

Laboratórna diagnostika a liečba folikulového lymfómu

Laboratory Diagnosis and Treatment of Follicular Lymphoma

Ivan Ondrášik¹, Jaromír Tupý^{1,2}, Marika Lorenčíková¹, Mária Horváthová¹, Lenka Popelková¹,
 Miriam Tupá^{1,2}, Elena Martišová¹, Janka Filická^{1,2}, Katarína Ondrášiková^{2,3}

¹Klinika hematológie a transfúziológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

²Fakulta zdravotníctva, Katolícka univerzita v Ružomberku

³Ústav klinickej mikrobiológie, Ústredná vojenská nemocnica SNP Ružomberok – FN

<https://doi.org/10.54937/zs.2024.16.1.13-18>

Abstrakt

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

Kľúčové slová: Folikulový lymfóm. Histológia, morfológia. Imunofenotypizácia. Cytogenetika. Molekulárna biológia. , CAR-T terapia.

Abstract

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

Keywords: Follicular lymphoma. Histology. Morphology. Immunophenotyping. Cytogenetics. Molecular biology. CAR T-cell therapy.

Definícia folikulového lymfómu

Folikulový lymfóm (FL) je najčastejší indolentný B-bunkový nehodgkinovský lymfóm (NHL). Ide o heterogénnu patologickú jednotku, ktorá zahŕňa lymfoproliferatívne ochorenie odvodené z B buniek germinálneho centra (centrocytov i centroblastov). Folikulový lymfóm grade 3 b je zaradený medzi agresívne lymfómy [1].

Epidemiológia, etiológia folikulového lymfómu (FL)

Folikulový lymfóm je najčastejší histologický podtyp NHL, v Európe tvorí 35 % NHL. Ročná incidencia je 2,1 prípadov na 100 000 obyvateľov. FL sa vyskytuje bezpredikcie podľa pohľavia. Medián veku v dobe diagnózy je 60 rokov. Incidencia FL plynule vzrástá s vekom. Etiológia FL je neznáma a rizikové faktory sú sporné. V etiológii FL sa špekuluje o vplyve chemických látok (organických rozpúšťadiel). Naproti tomu neboli dokázané vplyv pôsobenia onkogénnych vírusov či radiácie. V poslednom čase sa za zásadnú v patogeneze FL považuje aberantná signalizácia prostredníctvom B-bunkového receptora (BCR) [2].

Klasifikácia folikulového lymfómu

- Folikulový lymfóm (systémový).
- Folikulový lymfóm u detí.
- Intrafolikulové neoplázie/*in situ* folikulový lymfóm.
- Duodenálny typ folikulového lymfómu [3, 4].

Patogenéza folikulového lymfómu

- Patogenéza FL nie je celkom objasnená.
- Centrocyty i centroblasty FL majú pôvod v B bunkách germinálneho centra.

- Podiel centroblastov zistených vo vzorke určuje stupeň nádoru, ktorý má terapeutické dôsledky (FL grade I-IIIb).
- Chromozómové zmeny, translokácie dlhého ramienka 18. chromozómu (lokusu onkogenu BCL-2) s chromozómami 14, 2 a 22 (lokusy génov imunoglobulínov), vedú k hyperexpresii BCL-2 a k následnej blokácii apoptózy.
- Samotná hyperexpresia BCL-2 nie je postačujúca k rozvoju FL, ale sú nutné ďalšie genetické zmeny (aberantné signalizácie) zahŕňajúce gény, ktoré regulujú modifikácie histónu, štruktúru chromatínu a génovú expresiu aj zmeny mikroprostredia FL [1].

