

# Laboratórna diagnostika a liečba difúzneho veľkobunkového lymfómu z B- buniek

## Laboratory Diagnosis and Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma

Ivan Ondrášik<sup>1</sup>, Marika Lorenčíková<sup>1</sup>, Jaromír Tupý<sup>1,3</sup>, Miriam Tupá<sup>1,3</sup>, Elena Martišová<sup>1</sup>, Janka Filická<sup>1,3</sup>, Katarína Ondrášiková<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika hematológie a transfuziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

<sup>2</sup>Ústav klinickej mikrobiológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

<sup>3</sup>Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

<https://doi.org/10.54937/zs.2023.15.1.16-21>

### Abstrakt

V prehľadovom článku analyzujeme laboratórnu diagnostiku difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek (DLBCL). Sústredíme sa hlavne na morfológickú diagnostiku, ktorú aj ilustrujeme. Ďalej približujeme imunofenotypizačnú, cytogenetickú a molekulárno – biologickú diagnostiku tohto agresívneho lymfómu. Poukazujeme i na liečbu DLBCL, pričom reflektujeme i CAR T-bunkovú terapiu, ktorá môže byť nádejou pre pacientov, u ktorých zlyhala predošlá liečba.

**Kľúčové slová:** Difúzny veľkobunkový lymfóm z B-buniek (DLBCL). Histológia. Morfológia. Imunofenotypizácia. Cytogenetika. Molekulárna biológia. CAR T-bunková terapia.

### Abstract

In the review article, we analyze the laboratory diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). We focus mainly on morphological diagnosis, which we also illustrate. Next, we approach the immunophenotypic, cytogenetic and molecular-biological diagnosis of this aggressive lymphoma. We also point to the treatment of DLBCL with a sketch of the current CAR T-cell therapy, which may be a hope for patients if previous procedures fail.

**Keywords:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Histology. Morphology. Immunophenotyping. Cytogenetics. Molecular biology. CAR T-cell therapy.

### Úvod

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B- buniek (DLBCL) je zhubné ochorenie lymfatického tkaniva s agresívnym správaním s charakteristickou difúznou proliferáciou veľkých neoplastických B buniek, ktoré pripomínajú najčastejšie centroblasty alebo imunoblasty[1].

### Epidemiológia a incidencia difúzneho veľkobunkového lymfómu z B buniek

Difúzny veľkobunkový lymfóm z B- buniek je histologicky najčastejší podtyp non-Hodgkinových lymfómov (NHL). Vyskytuje sa ca. až v 40% zo všetkých NHL. Incidencia v Európe je 5 prípadov/ 100 000 obyvateľov a rastie s vekom. Medián veku diagnózy DLBCL je 64 rokov. Výskyt DLBCL mierne prevažuje u mužov. Etiológia DLBCL je neznáma. Na výskyt DLBCL však môžu vplývať environmentálne faktory, genetické a epigenetické zmeny, imunosupresia, infekcia HIV, potransplantačné stavy, vírus EBV [2].

### Patogenéza difúzneho veľkobunkového lymfómu z B- buniek

Patogenéza DLBCL predstavuje viacstupňový proces, ktorý vedie k proliferácii malígneho klonu B buniek germinálneho centra alebo post germinálnych B buniek (tzv. aktivovaných B buniek). U väčšiny DLBCL sú prítomné translokácie alebo mutácie, ktoré vedú k zvýšenej expresii génu BCL-6. Tá vedie k down-regulácii cieľových génov, vrátane tumor-supresorového

génu p53, ktorá bráni bunkám v apoptóze (ako odpoveď na poškodenie DNA). Iné mechanizmy dôležité v patogenéze DLBCL zahŕňajú aberantné somatické hypermutácie, BCL-2, a zvýšenú expresiu c-Myc. Patogenéza PMBL je neznáma, ale môže byť podobná ako u klasického Hodgkinovho lymfómu. Zdá sa, že zahŕňa aktiváciu JAK-STAT a signalizáciu NF- $\kappa$ B a získané genetické zmeny, ktoré umožňujú lymfómovým bunkám uniknúť z imunitného dohľadu [3,4].

