baltimore). 2007 Mar;86(2):69-77.

41) Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. Br J Haematol 2002; 117(2); 444-50.

42) Schutze GE, Mason EO, Wald ER, et al. Pneumococcal infections in children after transplantation. Clin Infect Dis 2001; 33(1); 16-21.

43) Olarte L, Lin PL, Barson WJ, et al. Invasive pneumococcal infections in children following transplantation in the pneumococcal conjugate vaccine era.Transpl Infect Dis 2017; 19(1).

44) Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants.Blood 2000; 95(12); 3683-6.

45) Sheridan JF, Tutschka PJ, Sedmak DD, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency and pneumococcal infection after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1990, 75(7); 1583-6.

46) Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults.Vaccine 2013; 31(35); 3577-84.

47) Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. J Infect Dis 2012; 205(9); 1408-16.

48) Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Influence of initial vaccination with 13 -valent pneumococcal conjugate vaccine or 23 - valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti -pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. Vaccine 2013; 31(35).

49) Gandhi MK, Egner W, Sizer L, et al. Antibody responses to vaccinations given within the first two years after transplant are similar between autologous peripheral blood stem cell and bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2001; 28(8); 775-81.

50) Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2007; 109(6); 2322-6.

51) Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13 - valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23 - valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥2 years: an open-label study. Clin Infect Dis 2015; 61(3); 313-23.

52) Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Immune response to the 23 - valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7 - valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. Vaccine 2010; 28(15); 2730-4.

53) Sigurdardottir ST, Center KJ, Davidsdottir K. Decreased immune response to pneumococcal conjugate vaccine after 23 - valent pneumococcal polysaccharide vaccine in children. Vaccine 2014; 32(3); 417-24.

54) O'Brien KL, Hochman M, Goldblatt D, et al. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? Lancet Infect Dis 2007; 7; 597-606.

55) McNair J, Smith, A, Bettinger J, et al. Invasive Haemophilus Influenzae Type B Infections in Children with Cancer in the Era of Infant HIB Immunization Programs (1991–2014): A Report From the Canadian Immunization Monitoring Program Active. Pediatr Infect Dis J 2018; 726-728.

56) Roy V, Ochs L, Weisdorf D, et al. Late infections following allogeneic bone marrow transplantation: suggested strategies for prophylaxis. Leuk Lymphoma 1997; 26(1–2); 1–15.

57) Ochs L, Shu XO, Miller J, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. Blood 1995; 86(10); 3979–3986.

58) Parkkali T, Käyhty H, Anttila M, et al. IgG subclasses and avidity of antibodies to polysaccharide antigens in allogeneic BMT recipients after vaccination with pneumococcal polysaccharide and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Bone Marrow Transplant 1999; 24(6); 671-8.

59) Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, et al. Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1996; 87(7); 3012-8.

60) Parkkali T, Käyhty H, Hovi T, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39(3); 179-88.

61) Cheng MP, Pandit A, Antin JH, et al. Safety and immunogenicity of conjugate quadrivalent meningococcal vaccination after hematopoietic cell transplantation. Blood Adv 2018; 2(11); 1272-1276.

62) Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. Clin Infect Dis 2007; 44(5); 635-42.

63) Křížová P, Musílek M, Okonji Z, et al. Invazivní meningokokové onemocnění v České republice v roce 2017. Zprávy CEM SZÚ 2018; 27(1). [cit. 6.11.2018]. Dostupné z: http://www.szu.cz/tema/prevence/invazivni-meningokokove-onemocneni-v-ceske-republice-v-roce-7.

64) Česká vakcinologická společnost ČLS. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování proti invazivním meningokokovým onemocněním. 2018. [cit. 6.11.2018]. Dostupné z: http://www.vakcinace.eu/doporuceni-a-stanoviska

65) Olkinuora H, Käyhty H, Davidkin I, et al. Immunity after (re)vaccination of paediatric patients following haematopoietic stem cell transplantation. Acta Paediatr 2012; 101; 373-7.

66) Ljungman P, Wiklund-Hammarsten M, Duraj V, et al. Response to tetanus toxoid immunization after allogeneic bone marrow transplantation. J Infect Dis 1990; 162(2); 496-500.

67) Papadopoulos EB, Young JW, Kernan NA, et al. Use of the Tetanus Toxoid, Reduced Dose Diphtheria and Pertussis Vaccine (Tdap) in Allogeneic Transplant (alloHCT) Recipients. Blood 2008; 112; 2214.

68) Small TN, Zelenetz AD, Noy A, et al. Pertussis immunity and response to tetanus-reduced diphtheria-reduced pertussis vaccine (Tdap) after autologous peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(12); 1538-42.

69) Ljungman P, Duraj V, Magnius L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1991; 7(2); 89-93.

70) Pauksen K, Hammarström V, Ljungman P, et al. Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus vaccine after autologous bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 1994;18(4); 547-52.

71) Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Haematologica 2011; 96(8); 1231-5.

72) Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 39(9); 1300-6.

73) Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2001; 28 (5); 479–484.

74) Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, et al. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. Transpl Infect Dis 2013; 15(3).

75) Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2018; 66(11); 1698-1704.

76) Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. Bone Marrow Transplant 1993; 11(1); 1-5.

77) Karras NA, Weeres M, Sessions W, et al. A randomized trial of one versus two doses of influenza vaccine after allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19(1); 109-16.

78) Fukatsu Y, Nagata Y, Adachi M, et al. Serum IgM levels independently predict immune response to influenza vaccine in long-term survivors vaccinated at >1 year after undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2017; 105(5); 638-645.

79) Machado CM, Cardoso MR, da Rocha IF, et al. The benefit of influenza vaccination after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2005; 36 (10); 897–900.

80) Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, et al. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. Transplantation 2008; 86 (2); 257–263.

81) Roll D, Ammer J, Holler B, et al. Vaccination against pandemic H1N1 (2009) in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. Infection 2012; 40 (2); 153–161.

82) Gueller S, Allwinn R, Mousset S, et al. Enhanced immune response after a second dose of an AS03 adjuvanted H1N1 influenza A vaccine in patients after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17 (10); 1546–1550.

83) Knöll A, Boehm S, Hahn J, et al. Long-term surveillance of haematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. J Viral Hepat 2007; 14(7); 478-83.

84) Knöll A, Boehm S, Hahn J, et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 33(9); 925-9.

85) Pompili M, Basso M, Hohaus S, et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies. Ann Hepatol 2015; 14(2); 168-74.

86) Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, et al. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(11); 1226-30.

87) Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. Blood 2006; 108(7); 2470-5.

88) Costa E, Buxton J, Brown J, et al. Fatal disseminated varicella zoster infection following zoster vaccination in an immunocompromised patient. BMJ Case Rep 2016.

89) Leung TF, Chik KW, Li CK, et al. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25(2); 167-72.

90) Suzuki J, Ashizawa M, Okuda S, et al. Varicella zoster virus meningoencephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis 2012; 14(4); 7-12.

91) Blennow O, Fjaertoft G, Winiarski J, et al. Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis--the incidence remains high. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(10); 1646-9.

92) Onozawa M, Hashino S, Haseyama Y, et al. Incidence and risk of postherpetic neuralgia after varicella zoster virus infection in hematopoietic cell transplantation recipients: Hokkaido Hematology Study Group. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15(6); 724-9.

93) Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994; 84(2); 657-63.

94) Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. Bone Marrow Transplant 2004; 34(7); 589-93.

95) Kawamura K, Yamazaki R, Akahoshi Y, et al. Evaluation of the immune status against measles, mumps, and rubella in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. Hematology 2015; 20(2); 77-82.

Tabulka 20.1. Indikace k odkladu vakcinace u pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk

Odklad vakcinace *neživými* vakcínami je indikována v případě:
1) terapie rituximabem nebo jinou anti CD20 protilátkou v uplynulých minimálně 6 měsících
2) přítomnost floridní těžké nebo středně těžké GVHD (grade III-IV)
3) podávání vysoce intezivní kombinovaná imunosupresivní léčby nebo vysoké dávky kortikoidů
4) těžké hypogamaglobulinémie pod 3 g/l
5) přítomnost aktivní infekce
Odklad vakcinace živými vakcínami je dále indikována v případě:
1) Přítomnost GVHD jakéhokoliv stupně
2) Relaps základního onemocnění
3) je podávána jakákoliv imunosupresivní terapie
4) podání intravenózních imunoglobulinů v posledních 8 měsících
Nesplňuje-li pacient žádné z kritérií, měla by být zahájena časná revakcinace dle doporučení.

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

Tabulka 20.2. Vakcinační kalendář po alogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Měsíc po HSCT	Patogen	Vakcína*
4. měsíc	*S. pneumonie*	Prevenar13
	H. influenzae B	Hiberix
5. měsíc	*S. pneumonie*	Prevenar13
	H. influenzae B	Hiberix
6. měsíc	*S. pneumonie*	Prevenar13
	H. influenzae B	Hiberix
7. měsíc	Tetanus, Záškrt, Pertuse	Boostrix
	Poliomyelitida	Imovax Polio
	Hepatitida B**	Engerix B
8. měsíc	Meningokok ACWY	Menveo
	Meningokok B	Bexsero
	Hepatitida B**	Engerix B
9. měsíc	Tetanus, Záškrt, Pertuse	Boostrix
	Poliomyelitida	Imovax Polio
10. měsíc	Meningokok ACWY	Menveo
	Meningokok B	Bexsero
11. měsíc	Tetanus, Záškrt, Pertuse	Boostrix
	Poliomyelitida	Imovax Polio
12. měsíc	Hepatitida B**	Engerix B
	S. pneumonie**	Prevenar13/Pneumovax
>24 měsíců	Spalničky, Zarděnky, Příušnice**	Priorix

* Komerční názvy vakcín, ** Vakcinace se prování pouze za specifických podmínek

21. Aplastická anémie (AA)

Jaroslav Čermák, Jan Starý

21.1. Úvod

Aplastickou anemii (AA) definujeme jako pokles buněčnosti dřeně a počtu elementů v periferní krvi pod dolní hranici definovaných hodnot. V etiologii AA se mohou uplatňovat infekční agens (viry hepatitid, parvovirus B19 aj., přecitlivělost na některé léky (chloramfenikol, sulfonamidy aj.), záření, podávání cyostatik a některé chemické látky, nicméně u více než 70 % aplastických anemií není příčina zjistitelná, mluvíme o idiopatické aplastické anemii. Za hlavní činitel se dnes při vzniku AA považuje imunitně zprostředkovaná destrukce krvetvorných buněk, Nejčastěji přijímaná teorie /1/ předpokládá toxický účinek určité noxy na kmenovou krvetvornou buňku, jenž vede k vytvoření nových (cizorodých) antigenů, jež vyvolávají imunitní reakci vedoucí k aktivaci cytotoxických T lymfocytů a apoptóze poškozených buněk, předpokládá se i určitá abnormální reakce regulačních T lymfocytů a porušení regulace délky telomér /2/.

21.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Současná klasifikace rozděluje AA na těžkou, velmi těžkou a středně těžkou formu AA /3,4/. Kritéria jednotlivých forem jsou uvedena v Tabulce 21.1.

Základními úkoly v diagnostice AA jsou potvrzení stupně AA a dif.dg. odlišení od jiných příčin pancytopenie a hypocelularity kostní dřeně, vyloučení některého z vrozených syndromů selhání krvetvorby, vyloučení jiné základní choroby a detekce možných cytogenetických abnormalit či PNH klonu /5/. Základními vyšetřeními nutnými pro dg. AA jsou sternální punkce, trepanobiopsie kostní dřeně a vyšetření periferní krve.

Stupeň aplastické anémie	Kritéria
Těžká aplastická anémie (SAA)	Snížená buněčnost dřeně (<25 % či 25-50 % s <30 % hematopoetických buněk, RTC <20x10^9/l), NS <0.5x10^9/l, PLT <20x10^9/l
Velmi těžká aplastická anémie (VSAA)	NS <0.2x10^9/l, jinak jako SAA
Méně těžká aplastická anémie (NSAA)	AA nesplňující kritéria pro SAA či VSAA

Tabulka 21.1. Stupně aplastické anémie /3,4/, RTC – retikulocyty, NS – neutrofilní segmenty, PLT – trombocyty.

Sternální punkce:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS či infiltrace maligními buňkami (z krvetvorné řady či jiných metastazujících nádorů)
- chromozomální vyšetření – k vyloučení chromozomálních aberací (zejména typických pro MDS /6/.

fakultativní (na specializovaném pracovišti):

- molekulární genetika – mutace genů zodpovědných za vrozená selhání krvetvorby (FA geny, RPL geny, TERC/TERT mutace, SBSD genu, GATA2 genu), mutace genů uplatňujících se v rozvoji MDS

Trepanobiposie kostní dřeně:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS či infiltrace maligními buňkami (z krvetvorné řady či jiných metastazujících nádorů), posouzení event. fibrózy dřeně.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (splnění kriterií pro AA, vyloučení dysplastických změn či přítomnosti nádorových buněk, zejména „vlasatých buněk“ u *hairy cell* leukémie)

- Průtoková cytometrie – detekce event. PNH klonu
- Vyšetření chromozomálních zlomů (DEB test)
- Vyšetření elfo Hb (zvýšení u vrozených syndromů, prognostický význam)
- Biochemické vyšetření (jaterní funkce, hladina B12 a folátů)
- Virologické vyšetření (hepatitis A, B, C, EBV, CMV, HIV, parvovirus B19), event. kvantiferonový test
- Vyšetření na systémové onemocnění (ANF, anti ds-DNA)
- HLA typizace (u kandidátů transplantace)

Další vyšetření (doporučená):

- Rtg. vyšetření (plíce, skelet) – k vyloučení vrozených abnormit
- USG břicha (k vyloučení hepatosplenomegalie, lymfadenopatie)
- Echokardiografie (k vyloučení vrozených malformací)

21.3. Léčba

a) Transplantace krvetvorných buněk

- **Alogenní příbuzenský dárce**

Léčba je indikována v první linii u nemocných se SAA ve věku do

50 let, a to v co nejkratším termínu po diagnóze SAA.

- **Alogenní nepříbuzenský dárce**

Léčba je indikována pro nemocné se SAA při selhání nejméně 1 cyklu léčby imunosupresí. V léčbě SAA v první linii je SCT od nepříbuzného dárce stále přístup vyhrazený zejména pro klinické studie /5/, stejně tak jako SCT od haploidentického dárce či užití pupečníkové krve /8,9/.

U nemocných mladších 30 let je doporučeno v předtransplantačním režimu užití vysokých dávek Cyklofosfamidu (200mg/kg) s antithymocytárním globulinem (ATG – 90 mg/kg) /10/, alternativou ATG je podání alemtuzumabu /11/, jenž však není t.č. registrován. K imunosupresi po SCT je užíván Cyklosporin A (CS-A), event. v kombinaci s methotrexatem. Jako méně toxický přípravný režim je užívána kombinace Flu-Cy (Fludarabin 180mg/m^2 + Cyklofosfamid (120 mg/kg) ± ATG (40mg/kg) /12/.

b) Kombinovaná imunosuprese

Léčba kombinovanou imunosupresí je indikována u nemocných s SAA či VSAA, u nichž není přítomen vhodný příbuzenský dárce a u starších nemocných u nichž není SCT jako léčebný přístup indikována. U NSAA je kombinovaná imunosuprese indikována u nemocných závislých na transfuzích, s krvácivými a závažnými infekčními komplikacemi. Podání kombinované imunosuprese u nemocných starších 60 let je zvýšeno s vyšší incidencí mortality /13/. Druhý cyklus léčby kombinovanou imunosupresí je indikován při neúspěšné léčbě prvním cyklem, či při relapsu choroby u nemocných kde není indikována SCT /14/. Nejčastěji používané schéma je u králičího ATG 3,75 mg/kg 5 dní či 4mg/kg 4 dny v kombinaci s krátkodobým nárazem kortikosteroidů (Prednison 1 mg/kg 1.-14.den s postupným vysazením) a dlouhodobým podáváním Cyklosporinu A v dávce 3-5 mg/kg a úpravou dávky dle hladiny CS-A v séru pod dobu nejméně 12 měsíců /15/. Odpověď na kombinovanou imunosupresi se projevuje v průměru za 3-4 měsíce. Podávání jiných imunosupresívních látek (mykofenolát mofetil, sirolimus) není považováno za standardní léčbu, stejně tak jako podávání danazolu či alemtuzumabu.

c) Eltrombopag

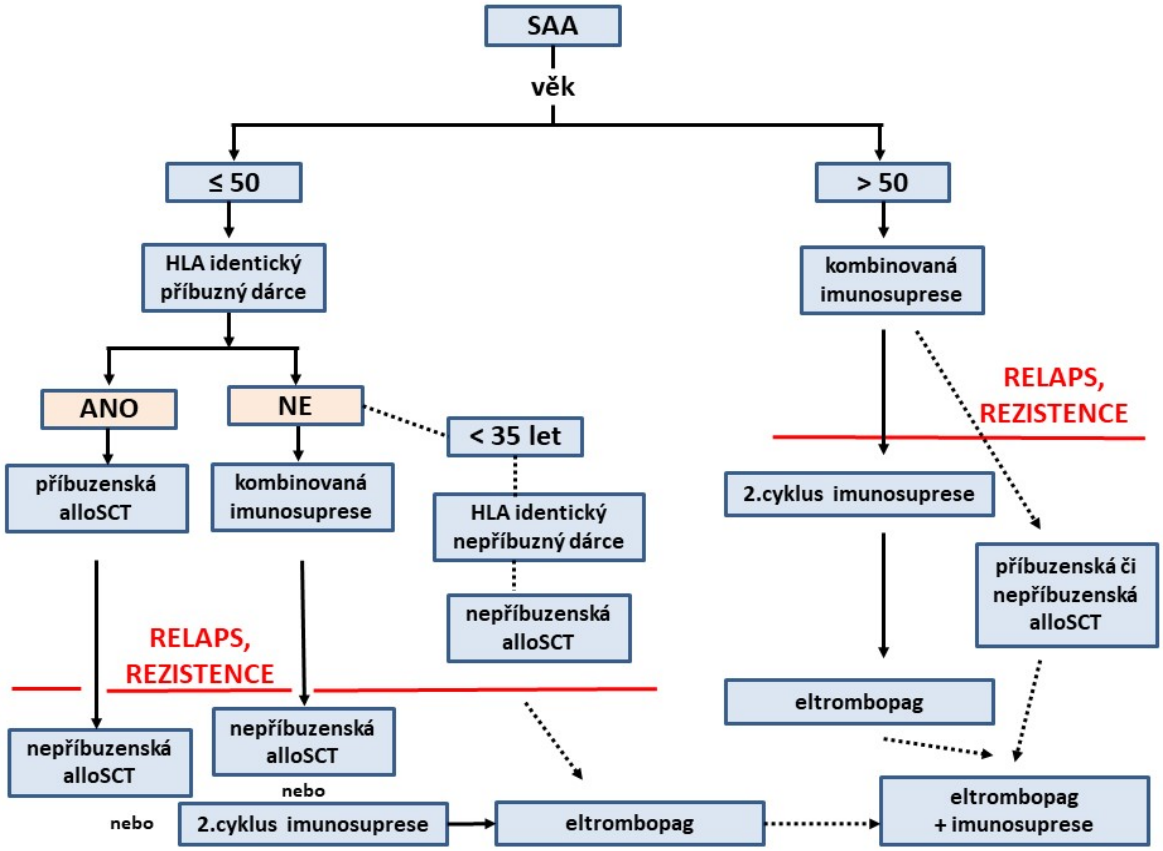
Eltrombopag je orálním agonistou trombopoetinového receptoru, jenž je efektivní u nemocných s refrakterní SAA /16/. Dle současného SPC přípravku je eltrombopag (Revolade) indikován u nemocných se SAA refrakterních na imunosupresivní terapii či těžce předléčených a neindikovaných

k SCT. Iniciální dávka přípravku činí 50mg denně a může být zvýšena dle efektu až na dávku 150 mg denně a poté je lék podáván v udržovací dávce dle efektu léčby na počet trombocytů po dobu 16 týdnů /17/.

V současné době je zkoušeno podávání eltrombopagu s CS-A či s kombinací ATG+CS-A.

d) Podpůrná léčba

- podávání transfuzí erytrocytů – indikováno ke korekci anémie a k zlepšení kvality života s udržováním individuální hodnoty Hb u nemocných (zejména s přihlédnutím ke komorbiditám), jsou podávány deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech, u nemocných léčených imunosupresí či SCT podáváme ozářené přípravky.
- podávání transfuzí trombocytů – profylaktické podávání je indikováno u léčených nemocných při počtu trombocytů $10x10^9$/l, u nemocných s dalšími rizikovými faktory pro krvácení (horečka, sepse aj.) a při léčbě ATG je podání indikováno při počtu trombocytů $20x10^9$/l, u neléčených nemocných není profylaktické podávání trombocytů indikováno, pokud nejsou přítomny známky krvácení. Při léčbě imunosupresí či SCT podáváme ozářené přípravky.
- nemocní s těžkou granulocytopenií jsou indikováni k profylaktickému podávání antibiotik a antimykotik, nemocným léčeným imunosupresí mohou být profylakticky podávána i antivirotika. U život ohrožující infekce je možno zvážit podání transfuzí granulocytů. Podávání přípravků G-CSF vede většinou jen ke krátkodobému vzestupu počtu neutrofilů (např. při infektu)
- chelatatční léčba je indikována na individuální bázi.