Symptomatológia folikulového lymfómu

Klinické prejavy FL je možné rozdeliť na lokálne a celkové. Lokálne prejavy lymfómu sa odvíjajú od miesta manifestácie. Nodálne formy FL sa prejavujú ako lokalizovateľné, častejšie však generalizované nebolestivé zväčšenie uzlín – lymfadenomegalia. Jednotlivé uzliny môžu splývať a v extrémnych prípadoch vytvárať tzv. uzlinovú masu (objemný lymfóm – angl. bulk) zo zovretím veľkých nervovo cievnych zväzkov. Chorí s veľkou masou nádoru môžu mať ťažkosti vyplývajúce z útlaku ciev a dutých orgánov. Častým nálezzom pri pokročilých formách FL je hepatosplenomegalia a infiltrácia kostnej drene s následnou cytopéniou. Vzácnejšie sú primárne extranodálne formy FL, ktoré sa prejavujú podľa miesta svojho výskytu – najčastejšie ide o indolentné kožné formy tohto ochorenia. Systémové príznaky FL sú nešpecifické – najčastejšie ide o tzv. B-symptómy (úbytok hmotnosti o > 10 % za 6 mesiacov, nočné potenie a horúčky neinfekčného pôvodu) [2].

Klasifikácia folikulového lymfómu platí pre NHL lymfómy- staging Lugano 2014
Stagingový systém z Ann Arbor 1971 bol revidovaný na konferencii v Lugane 2014 pre primárne nodálne lymfómy.**Tabuľka 1 Klasifikácia Lugano 2014 [3, 4].**

Štadium	Uzlinové (nodálne) postihnutie	Extranodálne („E“) postihnutie
Limitované		
I	Postihnutie jednej uzliny alebo jednej skupiny uzlín	Jedno extranodálne postihnutie bez uzlinového postihnutia
II	Postihnutie dvoch alebo viacej uzlinových skupín na rovnakej strane bránice	Uzlinové postihnutie štátia I či II s limitovaným okolným extranodálnym postihnutím
II bulky	Štadium II (ako je uvedené vyššie) s „bulky“ chorobou	Neaplikuje sa
Pokročilé		
III	Postihnutie uzlín na oboch stranach bránice; postihnutie uzlín/y nad bránicou s postihnutím sleziny	Neaplikuje sa
IV	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 začiatiu terapie.
- K stanoveniu klinického štátia 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 štúdiach líší).

- Štadium je iba jedným z prognostických faktorov pre stratifikáciu chorých podľa rizika pred liečbou a pre výber liečby [3, 4].

Prognostické faktory folikulového lymfómu**Medzinárodný prognostický index pre folikulový lymfóm (FLIPI) (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)**

- Prognostické skóre doby prežitia, rizika transformácie v čase stanovenej diagnózy pre novo diagnostikované FL v ére „pred rituximabom“.
- Je relevantné i v ére imunochemoterapie, tj. liečby s rituximabom.
- Je možné ho použiť i v dobe prvého relapsu.
- Hodnotené faktory: vek > 60; LDH nad normu; Hb < 120 g/l; klinické štádium podľa Ann Arbor III-IV; počet postihnutých uzlinových oblastí > 4. (viď poznámka 1) [3, 4].

Tabuľka 2 Prognostické skóre FLIPI [4].

Riziková skupina	Skóre FLIPI	5ročné celkové prežitie (OS) %	10 ročné celkové prežitie (OS) %	Relativné riziko úmrtia
Nízke riziko	0-1	91	71	1,0
Stredné riziko	2	78	51	2,3
Vysoké riziko	3-5	52	36	4,3

Poznámka 1: Každá s vymenovaných je považovaná za jednu uzlinovú oblasť: krčná vľavo; krčná vpravo; axilárna vľavo; axilárna vpravo; mediastinálna (vrátane hilových, paratracheálnych, retrokrurálnych); mezenterická (vrátane celiackej, slezinnej, periportálnej); paraaortálne (vrátane spoločných ilických a vonkajších ilických); slabinná vľavo (vrátane stehennej); slabinná vpravo (vrátane stehennej); ostatné (vrátane epitrochleárnej, popliteálnej).

Medzinárodné prognostické skóre pre folikulový lymfóm 2 (FLIPI – 2)

- Prognostické skóre rizika progresie/relapsu a transformácie FL aplikované v čase začatia terapie u FL v ére imunochemoterapie s rituximabom.
- Hodnotené faktory: vek < 60; β_2 -mikroglobulin nad normu; Hb < 120 g/l; postihnutie kostnej drene; najväčší rozmer postihnutej uzliny ≥ 6 cm.