### Klasifikácia difúzneho veľkobunkového lymfómu z B- buniek

#### WHO 2017 klasifikácia

- DLBCL, inak bližšie neurčené:
  - typu B buniek germinálneho centra;
  - typu aktivovaných B buniek.
- Primárne mediastinálny veľkobunkový B lymfóm (PMBL).
- Intravaskulárny veľkobunkový B lymfóm.
- Primárny kožný veľkobunkový B lymfóm, končatinový typ.
- Primárny DLBCL CNS.
- B-bunkový lymfóm bohatý na T lymfocyty/histiocyty (TCHRLBCL).
- Anaplastický veľkobunkový B lymfóm ALK<sup>+</sup>.
- EBV- pozitívny DLBCL.
- HHV-8-pozitívny DLBCL.
- DLBCL asociovaný s chronickým zápalom.

- *High-grade* B lymfóm s prestavbou MYC, BCL2a/ alebo BCL6 [5]. Uvádzame túto staršiu klasifikáciu. V súčasnosti je už nová klasifikácia lymfoidných neoplázií. na Slovensku však čaká na odbornú interpretáciu [6].

#### Lugano 2014 staging - klasifikácia

Stagingový systém z Ann Arbor 1971 bol revidovaný na konferencii v Lugane 2014 pre primárne nodálne lymfómy – tabuľka 1.

Tab. 1 Lugano 2014 staging - klasifikácia.

Štádium	Uzlinové (nodálne) postihnutie	Extranodálne („E“) postihnutie
Limitované		
<b>I</b>	Postihnutie jednej uzliny alebo jednej skupiny uzlín	Jedno extranodálne postihnutie bez uzlinového postihnutia
<b>II</b>	Postihnutie dvoch alebo viacej uzlinových skupín na rovnakej strane bránice	Uzlinové postihnutie štádia I či II s limitovaným okolným extranodálnym postihnutím
<b>II bulky</b>	Štádium II (ako je uvedené vyššie) s „bulky“ chorobou	Neaplikuje sa
Pokročilé		
<b>III</b>	Postihnutie uzlín na oboch stranách bránice postihnutie uzlín/y nad bránicou s postihnutím sleziny	Neaplikuje sa
<b>IV</b>	Ďalšie nesúvisiace extralymfatické postihnutie	Neaplikuje sa

Poznámky k Luganskej klasifikácii:

- Tonzily, Waldayerov okruh, slezina sú považované za nodálne tkanivo.
- Označenie „E“ nie je relevantné pre pacientov v pokročilom štádiu choroby.
- Iba u HL je nutné priradiť označenie A/B podľa ne/ prítomnosti systémových „B“ príznakov (má to priamy význam pre rozhodnutie o liečbe). Prítomnosť B príznakov sa zmieňuje u indolentných NHL, pokiaľ je indikáciou k začatiu terapie.
- K stanoveniu klinického štádia estranodálnych NHL používame klasifikáciu Blackledge, pre mycosis fungoides a Sézaryho syndróm (MF/SS) TNMB klasifikáciu ISCL/EORTC 2007.
- Ako „bulky chorobu“ označujeme zväčšenie lymfatických uzlín alebo paketov uzlín o veľkosti 5-10 cm (veľkosť sa v klinických štúdiách líši).
- Štádium je iba jedným z prognostických faktorov pre stratifikáciu chorých podľa rizika pred liečbou a pre výber liečby.

#### Prognostické indexy

V závislosti od času a znalosti problematiky sa vykreovalo niekoľko prognostických indexov s cieľom vyčleniť rizikové skupiny s dosahom na prežítie.

#### 1. IPI (International Prognostic Index, medzinárodný prognostický index), bez ohľadu na vek.

Medzinárodný prognostický index – IPI prvýkrát opísaný v roku 1993 (tabuľka 2) predstavuje najdôležitejší klinický nástroj na hodnotenie prognózy novodiagnostikovaných pacientov s DLBCL. Na základe rizikových faktorov – veku, štádia ochorenia, hladiny laktátdehydrogenázy (LDH), počtu extranodálnych ložísk a výkonnostného stavu, vyčleňuje štyri rizikové skupiny pacientov s nízkym, nízkym intermediárnym, vysokým intermediárnym a vysokým rizikom s dosahom na 5-ročné prežítie.

Rizikové faktory pre stanovenie IPI: vek > 60 rokov, LDH nad normu, výkonnostný stav (*performance status*) podľa ECOG/WHO  $\geq 2$ , klinické štádium  $\geq III$ , extranodálne postihnutie  $\geq 2$  oblastí.