Obrázek 21.1. Schéma současného doporučení pro léčbu SAA.

21.4. Čistá aplázie červené krevní řady (PRCA)

Čistá aplázie červené krevní řady je charakterizována normocytární normochromní anemií s chyběním retikulocytů (<0,1 %) v periferní krvi a absenci erytropoézy v kostní dřeni při zachovalé granulopoéze a trombopoéze. Etiologie je zřejmě různorodá, od selektivní imunotoxicity namířené proti prekurzorům erytropoézy až po tvorbu protilátek proti EPO. PRCA často doprovází jiná onemocnění

a může být i jejich prvním projevem. Často se může jednat o thymom či jiné lymfoproliferativní onemocnění, infekci (mononukleóza, infekce parvovirem B19), ale i o nádorové či systémové onemocnění. V diagnostice se uplatňuje vyšetření kostní dřeně pomocí sternální punkce a trepanobiopsie, vždy je třeba celkové vyšetření k vyloučení event.základního onemocnění. V léčbě se uplatňuje trojkombinace imunosupresiv (Prednison 20-30 mg + Cyklophosphamid 50-150 mg denně + Cyklosporin A 5-15 mg denně, tato léčba je efektivní u cca 80 % nemocných, u rezistentních forem lze použít i kombinaci s ATG, u thymomu vede provedení thymektomie většinou k normalizaci červeného krevního obrazu.

21.5. Léčba aplastické anémie v dětském věku

Léčebnou metodou volby je po stanovení diagnózy SAA či VSAA transplantace krvetvorných buněk (HSCT) od HLA identického sourozence. Není-li nalezen a umožní-li klinický stav několikatýdenní prodlevu v léčbě a v registrech se nachází HLA identický (9-10/10) nepříbuzný dárce je indikována HSCT. Pokud v registrech není HLA identický dárce rychle k nalezení nebo klinický stav pacienta vyžaduje okamžitou léčbu, je zahájena kombinovaná imunosupresivní léčba antitymocytárním globulinem (první volbou je koňský globulin) a cyklosporinem A. Současné podání granulocytární kolonie stimulujícího růstového faktoru G-CSF má za cíl rychlý vzestup neutrofilů v krvi. Léčebná odpověď se hodnotí 120 dní od začátku léčby. Při jejím selhání je indikována HSCT od nepříbuzného nebo rodinného haploidentického dárce.

21.6. Literatura

1) Young NS: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Educational Program of the 55th ASH Annual Meeting and Exposition, 2013 pp. 76-81.
2) Townsley DM, Dumitriu B, Young NS: Bone marrow failure and the telomeropathies. Blood 2014; 124, 2775-2783.
3) Camitta BM, Rappeport JM, Parkman J, Nathan DG: Selection of patients for bone marrow transplantation in sever aplastic anemia. Blood 1975; 45, 355-363.
4) Bacigalupo A, Hoes J, Gluckman E et al.: Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatmemnt of severe aplastice anemia (SAA): a report of EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988;70, 177-182.
5) Killick SB, Brown N, Cavenagh J et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia . Br J Haematol 2016; 172, 187-207.
6) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM et al.: Distinc clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood 2002; 99, 3129-3135.
7) Bacigalupo A: How I treat acquired aplastic anemia. Blood 2017; 129, 1428-1436
8) Passweg JR, Aljurf M: Treatment and hematopoietic SCT in aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2013; 48, 161.
9) Bacigalupo A, Socie G, Hamljadi R et al.: Current outcome of HLA identical sibling vs unrelated donor transplants in severe aplasric anemia: an EBMT analysis. Blood 2013; 122, 21.
10) Storb R, Etzoni R, Anasetti C et al.: Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. Blood 1994; 84, 941-949.
11) Marsh JC, Pearce RM, Koh MD et al.: Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2014; 49, 42-48.

12) George B, Mathews V, Shaji RV et al.: Fludarabine-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation for multiply transfused patients with Fanconi·s anemia. Bone \marrow Transplant 2005; 35, 341-343.

13) Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M et al.: European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working Party. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. Ann Intern Med 1999; 130, 193-201.

14) Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmaier H et al.: Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. Blood 2012; 119, 5391-5396.

15) Young NS, Calado T, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006; 108, 2509-2519.

16) Desmond R, Townsley DM, Dumitriu et al.: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 2014; 123, 1818-1825.

17) Scheinberg P: Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Educational Program of the 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018 pp. 450-457.

22. Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

Jaroslav Čermák

22.1. Úvod

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) vzniká v důsledku mutace PIG-A genu, jenž je zodpovědný za tvorbu glykosyl fosfatidyl inositolu (GPI) /1/. GPI slouží k vazbě některých proteinů s antigenní strukturou, včetně CD55 antigenu, jenž inhibuje C3 složku komplementu a CD59 antigenu, jenž je inhibitorem terminálního komplexu komplementu. Deficit inhibitorů komplementu vede k jeho nekontrolované aktivaci a tím k intravaskulární hemolýze. Uvolněný Hb z hemolyzujících erytrocytů aktivuje koagulační systém a tím se výrazně zvyšuje riziko trombotických komplikací (zejména v portálním, mezenteriálním a plicním řečišti). Vždy je u nemocných přítomen určitý stupeň selhání kostní dřeně /2/. PNH se může vyskytovat jako „klasický typ“ s opakovanými atakami hemolýzy a možnými trombotickými komplikacemi či jako hypoplastická forma s převažujícím selháním kosti dřeně, často doprovázející aplastickou anémii či hypoplastickou formu MDS, subklinická forma PNH je charakterizována přítomností PNH klonu bez klinických či laboratorních známek hemolýzy /3/.

22.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice PNH jsou detekce patologického klonu, zjištění stupně hyperkoagulačního stavu a stupně selhání kostní dřeně /4/.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (stupeň anémie, granulocytopenie a trombocytopenie, zvýšený počet RTC)
- Průtoková cytometrie – detekce CD59- a CD55- negativních buněk a stupně defektu na erytrocytech, granulocytech a monocytech /5/
- Vyšetření volného hemoglobinu a haptoglobinu v séru
- Biochemické vyšetření (jaterní testy - hladina bilirubinu a LD, vyšetření renálních funkcí – stupeň event. renální insuficience, feritin v séru – stav zásob Fe, hladina kyseliny listové)
- Imunohematologické vyšetření (negativita přímého Coombsova testu a protilátek proti granulocytům a trombocytům)
- Koagulační vyšetření včetně D dimérů a vyšetření trombofilních mutací
- Hamův test – k vyloučení CDA II. typu (HEMPAS)

Moč + sediment:

- Průkaz hemoglobinurie, resp. hemosiderinurie

Sternální punkce:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS
- chromozomální vyšetření – k vyloučení chromozomálních aberací (zejména typických pro MDS

Trepanobiposie kostní dřeně:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS či infiltrace maligními buňkami (z krvetvorné řady či jiných metastazujících nádorů), posouzení event. fibrózy dřeně)

Další vyšetření:

- USG břicha a CT vyšetření břicha a plic (k vyloučení trombotických komplikací)

Diferenciální diagnostika /6/

- Vrozené hemolytické anémie (dědičná sférocytóza, enzymatické defekty, hemoglobinopatie – autohemolýza, EMA test, hladina erytrocytárních enzymů, elfo Hb, molekulární genetika, negativní PNH testy)

- Anémie indukované toxiny či léky (negativní PNH testy)
- Paroxyzmální chladová hemoglobinurie (pozitivní Coombsův test pro komplement, nikoli pro protilátky, Donath-Landsteinerova protilátka, negativní PNH testy)
- Mikroangiopatická hemolytická anémie a DIC (schistocyty v periferní krvi, negativní PNH testy)
- Zřídka autoimunitní hemolytická anémie (negativní přímý Coombsův test při masivní hemolýze).

22.3. Léčba

a) Klasická forma

- **Korekce anémie**

Podávání transfuzí erytrocytů – indikováno ke korekci anémie a k supresi patologického klonu s udržováním individuální hodnoty Hb u jednotlivých nemocných /7/, rovněž práh pro podávání transfuzí je individuální (pokles pod 70-80 g/l) zejména dle stavu kardiovaskulárního systému. Jsou podávány deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech, u nemocných léčených imunosupresí či SCT podáváme ozářené přípravky. Doplňkem léčby je podávání kyseliny listové 10-20 mg denně).

- **Trombotické komplikace**

Profylaxe – je indikována u nemocných s prodělanou trombotickou komplikací, či u nemocných s dalšími rizikovými faktory pro vznik trombózy /8/, profylaxe u nemocných s masivním PNH klonem je stále otázkou debaty vzhledem k tomu, že není přítomna jednoznačná korelace mezi velikostí PNH klonu a klinickými příznaky /9,10/. V profylaxi je možno užít jak warfarin, tak nízkomolekulární hepariny.

Léčba - je prováděna heparinem dle doporučení pro léčbu hluboké trombózy /11/, následně je doporučena dlouhodobá profylaxe nízkomolekulárními hepariny či warfarinem, rizikovým faktorem antikoagulační léčby může být průvodní trombocytopenie, jež je příznakem choroby. U rozsáhlé či život ohrožující trombózy, která není starší než 3-4 dny, může být použita trombolytická léčba, u které je však přítomno značné riziko krvácení u trombocytopenických nemocných.

- **Podávání inhibitorů komplementu**

Podávání inhibitorů komplementu je indikováno u nemocných s opakovanými atakami masivní hemolýzy, s trombotickými komplikacemi, s výraznou transfuzní dependencí či známkami chronické renální insuficience nebo algickým syndromem v oblasti břicha nereagujícím na jinou léčbu. U nemocných s hypoplastickou formou MDS může sloužit jako léčba 2.linie po selhání imunosupresivní léčby, zejména v kombinaci s erytropoetinem /2/.

Podávání inhibitorů komplementu vede k signifikantnímu poklesu hemoglobinurie, vzestupu hodnot Hb, ke snížení počtu podaných transfuzí či úplné transfuzní nezávislosti, výraznému snížení počtu trombotických komplikací a zlepšen funkce ledvin a klinického stavu /12,13/. Nevýhodou je to, že inhibitory komplementu ovlivňují pouze příznaky choroby a neovlivňují velikost PNH klonu /14/. Eculizumab (Soliris®) je podáván v indukční dávce 600mg i.v. 1 x týdně po 4. týdny, pátý týden je podáno 900mg přípravku a poté je pokračováno v udržovací léčbě 900mg i.v. každé 2 týdny. Ravulizumab (Ultomiris®) je modifikovanou formou eculizumabu s prodlouženým účinkem. Dle současného SPC přípravku je Ultomiris indikován u nemocných těžkou formou hemolýzy léčených Solirisem, kteří jsou na této léčbě stabilní nejméně po dobu 6 měsíců /16/. Při převedení nemocných ze Solirisu na Ultomiris je první dávka 2400-3000 mg dle váhy podána 2 týdny po poslední injekci Solirisu a dále je přípravek podáván v udržovací dávce 3000-3600 mg 1x za 8 týdnů. Podávání inhibitorů C3 složky komplementu či alternativní cesty aktivace komplementu může ovlivnit hemolýzu krom blokády C5 složky komplementu též blokádou intravaskulární hemolýzy způsobené hromadící se C3 složkou při podávání inhibitorů C5 složky Komplementu. Recentně je registrován v EU přípravek Aspavelli (pegcetacoplan) podáván v dávce 1080 mg s.c. 2x týdně.

Profylaxe možné meningokokové infekce očkováním tetravalentní vakcínou je povinnou součástí léčby inhibitory komplementu.

- **Transplantace krvetvorných buněk**

Transplantace krvetvorných buněk (SCT) od HLA identického dárce je indikována u nemocných s PNH

- s těžkou pancytopenií a rozvojem selhání kostní dřeně směrem k aplastické anémii

- při rozvoji myelodysplastického syndromu

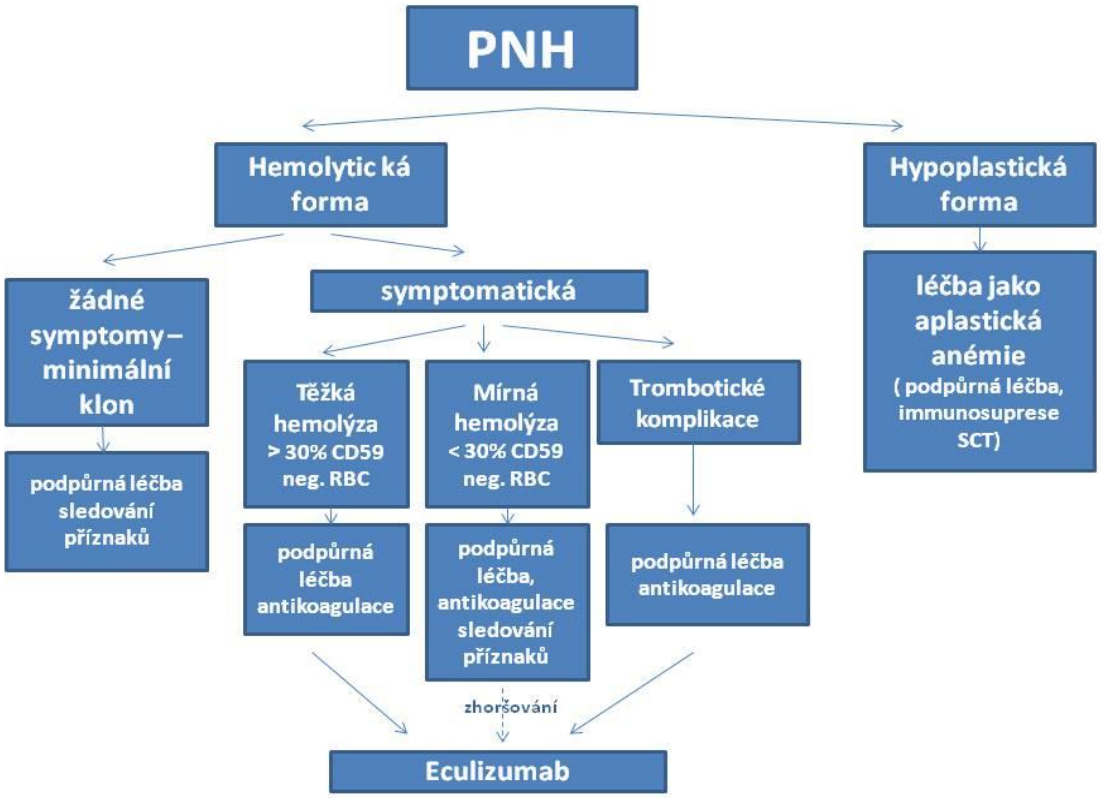
- jako léčba druhé linie u závažně hemolyzujících nemocných nereagujících na eculizumab.

Recentní analýza nedoporučuje SCT u nemocných s prodělanou trombózou /17/. Obecně je dávána přednost SCT od příbuzného dárce před nepříbuzenskou SCT a SCT po nemyeloablativním přípravném režimu /2/.

- **Další léčebné přístupy**

Kombinovaná imunosuprese (ATG+CS-A+kortikosteroidy) představuje alternativní metodu léčby při selhání kostní dřeně u nemocných, u kterých není indikována SCT /18/, může však vést k progresi PNH klonu. Dlouhodobé podávání samotných kortikosteroidů dnes není doporučováno, je možno podat jednorázovou dávku při rozvoji akutní hemolýzy /19/. Zejména nemocní s mírnou chronickou hemolýzou bývají sideropeničtí a je u nich nutná suplementace přípravky železa. Naopak, opakované podávání transfuzí erytrocytů může vést k přetížení železem a u nemocných je indikována chelatační léčba. Je podáván deferasirox (Exjade®) v denní dávce 20-30 mg/kg. Jež je upravována dle hladiny feritinu v séru. Indikace k zahájení chelatační léčby není jednotná, je doporučována hladina feritinu v séru 1000-1500 µg/l či podání 20 transfuzí erytrocytů. U nemocných s chronickým selháním ledvin není Exjade indikován, je podáván deferiprone (Ferriprox®) v dávce 4-9 g denně.

Na obrázku 22.1. je uvedeno schéma současného léčebného doporučení léčby PNH.



Obrázek 22.1. Současný léčebný přístup k nemocných s PNH.

22.4. Literatura

1) Bessler M, Mason PJ, Hillmen P et al.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. EMBO J 1994; 13: 110-117.

2) Brodsky RA : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2014;124: 2804-2811.

3) Parker C, Omine M, Richards S, et al; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106:3699-3709.

4) Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria usig modern diagnostic assays. Br. J Haematol 2004; 126, 133-138

5) Brodsky RA, Mukhina GL, Li s et al.: Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. Am J Clin Pathol 2000;114, 459-466.

6) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemglobinuria. N Egl J Med 1995; 333: 1253-1258.

7) Rachidi S, Mussalam KM, Taher AT: A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Eur J Intern Med 2010; 21: 260-267.

8) Socie G, Mary JY, de Gramont a et al.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow -up and prognosis. French Society of Haematology. Lancet 1996;348: 573-577.

9) Lee JW, Jang JH, Kim JS et al.: Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean registry. In J Hematol 2013; 97: 749-757.

10) Hall C, Richards S, Hillmen P Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Blood 2003; 102 (10): 3587-3592.

11) Brodsky RA: Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev 2008; 22: 65-74.

12) Hillmen C, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New Engl J Med 2004; 350: 552 -559.

13) Hillmen P, Elebute M, Kelly R. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85 (8):553–559.

14) Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011; 117 (25): 6786-6792.

15) Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121 (25):4985-4996.

16) Kulasekararaj AG, Hill A, Rottingshaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN 1210) vs. eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients in PNH: the 302 study. Blood 2019; 133: 540-299.

17) Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2012; 97 (11): 1666-1673.

18) Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2011; 117 (17): 4434-4441.

19) Parker C, Omine M, Richard S et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106: 3699-3709.

23. Imunitní hemolytické anémie

Jaroslav Čermák, Martin Písačka

23.1. Úvod

Autoimunní hemolytická anemie (AIHA) vzniká v důsledku tvorby autoprotilátek namířených proti některému z membránových antigenů erytrocytu, což vede k intravaskulární hemolýze aktivací komplementu, či k zániku erytrocytů s navázanou protilátkou v monocyto-makrofágovém systému sleziny /1/. Základní klasifikace rozděluje autoimunitní hemolytické anémie na primární (idiopatickou) a sekundární, způsobenou přítomností známé vyvolávající příčiny. Podle charakteru přítomných protilátek dělíme onemocnění na AIHA s tepelnými protilátkami (wAIHA), AIHA s chladovými protilátkami (Cas,CAD), AIHA se smíšeným typem protilátek, a paroxysmální chladovou hemoglobinurii (PCH) /2/. Zvlášť řadíme polékové hemolytické anémie. V patogenezi AIHA se uplatňuje porucha prezentace antigenů imunokompetentním buňkám, porucha indukce tolerance T lymfocytů vůči autoantigenům a indukce tvorby protilátek B lymfocyty /3,4/.

23.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice AIHA jsou průkaz imunního původu hemolýzy, odlišení jednotlivých typů imunní hemolýzy a odlišení primární a sekundární hemolýzy /2/.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (stupeň hemolýzy – zvýšený počet RTC, trombocytopenie (Evansův syndrom), morfologické změny (sférocyty, penízkovatění, aglutinace)
- Imunohematologické vyšetření
  - přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test
  - přímý aglutinační test (chladové protilátky)
  - testy s monospecifickými séry (proti IgG,IgM, IgA, C3c,C3d)
  - titrace anti IgG a stanovení poměru anti IgG1 a anti IgG3) – ID karty
  - titr chladových protilátek
  - Donath-Lansteinerův test
  - vyloučení aloprotilátek (potransfuzní hemolýza, hemolytická choroba novorozenců, hemolýza po SCT)
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD (zvýšení LD, přímého a nepřímého bilirubinu), haptoglobin, volný Hb , urea, kreatinin,minerály, CB+ELFO, hladina imunoglobulinů, imunoELFO
  - anti dsDNA, ANF
  - virologie (HIV,HBV,HCV, parvovirus B19, EBV, mykoplasma)
  - koagulační vyšetření (stupeň hyperkoagulace a rizika trombózy, k vyloučení DIC a trombotické mikroangiopatie)
  - vyloučení kongenitální příčiny hemolýzy (membránové testy, testy erytrocytárních enzymů, vyloučení hemoglobinopatie)

Moč + sediment:

- Průkaz hemoglobinurie, resp. hemosiderinurie

Další vyšetření:

- USG břicha a CT vyšetření břicha a plic (k vyloučení sekundární AIHA)
- Sternální punkce (k vyloučení infiltrace nádorem či MDS)
- Vyloučení Gilbertovy choroby (molekulární genetika)
- Vyloučení hemolýzy způsobené infekcí, mechanicky, oxidačními činidly
- Průtoková cytometrie (k vyloučení PNH)
- Anamnestické údaje – užití některých léků: methyldopa, interferon-α, etanercept, fludarain, cladribin, bendamustin, chlorambucil.