Tabuľka 3 Prognostické skóre FLIPI – 2 [4].

Riziková skupina	Skóre FLIPI -2	3 ročné prežite %	3 ročné PFS %	5 ročné PFS %
Nízke riziko	0-1	99	90,9	79,5
Stredné riziko	2	96	69,3	51,2
Vysoké riziko	3-5	84	51,3	18,8

Diferenciálna diagnostika folikulového lymfómu

- Reaktívna folikulová hyperplázia.
- MCL.
- DLBCL.
- MZL.
- Histologická transformácia do DLBCL [1].

Morfológia a histológia folikulového lymfómu

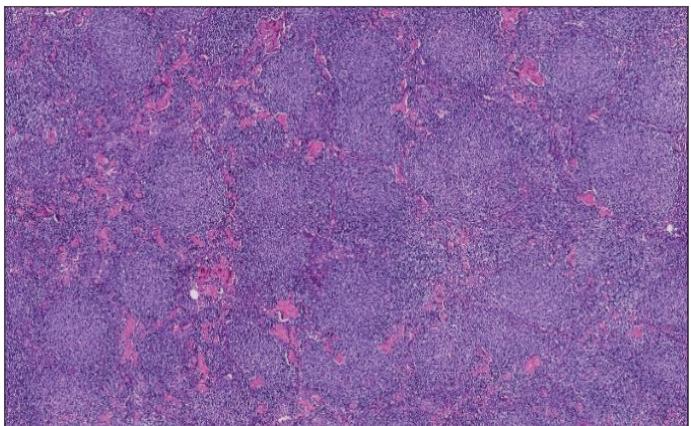
V periférnej krvi (PK) leukemických foriem ochorenia býva mierna leukocytóza, môže však byť i značná (až „stovkové“ hodnoty WBC). Neoplasticke lymfoidné bunky môžeme však nájsť i v prípade normálneho počtu leukocytov. Typické lymfoidné bunky FL sú **centrocyty** – malé (menšie než lymfocyty CLL), niekedy menšie ako erytrocyt. Majú veľmi vysoký N/C pomer. Jadro je guľaté, niekedy „hranaté“, často rozštiepené, niekedy tak hlboko, že je temer prepolené a má tvar kávového zrna. Chromatín je homogénne kondenzovaný, bez zreteľných nukleolov. Cytoplazma tvorí buď len veľmi úzky lem, alebo nie je temer zreteľná, okrem malého množstva v mieste rozštiepenia jadra. Zvlášť u agresívnejších foriem môžu byť prítomné i väčšie lymfoidné bunky s jemnejšou štruktúrou chromatínu či výslovne blastické lymfoidné elementy s nukleolmi – **centroblasty**. Avšak i u foriem folikulového lymfómu s vyšším histologickým gradientom a prevahou centroblastov pri histologickom vyšetrení často pri leukemizácii prevažujú v PK naopak práve centrocyty V prípade ľažejšej infiltrácie KD môže byť anémia, trombocytopénia, a/alebo neutropénia.

V aspiráte kostnej drene (KD) nachádzame často infiltráciu centrocytm (i pri normálnom náleze v PK), prípadne i centroblastami.