Tab. 2 Medzinárodný prognostický index – IPI (bez ohľadu na vek).

Riziko	Skóre IPI	5-ročné prežítie	Početnosť kompletných liečebných odpovedí
Nízke riziko	0-1	73 %	87 %
Nižšie stredné riziko	2	51 %	67 %
Vyššie stredné riziko	3	43 %	55 %
Vysoké riziko	4-5	26 %	44 %

#### 2.aa-IPI (Age-adjusted International Prognostic Index, vekovo upravený medzinárodný prognostický index) pre chorých mladších ako 60 rokov.

Rizikové faktory pre stanovenie aa-IPI: LDH nad normu, výkonnostný stav (*performance status*) podľa ECOG/WHO  $\geq 2$ , klinické štádium  $\geq III$  – tabuľka č. 3.

Tab. 3 Vekovo upravený medzinárodný prognostický index – aaIPI (pre chorých mladších ako 60 rokov).

Riziko	Skóre aa-IPI	5-ročné prežítie	Početnosť kompletných liečebných odpovedí
Nízke riziko	0	83 %	92 %
Nižšie stredné riziko	1	69 %	78 %
Vyššie stredné riziko	2	46 %	57 %
Vysoké riziko	3	32 %	46 %

### 3. R-IPI (Revised International Prognostic Index, revidovaný medzinárodný prognostický index), stanovený v dobe zavedenej imunochemoterapie s rituximabom.

Rizikové faktory pres stanovenie R-IPI: vek > 60 rokov, LDH nad normu, výkonnostný stav (*performance status*) podľa ECOG/WHO  $\geq 2$ , klinické štádium  $\geq III$ , extranodálne postihnutie  $\geq 2$  oblastí – tabuľka č. 4.

Tab. 4 Revidovaný medzinárodný prognostický index – R-IPI.

Riziko	Skóre R-IPI	Podiel chorých	4-ročné prežítie	4-ročné PFS
Veľmi dobrá prognóza	0	10 %	94 %	94 %
Dobrá prognóza	1-2	45 %	79 %	80 %
Zlá prognóza	3-5	45 %	55 %	53 %

Prognostický význam má kategorizácia do podskupiny DLBCL (GCB-like, ABC-like) pomocou zjednodušeného algoritmu na základe expresie CD10, FOXP1, BCL6. Ďalej majú prognostický význam zistené chromozómové zmeny a génové amplifikácie – *double a triple hit*.

#### Diferenciálna diagnostika DLBCL

- infekčná mononukleóza,
- karcinóm,
- melanóm,
- iné typy lymfómov: lymfómy tzv. šedej zóny, Burkittov lymfóm, Hodgkinov lymfóm,
- ALCL,
- histologicky transformované indolentné lymfómy.

#### Klinické prejavy

- rýchlo sa zväčšujúca lymfadenopatia,
- u 1/3 chorých prítomné systémové „B“ príznaky,
- často zvýšená laktátdehydrogenáza.
- mimouzlinové postihnutie (> 40%) môže postihovať akékoľvek tkanivo či orgán ( napr. GIT, semenníky, kosti, štítnu žľazu, slinné žľazy, tonzily, kožu, pečeň, obličky, CNS) s orgánovými prejavmi [7].

#### Morfologická a histologická diagnostika

Diagnóza difúzneho veľkobunkového lymfómu z B- buniek sa stanovuje z biopsie tkaniva kombináciou imunofenotypového a imunohistochemického vyšetrenia. Ďalšie vyšetrenia (biomolekulárne a genetické) môžu poskytnúť prognostické informácie.