V tabulce 23.1. jsou shrnuty nejčastější příčiny sekundárních imunních hemolytických anémií

Typ hemolytické anémie	Nejčastější příčiny sekundární hemolýzy
AIHA s tepelnými protilátkami	- nádory (CLL,lymfomy, solidní nádory) - infekce (hepatitis C, HIV, CMV,VZV, pneumokok) - systémové choroby (lupus erytematodes, Sjögrenův syndrom, sklerodermie) - ulcerosní kolitis, primární jaterní cirhóza, sarkoidóza - potransplantační AIHA - syndromy imunní deficience (CVID) - polékové hemolytické anémie
AIHA s chladovými protilátkami (CAD)	- nádory (CLL,lymfomy, solidní nádory) - infekce (mykoplasma, viry včetně EBV) - systémové choroby, po SCT
Paroxysmální chladová Hemoglobinurie (PCD)	- infekce (adenovirus, influenza A, syphilis, CMV, EBV, VZV, spalničky, mykoplasma
Smíšená AIHA	- lymfomy, lupus erytematodes, infekce

Tabulka 23.1. Nejčastější příčiny sekundárních imunních hemolytických anémii (podle Hill et al. /3/)

23.3. Diferenciální diagnostika /3,5/

- Vrozené hemolytické anémie (dědičná sférocytóza, enzymatické defekty, hemoglobinopatie – autohemolýza, EMA test, hladina erytrocytárních enzymů, elfo Hb, molekulární genetika)
- Paroxysmální noční hemoglobinurie (pozitivní PNH testy, granulocytopenie, trombocytopenie)
- Trombotické mikroangiopatie (schistocyty, trombocytopenie, aktivace koagulačního systému, systémové postižení – ledviny, játra, CNS), mutace ADAMTS 13)
- Gilbertova choroba (nejsou známky hemolýzy , mutace UGT 1A1 genu)
- Vzácně MDS (vysoký stupeň inefektivní erytropoezy, získané membránové mutace)
- Kryoglobulinemie – průkaz kryoglobulinu v periferní krvi

V tabulce 23.2. jsou shrnuty diferenciálně diagnostické serologické nálezy mezi jednotlivými typy imunní hemolýzy.

Parametr	AIHA s tepelnými protilátkami	smíšená AIHA	Chladové aglutininy	Choroba z chladových aglutininů	Paroxysm. chladová Hburie
Přímý antiglobulin. test (DAT)	IgG či IgG + C3d, při nízkém titru jen anti C3d	IgG + C3	negativní	C3	C3

Specifikace protilátky	Rh (vzácně anti-e,anti-E, anti-c)	Bez specifity či anti-I či anti-i u chladové Ab	Většinou anti-I	Většinou anti-I	Většinou anti-P
Titr protilátek (4 °C)	Nelze aplikovat	Nízký titr chladových Ab (< 1:64)	Většinou < 1:64	Většinou >1:500, ale i méně	Většinou < 1:64
Teplotní amplituda	Optimální při 37 °C	Většinou ≥ 30 °C	Většinou < 25 °C	Většinou ≥ 30 °C	Většinou < 2 °C

Tabulka 23.2. Diferenciální diagnostika imunohematologických nálezu u různých typů imunní hemolytické anémie.

23.4. Léčba

Anémie s tepelnými protilátkami

Léčba první linie

- **Podávání kortikosteroidů**

Dávka a způsob podávání závisí na iniciální hodnotě Hb. U nemocných s lehčí formou hemolýzy s Hb > 80 g/l je podáván prednison v dávce 1.0-1,5mg/kg/den po dobu 3-4 týdnů. Nemocní s těžkou formou hemolýzy by měli být hospitalizováni na specializovaném hematologickém oddělení či na jednotce intenzivní péče k podání i.v. kortikoidů (methylprednisolon - SoluMedrol® v dávce 250-1000mg denně po dobu 3-5 dnů) v monoterapii či v kombinaci s i.v. imunoglobuliny (0.5g/kg/den 3-5 dnů) k vyvázání Fcγ receptorů makrofágů či s plasmaferesou při vysokém titru volných cirkulujících protilátek. Jako efektivní léčbu hodnotíme dosažení stabilní hodnoty Hb > 100 g/l bez potřeby transfuzí erytrocytů [6]. Následně je možno dávku kortikosteroidů redukovat o 10-15mg týdně do dávky 20-30mg/den a poté dávku snižovat jen pozvolna o 5mg za 1-2 týdny do dávky 15mg/den a o 2.5mg po 2 týdnech při trvajícím efektu až do vysazení léčby při opakované negativitě PAT /6/.

- **Podávání i.v. imunoglobulinů**

Podávání i.v. imunoglobulinů má za cíl redukci hemolýzy vyvázáním Fcγ receptorů makrofágů, krom toho může působit jako podpůrný obranný mechanismus před možnou infekcí při imunosupresí /7/. Podání je indikováno u těžké hemolýzy k akutnímu zvýšení při poklesu Hb pod 60 g/l, či jako příprava před splenektomií. Dávka i.v. igG činí 0.4-0.5 g/kg/den po dobu 5 dnů.

- **Plasmaferéza**

Plasmaferéza je indikována u nemocných s vysokým titrem volných protilátek v séru, většinou v kombinaci s kortikosteroidy /8/.

- **Podávání transfuzí erytrocytů**

Podávání transfuzí erytrocytů je u těžké formy hemolytické anémie přísně individuální a závisí na hloubce anémie, rychlosti jejího vzniku a na stavu kardiovaskulárního systému nemocného. Vždy je požadováno kompletní imunohematologické vyšetření včetně vysycení séra s intenzivní genotypizací k odhalení možných skrytých aloprotilátek. Podáváme transfuze kompatibilní v ABO, Rh a Kell systému na lůžku za monitorace nemocného pod clonou kortikosteroidů a pouze 1 TU denně, pokud nejde o vitální indikaci /5/.

Odpověď na léčbu hodnocená trvalým vzestupem hodnoty Hb > 110 g/l, dosažením kompletní remise či stabilizace klinického a laboratorního nálezu je pozorována u 70-85% nemocných. Nicméně, trvalého vyléčení dosáhne méně než 20% nemocných /7/. U poloviny nemocných je třeba podávat kortikosteroidy dlouhodobě v udržovací dávce, u 20-30 % nemocných pak v kombinaci s jinými imunosupresivy. Celková doba podávání kortikosteroidů má být nejméně 3-4 měsíce (u nemocných

léčených kratší dobu bývá vyšší incidence relapsů choroby), všichni nemocní by měli být vyšetřeni na možnou přítomnost vyvolávající choroby (zánět, nádor).

Léčba druhé linie

Léčba druhé linie je indikována u nemocných refrakterních na léčbu I.linie (nedostatečná odpověď do 3 týdnů po zahájení léčby s trvající hodnotou Hb < 100 g/l), u nemocných, kde je nutno podávat vysokou udržovací dávku kortikosteroidů (Prednison v dávce > 15mg/den po 6.měsících léčby) a při opakovaných relapsech choroby zejména v prvém roce léčby /6/.

- **Splenektomie**

Splenektomie je indikována u nemocných mladších 65 let v dobrém klinickém stavu ve 2.linii léčby, zejména pokud je možno jí provést laparoskopicky. Odpověď na splenektomii je pozorována přibližně u 65% nemocných, u 30% trvá více než 3 roky a cca 20% nemocných nepotřebuje žádnou další léčbu /9/. V současné době je splenektomie provázena poměrně nízkou mortalitou (2-3%), příčinou mohou být infekce či trombotické komplikace. Nedílnou součástí léčby je proto profylaktické podávání antibiotik po výkonu a profylaxe trombózy nízkomolekulárním heparinem. Vakcinace (pneumokok, hemofilus, meningokok, chřipka) musí být provedena nejméně 2 týdny před splenektomií. Nemocní vyžadující po splenektomii další léčbu mohou odpovědět na nízké dávky kortikosteroidů, nebo jsou indikováni k podání rituximabu.

- **Rituximab**

Rituximab je indikován při selhání 1. linie léčby zejména u nemocných, u nichž není indikována splenektomie. Je podávána dávka 375 mg/m² ve 4 dávkách v týdenních intervalech, efekt u IgG zprostředkované hemolýzy je cca u 50-60% nemocných /10,11/. Při selhání léčby rituximabem je možno provést splenektomii (pokud je indikovaná), podat druhý cyklus rituximabu či některý z léků třetí linie. V poslední době je zkoušeno podání nízkých dávek rituximabu (100 mg/m² 4x) v primoléčbě, efekt byl pozorován téměř u 90 % nemocných /12/.

Léčba třetí a další linie

Cyklofosfamid je používán v dávce 100 mg/den, azathioprin (Imuran®) je podáván v dávce 2-3mg/kg/den, cyklosporin A je podáván v iniciální dávce 3 mg/kg/den a dávka je upravována dle jeho plasmatické hladiny. Z dalších léků byl určitý efekt pozorován u danazolu, a mykofenolát mofetilu. U rezistentních forem je v tzv. záchranné léčbě užíván alemtuzumab (Mabcampath®) nebo cyklophosphamid ve vysokých dávkách (50 mg/kg/den 4x) /2/.

<u>Léčba AIHA s IgM protilátkami</u>

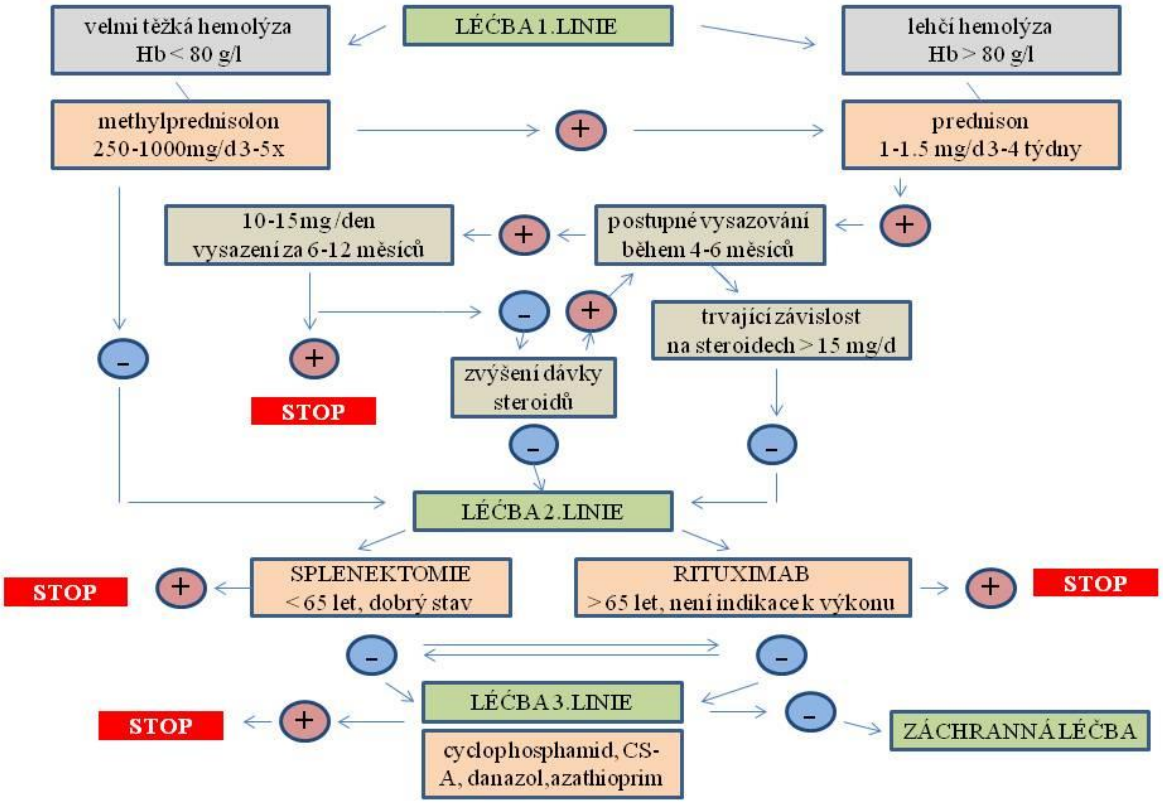
Léčba je indikována u zhruba poloviny nemocných, kteří mají příznaky choroby (symptomy hemolýzy, pokles Hb pod 90-100 g/l, závislost na transfuzích). Steroidy mají většinou malý efekt, stejně tak není efektivní splenektomie vzhledem k tomu, že erytrocyty s navázaným komplexem C3-IgM jsou přednostně vychytávány jaterními makrofágy. Lékem I.linie je u IgM zprostředkované hemolýzy rituximab, efektivní u cca 85% nemocných a navozující kompletní remisi u 55-60% nemocných /13/. Při užití kombinace rituximabu **s** fludarabinem bylo dosaženo kompletní remise až u 74% nemocných /14/.

U paroxysmální chladové hemoglobinurie jsou podávány kortikosteroidy při těžkém či protrahovaném průběhu, je vhodná prevence prochladnutí.

<u>Doplňková léčba</u>

- prevence trombózy nízkomolekulárním heparinem při akutní exacerbaci hemolýzy
- podávání kyseliny listové (10-20 mg denně)
- protektivní podávání antiulcerosních léků
- prevence osteoporózy (vápník + vitamin D)

Obrázek 23.1. Současný léčebný přístup k nemocných s imunní hemolytickou anémií zprostředkovanou IgG protilátkami.



23.5. Literatura

1) Pirofsky B : Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol 1975;4: 167-180.

2) Hill QA, Stamps R, Massey E et al.: The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol 2017;176: 395-411.

3) Marcus N, Attas D, Tamary H : Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. Hematology Education: educational program of the annual congress of EHA 2014;8: 321-328.

4) Noack M, Miossec P : Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. Autoimmun Rev. 2014;13(6):668-77.

5) Čermák J, Písačka M : Autoimunitní hemolytická anémie. Vnitr Lek 2108;64: 514-519.

6) Zanella A, Barcellini W : Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica 2014; 99 (10): 1547-1554.

7) Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB : Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemias : results in 73 patients. Am J Hematol 1993;44: 237-242.

8) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N et al.: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinicalpractice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Hematology. J Clin Apher 2010; 25: 83-177.

9) Akpek G, McAneny D, Weintraub L : Comparative response to splenectomy in Coomb-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. Amer J Hematol 1999; 61: 98-102.

10) Reynaud Q, Durieu I, Duterte M et al.: Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia" a meta-amalysis of 21 studies. Autoimmune Rev 2015; 14: 304-313..

11) Barcellini W, Zanella A. : Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases.Eur J Intern Med. 2011;22 (3):220-9.

12) Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Battista ML, Di Bona E, et al. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biological studies. Blood. 2012;119 (16):3691-7.

13) Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H,et al.: Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 3courses of therapy in 27 patients. Blood. 2004;103 (8):2925-8.

14) Berentsen S, Randen U, Vagan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combinationtherapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010;116 (17):3180-4.

24. Anémie z nedostatku železa

Jaroslav Čermák

24.1. Úvod

Anémie z nedostatku železa je nejčastějším hematologickým onemocněním a v celosvětovém měřítku nejčastější chorobou vůbec. Incidence sideropenické anémie je v našem regionu cca 5 % u mužů a 8-20 % u žen, ale v rozvojových zemích je popisován výskyt až u 30 – 70 % populace. Nedostatek železa omezuje tvorbu fyziologicky důležitých bílkovin, ve kterých je vázáno buď ve formě hemu (hemoglobin,myoglobin,cytochromy,kataláza,peroxidáza), či v nehemové formě (akonitáza, sukcinátdehydrogenáza, xanthinoxidáza, ribonukleotidreduktoáza, α-glycerolfosfátdehydrogenáza aj.), aktivita některých enzymů (např. DNA polymerázy) je ovlivňována regulační kubickou struktorou strukturou obsahující Fe-S /1/. Nejčastější příčinou sideropenie jsou nadměrné ztráty železa z organismu. U žen je častým zdrojem krvácení urogenitální trakt. Během menstruace činí krevní ztráta v průměru 40 - 60ml za cyklus, což odpovídá cca 16-25 mg železa. U žen se proto již fyziologicky uplatňuje prvý regulační mechanismus, kterým se organismus brání rozvoji sideropenie. Denní resorpce železa z potravy je zvýšena z 7-10 % na 20-25 % přijaté dávky. Při krevních ztrátách přesahujících 70-80 ml za cyklus však již organismus nestačí kompenzovat ztráty Fe zvýšenou resorpcí a pokud není dostatečně zvýšen obsah Fe v potravě (z běžných 10-15 mg denně na cca 18-20mg) dochází k postupnému rozvoji sideropenie. Značné krvácení mohou způsobit jak benigní, tak maligní nádory dělohy. Nefrolitiáza, ureterolitiáza a zánětlivé afekce ledvin a močových cest bývají méně častou, ale nezanedbatelnou příčinou chronických ztrát železa. Krvácení do trávicího ústrojí je další častou příčinou sideropenie a uplatňuje se zejména u mužů a u žen v menopause. Z celé řady možných afekcí v GIT je nutno zdůraznit zejména peptický vřed, brániční kýlu s refluxní ezofagitidou, jícnové varixy hemoroidy, divertikly, ale také benigní či maligní nádory. Je třeba připomenout, že krvácení do GIT mohou vyvolávat i některé léky – kyselina acetylsalicylová, glukokortikoidy, nesteroidní antirevmatika, antikoagulancia, vzácněji např. chlorid draselný. Do trávicího ústrojí mohou krvácet i nemocní s krvácivými chorobami vyvolanými poruchou funkce destiček či koagulačních faktorů. Mezi vzácnější příčiny sideropenie patří krvácení z dýchacího ústrojí a artificiální ztráty napři při hemodialýze či odběrech krve. U dárce je každý odběr krve spojen se ztrátou cca 150-200 mg železa. Nedostatečný přívod železa v potravě je v oblastech se skladbou stravy obdobnou naší poměrně vzácný. Krom přímého nedostatku Fe v potravě se může na jeho sníženém přívodu podílet i nadbytek látek, jež mohou inhibovat jeho resorpci (fosfáty,fytáty,tanáty,oxaláty). Častěji je nedostatečný příjem Fe projevem malabsorpce při celiakii, Crohnově chorobě či po resekci žaludku nebo střeva, kdy je omezená resorpční plocha a zrychlená pasáž potravy. U parazitárních onemocnění může jít o kombinaci porušeného vstřebávání s krvácením do GIT. Ke konsumpci Fe s jeho následným nedostatkem může vést i infekce *Helicobacterem pylori*.

Zvýšené nároky na přívod železa jsou přítomny v těhotenství, kdy jeho potřeba stoupá na 20–25 mg denně. Ztráta železa během gravidity se odhaduje na 900-1000 mg a zejména v posledním trimestru vzniká bez substituce železem sideropenie u více než 70 % těhotných. Během kojení činí ztráty Fe cca 1mg denně. Zvýšená spotřeba železa je typická i pro období růstu. U dvouletých dětí by měl přívod Fe činit cca 15mg denně, menstruující ženy mezi 14. a 30. rokem věku potřebují přibližně 18mg železa denně. Zejména u chronických zánětlivých onemocnění střeva však může metabolismus železa ovlivňovat řada faktorů (porucha vstřebávání v GIT, krvácení do GIT, porucha distribuce Fe v organismu) a většinou je třeba použít kombinace několika laboratorních vyšetření k odhalení přítomnosti a hloubky skutečného deficitu Fe a ke správné indikaci substituční léčby (viz kapitola Anémie při chronickém onemocnění).

Sideropenie se většinou rozvíjí pomalu při dlouhodobé negativní bilanci železa vznikající nepoměrem mezi chronicky zvýšenými ztrátami a nedostatečně zvýšeným množstvím Fe v přijímané potravě. Při rozvoji sideropenie rozeznáváme tři stádia. V období prelatentní sideropenie dochází k postupnému

vyčerpání zásob železa, ale dodávka pro potřeby erytropoézy je ještě dostatečná. Tento stav většinou není spojen s klinickými příznaky. Ve fázi latentní sideropenie jsou zásoby Fe již zcela vyčerpány a je snížena jeho dodávka do erytroblastů kostní dřeně, avšak tento pokles zatím nelimituje proliferaci buněk. Ve stadiu manifestní sideropenie již nedostatek Fe tlumí proliferaci a vzniká obraz anémie jako důsledek neschopnosti erytropoézy kompenzovat normální či mírně zvýšený zánik erytrocytů /2/.