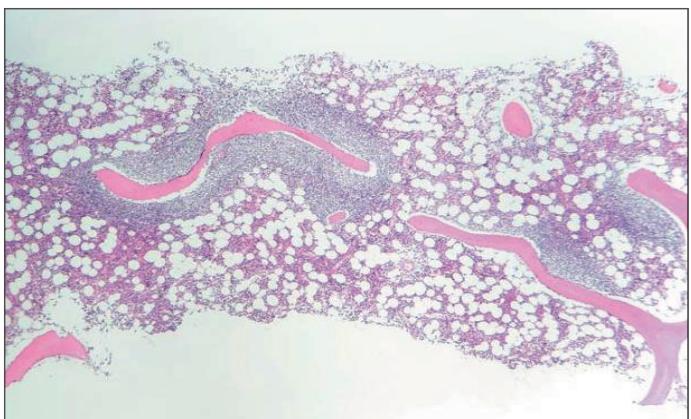
Histológia KD: Postihnutie kostnej dreny s preukazuje až pri 45 % prípadoch. Pre folikulárny lymfóm je typické paratrabekulárne postihnutie, často až „rukávovité“, spojené s retikulárной fibrotizáciou a hyperplasticou okolnou hematopoézou. Iné typy infiltrácie sú menej časté. Lymfóm je v dreni väčšinou zastúpený menšími až stredne veľkými centrocytm s menej výraznou prímesou väčších centroblastov, a to i prípadoch, že v uzline bol diagnostikovaný folikulárny lymfóm grade 3 (diskordantný obraz). Grade lymfómu nie je možné pri vyšetrení kostnej dreny preto spoľahlivo stanoviť. Rozsah nádorovej infiltrácie hodnotený počtom malých či veľkých infiltrátov v intertrabekulárnom priestore má prognostický význam. Imunohistologicky je nádor CD20 a CD79a pozitívny, pre centrofolikulárny pôvod svedčí expresia CD10 a BCL6, negatívny je CD5 a cyklín D1, expresia CD23 je variabilná, niekedy je možné dokázať CD43. Cytoplazmatická pozitivita BCL2 nie je pre FL špecifická, vyšetrenie preto nie je nutné indikovať [5].

Diagnostika folikulového lymfómu

- Diagnóza FL sa stanovuje imunohistochemickým vyšetrením reprezentatívneho biologického materiálu, obvykle extirpovanej lymfatickej uzliny, (imunofenotypové, biomolekulárne a cytogenetické vyšetrenie môže pomôcť pri diagnostických rozpakoch).
- **Imunofenotypový profil:** CD19⁺ (slabo), CD20⁺ (silno), CD10⁺ (slabo), CD38⁺ (slabo), CD79b⁺ (silno), CD31⁺ (slabo), CD39⁺ (slabo), CD49d⁺ (slabo), BCL-2⁺ (slabo), Ľahký reťazec κ alebo λ, ľažký reťazec δ, γ, μ. Variabilná expresia znakov CD24, CD27, CD95 [6, 7].
- U 85 % prípadoch FL je prítomná t(14;18) s expresiou BCL-2 (detektovateľnej PCR alebo FISH).
- U 5-15 % je prítomná expresia BCL-6 [8].

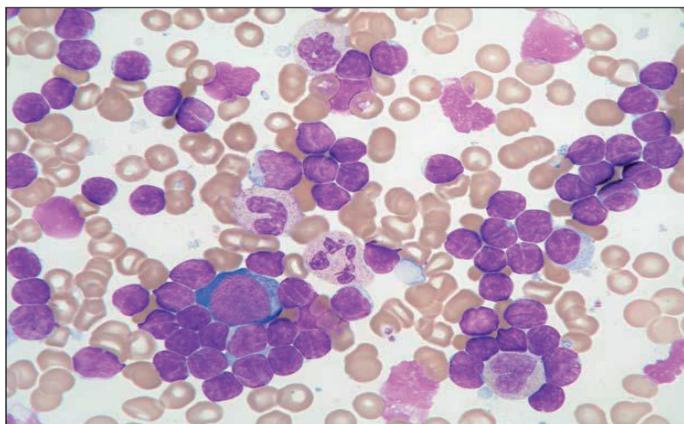


Obrázok 1 FL - uzlina infiltrovaná nádorovými bunkami [9].



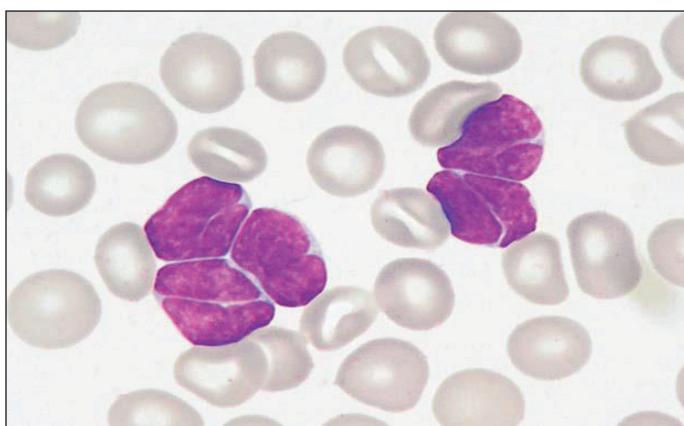
Obrázok 2 FL - trepanobiopsia [5].