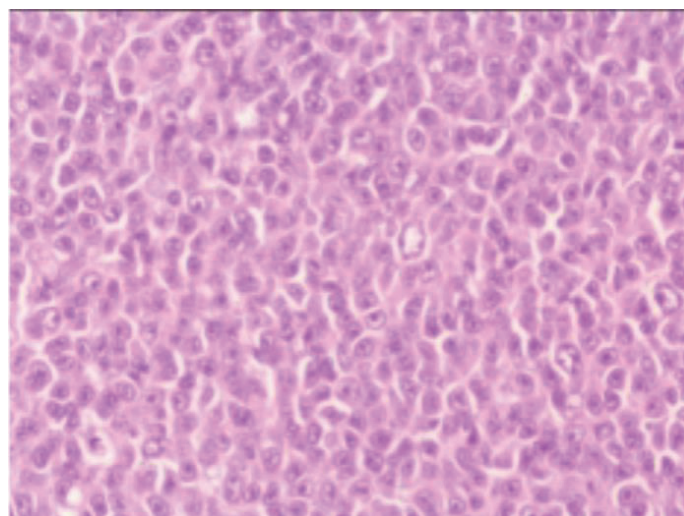
DLBCL je primárne uzlinová alebo extranodálna difúzna proliferácia veľkých neoplastických B-buniek. Primárne postihnutie kostnej drene je menej časté, vyplavovanie do periférnej krvi je vzácné.

Klasifikácia WHO uvádza niekoľko variantov. Najčastejší **centroblastický variant** má neoplastické B-bunky stredne veľké až veľké, s oválnym či guľatým tvarom jadra s jemným chromatinom a 2-4 nukleoly umiestnenými na periférii jadra. Cytoplazma je málo objemná, väčšinou len mierne bazofilná. Pri **imunoblastickom variante** sú nádorové bunky veľké, s promitujúcim centrálnym uloženým nukleolom a objemnou bazofilnou cytoplazmou. Imunoblasty môžu mať i plazmocytoidné

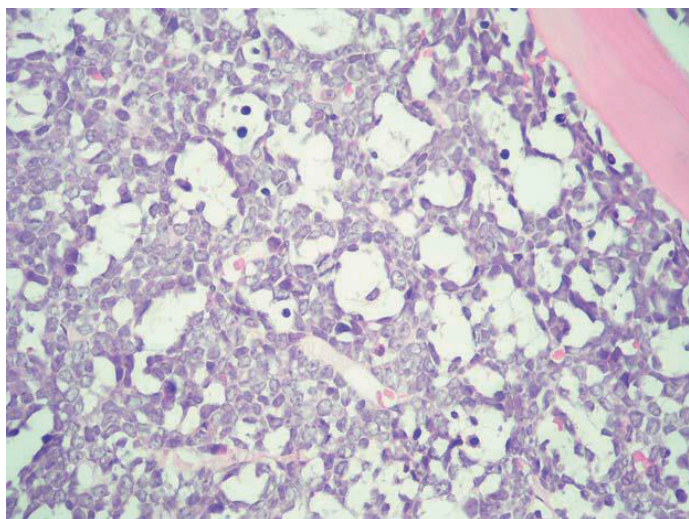
rysy. Pri **variante bohatom na T-bunky/histiocyty** (THRBCL) tvoria veľké neoplastické B-bunky v nádore < 10%, môžu mať vzhľad centroblastov, L&H buniek, imunoblastov či RS buniek, väčšinu tvoria nenádorové T-bunky, prípadne histiocyty. **Anaplastický variant** je charakterizovaný obrovskými bunkami s bizarnými pleomorfnými jadrami, ktoré môžu pripomínať RS bunky i membránovú expresiu CD30. Od anaplastického veľkobunkového lymfómu (ALCL) a Hodgkinovho lymfómu sa líšia prítomnosťou nádorovej populácie k rade B, obvykle silnou expresiou CD20. Vzácnym **plazmoblastickým variantom**, často spojeným s infekciou HIV a EBV, je tvorený veľkými imunoblastami, resp. plazmoblastami s nápadným nukleolom a imunofenotypom CD45- CD20- CD79a+ CD138+.

V periférnej krvi (PK) môže byť v prípade infiltrácie kostnej drene (KD) prítomná cytopénia (anémia, trombocytopenia, neutropénia) z insuficiencie KD, v prípade leukemizácie sa môžu do PK vyplavovať lymfómové blastické bunky – ojedinele či veľmi početné, niekedy spôsobujúce výraznú leukocytózu. Obvykle sú veľmi polymorfné (veľkosť bunky, jadra, N/C pomer, tvar jadra, počet nukleolov, objem a bazofília cytoplazmy a pod.). V aspiráte KD je možné v prípade infiltrácie kostnej drene nájsť lymfómové bunky.