24.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice sideropenické anémie jsou odlišení pravé sideropenie od distribuční poruchy při anémii při chronickém onemocnění (ACD) a odlišení od stavů, kdy hypochromie a mikrocytóza nejsou projevem sideropenie (thalasémie,siderblastická anémie)

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů
  (u manifestní sideropenie: ↓ Hb pod 135 g/l u mužů a 125 g/l u žen,
  u pozdní fáze latentní sideropenie: ↓ MCV < 75 fl, ↓ MCHC < 33%, ↓ MCH) /3/
- Parametry zásob Fe /4/:
  - feritin v séru (< 12 µg/l u latentní, < 5 µg/l u manifestní sideropenie)
  - saturace transferinu (<12 % u latentní, < 10% u manifestní sideropenie)
  - cirkulující transferinový receptor (>5-8mg/l u sideropenie) /5/
  - hepcidin v séru (↓ u sideropenie, ↑ u ACD) /6/
- Další serologická vyšetření:
  - kompletní biochemie včetně CRP
  - koagulační vyšetření
  - speciální vyšetření pro dg. ACD (kalprotektin v plasmě či ve stolici, protilátky proti chromatinu neutrofilů (pANCA), protilátky proti Sacharamyces cerevisiae, protilátky proti pohárkovým buňkám)

Další vyšetření:

- moč + sediment
- stolice na okultní krvácení
- vyšetření GIT - gastrokopie včetně vyšetření na *Helocobacter pylori*, rektoskopie, kolonoskopie, střevní pasáž, irigografie
- gynekologické vyšetření
- nefrologické vyšetření
- USG, resp. CT břicha a malé pánve
- sternální punkce (fakultativní – pod 30 % sideroblastů u latentní sideropenie, pod 10 % u manifestní sideropenie)

24.3. Diferenciální diagnostika

- Anémie při chronickém onemocnění (ACD) - ↓ Fe, ↓TIBC (vazebná kapacita transferinu (TRF) pro Fe, normální saturace transferinu, nesnížen feritin v séru – pokud není současně přítomno krvácení, normální cirkulující TRF receptor, ↑ hepcidin v séru /7/
- Talasémie – normální či zvýšená hladina Fe, feritinu, saturace transferinu a cirkulujících TRF receptorů, snížená hladina hepcidinu

	Fe	TIBC	satTRF	feritin	TRF receptor	hepcidin
nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↑	↓
anemie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	N	↑
thalasemie	N či ↑	N či ↓	N či ↑	N či ↑	↑	↓

Tabulka 24.1. Diferenciální diagnostika sideropenie.

Diferenciální diagnostika sideropenické anémie je uvedena v tabulce 24.1.

24.4. Léčba

Základní podmínkou úspěšné léčby sideropenie je diagnostika její příčiny a její úspěšné zaléčení. Doporučená denní dávka přípravku Fe by měla podle různých doporučených postupů vést k zvýšení hodnoty Hb nad 10 g/l během 7-14 dnů /8/. Současné perorální přípravky dovolují resorpci 40-45 % elementárního Fe v tabletě. Pro optimální zvýšení hladiny Hb o 2 g/l/den je proto nutno vstřebat 80-100 mg elementárního Fe denně, což představuje cca 150-200 mg Fe v přípravku. Některé přípravky obsahují další láky usnadňující vstřebávání Fe, např. kyselinu askorbovou. Kombinované přípravky obsahující též kyselinu listovou či vitamin B12 jsou indikovány pouze tam, kde je prokázán jejich skutečný deficit, event. v posledním trimestru těhotenství /9/. V tabulce 2 jsou uvedeny perorální a parenterální přípravky Fe , které mají v ČR v současné době úhradu.

Název	Účinná látka	Obsah elementárního Fe
Sorbifer durules	Fe^{2+} sulfát + Acidum ascorbicum	100 mg + 60 mg Ac.ascorbicum
Tardyferon	Fe^{2+} sulfát	80 mg
Tardyferon fol	Fe^{2+} sulfát + Acidum folicum	80 mg + 0.35mg Ac.folicum
Maltofer gtt.	Fe^{3+} polymaltosa	50 mg/ml
Maltofer sirup	Fe^{3+} polymaltosa	10 mg/l
Maltofer tbl.	Fe^{3+} polymaltosa	100 mg
Feroger	Fe^{2+} fumarát + Acidum folicum + Acidum ascorbicum	66.7 mg + 0.8mg Ac.folicum + 100mg Ac.ascorbicum
Ferretab comp.	Fe^{2+} fumarát + Acidum folicum	50mg + 0.5mg Ac.folicum
Ferlecit i.v.	Fe^{3+} glukonát	75 mg
Venofer i.v.	Fe^{3+} oxid sacharát	100 mg
Ferinject i.v.	Fe^{3+} karboxymaltóza	500 mg

Tabulka 24.2. Přípravky železa dostupné v současné době v České republice.

Intravenózní přípravky Fe jsou podávány v případě, kdy není možno dosáhnout optimální hladiny Fe podáním perorálního přípravku, zejména při omezení jeho resorpce. U řady parenterálních přípravků Fe než může jeho poměrně rychlé uvolňování zhoršovat jeho biologickou využitelnost a vést k alergickým projevům. Recentní studie ukazují, že i.v. podání zejména nových přípravků Fe s výrazně prodlouženým uvolňováním poměrně vysoké dávky Fe (Fe vázané na karboxymaltózu) může vést k rychlejšímu vzestupu hodnot Hb než perorální podání /10/. Podání transfuze erytrocytů může být indikováno u nemocných s výraznou anemií s klinickými příznaky zejména při hrozícím poškozením kardiovaskulárního systému /11/.

24.5. Literatura

1) Hentze M, Muckenthaler M, Galy B, Camaschella C: Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. Cell 2010; 142: 24-38.
2) Camaschella C: Iron deficiency anemia. N Engl J Med 2015; 372: 1832-43.
3) Goddard A, James M, McIntyre et al.: Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Gut 2011; 60: 1309-1316.
4) Peyrin-Biroulet L Wiliet N, Cacoub P : Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. Am J Clin Nutr 2015; 102: 1585-94
5) Pfeiffer C: Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical changes. Am J Clin Nutr 2017; 106, S1606-1614
6) Ganz T., Nemeth E: Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011668
7) Tomas D, Hinchliffe R, Brtiggs C and al.: Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency Br J Haematol 2013; 161: 639-648.
8) Smith A. Prescribing iron. Prescribers J 1997;37: 82-87.
9) Crosby W.: The rationale for treating iron deficiency anemia. Arch Intern Med 1984; 144: 471-472.
10) Onken J, BergmanD, Harrington R et al.: A multicenter, randomized active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Transfusion 2014; 54: 306-315.
11) Murphy M, Wallington T, Kesley P et al.: British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the clinical use of red blood cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31.

25. Anémie při chronickém onemocnění

Jaroslav Čermák

25.1. Úvod

Anémie při chronickém onemocnění je definována jako anémie asociovaná s infekcí, zánětlivém či nádorovém onemocnění. V současnosti se ukazuje, že anémie může doprovázet i řadu dalších stavů spojených s akutní či chronickou aktivací imunitního systému (diabetes mellitus, obezita, srdeční selhávání, rozsáhlé trauma).

V patogenezi anémie při chronickém onemocnění se uplatňují zejména 2 mechanismy. Nejdůležitějším momentem je snížená dostupnost Fe pro organismus včetně erytropoézy vyplývající z evoluční strategie organismu limitovat dostupnost Fe pro invadující mikroby či nádorové buňky /1/. Zvýšená tvorba a sekrece hepcidinu (zejména játry), jež je indukována cytokiny (IL-1, IL-6, IL-22), je hlavním mechanismem uplatňujícím se v retenci Fe v monocyto – marofágovém systému a v poklesu vstřebávání Fe a jeho výdeje z enterocytů do crikulace /2/. Cytokiny (IL-1, IFN-gamma a TNF-alpha) se uplatňují v útlumu tvorby erytropoetinu (EPO) a jeho snížené biologické využitelnosti pro erytroidní progenitory /3/. Krom toho mohou cytokiny zkracovat dobu přežití erytrocytů a indukovat erytrofagocytózu /4/.

V tabulce 25.1. jsou shrnuty nejčastější skupiny chorob, u nichž se projevuje anémie při chronickém onemocnění.

Systémová zánětlivá onemocnění	Revmatoidní artritis, systémový lupus erytematodes, autoimunní vaskulitida, chronické střevní zánětlivá onemocnění
Infekce	Chronické plicní záněty (včetně mykóz), subakutní bakteriální endokarditis, chronické záněty ledvin a močových cest
Nádory	Karcinomy, leukémie, lymfomy, myelom
Chronická onemocnění	Chronické srdeční selhání, chronická obstrukční plicní nemoc, chronické onemocnění ledvin

Tabulka 25.1. Nejčastější choroby spojené s anemií při chronickém onemocnění.

25.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice ACD jsou odlišení distribuční poruchy při ACD od pravé sideropenie a odlišení od stavů, kdy hypochromie a mikrocytóza nejsou projevem sideropenie (talasémie,sideroblastická anémie). Krom toho je třeba se snažit vždy určit příčinu anémie.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (snížen).
  - (u 4/5 nemocných Hb mezi 80-110 g/l s normálním MCV a MCH, u 1/5 nemocných – těžší a déle trvající stavy Hb <80 g/l, ↓ MCV, ↓ MCH /5/. Počty leukocytů a trombocytů mohou být modifikovány základním onemocněním (systémový LE, hematologické malignity)
- Parametry zásob Fe /4/
  - hladina Fe v séru: snížena
  - feritin v séru: není snížen (v normě či zvýšen)
  - saturace transferinu: není snížena
  - cirkulující transferinový receptor (cTFR) není zvýšem
  - hepcidin v séru: výrazně zvýšen u ACD /6/

Obtíže může činit současná přítomnost sideropenie u některých chronických onemocnění (např. ulcerosní kolitis s příznaky krvácení do GIT). Nejspolehlivější z výše uvedených metod je sledování

hladiny cTFR, vzestup hladiny nad 5mg/l svědčí o převaze sideropenické složky v etiologii anémie, přesnější může být stanovení indexu cTFR/feritin, kdy vestup hodnoty nad 2 je známkou sideropenie /7/. Také snížená hladina hepcidinu je průkazná pro sideropenii, pokles hodnoty feritinu v séru pod 40µg/l u nemocných s chronickým onemocněním se rovněž udává jako známka možné současné sideropenie /8/.

- Další serologická vyšetření
  - kompletní biochemie včetně CRP, hladiny B12 a folátů
  - clearance kreatininu
  - vyloučení hemolytické složky (Coombsův test, haptoglobin)
  - koagulační vyšetření (cirkulující antikoagulans, vyloučení HUS)
  - revmatoidní faktor (Latex), proti nukleárnímu faktoru (ANF) a DNA (anti dsDNA)
  - vyšetření hladiny EPO v séru
  - vyšetření hormonů (TSH, kortizol)
  - speciální vyšetření pro dg. ACD (kalprotektin v plasmě či ve stolici, protilátky proti chromatinu neutrofilů (pANCA), protilátky proti Sacharamyces cerevisiae, protilátky proti pohárkovým buňkám)

Další vyšetření:
- sternální punkce: fakultativní vyšetření – deficit funkčního Fe v sideroblastech a zvýšený obsah zásobního Fe v siderofázích, vyloučení MDS, sideroblastické anémie a hematologických nádorů
- stolice na okultní krvácení
- moč a sediment

Celkové vyšetření:

Ke zjištění základního onemocnění:
- gastroenterologie (gastroskopie, rektoskopie, pasáž střevní, irigogafie)
- nefrologie
- gynekologie
- pneumologie
- revmatologie
- endokrinologie
- kardiologie (včetně echokardiografie)

Zobrazovací metody (USG, CT, NMR).

Diferenciální diagnostika:
- Anémie z nedostatku Fe - ↓ Fe, ↑ TIBC (vazebná kapacita transferinu (TRF) pro Fe, ↓ saturace transferinu, ↓ feritin v séru.

  Dg. přítomnosti sideropenie u ACD je uvedena výše v části vyšetření parametrů zásob Fe.
- Talasémie – normální či zvýšená hladina Fe, feritinu, saturace transferinu a cirkulujících TRF receptorů, snížená hladina hepcidinu, morfologie krvinek (terčovité erytrocyty, leptocyty)

25.3. Léčba

Základem léčby ACD je diagnostika a léčba základního onemocnění. Cílem léčby anémie je u chronických onemocnění odstranění příznaků anémie a zlepšení klinického stavu /9/, u většiny nemocných je anémie lehčího stupně.

- ESA /erytropoézu stimulující agens/

ESA jsou indikovány tam, kde je přítomen jejich absolutní či relativní deficit (měřeno hladinou EPO v séru). Základní indikaci je podávání nemocným s anémií při chronické renální insuficienci (ať již dialyzovaných či nedialyzovaných) /10/. Další indikací je léčba chemo/radioterapií skupiny nemoc-

ných se solidními nádory /11/ a časná stádia MDS s přítomností absolutního či relativního deficitu EPO (viz doporučení pro léčbu MDS). Současné podávání přípravků Fe může potencovat efekt ESA na erytropoézu /12/. ESA mohou zmírnit anémii i u nemocných s chronickými záněty střev, kteří nereagují dobře na podávání Fe /13/.

- Přípravky železa

Podávání přípravků Fe je indikováno jen při jeho prokázaném současném deficitu, nejlepší efekt byl dosažen u nemocných s mírným stupněm anémie a nízkou aktivitou základního onemocnění /14/. Není dosud jednoznačmě prokázána oprávněnost indikace přípravků Fe u nemocných s ACD bez známek deficitu železa.

- Transfuze erytrocytů

Podávání transfuzí erytrocytů je u ACD výjimečné, většinou se jedná o akutní stavy při současném krvácení (např. z GIT), kde hrozí oběhové selhání.

Podávání látek tlumících aktivitu hepcidinu (antagonisté hepcidinu) /15/ či stimulujících aktivitu ferroportinu je stále ve fázi klinického zkoušení stejně tak jako podávání inhibitorů prolyl hydroxylázy, jež vede ke stabilizaci HIF (hypoxia inducible factor) a tím ke stimulaci tvorby EPO.

25.4. Literatura

1) Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. Blood 2019; 133:40-50.
2) Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003; 101:2461-2463.
3) Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. Blood 2006; 107:4142-4148.
4) Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352:1011-1023.
5) Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. Nat Rev Immunol 2015; 15:500-510.
6) Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood 2011; 117:4425-4433.
7) Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89:1052-1057.
8) Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. Semin Hematol 2013; 50:232-238.
9) Lind M, Vernon C, Cruickshank D, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. Br J Cancer 2002; 86:1243-1249.
10) Bennett CL, Spiegel DM, Macdougall IC, et al. A review of safety, efficacy, and utilization of erythropoietin, darbepoetin, and peginesatide for patients with cancer or chronic kidney disease: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). Semin Thromb Hemost 2012; 38:783-796.
11) Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. Blood 1994; 84:997-1004.
12) Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med 2019; 380:447-458.
13) Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996; 334:619-623.
14) Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant 2014; 29:2075-2083.
15) van Eijk LT, John AS, Schwoebel F, et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptepid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. Blood 2014; 124:2643-2646.

26. Megaloblastová anémie

Jaroslav Čermák

26.1. Úvod

Megaloblastová anémie vzniká v důsledku defektní syntézy DNA v rychle se dělících buňkách. Dochází k poruše maturace, k imbalanci zrání buněk a k porušení buněčného dělení. Současně jsou zralejší prekurzory erytropoezy destruovány v kostní dřeni ještě před vyplavením do cirkulace. Nejčastější příčinou megaloblastové anémie jsou nedostatek vitaminu B12 a kyseliny listové. Vitamin B12 (kobalamin) je kofaktorem tvorby methionin syntetázy konvertující přeměnu homocysteinu na methionin přenosem metylové skupiny, kofaktorem této reakce je tetrahydrofolát. Methionin slouží jako donor metylové skupiny v řadě metylačních reakcí, včetně metylace DNA nutné pro funkčnost thymidinové báze. Vymizení aktivity methionin syntetázy či snížená hladina dihydrofolát reduktázy způsobuje defektní maturaci DNA a megaloblastové změny, přičemž syntéza RNA a proteinů je jen málo dotčena /1/. Příčina neurologických změn včetně částečné demyelinizace není zcela jasná. Důvodem může být snížená hladina S-adenosylmetioninu a tím chybění metylačních reakcí nutných pro tvorbu myelinu, či zvýšená hladina metylmalonilové kyseliny vedoucí k tvorbě abnormálních strukturálních komponent myelinu či cytotoxickými reakcemi vyvolanými nedostatkem kobalaminu/2/.

26.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice megaloblastové anémie je odlišení klasické perniciózní anémie s atrofickou gastritidou od jiných příčin megaloblastových anemií, včetně myelodysplastického syndromu (MDS) a od makrocytárních anémií z jiné příčiny.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (nízký), ↑ MCV, ↑ MCH, normální MCHC
  - morfologické změny makroovalocyty, megaloblasty, Hoewll-Jollyho tělíska, Cabotovy prsténce, hypersegmentace neutrofilů /3/.
- Serologická vyšetření
  - vyšetření hladiny vitaminu B12 a folátů v séru a v erytrocytech /4/
  - jaterní testy + LD (zvýšení LD, přímého a nepřímého bilirubinu), Fe, feritin
  - vyšetření protilátek proti vnitřnímu faktoru a parietálním buňkám žaludeční sliznice /5/.

Sternální punkce:

- morfologie: hyperecelularita s hyperplasií červené řady a megaloidními rysy, makrocytóza v granulocytární řadě, velké hyperlobulární megakaryocyty
- cytochemie (barvení na Fe) a cytogenetika – k odlišení MDS

Další vyšetření:

- gastroskopie (k vyloučení/potvrzení atrofické gastritidy)
- další vyšetření GIT (kolonoskopie, střevní pasáž, CT – vyloučení mechanické příčiny zábrany resorpce vitaminů z GIT
- speciální vyšetření: zvýšení hladiny homocysteinu a kyseliny metylmalonilové (MMA) v séru, zvýšení MMA chybí při deficitu folátů, vyšetření hladiny holotranskobalaminu (k vyloučení poruchy transportu vitaminu B12 / 4/. Nejčastější příčiny megaloblastových anémií jsou shrnuty v tabulce 26.1.

Tabulka 26.1. Nejčastější příčiny megaloblastových anemií.

• Nedostatečný přívod vitaminu B_{12} či kyseliny listové
• Porucha vstřebávání: a) nedostatek vnitřního faktoru, protilátky proti vnitřnímu faktoru b) celiakální sprue, Crohnova choroba, resekce střeva, píštěle, divertikly, striktury, parazité c) inhibitory resorpce (fenylhydantoin, PAS, pyrimidin, neomycin) d) selektivní malabsorpce B12 s proteinurií
• Poruchy transportu a resorpce při nedostatku transkobalaminu I a II
• Zvýšená spotřeba (gravidita, růst, anémie s hyperplazií erytropoézy)
• Zvýšení ztráty (jaterní choroby, dialýza)
• Inhibitory dihydrofolát reduktázy (MTX, pyrimethamin) antagonisté pyrimidinů (ARA-C) či purinů (6-MP)

U nemocných s atrofickou gastritidou jsou nutné pravidelné gastroskopické kontroly k včasnému odhalení nádorové přestavby žaludeční sliznice.

26.3. Léčba

- **Podávání vitaminu B12**

Iniciální dávka vitaminu B12 je 1000 µg denně či obden po dobu 2 týdnů, a následně 1x týdně do normalizace hodnot hematokritu a poté 1 x měsíčně. U nemocných s neurologickými příznaky je doporučeno podávat dávku 1000 µg obden prologovaně až do vymizení neurologických příznaků /3/. Je možné i perorální podávání vitamin B12 v dávce 1000-2000 µg denně /6/, u lehčích forem mohou být dávky i nižší, perorální podání vitaminu B12 je indikováno u nemocných s krvácivými chorobami, naopak není indikováno u nemocných s neurologickými příznaky, perorální přípravek však t.č. nemá v ČR úhradu. Ukazatelem správně vedené léčby je tzv. retikulocytární krize, spočívající ve vzestupu počtu retikulocytů na 10-30 % po 5-7 dnech léčby. Současně je třeba kontrolovat stav zásob Fe, výrazné zvšená proliferace může vést k depleci železa, méně často se může vyskytnout hypokalemie.

- **Podávání kyseliny listové**

Dávka folátu činí 1-5mg denně, obvyklá dávka u megaloblastové anémie činí 5mg denně po dobu 4 měsíců /3/ a může být zvýšena až na 15mg denně u malabsorpčních stavů. Při současném prokázaném deficitu vitaminu B12 je namístě kombinovaná léčba, samotné podávání folátu může korigovat anémii, ale neovlivní neurologické příznaky, naopak může dojít k jejich zhoršení /7/.