V prehľade nápadné paratrabekulárne nádorové infiltráty, v centre okolo esovito prehnutého kostného trámca je infiltrát „rukávovitý“ [5].



Obrázok 3 FL - a. spirát KD [5].

Masívna infiltrácia malými lyfoidnými elementami typu centrocytov – s extrémne vysokým N/C pomerom, s okrúhlym, niekedy „hranatým“ jadrom, často so zreteľným zárezom či ryhou. Chromatin je kondenzovaný, bez zreteľných nukleolov, cytoplazma je zreteľná väčšinou v mieste zárezu. Normálna hematopoéza je potlačená – na obrázku sú proerytroblast, neutrofilný segment, dve tyčky a neskôr metamyelocyt. Celkom ojedinele sú prítomné rozpadajúce sa holé jadrá. [5].



Obrázok 4 FL - periférna krv [5].

Detail lymfómových buniek typu centrocytov, formou pripomínajúcej kávové zrná..

Liečba folikulového lymfómu

Liečebná stratégia u FL závisí na klinickom štádiu, *grade* FL a FLPI. Vzhľadom k tomu, že FL patrí medzi konvenčnou liečbou nevyliečiteľné ochorenie, sa liečba zameriava na zlepšenie kvality života, ovplyvnenie príznakov ochorenia a súčasne dosiahnutie čo najdlhšie trvajúcej remisie s čo najdlhším prežitím. Všeobecne je odporúčaná kombinovaná liečba – imunochemoterapia.

Liečba 1. línie chorých v klinickom štádiu I-II s nízkym rizikom

- základom je rádioterapia (tzv. *involved field* 24-36 Gy), ktorá má u niektorých chorých mutabilný potenciál;
- observácia u vybraných chorých (úplná excízia tumoru).

Liečba 1. línie chorých v klinickom štádiu I-II so stredným a vysokým rizikom

- chorí pod 65 rokov: 6-8x rituximab + 4-6x COP ± radioterapia + udržiavacia liečba rituximabom;
- chorí nad 65 rokov: 6-8x rituximab + 4-6x COP ± rádioterapia + udržiavacia liečba rituximabom.

Liečba 1. línie chorých v klinickom štádiu III-IV

- chorí s asymptomatickým FL nevyžadujú okamžitú liečbu, musia byť prísné sledovaní (strategia *watch and wait*);
- indikáciou k začiatu liečby je prítomnosť aspoň 1 z nasledujúcich kritérii (podľa GELF – *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* a BNLI – *British National Lymphoma Investigation*):
 - príznaky v dôsledku progresie alebo „bulky“ ochorenia;
 - zhoršenie funkcie orgánov v dôsledku progresie alebo „bulky“ ochorenia, napr. známky orgánovej kompresie;
 - prítomnosť „B“ príznakov;
 - prítomnosť symptomatického extranodálneho postihnutia, napr. výpotkov;
 - cytopénia spôsobená infiltráciou kostnej drene, autoimunitnou hemolytickou anémiou alebo trombocytopéniou alebo hypersplenizmus;
 - zjavná progresia ochorenia;
 - postihnutie ≥ 3 oblastí uzlín > 3 cm;
 - „bulky“ ochorenie > 7 cm;
 - klinicky významná splenomegália;
 - príanie chorého začať liečbu.

Liečebné možnosti v 1. linii

- Imunochemoterapia: rituximab / obinutuzumab + chemoterapia (CHOP, COP, bendamustin), pri dosiahnutí kompletnej alebo parciálnej remisie udržiavacia liečba rituximabom.
- U chorých s významnými komorbiditami (nie sú kandidáti na imunochemoterapiu) samostatná imunoterapia rituximabom (375 mg/m^2 á týždeň, celkom 4x).
- U chorých, ktorí netolerujú (napr. z dôvodu veku, funkčnej zdatnosti, toxicity liečby) žiadnu z vyššie uvedených: nízkodávkovaný chlorambucil, cyklofosfamid, rádioterapia (k lokálnej kontrole príznakov).