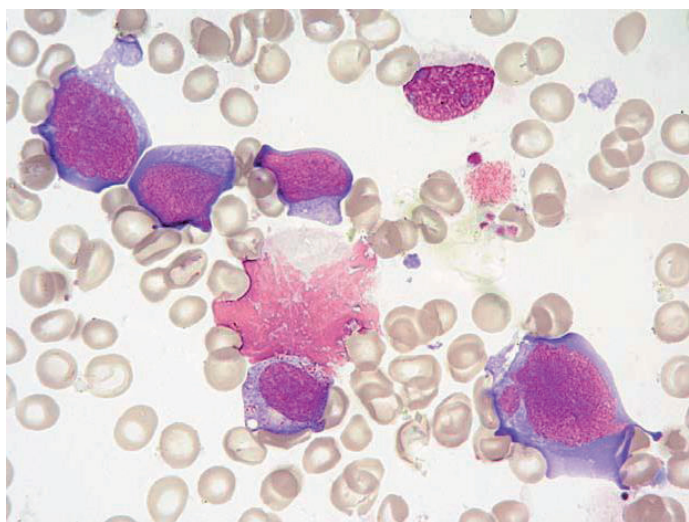
**Histológia kostnej drene (KD):** Postihnutie kostnej drene sa ukazuje až u 20% prípadov a býva nepravidelné alebo difúzne, obvykle spojené s výraznou fibrotizáciou. Nádorové bunky DLBCL sú veľké a väčšinou podobne ako extramedulárne nadobúdajú charakter centroblastov či imunoblastov. Rozpaky môže spôsobiť diskordantný obraz s „low grade“ infiltráciou drene. Diagnosticky problematická je infiltrácia jednotlivými nádorovými bunkami bez stromálnej reakcie, ktorá vyžaduje imunohistologický dôkaz nádorových buniek. Bez imunohistológie nie je možné diagnostikovať ani THRBCL, ktorý javí väčšiu tendenciu k postihnutiu drene než ostatné typy DLBCL. K diagnóze obvykle postačuje dôkaz markerov z radu B (najviac CD20) [8]. Histologický obraz DLBCL uzliny, kostnej drene a periférnej krvi ponúkajú obrázky č. 1-4.



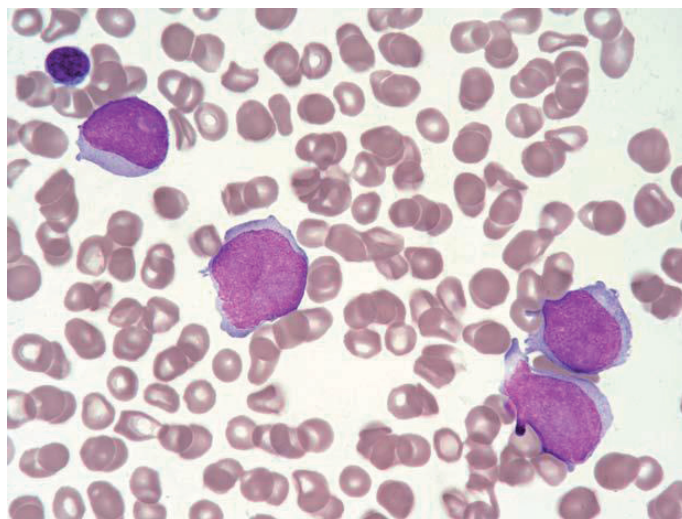
Obr. 1 DLBCL Histológia uzliny: Uzlina infiltrovaná nádorovými bunkami[9]



Obr. 2. DLBCL Trepanobiopsia KD. Výrazná nádorová infiltrácia drene, ktorá stiera pôvodnú krvotvorbu, s tendenciou k difúznemu splyvaniu. Nádor je tvorený veľkými bunkami charakteru centroblastov, ktoré sú mitoticky silne aktívne. Disperzná prímies makrofágov s fagocytovanými apoptotickými jadrami pripomína obraz „hviezdneho neba“. Tento nález bol pôvodne popísaný pri Burkittovom lymfóme, ale vyskytuje sa u všetkých nádorov s vysokým bunkovým obratom [8].