26.4. Literatura

1) Antony AC: Megaloblastic Anemias In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE et al.: Hematology: Basic Principle and Practice 6th ed, Philadelphia, Elsevier 2013; 473-504.
2) Combe MA, McLeod JG: The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency. J Neurol Sci 1984; 66: 117-126.
3) Devalia V., Hamilton MS, Molloy AM et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamine and folate disorders. Br J Haematol 2014; 166: 496-513.
4) Thorpe SJ, Heath A, Blackmore S et al.: International standard for serum vitamin B (12) and serum folate: international collaborative study to evaluate a batch of lyophilized serum for B(12) and folate content. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 380-386.
5) Toh BH, van Driel IR, Gleeson PS: Pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337, 1441-148.
6) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R et al.: Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Systematic Review. CD004655.
7) Varetla-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM: Cobalamin, folic acid, and homocysteine. Nutr Rev 2009; 67: suppl.1, S69-72.

27. Thalasemie a další hemoglobinopatie

Jaroslav Čermák

27.1. Thalasemie (kvantitativní hemoglobinopatie)

27.1.1. Úvod

Thalasemie vznikají jako důsledek kvantitativní tvorby globinových řetezců. Dva páry genů pro α globin jsou lokalizovány na 16.chromozómu, jeden pár genů pro β globin, γ globin a δ globin leží na 11.chromozómu. Onemocnění je autosomálně recesivní (vzácně dominantní) s velmi variabilní expresivitou genů a velkou četností místa mutace. Klinické projevy závisejí na poměru nerovnováhy mezi syntézou α a β globinu, což bývá často spojeno se stupněm zachování sysntézy β globinu (β^+ thalasemie s částečně zachovanou syntézou, β^0 thalasemie se zcela potlačenou tvorbou β globinu). Z počtu a typu mutací vyplývají i klinické příznaky od klinicky nezávažné thalasemia minor přes thalasemia intermedia až k těžké formě thalasemia major. Heterozygoti s postižením 1 genu (β^+ či β^0) mají projevy thalasemia minor s mírnou hypochromní mikrocytární anémií či pouze s laboratorními nálezy bez klnických příznaků dle stupně zachovalé syntézy. U thalasemia intermedia se jedná buď o dvojité heterozygoty pro β^+ formu či smíšené heteozygoty pro β^+ a β^0 formu. Podkladem thalasemia major je homozygotní postižení pro β^0 formu či o smíšená heteozygotní pro β^+ a β^0 formu s výrazně sníženou syntézou β globinu. Kombinace β thalasemie s HbE (mutace kodonu 26 β globinového genu) vede k mírnějším projevům než homozygotní β thalasemie (většinou středně těžká anemie). /1/. Tzv. δβ thalasemie vzniká kombinovanou poruchou syntézy δ a β globinových řetězců, jednou z jejích variant tzv. Hb Lepore. Heterozygoti s postižením jednoho α globinového genu jsou většinou asymptmatičtí, postižení dvou α globinových genů bývá spojeno s α thalasemií minor. Postižení tří α globinových genů vede k tzv. Hb H disease s klinickými projevy α thalasemie intermedia či major, tzv. Hb Constatnt Spring je produktem mutace α globinového genu, při níž dochází k tvorbě abnormálně dlouhého nestabilního α globinu /1/.

27.1.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice thalasemie jsou odlišení hemolytické anémie a stavů spojených s mikrocytózou a hypochromií (anémie z nedostatku železa, anémie při chronickém onemocnnění, kongenitální sideroblastická anémie).

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↓ MCV, ↓ MCH) jen mírný stupeň hemolýzy – počet RTC není zvýšen morfologie: mikrocyty, leptocyty, terčovité erytrocyty
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD, urea, kreatinin, ↑ Fe, ↑ feritin, ↑ saturace transferinu
- Elfo Hb:
  - zvýšení Hb A2 a HbF u β thalasemie (dle poměru α a β globinových řetězců) /2/
  - přítomnost Hb A2 na dolní hranici normy u heterozygotů s α thalasemií
  - přítomnost HbH (tetramer β globinových řetězců) a většinou snížená hladina Hb A2 u mutace 3 genů pro α globin, současně bývá přítomen Hb Barts (tetramer γ řetězců) /3/
  - kombinace thalasemie s hemoglobinopatií /4.

Výsledky vyšetření elfo Hb u thalasemií jsou shrnuty v tabulce 27.1. a tabulce 27.2.

Tabulka 27.1. Nálezy při elektroforéze hemoglobinu a jejich korelace s klinickými projevy u alfa thalasemie (α thalasemie: ↓HbA, ↓HbA,2 ↓HbF).

Počet deletovaných genů	Klinické příznaky	Hb Barts novorozenci	HbH dospělí
1	žádné	1-3 %	0
2	thalasemia minor	4-10 %	0
3	HbH choroba	15-25 %	10-25 %
4	hydrops fetalis	100 %	-

Tabulka 2. Nálezy při elektroforéze hemoglobinu a jejich korelace s klinickými projevy u beta thalasemie /5/ (β thalasemie (↓HbA).

Forma thalasemie	Klinické příznaky	Hb A2	Hb F
Thalasemia minor	žádné či mírná anemie	3,5-8 %	1-5 %
Thalasemia intermedia HbE/ β thalasemie	středně těžká anemie, miminální potřeba transfuzí středně těžká anemie	2-5% 2-5 %	20-40% 40-60 % + 40-60 % HbE
Thalasemia major	celoživotní transfuzní dependence	2-10 %	90-98 %

- Další vyšetření:
  - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny hemolýzy
  - negativita testů na vyšetření enzymopatií
  - sternální punkce – při suspekci na kongenitální dyserytropoetickou anemii (prsténčité siderob-lasty)

Vyšetření ve specializovaných laboratořích:

- Molekulárně genetické vyšetření (zjištění genetického defektu globinových řetězců a možná kombinace s hemoglobinopatií), prenatální diagnostika) /2,3/. Není přítomna jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem onemocnění.
- Hladina hepcidinu v séru

Další vyšetření:

- USG břicha (k posouzení velikosti sleziny a vyloučení cholelitiázy)
- Nukleární magnetická resonance T2* metodou (posouzení stavu zásob Fe v játrech a v srdci)
- Jaterní biopsie (ke stanovení obsahu Fe v játrech)

27.1.3. Léčba

V tabulce 27.3 jsou uvedeny základní léčebné přístupy k jednotlivým formám thalasemie. Je však nutno předeslat, že základním krokem péče o thalasemii je její důsledná prevence při prenatálním vyšetření.

Forma thalasemie	Léčebný přístup
Thalasemia major	Transfuze erytrocytů, chelatační léčba, transplantace krvetvorných buněk, event.splenektomie, experimentálně genová terapie
Thalasemia interemedia	Chelatační léčba, event. transfuze erytrocytů.
Thalasemia minor	Observace nemocných (KO,feritin)

Tabulka 27.3. Základní léčebné přístupy k jednotlivým formám thalasemie.

- **Podávání transfuzí erytrocytů**

Účelem podávání transfuzí je korekce anémie a suprese inefektivní krvetvorby /6/. Podávání vede u dětí k prevenci retardace růstu, abnormit skeletu a neurologických komplikací. Rozhodnutí o zahájení chronické transfuzní léčby závisí na neschopnosti tolerovat nízkou hladinu Hb (tachykardie, kardiální problémy, nechutenství, úbytek na váze u dětí) či na výrazném nárůstu projevů extramedulární erytropoezy (masivní splenomegalie, deformity kostí). Hodnoty Hb, při nichž je transfuzní léčba zahajována, se pohybují mezi 60-70 g/l. Podáváme deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech. Účelem léčby je dosažení hodnoty Hb mezi 90-100 g/l, intervaly mezi podáváním transfuzí jsou individuální, nejčastěji 1x za 3 týdny, u nemocných s kardiálními komplikacemi se cílová hodnota Hb pohybuje mezi 100-120 g/l /7/. Nejvážnějšími vedlejšími účinky chronické transfuzní léčby jsou aloimunizace a rozvoj přetížení železem.

- **Splenektomie**

Indikace splenektomie u thalasemických nemocných je relativní, je indikována zejména tam, kde je předpokládána významná složka hypersplenismu na anemii a odstranění sleziny může vést ke zmírnění anémie a závislosti na transfuzích /8/. Jednoznačná odpověď na splenektomii je přítomna u nemocných s HbH chorobou s přítomností mutace vedoucí k tvorbě Hb-Constant Spring. Nemocní musí být před splenektomií očkováni (pneumokok,meningokok, hemofilus, chřipka) a dále je jim podávána antibiotická profylaxe během výkonu, a po výkonu. Splenektomie musí být zajištěna podáváním antikoagulancií, je indikováno podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (Anopyrin v dávce 100mg denně) po spleneketomii a dlouhodobá antikoagulační profylaxe u nemocných s Hb-Constant Spring. Názory na parciální splenektomii nejsou jednoznačné.

- **Chelatační léčba**

Přetížení železem se u nemocných s thalasemií rozvíjí jednak jeho dodávkou opakovanými transfuzemi /9/, jednak díky chronické anémii spojené s vysokým stupněm inefektivní erytropoézy vedoucí k poklesu hladiny hepcidinu a tím ke zvýšené resorpci Fe z GIT /10/. Účelem chelatace je jednak odstranění toxického "volného" železa, jež není vázáno na transferin, jednak snížení jeho celkových zásob.

- Deferoxamine představuje nejstarší efektivní léčbu nadbytku Fe u thalasemie, jeho dávkování závisí na hmotnosti nemocného a stupni přetížení Fe a pohybuje se mezi 30-60 mg/kg denně v kontinuální s.c. infuzi po dobu 8-15 hodin. U nemocných s přetížením Fe těžkého stupně (T2* srdce < 10 ms, Fe v játrech > 30mg/g suché váhy, kardiální selhávání) je nutná dávka 60mg/kg/den v kontinuální 24 hodinové infuzi 7 dní v týdnu, či kombinace s deferipronem). Nejšastějšími vedlejčími účinky podávání deferoxaminu jsou kožní reakce, ototoxicita a audiotoxicita /11/.

- Deferiprone je užíván v monoterapii či v kombinaci s deferoxaminem, má lepší chelatační účinek na srdce než deferasirox, denní dávka se pohybuje mezi 75-100mg/kg rozdělená do 3 dílčích dávek /12/. U stavu s těžkým přetížením Fe je možno kombinovat deferoxamine 40-50mg/kg 5-7 dní v týdnu s deferipronem v dávce 75 mg/kg/den /13/. Vedlejšími účinky léčby deferipronem mohou být neutropenie, jaterní toxicita a bolesti v kloubech.

- Deferasirox je má velmi dobrý účinek na zásobní Fe v játrech, iniciální dávka je 20 mg/kg 1x denně, dle efektu může být dávka zvýšena na 30-40mg/kg denně /14,15/. Nejzávažnějším vedlejším účinkem léku je nefrotoxicita se vzestupem hladiny kreatininu v séru a dále špatná snšenlivost (nausea, zvraceni), méně často jaterní toxicita. Kombinace deferasiroxu s výše uvedenými chelátory jsou zatím stale předmětem klinických studií. Zásady chelatační léčby jsou shrnuty v tabulce 27.4.

Parametry	Feritin v séru (μg/l)	Doporučená léčba
Obsah Fe v játrech <3000 μg/g LIW	<1000	Sníženi hladiny feritinu pod 1000 μg/l a udržování hladiny 500 μg/l
Obsah Fe v játrech 3000-7000 μg/g LIW	1000-2500	Udržování hladiny feritinu 1000- 2000 μg/l
Obsah Fe v játrech >7000 μg/g LIW	>2500	Intenzivní chelatace
Zvýšený obsah Fe v myokardu bez známek selhávání (T2*< 20ms)		Intenzivní chelatace
Kardiomyopatie (T2*< 20ms)) či T2*< 10ms bez kardiomyopatie		Maximální chelatace (kombinace deferioxaminu a deferipronu)

Tabulka 27.4. Zásady chelatační léčby u nemocných s thalasemií (LIW – suchá jaterní tkáň).

- **Transplantace krvetvorných buněk**

Transplantace krvetvorných buněk (SCT) představuje jedinou potenciálně kurativní metodu u nemocných s thalasémií. Rizikovými faktory u SCT jsou vyšší věk, neadekvátní chelatace, přitomnost hepatomegalie a jaterní fibrózy /16/. Nejlepších výsledků je dosahováno u dětí s malým rizikem při užití HLA identického příbzného dárce, kde činí dlouhodobé přežití 95% a vyléčení thalasemie je přítomno u 85-90% nemocných /17/. V současnosti je standardně prováděna i SCT od HLA identického nepříbuného dárce, transplantace pupečníkové krve či haploidentická SCT zatím nejsou standardními přístupy u thalasemie. Jako předtransplantační příprava je doporučován myeloablativní režim bez iradiace. Důležité je sledování nemocných po SCT, zejména pokračování v chelatační léčbě a léčba endokrinní dysfunkce a retardace růstu.

- **Genová terapie**

V genové terapii hemoglobinopatií se uplatňují 2 metody, genová adice a genová editace. Genovou adicí rozumíme vnesení modifikovaného genu pro tvorbu globinu, jenž je do určité míry schopen korigovat sníženou tvorbu beta globinu. Genová edice znamená odstranění kausální mutace v globinovém genu nejčastěji užitím metody CRISPR-Cas9. Účelem genové terapie je dosáhnout dlouhdobé obnovy kapacity kmenových krvetvorných buněk tvořit dostatečné množství Hb a dosáhnout nezávislosti na transfuzích /18/. V současné době probíhají klinické studie u dospělých nemocných s talasemií dependentní na transfuzích, kteří nemají vhodného dárce pro SCT. Autologní CD34+ buňky jsou po separaci transdukovány lentivirovým vektorem kódujícím tvorbu požadovaného genu, aplikaci buněk předchází redukovaný přípravný režim (většinou busulfan 4x 8mg/kg či threosulfan+thiotepa) /19/. Jde stále o experimentální terapii, hlavními potenciálními negativními účinky mohou být krom toxicity přípravného režimu odpověď imunitního systému na lentivirový vektor, možnost replikace lentiviru a potenciální onkogenita, jež může vést k rozvoji leukemického klonu.

- **Další léky**

Podávání farmak stimulátorů tvorby HbF (hydroxyurea), hypometylačních látek či erytropoezu stimulujících látek je stále experimentální přístup, v současnosti je již hrazen přípavek Reblozyl, korigující inefektivní erytropoezu u thalasémie, iniciální dávka je 75mg s.c. 1x za 3 týdny.

- **Léčba komplikací**

- **kardiální dysfunkce** (srdeční selhávání,arytmie s možností CNS embolizace) antipypertensiva, antiarytmika, diuretika, antikoagulancia, vždy je třeba intenzivní chelatační léčba s pravidelnými kontrolami NMR T2*
- **plicní hypertense** (vzniká v důsledku intraavskulární hemolýzy kosumpcí NO uvolněným Hb a toxicitou Fe na endotelie) – intenzivní transfuzní režim s udržením Hb nad 95 g/l – suprese inefektivní erytropoezy, antikoagulancia, O2.

- **endokrinní dysfunkce** (hypogonadismus, porucha růstu, hypotyreoidismus a hyporpartyreoidóza, sekundární diabetes mellitus) – léčba odborníkem
- **osteoporóza** – substituce vápníkem a vitaminem D.

27.1.4. Literatura

1) Indrák K, Divoká M, Pospíšilová D et al.: Hemoglobinopatie. Vnitř.Lék 2018;64: 476-487.
2) Sgourou A, Rotledge S, Antoniou M et al.: Thalassaemia mutations within the 5·UTR of the human beta-globin gene disrupt transcription. Br J Haematol 2004; 124:825-835.
3) Farashi S, Herteveld CD: Molecular basis pf α-thalassemia. Blood Cells Mol Dis 2018; 70: 43-53.
4) Chui DHK SM : Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies and thalassemias. In: Hoffman R, Shatil SJ et al., ed. Hoffman R. Hematology Basic Principal and Practice, Edinburgh, Chrchill Livingstone,2008.
5) Olivieri N, Brittenham GM, McLaren CE at al.: Long-term safety and effectiveness of iron-cherlation therapy with deferiprone for thalassemia major. New Engl J Med 1998;339: 417-423.
6) Cazzola M,De Stefano P, Ponchio L et al.: Relationship between transfusion regimen and supresssion of erythropoiesis in beta-thalassemia major. . Br J Haematol 1995; 89: 473-478.
7) Rebulla P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. Cooleycare Programme. Lancet 1991; 337: 277-280.
8) Piga A, Galanello R Forni GL et al.: Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparion to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. Haematologica 2006;91: 873-880.
9) Porter JB, Grabovski M : The pathophysiology of transfusion iron overload. Hematol Oncol Clin N Am;2014; 28: 683.
10) Ganz T: Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18: 171-182.
11) Taher AT, Cappelini MD : How I manage medical complications of beta thalassemia in adults. Blood 2018; 132: 1781-1791.
12) Kontoghiorghes GJ, Goddard JG, Bartlett AN et al.: Pharmacokinetic studies in humans with the oral iron chelator 1.2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-cne. Clin Pharmacol 1990; 48: 255-261.
13) Tanner MA, Galanello R, Desi C et al.: A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. Circulatiom 2007;115: 1876-1884.
14) Taher A, El-Belshlawy A, Elalfy MS et al.: Efficacy and safety of deferasirox, an otal iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia: the ESCALATOR study. Eur J Haematol 2009;82: 458-465.
15) Taher AT, Porter JB Viprakasit V et al.: Deferasirox effectively reduces iron overload in non -transfusion dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. ANN Hematol 2013;92:1485-1493.
16) Angelucci E, Baronciani D : Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major. \haematologica 2008;93: 1780-1784.
17) Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P et al: Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy. N Engl J Med 1993; 329: 840-844.
18) Persons DA, Tisdale JF : Gene therapy for the haemoglobin disorders. Semin Hematol 2004; 41: 279-286.
19) Thompson AA, Walters MC, Kwietkowski J et al.: Gene therapy in patients with transfusion dependent β thalassemia. N Engl J Med 2018; 378: 1479-1493.

27.2. Strukturální hemoglobinopatie

27.2.1. Úvod

U strukturálních hemoglobinopatií se jedná o záměnu aminokyselin, jejímž výsledkem je je změna ve struktuře hemoglobinu /1/.

Strukturální hemoglobinopatie lze dělit do 4 skupin.

a) Nestabilní hemoglobiny jsou většinou způsobeny mutacemi aminokyselin hemové kapsy, jež vedou k nestabilitě a zvýšené hemolýze Hb.

b) Hb varianty tvořící srpkovité krvinky, kde bodovou mutací dochází ke změně rozpustnosti Hb a jeho polymerizaci a agregaci v redukovaném stavu (nejčastější hemoglobinopatie – srpkovitá anémie) /1,3/.

c) Hemoglobiny s abnormální vazbou kyslíku a abnormální methemoglobiny

d) Hemoglobiny vedoucí k abnormální struktuře globinu (Hb Lepore)

27.2.2. Srpkovitá anémie

Náhrada kyseliny glutamové valinem v 6.pozici β globinového řetezce vede k poklesu rozpustnosti a polymerizaci Hb v redukovaném stavu /2/. Jde o autosomálně dominantní onemocnění, u homozygotů (HbSS) je přítomno >50% HbS a jsou přítomny známky hemolytické anémie (Hb 60-90 g/l), u heterozygotů je přítomno < 50% HbS a nemocní nemají známky hemolýzy a anémie. HbS se může kombinovat s β^0 či β^+ thalasémií či s HbC (HbSC choroba), vzácně s α thalasémií.

Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↑ počet RTC, ↓ haptoglobin u homozygotů), norfmocytóza či mikrocytóza, srpkovité krvinky
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD (zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu, ↑ LD), urea, kreatinin, Fe, feritin

  Elfo Hb:
  - homozygoti: HbS 75-95 %, HbF 3-10 %, HbA2 většinou snížen.
  - heterozygoti: HbS 35-10%, HbA2 většinou> 3,2 %.
- Molekulárně genetické vyšetření
  - indikováno u suspektních smíšených forem a v prenatální diagnostice
- Další vyšetření:
  - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny hemolýzy
  - vyloučení jiných příčin neonatálního ikteru (hemolytická choroba novorozenců)

Léčba

Základem je dlouhodobá monitorace a prevence či léčba komplikací.

a) **Léčba bolesti -** většinou při hemolytických krizích v kombinaci s hyperhydratací, antibiotika, ACE inhibitory (inhibice glomerulosklerozy při opakované hemolýze)

b) **Hydroxyurea –** indukce tvorby HbF, efektivní na výskyt a tíži krizí (až u 75% nemocných), iniciální dávka 15 mg/kg/den, možnost vzestupu až na 35 mg/kg/den, nutná opakovaná kontrola KO a vedlejších účinků (pokles na váze, hyperpigmentace, azoospermie) /4/.

c) **Podávání transfuzí erytrocytů** – indikace u akutních komplikací (aplastická krize, akutní hrudní syndrom, operace), **erytrocytoferéza** - indikace u orgánového selhávání či cévní okluze. Chronická transfuzní léčba – indikována u mozkového infarktu.

d) **Chelatační léčba** – indikována při potransfuzním přetížení Fe – zejména u chronicky transfudovaných nemocných.

e) **Splenektomie** – při známách hyprerpslenismu u homozygotů, u nichž není přítomna autosplenektomie.