Liečebné možnosti v prípade relapsu a refraktérnych FL

- asi u 10 % chorých nie je dosiahnutá kompletívna remisia po 1. linii terapie;
- u asymptomatických chorých sledovanie do progresie vyžadujúcu liečbu;
- u symptomatických pacientov rozhodovanie podľa faktorov zo strany chorého (napr. funkčná zdatnosť, komorbidita), FL (napr. predchádzajúca liečba, čas relapsu) a liečebných cieľov;
- zaradenie do klinickej štúdie s novými liekmi alebo novými kombináciami liekov;
- imunochemoterapia: rituximab samostatný alebo v kombinácii s chemoterapiou (napr. opakovanie 1. liečebnej línie, „platinové režimy“: ESHAP, DHAP, bendamustin, FCM), eventuálne obinutuzumab +

- bendamustin u rituximab-refraktérnych FL;
- rádioimunoterapia (ibrutumomab tiuxetan);
- idelalisib;
- rádioterapia (k lokálnej kontrole príznakov);
- autológna transplantácia kostnej drene (tj. vysokodávkovaná chemoterapia s podporou periférnych krvotvorných buniek, prípravný režim BEAM);
- alogénna transplantácia kostnej drene (príbuzenská, nepríbuzenská).

Udržiavacia liečba rituximabom

- platí len pre FL po liečbe, ak je dosiahnutá CR alebo PR;
- režim: rituximab (dávka 375 mg/m²) každé 2 mesiace po dobu 2 rokov alebo do progresie/relapsu FL (ak nastane skôr) v 1. líniu, resp. každé 3 mesiace v ďalších líniach.

Špecifické situácie pre liečebné rozhodovanie

- FL grade IIIb (liečba zhodná s postupmi u DLBCL);
- FL v klinickom štádiu II – „bulky“ ochorenie (imunochemoterapia a/alebo rádioterapia);
- intrafolikulárne neoplázie (*in situ* FL, sledovanie);
- primárny črevný folikulárny lymfóm (sledovanie, rádioterapia, imunochemoterapia)
- primárny kožný lymfóm folikulového centra sa lieči postupmi pre primárne kožné lymfómy [1].

Možnosti liečby folikulového lymfómu bunkovou terapiou T-lymfocytmi s chimérickým antigénnym receptorom (CAR-T).

Folikulový lymfóm je možné liečiť i bunkovou terapiou CAR-T s chimérickým antigénnym receptorom. Tieto prípravky sa využívajú u dospelých pacientov, s relabujúcim alebo refraktérnym FL po dvoch, troch či viacerých líniach systémovej liečby. Na liečbu FL CAR-T bunkami sa používajú tieto prípravky: Axikabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta), Tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah). Liečba CAR-T bunkami sa vykonáva v akreditovaných pracoviskách. Je nielen medicínsky, ale i finančne a logisticky extrémne náročná. Z medicínskeho hľadiska je nutné počítať s vhodným pacientom pre tento výkon, náročné prípravu na výkon a jeho uskutočnenie. Po samotnom výkone je nutné predchádzať nežiadúcim účinkom. Medzi obávané nežiaduce účinky CAR-T bunkovej terapie patria: syndróm uvoľnenia cytokínov (cytokine release syndrome, CRS). Po podaní CAR-T lymfocytov dochádza k ich aktivácii, prihojeniu a expanzii. Výsledná žiadúca aktivácia imunitného systému však môže byť prehnaná. Najzávažnejšia, ale vzácná forma CRS býva syndróm aktivovaných makrofágov (macrophage activation syndrome, MAS), prejavujúci sa koagulopatiou, vzostupom ferritínu a hepatálnych testov a hemagocytózou. Druhým najčastejším špecifickým nežiadúcim účinkom je syndróm neurotoxicity (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ICANS), ktorý sa prejavuje miernymi poruchami koordinácie jemných pohybov, expresívou afáziou, poruchami pamäte, orientácie alebo počítania. Môže ale vúsiť do epileptických kŕčov, poruchy hrubej motoriky, opuchu mozgu či bezvedomia. Medzi dlhodobé nežiaduce účinky patrí hypogammaglobulinémia, ktorá je spôsobená potlačením normálnych B lymfocytov. Zanedbateľné nie sú ani infekčné