Obr. 3. DLBCL aspirát KD: V tomto prípade sú lymfómové bunky veľké až obrovské, jadro je oválne či mierne nepravidelné (vpravo dole s výraznou protrúziou) a má jemne retikulárnu štruktúru chromatinu s nie príliš zreteľnými nukleolmi. Stredne či viacej objemná cytoplazma je silne bazofilná, niekedy vybieha do projekcii rôzneho tvaru. Dole v strede je myelocyt. Ďalej sú na obrázku drobné fragmenty bazofilnej cytoplazmy, pochádzajúce pravdepodobne z lymfómových buniek, niekoľko trombocytov a jeden väčší fragment pravdepodobne megakaryocytárnej plazmy [8].



Obr. 4. DLBCL, periférna krv: Okrem malého lymfocytu sú na obrázku štyri obrovské lymfoidné bunky blastického charakteru – jadro má veľmi jemnú štruktúru chromatinu a zreteľný nukleolus, cytoplazma je stredne bazofilná [8].

#### Imunofenotypová, cytogenetická, molekulárno – biologická a zobrazovacia diagnostika

**Imunofenotypový profil DLBCL:** CD19+, CD20+, CD79b+, ľahký reťazec  $\kappa$  alebo  $\lambda$ , ťažký reťazec  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ . Variabilná expresia znakov CD43, CD24, CD27, CD38, CD96, CD39, CD49d, DLBCL GC-like môže byť CD10+/bcl-6+/MUM-1- alebo CD10-/bcl-6+/MUM-1-; DLBCL ABC-like môže byť CD10-/bcl-6-/MUM-1+ alebo CD10-/bcl-6+, MUM-1+. Vzácné sa vyskytuje fenotyp CD5+/bcl-1+. Proliferačná frakcia, stanovená Ki-67, je obvykle > 40% (nie vzácné > 90%) [10, 11].

**Cytogenetická a molekulárno-biologická diagnostika:** Genetické zmeny, napr. t(3;14), t(14;18), t(8;14), nie sú diagnostické. Prípady s kombináciou zmien MYC s BCL2 sú popísané ako tzv. double-hit lymfómy, MYC, BCL2 a BCL6 ako triple hit. Stanovenie fenotypu DLBCL (zodpovedá profilu gémovej expresie, GEP) sú známe najmenej dve základné podskupiny DLBCL s rozdielnou prognózou: GCB-like (germinal centre-B-cell like) podtyp z B lymfocytov germinálneho centra s lepšou prognózou a ABC-like (activated B-cell-like) podtyp s horšou prognózou [12].

**Zobrazovacie diagnostické metódy:** Pozitronová emisná tomografia s fluorodeoxyglukózou (PET-FDG), prípadne PET/CT patria k štandardným stagingovým vyšetreniam.

Pri DLBCL s rizikovými faktormi pre postihnutie CNS (postihnutie v oblastiach paranazálnych dutín, testes, prs, postihnutie epidurálne a postihnutie kostnej drene, HIV lymfómy alebo postihnutie viac ako dvoch extranodálnych oblastí a zvýšenej LDH) je nutné vyšetrenie mozgovomiechového moku k vylúčeniu subklinického postihnutia CNS.

#### Liečba

Liečba DLBCL závisí na stratifikácii podľa aa-IPI a IPI. Štandardom liečby je imunochemoterapia, rituximab v kombinácii s antracyklínovým režimom (CHOP alebo CHOP-like režim)

### 1. línia terapie

- Mladší chorí (do veku 65 rokov) s nízkym a nízkym stredným rizikom (aa-IPI 0-1, prip. IPI 0-2): 8x rituximab + 6x CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín (prednizon) ± rádioterapia (vždy pri PET pozitívnom rezíduu, zväžiť pri „bulky“ chorobe). Mladší chorí (do veku 65 rokov) s vyšším stredným a vysokým rizikom (aa-IPI 2-3, prip. IPI 3-5): 8x rituximab + 6x CHOP21 (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizon) ± rádioterapia (vždy u PET pozitívneho rezíduu, zväžiť pri „bulky“ chorobe) ± HD MTX ako CNS profylaxia.
- U mladších chorých (< 45 rokov) zväžiť intenzifikovanú liečbu napr. DA-EPOCH-R, R-hyperCVAD/R-MTX-AraC. Pri odpovedi horšej než CR je indikovaná záchranná terapia s HDT a ASCT.
- Starší chorí (nad vek 65 rokov) bez ohľadu na IPI: 8x rituximab + 6x CHOP (cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizon), prípadne COEP ± rádioterapia (vždy u PET pozitívneho rezíduu, zväžiť pri bulky chorobe) ± MTX (i.v. alebo i.t.) ako CNS profylaxia.
- nad vek 75 rokov 8x rituximab + 6x miniCHOP ± rádioterapia (v kontexte celkového zhodnotenia).