27.2.3. Další hemoglobinopatie

HbC – vzniká substitucí kyseliny glutamové lysinem v 6.pozici β globinového řetězce, projevem je mírná či středně těžká hemolytická anémie a terčovými erytrocyty u homozygotů (↓ MCV, ↑ MCHC), léčba spočívá v prevenci a léčbě komplikací jako u srpkovité anémie. Jsou možné kombinace s β thalasemií či HbS (HbSC choroba), HbSC má mírnější průběh a lehčí stupeň anemie než HbSS /5/.

HbE – vzniká záměnou kyseliny glutamové v 26.pozici β globinového řetězce lysinem, výsledkem je abnornální sestřih mRNA se sníženou produkci β globinu a snížení stability vazby α a β globinu při oxidativním stresu či infektu. U heterozygotních forem jde o thalasemia minor, u homozygotů či v kombinaci s β^+ thalasemií vzniká mírná či středně těžká anémie, kombinace HbE/ β^0 thalasémie vede k obrazu thalasemia major. U homozygotů je přítomno cca 95 % HbE, V KO mohou být přítomny terčovité erytrocyty a při oxidativním stresu či infekci pak Heinzova tělíska /6/.

Nestabilní hemoglobiny – vznikají mutací v pozici 98 β globinu, jež vede ke snížení stabilitě Hb. Důsledkem snížené tvorby β globinu a stability jeho vazby s α globinem je různý stupeň hemolytické anémie se ↓MCV, a ↑MCHC s výraznou retikulocytózou a s tvorbou Heinzových tělísek zejména při oxidativním stresu, příkladem nestabilního Hb je Hb Köln /7/.

Hemoglobiny s abnormální vazbou O_2 – nejčastěji se jedná o poruchy s vysokou afinitou Hb k O_2, charakterizované erytrocytózou při normální hladině EPO v séru /8/.

Methemoglobinemie – vzniká při přítomnosti HbM, kdy mutace mění vazbu mezi hemem-železem a globinem a Fe je permanentně v trojmocné formě. Postižen může být jak α globinový, tak β globinový řetězec. Cyanóza je přítomna při zvýšení hladiny HbM nad 10 %. Dřívější diagnostické testy s oxidačními činidly dnes nahradilo molekulárně genetické vyšetření. V léčbě se uplatňuje podávání kyseliny askorbové (500 mg denně) /9/.

27.2.4. Literatura

1) Rees DC, Williams TN, Gladwin MT: Sickle cell disease. Lancet 2010; 375: 2018-2031.
2) Brittenham GM, Schechter AN, Noguchi T : Hemoglobin S polymerization : primary determinant of the hemoglobin and clinical severity of the sickling syndromes. Blood 1985; 65: 183-189.
3) Frenette PS: Sickle cell vasoocclusion. Multistep and multicellular paradigm. Curr Opin Hematol 2002ů 8: 101-106.
4) Charachee S, Terrin MI, Moore RD et al.: Effect of hydroxyurea on frequency of painful crises in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995; 332: 1317-1322.
5) Fairhurst RM, Casella JF : Homozygous Hemoglobin C disease. N Engl J Med 2004; 350: e24.
6) Vichinsky E: Hemoglobin E syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007; 79-83.
7) Stivastava P, Kaeda J, Roper D et al.: Severe hemolytic anemia associated with the homozygous state for an unstable hemoglobin vartiant (Hb Bushwick). Blood 1995;86: 1977-1982
8) Indrák K, Divoká M, Pospíšilová D et al.: Hemoglobinopatie. Vnitř.Lék 2018;64: 476-487.
9) Perry MJ, Butt NN, Crotty GM et al.: Identification of high oxygen affinity hemoglobin variants in the investigation of patients with erythrocytosis. Haematologica 2009;94: 1321-1322.

28. Dědičná sférocytóza

Jaroslav Čermák

28.1. Úvod

Dědičná sférocytóza (HS) představuje autosomálně dominantní (vzácně recesivní) onemocnění vznikající v důsledku defektu tvorby membránových proteinů (nejčastěji α či β spektrinu, ankyrinu či proteinu pásu 3 nebo 4.2) či poruchy vazby mezi těmito proteiny /1/. Defekt membránových proteinů vede k zmenšení povrchu krvinky (vzniká sférocyt) a ke zvýšené propustnosti membrány pro ionty (zejména Na) a k vysokém nároku na funkci sodíkové pumpy erytrocytu, jež je zodpovědná za zpětný přesun iontů Na extracelulárně. Důsledkem je energetický deficit erytrocytu vedoucí ke zvýšené rigiditě a snížené deformovatelnosti krvinky. Kritický je zejména průchod takto změněné krvinky sinusoidami sleziny, kde dochází k jejich zániku. To je příčinou extravaskulární hemolýzy u HS.

Onemocnění je typické vysokou variabilitou exprese postižených genů, což vede k celé škále projevů od klinicky němých forem se známkami pouze laboratorní hemolýza až po těžkou formu hemolýzy s opakovanými aplastickými krizemi /2/.

28.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice HS jsou odlišení imunního původu hemolýzy a vyloučení jiných typů korpuskulární hemolytické anémie (enzymopatie, jiné membránové poruchy - dědičná eliptocytóza, dědičná stomatocytóza, kongenitální dyserytropetická anémie (CDA) II.typu) /2/.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↓ MCV, ↑ MCHC, ↑ RDW, ↑ stupeň hemolýzy – ↑ počet retikulocytů), morfologické změny (sférocyty)
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD (zvýšení LD, přímého a nepřímého bilirubinu), urea, kreatinin, Fe, feritin
- Imunohematologické vyšetření
  - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny
- Koagulační vyšetření – k vyloučení DIC a trombotické mikroangiopatie
  - vyloučení kongenitální příčiny hemolýzy

Speciální vyšetření:

- Autohemolýza a osmotická rezistence (měření absorbance heparinizované krve při 510 nm v čerstvé krvi a zvýšený nárůst po 24 hod. inkubaci, měření absorbance a určení % hemolýzy při různé koncentraci NaCl) /3/
- PINK test (měření času absorbance při 625 nm v glycerolu při porovnání s časem před přidáním glycerolu) /4/
- EMA (eosin-5-maleimide) vazebný test (snížená fluorescence EMA značených krvinek při měření průtokovým cytometrem) /5/
- Vyšetření hladiny erytrocytárních enzymů (pyruvát kináza, glukoza-6-fosfát dehydrogenáza) – k vyloučení erytrocytárních enzymopatií)
- Vyšetření elfo Hb (screening hemoglobinopatií)

Vyšetření ve specializovaných laboratořích:

- SDS-PAGE (elfo membránových proteinů erytrocytů, kvantifikace deficitu proteinu – u nejasných případů, zejména při indikaci splenektomie) /6/
- Test kryohemolýzy (% kryohemolýzy při 540 nm při ochlazení z 37 °C na 0 °C po 10 minut)

- Ektacytometrie osmotického gradientu (měření deformability erytrocytu při měnící se osmolalitě pomocí viscometru na bazi laserové difrakce) /7/
- HEMPAS test (negativita Hamova testu s vlastními erytrocyty + pozitivita testu s dárcovskými erytrocyty – vyloučení CDA II. typu)
- Molekulárně genetické vyšetření (zjištění genetického defektu u HS, mutace PIEZO-1 genu u dědičné xerocytózy, mutace *SEC23B* genu u CDA II. typu)

Další vyšetření:

- USG břicha (k posouzení velikosti sleziny a event. přítomnosti cholelitiázy)
- Sternální punkce (výjimečně při suspekci na CDA II.typu – morfologické atypie červené řady)
- Vyloučení Gilbertovy choroby (molekulární genetika)
- Vyloučení hemolýzy způsobené infekcí, mechanicky, oxidačními činidly
- Průtoková cytometrie (k vyloučení PNH)

Diferenciální diagnostika:

- Dědičná xerocytóza (dehydratovaná forma stomatocytózy) – morfologie-stomatocyty, ↑ MCHC, ↑ osmotická resistence, typický profil při ektacytometrii, zvýšená fluorescence při EMA testu, mutace PIEZO-1 genu, zvýšené zásoby Fe, hyperkoagulace /8/
- Hyperhydratovaná forma stomatocytózy – morfologie – stomatocyty, ↓ osmotická resistence při normálním PINK testu, typický profil při ektacytometrii, zvýšená fluorescence při EMA testu, mutace RHAG genu
- Hereditární eliptocytóza (ovalocytóza) – morfologie – eliptocyty, snížená fluorescence při EMA-testu, malá deformovatelnost, SDS-PAGE, zvýšená kryohemolýza
- CDA II.typu – hemolytická varianta, pozitivita HEMPAS, vícejadernost erytroblastů v kostní dřeni, molekulární genetika – mutace *SEC23B* genu) /9/.

28.3. Léčba

a) Splenektomie a cholecystektomie

Splenektomie představuje efektivní metodu, jež redukuje hemolýzu a prodlužuje život červených krvinek. Splenektomie vede k normalizaci anémie a snížení incidence cholelitiázy. Laboratorní parametry, sloužící jako podklad indikace splenektomie jsou uvedeny v Tab.1./2/. Výskyt opakované aplastické krize zejména v dětském věku je dalším faktorem podporujícím indikaci splenektomie. Nebyl jednoznačně prokázán přínos kombinace splenektomie s profylaktickou cholecystektomií ani cholecystektomie u bezpříznakových nemocných, kteří se podrobují splenektomii, a to jak u dospělých, tak u dětí. U nemocných s klinickými příznaky vyplývajícími z cholelitiázy je naopak cholecystektomie indikována, i když zejména u dětí není indikací k současné splenektomii /10/. U dětí je splenektomie indikována, pokud možno až po 6.roce věku.

Klasifikace/ parametry	Subklinická HS	Mírná forma HS	Středně těžká HS	Těžká forma HS
Hb (g/l)	normální	110-150	80-120	60-80
Počet RTC (%)	<3	3-6	>6	>10
Bilirubin (µmol/l)	<17	17-34	>34	>51
Indikace splenektomie	Není požadována	Většinou není nutná v dětství či během dospívání	Indikována před pubertou	Indikována (pokud možno po 6.roce věku)

Tabulka 28.1. Laboratorní parametry pro indikaci splenektomie u HS /podle 2/.

V současnosti je dávána přednost laparoskopické splenektomii /11/, pokud to dovoluje velikost sleziny. Nemocní musí být před splenektomií očkováni (pneumokok,meningokok, hemofilus, chřipka) a dále je jim podávána antibiotická profylaxe během výkonu, v délce podávání antibiotik po výkonu není shoda /3/. Splenektomie musí být zajištěna podáváním antikoagulancií, ale nebyl potvrzen jednoznačný přínos dlouhodobého podávání antikoagulační léčby po splenektomii, pokud nejsou přítomny další trombogenní rizikové faktory /12/. Tzv. parciální splenektomie bývá užívána zejména u dětí k prevenci možné sepse po totální splenektomii/13/, část nemocných se však v dospělostí musí podrobit odstranění zbývající části sleziny. Splenektomie je kontaindikována u nemocných s dědičnou xerocytózou vzhledem k vysokém riziku trombotických komplikací spojených s výkonem /2/, i z tohoto důvodu je důležité odlišení HS od dědičné xerocytózy.

b) Další léčebné přístupy

- léčba aplastické krize (většinou vyvolána parvovirem B19) : transfuze erytrocytů a trombocytů (pokud je třeba), růstové faktory, antibiotická a antimykotická profylaxe, i.v. imunoglobuliny.
- podávání kyseliny listové: je indikováno u nemocných těžkým či velmi těžkým průběhem choroby.

28.4. Literatura

1) Perotta S, Gallagher PC, Mohanadas N: Hereditary spherocytosis. Lancet 2008; 372: 1411-1426.
2) Bolton-Maggs PHB, Langer JC, Iolascon A et al.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis – 2011 udpate. Br J Haematol 2011;156: 37-49.
3) Bolton-Maggs PHB, Stevens RF, Dodd NJ et al.: Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Br J Haematol 2004; 126: 455-474.
4) Bucx MJ, Breed WP, Hofmann JJ: Comparison of acidified glycerol lysis test, Pink test and osmotic fragility test in hereditary spherocytosis: effect of incubation. Eur J Haematol 1988; 40: 227-231.
5) King MJ, Behrens J, Rogers C et al.: Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskelerton-associated haemolytic anaemia. Br J Haematol 2000; 111: 924-933.
6) Delaunay J: The molecular basis of hereditary red blood cell membrane disorders. Blood Reviews 2007; 21: 1-20.
7) Clark MR, Mohanadas NM, Shohet SB: Osmotic gradient ektacytometry: comprehensive characterization of the red cell volume and surface maintenance. Blood 1983; 61: 899-910.
8) Vives Corrons JL. Besson I Aymerich M et al.: Hereditary xerocytosis: a report of six unrelated Spanish families with leaky red cell syndrome and increased heat stability of the erythrocyte membrane. Br J Haematol 1995; 90: 917-822.
9) Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F et al.: Mutations affecting the secretory COPH coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. Nature Genetics 2009; 41: 936-940.
10) Sandler A, Winkel G, Kimura K, Soper R: The role of prophylactic cholecystectomy during splenectomy in children with hereditary spherocytosis. J Ped Surg 1999; 34: 1077-1078.
11) Tanoue K, Okita K, Akahoshi T et al.: Laparoscopic splenektomy for hematologic diseases. Surgery 2002; 131: 5318-5323.
12) Gordon DH, Schaffner D, Bennett JM, Schwartz SI: Postsplenectomy thrombocytosis: its association with mesenteric, portal andor renal vein thrombosis in patients with myeloproliferative disorders. Arch Surgery 1978; 113: 713-715.
13) Bader-Meunier B, Gauthier F, Archimbaud F et al.: Long-term evaluation of the beneficial effect of subtotal splenectomy for management of hereditary spherocytosis. Blood 2001; 97: 399-403.

29. Poruchy enzymů červené krvinky

Jaroslav Čermák

Červená krvinka má 2 základní systémy, jimiž získává energii. Anaerobní glykolýza (Krebsův cyklus) slouží k tvorbě makroergních fosfátů (ATP), aerobní glykolýza (pentózový cyklus) produkuje NADPH, jenž je důležitým kofaktorem oxidačně-redukčních reakcí a má zásadní význam pro udržení hemoglobinu, enzymů a membránových proteinů v redukovaném, tj. funkčním stavu. Nejčastěji postiženými enzymy jsou Krebsově cyklu pyruvát kináza, vzácněji pak hexokináza, v pentózovém cyklu pak glukózo-6-fosfát dehydrogenáza.

29.1. Deficit pyruvát kinázy (PK)

29.1.1. Úvod

PK je posledním enzymem v cyklu anaerobní glykolýzy a katalyzuje přenos fosfátové skupiny z fosfoenolpyruvátu na ADP, výsledkem je tvorba ATP, základního energetického zdroje erytrocytu. Tvorba PK je kódována PKLR genem, lokalizovaným na chromozómu 1 a ve své aktivní formě tvoří homotetramer složený ze dvou R (erytrocytární) a L (jaterní) podjednotek. Deficit PK je autosomálně recesivní onemocnění vznikající buď u homozygotů s postižením obou podjednotek stejného typu (závažnější průběh s <25 % aktivity PK) či u dvojitých heterozygotů s postižením vždy jedné z obou podjednotek (40-60 % reziduální aktivity PK) /1/.

29.1.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice PK jsou odlišení od jiných typů korpuskulární hemolytické anémie (membránové poruchy – sědičná sférocytóza, dědičná eliptocytźa, dědičná stomatocytóza, kongenitální dyserytropetická anémie (CDA) II.typu) a od imunní hemolýzy.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↑ stupeň hemolýzy – ↑ počet retikulocytů 4-11 %, ↓ haptoglobin) vyplavení normoblastů do periferní krve, basofilní tečkování erytrocytů.
- Autohemolýza – neupravuje se po přidání glukózy (na rozdíl od HS) /2/
- EMA test (není snížen)
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD (zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu), urea, kreatinin, ↑ Fe, ↑ feritin
- Další vyšetření:
  - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčiny
  - negativita PNH testů (průtoková cytometrie)
  - vyšetření eflo Hb (k vyloučení hemoglobinopatií)
  - vyloučení jiných příčin neonatálního ikteru (hemolytická choroba novorozenců, anatomická obstrukce žlučových cest, metabolické choroby ovlivňující metabolismus bilirubinu)

Vyšetření ve specializovaných laboratořích:

- Vyšetření enzymatické aktivity PK (spektrofotometricky) – nutná korekce na počet RTC, nevyšetřovat časně po transfuzi erytrocytů
- Molekulárně genetické vyšetření (zjištění genetického defektu jednotlivých podjednotek, prenatální diagnostika, vyloučení mutace *SEC23B* genu u CDA II. typu), vyloučení Gilbertovy choroby/3/. Není přítomna jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem onemocnění /4/.

Další vyšetření:

- USG břicha (k posouzení velikosti sleziny a event. přítomnosti cholelitiázy)

29.1.3. Léčba

a) Splenektomie a cholecystektomie

Splenektomie částečně zmírňuje anémii u nemocných s deficitem PK (pokles počtu podaných transfuzí je patrný po splenektomii u 90 % nemocných, průměrný vzestup hladiny Hb je 16 g/l) /5/. Cholecystektomie je indikována při přítomnosti cholelitiázy, je indikovaná kombinace cholecystektomie při prokázané litiáze se splenektomií. Přístup ke kombinaci splenektomie s profylaktickou cholecystektomií není jednotný, je však nutno zvážit, že splenektomie neodstraní u nemocných PK kompletně hemolýzu a cholelitiáza vzniká i po splenektomii u cca 50 % nemocných /5/. Indikací ke splenektomii je u deficitu PK anemie se závislostí na transfuzích, event. masivní splenomegalie /6/. Splenektomie má být provedena až po 5.roce věku, pokud je to možné. Nemocní musí být před splenektomií očkováni (pneumokok, meningokok, hemofilus, chřipka) a dále je jim podávána antibiotická profylaxe během výkonu, a po výkonu. Splenektomie musí být zajištěna podáváním antikoagulancií, podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (Anopyrin v dávce 100mg denně) po spleneketomii je indikováno, pokud jsou přítomny další trombogenní rizikové faktory do dosažení poklesu počtu trombocytů $<500x10^9/l$, u nemocných bez dalších rizikových faktorů do dosažení počtu trombocytů $<1000x10^9/l$ /5/. Tzv. parciální splenektomie není u nemocných s PK indikována.

b) Podávání transfuzí erytrocytů

Podávání transfuzí erytrocytů je nutno individualizovat podle tolerance anémie nemocným, schopnosti aktivity a úrovně kvality života, není vždy přítomna korelace s hloubkou poklesu hodnot Hb. Asi 85% děti s deficitem PK dostává transfuze, s rostoucím věkem se počet transfuzí může snižovat. Jsou podávány deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech /7/.

c) Chelatační léčba

Přetížení železem se u nemocných s deficitem PK rozvíjí jednak jeho dodávkou opakovanými transfuzemi /8/, jednak díky chronické anémii spojené s vysokým stupněm inefektivní erytropoézy vedoucí k poklesu hladiny hepcidinu a tím ke zvýšené resorpci Fe z GIT /9/. Léčba perorálními chelátory (deferiprone, deferasirox) je indikována u mladších nemocných již při nárůstu hladiny feritinu nad 500 µg/l, současně je doporučeno monitorovat nemocné jedenkrát ročně vyšetřením NMR pomocí T2* metody.

d) Další léčebné přístupy

- podávání kyseliny listové - 10-20 mg denně, zejména při hemolytické krizi
- prevence osteoporózy (vápník + vitamin D)
- léčba aplastické krize: podávání transfuzí erytrocytů a trombocytů (pokud je třeba), růstové faktory, antibiotická a antimykotická profylaxe, i.v. imunoglobuliny.

Alogenní transplantace krvetvorných buněk /10/ dosud není standardním doporučeným léčebným přístupem, podávání orálního aktivátoru pyruvát kinázy (AG-348) je zatím vyhrazeno pouze pro klinické studie.