komplikácie: bakteriálne, vírusové, kvasinkové infekcie a mykózy. V priebehu prvého roka predstavujú nebezpečenstvo herpetické a respiračné vírusy a pneumocystová pneumónia. Najčastejším vedľajším účinkom je cytopénia (neutropénia, trombocytopenia, anémia), nielen v dôsledku lymfodeplečnej chemoterapie, ale i systémovej imunitnej odpovedi. Zatiaľ neboli zaznamenané sekundárne malignity. U viac ako polovice chorých dôjde k relapsu základného ochorenia, ktorého liečba je veľmi problematická. Zlyhanie CAR-T je spojené s veľmi nepriaznivou prognózou [10,11,12].

Priebeh a prognóza FL

- Folikulový lymfóm patrí v súčasnej dobe medzi nevyliečiteľné zhoubné ochorenia.
- Chorí s FL majú celkovo dobrú prognózu, u časti z nich je však prognóza menej priaznivá.
- U 70-85% chorých je FL v dobe diagnózy v klinickom štádiu III a IV.
- Chorí po obdobiah progresie/relapsu ochorenia dosahujú dlhotrvajúce úplné alebo čiastočné remisie.
- Chorí, ktorí nedosiahnu po liečbe ani parciálnu remisiu, sú považovaní za refraktérnych voči chemoterapii.
- Do prirodzeného priebehu FL patrí možná histologická transformácia do histologického podtypu vyššieho stupňa agresivity, ako je DLBCL (odhaduje sa na 1-3% ročne) [1].

Záver

Hoci folikulový lymfóm patrí medzi indolentné a v súčasnej dobe nevyliečiteľné malígne ochorenie, predsa je možné na základe včasnej laboratórnej diagnostiky pomôcť pacientovi k jeho lepšiemu zvládaniu. Základné pre diagnostiku FL je histologické vyšetrenie uzliny, ale nemenej podstatné sú i vyšetrenia trepanobiopsie, myelogramu, náteru periférnej krvi, imunofenotypizačné vyšetrenia, cytogenetické a molekulárno-genetické vyšetrenia. Dôležitú úlohu pri diagnostike FL zohrávajú i zobrazovacie vyšetrenia PET/CT, MR. Pri liečbe FL sme okrem už známych chemoterapeutických a imunochemoterapeutických režimov poukázali i na CAR-T bunkovú terapiu. CAR-T bunková terapia je nesmierne náročným medicínskym výkonom, je nádejou pre pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba, predsa však i táto prevratná liečba má svoje úskalia a limity.

Zoznam bibliografických odkazov

1. Vydra J, Novák J, Lauermannová M, et al. *Hematologie v kostce*. Praha: Mladá fronta; 2019.
2. Indrák K, et al. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Triton; 2014.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
4. 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>
5. Kačírková P, Campr V, et al. *Hematoonkologický atlas krve a kostní dřeně*. Praha: Grada Publishing; 2007.
6. 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.
7. Marinov I. *Průtoková cytometrie v klinické hematologii*. Praha: Triton; 2003.
8. Pospíšilová, Š. et al. *Molekulárni hematologie*. Praha: Galén; 2013.
9. Povýšil C, Šteiner I, et al. *Speciální patologie*. Praha: Galén; 2007.
10. Doubek M, Mayer J. *Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2023 Doporučení*. Nové Město nad Metují: České hematologické společnosti České lékařské společnosti ; 2023.
11. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28(2): 325-332.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0>
12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (Zuma-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(1): 91-103.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)

Kontakt:

PhDr. Ivan ONDRÁŠIK, PhD.
Klinika hematológie a transfuziológie
ÚVN SNP-FN Ružomberok
ul.gen. M. Vesela 21
034 26 Ružomberok
e-mail: ivan.ondrasik@gmail.com