### 2. Liečba relapsov chorých s DLBCL

- Mladší chorí do veku 65 rokov: záchranná (salvage) chemoterapia (2-4x R-ICE, R-ESHAP, R-DHAP, R-GDP): a) pri dosiahnutí CR, PR: autológa transplantácia periférnych krvotvorných buniek s prípravným režimom BEAM (karmustín, etopozid, cytozinarabinozid, melfalan); b) pri dosiahnutí SD, PD: liečba režimom s neskríženou rezistenciou, BEAM + ASCT pri dosiahnutí CR/PR; alogénna transplantácia je možná pri vybraných pacientoch.
- Starší chorí nad vek 65 rokov: Podľa funkčného a biologického stavu chorého salvage chemoterapia (4-6x R-ICE, R-ESHAP, R-DHAP, R-GDP, R-GEMOX, R-bendamustín, pixatron) alebo čisto paliatívna liečba (napr. kortikoterapia, etopozid ± dexamethazón, chlorambucil + etopozid + prednizon, rádioterapia).

### 3. Liečba vybraných podtypov DLBCL a príbuzných diagnóz

- *Primárny mediastinálny veľkobunkový B lymfóm:* 6x DA-EPOCH-R, eventuálne 6x R-CHOP ± rádioterapia.
- *Primárny DLBCL centrálného nervového systému:* Základom je HD-MTX (aspoň 3 g/m<sup>2</sup>) v kombinácii s ďalšími cytostatikami AraC, alkylačné látky, eventuálne HDT (thiotepa) + ASCT.
- *Vysoko malígny B lymfóm s prestavbou MYC a BCL2 a/alebo BCL6 (double/triple hit):* 6x DA-EPOCH-R, eventuálne protokol k liečbe Burkittovho lymfómu + vždy CNS profylaxia [7].

### 4. CAR T-bunková terapia

- Liečba geneticky upravenými T-lymfocytmi s chimérickým antigénovým receptorom predstavuje nový prístup v liečbe pacientov s hematologickými malignitami. V súčasnosti sú v Európe schválené dva produkty na liečbu agresívnych B-bunkových non-Hodgkinových lymfómov (NHL) a akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL), v krátkom čase

možno očakávať rozšírenie indikácii. CAR T-bunky (T-lymfocyty s chimérickým antigénovým receptorom), boli v Európe registrované na klinické používanie v roku 2018. Ide o prvé schválenia gémovej terapie v onkológii. Popri už známym metódam imunoterapie nádorov (napr. vakcíny, cytokíny, monoklonové protilátky a inhibítory kontrolného bodu imunity) predstavujú CAR T-bunky akúsi revolúciu v imunoterapii nádorov. CAR T-bunková liečba využíva geneticky upravené T-lymfocyty pacienta na rozpoznanie a zničenie nádorových buniek. CAR je syntetický proteín vznikajúci spojením extracelulárnej domény viažucej antigén (najčastejšie reťazec variabilného fragmentu imunoglobulínu) a signálnej domény T-bunkového receptora CD3+. Novšie generácie CAR obsahujú ešte jednu alebo viac kostimulačných domén. Kostimulačné domény zvyšujú expanziu T-buniek, ich perzistenciu a cytolytické účinky v organizme pacienta. V súčasnosti sú najčastejšie využívanými kostimulačnými molekulami CD28 alebo 4-1BB (CD137).