29.1.4. Literatura

1) Zanella A, Bianchi P, Fermo E et al.: Molecular characterization of the PK-LR gene in sixteen pyruvate kinase-deficient patients. Br J Haematol 2001;113: 43-48
2) Bianchi P, Elisa Fermo E, Glader B et al.: Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase (PK) deficiency : consensus recommendation s on the diagnosis of PK deficiency. Am J Hematol 2019; 94: 149-161.
3) Zanella A, Bianchi P : Red cell pyruvate kinase deficiency : from genetics to clinical manifestations. Bailiers Best Pract & Clin Res 2000; 13: 57-81.
4) Zanella A, Fermo E, Bianchi P al.: Pyruvate kinase deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Reviews 2007; 21: 217-231.
5) Grace RF, Layton DM, Barcellini W: How we manage patients with pyruvate kinase deficicency. Br J Haematol 2019; 184: 721-734.; 111: 924-933.
6) Iolascon A, Andolio I, Barcellini W et al.: Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. Haematologica 2017; 102: 1304-1313.
7) Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ et al.: Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. Am J Hematol 2015. 909: 825-830
8) Zanella A, Berzuini A, Colombo MB et al.: Iron status in red cell pyruvate kinase deficiency: study of Italian Cases. Br J Haematol 1993; 83: 485-490.
9) Rider NL, Strauss KA., Brown K et al.: Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in an old-order Amish cohort: longitudinal risk and disease management. Am J Hematol 2011; 86: 827-834.
10) Van Straaten S, Bierings M, Bianchi P et al.: Worldwidw study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate linase deficiency. Haematologica 2018;103: e82-e86.

29.2. Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD)

29.2.1. Úvod

G6PD katalyzuje reakci, při níž redukuje nikotinamid adenin dinukleotid fosfát (NAD) na NADPH. NADPH slouží k redukci oxidované formy glutathionu zpět na redukovanou formu. Oxidace glutathionu je důležitým ochranným mechanismem před poškozením buňky oxidačními činidly, zejména udržuje v redukovaném stavu hemoglobin /1/. Gen pro tvorbu G6PD je lokalizován na X chromozómu a jeho deficit se může díky lyonizaci projevit i u žen /2/. Existuje více než 400 biochemických variant enzymu, dle klinických projevů, jež jsou dány především variabilní expresivitou mutace G6PD, se varianty G6PD dělí do 5 tříd, jež se mohou projevovat záchvaty hemolýzy po požití oxidačních činidel či pří infektu, mírnou či středně těžkou chronickou hemolýzou či normální aktivitou enzymu /3/.

29.2.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Základními úkoly v diagnostice defcitu G6PD jsou odlišení od jiných typů korpuskulární hemolytické anémie (jiné enzymopatie, membránové poruchy, hemoglobinopatie, kongenitální dyserytropetická anémie (CDA) II.typu).) a od imunní hemolýzy.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (↓ Hb, ↑ stupeň hemolýzy – ↑ počet RTC, ↓ haptoglobin), mikrosférocyty, Heinzova tělíska
- EMA test (není snížen)
- Serologická vyšetření
  - jaterní testy + LD (zvýšení přímého a nepřímého bilirubinu, ↑ LD), urea, kreatinin, ↑ Fe, ↑ feritin

- Další vyšetření:
  - negativní přímý (DAT) a nepřímý antiglobulinový test – k vyloučení imunní příčin
  - vyšetření eflo Hb (k vyloučení hemoglobinopatií)
  - vyloučení jiných příčin neonatálního ikteru (hemolytická choroba novorozenců, anatomická obstrukce žlučových cest, metabolické choroby ovlivňující metabolismus bilirubinu)

Vyšetření ve specializovaných laboratořích:

- Vyšetření enzymatické aktivity G6PD (spektrofotometricky) – nutná korekce na počet retikulocytů, nevyšetřovat v období masivní hemolýzy (nález může být negativní) /4/.
- Test na tvorbu Heinzových tělísek (supravitální barvení briliant-kresylovou modří)
- Molekulárně genetické vyšetření (zjištění genetického defektu, prenatální diagnostika, vyloučení mutace *SEC23B* genu u CDA II. typu), vyloučení Gilbertovy choroby. Není přítomna jednoznačná korelace mezi genotypem a fenotypem onemocnění /3/.

29.2.3. Léčba

a) Chronická hemolýza a neonatální ikterus

- chronická hemolýza – kyselina listová 10-20 mg denně
- neonatální ikterus – observace, fototerapie, výměnná transfuze /5/

b) **Akutní hemolytická krize**

- hyperhydratace s forsírováním diurézy
- transfuze erytrocytů

Zásadní je prevence vzniku akutní hemolytické krize (farmaka, chemické látky, akutní infekce) /6/. V tabulce 29.1. je uveden přehled nejdůležitějších látek, které vyvolávají u nemocných s deficitem G6PD hemolýzu a jejichž užití je proto u těchto nemocných kontraindikováno.

Medikace:	**Chemické látky:**
Chlorpropamid	Sojové boby (favismus)
Dabrafenib	Složky henny
Dapson	Naftalín
Metylénová modř	Fenylhydrazin
Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Nifarutel	Isobutyl nitrát, amyl nitrát
Fenazopyridin	
Primachin a tafenochin	
Rasburikáza a peglotikáza	

Tabulka 29.1. Seznam přípravků, které jsou kontraindikovány u nemocných s deificitem G6PD / podle 2, 7,8/.

Transplantace krvetvorných buněk a genová terapie nejsou dosud u deficitu G6PD standardní přístup.

29.2.4. Literatura

1) Beutler E, Mathai CK, Smith JE: Biochemical variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase giving rise to congenital nonspherocytic hemolytic disease. Blood 168; 31: 131-150.
2) Beutler E: Gllucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. Blood 2008;111: 16-24.
3) Algur N, Avraham I, Hammerman C et al.: Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. J Pediatr 2012;161: 197-200
4) Beutler E, Mitchell M.: Special modifications of the fluorescent screening method for glucose-6-phosphate deficiency. Blood 168;32: 816-818.
5) Liu H, Liu W, Tang X, Wang T: Association between G6PD deficiency and hyperbilirubinemia in neonates: a meta-analysis. Pediatr Hematol Oncol 2015;32:92-98.
6) Salen G, Golfstein F, Haurani F et al.: Acute hemolytic anemia complicating viral hepatitis in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann Intern Med 1967;65: 179.
7) Burka ER, Weaver Z 3rd, Marks PA: Clinical spectrum of hemolytic anemia associated with glucose-6-phosphate deficiency. Ann Intern Med 1966;64: 817-825
8) Kattamis CA Kyriazakou M, Chaidas S: Favism: clinical and biochemical data. J Med Genet 1969;6: 34-41.

30. Imunitní trombocytopenie dospělých

Tomáš Kozák, Jaroslav Čermák, Libor Červinek, Antonín Hluší, Eva Konířová, Milan Košťál, Jacqueline Soukupová Maaloufová, Věra Vozobulová, Olga Černá, Jaromír Gumulec

30.1. Úvod

Imunitní trombocytopenie (ITP), dříve též imunitní trombocytopenická purpura, je řazena mezi autoimunitní onemocnění. Choroba je definována dočasným či trvalým snížením počtu krevních destiček a následným zvýšeným rizikem krvácení.

Trombocytopenie je způsobena destrukcí destiček v orgánech monocyto-makrofágového systému, nejvíce ve slezině, částečně také v játrech (buňky RES a/nebo hepatocyty). Dalším patogenetickým mechanismem, který se u ITP uplatňuje, je relativně nedostatečná tvorba trombocytů v kostní dřeni.

30.2. Klasifikace ITP

Primární ITP: autoimunitní onemocnění, jež je charakterizováno izolovanou trombocytopenií (trombocyty pod $100x10^9$/l) při nepřítomnosti jiných příčin či onemocnění, jež mohou trombocytopenii způsobovat.

Sekundární ITP: imunitně zprostředkované trombocytopenie, u nichž nacházíme základní onemocnění, jehož součástí ITP může být, např. systémový lupus erythematodes (SLE) (sekundární ITP asociované se SLE), infekci HIV (sekundární ITP asociované s HIV), CVID (běžný variabilní imunitní deficit) a jiné.

Nově diagnostikovaná ITP: trvání do 3 měsíců od stanovení diagnózy.

Perzistentní ITP: trvání od 3 do 12 měsíců od stanovení diagnózy. Zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli spontánní remise nebo kompletní remise při léčbě.

Chronická ITP: trváni déle než 12 měsíců.

Jako **těžká (severe) ITP** se označuje onemocnění s výskytem krvácivých projevů, které vyžadují podání terapie, či nové krvácivé projevy, jež vyžadují přidání nové léčby nebo zvýšení dávky stávající terapie.[1]

30.3. Diagnostika ITP

V současnosti není k dispozici jednoznačný klinický či laboratorní parametr, který by určoval diagnózu ITP, proto je diagnóza i nadále stanovována *per exclusionem*. Na ITP ukazuje zejména izolovaná trombocytopenie a přítomnost krvácivých projevů (petechie, ekchymózy). U náhodně zjištěné izolované trombocytopenie bez známek hemorhagické diatézy je nutno v prvé řadě vyloučit laboratorní artefakt, tedy pseudotrombocytopenii, způsobenou shlukováním trombocytů v antikoagulačním médiu na bázi EDTA. Anamnéza může pomoci v odlišení infekční, polékové nebo nádorové etiologie, případně vyšetření směrovat k potvrzení systémového onemocnění pojiva. Podrobné fyzikální vyšetření může například odhalit lymfadenopatii nebo hepatosplenomegalii, které nepatří mezi typické nálezy u primární ITP. Z fyzikálního vyšetření také můžeme odhadnout tendenci ke krvácení u konkrétního pacienta. Pacienti, kteří mají jen několik petechií, nemívají tendenci k vážnějšímu typu krvácení, naopak v případě rozsáhlých slizničních ekchymóz (tzv. vlhká purpura) je riziko vážnějšího krvácení větší. Kromě krvácení může být významnou známkou aktivity ITP také únava.

Při diagnostice ITP je nutno postupovat racionálně. Tam, kde je nutno neprodleně zahájit léčbu, by měly v praxi postačovat vyloučení pseudotrombocytopenie (na citrátu nebo heparinu založené antikoagulační médium), anamnéza pacienta, klinické vyšetření, nátěr periferní krve s pečlivým mikroskopickým vyšetřením a stanovením počtu retikulocytů a základní biochemický soubor (funkce jater,

ledvin, CRP a mineralogram). Nátěr periferní krve každého pacienta s novou trombocytopenií by měl být mikroskopicky vyšetřen, musíme vyloučit zejména patologii, jež by svědčila pro jiná krevní onemocnění spojená s trombocytopenií, jako je nález dysplastických změn, blastů či schistocytů.

Mezi základní vyšetření v době diagnózy patří stanovení krevní skupiny s přímým antiglobulinovým testem (PAT), základní biochemické vyšetření, serologické vyšetření na viry HIV, hepatitidy B a C, koagulační vyšetření (alespoň protrombinový čas a aPTT) a kvantitativní vyšetření imunoglobulinů (IgA, IgM a IgG). Praktické je naplánovat mezi základní vyšetření také neinvazivní stanovení infekce *Helicobacter pylori* (průkaz antigenu ve stolici nebo ureázový dechový test). U žen ve fertilním věku je indikován těhotenský test už s ohledem na výběr léčebných postupů. Přehled vyšetření u ITP s různým stupněm doporučení uvádí tabulka 30.1.

Doplňková vyšetření, která mohou být indikována u ITP

V situaci, kdy je zjevné klinické nebo laboratorní podezření na souvislost s jinými chorobami, indikujeme další doplňková vyšetření. V praxi na prvním místě potřebujeme vyloučit primární postižení kostní dřeně (nejčastěji myelodysplastický syndrom) a imunitní trombocytopenii sekundární k jinému, širšímu autoimunitnímu onemocnění, zejména SLE a antifosfolipidovému syndromu.

Mezi vyšetření, která nejsou základní, ale mohou zejména při neúspěchu léčby 1. linie odlišit sekundární ITP nebo trombocytopenie jiné etiologie, patří tzv. autoimunitní panel (antinukleární protilátky -ANA, anti-ENA, revmatoidní faktor, tzv. antifosfolipidové protilátky – ACLA IgG a IgM a přítomnost efektu lupus anticoagulans), dále hladiny hormonů štítné žlázy, TSH a protilátky proti tyreoglobulinu, protilátky proti CMV a viremie CMV stanovené metodou PCR, také stanovení parvoviru B19 metodou PCR. V případě odůvodněné suspekce vyšetření zaměřujeme na průkaz příslušného typu von Willebrandovy nemoci. U nově zjištěné ITP je též vhodné provést vyšetření periferní krve průtokovou cytometrií k vyloučení incipientní klonální lymfoproliferace. Vyšetření antitrombocytárních protilátek není v rámci úvodní diagnostiky ITP rutinně doporučováno pro svou nedostatečnou specifitu a senzitivitu. V některých případech ale může pomoci k rozlišení mezi imunitní a neimunitní trombocytopenií. Tak tomu může být například u pacientů se selháním kostní dřeně v kombinaci s imunitní trombocytopenií, jako jsou pacienti s chronickou lymfocytární leukemií (CLL) či pacienti po transplantaci kostní dřeně. Vyšetření protilátek může pomoci k diagnostice u pacientů s polékovou protilátkami zprostředkovanou trombocytopenií.

Stanovení přežívání autologních trombocytů radioizotopovou metodou (Indiem značené autologní trombocyty) může být užitečné jako podpora při rozhodování o indikaci splenektomie. Optimální je, aby se pracovalo s pacientovými (autologními) destičkami, což je v praxi často obtížné. Také zkušenost pracoviště rozhoduje o kvalitě výsledku.

Stanovení destičkové RNA metodou průtokové cytometrie s barvením destiček thiazolovou oranží může pomoci k určení stáří destiček. Zvýšení počtu retikulovaných destiček u dětí je spojeno se zvýšenou produkcí destiček. Jednodušší je stanovení frakce nezralých trombocytů (IPF), která je dostupná na většině moderních analyzátorů krevních elementů. Velmi vysoká IPF podporuje diagnózu ITP.

Při diferenciálně diagnostických nejasnostech a zejména při neúspěchu léčby je nutno pátrat také po ložiscích chronické infekce nebo maligním onemocnění; tehdy indikujeme příslušná zobrazovací a konsiliární vyšetření, například: ultrazvukové vyšetření břicha a ledvin, stomatologické vyšetření, vyšetření ORL, gynekologické a urologické, echokardiografie a rentgen srdce a plic, atd. Jde ale většinou o případy, kdy je u pacientů přítomen ještě jiný symptom než krvácivá diatéza a izolovaná trombocytopenie.

Vyšetření kostní dřeně je u ITP indikováno u pacientů starších 60 let a také u pacientů, kteří jsou rezistentní k léčbě, zejména u těch, kteří jsou indikováni ke splenektomii. Vyšetření kostní dřeně je vhodné indikovat v případech, kdy předchozí nálezy prokazují i jinou patologii než izolovanou trombocytopenii a máme-li z laboratorních vyšetření nebo klinického obrazu podezření na jiné hematologické

onemocnění, zejména na myelodysplastický syndrom (MDS), akutní leukemii nebo jiné onemocnění, které lze přesněji určit z kostní dřeně.[2]

Tabulka 30.1. Přehled vyšetření při diagnóze ITP.

Vyšetření nutná v době diagnózy ITP	**Vhodná doplňková vyšetření**	**Vyšetření vhodná ve specifických případech (viz text)**
KO + retikulocyty + kontrola leukogramu a nátěru krve pod mikroskopem. PT, APTT, fibrinogen	IPF (frakce nezralých trombocytů)	Protilátky proti trombocytům (nejlépe MAIPA)
KS + PAT	ANA, anti-ENA, RF, antikardiolipinové protilátky, Lupus anticoagulans	Histologické a cytologické vyšetření kostní dřeně
Základní biochemický profil*	Průkaz *H. Pylori* (dechový test nebo antigen ve stolici)	Přežívání trombocytů (zánik nad slezinou a játry)
FW, IgG, IgM, IgA, elektroforéza bílkovin séra	CMV PCR, parvovirus B12 IgG a IgM	FVIII a von Willebrandův faktor
TSH, Hladina vit B12, folátu, ferritin a saturace transferinu	Průtoková cytometrie (FACS) krve k průkazu event. klonální lymfoproliferace (MBL, CLL, LGL aj.)	
Serologie HBV, HCV, HIV, EBV a CMV		
RTG P+S, USG epigastria		

* Na, K, Ca, urea, kreatinin, GFR, Bili, ALT, AST, GMT, ALP, LDH, Glukosa, CRP, CB, albumin, moč: chemicky + sediment

30.4. Léčba imunitní trombocytopenie

Léčba dospělých pacientů s ITP je indikována při snížení počtu krevních destiček pod 20–30 x 10^9/l. Pokud jsou přítomny větší krvácivé projevy, například tzv. vlhká purpura, zahajuje se léčba i při hodnotách vyšších. Léčbu je potřeba individualizovat, přihlédnout k přáním pacienta a jeho životnímu „rizikovému profilu“. Cílem léčby je prevence krvácení a dosažení bezpečné, i když ne nutně normální hodnoty krevních destiček. Zároveň je nutné poučit pacienta, aby se vyhýbal lékům, které interferují s destičkovými funkcemi, jako je kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika, atd.

Při indikaci a výběru léčby je třeba mít na paměti tyto okolnosti:

1. Negativním prognostickým faktorem ve vztahu ke krvácení je u pacientů s ITP věk nemocného. S vyšším věkem roste nebezpečí krvácení do centrálního nervového systému, zvláště u pacientů s chronickou refrakterní ITP.[3]

2. Opakovaně bylo zjištěno, že dlouhodobá imunosupresivní léčba může nemocného poškodit víc než vlastní trombocytopenie.

Mnoho nemocných s ITP může být jen sledováno. Jsou to často dětští pacienti, u kterých v 80 % případů dojde ke spontánní úpravě trombocytopenie do 4–8 týdnů od první manifestace choroby. Těžké krvácivé projevy jsou u těchto pacientů přítomny zřídka. Spontánní remise může v některých případech nastat i u dospělých pacientů. Je tedy smysluplné u pacientů bez krvácivých projevů se stabilním počtem destiček vyčkat se zahájením léčby a pacienty také pouze sledovat (viz kapitola ITP v dětském věku).

30.4.1. Léčba 1. linie

Je-li nutná léčba, zahajuje se jedním z léčebných postupů 1. linie, která se opírá zejména o kortikosteroidy.

Kortikosteroidy

Standardní iniciální kortikosteroidní léčbou je prednison (nebo jeho ekvivalent) v dávce 0,5–2 mg/kg/den po dobu 2–4 týdnů s postupným snižováním dávky. Příznivou úvodní léčebnou odpověď lze očekávat u 70–80 % dospělých pacientů s akutní ITP. Po terapii kortikosteroidy se dosáhne dlouhodobé remise u 25–29 % pacientů. U mnoha pacientů při snižování dávky kortikosteroidů dochází k relapsu imunitní trombocytopenie a ani opakované navýšení dávky kortikoidů již nemusí mít terapeutický efekt. V klinické praxi je rozvoj rezistence na kortikoidy důvodem zahájení léčby imunitní trombocytopenie v další linii. Jednotlivé možnosti kortikoidní terapie jsou uvedeny v tabulce 30.2.

Závislost na kortikosteroidech: nutnost trvalého či opakovaného podávání kortikosteroidů nejméně v trvání dvou měsíců k udržení počtu trombocytů nad 30 x 10^9/l a k zabránění krvácení. Jedná se většinou o případy ve fázi perzistující nebo chronické ITP.

Tabulka 30.2. Různé terapeutické režimy s kortikosteroidy.

	Dávka	**Poznámka**
Prednison	**0,5 – 2mg/kg p.o.**	Vhodné u pacientů bez emergentního rizika krvácení. Postupné snižování dávky během 3-6 týdnů.
Methylprednisolon	• 10mg/kg D1-D3 i.v. následně standardní dávka Prednisonu • Lze eskalovat až na: 30mg/kg D1-D7 i.v.[4]	Rychlejší nástup odpovědi, více nežádoucích účinků, zejména u velmi vysokých dávek oproti Prednisonu p.o.
Dexamethason	40mg i.v. (p.o.) D1-D4. Lze podat jednorázově, následně standardní dávka Prednisonu, nebo při pomalé odpovědi lze podat až 4 cykly á 2 týdny.[5]	Rychlejší nástup odpovědi a více nežádoucích účinků oproti Prednisonu p.o.