- Terapeutické indikácie tisagenlecleucelu (tisa-cel, Kymriah) podľa SPC sú: liečba pediatrických a mladých dospelých pacientov vo veku do 25 rokov s B bunkovou ALL, ktorá je refraktérna, v relapse po transplantácii alebo v druhom alebo v neskoršom relapse. Používa sa však i na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby (tabuľka č. 5).
- Axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta) je indikovaný na liečbu: dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých líniách systémovej liečby (tabuľka č. 5).
- Štúdie s CART-bunkovou liečbou prebiehajú u pacientov s rozličnými hematologickými malignitami, ako aj solídny nádormi, ale v súčasnosti sú CAR T-bunky najbližšie k registrácii v liečbe mnohopočetného myelómu (MM) – Ciltakabtagen autoleucel (cilta – cel, Carvykti) – anti-BCMA CAR-T, Idekabtagen vikleucel (ide-cel, Abecma) – anti-BCMA CAR-T, lymfómu z plášťových buniek (MCL) Brexukabtagen autoleucel (brexu-cel, Tecartus), chronickej lymfocytovej leukémie (B – CLL) a B lymfómov Lisokabtagen maraleucel (liso-cel, Breyanzi) – anti-CD19 CAR-T.

Tab. 5 Porovnanie vlastnosti a indikácie CAR T- bunkových terapií [13,14].

	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel
Farmaceutická spoločnosť	Novartis	Gilead
Zdroj buniek	autológne CD3+bunky	autológne CD3+ bunky
Cieľový antigén	CD19	CD19
Kostimulácia	4-1BB	CD28
Prežívanie v organizme	roky	mesiace
Vektor	lentivírus	retrovírus
Indikácia	B-ALL (do veku 25 rokov), DLBCL, tFL, HGBL	DLBCL, PMBL, tFL, HGBL

**Vysvetlivky:** B-ALL – akútna lymfoblastová leukémia z B buniek, DLBCL – difúzny veľkobunkový lymfóm z B buniek, tFL – transformovaný folikulový lymfóm, HGBL – vysokomaligny B-bunkový lymfóm, PMBL – primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm.

## Záver

Laboratórna diagnostika agresívneho difúzneho lymfómu z B-buniek zahŕňa: histológiu, trepanobiopsiu, aspirát KD, zhodnotenie náteru PK, imunofenotypizáciu, cytogenetiku, molekulárno – biologické vyšetrenia a podstatné sú zobrazovacie metódy. Nádejou pre pacientov je po zlyhaní liečebných postupov vrátane autológnej transplantácie krvotvorných buniek možná CAR T-bunková terapia. DLBCL je súčasnej dobe potenciálne vyliečiteľné ochorenie, s mediánom celkového prežitia 6-7 rokov. Medián prežitia u DBCL bez liečby, vrátane nízkych klinických štádií a v prípade nízkeho rizika, je kratšie ako 1 rok. PET/CT je nutné na hodnotenie terapeutickkej odpovede.

## Zoznam bibliografických odkazov

1. Faber E. et al. *Základy hematologické diagnostiky*. Praha: Mladá fronta; 2015.
2. Indrák K. et al. *Hematologie a transfúzní lékařství*. Praha: Triton; 2014.
3. Doubek M, Adam Z. et al. *Hematologie. Pomocník ke stáží na hematologických pracovištích*. Brno: Masarykova univerzita; 2017.
4. Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. et al. *Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada Publishing; 2008.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. et al. WHO Classification of Tumors of Haemopoetic and Lymphoid Tissues. (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36: 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
7. Vydra J, Novák J, Lauermannová M. et al. *Hematologie v kostce*. Praha: Mladá fronta; 2019.
8. Kačírková P, Campř V. et al. *Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně*. Praha: Grada Publishing; 2007.
9. Povýšil C, Šteiner I. et al. *Speciální patologie*. Praha: Galén; 2007.
10. Tupý J, Turzová I, Ďurišová Z, Tupá M, Klementíková V. Prietoková cytometria v diagnostike lymfoproliferatívnych ochorení – prípadová štúdia. In: *Zdravotnícke štúdie*. 2017;9(2): 15-24.

11. Marinov I. *Průtoková cytometrie v klinické hematologii*. Praha: Triton; 2003.
12. Pospíšilová, Š. et al. *Molekulární hematologie*. Praha: Galén; 2013.
13. Vranovský A. CAR T-bunky – revolúcia v imunoterapii nádorov? *Onkologia* 2020;15(3):190-194.
14. Doubek M, Mayer J. *Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2023* Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti. Nové Město nad Metují; 2023.

## Kontakt:

PhDr. Ivan ONDRÁŠIK, PhD.  
Klinika hematologie a transfuziologie  
ÚVN SNP Ružomberok -FN  
ul. gen. M. Vesela 11  
034 26 Ružomberok  
e-mail: ivan.ondrasik@gmail.com