Intravenózní imunoglobuliny (IVIG)

IVIG jsou indikovány zejména tehdy, kdy je nutno zvýšit počet trombocytů a zabránit krvácení velmi rychle. U ITP, která je způsobena protilátkami anti-GPIb/IX, je efekt IVIG menší. Nejčastěji je doporučována dávka 1g/kg ve dvou dnech, či 2 g/kg v jeden den nebo 0,4 g/kg po dobu 5 dnů. Jedním z méně častých, ale nepříjemných vedlejších účinků vysokých dávek IVIG, je aseptická meningitida. Podání IVIG je vhodné při nutnosti emergentní terapie, dále pak u dětí a v těhotenství, zejména v první trimestru, kdy nejsou vhodné kortikosteroidy.[6]

30.4.2. Léčba ITP ve druhé linii

V léčbě druhé linie dospělých pacientů s ITP již dochází k určitému snížení stupně konsenzu mezi pracovišti a mezi experty, proto je vhodné orientovat se podle tzv. úrovně důkazů, resp. stupně doporučení, viz Příloha.

Medikamentózní léčba (řazeno podle abecedy)

Agonisté TPO receptoru (TPO-RA)

Agonisté TPO receptoru mají pro léčbu ITP nejvyšší stupeň doporučení (stupeň doporučení A, úroveň důkazů Ib) ze všech používaných léčebných modalit.

Schválenou indikací (SPC) pro léčbu TPO-RA je podávání dospělým pacientům s chronickou formou ITP, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).

Eltrombopag je řazen mezi agonisty trombopoetinového receptoru (TPO). Strukturálně jde o malou molekulu, jež v dávce 50–75 mg/den podávané perorálně působí jako agonista TPO.[7]

Romiplostim je řazen mezi agonisty trombopoetinového receptoru (TPO). Chemicky je romiplostim Fc-peptidový fúzní protein, jenž aktivuje intracelulární transkripční dráhy prostřednictvím trombopoetinového receptoru, čímž zvyšuje tvorbu krevních destiček. Léčba spočívá v subkutánní aplikaci romiplostimu v dávce 1–10 µg/kg/týden (dávka je závislá na počtu destiček).[8]

Léčba agonisty TPO receptoru byla zamýšlena jako dlouhodobá léčba pro pacienty s chronickou refrakterní formou ITP, u většiny pacientů dojde po vysazení TPO-RA k relapsu ITP. Množí se však údaje o tom, že u některých pacientů je možné po léčbě agonisty TPO receptoru navodit dlouhodobou, resp. setrvalou remisi ITP, která trvá i po vysazení těchto léčivých přípravků díky možnému imunomodulačnímu účinku TPO-RA.

Následující výčet léčebných modalit má pro léčbu ITP nižší stupeň doporučení (stupeň doporučení B, úroveň důkazů IIa-III, viz Příloha). Při výběru léčby první a další linie je ***vždy nutné vážit očekávaný přínos a vedlejší účinky terapie.***

Azathioprin je prekursor 6-merkaptopurinu, antimetabolitu, jenž blokuje lymfocytární proliferaci. Obvyklé dávkování je 1–2 mg/kg/den. Z nežádoucích účinků je třeba především sledovat jaterní toxicitu. Léčebného účinku azathioprinu je dosahováno postupně a selhání léčby by nemělo být konstatováno před uplynutím šestiměsíčního období podávání.

Cyklosporin A je kalcineurinový inhibitor potlačující proliferaci T-lymfocytů. Obvyklé dávkování je 2,5–3 mg/kg/den.[9] Je podáván obvykle v kombinaci s kortikosteroidy. Léčebné použití cyklosporinu A limitují jeho nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku či nefrotoxicita, terapeutického účinku je dosahováno po 2–3 týdnech podávání.

Cyklofosfamid je alkylující látka užívaná jako imunosupresivum či cytostatikum. Dávkování používané u pacientů s ITP je 1–2 mg/kg/den perorálně či v pulsech parenterálně.[10] Vzhledem k mutagennímu potenciálu je lék u mladších pacientů nevhodný.

Danazol je slabý androgen. Jeho mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění Fc-receptoru. Doporučené dávkování je 400–800 mg denně, ale dobré výsledky byly zaznamenány i při dávkování 100–200 mg danazolu denně.[11] Celkově přibližně 60–70 % pacientů odpoví na léčbu příznivě. Léčba danazolem je obvykle dobře snášena, z nežádoucích účinků jsou časté elevace jaterních tesů, virilizující účinek, přírůstek hmotnosti a retence tekutin. Lék je vhodný především pro starší pacienty, kteří v úvodu reagovali na kortikosteroidní léčbu a u nichž danazol umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů. Další vhodnou indikací jsou překryvné syndromy s autoimunitami typu systémový lupus erythematodes, nebo jako léčebná eventualita při kontraindikaci splenektomie.

Dapson (diaminodifenyl sulfon) je primárně určen do kombinační terapie pro pacienty s leprou. Pro svůj imunomodulační účinek byl testován u pacientů s chronickou ITP v dávce 75–100 mg/den. Lék je vhodný především do kombinace s kortikosteroidy a umožní snížit celkovou dávku kortikosteroidů, bohužel léčebný účinek přetrvává pouze při trvalém podávání.

Mykofenolát mofetil je prekursorem kyseliny mykofenolové, jež je nekompetitivním inhibibitorem inosin-50-monofosfátdehydrogenázy, klíčového enzymu v biosyntéze purinů. Dávkování je obvykle 1–2 g/den, léčebného účinku je dosahováno přibližně po 3–4 týdnech podávání.[12]

Rituximab působí snížení počtu B-lymfocytů, a tím následné snížení počtu produkovaných autoprotilátek, a dále i blokádu retikuloendoteliálního systému. Po léčbě rituximabem lze v nerandomizovaných studiích pozorovat 40–60 % kompletních léčebných odpovědí. Dlouhodobě zůstává v remisi asi 15–20 % nemocných.[13] Léčba rituximabem je většinou dobře snášena, ale je nutno upozornit na

možné závažné nežádoucí reakce při podávání této protilátky, k nimž náleží zvýšená teplota, poruchy srdečního rytmu a vzácně i výskyt anafylaxe. Rituximab zvyšuje riziko aktivace latentních infekcí, jako jsou hepatitida typu B či JC viróza (progresivní multifokální leukoencefalopatie- PML). Rituximab nemá v SPC schválenou indikaci pro léčbu ITP - jeho případné použití je tedy *off-label.*

Splenektomie, stupeň doporučení C, úroveň důkazů IV.

Provedení splenektomie vykazuje vysoký podíl léčebných odpovědí: 66 % nemocných je bez potřeby další terapie.[14] Přibližně 20 % původních respondérů dospěje postupem času k relapsu onemocnění. Se splenektomií je vhodné vyčkat, optimálně12 měsíců, vzhledem k možnosti dosažení remise onemocnění (v některých případech i do jednoho roku od diagnózy). Proto význam splenektomie klesá ve 2. linii léčby ITP a zvažuje se s píše po selhání konzervativních alternativ. Také adherence pacientů ke splenektomii je nízká.

Před splenektomií může být užitečné provedení trombocytární kinetické studie (PSS – Platelet Survival Study - „přežívání trombocytů“) se stanovením místa destrukce a doby přežívání trombocytů. Ideální je vyšetření za použití radioaktivním Indiem značených autologních trombocytů, tato metoda je v praxi obtížně dostupná. Vyšetření s alogenními trombocyty je také možné s tím, že nemá takovou výpovědní hodnotu a nese s sebou rizika spojená s transfuzí alogenní krve.

Splenektomii je možno provést klasickou či laparoskopickou technikou. Mortalita výkonu je nízká, do 1 %, častější jsou pooperační komplikace, například infekce v ráně či hematom. Pacienti jsou po provedené splenektomii ohroženi infekcí opouzdřenými mikroby, tzv. overwhelming post-splenectomy infection (OPSI), s incidencí 3,8–4,3 % a mortalitou 1,7–2,5 %. Proto by všichni pacienti, u kterých je plánována splenektomie, měli před výkonem podstoupit aktivní imunizaci (očkování) dostupnými vakcínami proti pneumokokům, meningokokům a hemofilům. Revakcinace by měla probíhat podle doporučení výrobce konkrétní vakcíny.

Pokud je v době indikace splenektomie pacient léčen imunosupresivní terapií, lze jej očkovat až po provedení splenektomie po předchozím snížení dávkování imunosupresivní terapie. Pokud se týká podání antibiotik jako profylaxe infekce po splenektomii, v tomto ohledu nepanuje celosvětově konsensus. Některá pracoviště aplikují antibiotickou profylaxi 6 měsíců po výkonu, jiná alespoň 2 roky, další doživotně, nehledě na vakcinaci.

30.4.3. Terapie chronické refrakterní ITP

Refrakterní ITP je definována jako nedosažení nebo ztráta léčebné odpovědi na splenektomii a nutnost trvalé terapie pro krvácivé projevy nebo jejich riziko včetně nízkých dávek kortikosteroidů. Celkový počet pacientů s chronickou ITP tvoří 11–35 % ze všech nemocných s ITP. Agonisté trombopoetinového receptoru jsou efektivní a nejlépe zdokumentovanou léčebnou možností s nízkým počtem nežádoucích účinků u pacientů s chronickou refrakterní ITP (doporučení stupeň A). Odpověď na TPO-RA lze očekávat až v 88 %.[8] U pacientů s chronickou refrakterní ITP byly popsány odpovědi také po danazolu a po imunosupresivních a cytostatických přípravcích (viz léčba 2. linie). Léčebná odpověď ve skupině imunomodulačních a imunosupresivních léků je do značné míry individuální a většinou se pohybuje mezi 30 a 35 %.

30.4.4. Substituce transfuzními přípravky

Aplikace trombocytů je indikována jen při urgentním stavu, tedy akutním krvácení do centrálního nervového systému nebo jiném závažném krvácení. Trombocyty je možné podat jako přípravu před operačním výkonem, například před splenektomií.

30.4.5. Terapie krevními deriváty

Podání IVIG v rámci předoperační přípravy u pacientů před splenektomií, před plánovaným operačním výkonem či v těhotenství (u pacientů, kteří mají alespoň tranzientní odpověď na terapii IVIG). Podání rekombinantního aktivovaného faktoru VII (rFVIIa) ve formě intravenózního bolusu v dávce

90 µg/kg, s opakováním každé 2-3 hodiny do zástavy krvácení. Je indikováno u pacientů s těžkým život ohrožujícím krvácením, u kterých nedošlo k zástavě krvácení i přes podání transfuze trombocytů, vysokých dávek kortikosteroidů a aplikaci IVIG.

30.4.6. Hodnocení odpovědi na terapii

Hodnotí se podle dvou nebo více periferních krevních obrazů odebraných alespoň v sedmidenním odstupu (v případě hodnocení kompletní remise – CR). V případě selhání terapie či ztráty léčebné odpovědi postačuje hodnocení v odstupu jednoho dne. Kritéria jsou uvedena v tabulce 30.3.

Tabulka 30.3. Definice léčebné odpovědi u ITP.

Stupeň odpovědi	Kritéria
Kompletní remise (CR)	trombocyty > 100 x 10^9/l a nepřítomnost krvácení
Léčebná odpověď (R)	trombocyty ≥ 30 x 10^9/l a/nebo dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a nepřítomnost krvácení
Bez odpovědi na léčbu (NR)	trombocyty < 30 x 10^9/l a/nebo méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení
Ztráta CR nebo R	Trombocyty < 100 x 10^9/l nebo krvácení (pokud bylo dosaženo CR), či trombocyty < 30 x 10^9/l, méně než dvojnásobný vzestup počtu destiček oproti vstupní hodnotě a/nebo přítomnost krvácení (pokud bylo dosaženo léčebné odpovědi)

30.4.7. ITP v graviditě

U mnoha těhotných žen lze při rutinním vyšetření krevního obrazu zachytit snížení počtu destiček. Ponejvíce se jedná o benigní gestační trombocytopenii, jež je nalézána u 5,4–8,3 % zdravých těhotných, obvyklý záchyt je v třetím trimestru gravidity. Počet destiček je většinou mírně snížen na hodnoty od 50–80 x 10^9/l, hodnoty pod 50 x 10^9/l jsou vzácné. Choroba má obyčejně benigní průběh a počet destiček neohrožuje krvácivými projevy ani matku, ani plod a po porodu se stav normalizuje.[15]

Trombocytopenie v graviditě může ovšem být způsobena i závažnými onemocněními, jako jsou preeklampsie, HELLP syndrom, antifosfolipidový syndrom, syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie, trombotická trombocytopenická purpura či první ataka systémového lupus erythematodes.

Imunitní trombocytopenie v těhotenství je udávána s prevalencí 1–5 na 10 000 těhotných a je přibližně 100krát méně častá než benigní gestační trombocytopenie, ale k rozlišení těchto nemocí nemáme žádný specifický diagnostický test.

Péče o gravidní pacientku s ITP musí probíhat v těsné spolupráci hematologa, gynekologa a neonatologa. Doporučení pro léčbu vychází z doporučení expertních skupin. Rozhodnutí o léčbě gravidní pacientky je závislé na riziku krvácivých komplikací, počet destiček v průběhu gravidity klesá a nejnižší hodnoty dosahuje ve třetím trimestru. Pokud je těhotná bez známek krvácení, doporučujeme zahájit terapii ITP při počtu trombocytů pod 20–30 x 10^9/l. Lékem volby jsou kortikosteroidy, nejčastěji prednison v dávce, která by neměla přesáhnout 20 mg/den, přitom se snažíme kortikosteroidům vyhnout v 1. trimestru, v tomto období preferujeme IVIG. Pokud je terapie kortikosteroidy účinná, snažíme se nalézt nejmenší účinnou dávku. Při malé léčebné odpovědi na podávání kortikosteroidů či při nutnosti dlouhodobé terapie kortikosteroidy nepřijatelně vysokými dávkami podáváme IVIG v dávce 0,4 g/kg po dobu 5 dnů, často i opakovaně. Po opakovaném podání IVIG se léčebný účinek může snižovat (tachyfylaxe).

U pacientek s kontraindikací nebo neúčinností terapie kortikosteroidy či IVIG lze zvážit provedení laparoskopické splenektomie ve druhém trimestru.

U pacientek, které ztratí léčebnou odpověď nebo jsou refrakterní na první linii léčby, lze před porodem zvážit podání kombinace léčby vysokodávkovaným kortikosteroidem (1000 mg methylprednisolonu) v kombinaci s IVIG a azathioprinem. Údaje o bezpečnosti léčby azathioprinem jsou dostupné od pacientek se systémovým lupus erythematodes, jež byly léčeny tímto lékem v graviditě.

Zda existuje bezpečná hodnota počtu trombocytů pro zdárné vedení porodu je stále debatovaná otázka. Za dostatečný počet trombocytů pro vaginální porod i porod císařským řezem se považuje 50 x 10^9/l – za podmínek normální koagulace a normální funkce destiček. Vyšší počet trombocytů (> 80 x 10^9/l) umožňuje provedení výkonu v epidurální anestezii. Výše uvedené hodnoty pro vedení porodu a epidurální jsou arbitrární, vždy je nutné přihlédnout k individuální situaci pacientky a plodu.[2]

30.4.8. Literatura

1) Rodeghiero F, Stasi R. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009;113:2386–93.

2) Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115:168-186.

3) Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med 2000;160:1630 –1638.

4) Alpdogan O1, Budak-Alpdogan T, Ratip S, et al. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1998;103:1061-3.

5) Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, et al; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Thrombocytopenia Working Party. Therapy with high-dose dexamethasone (HD -DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. Blood 2007;109:1401-1407.

6) Godeau B, Lesage S, Divine M, et al. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. Blood 1993;82:1415–21.

7) Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007;357:2237–47.

8) Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371:395–403.

9) Kappers-Klunne MC, van't Veer MB. Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy. Br J Haematol 2001;114:121–5.

10) Reiner A, Gernsheimer T, Schlichter SJ. Pulse cyclofosfamide therapy for refractory aumoimmune thrombocytopenic purpura. Blood 1995;85:351–8.

11) Maloisel F, Andres E, Zimmer J. Danazol therapy in patiens with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 2004;116:590–4.

12) Howard J, Hoffbrand AV, Prentice HG. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 2002;117:712–5.

13) Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:1653-61.

14) Zoghlami-Rintelen C, Weltrmann A, Bittermann C, et al. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. Ann Hematol 2003;82:290–4.

15) Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in helthy mothers and their infants. N Engl J Med 1988; 319:142–5.

Přílohy

Stupeň doporučení a úroveň důkazů pro léčbu dospělých **pacientů s ITP**

Klinická situace	Stupeň doporučení/ úroveň důkazů	Léčebná modalita
1. linie léčby		Kortikosteroidy (dexamethason, methylprednisolon, prednison), IVIG
2. linie léčby	A/ Ib	Agonisté TPO receptoru (TPO-RA)
	B/ IIa – III	Azathioprin, cyklosporin A, cyklofosfamid, danazol, dapson, mykofenolát mofetil, rituximab, vinca alkaloidy
	C/ IV	Splenektomie
Refrakterní ITP	A/ Ib	Agonisté TPO receptoru (TPO-RA)
	IV	ANTIFIBRINOLYTIKA, podpůrná terapie, watch and wait

Definice úrovně důkazů

Úroveň důkazů	Definice
Ia	Důkazy získané z meta-analýzy randomizovaných kontrolovaných studií
Ib	Důkazy získané alespoň z jedné randomizované kontrolované studie
IIa	Důkazy získané alespoň z jedné dobře navržené kontrolované studie bez randomizace
IIb	Důkazy získané alespoň z jednoho dalšího typu dobře navržené kvazi-experimentální studie
III	Důkazy získané z dobře navržených neexperimentálních studií, jako srovnávací studie, retrospektivní studie a kazuistiky
IV	Důkazy získané ze stanovisek komisí odborníků nebo klinické zkušenosti uznávaných autorit

Definice stupně doporučení

Stupeň doporučení	Definice	Úroveň důkazů
A	Doporučeno na základě kvalitních a konzistentních klinických studií odkazujících ke konkrétním doporučením a zahrnujících alespoň jednu randomizovanou kontrolovanou studii	Ia, Ib
B	Doporučeno na základě dobře provedené klinické studie, bez randomizace	IIa, IIb, III
C	Doporučeno na základě konsensu sdružení expertů nebo na názoru uznávané autority v dané problematice, absence přímo aplikovatelné kvalitní klinické studie	IV

Stupeň doporučení a úroveň důkazů pro léčbu dětských pacientů s ITP

	Stupeň doporučení/ úroveň důkazů	Léčebná modalita
1. linie léčby	A/Ia	Kortikosteroidy (dexamethason, methylprednisolon, prednison), IVIG
2. linie léčby	A/Ia (eltrombopag) A/ Ib /romiplostim)	Agonisté TPO receptoru, (TPO-RA)
	B/ IIa – III	Rituximab, dapson, mykofenolát mofetil, cyklosporin A
	C/ IV	Splenektomie
Refrakterní ITP	A/ Ia,Ib	Agonisté TPO receptoru (TPO-RA)
	IV	Azathioprin, cyklofosfamid, vincristin, danazol

Obsah

1. Předmluva k vydání 2020 ... 11
2. Právní úprava a ekonomické aspekty používání léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb ... 13
3. Akutní myeloidní leukemie (AML), mimo APL ... 30
4. Akutní promyelocytární leukemie (APL) ... 51
5. Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) ... 60
6. Chronická myeloidní leukemie (CML) ... 88
7. Chronická lymfocytární leukemie (CLL) ... 104
8. Prolymfocytární leukemie (PLL) ... 125
9. Vlasatobuněčná leukemie (HCL) ... 135
10. Myelodysplastické syndromy (MDS) ... 139
11. Ph-negativní myeloproliferativní choroby (esenciální trombocytémie, pravá polycytémie, primární myelofibróza) ... 155
12. Myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofilií ... 175
13. Systémová mastocytóza ... 186
14. Mnohočetný myelom a AL amyloidóza ... 196
15. Maligní lymfomy ... 225
16. Histiocytární nemoci ... 400
17. Castlemanova nemoc ... 416
18. Vrozené poruchy krvetvorby a dědičné predispozice k leukemiím ... 439
19. Autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk a přehled jejich indikací v České republice v roce 2020 ... 448
20. Revakcinace dospělých pacientů po alogenní transplantaci krvetvorných buněk ... 465
21. Aplastická anémie (AA) ... 481
22. Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) ... 486
23. Imunitní hemolytické anémie ... 490
24. Anémie z nedostatku železa ... 496
25. Anémie při chronickém onemocnění ... 501
26. Megaloblastová anémie ... 505
27. Thalasemie a další hemoglobinopatie ... 508
28. Dědičná sférocytóza ... 516
29. Poruchy enzymů červené krvinky ... 519
30. Imunitní trombocytopenie dospělých ... 524

Michael Doubek, Jiří Mayer (Eds.)

Léčebné postupy v hematologii - aktualizace 2022. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
Obálka: Michael Doubek
Sazba: Dušan Vanderka
Vydala: Česká hematologická společnost ČLS JEP
2022
1. vydání

ISBN 978-80-270-8240-7